

Quimioterapia intensiva en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico

J. E. Salgado, J. M. Aramendía, O. A. Fernández-Hidalgo, E. Lozano, J. Rebollo, R. Martínez-Monge, M. L. Subirá*, A. Brugarolas

Departamentos de Oncología e *Inmunología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

RESUMEN: Propósito: Estudio fase II con quimioterapia intensiva y soporte con células progenitoras autólogas obtenidas de la sangre en pacientes con cáncer de mama metastásico.

Métodos: Tratamos 49 pacientes con una pauta de dos agentes citotóxicos a dosis intensivas, utilizando como soporte células progenitoras obtenidas tras varias leucaféresis sin técnicas de movilización. Cuarenta y ocho horas después de finalizada la quimioterapia se procedió a la reinfusión de las células

Resultados: Veintiuna pacientes (47%, IC-95%: 32,4-63,3%) alcanzaron una remisión completa. La tasa de respuestas objetivas ha sido 73% (IC-95%: 57,2%-85%). La supervivencia global y libre de progresión a 4 años es de 31% y 20%, respectivamente. Diez pacientes permanecen libres de progresión entre 17 y 46 meses. La toxicidad extramedular más frecuente ha sido hepática y renal. Tres pacientes (6%) fallecieron durante el procedimiento.

Conclusiones: La quimioterapia intensiva con soporte hematopoyético permite obtener, con una moderada toxicidad, una elevada tasa de respuestas objetivas y de remisiones completas. Un pequeño grupo de pacientes alcanzan una supervivencia libre de progresión prolongada.

SUMMARY: Purpose: Phase II study with intensive chemotherapy and autologous stem cells support in patients with metastatic breast cancer.

Methods: Forty-nine patients were treated with high-doses of two cytotoxic drugs and support with stem cells obtained from several leukapheresis without mobilization. The cells were reinfused forty-eight hours after finishing the administration of chemotherapy.

Results: Twenty-one patients (47%, CI-95%: 32,4-63,3%) achieved a complete remission. The objective responses rate was 73% (CI-95%: 57,2-85%). Overall and progression-free survival up to 4 years were 31% and 20%, respectively. Ten patients remain progres-

sion-free among 17 and 46 months. The most frequent extramedullary toxicity was hepatic and renal. Three patients (6%) died during the procedure.

Conclusions: Intensive chemotherapy with hematopoietic support yields, with a moderate toxicity, a high objective response and complete remission rate. A small group of patients achieves a long progression-free survival.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 5-13).

Palabras clave

Cáncer de mama metastásico, quimioterapia intensiva, soporte de células progenitoras.

Key words

Metastatic breast cancer, intensive chemotherapy, stem cells support.

Correspondencia

José Esteban Salgado
Dept. Oncología
Clínica Universitaria
31080 Pamplona, España

Introducción

Tras la aparición de metástasis, la supervivencia media de una enferma afecta de cáncer de mama se sitúa entre uno y tres años (1,2) y sólo un pequeño número de enfermas, inferior al 5%, alcanza una supervivencia prolongada libre de enfermedad (3). Los esfuerzos desarrollados durante los últimos años en la investigación de nuevos agentes citostáticos y el desarrollo de nuevas combinaciones de poliquimioterapia no han conseguido mejorar el pronóstico ni la supervivencia de estas enfermas.

Sin embargo, los trabajos desarrollados por Skipper y Schmidt (4) en modelos animales y por Hryniuk y

Bush (5) y Tannock et al (6) en estudios clínicos en enfermas afectas de cáncer de mama metastásico demostraron la existencia de una relación directa entre la dosis de citostático y el número de respuestas. De acuerdo con estos estudios, la utilización de dosis altas de agentes citotóxicos sería capaz de eliminar las células tumorales resistentes a las dosis convencionales en tumores quimiosensibles. Por sus características farmacocinéticas los agentes alquilantes han demostrado ser los más idóneos para éste tipo de terapia, pues presentan curva dosis-respuesta de pendiente elevada (7), amplio espectro de acción, ausencia de resistencia cruzada (8) y distinta toxicidad limitante extramedular que permite su uso en combinación (9). La elevada toxicidad hematológica inducida por estas pautas de tratamiento obligan al empleo de diversas modalidades de soporte hemopoyético con médula ósea autóloga, células progenitoras circulantes en la sangre (10), o sangre enriquecida en células linfomononucleares CD34 positivas (11,12).

Diversos estudios realizados en estos últimos años han demostrado la validez de estas consideraciones teóricas, alcanzando un elevado número de respuestas objetivas junto con una alta tasa de remisiones completas, que en muchos casos superan el 50%, lo cual es un requisito necesario para obtener largas supervivencias y algunas curaciones (13).

En este trabajo presentamos los resultados obtenidos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con un programa de quimioterapia intensiva basado en la combinación de dos agentes antitumorales y utilizando soporte autólogo hemopoyético con células progenitoras circulantes en la sangre.

Pacientes y métodos

Características de las pacientes

Cuarenta y nueve mujeres con diagnóstico de cáncer de mama metastásico fueron incluidas en el programa de tratamiento, estableciéndose como criterios de inclusión el diagnóstico de enfermedad metastásica medible o evaluable, la edad < 65 años y el estado general \geq 70% en la escala de Karnofsky. Fueron excluidas las pacientes que presentaban escasa reserva mielopoyética (leucocitos < 3 x 10⁹/l y/o recuento plaquetar < 100 x 10⁹/l), bilirrubina > 3 mg/dl, creatinina > 1,5 mg/dl, así como aquellas pacientes que presentaban signos de afectación cardiaca grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, enfer-

medad mental o dificultad en el seguimiento. Las pacientes dieron su consentimiento.

Tres de las cuarenta y nueve enfermas presentaban quimiorresistencia tras fracaso a más de una línea de tratamiento. Siete recibieron el programa como consolidación de la respuesta obtenida con quimioterapia convencional; la media de ciclos recibidos por estas pacientes fue de 11 (límites 7-20). Las restantes treinta y nueve pacientes recibieron previamente a la intensificación una quimioterapia de inducción consistente

Tabla I

Características de las pacientes

Número de pacientes	49
Edad (años):	
Mediana	42
Límites	28 - 62
Índice de Karnofsky (%)	
Mediana	80
Límites	70 - 100
Receptores de Estrógeno:	
Positivos	14
Negativos	8
Desconocidos	27
Terapia Previa:	
Quimioterapia adyuvante	5
Radioterapia	5
Quimioterapia-Radioterapia	20
Hormonoterapia	5
Intervalo libre de enfermedad (meses)	
Mediana (límites)	19 (0-175)
Primera recurrencia:	
Antes de un año*	21
Después de un año	28
Localización metastásica:	
Única	35 (71%)
Dos o más	14 (29%)
Sitio de metástasis:	
Ganglionar	16
Osea	15
Pleuro-pulmonar	15
Hígado	13
Pared torácica	7
Otras	6

* 15/21 pacientes presentaron metástasis de inicio.

en 3-6 ciclos de una pauta que contenía adriamicina a dosis elevadas. En una primera fase del estudio se incluyeron pacientes con enfermedad estable o en progresión; sin embargo, a partir de octubre de 1993, sólo han sido incluídas pacientes con quimiosensibilidad demostrada (remisión parcial o completa de su enfermedad). Las características de las pacientes quedan reflejadas en la Tabla 1.

Métodos

La recolección de células progenitoras se realizó a través de un catéter intravenoso central de doble luz, utilizando un separador de flujo continuo Fenwall CS-3000 (Deerfield, Illinois, EEUU). Se ha realizado una recolección diaria hasta alcanzar una cifra mínima de $6,4 \times 10^8$ células linfomononucleares (LMN)/kg de peso. Si el mínimo número de LMN no se conseguía en cuatro días consecutivos, se ampliaban las aféresis uno o dos días más hasta alcanzar el número de células establecido. El programa utilizado en el separador de flujo continuo fue una modificación del L-1 de células mononucleares con una interfase de hematíes de 020 unidades. El tiempo diario de aféresis fue de 3 a 5 horas procesando 9,9 litros de sangre total a un flujo de 25-75 mL/minuto. Las células fueron recogidas en citrato ácido en dextrosa (ACD, NIH Fórmula A) en un volumen total de 150-200 ml, en una bolsa de transferencia Fenwall.

Las células mononucleares fueron suspendidas en bolsas de cultivo de polioleofina B-L (PL-732, Fenwall), a razón de 3×10^6 células/ml, con medio RPMI 1640 (Gibco; Gaithersburg, MD, EEUU) complementado con glutamina 2 mM, gentamicina 50 microg/ml, fungizona 2,5 microg/ml y suero fetal de ternera inactivado por calor o suero humano AB al 5%. Las bolsas de cultivo contenían factores de crecimiento rhIL-2, 500 U/ml (actividad específica $1,5 \times 10^6$ U/ml) (British Bio-Technology, Oxford, Reino Unido) y/o rhGM-CSF, 400 U/ml (actividad específica 100×10^6 U/ml) (Schering-Plough, Kenilworth, NJ, EEUU). Las células eran posteriormente incubadas en una estufa tipo Heraeus CO₂-Auto-Zero, bajo unas condiciones de 5% CO₂, 37° C de temperatura y 97% saturación de humedad. Se realizó estudio bacteriológico (tinción de Gram y cultivo) en muestras de 2 ml de cada bolsa de cultivo antes de la concentración. Las células mononucleares se concentraron automáticamente en el separador CS-3000 con la centrifuga a 1600 rpm, a 88 ml/minuto lavándose posteriormente con 2 litros de solución salina. Una vez finalizado el procedimiento se agregó albu-

mina 12,5 g en 50 ml a la bolsa final de 200 ml, quedando listas para su reinfusión. Antes de la infusión se realizó un nuevo control mediante estudio directo de Gram de la preparación purificada.

El día de la última recolección de células se inició la administración de la pauta de quimioterapia. Se utilizaron diversas pautas de acondicionamiento según los tratamientos previamente recibidos por las pacientes. Los fármacos y dosis administradas se recogen en la Tabla 2. Tanto el etopósido como la ciclofosfamida se administraron en infusión intravenosa de tres horas, ésta última junto con mesna para prevenir el desarrollo de cistitis hemorrágica, mientras que carboplatino, tiotepa y mitoxantrone se administraron en infusión intravenosa de una hora. En todos los casos, se utilizaron dos fármacos, administrados en dos días consecutivos, junto con hidratación forzada para mantener un adecuado débito urinario. Como pauta antiemética se utilizó metoclopramida y ondansetron. Cuarenta y ocho horas después de finalizado el tratamiento quimioterápico se realizó la concentración celular y se procedió a la infusión de las células progenitoras de la sangre a través del acceso venoso central.

Todo el programa se llevó a cabo en habitación de uso individual sin aislamiento estricto, aplicando rutinariamente medidas de asepsia mediante utilización de mascarilla, guantes, batas y lavado sistemático de manos. Se utilizó alimentación parenteral ante anorexia prolongada, vómitos refractarios, pérdida ponderal superior al 10%, balance nitrogenado negativo o imposibilidad de alimentación por mucositis severa. La cobertura antibiótica profiláctica con piperacilina, gentamicina, vancomicina y anfotericina B se inició en el momento que la paciente presentaba aplasia medular o bien ante fiebre persistente. La duración del tratamiento antibiótico dependió de la recuperación clínica, retirándose de forma progresiva cuando el recuento leucocitario era superior a $1 \times 10^9/l$ leucocitos y $0,5 \times 10^9/l$ neutrófilos sin evidencia de infección. Se realizó soporte hemopoyético mediante transfusión de concentrados de hematíes ante cifras de hemoglobina inferiores a 10 g/l y transfusión de concentrados de plaquetas si el recuento plaquetar era inferior a $15 \times 10^9/l$ en ausencia de sangrado, o con cifras superiores ante petequias generalizadas o evidencia de sangrado por trombocitopenia.

El día de reinfusión celular fue considerado como "día 0" del procedimiento y el "día de recuperación" se definió por recuentos leucocitarios superiores a $1 \times 10^9/l$ leucocitos y $0,5 \times 10^9/l$ neutrófilos, mantenidos

o incrementados ambos en tres días consecutivos, junto con recuento plaquetar superior a $20 \times 10^9/l$ sin necesidad de transfusión.

Evaluación

La extensión de la enfermedad fue evaluada antes del programa y se repitió al mes de haber finalizado la recuperación del procedimiento. Los controles posteriores se han realizado cada tres meses. Se consideró como respuesta completa (RC) la desaparición de toda evidencia de enfermedad mantenida al menos durante cuatro semanas. La respuesta parcial (RP) se evaluó como una disminución superior al 50% en el tamaño de todas las lesiones metastásicas, mantenida al menos durante cuatro semanas. La enfermedad en progresión (P) fue definida como un aumento, al menos del 25%, en el tamaño de las lesiones o cuando se presentaban nuevas lesiones. Estabilización de la enfermedad (NC) se consideró una disminución de las lesiones inferior al 50% o un aumento menor al 25% durante al menos ocho semanas. En seis pacientes con recidiva loco-regional aislada (cuatro en pared torácica, una axilar y otra supraclavicular), se realizó exéresis de la recidiva antes de iniciar la quimioterapia de inducción, considerándose sin evidencia de enfermedad (SEE) y no fueron valorables para respuesta.

La toxicidad extramedular derivada de la pauta de acondicionamiento ha sido valorada según los criterios de Bearman et al (14), mientras que en la toxicidad medular se han seguido las recomendaciones establecidas por la OMS (15).

Las curvas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión fueron estimadas a través del método de Kaplan y Meier (16). La supervivencia fue definida desde el primer día de tratamiento con quimioterapia intensiva hasta el fallecimiento o cierre del análisis, mientras que el intervalo libre de progresión se definió desde el primer día de tratamiento hasta la recidiva o progresión, fallecimiento o cierre del análisis.

Resultados

Desde diciembre de 1989 hasta octubre de 1994 se han realizado cincuenta y dos procedimientos de intensificación en cuarenta y nueve pacientes (tres pacientes recibieron un doble programa). La mediana de leucaféresis ha sido 4 (límites 3-7) con una mediana de células obtenidas de $9,3 \times 10^8$ LMN/kg (límites 6,4-14). La mediana hasta alcanzar cifras de leucocitos superiores a $1 \times 10^9/l$ o neutrófilos por encima de $0,5 \times 10^9/l$

Tabla II

Características de los procedimientos realizados.

Número de procedimientos	52
Número de aféresis: mediana (límites)	4 (4-7)
Células linfomononucleares $\times 10^8/kg$ Mediana (límites)	9,3 (6,4-14)
Quimioterapia Intensiva#	
CPA 160 mg/Kg + DHAD 40 mg/m ²	31
CPA 160 mg/Kg + CBDCA 1500 mg/m ²	11
CPA 160 mg/Kg + TT 600 mg/m ²	7
CPA 160 mg/Kg + VP16 1200 mg/m ²	1
CBDCA 1500 mg/m ² + TT 400 mg/m ²	1
CBDCA 1500 mg/m ² + VP16 1200 mg/m ²	1
Días a Recuperación: mediana (rango)	
1 $\times 10^9/l$ leucocitos	15 (8-53)
0,5 $\times 10^9/l$ leucocitos	11 (1-38)
1 $\times 10^9/l$ granulocitos	15 (10-64)
0,5 $\times 10^9/l$ granulocitos	14 (8-54)
Día de Recuperación de aplasia: mediana (límites)	18 (13-70)
Soporte hematológico: mediana (límites)	
Días de soporte plaquetar	3 (0-31)
Unidades de concentrados de hematíes	6 (2-21)
Muertes tóxicas	3

* CPA: Ciclofosfamida; DHAD: Mitoxantrone; CBDCA: Carboplatino; TT: Tiotepa; VP16: Etoposido.

ha sido de 15 días en ambos casos. La mediana hasta recuperación medular ha sido de 18 días. La Tabla 2 resume los resultados de los procedimientos realizados.

Toxicidad

La reinfusión celular fue acompañada mayoritariamente por fiebre y escalofríos. Otras reacciones menos frecuentes fueron cefalea, epigastralgia, lumbalgia, dolor precordial e hipotensión. Una paciente desarrolló edema agudo de pulmón reversible con diuréticos y fármacos cardiotónicos. En un caso se documentó sobrecontaminación celular varios días después de la reinfusión, cuando la paciente había desarrollado septicemia por *Pseudomonas aeruginosa*, que se resolvió con tratamiento antibiótico. Después de este episodio, que demostraba que el estudio microbiológico 24 ho-

Tabla III

Características de la respuesta máxima obtenida antes y después de la intensificación.

Tras la intensificación	Antes de la intensificación					Total
	SEE	RC	RP	NC	P	
Sin evidencia enfermedad (SEE)	5	—	—	—	—	5
Respuesta completa (RC)	—	18	3	—	—	21
Respuesta Parcial (RP)	—	—	10	1	—	11
No cambios (NC)	—	—	—	6	—	6
Progresión (P)	1	2	—	—	—	3
Muerte tóxica	—	—	1	1	1	3
Total	6	20	14	8	1	49

ras antes de la infusión no comprobaba con absoluta seguridad la ausencia de gérmenes en el concentrado celular que se infundía a la paciente, se introdujo un nuevo control consistente en el estudio directo con tinción de Gram de la muestra concentrada y preparada para la infusión intravenosa.

Neutropenia febril se presentó en el 60% de los procedimientos. Menos frecuente fue el desarrollo de exantema eritematoso-macular (30%), de aparición generalmente coincidente con la recuperación medular y de resolución espontánea. Sobrecontaminación del catéter intravenoso se detectó en 16 pacientes: *Staphylococcus coagulasa negativo* 12, *Candida* spp 1 y flora mixta 3. Se presentaron cinco episodios de bacteriemia asociada con dicha sobrecontaminación del catéter. Las complicaciones infecciosas grado III-IV han sido 2 episodios de neumonía (4%), por *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Xantomona Maltophilia*, y 3 episodios de sepsis (6%), dos por *Pseudomonas aeruginosa* y una por germen no determinado. Las complicaciones hemorrágicas han sido escasas, 3 hematemesis, 3 epístaxis, 1 rectorragia y 5 metrorragias que cedieron tras la trasfusión de concentrados de plaquetas, si bien dos pacientes con metrorragia persistente precisaron embolización de arterias uterinas.

Toxicidad extramedular grado III-IV se observó en dos casos de insuficiencia renal que requirieron hemofiltración, con posterior recuperación completa de la función renal y un caso de toxicidad cardíaca grado IV. Sí fue frecuente la toxicidad grado I-II renal (60%), hepática (47%) y gastrointestinal, con mucositis (14%) y diarreas (12%). No se presentó ningún caso de en-

fermedad veno-oclusiva hepática.

Tres pacientes (6%; IC-95%: 1,3%-16,9%) fallecieron durante el tratamiento antes de la recuperación medular. Las causas de la muerte fueron sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* en una paciente, fallo multiorgánico en probable relación con sepsis a partir de un absceso perianal en otra paciente y shock cardiogénico en la tercera paciente. Las tres pacientes presentaban enfermedad macroscópica en el momento de llevarse a cabo el tratamiento.

Respuestas

En el momento de la intensificación 6 pacientes no fueron evaluables para respuesta por encontrarse sin evidencia de enfermedad (SEE), 20 (46%) entraron en remisión completa y las restantes 23 pacientes presentaban enfermedad macroscópica medible o scan óseo positivo en el caso de metástasis óseas. Tres de catorce pacientes en RP antes de la intensificación alcanzaron remisión completa tras el programa, mientras que dos pacientes en RC y una paciente SEE presentaron progresión en la primera evaluación tras la intensificación (Tabla 3). Cinco pacientes no han sido evaluables para respuesta tras la quimioterapia intensiva por encontrarse en situación de SEE. La tasa total de remisiones completas ha sido de 21/44 (48%; IC-95%: 32,4%-63,3%). Once pacientes presentaron RP tras el programa, una de las cuales la alcanzó tras la quimioterapia intensiva, no habiendo obtenido respuesta con la quimioterapia de inducción; de esta forma, la tasa global de respuestas objetivas se sitúa en 32/44 (73%; IC-95%: 57,2%-85%).

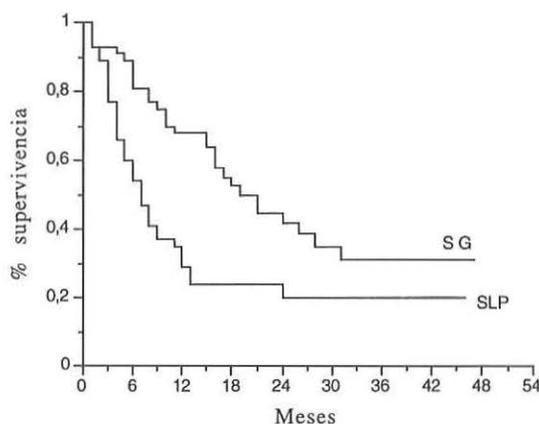
Ocho de las 26 pacientes (30%) sin evidencia de enfermedad y dos de las 11 pacientes (18%) con RP tras el programa de intensificación, permanecen libres de progresión entre 17+ y 46+ meses. Las características de estas pacientes están recogidas en la Tabla 4. Con una mediana de seguimiento de 32 meses (límites 14-72), veinte pacientes están vivas, ocho sin evidencia de enfermedad y doce con enfermedad. La mediana de supervivencia se sitúa en 21 meses, con una supervivencia global a 4 años de 31%, mientras que la mediana de supervivencia libre de progresión se sitúa en 7 meses con un 20% de pacientes libres de progresión a 4 años (Fig 1).

Discusión

El empleo de quimioterapia intensiva con soporte hemopoyético es una nueva modalidad terapéutica de conocida eficacia en el tratamiento de leucemias agudas y linfomas (17,18), que cada vez con mayor asiduidad está siendo empleada en el tratamiento de ciertos tumores sólidos, siendo el cáncer de mama avanzado una de las situaciones más ampliamente investigadas.

Los resultados obtenidos en este estudio preliminar sugieren que la quimioterapia intensiva con dos agentes a dosis altas consigue una alta tasa de respuestas

Fig. 1



Análisis actuarial de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de progresión (SLP). SG: 20 vivos, 29 muertos, 21 meses de mediana; SLP: 10 libres de progresión, 39 con progresión, 7 meses de mediana.

completas y podría mejorar la supervivencia a medio plazo de algunas pacientes con cáncer de mama metastásico.

La técnica utilizada ha estado basada en la aféresis de linfomonocitos de sangre periférica durante

Tabla IV

Características de las pacientes que permanecen libres de progresión.

Caso	Edad	ILE* (meses)	Localización† metastásica	Respuesta# preQI	Respuesta postQI	Seguimiento (meses)	Estado§ actual
BAU	55	42	P.Torácica	SEE	SEE	46+	VSE
MLB	51	0	Gg	RC	RC	36+	VSE
BIA	28	18	Hueso	RP	RP	32+	VCE
JMT	34	24	Pl,P,Pe,Gg	RP	RC	30+	VSE
MVQ	40	42	Gg	SEE	SEE	30+	VSE
LMV	37	87	Pleura	RC	RC	24+	VSE
IFG	54	125	Pulmón	RP	RP	22+	VCE
CGM	46	60	Hi,Ova,Perit	RC	RC	20+	VSE
FVR	38	41	Pulmón	RP	RC	18+	VSE
ACE	54	0	Hígado	RC	RC	17+	VSE

* ILE: intervalo libre de enfermedad antes del diagnóstico de las metástasis; † Gg: ganglionar, Pl: pleura, P: pulmón, Pe: pericardio, Hi: hígado, Ova: ovario, Perit: peritoneo, Hu: hueso, Cut: cutáneo; # QI: quimioterapia intensiva, SEE: sin evidencia de enfermedad, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial; § VSE: viva sin enfermedad; VCE: viva con enfermedad

cuatro días consecutivos, sin técnicas de movilización de precursores hemopoyéticos. Dicha técnica, según ha descrito A. Kessinger et al (10) es capaz de restaurar la función mielopoyética tras administración de quimioterapia intensiva. Estudios preliminares de nuestro programa han demostrado la viabilidad del método y la capacidad de mejorar la recuperación medular tras la incubación de los linfomononucleares de sangre periférica con factores de crecimiento como GM-CSF e Interleucina II (19-21).

La toxicidad extramedular desarrollada por los diferentes regímenes de acondicionamiento ha sido moderada, mayoritariamente de grado I-II y de carácter transitorio. Tan sólo dos casos de toxicidad renal grado III y un caso de toxicidad fatal cardiaca han sido observados. La tasa de mortalidad (6%) se sitúa dentro del margen del 5-8% aceptado por otros autores y probablemente pueda ser disminuida con una mejor selección de pacientes.

El grupo de pacientes de este estudio presenta diversas características de pronóstico adverso (22), como son la quimioterapia adyuvante previa en 52% de las pacientes, intervalo libre de enfermedad inferior a un año en 42%, localización metastásica hepática 27%, afectación metastásica en partes blandas 46% y afectación metastásica múltiple 30%. Sin embargo, y al igual que han descrito otros autores este programa permite obtener una alta tasa de remisiones objetivas, una gran parte de las cuales han sido remisiones completas (23-26).

En nuestro estudio la mediana de supervivencia ha sido de 21 meses, mientras que la mediana de supervivencia libre de progresión se ha situado en 7 meses. Estos resultados no difieren sustancialmente de los conseguidos con quimioterapia convencional (27); sin embargo, se ha observado 16% de supervivientes libres de enfermedad a medio plazo, superior a la obtenida con quimioterapia convencional, y que se enmarca dentro del rango del 15-30% descrito en la literatura (28).

Los resultados obtenidos en las series publicadas de quimioterapia intensiva son parecidos a los de este estudio. Ayash et al (29), del Dana Farber Cancer Institute, han demostrado un 27% de supervivientes libres de enfermedad en cáncer de mama metastásico tratado con su programa inicial de Ciclofosfamida (6 gr/m²), Tiotepa (500 mg/m²) y Carboplatino (800 mg/m²). Dunphy et al (30), en M.D. Anderson Hospital, con una pauta de Ciclofosfamida (4,5-5,25 gr/m²), Etopósido (750-1200 mg/m²) y Cisplatino (120-180 mg/m²) han encontrado 25% supervivientes libres de enfermedad a los dos años. Peters y col (31), de Duke University, con Ciclofosfamida (5,625 gr/m²), Cisplatino (165 mg/m²) y Carmustine (600 mg/m²) obtienen un 20% libres de enfermedad a los tres años. No existen datos de estudios aleatorizados disponibles, pero los datos revisados parecen indicar que la quimioterapia intensiva con soporte autólogo de precursores mielopoyéticos de sangre o de médula ósea es capaz de incrementar la supervivencia a 5 años desde un 4,3%, cifra habitualmente aceptada utilizando abordajes convencionales, hasta un 15,8% (32).

El valor terapéutico demostrado a través de la obtención de una alta tasa de remisiones completas prolongadas en el tiempo hace considerar esta modalidad de tratamiento intensivo como un método efectivo para un pequeño subgrupo de pacientes con cáncer de mama metastásico. Sin embargo, es posible obtener mejores resultados con una mejor selección: mínima quimioterapia previa, baja carga tumoral, pocas localizaciones metastásicas y remisión completa tras una breve quimioterapia de inducción. También cabe anticipar avances debidos a modificaciones de las pautas de quimioterapia intensiva para incrementar su eficacia, siendo preciso conseguir una disminución de la toxicidad desarrollada por estos procedimientos para obtener el ideal terapéutico de un tratamiento curativo con baja morbi-mortalidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Clark G, Sledge GW, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5:55-61.
2. Mick R, Begg CB, Antman K, Korzun AH, Frei III E. Diverse prognosis in metastatic breast cancer: who should be

- offered alternative initial therapies? *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13:33-38.
3. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Hug V, Fraschini G. Complete Remissions in metastatic breast cancer: A thirteen year follow-up report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:37.
4. Skipper HE, Schmidt LH. A ma-

- nual on quantitative drug evaluation in experimental tumor system. *Cancer Chemother Rep* 1962; 17:1-143.
5. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2:1281-1288.
6. Tannock IF, Boyd NF, DeBoer G,

Erllichman C, Fine S, Larocque G, et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:1377-1387.

7. Frei E, Canellos GP. Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980; 69:585-594.

8. Schabel FM, Trader MW, Laster WR, et al. Patterns of resistance and therapeutic synergism among alkylating agents. *Antibiot Chemother* 1978; 23: 200-215.

9. Appelbaum FR, Buckner CD. Overview of the clinical relevance of autologous bone marrow transplantation. *Clin Haematol* 1986; 15:1-18.

10. Kessinger A, Armitage J, Landmark J, Smith DM, Weisenburger D. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 1988; 71:723-727.

11. Berenson R, Bensinger WI, Hill RS, et al. Engraftment after infusion of CD34+ marrow cells in patients with breast cancer or neuroblastoma. *Blood* 1991; 77:1717-1722.

12. Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI, Evanklin WD, Andreu PG, Curiel J, et al. Transplantation of enriched CD34-positive autologous marrow into breast cancer patients following high-dose chemotherapy: Influence of CD34-positive peripheral-blood progenitors and growth factors on engraftment. *J Clin Oncol* 1994; 12:28-36.

13. Frei III E, Antman K, Teicher B, Eder P, Schnipper L. Bone marrow autotransplantation for solid tumors: Prospects. *J Clin Oncol* 1989; 7: 515-526.

14. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1562-1568.

15. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Off-

set Publication N° 48, World Health Organization, Geneva, 1979.

16. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481.

17. Goldstone AH, Anderson CC, Linch DC, et al. Autologous bone marrow transplantation following high-dose chemotherapy for the treatment of adult patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1986; 64:529-537.

18. Gribben JG, Vaughan Hudson B, Linch DC. The potential value of very intensive therapy with autologous bone marrow rescue in the treatment of malignant lymphomas. *Haematol Oncol* 1987; 5: 281-93

19. Merino J, Subirá M.L., Martín-Algarra S. Incubation of peripheral blood mononuclear cells with rIL 2 and GM-CSF increase the rate of CD34 and LAK cells in-vitro: Preliminary observations. *Int J Cell Cloning* 1992; 10 (suppl 1): 182.

20. Martín-Algarra S, Merino J, Subirá ML, Brugarolas A. Incubation of autologous non-mobilized peripheral blood stem cells with growth factors promotes recovery after intensive chemotherapy: Results of a randomized study. *Proc Am Soc Cancer Res* 1993; 34:217 (abstract n° 1294).

21. Martín-Algarra S, Fernández-Hidalgo O, Rebollo J, Subirá ML, Brugarolas A. Prospective randomized study to evaluate the clinical use of GM-CSF following high-dose chemotherapy and infusion of autologous peripheral blood stem cells incubated ex-vivo with GM-CSF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:166 (abstract n° 459).

22. Dunphy FR, Spitzer G, Fornoff JR, Phil D, Yau JC, Huan SD, et al. Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support. *Cancer* 1994; 73:2157-2167.

23. Williams SF, Gilewski T, Mick R, Bitran SD. High-dose consolidation the-

rapy with autologous stem-cell rescue in stage IV breast cancer: Follow-up report. *J Clin Oncol* 1992; 10:1743-1747.

24. Peters WP, Shpall EJ, Jones RB, Olsen GA, Bast RC, Gockeuman SP, et al. High-dose combination alkylating agents with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:1368-1376.

25. Eder JP, Antman K, Peters W, Henner WD, Elias A, Shea T, et al. High-dose combination alkylating agent chemotherapy with autologous bone marrow support for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1592-1597.

26. Antman K, Ayash L, Elias A, Wheeler C, Hunt M, Eder JP, et al. A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiopeta, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:102-110.

27. Eddy DM. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 657-670.

28. Antman KH. Dose-intensive therapy in breast cancer. In Armitage JO, Antman KH (eds): *High-dose cancer therapy: Pharmacology, hematopoietins, and stem cells*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992, pp 701-718.

29. Ayash LJ, Elias A, Wheeler C, Reich E, Schwartz G, Mazanet R, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous marrow and peripheral-blood progenitor-cell support for metastatic breast cancer: A feasibility study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 37-44.

30. Dunphy FR, Spitzer G, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Horwitz LJ, Yau JC, et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high-dose chemotherapy intensification and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1207-1216.

31. Peters WP, Shpall EJ, Jones RB, et al. High-dose combination cyclophosphamide (CPA), cisplatin (cDDP) and carmustine (BCNU) with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer: Three-six year follow-

up. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9: 10a, (abstrat).

32. Autologous bone marrow transplant and peripheral blood stem cell rescue for the treatment of breast can-

cer. Custom Health Technology Assessment Report produced by the Health Technology Assessment Information of ECRI. Plymouth Meeting, Pennsylvania, June 1993.