

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT

CÀNCER DE MAMA D'ALT RISC
TRACTAMENT ADJUVANT AMB
ADRIAMICINA – CMF
ANÀLISI DELS FACTORS PRONÒSTICS

TESI DOCTORAL

AMADEU PELEGRÍ SARLÉ

Desembre 2005

A la Iolanda

A l'Alba, el Marcel i el Gerard

Als meus pares

AGRAÏMENTS

Al Dr. Joan Borràs, director del Servei d'Oncologia de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, director d'aquesta tesi, pel seu suport i dedicació durant tot el temps d'elaboració d'aquest projecte. Però sobretot, per donar-me llum en el coneixement oncològic i especialment en el càncer de mama.

Al Dr. Joan Josep Sirvent, cap del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, tutor d'aquesta tesi, pel seu ajut inestimable, sobretot en la part anatomopatològica.

A tots els membres del Servei d'Oncologia de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, actuals i antics companys, perquè seu és gran part d'aquest treball.

Al Dr. Agustí Barnadas, Dr. Juli Rifà, Dr. Miquel Gil i Dr. Agustí Escobedo, oncòlegs dels diferents hospitals que han participat entusiàsticament en el desenvolupament d'aquest estudi.

Al Sr. Alberto Amejide, estadístic de l'IRCIS, per la seva incansable dedicació en l'anàlisi estadístic d'aquest projecte.

A tots els professionals relacionats amb el càncer de mama: anatomopatòlegs, ginecòlegs, cirurgians, radiòlegs, epidemiòlegs, psicòlegs, infermeres i personal de secretaria; perquè aquesta tesi és fruit del treball diari encaminat a millorar l'assistència d'aquesta malaltia.

A totes les pacients amb càncer de mama, totes elles han fet i fan que la meua il·lusió sigui immensa. Especialment a l'Assumpció i la Pili.

A la meua família, als meus germans, a l'Amadeu i l'Elvira, la Francisca i la Teresa.

ABREVIACIONS

A : Adriamicina

CMF: Ciclofosfamida-metotrexat-fluorouracil

cm: Centímetres

EGFR: Receptor del factor de creixement epidèrmic

FAC: Fluorouracil-adriamicina-ciclofosfamida

FEC: Fluorouracil-epirubicina- ciclofosfamida

GH: Grau histològic

HER-2: Oncogèn HER-2/neu

HT: Hormonoteràpia

KM: Kaplan i Meier

N +: Ganglis positius

N 4+: Quatre o més ganglis afectes

NR: No reportat

QT: Quimioteràpia

RE : Receptors d'estrògens

RH: Receptors hormonals

RP: Receptors de progesterona

RT: Radioteràpia

SLLM: Supervivència lliure de malaltia

SG: Supervivència global

ÍNDEX

ÍNDIX GENERAL

1. Introducció	1
1.1. Epidemiologia del càncer de mama.....	2
1.2. Efecte de l'afectació ganglionar axil·lar en la història natural del càncer de mama	4
1.3. Factors pronòstics i predictius	5
1.3.1. Edat	6
1.3.2. Afectació ganglionar axil·lar	7
1.3.3. Mida tumoral	7
1.3.4. Grau histològic.....	8
1.3.5. Receptors d'estrògens i progesterona	9
1.3.6. Sobreexpressió de l'oncogèn HER-2.....	10
1.3.7. Amenorrea postquimioteràpia.....	12
1.3.8. Altres	13
1.4. Estadiatge	14
1.5. Tractaments	15
1.5.1. Cirurgia	15
1.5.2. Radioteràpia	15
1.5.3. Quimioteràpia	17
1.5.4. Hormonoteràpia.....	20
2. Justificació i objectius.....	22
2.1. Justificació.....	23
2.2. Objectius	25

3. Pacients i mètodes.....	26
3.1. Estructura del projecte	27
3.1.1. Disseny i desenvolupament.....	27
3.2. Mètodes.....	28
3.2.1. Centre de tractament	28
3.2.2. Gènere.....	28
3.2.3. Edat	28
3.2.4. Estudi ganglionar	28
3.2.5. Determinació mida tumoral.....	29
3.2.6. Determinació grau histològic.....	29
3.2.7. Determinació receptors d'estrògens	29
3.2.8. Determinació receptors progesterona.....	29
3.2.9. Determinació sobreexpressió d'HER-2.....	30
3.2.10. Estat menstrual.....	30
3.2.11. Determinació estat menstrual postquimioteràpia	30
3.2.12. Estudi d'extensió.....	31
3.2.13. Tractaments.....	31
3.2.13.1. Cirurgia	31
3.2.13.2. Radioteràpia.....	31
3.2.13.3. Quimioteràpia.....	32
3.2.13.4. Hormonoteràpia	33
3.2.13.5. Tractament de la recidiva.....	33
3.3. Estudi estadístic.....	33
3.3.1. Estadística descriptiva	34
3.3.2. Estadística inferencial.....	34
3.3.3. Estadística multivariable	34
3.3.4. Anàlisi de supervivència	35

4. Resultats	36
4.1. Població a estudi. Característiques clíniques	37
4.1.1. Centre de tractament	37
4.1.2. Gènere.....	38
4.1.3. Edat	38
4.1.4. Estat menstrual.....	38
4.2. Característiques histopatològiques.....	39
4.2.1. Nombre de ganglis afectes	39
4.2.2. Mida tumoral.....	39
4.2.3. Grau histològic.....	40
4.2.4. Receptors d'estrògens.....	41
4.2.5. Receptors de progesterona	41
4.2.6. Receptors hormonals.....	42
4.2.7. Sobreexpressió de l'oncogèn HER-2.....	42
4.3. Tractaments administrats.....	43
4.3.1. Cirurgia	43
4.3.2. Quimioteràpia	43
4.3.2.1. Compliment	43
4.3.2.2. Toxicitat.....	44
4.3.3. Radioteràpia	45
4.3.4. Tamoxifè.....	45
4.3.5. Amenorrea postquimioteràpia.....	45
4.4. Associacions entre els paràmetres estudiats.....	46
4.5. Anàlisi de la supervivència en el conjunt de pacients ...	47
4.5.1. Supervivència lliure de malaltia	47
4.5.2. Supervivència global.....	48

4.6. Anàlisi de l'influència de cada paràmetre en la supervivència. Anàlisi univariada.....	49
4.6.1. Supervivència lliure de malaltia	49
4.6.1.1. Centre.....	49
4.6.1.2. Edat	50
4.6.1.3. Nombre de ganglis.....	50
4.6.1.4. Mida tumoral.....	51
4.6.1.5. Grau histològic.....	52
4.6.1.6. Receptors d'estrògens.....	54
4.6.1.7. Receptors de progesterona	56
4.6.1.8. Receptors hormonals conjunts	57
4.6.1.9. Tractament amb tamoxifè	58
4.6.1.10. Sobreexpressió HER-2	59
4.6.1.11. Estat menstrual.....	60
4.6.1.12. Amenorrea.....	61
4.6.2. Supervivència global.	62
4.6.2.1. Centre.....	62
4.6.2.2. Edat	63
4.6.2.3. Nombre de ganglis.....	63
4.6.2.4. Mida tumoral.....	64
4.6.2.5. Grau histològic.....	66
4.6.2.6. Receptors d'estrògens.....	68
4.6.2.7. Receptors de progesterona	70
4.6.2.8. Receptors hormonals.....	71
4.6.2.9. Tractament amb tamoxifè	72
4.6.2.10. Sobreexpressió HER-2	73
4.6.2.11. Estat menstrual.....	74
4.6.2.12. Amenorrea.....	75

4.7. Anàlisi multivariada.....	76
4.7.1. Supervivència lliure de malaltia	76
4.7.2. Supervivència global.....	77
4.7.3. Anàlisi multivariada de la supervivència lliure de malaltia de les pacients premenopàusiques	77
4.7.4. Anàlisi multivariada de la supervivència global de les pacients premenopàusiques	78
5. Discussió	79
5.1. Discussió pacients i mètodes	82
5.1.1. Pacients.....	82
5.1.2. Discussió dels mètodes	84
5.1.2.1. Estudi ganglionar.....	84
5.1.2.2. Mida tumoral.....	84
5.1.2.3. Grau histològic	84
5.1.2.4. Receptors d'estrògens	85
5.1.2.5. Receptors de progesterona.....	86
5.1.2.6. Receptors d'estrògens i progesterona.....	86
5.1.2.7. Sobreexpressió HER-2	87
5.1.2.8. Amenorrea quimioinduïda	88
5.1.2.9. Estudi d'extensió	89
5.2. Discussió tractaments	89
5.2.1. Cirurgia	89
5.2.2. Radioteràpia	90
5.2.3. Quimioteràpia	91
5.2.4. Hormonoteràpia.....	93
5.2.5. Tractament de la recidiva	93
5.3. Discussió anàlisi de supervivència	94

5.4. Discussió resultats.....	94
5.4.1. Població a estudi	94
5.4.1.1. Edat.....	94
5.4.1.2. Estat menstrual	95
5.4.2. Paràmetres histopatològics.....	96
5.4.2.1. Nombre de ganglis afectes.....	96
5.4.2.2. Mida tumoral.....	97
5.4.2.3. Grau histològic	97
5.4.3. Factors biològics.....	98
5.4.3.1. Receptors d'estrògens	98
5.4.3.2. Receptors de progesterona.....	98
5.4.3.3. Sobreexpressió HER-2.....	99
5.4.4. Tractaments.....	99
5.4.4.1. Cirurgia.....	99
5.4.4.2. Quimioteràpia.....	99
5.4.4.3. Radioteràpia.....	103
5.4.4.4. Tamoxifè.....	104
5.4.5. Correlacions entre els paràmetres estudiats	105
5.4.5.1. Grau histològic i altres.....	105
5.4.5.2. HER-2 i altres.....	106
5.4.5.3. Receptors hormonals i altres.....	106
5.4.5.4. Amenorrea amb altres.....	106
5.4.5.5. Mida tumoral i nombre de ganglis afectes.....	107
5.4.6. Discussió resultats de supervivència.....	107
5.4.6.1. Supervivència lliure malaltia i supervivència global de tot el conjunt de pacients.....	109
5.4.6.2. Anàlisi Univariada.....	116
5.4.6.2.1. Centre.....	116
5.4.6.2.2. Edat	116
5.4.6.2.3. Nombre de ganglis afectes.....	117
5.4.6.2.4. Mida tumoral.....	118
5.4.6.2.5. Grau histològic.....	119
5.4.6.2.6. Receptors d'estrògens.....	121

5.4.6.2.7.	HER-2.....	122
5.4.6.2.8.	Estat menstrual.....	123
5.4.6.2.9.	Amenorrea.....	124
5.4.6.3.	Anàlisi multivariada	126
5.4.6.3.1.	Conjunt de pacients.....	127
5.4.6.3.2.	Premenopàusiques.....	128
6.	Conclusions.....	129
7.	Bibliografia	132

ÍNDIX DE TAULES

Taula I	Centre de tractament	37
Taula II	Edat de les pacients	38
Taula III	Estat menstrual a la inclusió	39
Taula IV	Nombre de ganglis axil·lars afectes	39
Taula V	Mida tumoral segons TNM.....	40
Taula VI	Grau histològic.....	40
Taula VII	Receptors d'estrògens.....	41
Taula VIII	Receptors de progesterona	41
Taula IX	Receptors hormonals.....	42
Taula X	Sobreexpressió d'HER-2	43
Taula XI	Ràtio de dosi de quimioteràpia	44
Taula XII	Toxicitat per quimioteràpia.....	44
Taula XIII	Tractament amb tamoxifè	45
Taula XIV	Amenorrea segons l'edat.....	46
Taula XV	Associacions significatives entre paràmetres	46
Taula XVI	Anàlisi multivariada de Cox per la SLLM	76
Taula XVII	Anàlisi multivariada de Cox per la SG	77
Taula XVIII	Anàlisi multivariada de Cox per la SLLM. Premenopàusiques.....	78
Taula XIX	Anàlisi multivariada de Cox per la SG. Premenopàusiques	78
Taula XX	Supervivència. Comparacions de resultats.....	115

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1.	Supervivència lliure de malaltia del conjunt de pacients	47
Figura 2.	Supervivència global del conjunt de pacients	48
Figura 3.	SLLM segons centre	49
Figura 4.	SLLM segons nombre de ganglis axil·lars afectes	50
Figura 5.	SLLM segons mida tumoral (pT1 vs pT2 vs pT3).....	51
Figura 6.	SLLM segons mida tumoral (pT 1 vs pT2 + pT3)	52
Figura 7.	SLLM segons grau histològic (I + II vs III)	53
Figura 8.	SLLM segons grau histològic (I vs II + III)	53
Figura 9.	SLLM segons RE (positius i desconeguts vs negatius)..	54
Figura 10.	SLLM segons RE (positius vs negatius).....	55
Figura 11.	SLLM segons RP	56
Figura 12.	SLLM segons RH	57
Figura 13.	SLLM segons tractament amb tamoxifè.....	58
Figura 14.	SLLM segons HER-2 (3+ vs la resta).....	59
Figura 15.	SLLM segons estat menstrual.....	60
Figura 16.	SLLM segons amenorrea.....	61
Figura 17.	SG segons centre	62
Figura 18.	SG segons nombre de ganglis axil·lars afectes	64
Figura 19.	SG segons mida tumoral (pT1 vs pT2 vs pT3).....	65
Figura 20.	SG segons mida tumoral (pT 1 vs pT2 + pT3)	65
Figura 21.	SG segons grau histològic (I + II vs III)	66
Figura 22.	SG segons grau histològic (I vs II + III)	67
Figura 23.	SG segons RE (positius vs negatius).....	68
Figura 24.	SG segons RE (positius i desconeguts vs negatius).....	69
Figura 25.	SG segons RP	70
Figura 26.	SG segons RH	71
Figura 27.	SG segons tractament amb tamoxifè	72
Figura 28.	SG segons HER-2 (3+ vs la resta).....	73
Figura 29.	SG segons estat menstrual.....	74
Figura 30.	SG segons amenorrea	75

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Epidemiologia del càncer de mama

El càncer de mama té un enorme impacte en la salut de la dona degut a la seva elevada incidència, mortalitat i prevalença. En els països occidentals és el càncer femení més freqüent.

Així, als Estats Units representa aproximadament un 32 % del total de càncers femenins (Jemal i cols, 2004). Aquest percentatge és molt similar a aquell que observa el Registre de Càncer de Tarragona durant el període 1993-97, amb un 33 % del total en dones i una taxa ajustada de 60.4 per 100.000 dones i any (Borràs J i cols, 2002). Aquesta incidència és inferior a la de nordamèrica i als països europeus més septentrionals, tot i que està augmentant significativament, tant en dones premenopàusiques com postmenopàusiques (Parkin, 2002).

Els factors de risc implicats en el càncer de mama es poden dividir en cinc grups fonamentals: història familiar o personal, exposició hormonal endògena i exògena, dietètics i estil de vida, història de lesions premalignes a la mama i exposició a carcinògens. Els factors hereditaris representen aproximadament entre un 5-10 % del total. L'impacte de cada factor etiològic en la seva carcinogènesis, tot i els ràpids avenços, es manté encara actualment amb moltes incògnites (Willet, 2004). Això dificulta enormement les estratègies de prevenció primària.

A Catalunya representa la primera causa de mort per càncer en les dones, a diferència d'alguns països on el càncer de pulmó ocupa el primer lloc (Borràs JM i cols, 2002).

La taxa de mortalitat està disminuint significativament a nordamèrica i a Europa en els darrers anys (Parkin, 2002).

També a Tarragona s'observa una millora en la supervivència als 5 anys entre els períodes 1985-89 i 1990-94. Així, es pot afirmar que s'ha passat d'un 66,7 % a un 75,9 % (Registre de Càncer de Tarragona, comunicació personal).

Aquesta millora en la mortalitat s'atribueix a la detecció precoç, fonamentalment mitjançant programes institucionals d'àmplia cobertura de la població, i a l'optimització dels tractaments multimodals emprats.

La cirurgia i la radioteràpia actuarien a nivell locorregional i la quimioteràpia i la hormonoteràpia a nivell general o sistèmic.

La seva utilització es decideix en funció de l'estadi de presentació junt amb altres factors pronòstics i predictius.

Els tractaments sistèmics adjuvants a la cirurgia s'han convertit en eines primordials en relació a la disminució del risc de recidiva i mort. L'evidència d'aquest fet ha estat àmpliament confirmada en una actualització recent de la metaanàlisi del grup d'Oxford, on s'analitza el paper de la quimioteràpia i l'hormonoteràpia adjuvant emprada en els estudis aleatoritzats dels darrers trenta anys (EBCTCG, 2005).

Amb un seguiment de quinze anys, s'observa una disminució del risc de recidiva d'un 25-30 % i un 10-20 % en el de mort.

A l'hora d'efectuar la indicació dels diferents tractaments, s'haurà de tenir en compte el balanç benefici-risc de cadascun d'ells de forma individualitzada en cada pacient.

L'estimació d'aquest risc, la predicció de l'efectivitat dels diferents tractaments i la previsió de possibles efectes adversos, es converteix, doncs, en una tasca d'enormes dimensions. La gran heterogeneïtat que defineix el comportament del càncer de mama dificultarà encara més aquesta tasca investigadora.

Aprofundir en el coneixement de la seva biologia, delimitant la implicació de cada factor pronòstic i predictiu de risc de recidiva i mort, permetrà seguir millorant la seva curabilitat amb la menor morbiditat possible.

Hem volgut estudiar, amb la major profunditat possible, tots aquests paràmetres esmentats en el grup específic de pacients potencialment curables però amb un alt risc de recidiva i mort. Aquest elevat risc vindria determinat, fonamentalment, per l'extensa afectació ganglionar axil·lar observada en el moment de la cirurgia.

La proporció de càncers diagnosticats amb afectació axil·lar es troba en disminució com a conseqüència de la implementació de programes de diagnòstic precoç.

No obstant això, en el període 1996-97 es varen diagnosticar a la província de Tarragona un 16,7 % de pacients amb 4 o més ganglis axil·lars afectes (Registre de Càncer de Tarragona, comunicació personal).

1.2. Efecte de l'afectació ganglionar axil·lar en la història natural del càncer de mama.

El pronòstic del càncer de mama està influenciat, entre d'altres factors, pel nombre de ganglis axil·lars afectes. A major nombre de nodes infiltrats, major és la taxa de recidiva i mort (Ries i cols, 2003). Així se n'han definit tres grups principals: de 1 a 3, 4 a 9 i 10 o més, amb corbes de supervivència que presenten clares diferències en la majoria de les sèries publicades (Hilsenbeck i cols, 1998). Aquest clar pitjor pronòstic del subgrup de pacients amb quatre o més ganglis afectes, fa que la possible repercussió sobre els anys de vida potencials perduts sigui major en proporció a la seva incidència en el global de pacients.

Això fa que petites millores en l'efectivitat dels tractaments d'aquests pacients es puguin traduir en millores molt més significatives, tal com demostra l'aplicació del programa Adjuvant! a l'hora d'efectuar estimacions de recidiva i mort, amb o sense tractament complementari a la cirurgia. (Ravdin i cols, 2001).

Diversos estudis aleatoritzats alerten sobre l'observació que un mateix tractament adjuvant experimental pot tenir efectes diferents en funció del nombre de ganglis afectes (Levine i cols, 2005; Martin i cols, 2005). Aquesta observació es podria

traduir, no només una major extensió de la malaltia, sinó també en l'existència d'uns trets biològics específics.

Un estudi mostra com el grau d'afectació axil·lar tindria implicacions pronòstiques fins i tot després de la recidiva; suggerint –d'aquesta manera- que el nombre de nodes infiltrats traduiria no només un fet cronològic sinó també un perfil biològic (Jatoi i cols, 1999).

Aquests trets biològics estarien lògicament determinats pel perfil genètic d'aquests tumors. Tot i això, la identificació i concreció de la rellevància de cada gen implicat no serà probablement un camí fàcil i ràpid (Sorlie i cols, 2003; Sotiriou i cols, 2003). Diversos estudis indiquen que, fins i tot després de la identificació d'un grup de gens amb capacitat pronòstica independent, la afectació ganglionar axil·lar segueix aportant informació pronòstica addicional (Van de Vijver i cols, 2002; Espinosa i cols, 2005).

La darrera edició del TNM sobre càncer de mama incorpora l'estratificació per nombre de ganglis axil·lars afectes, per tal de millorar la seva capacitat pronòstica (Sobin i Wittekind, 2002). Un estudi recent avala aquestes modificacions (Woodward i cols, 2003), les quals, de fet, ja eren abastament conegudes.

La disminució dràstica i a curt termini de la proporció de pacients amb afectació ganglionar axil·lar extensa no es preveu possible. Els tumors amb capacitat per metastatitzar precoçment són difícils de diagnosticar en la fase subclínica, alhora que la prevenció primària sembla encara lluny d'aconseguir-se.

Així doncs, aprofundir en l'estudi d'aquest subgrup de pacients amb extensa afectació axil·lar i alt risc de recidiva es fa del tot justificat i necessari.

1.3. Factors pronòstics i predictius

Establir un pronòstic i seleccionar el millor tractament constitueix la pedra angular de l'abordatge del càncer de mama. Els factors pronòstic ens informen del risc de

recidiva d'una pacient i els factors predictius ens ajuden a seleccionar la teràpia més efectiva per reduir aquest risc. Alguns factors poden tenir característiques pronòstiques i predictives alhora, com per exemple la sobreexpressió de HER-2/neu (Ragaz, 2004).

Actualment s'ha definit clarament el paper d'alguns factors que estan associats a la recidiva i la supervivència, anomenats factors pronòstics. Els factors predictius en canvi, estarien relacionats amb la resposta o no a determinades teràpies.

Pel que fa a l'estudi de l'efectivitat d'una determinada teràpia és, doncs, necessari, analitzar l'impacte que hi poden tenir els factors pronòstics i predictius rellevants, els ja coneguts i aquells que podrien ser-ho. Recentment, en la Conferència de Consens de St. Gallen van ser definits els factors que han de ser considerats com a significativament independents (Goldhirsch i cols,2005).

1.3.1. Edat

La influència de l'edat en el moment del diagnòstic, quant al pronòstic del càncer de mama, és encara controvertida.

Els tumors originats en pacients menors de 35 anys s'associen a característiques histològiques adverses: alt grau histològic, permeació vascular i limfàtica, receptors negatius. No obstant, en els estudis que analitzen específicament el subgrup de pacients menors de 35 anys s'observa que el diagnòstic en una edat primerenca comporta un pronòstic advers, independent de tots els altres factors rellevants (Nixon i cols,1994). Així, en la Conferència de Consens de St Gallen 2005, l'edat inferior a 35 anys segueix considerant-se un factor pronòstic advers (Goldhirsch i cols, 2005).

1.3.2. Afectació ganglionar axil·lar

La presència o absència de ganglis axil·lars infiltrats, així com el nombre de ganglis afectes en cas que n'hi hagi, s'esdevé el factor pronòstic més potent en el càncer de mama (Chang i Hilsenbeck, 2004). Fins i tot, quan s'analitza el perfil genètic, l'afectació ganglionar axil·lar manté una significació pronòstica independent en un estudi recent espanyol (Espinosa i cols, 2005).

El nombre d'adenopaties afectes influeix sobre la proporció de pacients que presenten recaigudes locoregionals (Retch i cols, 1999). Aquestes taxes poden ser millorades amb l'aplicació de tractament radioteràpic sobre les àrees de risc, tal com demostren dos estudis aleatoritzats (Overgaard i cols, 1997; Ragaz i cols, 1997) .

La nova edició del TNM publicada així ho reflecteix, separant els tumors amb afectació ganglionar axil·lar en tres grups: 1 a 3, de 4 a 9 i 10 o més. Un estudi recent (Woodward i cols, 2003) valida aquesta necessària nova categorització del TNM en funció del nombre de ganglis afectes.

1.3.3. Mida tumoral

La mida tumoral afegeix valor pronòstic independent a l'afectació ganglionar axil·lar, sobretot en ganglis negatius, tot i ser dos variables relacionades (Carter i cols, 1989; Ries i cols, 2003; Hilsenbeck i cols, 1998). La consideració conjunta de l'estat ganglionar i la mida tumoral milloren la precisió pronòstica (Rosen i cols, 1989; Michaelson i cols, 2002).

En les pacients amb ganglis afectes i tractades amb quimioteràpia adjuvant, la mida tumoral segueix aportant informació pronòstica independent segons diversos estudis comparatius (Bonadonna i cols, 2004; Gianni i cols, 2005).

1.3.4. Grau histològic

Les característiques histològiques del tumor primari s'han mostrat predictives del risc de recidiva a distància. El grau histològic és una mesura de la diferenciació d'aquest tumor primari. La agrupació en tres categories segons el sistema Scarff-Bloom-Richardson (SBR) és el més emprat (Bloom i Richardson, 1957). Valora tres característiques tumorals: el nivell de diferenciació, l'extensió del pleomorfisme i el nombre de mitosi.

La modificació proposada per Elston i Ellis (MSBR) intenta millorar la capacitat pronòstica, sobretot del grup intermig del grau SBR (Elston i Ellis, 1991).

Això ha permès millorar la concordança entre els patòlegs a l'hora de la determinar el grau histològic (Dalton i cols, 1994).

La majoria dels estudis actuals certifiquen el valor del grau histològic com a factor pronòstic independent (Page i cols, 2001; Simpson i cols 2000; Olivotto i cols, 2005) i algun d'ells també com a factor predictiu de resposta als tractaments sistèmics preoperatoris (Ellis i cols, 2001; Fisher i cols, 2002).

Diversos estudis avalen el grau histològic com a paràmetre d'avaluació de la proliferació cel·lular, ja que s'observa una relació directa entre el GH i la proliferació, tant si es mesura amb citometria de flux (Fase S) com per immunohistoquímia (Ki-67) (Wenger i Clark,1998; Chang i Hilsenbeck, 2004, Urruticoechea i cols, 2005). Aquests dos mètodes de mesura de la proliferació cel·lular no han mostrat una significació pronòstica independent en la majoria dels estudis reportats, alhora que presenten dificultats tècniques que dificulten la seva reproduïbilitat. De fet, en la darrera reunió de consens sobre càncer de mama de St Gallen 2005 no han estat inclosos com a factors pronòstics independents (Goldhirsch i cols, 2005) .

1.3.5. Receptors d'estrògens i de progesterona

Els receptors hormonals, d'estrògens i progesterona, tenen una utilitat consolidada en el tractament del càncer de mama. El seu valor predictiu de resposta als diferents tractaments hormonals està totalment reconegut i avalat pels nombrosos estudis prospectius en malaltia avançada, adjuvant i neoadjuvant (Elledge i Allred, 2004; EBCTCG, 1998, Smith i cols, 2005).

El seu valor pronòstic en pacients que no reben tractament hormonal és limitat, amb un diferencial d'aproximadament un 5-10% en el risc de recidiva entre receptors positius i negatius (Fisher i cols, 1988). Aquest diferencial sembla que disminueix fins a desaparèixer amb el temps de seguiment (Hilsenbeck i cols, 1998).

La presència del RP indica generalment que el RE no només és present sinó també funcionant. El seu paper com a factor pronòstic és, així, controvertit. Hi ha estudis discordants, en els quals es considera que té probablement un pes dèbil quant a pronòstic. Quan s'analitzen per separat els dos tipus de receptors, la positivitat dels receptors de progesterona es mostra com a factor independent de la supervivència en diversos estudis. Probablement reflecteixen una superior probabilitat de resposta a l'hormonoteràpia en el moment de la recidiva (Fabian i Kimler, 2005).

La positivitat dels receptors hormonals està inversament relacionada amb l'índex de proliferació cel·lular i a la vegada amb el grau histològic (Wenger i cols, 1993; Sirvent i cols, 1994).

El receptor estrogènic representa el paradigma del marcador predictiu de resposta. La seva absència prediu la no resposta al tractament hormonal en el càncer de mama, tant avançat com adjuvant (EBCTCG, 2005). La resposta al tractament està influenciada pel nivell de positivitat del RE (Gelber i Goldhirsch, 2005). Així a major positivitat major resposta.

No obstant, en una part important dels tumors amb RE positius no s'observa una resposta d'inici o posteriorment, probablement per l'adquisició de resistències a l'hormonoteràpia. Existeixen evidències creixents de que aquesta resposta estaria en gran part mediatitzada per la via dels factors de creixement EGFR-HER (Elledge i Allred, 2004).

S'ha observat en algun estudi que el RP pot augmentar la capacitat predictiva del RE en el tractament adjuvant (Bardou i cols, 2003).

Recentment s'està potenciant el paper predictiu de resposta dels RH, no només a l'hormonoteràpia adjuvant, sinó també a la quimioteràpia. En una anàlisi de diversos estudis adjuvants dels grups cooperatius nord-americans s'observa que l'efectivitat dels tractaments adjuvants està clarament influenciat pels RE. De fet es comprova que les pacients amb RE positius no es beneficien significativament del tractament quimioteràpic administrat. (Albain i cols, 2004; Berry i cols, 2004).

1.3.6. Sobreexpressió de l'oncogèn HER-2

Els receptors dels factors de creixement tipus I inclouen la família Erb-B (HER), els quals estan constituïts per 4 receptors transmembrana tirosin quinasa: Erb-B1/EGFR (HER-1), Erb-B2/neu (HER-2), Erb-B3 (HER-3) i Erb-B4 (HER-4). El domini extracel·lular del tipus 1, 3 i 4 interaccionen amb lligams coneguts i específics. No es coneixen els del HER-2, encara que pot ser activat per qualsevol dels lligams de la família HER.

El EGFR (HER-1) està sobreexpressat en un 35-60%. El seu paper ha estat analitzat en múltiples estudis, avaluats conjuntament per Fox en una metaanàlisi de més de 3000 pacients on el seu valor pronòstic o predictiu no s'estableix com a independent (Fox i cols, 1994).

El gen HER-2/neu està localitzat al cromosoma 17q21. La seva transcripció produeix a una proteïna de membrana de 185 kd, la qual actua com un factor de creixement epidèrmic amb activitat tirosín-quinasa. Les mutacions d'aquest gen

comporten la seva ampliació, la qual provoca un augment de l'expressió de la proteïna que codifica. Aquest fet s'observa entre un 10-34% dels càncer de mama, segons els estudis (Ragaz, 2004).

En estudis previs s'ha demostrat una bona correlació entre l'ampliació i la sobreexpressió. La majoria dels estudis que analitzen un gran volum de tumors ho fan avaluant la sobreexpressió de la proteïna a través de l'estudi immunohistoquímic (Ragaz, 2004).

Molt estudis han demostrat un impacte negatiu de la sobreexpressió en el pronòstic de les pacients amb ganglis positius. En canvi, en el grup de ganglis negatius es manté controvertit. (Slamon i cols, 1987; Ragaz, 2004).

La sobreexpressió de HER-2 s'associa també amb altres factors adversos com el grau histològic 3 i la negativitat als RH (Konecky i cols, 2003).

El seu valor predictiu, ha estat estudiat en també en front a la quimioteràpia i també en front a l'hormonoteràpia adjuvant.

Molts estudis apunten, encara que sense homogeneïtat, que la sobreexpressió de HER-2 provocaria una inefectivitat de la quimioteràpia amb CMF i que el benefici dels tractaments amb antraciclins en front a CMF es trobarien limitats al subgrup de pacients amb aquesta sobreexpressió (Gusterson i cols, 1992; Thor i cols, 1998; Berry i cols, 2000). Cap dels estudis ho analitza de forma prospectiva, i a això s'hi afegeix la variabilitat secundària en les diferents tècniques immunohistoquímiques i mètodes de mesura (Sledge, 2001; Ragaz, 2004).

Un estudi italià analitza el valor de la sobreexpressió del HER-2 segons s'utilitzi CMF o CMF seguit d'Adriamicina en el tractament adjuvant de les pacients amb afectació d'un a tres ganglis axil·lars (Moliterni i cols, 2004). Així, es mostra un benefici del tractament amb adriamicina exclusivament en el grup de pacients amb HER-2 positiu.

Cap estudi publicat fins a l'actualitat ha analitzat el paper de l'estatus del HER-2 en el subgrup de pacients amb tres o més ganglis afectes i tractats amb l'esquema seqüencial adriamicina seguit de CMF.

S'ha suggerit també que l'estatus de l'HER-2 pot predir la resposta a la l'hormonoteràpia. Alguns estudis mostren com la supervivència lliure de recidiva del subgrup de pacients amb tumors tractats amb tamoxifè, els quals expressen positivitats als receptors hormonals i a HER-2 és inferior a la dels HER-2 negatius (De Placido i cols, 1998). D'altres no mostren aquesta clara relació (Ragaz, 2004).

El mateix passa amb l'hormonoteràpia ablativa, on s'observen clares discrepàncies entre els pocs estudis publicats. Un estudi recent de Love i altres col·laboradors apunta que la possible resistència al tamoxifè de les pacients amb HER-2 positiu pot ser revertida mitjançant la supressió ovàrica adjuvant en les pacients premenopàusiques (Love i cols, 2003). És lògic pensar que les interaccions entre la via del RE i el HER-2 són molt intenses i estretes (Dowssett i cols, 2005).

Es fa doncs necessària, en qualsevol anàlisi de l'eficàcia d'una teràpia adjuvant la inclusió de l'estatus del HER-2 en l'anàlisi dels factors pronòstic i predictius implicats (Ross i cols, 2003). De fet, la darrera Conferència de Consens a St. Gallen 2005 així ho considera (Goldhirsch i cols, 2005).

1.3.7. Amenorrea postquimioteràpia

En molt pocs estudis l'amenorrea secundària a la quimioteràpia adjuvant s'esdevé un factor pronòstic independent en les pacients premenopàusiques. No obstant, la majoria d'aquests estudis no reuneixen les característiques òptimes per a la seva avaluació: insuficient nombre de malalts, no estratificació per positivitats o negativitats dels receptors hormonals, variabilitat en els criteris de definició d'amenorrea i, sobretot, manca d'estudis prospectius que ho avaluïn (Del Mastro i cols, 1997).

Anàlisis retrospectives i anàlisis de subgrups no previstos suggereixen que en les pacients més joves i que presenten receptors hormonals positius, la no adquisició d'amenorrea després del tractament citostàtic adjuvant pot suposar un factor advers pel que fa a la supervivència (Aebi i cols, 2000; Davidson i cols, 2005). Un estudi recent, el qual analitza els estudis adjuvants del grup francès conclou que l'amenorrea postquimioteràpia en premenopàusiques afegeix informació pronòstica addicional (Borde i cols, 2003).

Es fa doncs recomanable incloure l'amenorrea dins l'estudi de factors pronòstic, sobretot quan el règim quimioteràpic analitzat provoca una proporció d'amenorrea, especialment en pacients joves, superior a altres règims més utilitzats com ara CMF, AC o FAC/ FEC.

1.3.8. Altres

La permeació vascular i limfàtica no s'esdevé un factor independent en les pacients amb extensa afectació ganglionar axil·lar en la majoria d'estudis. Tot i que pot considerar-se d'utilitat la invasió vascular peritumoral en pacients amb ganglis negatius (Chia i cols, 2004; Chang i Hilsenbeck, 2004; Goldhirsch i cols, 2005).

Alteracions en el gen supressor p53 tampoc han estat acceptats com a factors amb suficient informació pronòstica o predictiva (Chang i Hilsenbeck, 2004; Goldhirsch i cols, 2005).

L'estudi de la fracció de proliferació no s'ha mostrat com un factor independent en la majoria d'estudis. Dificultats en la reproductibilitat han contribuït a aquest fet (Chang i Hilsenbeck, 2004; Goldhirsch i cols, 2005).

La identificació de micrometàstasi al moll de l'os no s'ha esdevingut tampoc un paràmetre amb valor afegit, fonamentalment pels seus resultats discordants entre els diferents estudis (Chang i Hilsenbeck, 2004; Goldhirsch i cols, 2005), tot i que

una metaanàlisi recent sí que en justificaria la seva consideració (Braun i cols, 2005).

La identificació de perfils genètics de mal pronòstic o de predicció de resposta als diferents tractaments representa una de les àrees de major projecció (Van de Vijver i cols, 2002; Van't Veer i cols, 2005; Paik i cols, 2004). En l'actualitat però s'ha de considerar encara una àrea de recerca, tal com s'ha consensuat a St. Gallen 2005 (Goldhirsch i cols, 2005).

Així doncs, els factors pronòstics i predictius que s'han inclòs en l'anàlisi univariada i multivariada, per tal d'establir el seu impacte en la efectivitat del tractament adjuvant amb A → CMF, han estat aquells que s'han considerat més rellevants segons l'evidència clínica prèvia.

1.4. Estadiatge

L'estadiatge d'un tumor implica l'agrupació de pacients d'acord amb l'extensió de la malaltia. La seva utilitat radica en ajudar a l'elecció d'un tractament per a cada pacient, estimar el pronòstic i poder establir comparacions entre pacients i estudis. Pot basar-se en aspectes clínics o patològics i utilitza el sistema TNM, on la T indicaria mida tumoral, la N l'estat dels ganglis regionals i la M metàstasi.

Actualment s'utilitza la sisena edició, actualitzada des de gener de 2003 (Sobin i Wittekind, 2002).

L'estadiatge tumoral s'ha basat doncs, principalment en un model anatòmic, el TNM. De fet, l'última revisió inclou fonamentalment canvis anatòmics. No obstant, molts autors aboguen per introduir ben aviat factors biològics com el grau histològic, la proliferació cel·lular, la sobreexpressió d'HER-2 o els RE, els quals no només poden definir risc de recidiva, sinó que també poden predir els beneficis dels tractaments (Winer i cols, 2005).

1.5. Tractaments

1.5.1 Cirurgia

El tractament del càncer de mama ha canviat substancialment en els darrers cent anys, reflectint així els canvis en el coneixement de la biologia del càncer i també la millora en el diagnòstic i tractament. El tractament quirúrgic ha estat una de les modalitats que ha sofert aquests canvis. Així, ha estat abandonada la cirurgia extensa tipus Halstead substituïnt-se per la mastectomia radical modificada.

Posteriorment, l'observació que cirurgies més extenses no reduïen substancialment la incidència de metàstasi (Fisher i cols, 2002), el diagnòstic de tumors d'inferior mida i l'eficàcia de la radioteràpia, van propiciar l'inici d'estudis, els quals van establir el tractament conservador (Morris i cols, 1997), fins al punt d'arribar a considerar-se el tractament quirúrgic d'elecció, a excepció dels casos amb una contraindicació absoluta.

1.5.2 . Radioteràpia

El tractament radioteràpic complementari a la cirurgia conservadora sobre la mama s'esdevé un tractament obligat a partir dels set estudis prospectius publicats, recopilats recentment en una metaanàlisi (Vinh-Hung i Verschraegen, 2004).

El tractament radioteràpic adjuvant en el grup de pacients amb extensa afectació ganglionar axil·lar redueix l'alt risc, entre un 10 i un 30 %, de recidiva locorregional i probablement també augmenta la supervivència específica per càncer (EBCTCG,1995). De fet les guies de consens recomanen la seva utilització en tumors amb 4 o més ganglis afectes i en T3 i T4 (Retch i cols, 2001; OncoGuia de mama, 2003).

La manera d'integrar el tractament radioteràpic amb el quimioteràpic només ha estat estudiada en estudis clínics dins el tractament conservador. En general

l'administració de forma seqüencial, primer la QT i després la RT sembla l'estratègia millor tolerada i la que pot oferir més beneficis (Whelan, 2005). No obstant els majors beneficis en la recidiva locorregional semblen observar-se en tractaments simultanis amb quimioteràpia tipus CMF (Lara-Jiménez i cols, 1991; Overgaard i cols, 1997; Ragaz i cols, 2005). L'inici de la RT segons una metaanàlisi publicada per Whelan hauria de començar no més tard de 6 mesos (Whelan i cols, 2000), encara que alguns estudis retrospectius i l'anàlisi de l'assaig CALGB 9344 no ho confirmen (Sartor i cols, 2005) .

Dades recents també avalen la utilització simultània de la RT i el tamoxifè adjuvant (Pierce i cols, 2005; Harris i cols, 2005).

La integració dels tractaments quimioteràpic i radioteràpic adjuvant en les pacients objectiu del nostre estudi, es va basar en les dades d'evidència vigents en el moment d'inici de l'estudi:

1. Recomanació de no simultaneïtat de la quimioteràpia amb antraciclins i la radioteràpia.
2. No retardar excessivament l'inici de la radioteràpia
3. Si fos possible combinar part del tractament quimioteràpic amb la radioteràpia.

L'administració de la radioteràpia després dels quatre cicles d'adriamicina i de forma simultània amb CMF, aconseguia aquesta desitjada integració.

S'ha de recordar que en l'estudi original de Bonadonna amb A→CMF (Buzzoni i cols, 1991), la radioteràpia només s'administrava quan s'havia practicat la cirurgia conservadora i mai sobre les àrees ganglionars o sobre la paret toràcica després d'una mastectomia. De fet, la constatació en aquest estudi que una important proporció de recidives observades eren objectivades en la zona supraclavicular homolateral, va fer que, recolzat per altres estudis publicats, s'incloguessin les àrees regionals en la planificació global del tractament radioteràpic.

1.5.3. Quimioteràpia

Diversos estudis aleatoritzats i metaanàlisis han demostrat, de forma concloent, el benefici del tractament sistèmic amb quimioteràpia pel que fa a la supervivència de les pacients amb càncer de mama. Aquest benefici és proporcional al risc de recidiva i per tant superior en les pacients amb ganglis positius (EBCTCG, 2005).

S'observa que la poliquimioteràpia és superior a la monoteràpia. La seva durada òptima seria entre 4 i 6 mesos. No obstant, diversos estudis suggereixen un benefici de tractaments més llargs, especialment els seqüencials, en pacients d'alt risc de recidiva (Perloff i cols, 1996; Henderson i cols, 2003; Weiss i cols, 2003).

Els règims amb antraciclina aporten un benefici addicional al tractament amb CMF, el qual és proporcional al risc de recidiva i per tant més evident de forma absoluta en el grup de pacients amb ganglis positius (EBCTCG, 2005).

La incorporació d'antraciclina pot fer-se també emprant un règim seqüencial, administrant-la primer en monoteràpia i després aplicant la poliquimioteràpia clàssica amb CMF (Buzzoni i cols, 1991). El benefici d'aquesta estratègia ha estat recentment confirmat per l'estudi britànic NEAT incloent més de 2000 pacients (Poole i cols, 2003) i refrendada en front a un esquema d'altres dosis amb suport hematològic en l'estudi Anglocèltic I (Leonard i cols, 2004).

També s'ha observat en estudis previs en malaltia avançada (Zambetti i cols, 1997) i en tractament preoperatori (Gianni i cols, 2002) que l'addició de CMF a l'adriamicina afegeix un percentatge important addicional de respostes.

El paper de l'escalada de dosis, amb o sense suport hematopoiètic ha estat estudiat per més d'una dotzena d'estudis. Es pot concloure que l'escalada de dosis no proporciona un augment de la supervivència global i sí un increment en la morbimortalitat (Hortobagyi i cols, 2004). En canvi sí que s'han demostrat pitjors resultats amb dosis subòptimes (Wood i cols, 1994).

El paper dels taxans en el tractament adjuvant del càncer de mama ha estat i és motiu d'intensa recerca clínica.

L'estudi CALGB 9344 (Henderson i cols, 2003) i l'estudi NSABP B-28 (Mamounas i cols, 2005), els quals comparen un esquema convencional com AC amb adriamicina i ciclofosfamida, amb un esquema seqüencial on s'afegeix el paclitaxel, mostren beneficis en la recidiva però només un d'ells en la mortalitat.

En els estudis del grup CALGB, aquest benefici està restringit a les pacients amb RE negatius (Berry i cols, 2004).

L'estudi del grup BCIRG compara FAC amb un esquema que inclou taxotere, adriamicina i ciclofosfamida (TAC), mostrant un benefici tant en recidiva com en supervivència (Martin i cols, 2005). Aquest benefici no arriba, però, a la significació en el grup de pacients amb 4 o més ganglis afectes, amb estratificació prèvia prevista.

Recentment l'estudi NSABP B-27 afegeix més dubtes sobre el benefici del docetaxel en un estudi de QT preoperatòria, ja que no s'observen beneficis en la supervivència lliure de malaltia i la supervivència global amb l'addició de taxans, excepte per al subgrup de pacients que obtenen una resposta completa patològica (Bear i cols, 2004).

També recentment, l'estudi francès PACS 01 mostra resultats divergents en funció de l'edat en un estudi que compara FEC per sis cicles en front a un esquema seqüencial amb tres cicles de FEC seguit de tres cicles de docetaxel. Només en les pacients postmenopàusiques el benefici obtingut amb l'esquema seqüencial és significatiu (Roché i cols, 2004).

Dos estudis comparatius directes entre l'esquema A → CMF i combinacions amb taxans han estat reportats molt recentment. L'estudi ECTO (Gianni i cols, 2005) i un estudi cooperatiu grec (Fountzillas i cols, 2005), investiguen l'addició de paclitaxel sense que s'observin diferències significatives en la supervivència en

cap d'ells, encara que sí que se n'observen en la supervivència lliure de progressió en l'estudi ECTO.

Es podria concloure que l'addició dels taxans en el moment actual afegiria un modest però significatiu benefici en front a les combinacions testades en el conjunt de pacients amb ganglis positius (Hamilton i Hortobagyi, 2005). Aquest benefici, però, no és òptim en el grup de pacients amb extensa infiltració nodal.

La comparació de combinacions de caire simultani o seqüencial encetada pels investigadors que van dissenyar l'esquema que és objectiu del nostre estudi, segueix encara sent motiu de controvèrsia. L'administració seqüencial persegueix el desideràtum teòric d'administrar les dosis plenes dels citostàtics amb el menor temps possible i per tant amb major densitat de dosi (Norton i Simon, 1986).

La comparació més nítida entre un esquema seqüencial i un de simultani es va fer dins l'estudi SWOG 9313, on es comparava AC x 6 cicles en front a A x 4 seguit de ciclofosfamida (Haskell i cols, 2002) sense que s'observessin diferències significatives tot i que sí que s'observava major toxicitat en l'esquema seqüencial.

Altres estudis han demostrat que en molt poques ocasions la associació dosi-resposta és lineal (Wood i cols, 1994; Fisher i cols, 1997; Fisher i cols, 1999). En el cas de la dosi d'adriamicina, l'estudi CALGB 9344 no mostra cap benefici de la dosi de 75 o 90 mg/m² en front a 60 mg/m². No obstant, les dues dosis més grans es van administrar separatament en tres dies consecutius, a diferència de quan s'utilitza en monoteràpia en dosi única administrada en bolus. Aquest fet no s'ha considerat rellevant pels investigadors d'aquest estudi en les conclusions finals, tot i que existirien dades per tenir-ho en compte.

La densitat de dosi ha estat avaluada també per l'estudi CALGB 9741, en el qual amb un disseny 2 x 2 factorial es testa el paper de la seqüència i la densitat de dosi. Val a dir que els quatre esquemes emprats són, en part, seqüencials (antraciclina seguit de paclitaxel). Els resultats preliminars amb 3 anys de seguiment mostren una avantatge dels tractaments cada 2 setmanes per contra dels de tres (Citron i cols, 2003).

L'estudi del grup cooperatiu grec compara de fet dos esquemes amb alta densitat de dosi i seqüencials, sense que s'observin diferències amb l'addició de paclitaxel a un esquema quinzenal de A → CMF, excepte en el subgrup de pacients amb RE negatius (Fountzillas i cols, 2005).

Els òptims resultats als 20 anys de seguiment del tractament amb A → CMF recentment comunicats per Bonadonna (Bonadonna i cols, 2004), recolzen més encara la vigència d'aquest "vell" però probablement efectiu esquema adjuvant.

Així doncs, podem concloure encara actualment, que cap estudi ha demostrat, a partir de comparacions directes e indirectes, una clara superioritat en termes de benefici-toxicitat d'algun esquema adjuvant en front a A → CMF en el grup de pacients amb quatre o més ganglis afectes.

A partir d'aquests arguments, vam considerar del tot necessari mesurar el benefici de l'esquema A → CMF a nivell assistencial, especialment quan s'ha d'integrar en un règim multimodal amb radioteràpia i hormonoteràpia. També a la vegada vam creure obligat determinar el grau d'influència de cada factor histològic, biològic o clínic en els resultats finals.

1.5.4. Hormonoteràpia

El tractament hormonal complementari amb tamoxifè s'esdevingué un tractament efectiu al reduir la taxa de recidives i mort. Es va observar primer en les pacients postmenopaúsiques a partir dels primers estudis prospectius i la primera metaanàlisi publicada (EBCTCG, 1992). Posteriorment es demostra també la seva eficàcia en les pacients premenopaúsiques i es confirma que el seu benefici estaria confinat dins el grup de pacients amb RH positius (EBCTCG, 1998).

Donat que quan es va iniciar el present estudi, l'any 1992, la utilització del tamoxifè en pacients premenopaúsiques no estava establerta, moltes dones premenopaúsiques no el van rebre, tot i tenir receptors hormonals positius.

L'administració seqüencial del tamoxifè, després de la quimioteràpia, era en aquells moments la pràctica habitual en el nostre medi, fonamentalment per evitar toxicitats afegides del tractament simultani (Levine i cols, 1994). Dos estudis recents suggereixen que el tractament simultani pot ser perjudicial per la recidiva de les pacients (Albain i cols, 2002; Picó i cols, 2004).

L'ablació ovàrica proporciona beneficis similars als esquemes quimioteràpics sense antraciclins, segons la metaanàlisi que ho analitza (EBCTCG, 1996). L'addició de la supressió ovàrica a la quimioteràpia en pacients premenopàusiques no aportava beneficis clarament demostrats durant el desenvolupament de l'estudi i per això, no va ser utilitzat. No obstant, la interacció entre la supressió estrogènica quimioinduïda i l'efectivitat dels tractaments sistèmics sí que serà motiu d'anàlisi en el nostre treball.

2. Justificació i Objectius

2.1. Justificació

El càncer de mama amb afectació ganglionar axil·lar extensa (>3 N+) presenta un elevat risc de recidiva. Els tractaments complementaris a la cirurgia, proporcionen una disminució significativa d'aquest risc.

La inclusió d'antraciclins en els règims de quimioteràpia complementària constitueix la millor opció actual a partir de les dades d'estudis comparatius i de les metaanàlisis recents. No obstant, el règim òptim segueix sense estar definit.

A partir de la publicació per Bonadonna de l'esquema seqüencial adriamicina seguit de CMF (Bonadonna i cols, 1995), molts centres van adoptar aquest règim com a tractament adjuvant estàndard de les pacients amb més de tres ganglis axil·lars afectes.

Dos estudis prospectius comparatius britànics, estudis NEAT i Angloceltic I, recolzen la seva superioritat en eficàcia o en tolerància en front a un esquema estàndard o un esquema mieloablatiu (Poole i cols, 2003; Leonard i cols, 2004).

El mateix grup anglocèltic publica la seva experiència d'aquesta combinació en pacients no incloses en assaig clínic, observant, d'aquesta manera, resultats comparables o millors als diferents règims de tractaments adjuvants reportats fins a l'actualitat (Cameron i cols, 2002).

Els esquemes d'altres dosis de quimioteràpia no han demostrat fins a l'actualitat un clar benefici en les pacients d'alt risc de recidiva. La inclusió de taxans en el tractament adjuvant sembla que pot oferir un benefici no clarament definit, però amb una evidència del tot insuficient en el subgrup de pacients amb extensa infiltració nodal.

Així doncs, totes les experiències publicades, tant les investigacionals com les assistencials, avalen la combinació A→CMF com un dels millors tractaments per a aquest subgrup de pacients.

Avaluar aquests resultats en un estudi prospectiu, multistitucional, tractant de forma consecutiva pacients diagnosticades de càncer de mama en estadis II amb afectació ganglionar axil·lar de més de tres ganglis i sense la selecció inherent a un assaig clínic, s'esdevé com l'objectiu de partida d'aquest treball.

És necessari prosseguir la investigació clínica en aquest subgrup de pacients, ja que tot i que la seva proporció dins del conjunt global està disminuint pels efectes del diagnòstic precoç, el seu elevat risc de recidiva justifica la necessitat d'una constant recerca.

És per això que a partir d'una cohort de pacients tractada de forma homogènia i amb un seguiment prospectiu i de llarga durada, hem pretès estudiar de forma exhaustiva els principals factors pronòstics i predictius, tan clínics com histològics o biològics, que hi puguin estar implicats.

Els resultats obtinguts podrien generar hipòtesis de treball de cara a futurs estudis prospectius, si pot ser comparatius, dissenyats específicament per a aquest subgrup de pacients (Yamauchi i cols, 2001).

El fet constatat que hi podrien existir diferències importants en l'efectivitat d'un tractament en funció del nombre de ganglis afectes, obliga a desenvolupar estratègies de recerca clínica dirigides a cada subgrup específic (Piccart, 2005).

2.2. Objectius

1. Determinar l'eficàcia, a partir de l'anàlisi de la supervivència lliure de malaltia i supervivència global, de l'esquema quimioteràpic adriamicina seguit de CMF (A → CMF) com a tractament adjuvant d'una cohort de pacients afectes de càncer de mama d'alt risc, definit com afectació de més de tres ganglis axil·lars, de forma no selectiva i homogènia .
2. Determinar l'aplicabilitat, quant a compliment i toxicitat, d'aquest esquema adjuvant A → CMF, combinat amb el tractament radioteràpic i hormonoteràpic, en règim assistencial i multi-institucional.
3. Confirmar a través d'aquest estudi si la administració de la pauta de quimioteràpia adjuvant A → CMF de forma combinada amb al radioteràpia, podria considerar-se un tractament estàndard recomanable en el grup de pacients amb extensa afectació ganglionar axil·lar.
4. Avaluar la influència dels principals factors clínics, histològics o biològics sobre la supervivència i la recidiva en aquest grup de pacients d'alt risc tractades totes amb el mateix esquema quimioteràpic adjuvant. S'han considerat en l'estudi l'edat, l'estat menstrual, la mida tumoral, el nombre de ganglis axil·lars afectes, el grau histològic, els receptors d'estrògens i progesterona, la sobreexpressió del l'oncogèn c-erbB-2 i l'amenorrea.
5. Determinar específicament si la sobreexpressió de l'oncogèn c-erbB-2 afecta l'eficàcia de l'esquema A → CMF, mesurant la seva influència sobre la recidiva i mort.
6. Determinar específicament si el desenvolupament d'amenorrea postquimioteràpia té influència independent sobre la recidiva i mort.
7. Determinar específicament si la positivitat o negativitat dels RH té influència independent sobre la recidiva i mort.

3. Pacients i mètodes

3. 1. Estructura del projecte

3.1.1. Disseny i desenvolupament

A partir de la publicació dels resultats favorables del règim de quimioteràpia adjuvant A → CMF l'any 1991 per Buzzoni, els quatre hospitals següents: Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona i Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca, vam instaurar aquest esquema com a tractament assistencial protocolitzat per als pacients amb afectació de més de tres ganglis axil·lars i sense evidència de metàstasi.

A partir de Novembre de 1992 s'inicia la inclusió de pacients de forma progressiva pels diferents centres en una base de dades pròpia de cada un d'ells. A partir de 1996 es constitueix una base de dades centralitzada a l'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus.

La inclusió de pacients finalitza al març de 1997 amb 163 pacients. A partir d'aquí es completen totes les dades recollides fins aleshores i s'inicia un seguiment prospectiu amb actualitzacions periòdiques.

L'any 1998 s'efectua la primera anàlisi de supervivència (Pelegrí i cols, 1998)

L'any 2002 s'efectua la segona anàlisi amb una mitjana de seguiment de 5 anys (Rifà i cols, 2002).

L'any 2003 es realitza la determinació centralitzada de la sobreexpressió de l'oncògen HER-2 i s'efectua l'anàlisi multivariada juntament amb els altres factors pronòstics.

El primer trimestre de 2004 s'actualitza el seguiment i la toxicitat a llarg termini, analitzant els resultats amb un seguiment d'uns 7 anys. Aquests resultats seran els que constituïran la part principal d'aquest estudi.

3.2. Mètodes

3.2.1. Centre de tractament

Les pacients incloses en l'estudi van ser diagnosticades i tractades quirúrgicament en les àrees de referència oncològica de quatre institucions: l'Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat , l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i l'Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca. L'Hospital Universitari Sant Joan de Reus va rebre pacients tractades quirúrgicament en l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Hospital Sta. Tecla de Tarragona, Hospital Verge de la Cinta de Tortosa, Hospital Pius de Valls i Hospital de Mora d'Ebre entre altres.

3.2.2. Gènere

Tots els malalts inclosos van ser de gènere femení.

3.2.3. Edat

S'hi podien incloure pacients majors d'edat sense límit d'edat, excepte per les limitacions secundàries a la comorbiditat associada.

3.2.4. Estudi ganglionar

Es determinava si existia o no invasió ganglionar, el nombre de ganglis afectats, el nombre total de ganglis aïllats i si existia fixació entre ells o afectació del greix periganglionar. Es va assignar el pN segons el TNM de la classificació UICC de 1989.

3.2.5. Determinació de la mida tumoral

Es va mesurar l'eix major del tumor en mm. Pel que fa als casos amb extens component intraductal es mesurava tan sols el diàmetre del component infiltrant.

La categorització del pT es va fer segons la classificació TNM de la UICC de 1989, la qual es detalla a continuació: pT1 tumor de 2 cm o menys, pT2 tumor entre 2 i 5 cm, pT3 tumor de més de 5 cm, pT4a extensió a paret toràcica, pT4b afectació de pell, pT4c si apareixen les dues característiques anteriors, pT4d carcinoma inflamatori.

3.2.6. Determinació del grau histològic

El grau histològic es va determinar segons el mètode de Scarff-Bloom-Richardson (Bloom i Richardson, 1957), amb la modificació proposada per Elston (Elston i Ellis, 1991), la qual s'obté amb els paràmetres d'atípia nuclear, nombre de mitosis i formació de túbuls.

3.2.7. Determinació dels receptors d'estrògens

La valoració dels receptors d'estrògens s'efectua mitjançant tècniques de immunohistoquímia en la majoria dels casos. La seva positivitat s'estableix segons els criteris vigents en el moment del diagnòstic. La tècnica immunohistoquímica per la seva determinació es descriu amb detall a la publicació de Sirvent i altres col·laboradors (Sirvent i cols, 1994).

3.2.8. Determinació dels receptors de progesterona

Igualment, s'utilitzen tècniques d'immunohistoquímia en la majoria dels casos i amb els mateixos criteris de positivitat. La tècnica immunohistoquímica per la seva

determinació es descriu amb detall a la publicació de Sirvent i col·laboradors (Sirvent i cols, 1994).

3.2.9. Determinació de la sobreexpressió de HER-2

S'efectua la determinació majoritàriament de forma centralitzada i utilitzant el mateix mètode (Herceptest) per totes les determinacions, donat que és l'únic mètode aprovat per la FDA en el moment de l'avaluació. Aquest mètode ha estat àmpliament validat per estudis de correlació amb altres procediments (Bartlett i cols, 2003), publicació on es descriu amb detall la tècnica emprada.

Donat que es tracta d'un estudi devaluació pronòstica on no s'utilitza trastuzumab com a tractament, s'ha considerat com a positius aquells tumors amb un resultat 3+ al Herceptest. Tots els altres es consideren negatius.

3.2.10. Estat menstrual

L'estat menstrual va ser avaluat en el moment previ a l'inici de la quimioteràpia. Podien ser incloses tan pacients pre com postmenopàusiques

3.2.11. Determinació de l'estat menstrual postquimioteràpia

Abans d'iniciar la quimioteràpia s'avalua l'estat menstrual. També s'avalua després de finalitzar-la i passats dotze mesos. Es considera amenorrea definitiva la seva persistència en l'avaluació als dotze mesos; llavors es considera amenorrea permanent.

3.2.12. Estudi d'extensió

Després de la confirmació de l'afectació ganglionar de més de tres ganglis axil·lars, s'efectuava un estudi amb anàlisi de sang amb bioquímica i hematologia completa, Rx de tòrax, gammagrafia òssia (majoria dels casos) i estudi abdominal amb Ecografia o TAC. Altres estudis són considerats opcionals i a criteri de cada centre.

3.2.13. Tractaments

3.2.13.1. Cirurgia

La cirurgia efectuada es va efectuar segons les recomanacions vigents de cada centre en el moment del diagnòstic. Podia ser de tipus radical, mastectomia radical modificada amb buidament ganglionar axil·lar; o conservadora, tumorectomia i buidament ganglionar axil·lar.

3.2.13.2. Radioteràpia

La radioteràpia adjuvant a la cirurgia conservadora inclou el tractament sobre el volum mamari i àrees ganglionars. La radioteràpia postmastectomia s'efectua sobre la paret i àrees ganglionars.

Les dosis de tractament oscil·len entre 46-50 Gy i una sobreimpressió de 10-20 Gy sobre el llit tumoral en la cirurgia conservadora. Es va efectuar una sobreimpressió en cas d' extensió ganglionar extracapsular,

La radioteràpia es va iniciar majoritàriament després de finalitzar els quatre cicles de adriamicina i simultàniament amb el CMF.

3.2.13.3. Quimioteràpia

El tractament quimioteràpic administrat va ser el dissenyat per l'Institut de Milà i el que es va emprar en l'assaig de Buzonni (Buzonni i cols, 1991), el qual consisteix amb aplicar quatre cicles de adriamicina en monoteràpia seguit de vuit cicles de la combinació CMF (ciclofosfamida, metotrexat i fluorouracil).

Adriamicina: 75 mg/m² en bolus endovenós cada 3 setmanes i per 4 cicles cada 21 dies.

CMF: ciclofosfamida 600mg/m², metotrexat 40 mg/m² i 5-fluorouracil 600 mg/m², tots en bolus endovenós cada 3 setmanes i per 8 cicles.

En un centre es va utilitzar la variant de CMF cada 28 dies i per sis cicles, administrant tots els fàrmacs dia 1 i 8 del cicle.

La constatació en l'estudi NEAT (Rea i cols, 2004) de la igualtat d'eficàcia de les dues pautes de CMF, cada tres o cada quatre setmanes, valida l'anàlisi conjunta efectuada en el nostre estudi.

L'inici del tractament va ser en gairebé tots els casos entre la tercera i sisena setmana després de la cirurgia.

Les modificacions de dosi atenent les toxicitats observades, així com els retards en l'administració de la quimioteràpia, van ser a criteri de l'oncòleg i seguint les recomanacions establertes en cada centre.

No es van utilitzar factors de creixement de granulocits de forma profilàctica.

La determinació i monitorització de la funció cardíaca va practicar-se també a criteri del metge encarregat.

3.2.13.4. Hormonoteràpia

Van rebre tamoxifè la majoria de pacients postmenopàusiques amb RH positius i només algunes pacients premenopàusiques amb RH positius, degut al fet que en el moment de la indicació del tractament, l'hormonoteràpia amb tamoxifè en premenopàusiques no es considerava una indicació establerta.

En cas d'indicar-se, aquesta començava al finalitzar la quimioteràpia i tenia la duració de cinc anys. Cap pacient ha rebut tractament amb inhibidors de l'aromatasa.

3.2.13.5. Tractament de la recidiva

Les pacients que han sofert una recidiva han estat tractades segons les directrius de cada centre i en funció de les guies clíniques de cada moment.

El tipus tractament d'aquestes recidives pot haver variat en el temps. No obstant, no creiem que això hagi influït significativament en l'anàlisi de la supervivència ni tampoc que hagi dificultat o impedit comparacions indirectes amb altres estudis.

3.3. Estudi estadístic

Les dades de les pacients incloses en l'estudi van ser emmagatzemades en una base de dades informàtica. Totes les dades han estat analitzades utilitzant el paquet estadístic Statistical Package for Social Sciences (SPSS Incl, Chicago IL. Versió 11.0). Primer s'ha efectuat l'anàlisi descriptiva i després l'estadística inferencial.

3.3.1. Estadística descriptiva

Les variables quantitatives determinades han estat la mitjana, la mediana, la desviació típica, el màxim i el mínim. Les variables qualitatives han estat descrites amb les freqüències absolutes i relatives de cada categoria.

Les corbes actuàries i les medianes dels estudis actuàries s'han calculat mitjançant la tècnica de Kaplan i Meier (K-M) (Kaplan i Meier, 1958), que estima, de manera acumulada, la probabilitat de sobreviure basant-se en els casos en els quals es produeix la mort i en aquells que es troben a risc en cada moment.

3.3.2.. Estadística inferencial

La relació entre dues variables qualitatives s'ha estudiat mitjançant el test χ^2 per a taules de contingències, amb l'aplicació del test exacte de Fisher per a taules 2 x 2

La comparació entre dues variables quantitatives s'ha realitzat mitjançant el test de Student-Fisher per a variables que compleixen l'assumpció de normalitat o el test U de Mann-Withney en cas contrari.

3.3.3. Estadística multivariable

L'estadística multivariable permet analitzar les interrelacions d'un conjunt de variables.

Model de riscos proporcionals de Cox

El model de riscos proporcionals de Cox avalua l'associació d'un conjunt de variables predictores, les quals anomenem factors pronòstics, sobre la variable dependent, la qual és el temps de supervivència. Això permet identificar les variables o factors pronòstics significativament relacionats amb el temps de

supervivència i calcular les estimacions indicadores de l'efecte de cada variable sobre la supervivència.

3.3.4. Anàlisi de supervivència

L'anàlisi de supervivència permet descriure l'evolució d'un grup de pacients des d'un estadi inicial fins un estat final. Estima la probabilitat que un subjecte de la mostra estudiada estigui lliure de malaltia –supervivència lliure de malaltia (SLLM)- o viu –supervivència global (SG)- al cap d'un temps i des del moment del diagnòstic de la malaltia.

La probabilitat de supervivència es va analitzar mitjançant l'estimació actuarial de Kaplan-Meier (Kaplan i Meier, 1958). Per la comparació entre corbes de supervivència es va emprar la prova de Mantel-Haenszel o Logrank Test (Peto i Peto, 1972), la qual permet estudiar l'efecte d'una variable independent categòrica sobre el temps lliure de recaiguda o sobre la supervivència.

La SLLM considera com a succés per a la seva anàlisi la recidiva i la mort per qualsevol causa.

La SG considera com successos tant la mort per càncer de mama com la mort per qualsevol altra causa.

4. Resultats

4.1 Població a estudi. Característiques clíniques

Un total de 163 dones identificades de forma consecutiva i sense criteris de selecció preestablerts addicionals, excepte els requisits mínims necessaris habituals alhora d'efectuar tractament adjuvant amb quimioteràpia, van ser incloses en les respectives bases de dades de cada centre, centralitzades en una única a partir de 1996. Aquesta centralització ha permès que gran part de l'estudi s'hagi fet de forma prospectiva, independent i centralitzada.

L'anàlisi s'ha fet amb criteris d'intenció de tractar. És a dir, totes les pacients registrades han estat incloses en l'anàlisi, independentment que s'hagi produït una recidiva o mort en curs de tractament.

El seguiment s'ha desenvolupat segons els criteris de cada centre. Majoritàriament en visites cada 6 mesos durant els primers 5 anys i després anualment. Només l'exploració física i les mamografies es consideren obligatòries, de manera que altres estudis es consideren com a opcionals.

4.1.1. Centre de tractament

Totes les pacients varen ser tractades en quatre centres amb proporcions de pacients incloses molt similars (Taula I).

Taula I. Centre de tractament

CENTRE DE TRACTAMENT	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%)
ICO Bellvitge	47	29
H. U. Sant Joan de Reus	44	26
H. Son Dureta de Palma	39	24
H.U. Germans Trias de Badalona	33	21

4.1.2. Gènere

Tots els casos inclosos, 163 (100 %) van ser dones. Els pacients de gènere masculí van ser exclosos de l'estudi.

4.1.3. Edat

L'edat de les pacients presentava una distribució normal (test de Kolmogorov-Smirnov no significatiu). La mitjana va ser de 51 anys amb una edat mínima i màxima de 21 i 74 anys, respectivament.

La proporció de pacients en cada grup d'edat es pot observar en la següent taula.

Taula II. Edat de les pacients

EDAT (ANYS)	PERCENTATGE (%)
< 40	11.5
40-49	27.5
50-59	37.5
60-69	21.9
> 70	2.6

4.1.4. Estat menstrual

En el moment de la inclusió, 74 pacients tenien un estatus menstrual de premenopausa (47%) i 84 (53%) de postmenopausa (Taula III).

L'estat menstrual es va revalorar després de la quimioteràpia per tal d'identificar les pacients que van desenvolupar una menopausa relacionada amb el tractament quimioteràpic anomenada amenorrea quimioinduída. Seguint els criteris estàndard

internacionals, es va considerar com amenorrea postquimioteràpia definitiva un període sense menstruació mínim de 12 mesos.

Taula III. Estat menstrual en el moment de la inclusió

ESTAT MENSTRUAL	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%)
Premenopausa	74	47
Postmenopausa	84	53
Desconegut	5	

4.2. Característiques histopatològiques

4.2.1. Nombre de ganglis afectes

La mitjana de ganglis axil·lars afectes va ser de 8, dels quals 47 pacients (29%) tenien 10 o més d'infiltrats, la resta –és adir- 115 pacients (71%) en tenien de 4 a 9 d'afectes (Taula IV).

Taula IV. Nombre de ganglis axil·lars afectes

NOMBRE GANGLIS AFECTES	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%)
4 a 9	115	71
10 o més	47	29

4.2.2. Mida tumoral

La mida tumoral patològica és coneguda en 160 casos, amb una mitjana de 34 mm. La distribució de grandàries atén a la subdivisió del TNM, tal com es mostra en la taula V.

Taula V. Mida tumoral segons TNM

MIDA PATOLÒGICA	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%)
pT1 (fins a 2 cm.)	35	22
pT2 (més de 2 cm i fins a 5 cm)	86	54
pT3 (més de 5 cm)	26	16
pT4	14	11
PTx (desconegut)	3	

També s'ha efectuat una divisió en dos grups, fins a 2 cm o més de 2 cm com a punt de tall, per tal d'avaluar com una variable categòrica pel que fa a la seva influència en la supervivència. Així un 22 % del total tindrien una mida de 2 o menys cm.

4.2.3 Grau histològic

La distribució del nombre de casos en funció del grau histològic tumoral es mostra en la taula VI. Observem que fins a un 50 % dels coneguts presenten un grau histològic III.

Taula VI. Grau histològic

GRAU HISTOLÒGIC	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%) DELS CONEGUTS
I	13	9
II	60	41
III	74	50
Desconeguts	16	

4.2.4 Receptors d'estrògens

Les proporcions de positivitat o negativitat del receptors d'estrògens determinats en el tumor es poden veure en la taula VII. Només un 14% del total no han pogut ser determinats.

Taula VII. Receptors d'estrògens

RECEPTORS ESTRÒGENS	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%) (CONEGUTS)
Positiu	84	60
Negatiu	56	40
Desconeguts	23	

4.2.5. Receptors de progesterona

La taula VIII mostra la distribució dels seus valors, observant així un percentatge de negativitat major respecte als receptors d'estrògens. També s'observa un petit increment del percentatge de no determinats.

Taula VIII. Receptors de progesterona

RECEPTORS PROGESTERONA	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%) (CONEGUTS)
Positiu	63	50
Negatiu	63	50
Desconeguts	37	

4.2.6. Receptors hormonals

També s'ha utilitzat la variable receptors hormonals com a paràmetre de valoració conjunta dels RE i RP (Taula IX):

Taula IX. Receptors hormonals

RECEPTORS D'ESTRÒGENS / PROGESTERONA	PERCENTATGE (%) (CONEGUTS)
RE i/o RP positius	60
Premenopàusiques	54
Postmenopàusiques	67
RE i RP negatius	40
Premenopàusiques	46
Postmenopàusiques	33

4.2.7. Sobreexpressió de l'oncogèn HER-2

Els resultats de la determinació immunohistoquímica mitjançant el mètode Herceptest es mostren dins la taula X. En un percentatge del 39% no ha estat possible la seva determinació, fonamentalment per la no disponibilitat del tumor emmagatzemat o per qüestions tècniques, sempre de caràcter aleatori. Creiem, doncs, que la proporció de receptors determinats és suficient per tal que puguin ser avaluats ja que, l'esmentada proporció, no va ser sotmesa a factors no aleatoris.

Un 20% dels tumors expressen positivitats 3+ en l'Herceptest, els quals seran els que considerarem com a positius a l'hora de l'avaluació categòrica del paper de la sobreexpressió de l'HER-2 sobre la supervivència i la seva relació amb els altres

factors analitzats. Donat el petit percentatge de resultat 2+, no s'ha considerat rellevant efectuar la tècnica FISH en l'anàlisi actual.

Taula X. Sobreexpressió d'HER-2

HER-2 SCORE	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%) (CONEGUTS)
0	64	64
1 +	8	8
2 +	8	8
3 +	20	20
Desconeguts	64	

4.3 .Tractaments administrats

4.3.1. Cirurgia

La cirurgia del tumor primari es va efectuar en tots els casos inclosos. Va ser de tipus conservador en un 34% dels casos (55 pacients) i de tipus radical en la resta.

4.3.2. Quimioteràpia

4.3.2.1. Compliment

161 pacients de les 163 incloses van completar tot l'esquema de tractament previst. Una pacient no ho va fer per progressió durant l'administració de CMF i una l'altra per administració d'una pauta diferent (FEC). Això representa un 99% de compliment.

La ràtio o proporció de dosi administrada enfront a la prevista es mostra en la taula XI, sent superior al 90%, tant per l'adriamicina com per a CMF.

Taula XI. Ràtio de dosi de quimioteràpia (proporció relativa d'intensitat de dosi administrada)

DOSI ADMINISTRADA / PLANIFICADA	RATIO
Adriamicina	> 0.95
CMF	> 0.90

4.3.2.2. Toxicitat

La toxicitat observada es pot visualitzar en la taula XII. S'han considerat rellevants per a l'anàlisi, les toxicitats agudes grau 3 i 4, així com les morts relacionades amb l'esquema o morts tòxiques. Quant a toxicitats tardanes importants, es reporten la toxicitat cardíaca clínica -una pacient va sofrir insuficiència cardíaca congestiva- i les neoplàsies hematològiques relacionades amb la quimioteràpia. També s'inclou com a possible toxicitat l'amenorrea induïda per la quimioteràpia en les pacients premenopàusiques.

Taula XII. Toxicitat per quimioteràpia

TOXICITAT	Nº PACIENTS	PERCENTATGE (%)
Toxicitat aguda Grau 3 i 4		
Adriamicina	34	21
CMF	37	23
Morts tòxiques	0	0
Toxicitat tardana		
Cardíaca clínica	1	0.6
Leucèmies	1	0.6
Amenorrea	40	70

4.3.3. Radioteràpia

La majoria de les pacients van rebre radioteràpia, 155 de 163 (95%).

Es van incloure les àrees ganglionars en la planificació del tractament radioteràpic en la majoria dels casos, degut al fet que això es considerat indicat quan existeixen quatre o més ganglis axil·lars afectes.

4.3.4. Tamoxifè

El tractament hormonal adjuvant amb tamoxifè va ser administrat a 55 pacients, un 34% del total, majoritàriament postmenopàusiques (39 pacients).

Van rebre tamoxifè aproximadament un 57 % de les pacients amb receptors hormonals positius, la majoria postmenopàusiques, ja que en aquell període de temps l'administració de tamoxifè es considerava opcional en pacients premenopàusiques (16 pacients premenopàusiques van rebre tamoxifè). Només sis pacients van rebre tractament hormonal amb els receptors negatius (Taula XIII).

Taula XIII. Tractament amb tamoxifè (%)

	RH POSITIUS	RH NEGATIUS	TOTAL
Premenopàusiques	42	0	22
Postmenopàusiques	88	10	78
Total	57	4	34

4.3.5. Amenorrea postquimioteràpia

Un 70% de les pacients premenopàusiques van desenvolupar una amenorrea permanent com a conseqüència de la quimioteràpia, definida com a absència de menstruació després del inici de la quimioteràpia i per un període superior a dotze

mesos. En la taula XIV s'expressen els diferents percentatges d'amenorrea segons l'edat en iniciar la quimioteràpia.

Taula XIV. Amenorrea segons l'edat

EDAT (ANYS)	PERCENTATGE AMENORREA (%)
< 40	44
40-49	75
> 50	100

4.4. Associacions entre els paràmetres estudiats

S'ha efectuat un estudi de correlació entre els diferents paràmetres avaluats mitjançant el test de χ^2 .

Es descriuen a continuació les correlacions que hagin resultat significatives o aquelles que considerem d'interès (taula XV).

Taula XV. Associacions significatives entre paràmetres

	MIDA TUMORAL	Nº GANGLIS	GRAU	RH	HER-2	AMENORREA
MIDA TUMORAL	---	P=0.005	P=0.029	N.S.	N.S.	N.S.
Nº GANGLIS	P=0.005	---	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
GRAU	P=0.029	N.S.	---	P=0.022	N.S.	P=0.023
RH	N.S.	N.S.	P=0.022	---	P=0.098	N.S.
HER-2	N.S.	N.S.	N.S.	P=0.098	---	N.S.
AMENORREA	N.S.	N.S.	P=0.023	N.S.	N.S.	N.S.

4.5. Anàlisi de supervivència en el conjunt de pacients

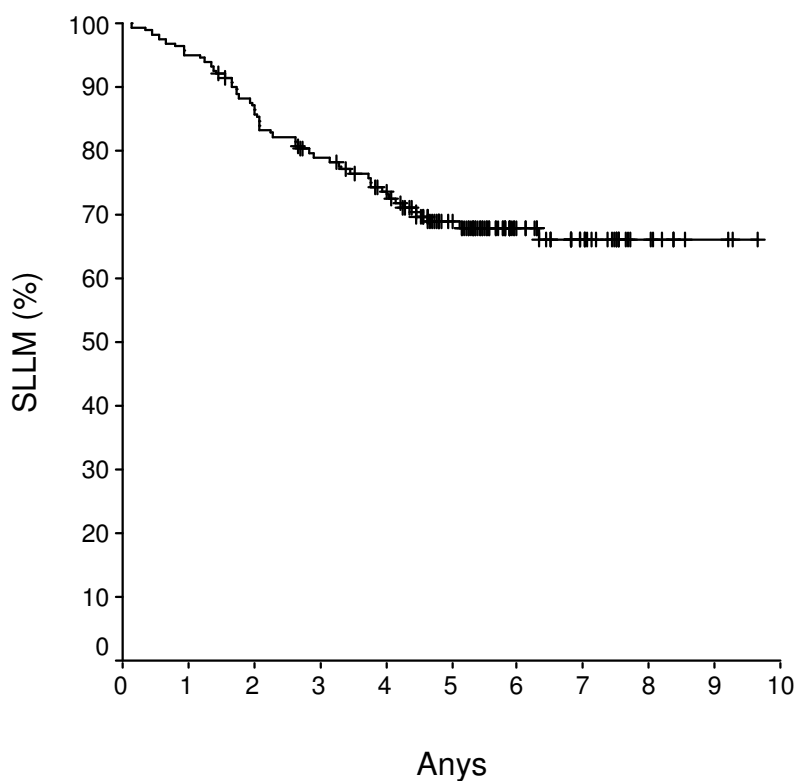
A continuació s'analitzen els resultats obtinguts a partir del tractament administrat en el conjunt de les pacients de l'estudi, sense que s'hagi avaluat cap més variable. Primer es mostrarà la probabilitat d'aquestes pacients de restar lliures de malaltia en el transcurs del temps i posteriorment la probabilitat de sobreviure. Per això s'ha utilitzat l'anàlisi de supervivència de Kaplan-Meier.

4.5.1. Supervivència lliure de malaltia

La mitjana de seguiment actual de les pacients vives és de 86 mesos.

En la figura 1 s'observa que la probabilitat de supervivència lliure de malaltia als 5 anys és del 68% (IC 95%: 60-75) i del 63.5% (IC 95%: 55-71) als 7anys.

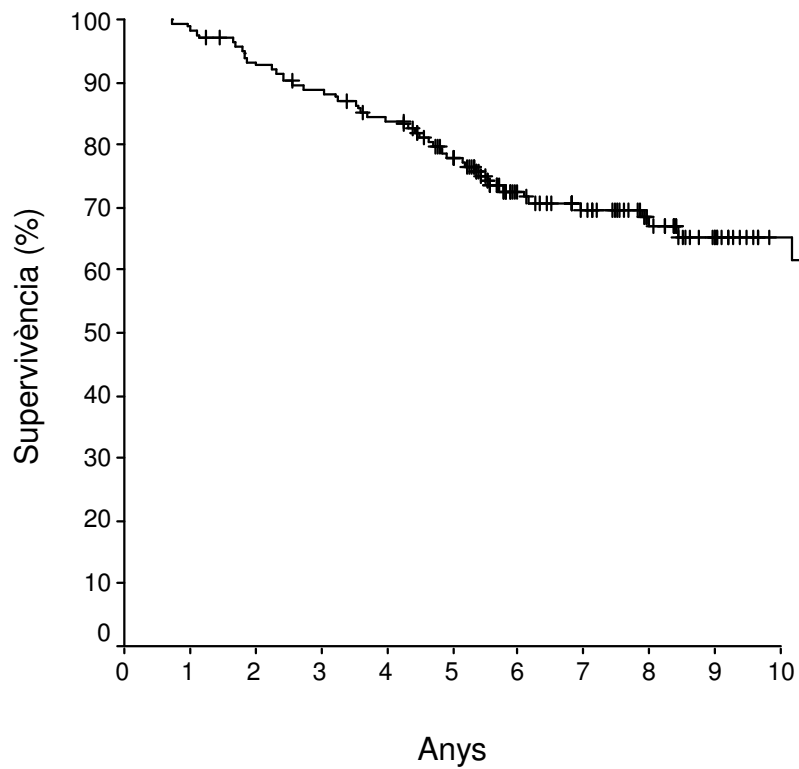
Figura 1. Supervivència lliure de malaltia del conjunt de pacients



4.5.2. Supervivència global

Amb una mitjana de seguiment de les pacients vives de 86 mesos, la supervivència global observada és del 78% (IC 95%: 71-84) als 5 anys i del 69.6% (IC 95%:63-75) als 7 anys (Figura 2).

Figura 2. Supervivència global del conjunt de pacients



4.6. Anàlisi de la influència de cada paràmetre en la supervivència. Anàlisi univariada

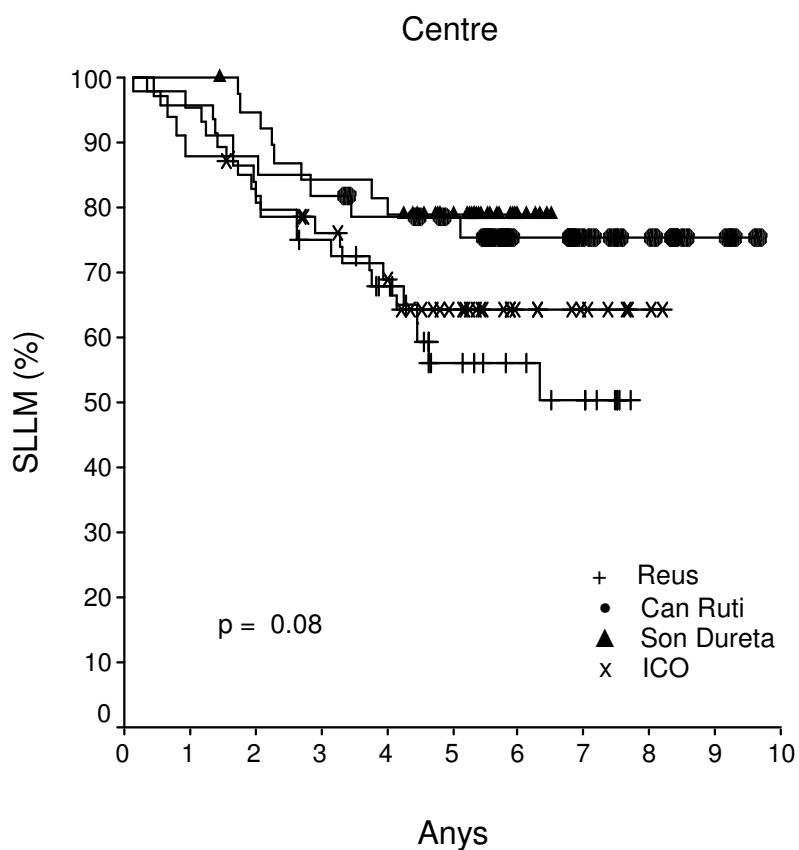
En l'avaluació de la influència de cada variable o factor pronòstic sobre la recidiva i la mort s'ha emprat el mètode de log-rank test. Primer analitzarem la supervivència lliure de malaltia i després la supervivència global.

4.6.1. Supervivència lliure de malaltia

4.6.1.1 Centre

En l'anàlisi de la influència del factor centre de tractament sobre la supervivència lliure de malaltia no s'han observat diferències significatives ($p=0,08$). Podem dir doncs que el lloc de tractament no ha tingut una repercussió sobre la recidiva (figura 3).

Figura 3. SLLM segons centre



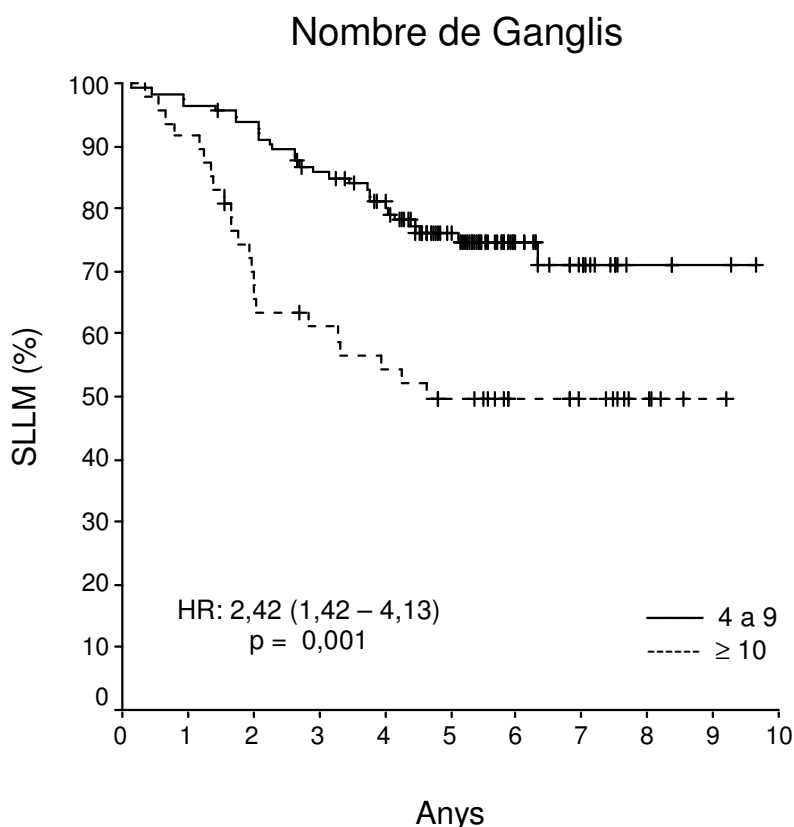
4.6.1.2. Edat

Si es considera l'edat com una variable contínua, no s'observen diferències en la supervivència lliure de malaltia amb una $p=0,78$.

4.6.1.3. Nombre de ganglis

La possible interacció entre el nombre de ganglis afectes i la supervivència lliure de malaltia ha estat avaluada a través del test log-rank, de manera que es pot observar una clara influència d'aquest factor, amb una $p=0,001$. S'ha considerat la variable nombre de ganglis com a dicotòmica i s'ha aplicat el punt de tall més àmpliament reconegut, es a dir, un grup amb afectació de 4 a 9 i l'altre de més de 10 (figura 4). Aquesta mateixa agrupació s'ha adoptat en la darrera actualització del TNM (Sobin i Wittekind, 2002).

Figura 4. SLLM segons el nombre de ganglis axil·lars afectes



4.3.1.4. Mida tumoral

La mida tumoral afecta clarament la supervivència lliure de malaltia en l'anàlisi univariada, tant si s'analiza atenent al TNM ($p=0,05$) com si s'agrupen en dos grups de tumors iguals o majors de 2 cm. ($p= 0.004$) (Figures 5 i 6).

A partir d'ara, veient el major grau d'influència de la variable dicotòmica que utilitza el punt de tall als 2 cm., emprarem aquesta en les anàlisis posteriors, especialment en l'anàlisi multivariada.

Figura 5. SLLM segons la mida tumoral (pT1vs pT2 vs pT3)

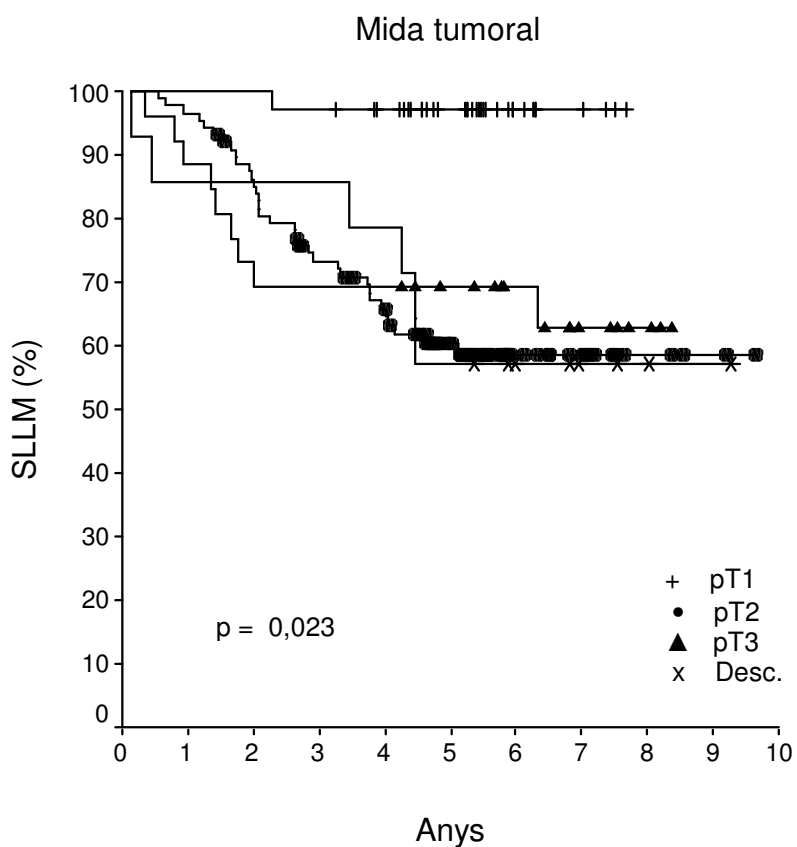
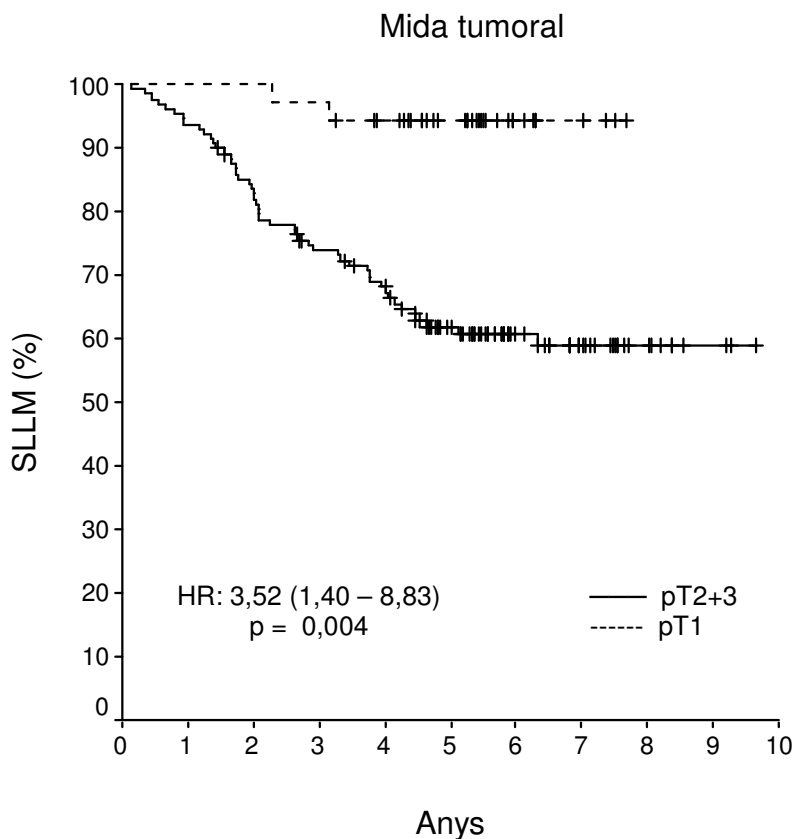


Figura 6. SLLM segons la mida tumoral (pT1 vs pT2 + pT3)



4.6.1.5. Grau histològic

S'ha analitzat el grau histològic considerat aquest com una variable de tres categories (grau I, II i III) o establint agrupacions en dues categories. En totes les possibles anàlisis practicades, el grau histològic esdevé un factor amb un impacte significatiu sobre la supervivència lliure de malaltia. Així, s'observa que els tumors amb grau histològic I presenten un menor risc de recidiva que els de grau II i aquest que els de grau III. (Figures 7 i 8).

Hem seleccionat l'agrupació I més II enfront a III per a posteriors anàlisis (p=0,017). Destaquem alhora l'excel·lent taxa de supervivència lliure de malaltia per als tumors amb grau histològic I tot i la seva extensa afectació ganglionar axil·lar.

Figura 7. SLLM segons grau histològic (I + II vs III)

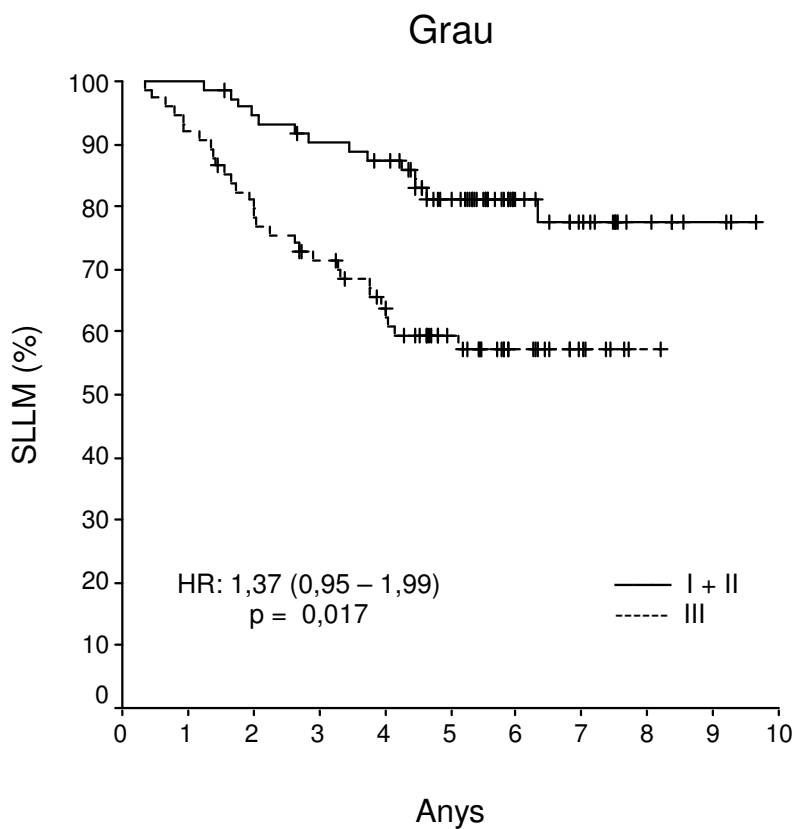
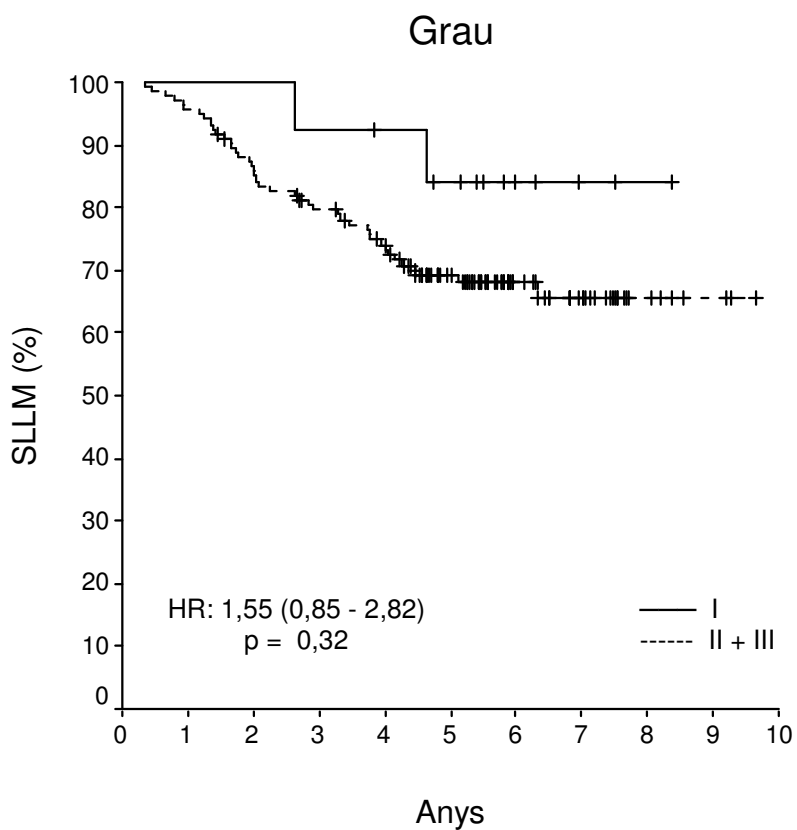


Figura 8. SLLM segons grau histològic (I vs II + III)

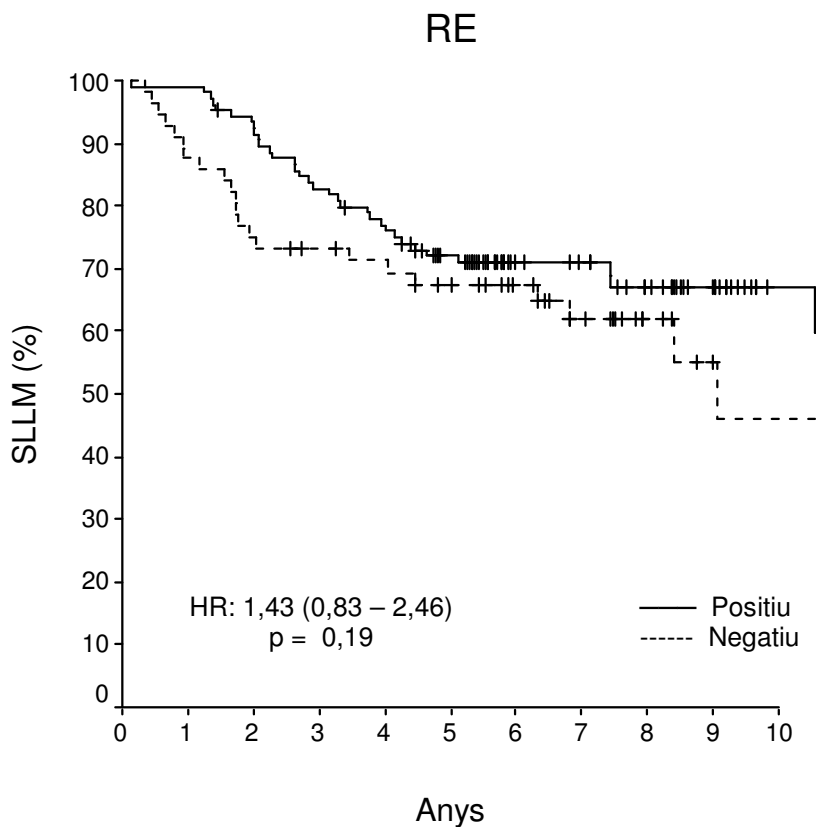


4.6.1.6. Receptors d'estrògens

Hem analitzat el paper dels RE, considerant tant els receptors positius com també els desconeguts a l'hora que també només els positius. En cap dels dos mètodes s'observen diferències significatives en el test log-rank.

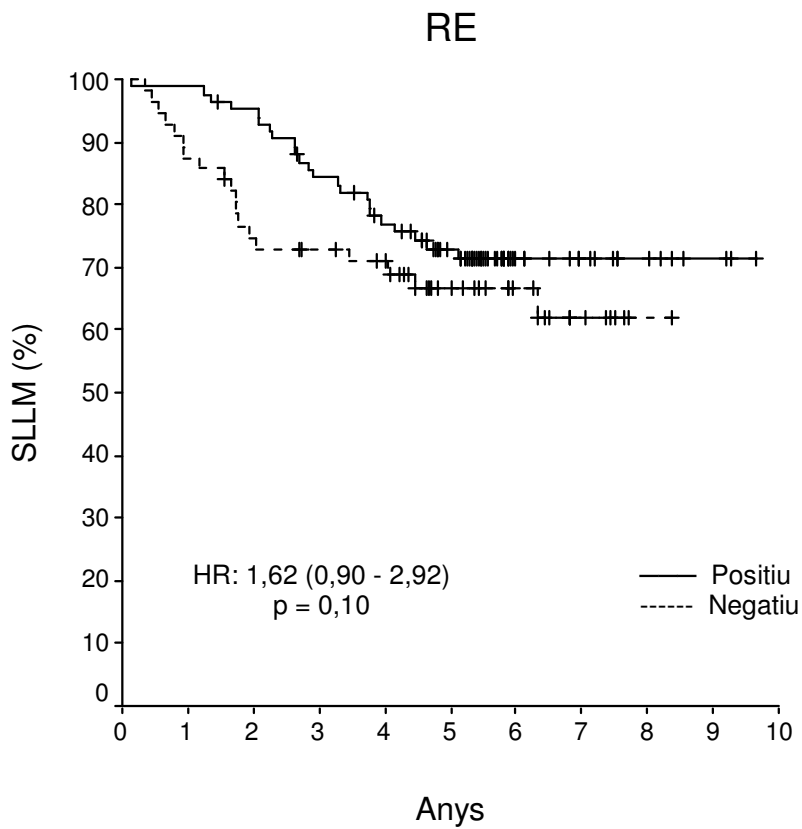
Si es consideren positius també els desconeguts, l'aplicació de l'anàlisi univariada amb el test de log-rank mostra una tendència no significativa, amb una $p=0.19$. L'observació de les corbes indicaria un dèbil millor pronòstic de les pacients amb receptors positius o desconeguts (Figura 9).

Figura 9. SLLM segons els receptors d'estrògens (positius i coneguts vs negatius)



En el cas de considerar només els receptors coneguts, s'observa també una relació no significativa amb una clara tendència favorable a les pacients amb RE positius ($p=0,10$). (Figura 10) .

Figura 10. SLLM segons els receptors d'estrògens (positius vs els negatius)

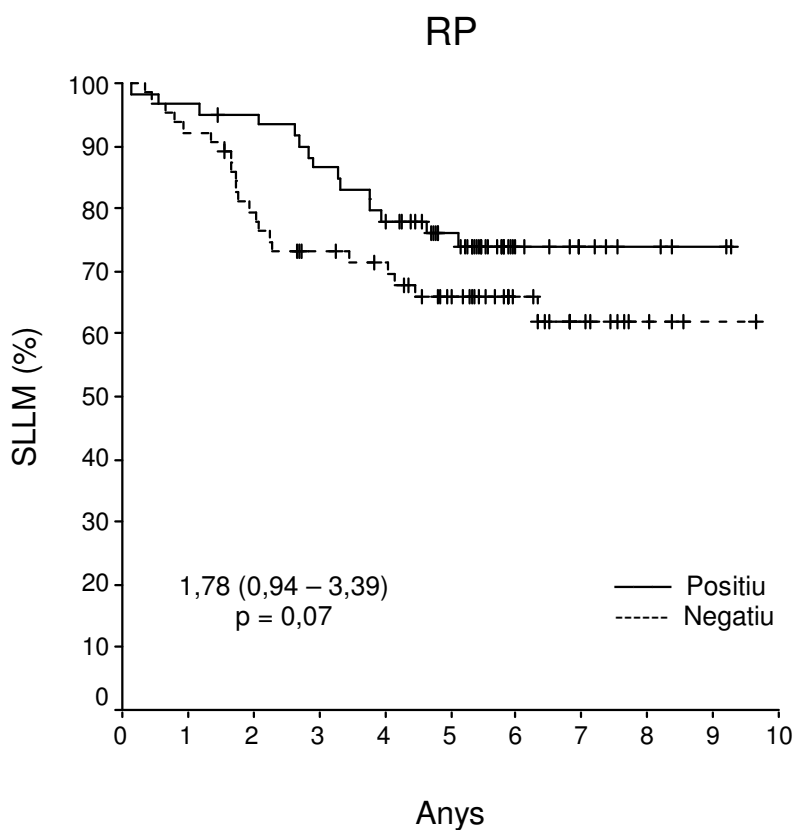


4.6.1.7. Receptors de progesterona

Disposem de 122 pacients amb tumors avaluats, dels quals 59 han resultat positius i 63 negatius.

El test de log-rank mostra una tendència no significativa amb una $p=0,07$ (figura 11) quan s'analitzen els RP positius en front a els negatius. Quan es consideren com a positius també els desconeguts s'observa una relació ja significativa ($p=0,049$).

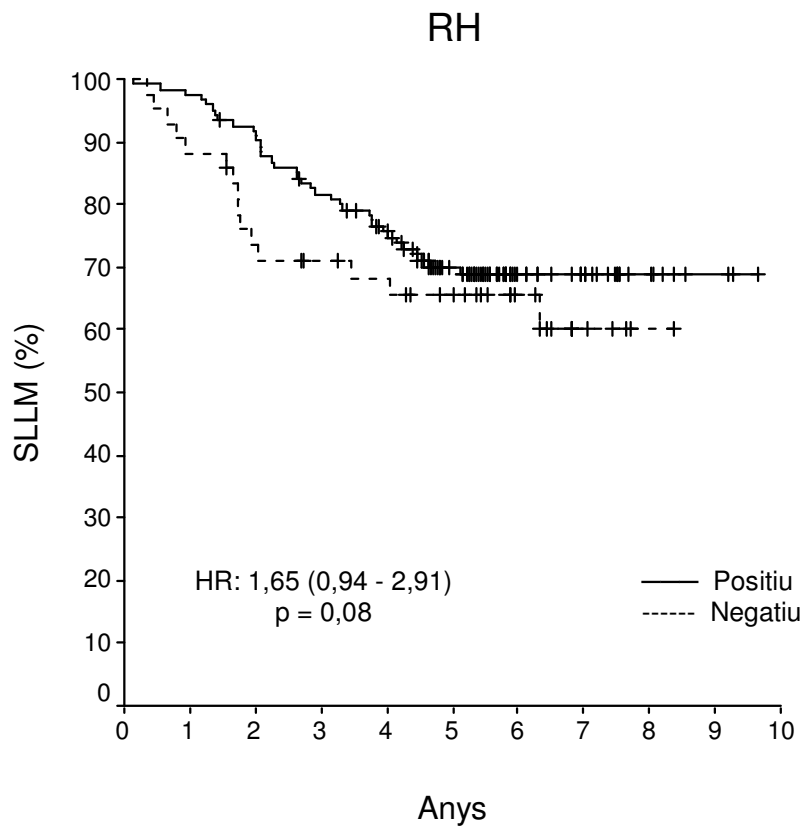
Figura 11. SLLM segons els receptors de progesterona (RP positius vs negatius)



4.6.1.8. Receptors hormonals conjunts

Si s'analitzen conjuntament els RE i els RP, s'observa una tendència gairebé significativa, amb una $p=0,08$ (figura 12).

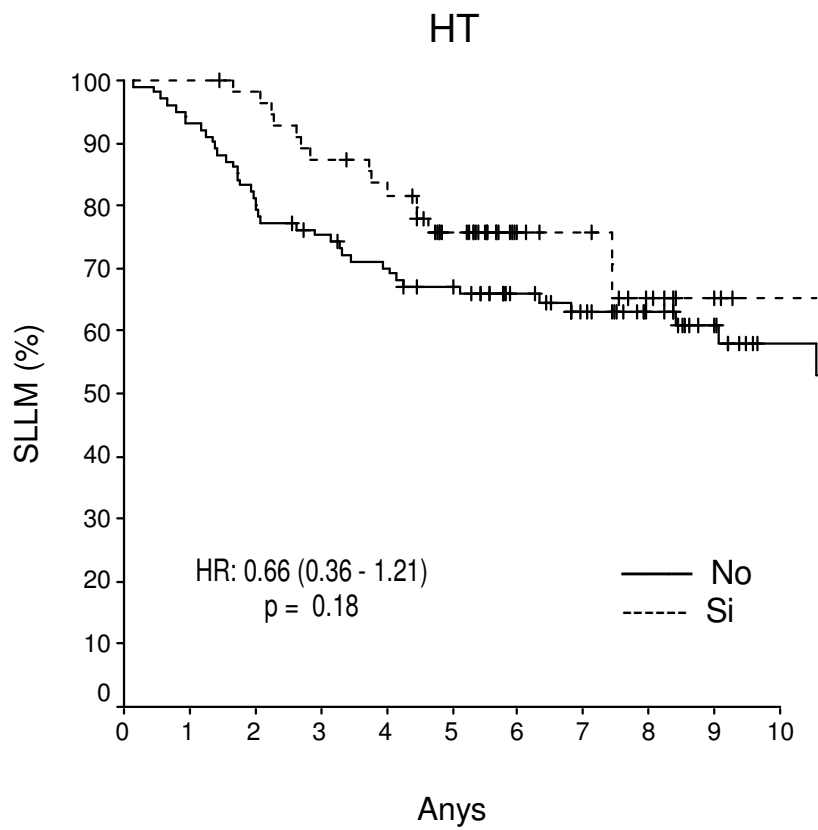
Figura 12. SLLM segons el receptors hormonals



4.6.1.9. Tractament amb tamoxifè

El tractament amb tamoxifè no determina diferències significatives en la recidiva ($p = 0,189$), tal com s'observa en la figura 13.

Figura 13. SLLM segons tractament amb tamoxifè

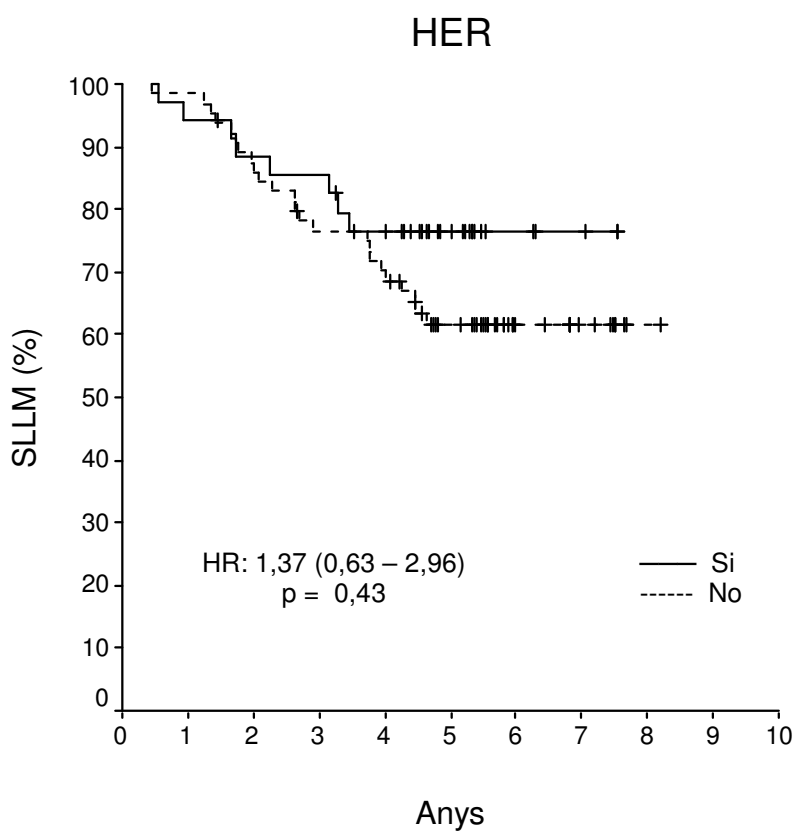


4.6.1.10. Sobreexpressió d' HER-2

A continuació es mostren els resultats de l'efecte potencial de la sobreexpressió de HER-2 sobre la supervivència lliure de malaltia (figura 14). No es demostra relació significativa entre la seva expressió (herceptest 3+) i la resta de valors ($p=0.43$). De fet, observant les corbes, no existeix cap indicati que la seva positivitats pugui tenir influència negativa sobre l'efectivitat del tractament adjuvant estudiat.

Si s'agrupen com a valors positius també els resultats 2+ obtinguts en la immunohistoquímia, els resultats no varien sinó que s'obté una $p=0,820$ no significativa.

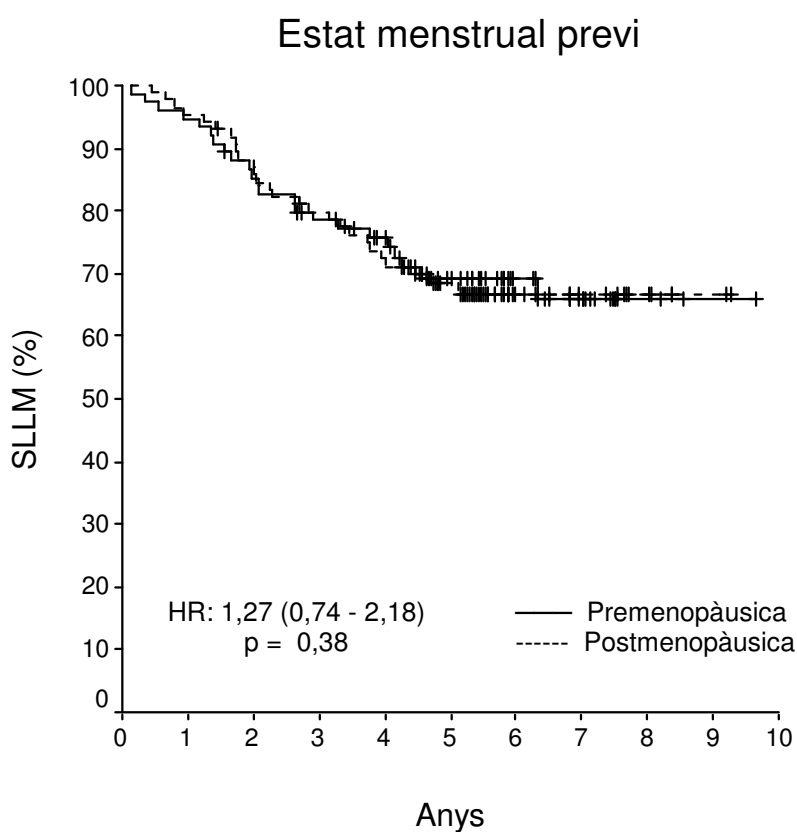
Figura 14. SLLM segons HER-2 (3+ vs la resta)



4.6.1.11. Estat menstrual

L'estat menstrual era conegut en la majoria de pacients i per tant vam creure recomanable analitzar aquest factor. Observem com no existeix una associació significativa entre el fet de tenir un estat pre o postmenopàusica en el moment d'iniciar el tractament ($p=0,38$). Les dues corbes de supervivència lliure de malaltia es presenten en la figura 15.

Figura 15. SLLM segons l'estat menstrual

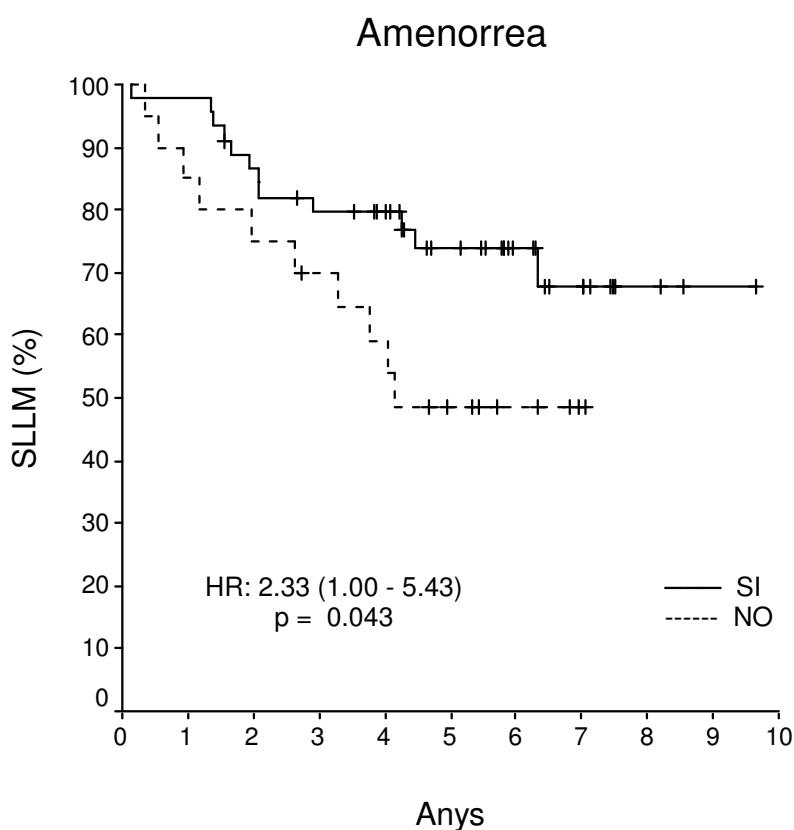


4.6.1.12. Amenorrea

Es va avaluar l'estat menstrual postquimioteràpia en la majoria de pacients premenopàusiques, constatant-se una alta incidència d'amenorrea, també en pacients de menys de 40 anys. La manca d'estudis dirigits a estudiar el seu controvertit paper ens va empènyer a analitzar-ho prospectivament.

En l'anàlisi de log-rank s'observen diferències significatives en la incidència de recidiva atenen al fet de desenvolupar o no amenorrea ($p=0,043$). De tal manera que la SLLM als 60 mesos de les pacients amb amenorrea és del gairebé el 80% en front al 45 d'aquelles que no aconsegueixen amenorrea (figura 16).

Figura 16. SLLM segons amenorrea



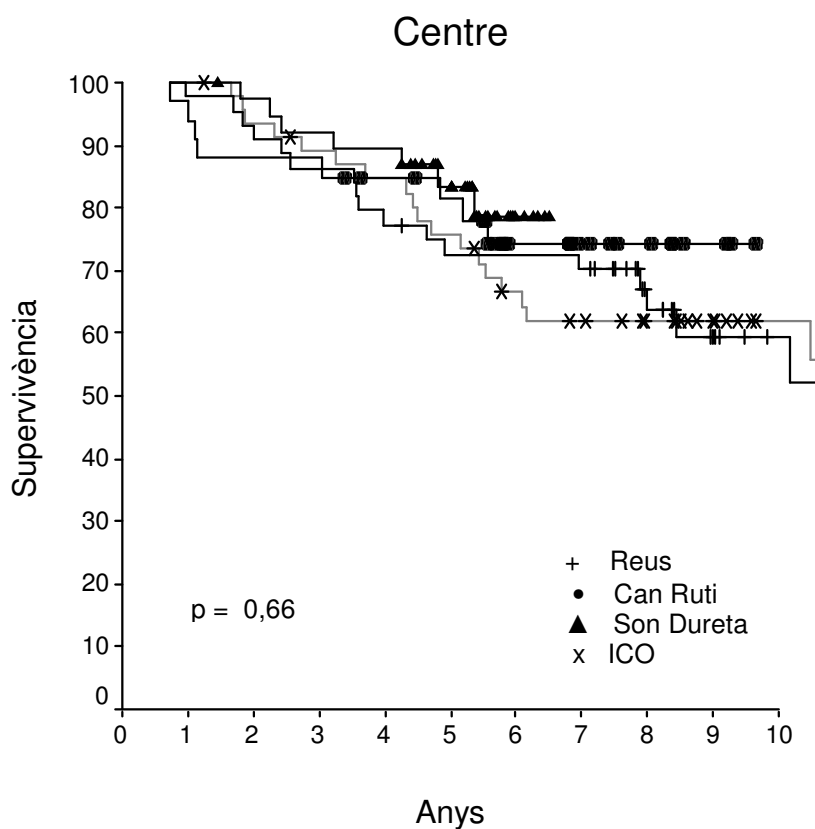
4.6.2. Supervivència global

A continuació es mostren els resultats obtinguts a partir de l'anàlisi de la influència de cada factor sobre la supervivència global. Igualment s'ha practicat un test de comparació de supervivències d'una variable independent (log-rank).

4.6.2.1. Centre

Igual que en la recidiva, el factor centre de tractament no influeix de forma significativa sobre la supervivència ($p=0,660$) (figura 17).

Figura 17. SG segons el centre



4.6.2.2. Edat

L'edat en el moment del diagnòstic, i analitzada com a variable contínua, no mostra diferències significatives quant a la supervivència ($p=0,775$).

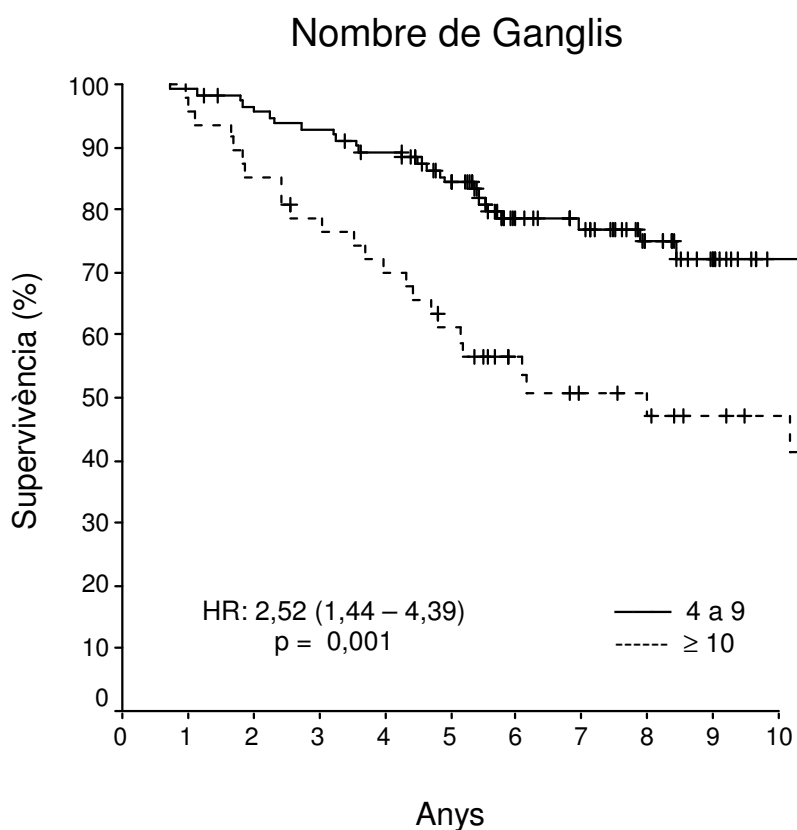
Si s'efectuen estratificacions en dos subgrups, com per exemple pacients menors de 55 anys en front a majors de 55 anys (criteri utilitzat com criteri d'inclusió en programes de quimioteràpia d'altres dosis amb suport hematològic), tampoc s'observen diferències significatives. És a dir, la pauta adjuvant A \rightarrow CMF, integrada junt amb la radioteràpia amb o sense tamoxifè, mostra la mateixa efectivitat independentment de l'edat al diagnòstic.

4.6.2.3. Nombre de ganglis

Quan s'ha estudiat la influència sobre la SG del nombre de ganglis axil·lars afectes i estratificats en dos grups, de 4 a 9 o 10 o més, s'observen també, de la mateixa manera que en la recidiva, clares diferències significatives ($p=0,001$).

La separació de les corbes s'aprecia aviat en el seguiment i es manté al llarg del temps (figura 18).

Figura 18. SG segons el nombre de ganglis axil·lars afectes



4.6.2.4. Mida tumoral

Tant si s'analitza la grandària tumoral segons la classificació del TNM, com si s'agrupen els resultats en dues categories (punt de tall als 2 cm), s'observa un resultat significatiu amb $p=0,02$ i $p=0,0081$, respectivament. Així, podem dir que a major mida tumoral menys probabilitat de supervivència. Les corbes de supervivència es mostren en les gràfiques 19 i 20. En aquesta darrera gràfica s'observa novament, igual que en la recidiva, l'alta taxa de supervivència per als tumors de menys de 2 cm tractats amb A \rightarrow CMF.

Per a l'anàlisi multivariada utilitzarem l'agrupació categòrica en dos grups amb el punt de tall a 2 cm.

Figura 19. SG segons mida tumoral (pT1 vs pT2 vs pT3)

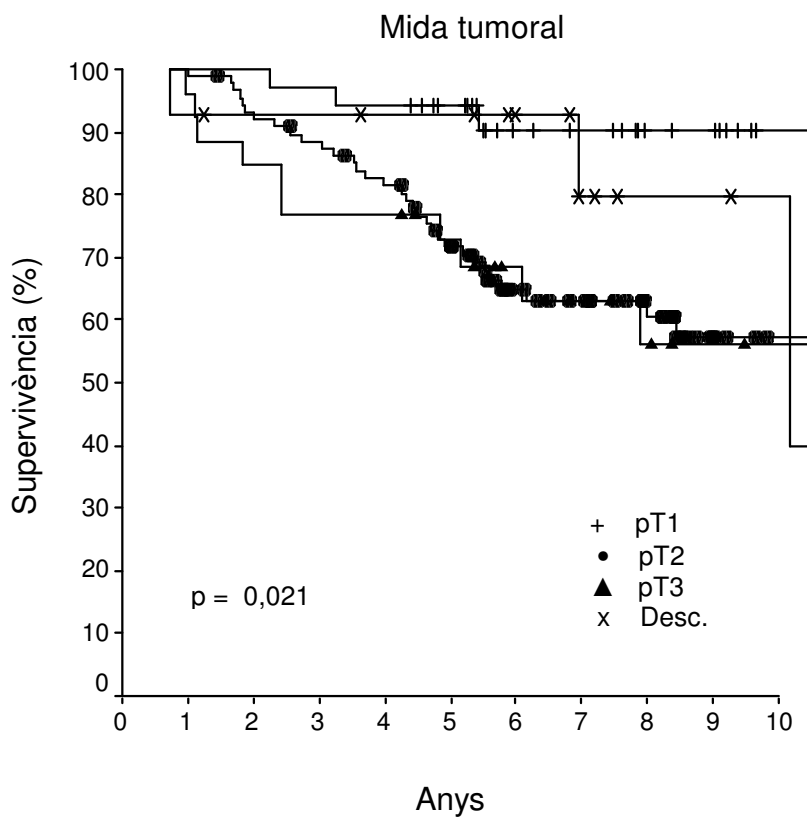
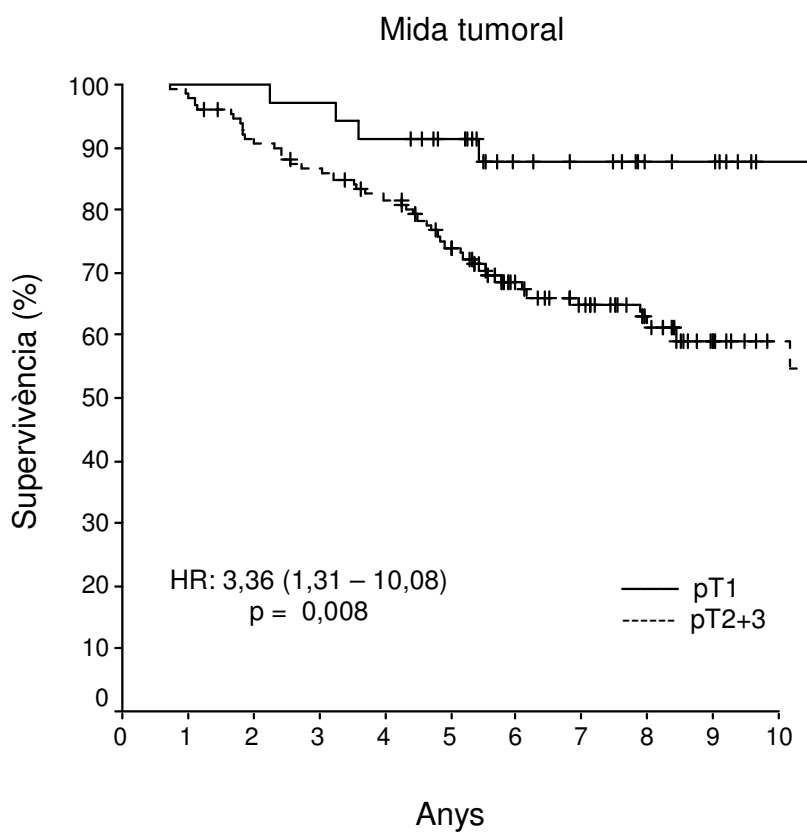


Figura 20. SG segons mida tumoral (pT1 vs pT2 + pT3)



4.6.2.5. Grau histològic

L'anàlisi del grau histològic com a factor pronòstic de supervivència permet diferenciar grups amb diferent evolució. Tant si l'estudi s'efectua separant els tres tipus, com si s'estableixen dos grups (I + II vs III) (figura 21) s'observen diferències significatives amb una $p=0,0061$ i $p=0,001$, respectivament.

En canvi aquestes diferències no s'observen quan s'agrupen el grau II + III en front del I ($p= 0,20$), probablement per l'escàs nombre de pacients amb GH I (figura 22).

Figura 21. SG segons grau histològic (I + II vs III)

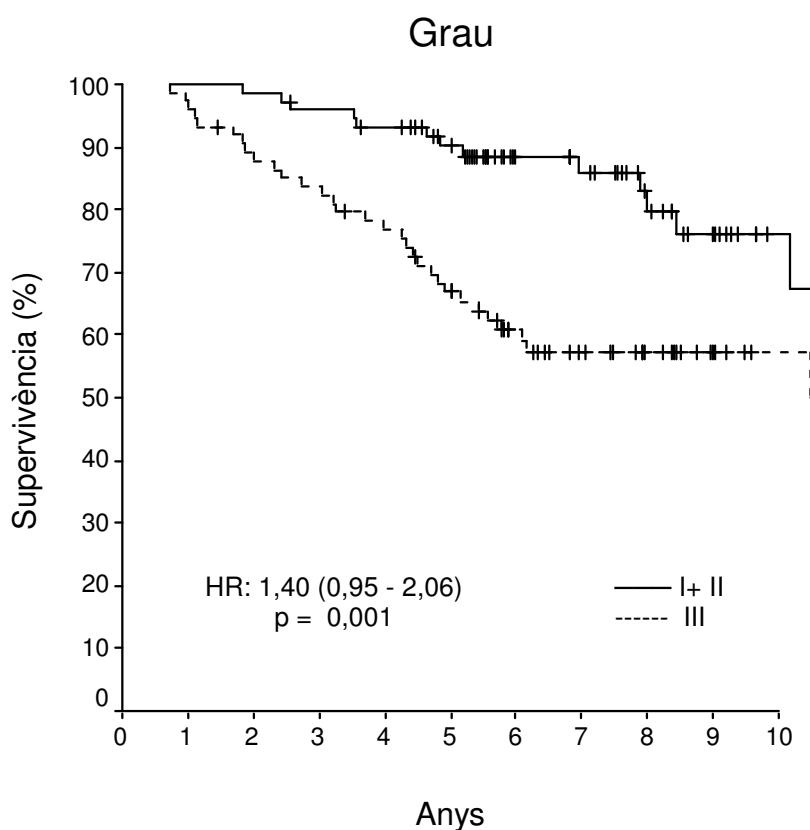
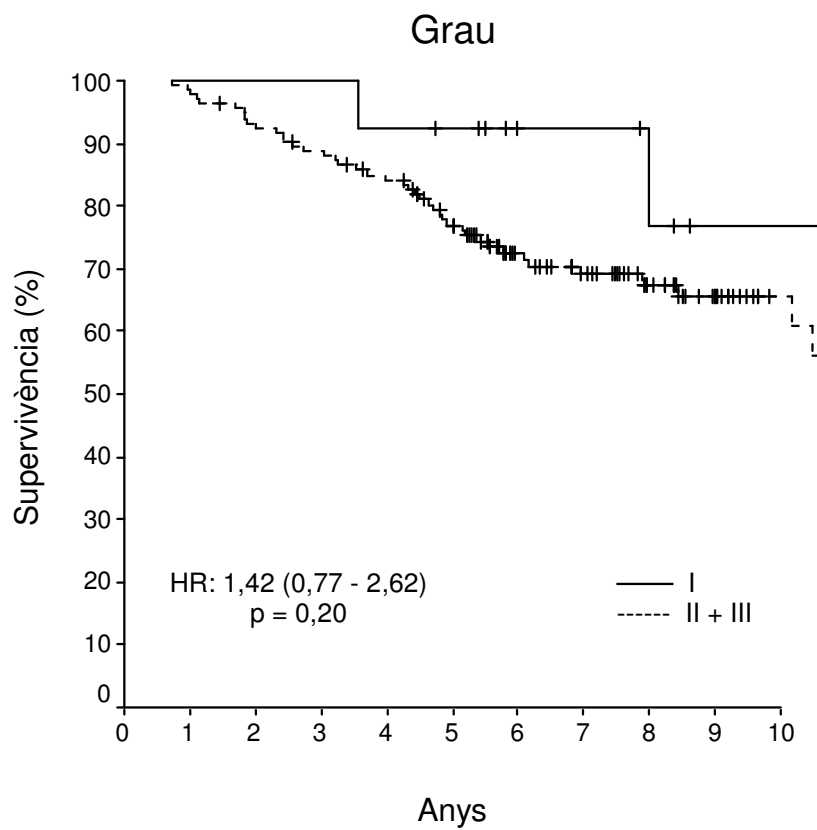


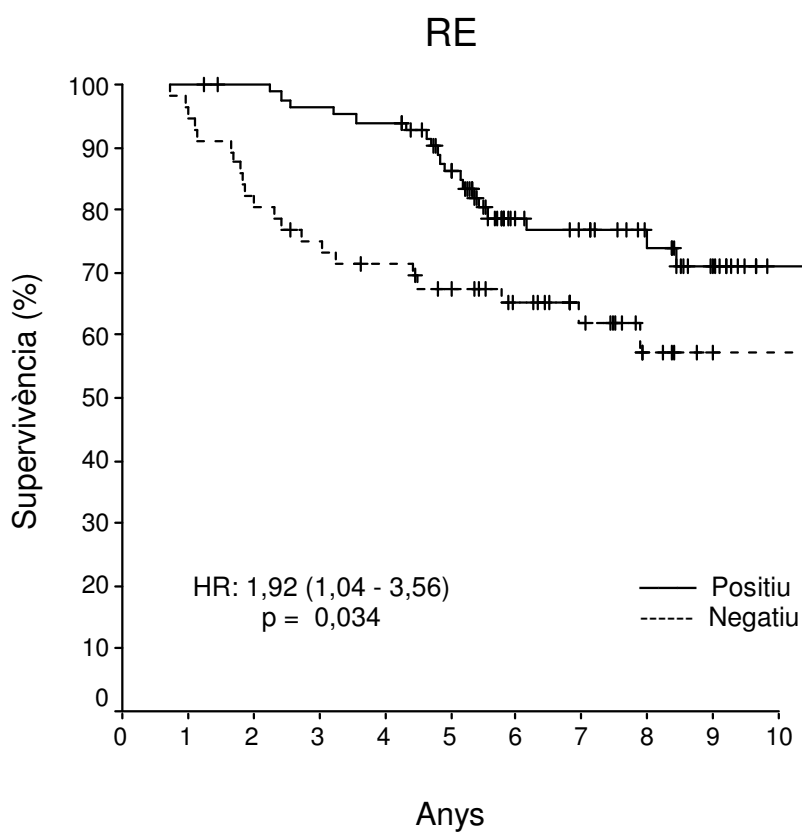
Figura 22. SG segons grau histològic (I vs II + III)



4.6.2.6. Receptors d'estrògens

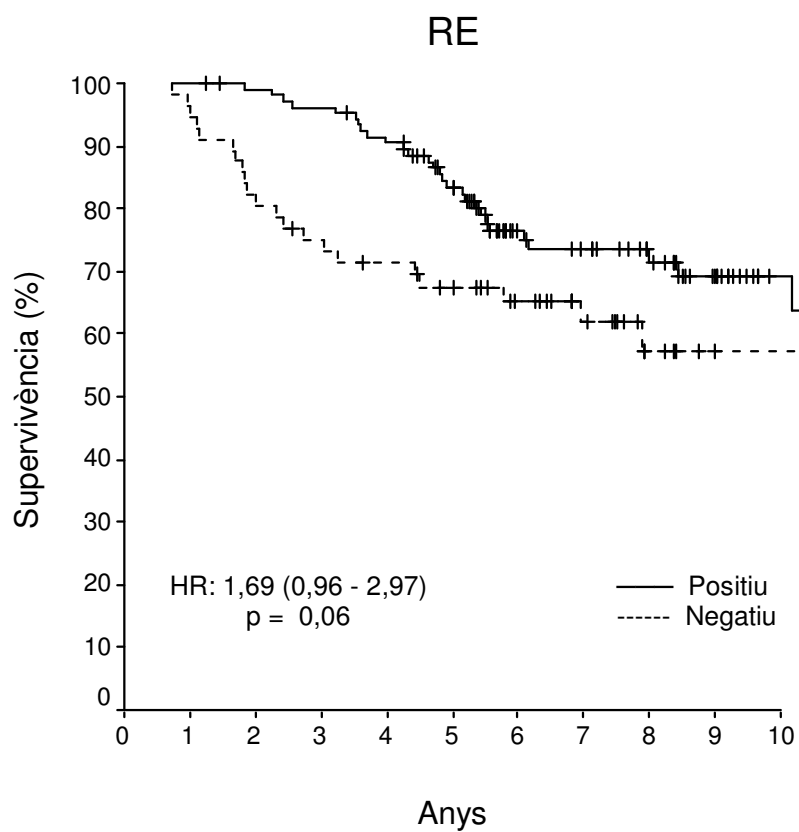
A diferència del que passa en l'anàlisi de la recidiva, l'efecte dels receptors d'estrògens sobre la supervivència sí que es mostra significatiu, amb una $p = 0,034$ (Figura 23).

Figura 23. SG segons els receptors d'estrògens (RE positius vs negatius)



Si es consideren positius també els receptors desconeguts, s'observa una tendència a favor de les pacients amb RE positius o desconeguts, sense arribar a la significació ($p=0,064$) (figura 24)

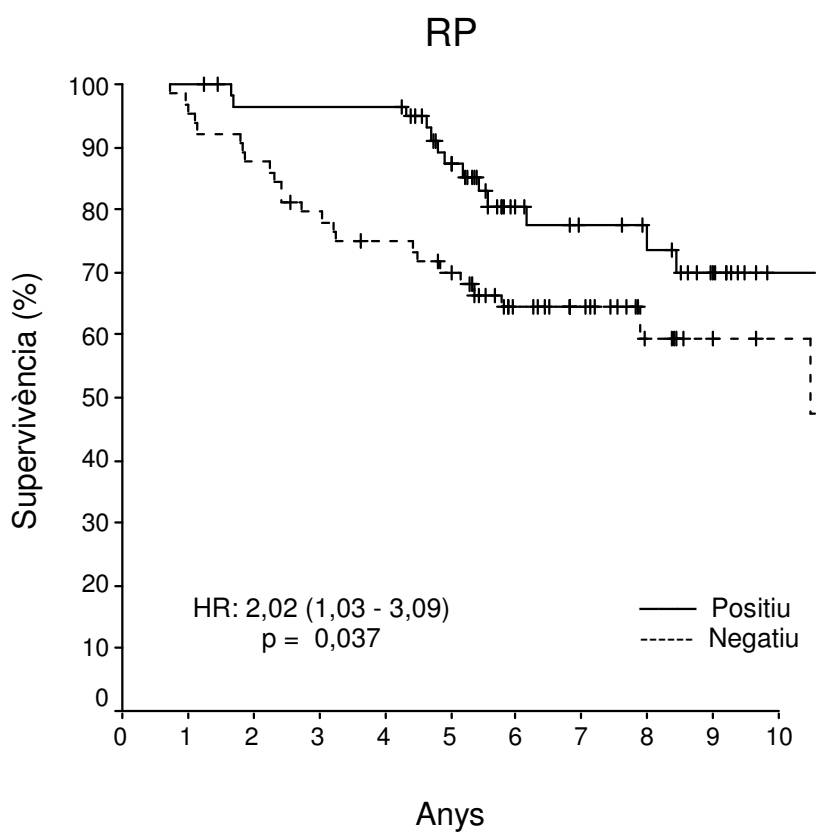
Figura 24. SG segons els receptors d'estrògens (RE positius i desconeguts vs negatius)



4.6.2.7. Receptors de progesterona

L'avaluació dels RP mostra resultats molt similars als d'estrògens ($p=0,037$) (figura 25). Igualment, quan es consideren com positius els desconeguts, es perd la significació ($p=0,06$).

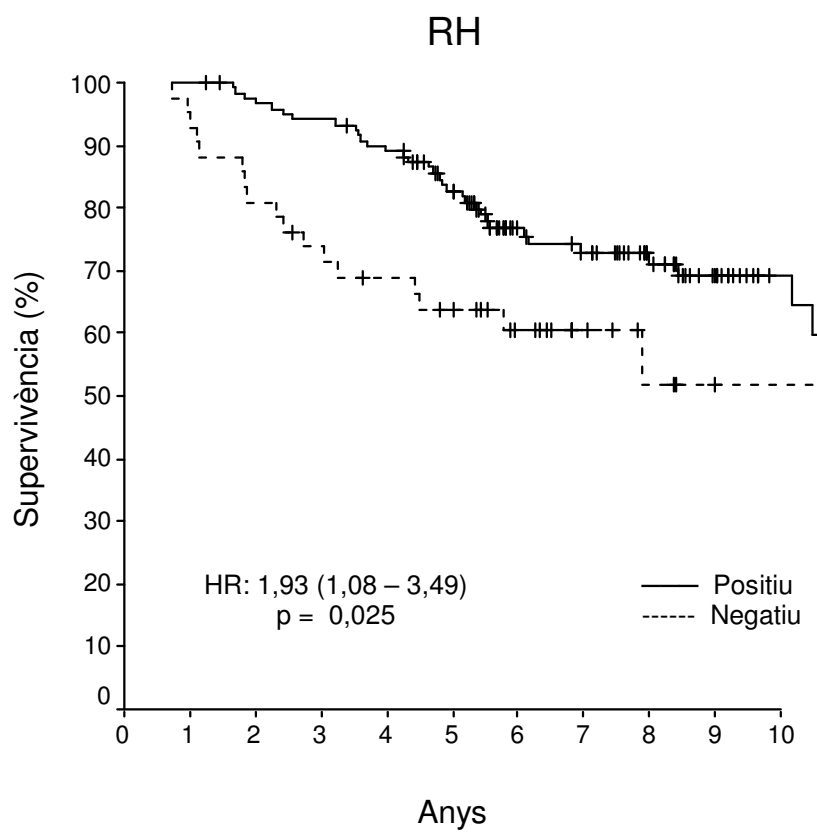
Figura 25. SG segons receptors de progesterona



4.6.2.8. Receptors horminals

S'observa una relació significativa quan s'analitzen conjuntament els receptors horminals ($P=0,025$) (figura 26).

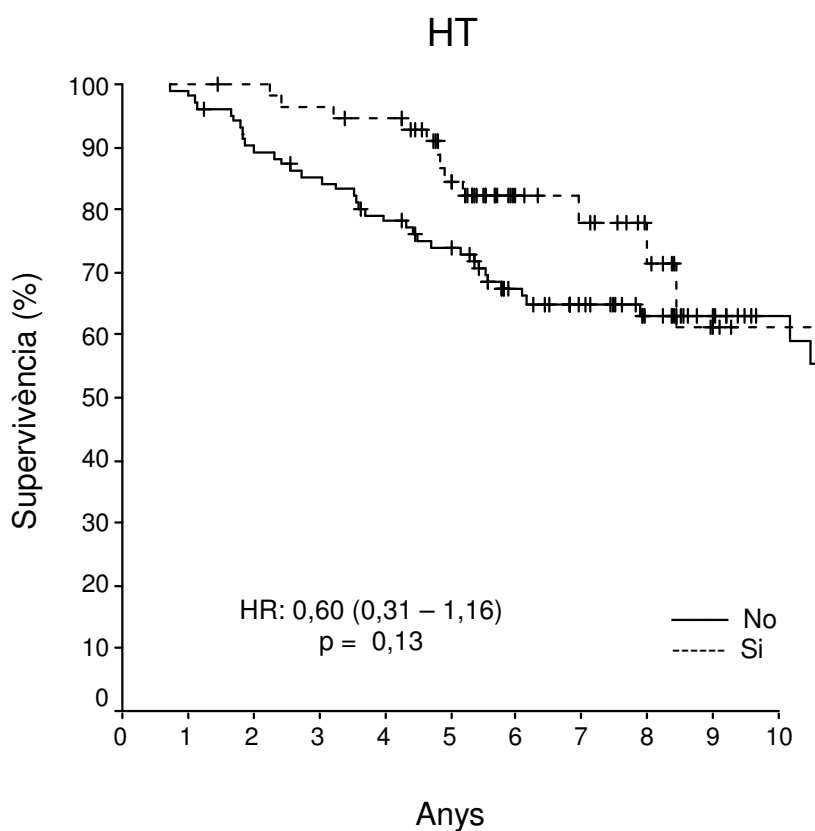
Figura 26. SG segons RH



4.6.2.9. Tractament amb tamoxifè

L'efecte del tractament amb tamoxifè sobre la supervivència podria estar influenciat pel baix percentatge de pacients amb aquest tractament (57 pacients), la majoria d'elles RH+ i, sobretot, postmenopàusiques. El test de log-rank mostra una tendència favorable per al grup de pacients tractades amb tamoxifè sense que s'arribi a la significació ($P=0,13$) (figura 27). Tampoc s'observen diferències significatives si l'anàlisi es fa en el grup de postmenopàusiques. L'escàs nombre de premenopàusiques tractades amb tamoxifè desaconsellen practicar aquest estudi.

Figura 27. Supervivència global segons tractament amb tamoxifè

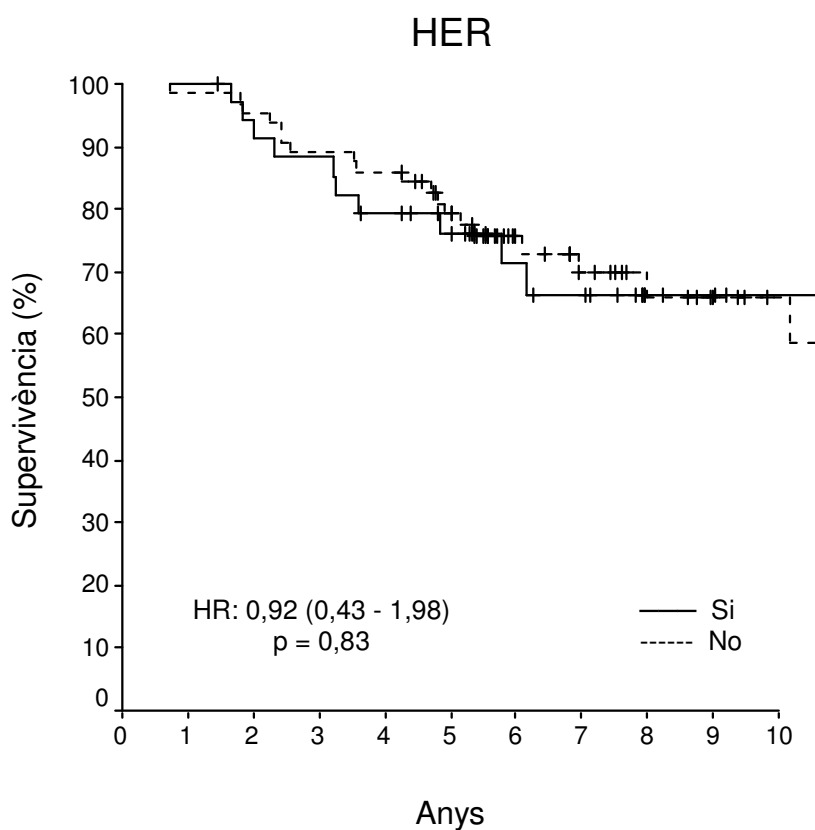


4.6.2.10. Sobreexpressió d' HER-2

L'aplicació del estudi de log-rank sobre el factor HER-2 ens demostra l'absència d'influència de la seva positivitat sobre la supervivència global ($p=0,83$). Les corbes mostrades en la figura 28 són molt similars.

Si s'analitza amb l'agrupació 3+/2+ vs la resta tampoc s'observen diferències ($p=0,83$) amb unes corbes molt similars (dades no mostrades).

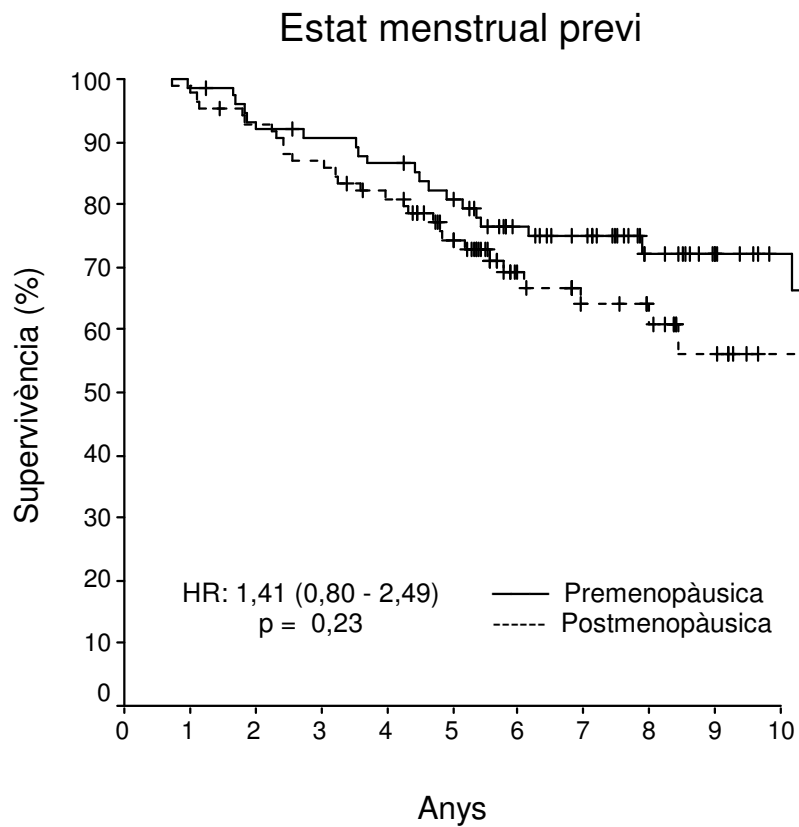
Figura 28. SG segons HER-2 (3+ vs la resta)



4.6.2.11. Estat menstrual

L'estat menstrual, de la mateixa manera que en l'anàlisi de SLLM, no ha resultat tenir capacitat de discriminació per a la supervivència, amb una p no significativa ($p=0,23$) (figura 29)

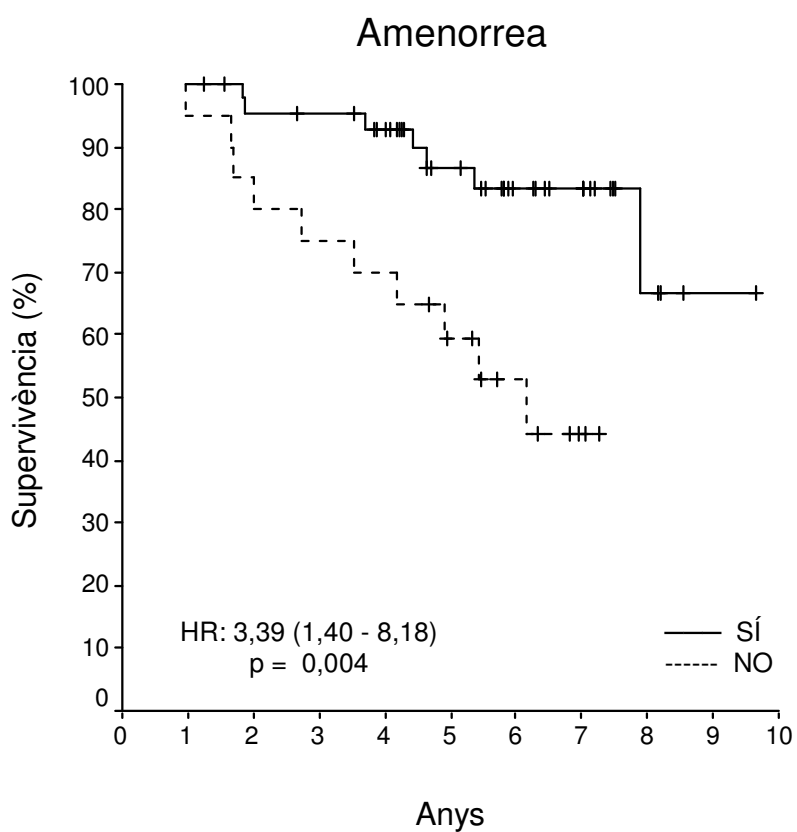
Figura 29. SG segons estat menstrual



4.6.2.12. Amenorrea

El factor amenorrea és capaç de discriminar dos grups amb supervivències clarament diferents. Les pacients amb amenorrea postquimioteràpia presenten una supervivència global superior al 80% als 5 anys i en canvi quan les pacients segueixen menstruuant aquesta supervivència baixa fins al 60% (figura 30). Aquestes diferències són clarament significatives, amb una $p=0,004$.

Figura 30. Supervivència global segons amenorrea (sí vs no)



4.7. Anàlisi multivariada

Per a l'anàlisi multivariada, tant de la supervivència lliure de malaltia com de la supervivència, s'han considerat aquelles variables amb significació estadística en l'anàlisi univariada de la supervivència (test de log-rank) o aquelles en les quals la p es trobava entre 0,1 i 0,05. Per l'anàlisi del factor amenorrea s'ha practicat una anàlisi específica per a les pacients premenopàusiques, ja que només en aquestes pacients el factor amenorrea pot ser valorat.

4.7.1. Estudi de la supervivència lliure de malaltia

Els resultats de l'anàlisi multivariada de Cox demostren un valor pronòstic significatiu per la mida tumoral ($p=0,019$), el nombre de ganglis axil·lars afectes ($p=0,009$), i el grau histològic (I + II vs III) ($p=0,004$). Els corresponents riscos relatius i intervals de confiança es mostren en la taula següent.

Taula XVI. Anàlisi multivariada de Cox per a la supervivència lliure de malaltia

VARIABLE	RISC RELATIU	IC 95%	P
Nº ganglis afectes	2,2	1,2 – 4,0	0,009
Grau histològic	2,8	1,3 – 5,0	0,004
Mida tumoral	5,5	1,3 – 23,4	0,019
Receptors hormonals	1,2	0,6 – 2,3	0,45

4.7.2. Supervivència global

En l'anàlisi multivariada de la supervivència efectuada s'han demostrat com a significatives les mateixes variables que per a l'estudi de la supervivència lliure de malaltia. El nombre de ganglis afectes ($p=0,022$), el grau histològic ($p=0,018$) i la mida tumoral ($p=0,024$). Els receptors hormonals mostren una tendència no significativa ($p=0,18$). En la taula adjunta es poden observar els corresponents riscos relatius i intervals de confiança.

Taula XVII. Anàlisi multivariada de Cox per la SG

VARIABLE	RISC RELATIU	INTERVAL DE CONFIANÇA	P
Nº ganglis afectes	2,0	1,1 – 3,7	0,022
Grau histològic	2,3	1,1 – 4,3	0,010
Mida tumoral	5,2	1,2 – 22,1	0,024
Receptors hormonals	1,4	0,8 – 2,7	0,18

4.7.3. Anàlisi multivariada de la supervivència lliure de malaltia de les pacients premenopàusiques

Per tal d'analitzar el paper de l'amenorrea s'ha practicat una anàlisi per al grup de pacients premenopàusiques, el qual demostra un valor pronòstic significatiu segons el nombre de ganglis afectes ($p < 0,0001$), el grau histològic ($p=0,023$) i l'amenorrea ($p= 0,024$).

A continuació s'expressen en una taula els corresponents riscos relatius e intervals de confiança.

Taula XVIII. Anàlisi multivariada de Cox per la SLLM. Premenopàusiques

VARIABLE	RISC RELATIU	INTERVAL DE CONFIANÇA	P
Nº ganglis	9,0	3,3 – 24,5	< 0,0001
Grau histològic	3,5	1,1 – 10,5	0,023
Amenorrea	2,9	1,1 – 7,7	0,024
Mida tumoral	2.7	1.2-5.9	NS
Receptors hormonals	1,5	0,5-4,0	0,39

NS: no significatiu

4.7.4. Anàlisi multivariada de la supervivència global de les pacients premenopàusiques

A continuació es mostren els resultats de l'anàlisi multivariada de la SG per a les pacients premenopàusiques (taula XIX).

En aquesta anàlisi els RE s'afegeixen a les variables amb significació estadística que s'observaven en la SLLM (nombre de ganglis, grau histològic i amenorrea).

Taula XIX. Anàlisi multivariada de Cox per la SG. Premenopàusiques

VARIABLE	RISC RELATIU	INTERVAL DE CONFIANÇA	P
Nº ganglis	6,7	2,1 – 21,1	0,001
Amenorrea	3,6	1,2 – 10,6	0,019
Grau histològic	4,2	1,0- 16,8	0,039
Mida tumoral	3.3	1.3-10.0	NS
Receptors estrògens	4,3	1,2-14,5	0,019

NS: No significatiu

5. Discussió

Directrius bàsiques de l'estudi

Primera. El càncer de mama amb extensa afectació ganglionar axil·lar, malgrat els avenços en els tractaments locals i sistèmics adjuvants, segueix presentant elevades taxes de recidiva i mort. De fet, alguns tractaments amb grans expectatives, com ara esquemes amb altes dosis i suport hematològic, no han mostrat millores significatives (Bergh i cols, 2000; Tallman i cols, 2003; Rodenhuis i cols, 2003; Leonard i cols, 2004; Peters i cols, 2005, Bearman i cols, 2005). També en ocasions, nous tractaments eficaços per al conjunt de pacients, no es mostren significativament beneficiosos per al subgrup de pacients amb extensa afectació ganglionar axil·lar (Martin i cols, 2005).

Encara més, la majoria dels estudis prospectius i retrospectius confirmen, en les anàlisis multivariades, el paper de l'afectació ganglionar extensa com un factor advers independent.

L'elevada taxa de micrometàstasis potencials en aquest grup de tumors, fa que el tractament sistèmic amb capacitat d'erradicar-les pugui ser determinant.

El tractament sistèmic preoperatori, tot i les grans expectatives que presentava, no ha confirmat encara la seva superioritat en front al tractament postoperatori (Bear i cols, 2004). L'afectació ganglionar axil·lar segueix sent un factor pronòstic cabdal també després de la quimioteràpia preoperatòria (Taghian i cols, 2004).

Segona. Molts centres van adoptar la pauta A → CMF com a tractament assistencial després dels favorables resultats comunicats per l'Institut de Milà, l'any 1991.

La manca d'estudis confirmatoris reportats fins aleshores ens va empènyer a iniciar aquest estudi en quatre institucions.

L'anàlisi preliminar dels nostres resultats (Pelegrí i cols, 1998) i posteriorment la confirmació (Rifà i cols, 2002) de la seva efectivitat, ens va moure a considerar també l'avaluació dels factors potencialment implicats en aquesta eficàcia.

Tercera. Els avenços en la comprensió de l'heterogeneïtat del càncer de mama hauran de partir d'estudis que incloguin l'anàlisi dels factors biològics tumorals, és a dir, els receptors hormonals i el HER-2 -entre altres- dins l'avaluació conjunta; juntament amb els altres factors més anatòmics e histològics, com la mida tumoral, el nombre de ganglis afectes i el grau histològic; i factors del pacient com l'edat i l'estat menstrual.

Quant a l'amenorrea quimioinduïda, vam considerar adient incloure-la en l'anàlisi donada la persistent controvèrsia i manca d'estudis clarificadors del seu paper en les pacients premenopàusiques (Del Mastro i cols, 1997).

Quarta. La representativitat de la mostra, homogeneïtat en els tractaments administrats i el seguiment prospectiu a llarg termini, va fer que creguéssim possible i a la vegada útil, completar aquest estudi amb una anàlisi comparativa indirecta en front a els resultats d'altres estudis.

La possibilitat de generar hipòtesis de treball amb els resultats obtinguts, ens va semblar també factible, donades les característiques de la mostra abans esmentades. Aquestes hipòtesis haurien de ser, és clar, necessàriament testades en estudis aleatoris prospectius.

Així doncs, hem intentat donar-li a l'estudi un caire ambiciós, recolzat pel fet de partir d'unes dades rigoroses, un perllongat seguiment prospectiu, la utilització d'un tractament adjuvant homogeni efectiu i la inclusió en l'anàlisi global dels principals factors biològics, alguns d'ells determinats de forma centralitzada.

Creiem que aquest tipus de recerca clínica no aleatoritzada, però rigorosa, pot complementar en part la investigació prospectiva en règim d'assaig clínic. Així mateix també pot orientar i, potser escurçar, el temps necessari per tal d'obtenir una resposta a les múltiples incògnites que genera l'abordatge del càncer de mama.

5.1. Discussió pacients i mètodes

5.1. 1. Pacients

El període d'inclusió emprat, menys de 5 anys, es pot considerar beneficiós per un estudi de tractament adjuvant; ja que facilita l'homogeneïtat de la mostra i el tractament. Només quatre institucions han participat en la inclusió de pacients, el seu tractament i seguiment, permetent multicentricitat i homogeneïtat alhora.

Un cop vam haver constatat que l'esquema $A \rightarrow CMF$ era factible de ser administrada de forma assistencial (any 1995), es va dissenyar una base de dades on es varen incloure les pacients tractades amb aquest esquema fins aleshores i on s'hi van registrar de forma prospectiva les posteriors pacients elegibles. Des d'aquell moment, el seguiment també s'efectua de forma prospectiva i centralitzada.

La inclusió de les pacients no va estar sotmesa a criteris de selecció fora dels oncològics i clínics del període d'inclusió. La inclusió va ser consecutiva i per tant, no sotmesa a possibles biaixos de selecció.

En els estudis fase II que utilitzaven esquemes de quimioteràpia a altes dosis, l'exclusió per motius d'edat, comorbiditat o un estudi d'extensió molt exhaustiu, es van constatar com un factor influent pel que fa a la sobreestimació dels beneficis del tractament. (Garcia-Carbonero i cols, 1997).

Aquesta selecció, moltes vegades no intencionada, pot conduir secundàriament a biaixos importants en els resultats finals. Recentment, el grup cooperatiu CALGB (Berry i cols, 2004) va presentar una actualització dels seus últims estudis en adjuvència, analitzant la influència dels receptors hormonals en els resultats finals. En tots els estudis s'observava que el benefici del tractament experimental en front a la branca control quedava confinat al grup de pacients amb receptors negatius. Si en un estudi s'inclouen sobretot pacients joves, la proporció de pacients amb receptors negatius pot augmentar considerablement i si això no es contempla, els resultats globals expressats també per les pacients amb receptors positius,

podrien ser erronis i conseqüentment, induir a recomanacions genèriques no adequades.

L'anàlisi de les dades s'ha efectuat per intenció de tractar. Totes les pacients amb afectació de més de tres ganglis axil·lars i amb indicació de tractament adjuvant amb l'esquema A → CMF incloses en l'anàlisi han estat avaluades. Una única pacient va progressar en el curs del tractament quimioteràpic. Si es considera l'alt risc de metastasi d'aquest grup de pacients, sobretot les d'afectació de més de 10 ganglis, la no progressió en curs de quimioteràpia adjuvant en gairebé totes les pacients tractades s'ha de considerar un fet destacable.

En alguns estudis de quimioteràpia a altes dosis, la inclusió en l'estudi s'efectuava després d'una primera fase d'inducció, amb la qual cosa existia una selecció prèvia de pacients ja que s'excloïen les pacients refractàries a quimioteràpia.

El seguiment de les pacients ha seguit les pautes de cada centre, ajustat a les recomanacions internacionals de seguiment (Kramer i Osborne, 2004).

Amb una mediana de seguiment superior a set anys, podem considerar les dades totalment madures i definitives, tant per a l'anàlisi d'efectivitat com per al de toxicitat.

Això permet també considerar com a definitius els resultats obtinguts en l'estudi dels factors pronòstic implicats. Aquesta consideració estaria avalada pels resultats reportats en l'últim metaanàlisi on, d'acord amb un seguiment al llarg de quinze anys, els resultats obtinguts als cinc anys no varien substancialment als deu o quinze anys (EBCTCG, 2005).

Molts pocs pacients s'han perdut durant el seguiment, la majoria d'ells ha estat després de diversos anys i per causa d'un canvi de domicili.

5.1.2. Discussió dels mètodes

5.1.2.1. Estudi ganglionar

L'estudi ganglionar es va efectuar en tots els casos després de la linfoadenectomia axil·lar i sense utilitzar cap mètode immunohistoquímic. De fet, no està actualment totalment acceptada la seva utilitat, fora de l'estudi del gangli sentinella, com a part de l'estudi ganglionar axil·lar.

Hem considerat recomanable considerar l'afectació axil·lar en dos grups: de 4 a 9 ganglis afectes i més de 9 nodes infiltrats. Aquesta consideració està basada en múltiples dades prèvies i recents (Ries i cols, 2003; EBCTCG, 2005). Igualment, la majoria dels estudis aleatoritzats estratifiquen d'aquesta manera l'afectació axil·lar.

5.1.2.2. Mida tumoral

La mida tumoral va ser determinada segons els criteris vigents, mesurant el component infiltrat del tumor.

Actualment la mida tumoral representa encara un factor fonamental en el pronòstic del càncer de mama i, per tant, ha de ser inclòs en qualsevol estudi de factors pronòstics (Chang i Hilsenbeck, 2004).

La seva relació amb l'afectació ganglionar axil·lar és coneguda des de fa molt temps (Carter i cols, 1989), en front a la qual perd poder pronòstic tot i que segueix mantenint-se com a independent.

5.1.2.3. Grau histològic

El mètode de determinació del grau histològic utilitzat, el d'Elston i Ellis modificat, ha guanyat progressivament acceptació i reproduïbilitat (Dalton i cols, 1994; Fitzgibbons i cols, 2000).

Tant és així que actualment es considera que el seu grau de reproductibilitat és elevat (Fitzgibbons i cols, 2000). Això ha fet que s'hagi consolidat com el factor histopatològic principal. El seu paper com a factor pronòstic és reconegut i acceptat internacionalment (Goldhirsch i cols, 2005).

Quan s'analitzen altres paràmetres de proliferació junt amb el grau histològic s'observa també que cap d'ells és capaç de substituir-lo, a la vegada que es mostra també una bona correlació entre ells (Chang i Hilsenbeck, 2004).

Es va creure doncs recomanable, utilitzar el grau histològic com a mètode de valoració de la diferenciació i proliferació tumoral en l'anàlisi de factors pronòstic, i per tant, no incloure cap més factor de proliferació tumoral ja que no estaven totalment validats com a factors independents.

El potencial paper del grau histològic en el subgrup de pacients amb extensa afectació axil·lar ha estat poc estudiat. Probablement hi hagi influït la creença que, en el pronòstic i indicacions de tractaments sistèmics complementaris, el grau histològic podria aportar escassa informació addicional. No obstant, estudis com el del grup ECOG (Simpson i cols, 2000) i el de Sivestrini (Silvestrini i cols, 2000) suggereixen que el GH pot aportar informació addicional pel que fa a aquest grup de pacients.

El seu paper com a factor predictiu de resposta al tractament quimioteràpic pre i postoperatori està avalat per diversos estudis (Ellis i cols, 2001; Wenger i Clark, 1998, Fisher i cols, 2002).

5.1.2.4. Receptors d'estrògens

L'avaluació de l'estat dels receptors hormonals es va efectuar majoritàriament a través del mètode immunohistoquímic. Aquest mètode ha substituït clarament al bioquímic donats els seus avantatges tècnics i sobretot pel seu major poder pronòstic i predictiu (Harvey i cols, 1999).

S'han mantingut els criteris de positivitat vigents en el moment de la determinació, majoritàriament en concordança amb els recomanats per la reunió de consens de St. Gallen 2003 (Goldhirsch i cols, 2003). La majoria dels estudis han utilitzats criteris de positivitat dels RH similars als nostres.

Són pocs els casos en els quals no s'ha pogut fer la determinació dels receptors. Això s'ha degut al fet que en el període d'inclusió de l'estudi no era considerada encara absolutament necessària. La causa de la no determinació ha estat deguda majoritàriament a la no disponibilitat de la mostra tumoral arxivada.

5.1.2.5. Receptors de progesterona

Els criteris de positivitat i mètode utilitzats han estat els mateixos que amb els receptors d'estrògens.

L'aportació afegida dels RP als RE és fonamentalment predictiva, és a dir quan s'administra hormonoteràpia i sobretot en absència de quimioteràpia (Bardou i cols, 2003; Arpino i cols, 2005).

Recentment, s'ha relacionat, a partir d'un estudi retrospectiu, però amb un gran volum de pacients estudiats, el subgrup de pacients amb RE positius i RP negatius amb una major proporció d'expressió de HER-1 i HER-2 i alhora un fenotipus tumoral biològicament més agressiu i potencialment més resistent al tamoxifè (Arpino i cols, 2005).

5.1.2.6. Receptors estrògens i progesterona

S'ha considerat adient avaluar el paper dels receptors hormonals de forma conjunta i seguint les recomanacions actuals per tal d'aportar major precisió al paper dels receptors hormonals (Goldhirsch i cols, 2005).

En el nostre estudi, la proporció de pacients amb RE negatius i RP positius és del 5.6%, en concordança amb les proporcions observades en altres sèries i en aquest període de determinació (Colomer i cols, 2005).

5.1.2.7. Determinació HER-2

S'ha efectuat de forma centralitzada i mitjançant la tècnica immunohistoquímica *Herceptest*. La seva determinació es va fer de forma centralitzada per tal d'aportar fiabilitat a l'estudi, tal com s'ha recomanat per molts grups cooperatius després de estudis amb controls centrals, com el de l'Intergrup americà (Roche i cols, 2002).

El mètode Herceptest va ser aprovat per la FDA i ha estat validat per múltiples estudis, tant de factors pronòstic sense tractament adjuvant com de valor predictiu de resposta a la quimioteràpia i hormonoteràpia (Dowsett i cols, 2003).

S'ha considerat la sobreexpressió de HER-2 com a positiva quan el resultat ha estat 3+. Creiem que amb aquest punt de tall i quan no s'afegeix la determinació per FISH, la informació pronòstica i predictiva pot ser més precisa que si s'inclouen els tumors amb un "escore" 2+. Un 20 % del total de determinacions han obtingut un resultat de 3+ en la nostra sèrie, en concordança amb altres estudis similars.

La significació pronòstica de l'avaluació per immunohistoquímia, comparada amb la tècnica FISH, està validada per estudis com el recentment publicat per Dressler (Dressler i cols, 2005). En aquest estudi la sobreexpressió positiva per IH aporta també informació predictiva de resposta a diferents dosis de adriamicina, sense que es puguin observar diferències significatives respecte a la determinació per FISH o PCR.

Així doncs, a l'hora d'efectuar una avaluació del paper de HER-2, sobretot quan no s'utilitza tractament amb trastuzumab, sembla del tot factible fer-ho utilitzant el mètode immunohistoquímic.

La determinació de la sobreexpressió ha estat possible en 99 tumors primaris, els quals corresponen a un 67% del total. Les causes de la no determinació han estat –principalment- la no disponibilitat del bloc de parafina, en definitiva, motius totalment aleatòries.

Les proporcions de positivitat i les associacions observades amb els altres factors histològics i biològics, fan pensar que les dades obtingudes són totalment representatives.

5.1.2.8. Amenorrea quimioinduïda

Donada la controvèrsia al voltant del paper de l'amenorrea postquimioteràpia en el tractament adjuvant del càncer de mama i sobretot, a partir de les observacions del grup IBCSG en què el seu paper podria ser més rellevant en el grup de pacients amb més de tres ganglis axil·lars afectes (Pagani i cols, 1998); es va considerar rellevant efectuar la seva anàlisi de la forma més acurada possible.

Aquesta informació s'ha pogut obtenir de forma prospectiva en la majoria de les pacients premenopàusiques.

Els criteris d'amenorrea emprats varen ser els recomanats internacionalment, considerant-se com amenorrea l'absència de menstruació a l'any del diagnòstic (Bines i cols, 1996).

Hem avaluat la proporció d'amenorrea en els diferents grups d'edat, menys de 40 anys, de 40 a 49 i més de 50, ja que -com es de tots conegut- aquesta taxa pot variar considerablement (Goodwin i cols, 1999; Petrek i cols, 2005; Swain i cols, 2005).

Volem remarcar que pocs estudis ho analitzen de forma acurada (Goodwin i cols, 1999). En aquest sentit poden servir d'exemple les dades de taxes d'amenorrea tan poc creïbles mostrades en un estudi de quimioteràpia a altes dosis nord-americà (Peters i cols, 2005). En l'esmentat estudi s'informa d'un 43%

d'amenorrea en totes dues branques de tractament, tant en la branca amb quimioteràpia FAC seguit de quimioteràpia amb alquilants a dosis intermitges com en la seguida d'altres dosis i suport hematològic. És del tot improbable la dada aportada que menys d'un 50% de pacients deixin de menstruar (Peters i cols, 2005).

5.1.2.9. Estudi d'extensió

Es va practicar l'estudi d'extensió segons la pràctica clínica de cada centre i en consonància amb les recomanacions internacionals (Kramer i Osborne, 2004).

Evidentment com més exhaustiu sigui l'estudi d'extensió practicat, la selecció de pacients serà major i per tant amb millor pronòstic potencial.

Aquest fet, probablement no mesurable, s'ha de tenir en compte en les comparacions indirectes que s'estableixin amb altres estudis, en els quals s'hagin efectuat proves exhaustives en el moment del diagnòstic (Garcia-Carbonero i cols, 1997).

Actualment segueix sense considerar-se beneficiosa la realització de múltiples estudis preoperatoris, fora dels estàndard, ja que no aporten un benefici quant al pronòstic final de la pacient. (Kramer i Osborne, 2004).

5.2. Discussió tractaments

5.2.1. Cirurgia

El tipus de cirurgia practicada va ser o una mastectomia radical modificada o una tumorectomia més buidament ganglionar axil·lar. Tots dos mètodes són considerats encara actualment com a tractaments d'elecció en el càncer de mama.

No es va practicar en cap cas la tècnica del gangli sentinella ja que encara no s'havia iniciat la seva pràctica. Aquest fet no afectaria l'anàlisi dels resultats de la nostra sèrie ja que actualment després d'un gangli sentinella positiu és obligatori practicar la limfadenectomia completa. Tampoc han canviat les recomanacions actuals de radioteràpia adjuvant basades en l'afectació axil·lar.

5.2.2. Radioteràpia

En el moment d'iniciar l'estudi, hi començaven a haver evidències, fonamentalment de disminució del risc de recidiva locorregional, sobre l'efecte de la RT adjuvant.

Les dades referents a les taxes de recidiva locorregionals observades en aquest grup de pacients, quan no era administrada la radioteràpia locorregional, superiors al 20% i especialment les supraclaviculars, feien recomanable incloure les àrees ganglionars en el camp d'irradiació planificat.

La radioteràpia es va efectuar després dels quatre cicles de adriamicina i simultàniament amb CMF, de forma que s'iniciava abans dels sis mesos des de la cirurgia, tal com es recomanava a partir de les dades de Whelan (Whelan i cols, 2000).

Actualment segueix considerant-se indicada la RT adjuvant per a aquest grup de pacients, amb un nivell d'evidència I i a partir d'estudis aleatoritzats individuals i una metaanàlisi que els agrupa (Ragaz i cols, 2005; Overgaard i cols, 1997; EBCTCG, 2000).

El benefici obtingut s'observa, amb les tècniques modernes de RT, tant en la recidiva locorregional com en la mortalitat específica per càncer de mama i mortalitat global.

La forma d'administració de la radioteràpia, conjuntament amb la quimioteràpia, ha estat poc estudiada. Estudis retrospectius mostren millor tolerància en la forma

seqüencial, però el fet que el retard en la seva administració després de la quimioteràpia, quan aquesta durava més de sis mesos, podia comprometre el control locorregional, va fer recomanable la seva administració simultània a CMF.

La toxicitat observada en el nostre estudi va ser moderada i en pràcticament tots els casos es va completar el pla de tractament.

Dades posteriors, com ara la d'una sèrie no randomitzada de Granada (Lara-Jiménez i cols, 1991) on s'efectuaren tres modalitats de tractament i on la concomitant mostrava els millors beneficis i sobretot, en els dos estudis randomitzats (Overgaard i cols, 1997; Ragaz i cols, 2005) on la RT també s'efectua de forma simultània amb la QT, recolzen la simultaneïtat de la QT i la RT.

La inclusió de taxans en els esquemes QT ha obligat a posposar la RT fins a completar tota la QT.

Fins ara només es disposen de dades de l'estudi CALGB (Sartor i cols, 2005) i de l'estudi BCIRG 001 (Martin i cols, 2005) on no s'observen diferències quant a recidiva locorregional ni tampoc en la toxicitat.

5.2.3. Quimioteràpia

L'esquema de quimioteràpia emprat en el nostre estudi reproduceix allò utilitzat per l'institut de Milà en el primer assaig d'avaluació de l'esquema seqüencial A → CMF (Buzzoni i cols, 1991). Un dels quatre centres va emprar una petita variant en la part corresponent al CMF. Així, es va administrar els dies 1 i 8 cada 28 dies en lloc del dia 1 cada 21 dies. Comparacions directes aleatoritzades entre les dues variants de CMF, cada 21 dies o cada 28 amb dues administracions, només s'han efectuat en malaltia avançada (Engelsman i cols, 1991), observant-se –d'aquesta manera- diferències en la resposta a favor de la pauta amb major intensitat de dosi.

De fet, diversos estudis que han testat l'esquema A → CMF, han utilitzat la variant de CMF que s'administra cada 28 dies, fonamentalment per escurçar el període de tractament sense alterar la seva efectivitat (Poole i cols, 2003). Només l'estudi Angloceltic I (Leonard i cols, 2004) conserva l'esquema original per a totes les pacients.

Tal com s'ha comentat prèviament, una anàlisi de les dues variants de CMF en l'estudi NEAT, no mostra diferències significatives entre elles (Rea i cols, 2004).

En el nostre estudi no s'observen diferències significatives quant a toxicitat, compliment i efectivitat entre les dues variants de tractament. En tots dos casos es va efectuar el tractament radioteràpic de forma simultània.

No es van utilitzar factors de creixement de forma profilàctica. En molt poques ocasions es van emprar com a tractament de la toxicitat medul·lar.

Sense la seva utilització es va aconseguir mantenir una ràtio de dosi de tractament administrat / planificat molt alta (superior al 0,90), tant durant l'adriamicina com durant el CMF. Evidentment, això ha de tenir-se en compte en una anàlisi de cost-benefici.

Adriamicina: Quant a la forma i dosi d'administració de doxorubicina, no existeixen comparacions directes d'intensitat de dosi en monoteràpia fora de les efectuades en malaltia avançada, on la dosi de 75 mg/m² apareix com la relació resposta / toxicitat més efectiva. De fet, quan va ser comparada en front a taxans en malaltia avançada i monoteràpia, només el docetaxel es mostra superior (Paridaens i cols, 2000; Sledge i cols, 2003; Chan i cols, 1999).

La monoteràpia en adjuvència presenta la limitació de la seva potencial cardiotoxicitat, ja que només permetria administrar-ne quatre cicles si s'utilitza la dosi de 75 mg/m².

Les comparacions de diferents intensitats de dosi d'adriamicina en adjuvència s'han fet en combinació amb altres citostàtics. L'estudi del CALGB 8440 (Wood i

cols, 1994) utilitza dosi de 30, 40 i 60 mg/m². Així, s'observen només diferències negatives en la dosi de 30 mg/m², la qual es considera subòptima. L'estudi CALGB 9344, compara dins la combinació AC, dosis d'adriamicina de 60 , 75 i 90 mg/m², sense que s'observin diferències significatives. Val a dir que la forma d'administració de les dosis de 75 i 90 es fa en infusions de 2 i 3 dies en lloc d'en un únic dia. La influència d'aquest factor en els resultats finals és totalment desconeguda (Henderson i cols, 2003).

5.2.4. Hormonoteràpia

Només es va administrar tamoxifè en pacients amb RE i/o RP positius. En la major part de vegades en pacients postmenopaúsiques i en alguns casos en premenopàusiques. Com s'ha comentat prèviament, durant el període d'inclusió no es considerava estàndard la indicació de tamoxifè en pacients premenopàusiques. És a partir de les dades de la metaanàlisi de 1998 (EBCTCG, 1998) on s'observa que l'addició de tamoxifè a la QT en pacients amb ganglis positius aporta beneficis significatius.

La durada del tractament amb tamoxifè va ser de cinc anys. En cap cas s'ha d'administrat, d'inici o seqüencialment, inhibidors de l'aromatasa, ja que no es disposava encara de les dades actuals que ho recomanen.

5.2.5. Tractament de la recidiva

El tractament de les pacients després d'haver-se produït una recidiva va ser aquell que es considera estàndard per a cada període. Ha estat aplicat de forma homogènia entre els centres.

Creiem poc probable una influència determinant del tipus de tractament de la recidiva sobre els resultats. De fet, si analitzem l'interval de temps observat entre la recidiva i la mort, aquest es troba dins d'allò previst.

La influència dels nous tractaments en la perllongació de la vida després de la recidiva està clarament demostrat i cal tenir-lo en compte quan es comparin estudis efectuats en diferents períodes de temps.

5.3 Discussió de l'anàlisi de supervivència

Per efectuar l'anàlisi de la recidiva i mort s'ha escollit la supervivència lliure de malaltia i la supervivència global, respectivament.

Pensem que la SLLM pot traduir més acuradament els resultats del tractament, ja que es consideren en el seu càlcul també les morts, el càncer de mama contralateral i les segones neoplàsies.

Pel que fa a l'anàlisi de la supervivència, s'han considerat conjuntament tant les morts per càncer de mama com la resta.

5. 4. Discussió dels resultats

5.4.1. Població a estudi

5.4.1.1. Edat

La mitjana d'edat de les pacients del nostre estudi és lleugerament menor a l'observada en les dades del registre de càncer de Tarragona de tipus poblacional (Borràs J i cols, 2002), probablement això es degut al fet que les pacients d'elevada edat no van ser incloses. En canvi, si comparem les dades d'edat del nostre estudi amb les d'altres estudis de quimioteràpia adjuvant, no s'observen diferències importants amb la majoria d'ells. La proporció de pacients incloses amb menys de 50 anys també és molt similar a altres estudis.

Estudis amb pacients majoritàriament menors de 50 anys poden presentar diferències pel que fa a l'efectivitat de diferents tractaments, degut a una major proporció de tumors amb RH negatius, més sensibles per exemple al tractament amb paclitaxel (Berry i cols, 2004; Fountzillas i cols, 2005).

En aquest sentit, cal tenir present que una alta proporció de pacients menors de 40 anys pot influir sobre el potencial efecte sobre la funció ovàrica, ja que la proporció de pacients amb amenorrea quimioinduïda varia sensiblement en aquest grup d'edat (Bines i cols, 1996).

Darrerament, s'ha reportat un estudi adjuvant francès, on el benefici de l'esquema seqüencial FEC seguit de docetaxel només es mostra beneficiós en les pacients postmenopàusiques (Roché i cols, 2004). Les raons d'aquestes diferències no han pogut ser explicades fins ara.

Creiem doncs, que el factor edat ha de tenir-se en compte a l'hora d'establir conclusions i comparacions en cada estudi, ja que els seus resultats poden variar en funció de la influència que l'edat podria provocar en les proporcions de factors predictius de resposta, com ara els receptors hormonals, la supressió de la funció ovàrica o també factors del propi pacient com la comorbiditat associada a l'edat.

5. 4.1.2. Estat menstrual

La proporció de pacients premenopàusiques observada va ser del 46%. Aquesta proporció ens sembla del tot comparable amb les proporcions observades en altres estudis comparatius de tractament adjuvant.

Les metaanàlisis del grup de Oxford, incloent-hi la més recent (EBCTCG, 2005), recolzen la influència de l'estat menstrual sobre l'efectivitat de la quimioteràpia adjuvant. L'última metaanàlisi intenta aprofundir en les relacions entre el benefici de la quimioteràpia i l'estat menstrual, més aviat com una a mesura categòrica de l'edat, a través de la consideració de factors histològics tumorals, com ara el grau histològic, i també factors biològics com ara els receptors hormonals. En aquesta

anàlisi s'observa que el grau histològic pot tenir diferent nivell d'influència sobre l'efecte de la quimioteràpia en funció de l'estat menstrual. Així, mentres que en les pacients premenopàusiques, el grau no sembla tenir capacitat discriminatòria, sí que s'observa en postmenopàusiques, on els majors beneficis de la quimioteràpia s'observen en tumors més indiferenciats. Probablement també això estigui relacionat amb la proporció de receptors hormonals positius (Fisher i cols, 2004).

5.4.2. Paràmetres histopatològics

5.4.2.1. Nombre de ganglis afectes

El nombre de ganglis afectes produeix una influència significativa e independent sobre el pronòstic de les pacients tractades, tant de forma pre com postoperatòria. Per tant, estem obligats a considerar la proporció de pacients en cada grup d'afectació a l'hora d'analitzar i comparar els resultats d'un estudi (Montero i cols, 2005; Chang i Hilsenbeck, 2004).

En el nostre estudi s'observa una proporció de pacients amb afectació de 4 a 9 ganglis i 10 o més molt similar a l'estudi de Milà original (Buzzoni i cols, 1991).

L'avaluació de forma separada del grup de 10 o més ganglis ens permet establir comparacions amb alguns estudis de quimioteràpia a altes dosis.

Creiem que el nombre de ganglis afectes traduiria fonamentalment el grau d'extensió anatòmica. No obstant, importants llacunes en el coneixement del càncer de mama obliguen a no prescindir de la seva potencial informació.

La recent metaanàlisi (EBCTCG, 2005) conclou que l'afectació ganglionar no influeix sobre l'efectivitat de la quimioteràpia. No obstant, aquest treball és incapaç d'apreciar diferències específiques entre diferents tractaments i no contempla encara els estudis amb taxans o quimioteràpia a altes dosis.

Recents exemples de la importància del nombre de ganglis els podem trobar en l'estudi BCIRG 001, on el benefici de l'esquema TAC és significatiu només en el grup de 1 a 3 ganglis, tot i que existeix una tendència en el grup de 4 o més ganglis afectes (Martin i cols, 2005). En canvi, en l'estudi holandès de QT a altes dosis (Rodenhius i cols, 2003), el benefici de la branca experimental es redueix al grup de 10 o més ganglis afectes.

Així doncs, tot i que l'afectació ganglionar axil·lar tradueix sobretot un fet anatòmic i no biològic, estem obligats encara actualment a tenir-la en consideració, tant en l'anàlisi univariada com en la multivariada.

5.4.2.2. Mida tumoral

La proporció de pacients observada en cada subgrup de mida tumoral és perfectament comparable a altres estudis i sèries específiques d'aquest grup de pacients amb extensa afectació axil·lar.

L'estudi ECTO (Gianni i cols, 2005), on es compara l'esquema A → CMF postoperatori en front a un esquema on s'afegeix paclitaxel als quatre cicles d'adriamicina administrat de forma pre o postcirurgia, només inclou pacients amb tumors de 2 o més cm. Això pot comportar una selecció "a priori", ja que la major mida mitjana podria comportar unes característiques biològiques dels tumors lleugerament diferents i això, al seu torn, una diferent resposta als tractaments sistèmics administrats.

5.4.2.3. Grau histològic

La proporció de GH III observada en el nostre estudi és similar a la d'altres estudis amb aquest grup de pacients.

Actualment, la variabilitat interobservadora a l'hora de determinar el grau histològic s'ha reduït considerablement, sobretot des de la instauració i experiència del model modificat per Elston (Elston i Ellis, 1991).

Els altres mètodes de mesura de la diferenciació cel·lular i sobretot la proliferació, ploidia, percentatge de fase S, ki-67, no han estat demostrats com a factors independents i -per tant- no seria obligatòria la seva inclusió addicional al grau histològic. De fet, el nombre de mitosi, una de les tres parts mesurades en el grau histològic, s'ha mostrat com un factor amb similar capacitat discriminatòria a altres mesures de la proliferació cel·lular (Simpson i cols, 2000)

5.4.3. Factors biològics

5.4.3.1. Receptors d'estrògens

La proporció de receptors hormonals positius ha estat del 60% dels coneguts. Aquesta proporció és de similars característiques a la d'altres estudis (EBCTCG, 2005; Hilsenbeck i cols, 1998, Bardou i cols, 2003).

Tornem a insistir aquí en el fet que la selecció de pacients dins d'un estudi pot provocar importants diferències en les proporcions d'edat, condicionant la positivitat dels RH (Fisher i cols, 2004), i -de retruc- tenir influència sobre l'efectivitat dels tractaments adjuvants, tant hormonals com citotòxics (Albain i cols, 2004) .

5.4.3.2. Receptors de progesterona

Les proporcions obtingudes entre els coneguts és similar a la d'altres estudis.

El paper de la proporció RE+ / RP - en els diferents estudis està lligat sobretot a la seva influència en l'efectivitat de l'hormonoteràpia (Bardou i cols, 2003).

Alguns autors fins i tot hipotetitzen una relació de l'expressió del RP amb l'HER-2, influint sobre la hormonosensibilitat tumoral (Arpino i cols, 2005).

5.4.3.3. Sobreexpressió d'HER-2

L'avaluació de la sobreexpressió ha estat possible en 99 tumors primaris, un 67% del total. Les causes de la no determinació han estat degudes majoritàriament a la no disponibilitat del bloc de parafina.

Les proporcions de positivitat i les correlacions amb els altres factors histològics i biològics fan pensar que les dades obtingudes són totalment representatives (Dressler i cols, 2005).

5.4.4. Tractaments administrats

5.4.4.1. Cirurgia

Les proporcions de cirurgia conservadora en aquest grup de pacients van ser les esperades per a aquest tipus de pacients, on la probabilitat de tractament conservador és inferior a la global, donada la major mida tumoral mitjana.

El tipus de cirurgia practicada no ha influït en els resultats, tal com s'observa en la majoria dels estudis que ho analitzen.

5.4.4.2. Quimioteràpia

El compliment de tot el tractament previst, 161 de 163 pacients (99%) representa una proporció molt elevada per a un grup de pacients no seleccionat. Aquest grau de compliment és sensiblement superior a altres combinacions utilitzades. Per exemple en l'estudi NSABP-B28, el compliment es valora d'un 70% (Mamounas i cols, 2005).

En estudis prospectius controlats on s'ha utilitzat A → CMF, com l'estudi ECTO, aquest compliment es situa al voltant del 90%.

La proporció entre la dosi planificada i la administrada, mesurada com una proporció o ràtio, ha estat superior al 95%. Aquest fet també és molt destacable ja que es tracta d'un règim administrat amb caràcter multicèntric, sense selecció de pacients i sense utilitzar factors de creixement de colònies.

Quan ho comparem amb altres esquemes de tractament, tot i importants diferències entre ells, moltes ràtios de quimioteràpia administrada estarien per sota de les obtingudes en el nostre estudi.

La conjunció d'un excel·lent compliment juntament amb unes altes ràtios de dosi administrada, creiem que pot ser un factor cabdal per a l'efectivitat d'un tractament.

Anàlisi de la simultaneïtat QT / RT

El compliment del tractament conjunt quimioteràpia i radioteràpia ha estat del 95%, fet que s'ha de considerar com a un excel·lent resultat.

La toxicitat aguda ha estat l'esperada, sense que s'hagin pogut observar toxicitats greus que obliguessin a aturar el tractament radioteràpic freqüentment.

No s'han observat toxicitats tardanes importants fora de les esperades com per exemple el braquiedema crònic.

Estudis comparatius de la seqüència de la combinació QT i RT només s'han reportat de forma preliminar (Rouesse i cols, 2002), sense que s'hagin pogut observar diferències significatives entre les dues modalitats quant a eficàcia. Diferents estudis comuniquen major toxicitat amb el tractament simultani (Calais i cols, 2002).

Cardiotoxicitat

No es van practicar valoracions de la funció cardíaca sistemàtics o planificats després del tractament. Només es van practicar quan la simptomatologia ho recomanava. La molt baixa incidència observada en estudis exhaustius quan s'utilitzen les dosis d'adriamicina emprades en el nostre estudi, aconsellen no practicar les esmentades valoracions si no existeix clínica o patologia predisposant (Boneterre i cols, 2004). Recentment, en l'estudi ECTO, ja comentat prèviament, s'observa una molt baixa incidència de descensos en la funció cardíaca mesurada i una baixa proporció amb repercussió clínica (Gianni i cols, 2005).

En el nostre estudi, només s'ha observat un cas de cardiotoxicitat simptomàtica (un 0,6%). Aquesta taxa d'incidència la considerem molt acceptable i totalment comparable a l'observada en altres estudis amb anàlisis exhaustives i recents (Boneterre i cols, 2004; Pérez i cols, 2004).

Constatem que tampoc s'observen diferències significatives amb estudis que utilitzen epirubicina o dosis inferiors d'adriamicina (Henderson i cols, 2003; Martin i cols, 2005; Boneterre i cols, 2004).

Segones neoplàsies

La incidència de segones neoplàsies: cinc casos de càncer de mama contralateral, dos casos de càncer de còlon i un cas de leucèmia aguda; es trobaria dins de les taxes esperades.

Leucèmies

La taxa de leucèmies, potencialment relacionades amb el tractament, ha estat del 0,6%. Aquest resultat és, per tant, molt similar al reportat pels grups francès, canadenc, suec i belga (Praga i cols, 2005) amb epirubicina o el grup NSABP amb adriamicina (Smith i cols, 2003).

En l'estudi de Praga i col·laboradors s'alerta del fet que dosis d'epirubicina superiors a 720 mg/m² (equivalents a uns 450 mg/m² d'adriamicina) podrien provocar un increment significatiu de la taxa de leucèmies secundàries.

Morts tòxiques

No s'ha produït cap mort tòxica atribuïda als tractaments administrats.

Utilització de factors d'estimulació de colònies

No s'ha utilitzat G-CSF profilàctic en cap cas. Només es va utilitzar com a suport del tractament de neutropènies febrils. Tampoc es va utilitzar per accelerar la recuperació hematològica quan no hi havien toxicitats associades.

La incidència de retards en el tractament administrat no ha estat sistemàticament avaluat. No obstant, en el grup de pacients tractat en un hospital, aquesta incidència ha estat baixa.

Actualment, alguns esquemes de tractament requereixen o aconsellen el suport amb factors de creixement de colònies, com per exemple l'esquema d'alta densitat de dosi emprat en l'estudi CALGB 9741 (Citron i cols, 2003) o la pauta TAC de l'estudi BCIRG 001 (Martin i cols, 2005). L'aparició d'algun tipus de toxicitat tardana atribuïble als factors de creixement, no està, -probablement- del tot descartada. També s'han de considerar els costos addicionals que comporta la seva utilització, especialment en països amb greus dificultats sanitàries.

Pensem que el balanç entre la toxicitat observada, tant l'aguda com la tardana, de tots els tractaments emprats, és molt satisfactori.

5.4.4.3. Radioteràpia

155 pacients van rebre tractament radioteràpic adjuvant, un 95% del total. Totes les pacients tractades amb tractament conservador van rebre radioteràpia. La irradiació de les àrees ganglionars va ser inclosa en la majoria de les planificacions de tractament.

Les dades sobre taxes de recidiva locorregionals superiors al 20% en aquest subgrup, sobretot supraclaviculars, i les dades de l'estudi de Buzzoni de Milà (Buzzoni i cols, 1991), tant amb l'esquema seqüencial com amb l'alternat, feien recomanable incloure les àrees ganglionars en el camp d'irradiació.

La radioteràpia es va efectuar després dels quatre cicles d'adriamicina i simultàniament amb CMF, de forma que s'iniciava abans dels sis mesos des de la cirurgia, tal com es recomana a partir de les dades de Whelan (Whelan i cols, 2000).

Actualment es considera indicada la RT adjuvant per a aquest grup de pacients amb un nivell d'evidència I a partir d'estudis aleatoritzats i les metaanàlisis publicades (Ragaz i cols, 2005; Overgaard i cols, 1997; EBCTCG, 2000). El benefici s'observa, amb les tècniques modernes de RT, tant en la recidiva locorregional, mortalitat específica per càncer de mama i també en la mortalitat global.

La forma d'administració de la radioteràpia juntament amb la quimioteràpia ha estat poc estudiada. Estudis retrospectius mostren millor tolerància en la forma seqüencial, però el fet que el retard en la seva administració postquimioteràpia quan aquesta durava més de sis mesos podia comprometre el control locorregional, va fer recomanable la seva administració concomitantment amb el CMF.

La toxicitat observada va ser moderada i en pràcticament tots els casos es va completar el pla de tractament.

L'inclusió de taxans en els esquemes de quimioteràpia ha obligat a posposar la RT fins a completar-la. Dades de l'estudi CALGB (Sartor i cols, 2005) no mostren diferències quant a recidiva local-regional ni tampoc quant a la toxicitat.

5.4.4.4. Tamoxifè

Un total de 55 pacients van ser tractades amb tamoxifè. La majoria dels casos es tractava de pacients postmenopàusiques amb receptors hormonals positius. Un 10% de pacients van rebre'l amb RH negatiu.

En la taula XIII es mostren els diferents percentatges de pacients que van rebre tamoxifè segons l'estat menstrual. Així, només un 22% de premenopàusiques (42% en el cas de RH +) van rebre tamoxifè; a diferència d'un 86% de les pacients postmenopàusiques amb RH +, que també el van rebre.

El fet que poques pacients premenopàusiques van rebre tamoxifè ens pot facilitar l'avaluació del paper de l'amenorrea quimioinduída, especialment si tenim en compte l'alta taxa produïda també en pacients menors de 40 anys.

Dades prospectives com la de l'estudi INT (Davidson i cols, 2005) o retrospectives actuals com l'aportada pel grup francès (Vanhuysse i cols, 2005; Borde i cols, 2003) recomanen l'aprofundiment en el seu estudi.

En l'actualitat, tenint en consideració les dades de la recent metaanàlisi (EBCTCG, 2005) i de nombrosos estudis randomitzats, totes les pacients amb receptors hormonals positius es beneficien del tractament hormonal adjuvant .

L'administració va ser sempre seqüencial, després de la quimioteràpia.

També les dades actuals a partir d'estudis randomitzats recomanen aquest tipus de seqüència (Albain i cols, 2004; Picó i cols, 2004). No obstant, dades retrospectives del IBCSG mostren diferents resultats en la interacció segons el grau de positivitat dels receptors hormonals (Colleoni i cols, 2005).

La durada del tractament del tamoxifè ha estat de 5 anys i en cap cas s'ha utilitzat inhibidors de la aromatasas, degut al fet que encara no existien dades sobre la seva utilitat en adjuvència.

5.4.5. Correlacions entre els paràmetres estudiats

5.4.5.1. Grau histològic i altres

El grau histològic es mostra relacionat amb la mida tumoral. A major grandària tumoral en el moment del diagnòstic, major percentatge de tumors amb GH III (Taula XV).

Aquest fet també s'observa en la majoria d'estudis de factors pronòstic revisats.

No s'ha demostrat, en canvi, una correlació significativa entre el grau i el nombre de ganglis axil·lars afectats (Taula XV).

Sí que s'observa, però, una clara relació entre el grau i els receptors hormonals, reproduïda en la majoria dels estudis, de tal manera que el grau III s'associa a un major percentatge de receptors negatius. Això expressaria una major indiferenciació tumoral.

En el nostre estudi no s'ha observat una relació significativa entre el grau histològic i la sobreexpressió de HER-2. Sí que s'observa, però, una tendència de trobar major positivitats d'HER-2 en el grup de tumors amb grau III. Probablement el nombre insuficient de pacients n'ha estat la causa ja que en la majoria d'estudis amb important volum de pacients així ho certifiquen (Ragaz, 2004).

5.4.5.2. HER-2 i altres

Cap dels factors inclosos en l'estudi ha pogut relacionar-se de forma significativa amb la sobreexpressió del HER-2. Sí que s'ha observat una tendència no significativa entre aquest i els receptors hormonals. Això també passa en altres estudis com el de Arpino (Arpino i cols, 2005).

Crida l'atenció, com s'ha comentat prèviament, l'absència de relació amb el grau histològic, a diferència d'altres estudis que sí que ho observen (Balsari i cols, 2003).

5.4.5.3. Receptors hormonals i altres

S'ha demostrat una relació significativa entre els receptors i el grau histològic ja comentada i una tendència no significativa en la relació amb el HER-2 també ja comentada.

La proporció de receptors positius en funció de l'estat menstrual, tot i haver-hi major proporció en les pacients postmenopàusiques, no s'ha establert com a significativa en el test practicat.

5.4.5.4. Amenorrea amb altres

Només el grau histològic ha mostrat una clara influència sobre l'amenorrea postquimioteràpia. Així, les pacients amb grau histològic III presenten menors taxes d'amenorrea. Només en un estudi francès recent, el qual analitza el paper de l'amenorrea de forma retrospectiva, mostra una tendència entre la taxa d'amenorrea i el grau histològic en la mateixa direcció que la que hem pogut observar en el nostre estudi (Vanhuysse i cols, 2005).

Anàlisi de la relació entre l'edat i la proporció d'amenorrea

Gairebé tots els estudis reportats observen una relació entre l'edat i la taxa d'amenorrea, de tal manera que en pacients menors de 40 anys la proporció és sensiblement inferior (taula XIV) (Pagani i cols, 1998; Bines i cols, 1996, Goodwin i cols, 1999; Poikonen i cols, 2000; Parulekar i cols, 2005; Fournier i cols, 2005).

Aquest és un fet molt important a l'hora d'analitzar el paper de l'amenorrea, tal com es pot veure també en l'estudi de Davidson (Davidson i cols, 2005) i en menor mesura en el d'Arriagada (Arriagada i cols, 2005).

5.4.5.5. Mida tumoral i nombre de ganglis afectes

La relació entre la mida tumoral i el nombre de ganglis s'observa en la majoria d'estudis (Carter i cols, 1989, Michaelson i cols, 2002).

Destaquem que la seva influència sobre SLLM i SG persisteix de forma independent després de l'anàlisi multivariada.

5.4.6. Discussió dels resultats de supervivència

L'afectació ganglionar axil·lar extensa segueix sent actualment un factor advers molt important en la recidiva i mort per càncer de mama no metastàtic (Ries i cols, 2003).

Els estudis més recentment reportats, utilitzant els tractaments potencialment més actius, segueixen demostrant que el nombre de ganglis afectes influeix significativament i de forma negativa sobre la supervivència (Henderson i cols, 2003; Poole i cols, 2003; Leonard i cols, 2004; Gianni i cols, 2005; Rodenhuis i cols, 2003).

Quan el tractament sistèmic s'administra abans de la cirurgia, l'afectació ganglionar manté el seu significat pronòstic advers, independentment de la resposta del tumor primari (Bear i cols, 2004; Thaghian i cols, 2004; Thomas i cols, 2004).

El registre o signatura gènica s'esdevé com un factor clau en la comprensió de la heterogeneïtat del càncer de mama (Sorlie i cols, 2003; Sotiriou i cols, 2003). No obstant això, la infiltració ganglionar axil·lar continua aportant informació addicional en un estudi holandès i espanyol (Van de Vijer i cols, 2002; Espinosa i cols, 2005).

La implementació i els prometedors resultats preliminars de la intensificació de dosi de quimioteràpia en la dècada passada, amb o sense suport hematològic, va fer que gairebé tota la recerca clínica en aquest grup de pacients d'alt risc, utilitzés aquesta modalitat de tractament per tal de millorar-ne la supervivència.

En el disseny dels estudis es va confiar en les possibilitats dels tractaments intensius a l'hora de neutralitzar l'efecte advers de l'extensa afectació ganglionar axil·lar; de tal manera que, probablement, es van obviar dos aspectes en la seva planificació: l'estudi profund dels factors pronòstics i predictius d'aquest subgrup (els quals permetria influir sobre ells) i també la identificació del tractament òptim que hauria de ser utilitzat com a control estàndard.

En canvi, aquests dos aspectes sí que han estat àmpliament estudiats en els subgrups de pacients amb millor pronòstic.

El significat de l'afectació ganglionar axil·lar no està totalment desxifrat. Uns autors pensen que únicament són un reflex de la progressió tumoral i que gairebé tots els coneixements i terapèutiques del càncer de mama poden ser aplicades dins d'aquest subgrup. Per altra banda, altres investigadors creuen que, tot i la contribució del coneixement del perfil genètic, l'afectació nodal axil·lar "amaga" encara coneixements per desxifrar i que, tanmateix, aquest factor no pot encara ser obviat a l'hora de l'anàlisi i disseny de la recerca en càncer de mama.

La idea que un mateix tractament podria ser útil per a tots els pacients, “one shoe fits all”, sembla ja una il·lusió. No obstant, és molt probable que sigui un objectiu reiteradament proposat, de forma intencionada o no. És lògic que un nou tractament amb resultats beneficiosos, s'intenti incorporar a la globalitat, sense tenir massa en compte diferents subgrups amb diferents perfils benefici-toxicitat.

En resum, els dos principals objectius de l'estudi es poden agrupar en:

1. Analitzar detalladament els **resultats en recidiva i supervivència** del tractament quimioteràpic adjuvant adriamicina seguit de CMF en les pacients d'alt risc, comparant-los amb altres pautes de tractament actuals.
2. Avaluar els possibles **factors pronòstics i predictius** implicats i si fos possible, generar hipòtesis de treball.

5.4.6.1. Supervivència lliure de malaltia i supervivència global de tot el conjunt de pacients.

Es disposa d'un seguiment ampli, de més de set anys per a les pacients vives.

Això ens permet estudiar gairebé de forma definitiva l'efecte d'aquest tractament i simultàniament també els factors implicats. La metaanàlisi recentment publicada (EBCTCG, 2005) mostra com els beneficis obtinguts als cinc anys romanen gairebé invariables durant els 10 i 15 anys de seguiment.

Podem dir, doncs, que els resultats que presentem són clarament madurs i definitius.

La supervivència lliure de malaltia observada en aquest subgrup de pacients, tant en el conjunt de pacients com en els de 4-9 i més de 9 ganglis afectes, als cinc i set anys és clarament satisfactòria. Un 68% de les pacients es mantenen lliures de recidiva passats cinc anys de la cirurgia (figura 1).

La millora en el risc de recidiva respecte a controls històrics sense tractament sistèmic és evident (Hilsenbeck i cols, 1998).

L'aportació de la radioteràpia en el tractament combinat sembla també evident, sobretot a partir de les dades on es demostra amb un nivell d'evidència I en la disminució de les recidives locorregionals i també en la supervivència específica, especialment en el grup de pacients amb més de tres ganglis axil·lars infiltrats.

Cap esquema quimioteràpic, avaluat fins l'actualitat, ha demostrat capacitat per poder prescindir del tractament radioteràpic a l'hora d'obtenir un bon control locorregional dins aquest grup de pacients amb extensa afectació ganglionar (Martin i cols, 2005; Diab i cols, 1998).

La baixa taxa de recidives locorregionals observades en el seguiment del nostre estudi confirmen aquest fet, sobretot si ho comparem amb les observades en l'estudi de Milà reportat per Buzonni l'any 1991, en el qual només estava permès el tractament radioteràpic sobre el volum mamari després d'un tractament conservador.

La modalitat de tractament emprat, simultàniament a CMF, pot haver millorat els resultats obtinguts. No es disposa d'estudis aleatoritzats madurs, dissenyats per avaluar-ho en aquest subgrup de pacients.

Comparacions amb altres estudis

En el moment d'establir comparacions amb altres estudis, hem configurat cinc grups possibles, incloent sempre en la comparació els resultats del nostre estudi:

1. A → CMF del nostre estudi amb A → CMF altres estudis
2. A → CMF vs CMF
3. A→CMF vs esquemes amb QAD
4. A→ CMF vs altres esquemes amb antraciclina
5. A → CMF vs esquemes amb antraciclina i taxans

A continuació analitzem detalladament cada grup comparatiu. Les principals dades poden observar-se en la taula XX.

1. La comparació entre les dades del nostre estudi i les d'altres estudis amb A → CMF es pot establir amb:
 - a. Estudi Milà original Buzzoni: s'hi observen resultats bastant similars, tot i que potser són millors en el nostre estudi quant a SLLM, la qual cosa podria atribuir-se a la utilització de radioteràpia i tamoxifè en major nombre de pacients (Buzzoni i cols, 1991).
 - b. Estudi Anglocèltic I: resultats també similars, tot i que lleugerament superiors en el nostre estudi (Leonard i cols, 2004).
 - c. Estudi NEAT: reporta resultats preliminars a 3 anys que mostren superioritat de l'esquema epirubicina (E) → CMF en front a CMF, tant en SLLM com SG. Els resultats a 3 anys no poden ser comparats amb els nostres ja que no disposem de dades pel grup de 4 o més ganglis positius (Poole i cols, 2003).
 - d. Estudi ECTO: com s'ha comentat prèviament, la comparació pot estar compromesa pel fet de que en aquest estudi només podien ser incloses pacients amb una mida tumoral de 2 o més centímetres. Això implica una selecció que pot condicionar els resultats. Si tenim en compte la branca de tractament amb A → CMF i seleccionem els grup de pacients amb 4+ ganglis, la SG als 5 anys reportada és del 60 % aproximadament, inferior, –per tant- a la del nostre estudi tot i que és explicable donada la selecció de tumors amb pronòstic més advers prèviament comentada. En aquest estudi l'addició de paclitaxel aporta un benefici significatiu en la supervivència lliure de progressió, sense que es puguin observar diferències en la SG. Quan s'analitza el subgrup de 4+ ganglis, les taxes de SG entre A → CMF i AT → CMF són molt similars, és poc probable –doncs- que emergeixin diferències significatives amb un major seguiment (Gianni i cols, 2005).

- e. Estudi italià de De Placido: aquest estudi demostra una millora significativa de la SLLM de l'esquema A → CMF en front a CMF en pacients premenopàusiques amb ganglis positius ($p=0.04$). La comparació indirecta amb el nostre estudi no és tampoc possible ja que les pacients incloses són diferents (pacients amb qualsevol nombre de ganglis afectes i només premenopàusiques). Sí que serveix, però, per reforçar la superioritat de l'esquema A → CMF en premenopàusiques i també, al mateix temps, per reforçar el benefici suplementari de l'addició de tamoxifè junt amb supressió ovàrica en aquestes pacients (De Placido i cols, 2005).
 - f. Estudi de Cameron: aquest estudi analitza retrospectivament les pacients tractades assistencialment amb A → CMF en els centres del grup Anglocèltic. Els resultats són força similars als nostres, tant en SLLM com en SG. En aquest estudi sí que s'utilitza radioteràpia en la majoria de pacients i tamoxifè en les pacients RE + o desconeguts (Cameron i cols, 2002).
2. Comparacions amb CMF: En les branques control amb CMF dels estudis NEAT, italià i canadenc, s'observen resultats clarament inferiors als observats amb A → CMF; per a totes les pacients amb N+ i també per al subgrup de pacients amb 4 o més ganglis afectes en l'estudi canadenc (Levine i cols, 1998; De Placido i cols, 2005; Poole i cols, 2003).
3. Comparacions amb esquemes de altes dosis:
- a. Estudi Anglocèltic I: comparació directa entre A → CMF i una pauta d'altres dosis, sense que s'observin diferències significatives entre els dos tractaments. Els resultats són, per tant, semblants als obtinguts en el nostre estudi (Leonard i cols, 2004).

- b. Estudi holandès: els resultats globals d'ambdues branques de tractament són també similars als del nostre treball (Rodenhius i cols, 2003).
 - c. Estudi suec ("tailored" FEC): inclou pacients amb afectació de 5 a 8 ganglis i es compara amb una pauta de altes dosis, sense que s'observin diferències significatives entre els dos tractaments. Els resultats de la pauta FEC "tailored" són parangonables a les nostres dades (Berg i cols, 2000).
4. Comparacions amb altres esquemes amb antraciclina: hem seleccionat els estudis canadencs i francès amb la pauta FEC pel fet de ser els que han mostrat major superioritat en front a CMF i especialment en el grup de 4+ ganglis.
- a. Estudi canadenc Ma.5 (FEC vs CMF): en el subgrup de pacients amb quatre o més ganglis afectes, els resultats de l'esquema FEC semblen inferiors als del nostre estudi. Destaquem, però, que en aquest estudi només s'hi inclouen pacients premenopàusiques (Levine i cols, 1998, Levine i cols, 2005). Una actualització d'aquest estudi mostra com les pacients que obtenen amenorrea permanent postquimioteràpia presenten millors taxes de recidiva i mort (Parulekar i cols, 2005).
 - b. Estudi FASG 05 (FE₁₀₀C vs FE₅₀C): aquest estudi mostra una superioritat de la pauta FEC 100 en front a la FEC 50. Els resultats obtinguts per el subgrup de quatre o més ganglis afectes són molt semblants als del nostre estudi (FASG, 2001; Boneterre i cols, 2005).
5. Comparacions amb pautes amb antraciclina i taxans:
- a. Estudis CALGB 9344 i NSABP-B28: utilitzen AC → taxol i inclouen qualsevol N+. Tot i no disposar de dades pel subgrup de 4+ ganglis,

la comparació sembla favorable a A → CMF (Henderson i cols, 2003; Mamounas i cols, 2005).

- b. Estudi CALGB 97: és un estudi que avalua el paper de la intensitat de dosi de quatre règims seqüencials que inclouen paclitaxel tots ells. Només disposem de resultats a 3 anys i per tant és difícil establir comparacions fiables (Citron i cols, 2003).
- c. Estudi BCIRG 001 (TAC vs FAC): tal com es pot veure en la taula XX, les dades de SLLM i SG als 5 anys per al grup de 4+ ganglis són parangonables a les del nostre estudi. Tot i tractar-se d'una comparació indirecta, el fet de que un dels esquemes més actius actualment en N+, mostri resultats similars als nostres ho considerem molt destacable (Martin i cols, 2005).
- d. Estudi PACS 001 (FEC x 6 vs FEC x 3 → Docetaxel x 3): en aquest estudi, reportat en forma d'abstract, inclou pacients amb qualsevol gangli afecte. En ell es demostra una superioritat significativa per l'esquema seqüencial amb docetaxel. No obstant, aquest benefici és reduït al grup de pacients postmenopàusiques (Roche i cols, 2004). No disposem d'un anàlisi separat per nombre de ganglis afectes i per tant els resultats són difícilment comparables amb els del nostre estudi.

Taula XX. Supervivència. Comparacions de resultats

ESTUDI	ESQUEMA	N. GANGLIS	SLLM ALS 5 ANYS	SG ALS 5 ANYS
Pelegrí 2002	A-CMF	4+	68	77
Buzzoni 1991	A -CMF A / CMF	4+	61 * 38	78 * 62
Leonard 2004	A-CMF A-QAD	4+	51 54	63 62
Cameron 2002	A-CMF	4+	61	70
Gianni 2005	A-CMF AT-CMF	4+	58 † * 65	87 ‡ 91
De Placido 2005	A-CMF	N+	65 * 54	NR NR
Levine 1998	FEC CMF	4+	53 * 39	70 * 58
FASG 2001	FEC100 FEC 50	4+	65 * 49	77 * 61
Berg 2000	FEC FEC-QAD	5-8+	57 50	65 64
Rodenhuis 2003	FEC FEC+QAD	4+	59 65	70 72
Martin 2005	TAC FAC	4+	62 58	NR NR
Henderson 2003	AC-T AC	N+	70 * 65	80 * 77

* Diferències significatives

† Supervivència lliure de progressió

‡ Pacients N -/ +

NR: no reportat; SLLM: supervivència lliure de malaltia; SG: supervivència global

QAD: quimioteràpia altes dosis; TAC: docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida;

AT: adriamicina, paclitaxel; T: paclitaxel

5.4.6.2. Anàlisi Univariada de la SLLM i la SG

5.4.6.2.1. Centre

S'ha analitzat si el factor centre de tractament podia tenir repercussió sobre els resultats i no s'ha observat una influència significativa entre el fet d'haver rebut el tractament en cadascun dels quatre centres participants i la SLLM o la SG (figura 3 i 6).

També podia tenir rellevància la seva avaluació pel fet que en un dels centres, l'esquema CMF presentava certes variacions sobre l'original de Milà. Així, en l'anàlisi pel test logrank no s'observen diferències significatives. En l'estudi NEAT tampoc s'observen diferències entre les dues variants de CMF (Rea i cols, 2004).

Aquesta constatació reforça l'aplicabilitat de la pauta A → CMF com a règim amb utilitat clínica assistencial en confirmar-se la reproductibilitat en vàries institucions.

La confirmació que l'administració conjunta de la quimioteràpia i la radioteràpia adjuvant en els quatre centres és possible, i a la vegada degut al fet de no haver-se pogut observar diferències quant a la efectivitat ni en la toxicitat aguda o tardana entre ells, recolza encara més la seva aplicabilitat a nivell assistencial.

5.4.6.2.2. Edat

No s'observa una influència remarcable de l'edat sobre la SLLM o la SG.

Si efectuem estratificacions per subgrups d'edat, tampoc s'hi observen diferències.

La metaanàlisi de l'any 2000 (EBCTCG, 2005) constata les observacions prèvies que la reducció del risc de recidiva atribuït a la QT varia segons els grups d'edat, de tal forma que el benefici observat era progressivament menor en pacients majors de 50 anys. El subgrup de més de 70 anys és per primera vegada analitzat

amb resultats similars al grup de 60-69 anys però, degut a l'insuficient nombre de pacients, no es poden extreure conclusions definitives.

En aquest estudi no es van establir limitacions quant a l'edat que no fossin les limitacions biològiques clares a l'hora de la tolerabilitat i eficàcia del tractament.

Algunes malalties majors de 70 anys han estat tractades sense que s'hagin pogut observar diferències destacades quant a toxicitat i/o efectivitat.

És de tots coneguda la manca d'estudis comparatius prospectius en aquest subgrup de pacients. Però sí que hi ha evidències que la seva efectivitat en aquest grup d'edat pot ser actualment comparable als altres grups d'edat (Muss i cols, 2005).

L'estudi de Albain i col·laboradors mostra com el benefici de la quimioteràpia sobre la hormonoteràpia en pacients postmenopàusiques i amb RH +, és major en les pacients amb afectació de més de tres ganglis axil·lars (Albain i cols, 2004). Així doncs, cercar esquemes útils i factibles per a aquest subgrup de pacients es fa absolutament necessari.

5.4.6.2.3. Nombre de ganglis afectes

La influència del nombre de ganglis afectes ha estat estudiada a partir de l'establiment de dos grups d'afectació; de 4 a 9 i de 10 o més. Aquesta influència, tant sobre la supervivència lliure de malaltia com de la supervivència global, és molt evident (figura 8 i 20) i significativa ($p=0,001$ i $p= 0,001$), respectivament.

La majoria d'estudis que ho analitzen també ho constaten així i per tant és recomanable, si és possible, establir comparacions específiques per a cada subgrup d'afectació.

Si efectuem comparacions detallades segons aquest grau d'afectació, els resultats favorables observats per al conjunt de pacients en el nostre estudi, es segueixen observant.

En el subgrup de 10 o més ganglis ho podem fer amb esquemes no intensius i amb els intensius, sense que es puguin observar clares diferències, tot i la inherent selecció d'aquests estudis (Tallman i cols, 2003; Rodenhuis i cols, 2003; Peters i cols, 2005).

Tampoc s'observen diferències clares en aquest subgrup amb extensa afectació ganglionar quan s'utilitzen taxans (Henderson i cols, 2003; Martin i cols, 2005; Gianni i cols, 2005).

Alguns autors proposen una relació entre el nombre de ganglis afectes i l'heterogeneïtat tumoral a la vegada que hipotetitzen que l'efectivitat del tractament quimioteràpic adjuvant dels tumors amb aquesta elevada heterogeneïtat podria ser major amb esquemes que inclouen major nombre de citostàtics. (Weiss i cols, 2003). Per tant, règims amb aquestes característiques podrien ser més efectius en el tractament de pacients amb extensa afectació ganglionar.

5.4.6.2.4. Mida tumoral

La mida tumoral influeix clarament en els resultats de recidiva i mort, de tal manera que pacients amb grandàries tumorals de més de dos centímetres presenten un risc de recidiva i mort majors. Destaquem que el grup de pacients amb tumors de menys de 2 cm., tot i tenir afectació de més de tres ganglis axil·lars, presenten taxes de recidiva molt favorables superiors al 80%, tal com es pot observar en la figura 4 i 17.

En altres estudis que utilitzen $A \rightarrow CMF$ també s'observa aquesta relació (Buzzoni i cols, 1991; Gianni i cols, 2005).

5.4.6.2.5. Grau histològic

La repercussió del grau histològic sobre la supervivència lliure de malaltia observada és molt significativa, tant si se n'analitzen separatament els tres tipus, com si es s'agrupen en dos blocs (ben i moderadament diferenciats i mal diferenciats) (figura 7).

El grup de tumors ben diferenciats, tot i que se n'ha inclòs un nombre escàs, presenten unes taxes de recidiva molt favorables, inferiors al 20 % als cinc anys, amb aquesta pauta de tractament (figura 8). També els tumors de grau intermig aconseguen taxes de SLLM i SG superiors a les esperades.

Pocs estudis han analitzat l'efecte del grau histològic en el grup de pacients amb extensa afectació ganglionar axil·lar. Recentment, Rodenhuis i col·laboradors (Faneyte i cols, 2004) han reportat, a partir de les dades del estudi adjuvant comparatiu de quimioteràpia tipus FEC en front a un esquema de quimioteràpia a altes dosis en pacients amb 4 o més ganglis afectes (Rodenhuis i cols, 2003), que el benefici del tractament experimental es produeix només en les pacients amb tumors HER-2 negatiu i en els ben diferenciats .

L'efecte de la fracció de proliferació cel·lular, determinada a través de l'índex de divisió cel·lular, es va analitzar en l'estudi de Milán amb A → CMF, podent-se així observar una millor resposta dels tumors amb baix índex de proliferació (Silivestrini i cols, 2000). En altres estudis comparatius que inclouen l'esquema A → CMF, el grau histològic no ha estat analitzat. Ni l'estudi Anglocèltic I (ja publicat) ni l'estudi NEAT (reportat en forma d'*abstract*) ho estudien.

Un estudi retrospectiu del grup ECOG reportat per Simpson, observa una clara relació entre el grau histològic i la supervivència en un grup de pacients amb ganglis positius tractats amb esquemes de quimioteràpia convencionals (Simpson i cols, 2000).

Un estudi francès de l'Institut Gustave Roussy estudia el grau histològic segons el mètode SBR i l'índex mitòtic en un estudi comparatiu adjuvant amb FEC (50) en pacients amb ganglis positius i negatius. En l'esmentat estudi s'observa que només les pacients amb un alt índex mitòtic es beneficien del tractament (Andre i cols, 2005). Un altre estudi italià arriba a la mateixa conclusió en un estudi amb pacients amb ganglis negatius tractats amb CMF (Volpi i cols, 2003).

Així doncs, molt pocs estudis analitzen el paper del grau histològic en estudis de quimioteràpia adjuvant i ganglis positius, cap d'ells –en tot cas- utilitza l'esquema A → CMF. A partir d'aquestes escasses dades, es podria suggerir que quan existeix una extensa afectació ganglionar, augmenta l'heterogeneïtat tumoral, independentment del grau histològic, la qual cosa influiria sobre l'efectivitat de l'esquema quimioteràpic adjuvant. Un estudi del grup CALGB suggereix que combinacions de més nombre de fàrmacs podrien ser més eficaços en tumors amb extensa afectació ganglionar (Weiss i cols, 2003).

El seu paper en estudis de quimioteràpia preoperatòria està avalat per estudis com el del NSABP-B18, on el grau nuclear aporta informació pronòstica tant de resposta com de supervivència (Fisher i cols, 2002).

Darrerament, s'ha observat una important relació pronòstica independent entre la sobreexpressió dels gens relacionats amb el cicle cel·lular i la taxa de metàstasi en un grup de favorable pronòstic (Dai i cols, 2005).

Sembla lògic prosseguir o ampliar l'estudi de la relació entre la diferenciació i proliferació cel·lular amb els diferents tractaments, ja que es del tot improbable que un únic tractament pugui ser útil per a tots els subgrups de pacients. En l'era de la cerca de tractaments diana específics, un “vell” tractament com el CMF adjuvant es pot convertir en un tractament diana-específic o “target” a partir de l'estudi del perfil genètic efectuat pel grup NSABP sobre les pacients tractades en l'estudi B-20 (Paik i cols, 2004), tal com comenta Sledge en una revisió sobre aquest aspecte (Sledge, 2005).

5.4.6.2.6. Receptors d'estrògens

No s'han observat diferències significatives en l'anàlisi univariada de la SLLM entre els receptors d'estrògens positius i els negatius, tot i la tendència favorable als receptors positius, ni tampoc quan es consideren els desconeguts com a positius (figura 9 i 10). Aquesta tendència arriba a la significació en l'anàlisi de la supervivència global ($p=0.034$) (figura 23).

En l'estudi original de Milà s'observa una relació molt similar a la que es desprèn del nostre estudi: el règim A \rightarrow CMF aporta un benefici tant en RH + com RH -, mantenint-se després del tractament les diferències clares, però no importants, observades sense tractament. En la publicació del resultat als deu anys per Bonadonna en l'any 1995 ja es demostrava clarament la possible interacció entre els receptors hormonals i l'efectivitat de cada tipus d'esquema quimioteràpic, seqüencial o alternant. Així, s'observa un benefici de l'esquema seqüencial en front a l'alternat tan en RH positius com negatius (Bonadonna i cols, 1995).

L'estudi Angloceltic I (Leonard i cols, 2004) no ho analitza, probablement per l'alta proporció de RH desconeguts. En l'estudi NEAT (Poole i cols, 2003), reportat només en forma de abstract, sembla observar-se un benefici major en els tumors amb RH -. En l'estudi ECTO (Gianni i cols, 2005) no s'analitza separatament per a cada tipus de tractament.

Altres estudis amb diferents esquemes a A \rightarrow CMF, demostren efectes diferents. Els estudis de l'Intergrup i també del grup CALGB observen que el benefici del nou tractament experimental en front a l'estàndard estaria restringit al subgrup de pacients amb receptors negatius (Albain i cols, 2004; Berry i cols, 2004). En l'estudi TAC vs FAC no s'observa, en canvi, aquest efecte tot i que la major proporció d'amenorrea provocada per l'esquema TAC podria tenir influència sobre les pacients premenopàusiques amb RH +. (Martin i cols, 2005).

En l'estudi de les causes de les diferències observades entre els diferents esquemes, s'hauran de tenir en compte factors com: l'efecte de les diferents proporcions de sobreexpressió/amplificació de HER-2 en els tumors RH positius o

RH negatiu (Arpino i cols, 2005), l'efecte hormonal associat de la quimioteràpia en les pacients premenopàusiques a través de la supressió ovàrica, influït alhora per l'edat de la pacient i la utilització o no d'hormonoteràpia adjuvant.

Si tenim en compte l'elevada proporció de tumors hormonodepenents, junt amb aquesta esmentada heterogeneïtat, serà cabdal aprofundir en aquest estudi per tal d'identificar tractaments efectius per a aquest grup majoritari de pacients.

5.4.6.2.7. HER-2

No s'observen diferències significatives ni en la SLLM ni en la SG entre les pacients amb HER-2 positiu o negatiu (figura 14 i 28). Cap estudi ha analitzat prèviament la influència d'aquest factor pronòstic i predictiu sobre l'esquema A → CMF. Considerem molt destacable que després del tractament, les pacients amb tumors HER-2 positius tinguin un pronòstic similar a les pacients HER-2 negatives. Això es fa encara més destacable en el context d'uns resultats globals molt favorables. En pocs estudis adjuvants comparatius s'observa que després d'un tractament clarament efectiu, el grup de pacients amb HER-2 positius presenten taxes de recidiva similars al de HER-2 negatiu.

En l'estudi holandès d'altas dosis comentat prèviament, s'observa un benefici del tractament experimental exclusivament en les pacients HER-2 negatiu i amb afectació de 10 o més ganglis axil·lars (Rodenhius i cols, 2003). En l'estudi TAC vs FAC l'efecte de l'amplificació de HER-2 no és determinant sobre el benefici de l'esquema TAC però sí que s'observen diferències en la supervivència entre els dos grups de pacients favorable als HER-2 negatiu (Martin i cols, 2005).

L'estudi CALGB 8540, el qual tracta sobre diferents intensitats de dosi d'adriamicina, reporta recentment una comparació entre diferents mètodes d'avaluar el paper de HER-2 (immunohistoquímic, FISH o PCR). A part del fet que no es puguin observar diferències entre els mètodes a l'hora d'aportar informació pronòstica, demostra que les pacients HER-2 positives i tractades amb la dosi major d'adriamicina, obtenen un pronòstic similar o lleugerament superior a les pacients HER-2 negatives (Dressler i cols, 2005). Així doncs, es reforça la hipòtesi

que no només seria important la utilització d'antraciclina per neutralitzar l'efecte advers de la sobreexpressió de HER-2, sinó que la dosi també podria ser important.

Recentment un estudi italià reportat per Amadori i altres col·laboradors observa com el benefici d'una pauta amb intensitat de dosi d'antraciclina en front una pauta convencional es troba a expenses de les pacients amb HER-2 positiu (Amadori i cols, 2003).

En el nostre estudi, la intensitat de dosi d'adriamicina administrada és alta.

En l'estudi CALGB 9344 (Henderson i cols, 2003) no s'observen diferències significatives entre els diferents nivells de dosi d'adriamicina, però no sabem si la forma d'administració repartida en tres dies de l'adriamicina en dosis de 75 i 90 mg/m² podria haver-hi influït. És una llàstima que no disposem d'un anàlisi de l'impacte de HER-2 per a aquest estudi. També seria molt interessant tenir-lo per a l'estudi de densitat de dosi de Citron (Citron i cols, 2003).

Volem destacar també, a partir de les observacions mostrades en l'estudi de Love (ja comentades prèviament) (Love i cols, 2003), que en el grup de tumors hormonodepenents i HER-2 positiu, l'efecte de la supressió ovàrica podria ser important. Així esquemes que combinin una efectivitat citotòxica destacada junt amb una efectivitat "hormonomeidiada" també important, a través de la supressió ovàrica o altres mecanismes hormonals, poden ser més útils per el conjunt de pacients. Així, mentres no s'identifiquin els factors biològics implicats i els corresponents tractaments específics més idonis, esquemes de tractament com A → CMF poden suplir-ho amb destacada eficàcia.

5.4.6.2.8. Estat menstrual

No s'han observat diferències significatives en la supervivència entre les pacients pre i les postmenopàusiques (figura 15 i 29).

Les observacions a partir de les metaanàlisi publicades (EBCTCG, 1998, EBCTCG, 2005) sobre la influència de l'estat menstrual en l'efecte de la quimioteràpia, ens obligaven a tenir-ho en consideració. En aquestes s'observa que el benefici de la quimioteràpia és clarament superior en les pacients premenopàusiques.

Els bons resultats obtinguts, també en pacients postmenopàusiques, és considerat doncs com un fet destacable. En molts estudis s'observa que el benefici d'un determinat esquema quimioteràpic es redueix a les pacients premenopàusiques (EBCTCG, 2005; Martin i cols, 2005).

És evident que l'efecte discriminador que exerceix l'estat menstrual sobre diversos tractaments, està relacionat probablement amb factors biològics ja prèviament comentats.

5.4.6.2.9. Amenorrea

Les importants diferències, tant en la recidiva com en la mort (figura 16 i 30), observades entre les pacients que han sofert una supressió ovàrica i les que no, ens han fet aprofundir en la seva anàlisi. Així podem considerar:

1. Existeix un possible impacte favorable en les pacients amb RH + com a tractament hormonal supressor, sobretot en menors de 40 anys i com a conseqüència d'una alta taxa d'amenorrea provocada. Recentment s'ha publicat l'estudi INT per Davidson i col·laboradors (Davidson i cols, 2005) on l'efecte de la supressió ovàrica provocada per els anàlegs de l'LH-RH es mostra només significatiu en les pacients menors de 40 anys, sense que es mostri cap benefici en el conjunt de pacients premenopàusiques. No s'analitza en aquest estudi l'efecte de l'amenorrea en les pacients que no reben tractaments addicionals. Tampoc sabem quin paper tindria la addició de la supressió ovàrica en front a un tractament considerat estàndard actualment, del qual el tamoxifè i/o inhibidors de l'aromatasa en formen part

en les pacients amb RH +. Un estudi prospectiu (SOFT) en marxa intenta investigar aquest aspecte.

2. Una anàlisi de factors pronòstics del estudi de Davidson (Davidson i cols, 2005) mostra com l'efecte de la supressió ovàrica és major en el grup de pacients amb extensa afectació ganglionar, fet aquest no comentat pels investigadors tot i que és un aspecte observat en l'estudi. Consideració també reportada en l'estudi IBCSG VI, on l'efecte significatiu de l'amenorrea sobre la recidiva es deriva fonamentalment del grup de pacients amb quatre o més ganglis afectes (Pagani i cols, 1998). Aquesta relació entre el nombre de ganglis i l'impacte de l'amenorrea sobre la recidiva i mort pot traduir simplement l'efecte de la reducció proporcional del risc de recidiva, tot i que no es pot descartar alguna relació biològica que desconeixem.
3. Recentment, s'ha reportat una anàlisi de la influència de l'amenorrea en l'estudi canadenc NCI CTG MA.5. D'aquesta manera s'ha pogut observar una influència significativa de l'amenorrea sobre la SLLM i SG amb p significativa als 8 anys de seguiment (Parulekar i cols, 2005). També es postula una possible influència de les dosis de epirubicina emprades, tal com ho mostra també un estudi de l'experiència del grup francès adjuvant (Borde i cols, 2003).
4. Tal com s'ha comentat prèviament, la supressió ovàrica podria tenir un clar efecte beneficiós sobre les pacients on es combinen tumors RH+ i HER-2 + (Love i cols, 2003). Aquest factor no és possible analitzar-ho en el nostre estudi donat l'insuficient nombre de pacients que es troben en aquesta situació. És una llàstima que no hagi estat analitzat en l'estudi de Davidson (Davidson i cols, 2005).
5. Hipotètic impacte de la rapidesa en la instauració de l'amenorrea. El fet de començar per un esquema amb alta intensitat de dosi d'antraciclina i seguit d'un llarg període de quimioteràpia amb CMF podria tenir una certa influència, no estudiada per cap estudi pel que nosaltres en sabem.

6. La supressió ovàrica com a tractament hormonal supressor de forma simultània o seqüencial a la quimioteràpia, a diferència del tractament amb tamoxifè a postmenopàusiques on s'ha mostrat un possible efecte advers, no ha estat tampoc estudiada. De fet un estudi recent del grup IBCSG no descarta un efecte beneficiós de la simultaneïtat (Colleoni i cols, 2005). És a dir, no només podria tenir influència la taxa d'amenorrea final sinó també la rapidesa d'aquesta sobretot per la influència que això pugui tenir sobre la simultaneïtat amb la quimioteràpia.
7. Aquesta rapidesa en l'amenorrea pot facilitar l'efecte del tamoxifè en les pacients joves amb RH+, un cop eliminat l'hipotètic efecte advers de la no amenorrea observat per Aebi (Aebi i cols, 2000).
8. La suma de petits beneficis, els quals no es possible observar en estudis no específicament dissenyats per a això, d'aquests diversos mecanismes d'interacció podria ser la causa d'aquest impacte final de l'amenorrea en el nostre estudi. Una metaanàlisi publicada per Del Mastro intentava evitar aquestes mancances. En l'anàlisi conjunt de tots els estudis publicats, es podia observar un impacte positiu independent sobre la supervivència favorable a l'amenorrea. (Del Mastro i cols, 1997).

Quant a l'associació observada en el nostre estudi entre l'amenorrea i el grau histològic, no hem pogut trobar estudis que ho analitzin.

5.4.6.3. Anàlisi multivariada

S'ha practicat un estudi multivariat per la SLLM (taula XVI) i un altre per la SG (taula XVII), incloent tots els factors que s'han mostrat significatius o amb clara tendència en l'anàlisi univariada.

Posteriorment, per poder analitzar l'efecte de l'amenorrea de forma multivariada, s'ha efectuat una avaluació separada de les pacients premenopàusiques incloent-hi el factor amenorrea (taules XVIII i XIX).

5.4.6.3.1. Conjunt de pacients:

El grau histològic, el nombre de ganglis axil·lars afectes i la mida tumoral s'esdevenen els únics factors amb significació pronòstica independent, tant en la SLLM com la SG.

Considerem un fet destacable que el grau histològic es mostri com un factor amb capacitat discriminatòria independent, tot i que es parteix d'un grup de tumors que presenten un alt risc de recidiva. Aquest fet ens suggereix que el GH s'hauria de considerar a l'hora d'escollir el tractament adjuvant, també a les pacients amb extensa afectació ganglionar. L'estudi de Rodenhuis (Rodenhuis i cols, 2003) i l'estudi de Simpson (Simpson i cols, 2000) i també el de Silvestrini (Silvestrini i cols, 2000) recolzen aquesta suggerència. Potser esquemes amb antraciclins, amb o sense taxans, seguits d'un esquema basat en alquilants podria ser especialment útil en pacients amb alt risc de recidiva però amb tumors no indiferenciats.

La no influència de l'estat dels receptors hormonals sobre l'efectivitat del esquema estudiat en l'anàlisi multivariada del conjunt de pacients, sobretot en el context d'uns resultats favorables tant per les pacients hormonodepenents com independents, ens congratula. La conjunció d'efectes biològics diversos en cada grup podria explicar aquest fet.

Un altre fet per nosaltres remarcable, com ja s'ha comentat prèviament, seria l'absència de la influència adversa de la sobreexpressió del HER-2 sobre l'efecte global favorable del tractament amb A → CMF.

Podríem dir, doncs, a tenor d'aquestes observacions, que l'esquema A → CMF sembla tenir propietats d'ampli espectre, utilitzant el símil d'antibioteràpia, donada la seva eficàcia en la majoria de les situacions possibles.

5.4.6.3.2. Premenopàusiques

L'amenorrea aporta una capacitat pronòstica significativa independent tant en l'anàlisi de la SLLM (figura 16) com en el de la SG (figura 30). El grau histològic i el nombre de ganglis en la SLLM, i també els RE en la SG, conserven la seva significació independent en les pacients premenopàusiques.

La demostració de l'amenorrea com un factor pronòstic independent en l'anàlisi multivariada dona rellevància a les consideracions expressades en la discussió del seu paper en l'anàlisi univariada. Sembla poc probable que l'impacte de l'amenorrea sigui degut a l'atzar. Així doncs, tot i tractar-se d'una anàlisi no aleatoritzada, els resultats observats fan recomanable aprofundir de forma prospectiva en les seves implicacions en el tractament adjuvant del càncer de mama.

Mentres no disposem de resultats definitius sobre la utilització de la supressió ovàrica, pensem que s'hauria de considerar molt fermament la utilització de supressors ovàrics en les pacients d'alt risc de recidiva que segueixen amb criteris de premenopausa després del tractament quimioteràpic adjuvant.

6. CONCLUSIONS

1. Ha quedat constatada l'eficàcia de la combinació adriamicina seguit de CMF (A → CMF) adjuvant, tant en termes de supervivència lliure de malaltia com de supervivència global.
2. L'esquema A → CMF, dins d'un plantejament combinat amb la radioteràpia, és perfectament aplicable en la pràctica assistencial, donat el seu compliment, la seva acceptable toxicitat aguda i tardana i la possibilitat d'aplicació en règim multi-institucional.
3. Els resultats obtinguts amb l'esquema A → CMF són clarament superiors a esquemes sense antraciclins i totalment comparables als esquemes amb antraciclins que s'hagin mostrat més eficaços. Tampoc cap esquema de tractament que inclogui altes dosis de quimioteràpia o taxans mostra superioritat en front als nostres resultats.
4. En l'anàlisi multivariada, s'han mostrat com a factors amb influència independent per la SLLM i la SG, el nombre de ganglis axil·lars afectes, la mida tumoral i el grau histològic. En el grup de pacients premenopàusiques, l'amenorrea s'esdevé un factor independent per la SLLM i la SG, mentre que la mida tumoral perd la seva significació. Els RE, en l'anàlisi multivariada de la SG, també adquireixen influència pronòstica independent.
5. La sobreexpressió de l'oncogèn HER-2 no determina inefectivitat de la pauta investigada. Totes les pacients, amb o sense sobreexpressió, es beneficien igualment del tractament.
6. L'estatus dels receptors hormonals no influeix sobre l'efectivitat del tractament administrat. Tant les pacients amb RE positius com negatius es beneficien del tractament amb A → CMF adjuvant.

7. El desenvolupament d'amenorrea definitiva en pacients premenopàusiques després de l'administració de A → CMF, confereix una clara milloria significativa del risc de recidiva i mort en aquest subgrup de pacients estudiat.

8. El grau histològic influeix de manera significativa en els resultats de supervivència. Així, les pacients amb grau histològic I i II presenten taxes de recidiva i supervivència molt favorables i superiors a les observades amb altres combinacions per a aquest grup de pacients.

7. BIBLIOGRAFIA

Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.

Albain K, Barlow W, O'Malley F, Siziopikou K, Yeh I-T, Ravdin P, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814) [abstract]. *Proc SACBS* 2004.

Albain K, Green SJ, Ravdin PM, Cobau CD, Levine EG, Ingle JN, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002.

Amadori D, Nanni O, Marangolo M, Pacini P, Ravaioli A, Rossi A, et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 2000;18:3125-34.

Andre F, Khalil A, Slimane K, Massard C, Mathieu MC, Vignot S, et al. Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2996-3000.

Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De PS, Osborne CK, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1254-61.

Arriagada R, Le MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonneterre J, Namer M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:389-96.

Balsari A, Casalini P, Bufalino R, Berrino F, Menard S. Role of hormonal risk factors in HER2-positive breast carcinomas. *Br J Cancer* 2003;88:1032-4.

Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21:1973-9.

Bartlett J, Mallon E, Cooke T. The clinical evaluation of HER-2 status: which test to use? *J Pathol* 2003;199:411-7.

Bear HD, Anderson S, Smith RE, Robidoux A, Kahlenberg MS, Margolese RG, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T)

and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27 [abstract]. *Breast Cancer Res.Treat.* 2004;88(suppl 1):S16.

Bearman SI, Green S, Gralow J, Barlow W, Hudis C, Wolff A, et al. SWOG/Intergroup 9623: A phase III comparison of intensive sequential chemotherapy to high dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support (AHPCS) for primary breast cancer in women with > or = 4 involved axillary lymph nodes [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(16S):572.

Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Lidbrink E, Lindman H, Malmstrom P, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet* 2000;356:1384-91.

Berry DA, Muss HB, Thor AD, Dressler L, Liu ET, Broadwater G, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3471-9.

Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Effects of improvements in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-receptor negative, node-positive breast cancer: 20-year experience of the CALGB& U.S. Breast Intergroup. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:s17.

Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.

Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.

Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995;273:542-7.

Bonadonna G, Zambetti M, Moliterni A, Gianni L, Valagussa P. Clinical relevance of different sequencing of doxorubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and Fluorouracil in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1614-20.

Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier MJ, Fargeot P, et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol* 2004;22:3070-9.

Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, Bremond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2686-93.

Borde F, Chapelle-Marcillac I, Fumoleau P, Hery M, Bonneterre J, Kerbrat P, et al. Role of chemo-induced amenorrhea in premenopausal, node-positive, operable breast cancer patients: 9-year follow-up results of French Adjuvant Study Group (FASG) data base [abstract]. *Breast Cancer Res.Treat.* 2003;82(Suppl 1):S30.

Borràs J, Galceran J, Piñol JL, Rubió J, Moreno V, Muñoz J, et al. Cancer incidence in Tarragona. Catalonia, Spain. 1993-1997. In: Parkin M, editor. *Incidence in Five Continents.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002. p. 440-1.

Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R, et al. Institut Català d'Oncologia, editor. *Cancer a Catalunya 2001.* Barcelona: Institut Català d'Oncologia; 2002.

Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:793-802.

Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991;9:2134-40.

Calais G, Serin D, Fourquet A, Bosset J, Favre A, Oudinot P, et al. Randomized study comparing adjuvant radiotherapy (RT) with concomitant chemotherapy (CT) versus sequential treatment after conservative surgery for patients with stages I and II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2 Suppl):57-8.

Cameron DA, Anderson A, Toy E, Evans TR, Le Vay JH, Kennedy IC, et al. Block sequential adriamycin CMF--optimal non-myeloablative chemotherapy for high risk adjuvant breast cancer? *Br J Cancer* 2002;87:1365-9.

Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.

Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, van BS, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-54.

Chang JC, Hilsenbeck SG. Prognostic and predictive markers. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne K, editors. *Diseases of the breast.* 3th ed. Philadelphia: Lippincot Williams or Wilkins; 2004. p. 675-97.

Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004;22:1630-7.

Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment

of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9.

Colleoni M, Li S, Gelber RD, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Price KN, et al. Timing of CMF chemotherapy in combination with tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: role of endocrine responsiveness of the tumor. *Ann Oncol* 2005;16:716-25.

Colomer R, Beltran M, Dorcas J, Cortes-Funes H, Hornedo J, Valentin V, et al. It is not time to stop progesterone receptor testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3868-9.

Dai H, van't VL, Lamb J, He YD, Mao M, Fine BM, et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patients. *Cancer Res* 2005;65:4059-66.

Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer* 1994;73:2765-70.

Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-82.

De Placido S, Carlomagno C, De Laurentiis M, Bianco AR. c-erbB2 expression predicts tamoxifen efficacy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:55-64.

De Placido S, De Laurentiis M, De LM, Lorusso V, Paradiso A, D'Aprile M, et al. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2005;92:467-74.

Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:183-90.

Diab SG, Hilsenbeck SG, de MC, Clark GM, Osborne CK, Ravdin PM, et al. Radiation therapy and survival in breast cancer patients with 10 or more positive axillary lymph nodes treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1998;16:1655-60.

Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E, et al. Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J Pathol* 2003;199:418-23.

Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005;23:2477-92.

Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, Cowan D, Cox K, Griffin S, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:4287-97.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.

Elledge R, Allred C. Clinical aspects of estrogen and progesterone receptors. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne K, editors. *Diseases of the Breast*. 3th ed. Philadelphia. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 603-18.

Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer* 2000;89:111-7.

Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.

Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, Wildiers J, Beex LV, Nooij MA, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991;27:966-70.

Espinosa E, Vara JA, Redondo A, Sanchez JJ, Hardisson D, Zamora P, et al. Breast Cancer Prognosis Determined by Gene Expression Profiling: A Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Study. *J Clin Oncol* 2005;23:7278-85.

Fabian CJ, Kimler BF. Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1644-55.

Faneyte IF, Peterse JL, van TH, Pronk C, Bontenbal M, Beex LV, et al. Predicting early failure after adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients with extensive lymph node involvement. *Clin Cancer Res* 2004;10:4457-63.

Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988;6:1076-87.

Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. 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;15:1858-69.

Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. 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;17:3374-88.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.

Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004;364:858-68

Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681-95.

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.

Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-9.

Fountzilas G, Skarlos D, Dafni U, Gogas H, Briasoulis E, Pectasides D, et al. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005.

Fox SB, Smith K, Hollyer J, Greenall M, Hastrich D, Harris AL. The epidermal growth factor receptor as a prognostic marker: results of 370 patients and review of 3009 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29:41-9.

French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-11.

Garcia-Carbonero R, Hidalgo M, Paz-Ares L, Calzas J, Gomez H, Guerra JA, et al. Patient selection in high-dose chemotherapy trials: relevance in high-risk breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3178-84.

Gelber, R. D. and Goldhirsch, A. Predicting response to systemic treatments: learning from the past to plan for the future [abstract]. *Breast* 2005;14(Suppl):S11.

Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Garcia-Conde J, et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002.

Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, et al. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). ECTO Study Group [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(16S):513.

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65.

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.

Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.

Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1049-56.

Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 2005;23:1760-75.

Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-6.

Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-81.

Haskell CM, Green SJ, Sledge GW, Shapiro CL, Ingle JN, Lew D, et al. Phase III comparison of adjuvant high-dose doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) versus sequential doxorubicin followed by cyclophosphamide (A->) in breast cancer patients with 0-3 positive nodes (intergroup 0137) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002.

Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.

Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227-37.

Hortobagyi, G. N., Buzdar, A. U., and Theriault, R. L. Role of dose in the treatment of breast cancer [abstract]. *Ann. Oncol* 2004;15(Suppl 4):31-35.

Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2334-40.

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.

Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimations for incomplete observations. *Am J Statisc Assoc* 1958;53:457-81.

Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:142-53.

Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients for metastasi prior to primary therapy. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne K, editors. *Diseases of the Breast*. 3th ed. Philadelphia. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 669-75.

Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients after primary therapy. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne K, editors. *Diseases of the breast*. 3th ed. Philadelphia. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1055-65.

Lara Jimenez, P., Garcia Puche, J., and Pedraza, V. Adjuvant combined modality treatment in high risk breast cancer patients: ten year results [abstract]. 1991.

Leonard RC, Lind M, Twelves C, Coleman R, van BS, Wilson C, et al. Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1076-83.

Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.

Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, bu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-8.

Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005;23:5166-70.

Love RR, Duc NB, Havighurst TC, Mohsin SK, Zhang Q, DeMets DL, et al. Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:453-7.

Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.

Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713-23.

Moliterni A, Menard S, Valagussa P, Biganzoli E, Boracchi P, Balsari A, et al. HER2 overexpression and doxorubicin in adjuvant chemotherapy for resectable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:458-62.

Montero AJ, Rouzier R, Lluch A, Theriault RL, Buzdar AU, Delaloge S, et al. The natural history of breast carcinoma in patients with > or = 10 metastatic axillary lymph nodes before and after the advent of adjuvant therapy: a multiinstitutional retrospective study. *Cancer* 2005;104:229-35.

Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997;3:6-12.

Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-6.

Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005;293:1073-81.

Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.

Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70:163-9.

Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2716-25.

OncoGuia de mama. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, CatSalut, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, editors. *OncoGuia de mama*. Barcelona: 2003.

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.

Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, Rudenstam CM, et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998;34:632-40.

Page DL, Gray R, Allred DC, Dressler LG, Hatfield AK, Martino S, et al. Prediction of node-negative breast cancer outcome by histologic grading and S-phase analysis by flow cytometry: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (2192). *Am J Clin Oncol* 2001;24:10-8.

Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.

Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000;18:724-33.

Parkin M, editor. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002.

Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA, Shepherd LE, Trudeau ME, Bramwell V, et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study--NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol* 2005;23:6002-8.

Pelegri A, Barnadas A, Escobedo A, Rifa J, Martin J, Lainez N, et al. Adjuvant dox-CMF in patients with breast cancer (BC) and four or more positive nodes ($\geq 4+LN$). Can Milan trial results be reproduced in clinical setting? [abstract]. *Ann.Oncol* 1998;9(Suppl 4):6.

Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3700-4.

Perloff M, Norton L, Korzun AH, Wood WC, Carey RW, Gottlieb A, et al. Postsurgical adjuvant chemotherapy of stage II breast carcinoma with or without crossover to a non-cross-resistant regimen: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1996;14:1589-98.

Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG, et al. Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* 2005;23:2191-200.

Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank invariance test procedures. *J Statist* 1972;135:185-206.

Petrek, J. A., Case, D., Paskett, E. D., Naftalis, E., and Naughton, M. J. Incidence, time course and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatments: A prospective study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(16S):538.

Piccart-Gebhart MJ. Moving away from the "one shoe fits all" strategy: the key to future progress in chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1611-3.

Pico C, Martin M, Jara C, Barnadas A, Pelegri A, Balil A, et al. Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Ann Oncol* 2004;15:79-87.

Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-9.

Poikonen P, Saarto T, Elomaa I, Joensuu H, Blomqvist C. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:43-8.

Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, Hiller L, Bathers S, Spooner D, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:4.

Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonnetterre J, Cesana B, Coombes RC, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005;23:4179-91.

Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.

Ragaz J. Impact of HER-2/NEU expression on natural history and outcomes of human breast cancer. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne K, editors. *Diseases of the breast*. 3th ed. Philadelphia. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 619-52.

Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.

Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:980-91.

Rea DW, Hiller L, Earl HM, Dunn JA, Bathers S, Spooner D, et al. Tolerability and efficacy of classical CMF (cCMF) using oral cyclophosphamide (OC) vs intravenous cyclophosphamide (IVC) in early stage breast cancer: A non-randomised comparison of patients (pts) treated in the National Epirubicin Adjuvant Trial (NEAT) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22(14S).

Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1689-700.

Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-69.

Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al., editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003.

Rifa J, Pelegrí A, Barnadas A, Escobedo A, Sirvent JJ, Gil M, et al. Can we ignore adjuvant DOX-CMF in high risk breast cancer (BC) patients. Final results of a prospective multicenter study [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002.

Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Kerbrat P, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer [abstract]. Breast Cancer Res.Treat. 2004;88(suppl 1):S16.

Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. J Natl Cancer Inst 2002;94:855-7.

Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. N Engl J Med 2003;349:7-16.

Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989;7:1239-51.

Rouesse J, Cvitkovic F, De Lalande B, Serin D, Graic Y, Combe M, et al. Concomitant or sequential chemo-radiotherapy (CRT) in operable breast cancer. Final results of a French multicentric phase III study [abstract]. Breast Cancer Res.Treat. 2002;76(Suppl 1):S160.

Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, Fitzgerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. J Clin Oncol 2005;23:30-40.

Silvestrini R, Luisi A, Zambetti M, Cipriani S, Valagussa P, Bonadonna G, et al. Cell proliferation and outcome following doxorubicin plus CMF regimens in node-positive breast cancer. Int J Cancer 2000;87:405-11.

Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. J Clin Oncol 2000;18:2059-69.

Sirvent JJ, Santafe M, Salvado MT, Alvaro T, Raventos A, Palacios J. Hormonal receptors, cell proliferation fraction (Ki-67) and c-erbB-2 amplification in breast cancer. Relationship between differentiation degree and axillary lymph node metastases. Histol Histopathol 1994;9:563-70.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987;235:177-82.

Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and

paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.

Sledge GW, Jr. Is HER-2/neu a predictor of anthracycline utility? No. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):85-7.

Sledge GW, Jr. What is targeted therapy? *J Clin Oncol* 2005;23:1614-5.

Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16.

Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003;21:1195-204.

Sobin LH, Wittekind Ch, editors. *TNM. Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. Geneva, Switzerland: International Union Against Cancer. Wiley-Liss; 2002.

Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23.

Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10393-8.

Swain SM, Land SR, Sundry R, Ritter M, Constantino J, Wolmark N et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) -- docetaxel (T) arm of NSABP B-30: Preliminary results [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23(16S):537.

Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22:4247-54.

Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:17-26.

Thomas E, Holmes FA, Smith TL, Buzdar AU, Frye DK, Fraschini G, et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2294-302.

Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346-60.

Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7212-20.

van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF. Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker. *J Clin Oncol* 2005;23:1631-5.

van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.

Vanhuyse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:1283-8.

Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-21.

Volpi A, Nanni O, De PF, Granato AM, Mangia A, Monti F, et al. HER-2 expression and cell proliferation: prognostic markers in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2708-12.

Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, Holland JF, Berry DA, Falkson G, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:1825-35.

Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:9-20.

Wenger CR, Clark GM. S-phase fraction and breast cancer--a decade of experience. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:255-65.

Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.

Whelan TJ. Use of conventional radiation therapy as part of breast-conserving treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:1718-25.

Willet W. Nongenetic factors in the causation of cancer. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne K, editors. *Diseases of the Breast*. 3th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 223-76.

Winer EP, Carey LA, Dowsett M, Tripathy D. Beyond anatomic staging: Are we ready to take the leap to molecular classification? *Educational Book ASCO*; 2005.

Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253-9.

Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003;21:3244-8.

Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2334-56.

Zambetti M, Giacobone A, Terenziani M, Zucchinelli P, Demicheli R, Biasi S, et al. Sequential Adriamycin and CMF in Metastatic Breast Cancer. *Oncologist* 1997;2:223-7.