



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

**“FACTORES PRONOSTICOS DE SOBREVIDA EN TERCERA LINEA  
DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON  
CANCER DE MAMA RECURRENTE Y METASTASICA CON  
PROGRESION A ANTRACICLINAS Y TAXANOS”**

**TESIS**

DE POST-GRADO PARA  
OBTENER EL TITULO DE  
SUB-ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**PRESENTA:**

DR. JOSE DAVID GOMEZ RANGEL  
RESIDENTE DE ONCOLOGIA MEDICA

ASESOR CLINICO:

DR. MARIO PEREZ MARTINEZ

ASESOR METODOLOGICO:

DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA



MÉXICO D.F. 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA  
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE ONCOLOGIA, CMNSXXI  
Asesor metodológico

---

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA MÉDICA  
UMAE ONCOLOGIA, CMSNXXI

---

DR. MARIO AQUILINO PEREZ MARTINEZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA  
UMAE ONCOLOGIA, CMNSXXI  
Asesor clínico

---

*Agradecimientos:*

A mis padres David y Tere, que fueron el pilar fundamental que me mantuvo de pie frente a todas las adversidades e inclemencias de la vida....gracias por darme la vida, su apoyo, amor incondicional y el digno ejemplo como padres, amigos y compañeros de la vida....

A mi hijo Amir, quien con su sola existencia, cálida sonrisa, amor puro y sincero, me inspiró a vivir y ordenar mis objetivos con la finalidad de ser mejor cada día.

A mi hija Ivanna, nuevo elemento en mi vida que trajo consigo el ingrediente clave para la armonía personal y familiar.

A mis hermanos, Alejandro, Miguel y Gaby, quienes nunca dudaron en extenderme la mano en momentos difíciles y quienes alentaban mis logros por diminutos que fueran.

A todos mis profesores, a quienes agradezco infinitamente sus enseñanzas en el amplio sentido de la palabra, quienes con su búsqueda constante de la perfección, me han dado las bases sólidas para seguir aprendiendo y ejercer con la mayor pulcritud esta bella especialidad.

A todos mis compañeros y amigos de oncología médica, quirúrgica y radioterapia, con quienes compartí toda clase de experiencias e hicieron muy fructífera mi estancia en este hospital

A todos, mil gracias.....

## INDICE

|  | <b>PAGINA</b> |
|--|---------------|
| I.Antecedentes                                   | 1             |
| II.Justificación                                 | 4             |
| III.Planteamiento del problema                   | 5             |
| IV.Hipótesis                                     | 6             |
| V Objetivos                                      |               |
| a) Objetivo Primarios                            | 6             |
| b) Objetivos Secundarios                         | 6             |
| VI Material y Métodos                            |               |
| 1) Diseño del Estudio                            | 7             |
| 2) Población en estudio                          | 7             |
| 3) Muestra                                       | 7             |
| 4) Selección de la muestra                       | 7             |
| 5) Criterios de selección                        |               |
| a) Criterios de Inclusión                        | 7             |
| b) Criterios de Exclusión                        | 8             |
| c) Definiciones                                  | 8             |
| 6) Definición de variables y escalas de medición |               |
| a) Variables independientes                      | 9             |
| - Definición conceptual                          | 9             |
| - Definición operacional                         | 10            |
| - Escalas de medición codificación               | 10            |
| b) Variable dependiente                          | 11            |
| - Definición conceptual                          | 11            |
| - Definición operacional                         | 11            |
| - Escalas de medición y codificación             | 11            |
| c) Variables de confusión                        | 11            |
| - Definición conceptual                          | 12            |
| - Definición operacional                         | 13            |
| - Escalas de medición y codificación             | 14            |

|   |    |
|---|----|
| 7) Procedimientos                       |    |
| - Análisis estadístico                  | 15 |
| - Criterios administrativos             | 26 |
| - Consideraciones éticas                | 26 |
| VII Recursos para el estudio            |    |
| a) Humanos                              | 17 |
| b) Materiales                           | 17 |
| c) Financieros                          | 17 |
| VIII Cronograma                         | 17 |
| IX Limite de tiempo de la investigación | 17 |
| X RESULTADOS                            | 18 |
| XI DISCUSION                            | 20 |
| XII CONCLUSIONES                        | 22 |
| TABLAS Y CUADROS DE RESULTADOS          | 23 |
| XIII Anexos                             | 25 |
| XIV Bibliografía                        | 29 |

## I. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres y ocupa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo<sup>1</sup>. En Estados Unidos se estiman 192,370 casos nuevos para el año 2009 representando el 27% del total de las neoplasias en la mujer.<sup>1</sup> En nuestro país se ha convertido en un grave problema de salud pública ya que esta neoplasia ocupa el segundo lugar de frecuencia después del cáncer cervicouterino con un 16.4% del total de las neoplasias diagnosticadas en mujeres y la segunda causa de muerte. La incidencia anual es de 6,000 casos, y se estima que para el año 2020 aumente a 17,000. En comparación con Estados Unidos y países europeos, en nuestro país, al parecer esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en edades tempranas ya que de un total de 29,075 pacientes mexicanas analizadas en el periodo de 1993 a 1996 el 45% eran menores de 50 años<sup>2</sup>. A pesar de los métodos de detección temprana, más del 10% tienen enfermedad metastásica al diagnóstico<sup>3-5</sup>, y más del 50% de las pacientes con enfermedad temprana recurrirán<sup>6</sup>.

De forma general, la enfermedad metastásica virgen a tratamiento y la enfermedad recurrente previamente tratada con antraciclinas son parecidas en términos de supervivencia global (25.1 vs 23.3 meses), supervivencia libre de progresión (10.2 VS 9.0 meses) y tasas de respuesta al tratamiento con antraciclinas (40.7% vs 35.2%)<sup>7</sup>.

El comportamiento heterogéneo de la enfermedad hace necesaria la búsqueda de factores pronósticos de recurrencia en etapas temprana<sup>8,9</sup>, así como de factores pronósticos de supervivencia y respuesta al tratamiento en la enfermedad metastásica y recurrente. Swenerton y cols. En 1979, identificaron factores pronósticos de supervivencia y respuesta a tratamiento en 619 pacientes analizados, la mediana de supervivencia reportada fue de 21 meses, con una tasa de respuestas globales de 64 % (16% de respuestas completas, 48% de

respuestas parciales), 27% con enfermedad estable y un 9% con enfermedad progresiva. El tipo de respuesta tuvo una estrecha relación con la mediana de supervivencia de 32, 24, 17 y 5 meses respectivamente. El estado funcional 1-2, y la pérdida ponderal < 5% se relacionaron con mejores tasas de supervivencia y tasas de respuesta clínica. Los niveles bajos de hemoglobina, plaquetas, leucocitos, cuenta absoluta de linfocitos y albumina, así como niveles elevados de DHL y fosfatasa alcalina se correlacionaron con menores tasas de respuesta y supervivencia. Se observó también que mujeres con metástasis óseas, tienen un mejor pronóstico que aquellas con afección visceral múltiple, y finalmente el intervalo libre de progresión mayor de dos años se traduce en mayor supervivencia comparada con intervalos menores a un año<sup>10 11</sup>.

Clark et al analizaron 1,015 pacientes con enfermedad recurrente, se identificaron a la enfermedad visceral y receptores hormonales negativos como factores pronósticos adversos, con una supervivencia menor a aquellas mujeres con receptores hormonales positivos y afección de tejidos blandos (10 VS 47 meses). De los sitios de actividad tumoral visceral, la de peor pronóstico fue la del sistema nervioso central, seguida de pulmón e hígado (6, 10 y 14 meses respectivamente) que contrasta con la afección ósea y de tejidos blandos (19 y 24 meses). Características del tumor primario < 2cm, SLE > 24 meses, ausencia de tratamiento adyuvante previo y un solo sitio de actividad metastásica tuvieron mejores resultados en términos de supervivencia<sup>12,13</sup>. Finalmente el estatus del HER2Neu ha mostrado impacto negativo en la supervivencia<sup>9,14,16-22</sup>.

Al momento se han utilizado estos factores pronósticos para agrupar a las pacientes en dos poblaciones: bajo y alto riesgo (cuadro 1) (mediana de supervivencia de 33 vs 22 meses) y su principal utilidad es para la toma de decisiones en la selección del tratamiento, ya que las pacientes de alto riesgo se beneficiarían más con el uso de tratamientos con quimioterapia combinada, mientras que el grupo de bajo riesgo se podrán beneficiar de tratamientos menos agresivos como lo es hormonoterapia o quimioterapia con un solo fármaco<sup>28</sup>.

Actualmente se tiene bien definido el papel de la quimioterapia en etapa avanzada la cual sigue siendo considerada como incurable pero cuyas nuevas estrategias terapéuticas ofrecen mejoría tanto en la calidad de vida como sobrevida. Conforme exista progresión a las diferentes líneas de tratamiento, la efectividad a los mismos se reducirá. De los pacientes que reciben una primera línea de tratamiento la tasa de respuesta (TR) esperada es del 50-60% con una SLP de 7-9 meses. De estos pacientes, aproximadamente el 50% serán candidatos a una segunda línea de tratamiento con una TR del 30-40% con una SLP de 6 meses y de estos solo un 35% será candidato a una tercera línea<sup>40-45</sup>.

Los factores pronósticos ya identificados son aplicables en casos del tratamiento de primera línea de enfermedad recurrente o avanzada, sin embargo, se desconoce si estos factores tiene la misma utilidad al evaluar la condición de las pacientes ante la falla a dos líneas de tratamiento, donde se cuestiona el mismo, dado los altos costos de su atención, los riesgos inherentes al mismo y la eficacia real de la intervención terapéutica. La tercera línea de tratamiento representa un desafío para el oncólogo médico ya que existen múltiples opciones farmacológicas las cuales son de alto costo y cuyo beneficio no es del todo claro<sup>46</sup> (cuadro 2).

Se desconoce si los factores pronósticos actualmente identificados son aplicables en una tercera línea de tratamiento. Recientemente se han publicado algunos estudios al respecto<sup>47-51</sup> en los cuales la tasa de respuesta en el tratamiento previo y periodo libre de progresión, han mostrado significancia estadística para sobrevida pero ninguno analiza los factores pronósticos validos en la primera línea de tratamiento previamente descritos.

## **II. JUSTIFICACION**

La identificación de factores pronósticos de sobrevida tiene relevancia para la toma de decisiones. Los factores actualmente identificados son aplicables en pacientes con enfermedad recurrente y metastásica y que han sido expuestas a una línea de tratamiento previa, pero se desconoce si estos factores siguen teniendo influencia en pacientes que ameritaran de una tercera línea de tratamiento cuyos fármacos son de alto costo y de beneficio cuestionable.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores pronósticos para sobrevida en pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásico con progresión a antraciclinas y taxanos, que reciben una tercera línea de tratamiento?

## **IV. HIPÓTESIS**

Definir si los factores pronósticos para sobrevida en primera línea de tratamiento son útiles en tercera línea de tratamiento.

## **V. OBJETIVOS**

### **a) PRIMARIO**

- IDENTIFICAR FACTORES PRONOSTICOS DE SOBREVIDA  
EN UNA TERCERA LINEA DE TRATAMIENTO

### **b) SECUNDARIOS**

- EFECTIVIDAD DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE  
TRATAMIENTO

## **VI. MATERIAL Y METODOS**

**1.DISEÑO DEL ESTUDIO:** Cohorte histórica

**2.POBLACION EN ESTUDIO:** Pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásica tratadas de forma multidisciplinaria en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que recibieron una tercera línea de tratamiento con quimioterapia entre enero de 2004 a diciembre de 2009

**3.MUESTRA:** Cohorte de pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásica con progresión a antraciclinas y taxanos.

**4.SELECCION DE LA MUESTRA:** No probabilístico, casos consecutivos de pacientes activas en la consulta externa del servicio de oncología médica en el periodo de enero a julio de 2008.

### **5.CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama avanzado (recurrente y metastásica)
- Diagnóstico histológico confirmatorio de cáncer de mama
- ECOG 0- 2
- Tratamiento adyuvante y periodo libre de enfermedad mayor a 12 meses en enfermedad recurrente.
- Dos líneas de tratamiento previo y por lo menos en una el uso de antraciclinas y taxanos.
- Haber recibido al menos un ciclo de quimioterapia de tercera línea.
- Enfermedad hormonorefractaria a tamoxifeno e inhibidores de aromatasa en caso de pacientes con receptores hormonales positivos

## b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Coexistencia con segundas neoplasias.
- Continuación de tratamientos iniciados fuera de la unidad.
- ECOG  $\geq 3$
- Seguimiento menor a tres meses
- Recurrencia confirmada pero no candidata a una tercera línea de tratamiento ya sea por muerte temprana ó mal estado funcional

## c) DEFINICIONES:

- **ENFERMEDAD RECURRENTE:** Enfermedad temprana que recibió tratamiento con intento curativo y que durante la vigilancia experimento la aparición de nuevas lesiones locales y/o a distancia de la neoplasia primaria.
- **ENFERMEDAD METASTASICA:** Aquella que tiene enfermedad a distancia al momento del diagnóstico.
- **TRATAMIENTO ADYUVANTE:** Aquel se administra con fines curativos y no se toma en cuenta como línea de tratamiento de la enfermedad recurrente y/o metastásica.
- **LINEA DE TRATAMIENTO:** Tratamiento sistémico dado en combinación o monodroga al documentarse una nueva progresión y cuya efectividad se medirá en términos de tasa de respuesta y sobrevida libre de progresión.
- **TIEMPO CERO:** Se considera la fecha a partir del diagnóstico de la tercera recurrencia.
  - Sobrevida global:* De la fecha del diagnóstico de la tercera recurrencia a la última evaluación ó muerte.
  - Sobrevida libre de progresión:* De la fecha de inicio de la quimioterapia hasta el diagnóstico de la progresión de la enfermedad, muerte o última evaluación.

## 6. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

**VARIABLE INDEPENDIENTE:** *Son aquellas que reflejan la efectividad del tratamiento previo y que pueden impactar el comportamiento de la enfermedad en los tratamientos subsecuentes.*

### - DEFINICION CONCEPTUAL:

1. **TASA DE RESPUESTA EN EL TRATAMIENTO PREVIO:** Es la respuesta obtenida en el tratamiento de segunda línea.

- a. **LESION MEDIBLE:** Lesiones que pudieron medirse con precisión en por lo menos una dimensión mediante la evaluación clínica y/o por estudios de imagen (TAC, USG, etc).
- b. **LESION NO MEDIBLE:** Casos de actividad tumoral ósea, derrame pleural, ascitis, carcinomatosis y actividad pulmonar linfangítica.
- c. **RESPUESTA COMPLETA (CR):** Sin evidencia de actividad tumoral residual y confirmada a las cuatro semanas.
- d. **RESPUESTA PARCIAL (RP):** Reducción de las dimensiones de más del 30% confirmada a las 4 semanas,
- e. **PROGRESION DE LA ENFERMEDAD (PE):** Incremento del tamaño de más del 20% en los diámetros de una o más lesiones, ó la presencia de nuevas lesiones.

- f. **ENFERMEDAD ESTABLE (EE):** Sin criterios de respuesta parcial ni de progresión de la enfermedad con duración de más de 4 semanas.
  - 2. **SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN EL TRATAMIENTO PREVIO:** Es el periodo comprendido del término del tratamiento de la segunda línea a la fecha en que se documenta la tercera progresión.
  - 3. **SITIOS DE ACTIVIDAD TUMORAL:** Sitios anatómicos en donde se identificó la progresión de la enfermedad.
- **DEFINICION OPERACIONAL:** Los intervalos del tiempo a la progresión y la tasa de respuesta obtenida en el tratamiento de la segunda línea.

#### 1. ESCALAS DE MEDICION y CODIFICACION

- a. **INTERVALOS DE TIEMPO:** La escala de medición es ordinal y la codificación es en número de meses del 1 a N.
- b. **TASA DE RESPUESTA EN EL TRATAMIENTO PREVIO:** La escala de medición es cualitativa: y la codificación es en RC, RP, PE y EE. Se empleara los criterios de RECIST.
- c. **SITIOS DE ACTIVIDAD TUMORAL:** La escala de medición es cualitativa y su codificación es Visceral y no visceral.

**B.VARIABLE DEPENDIENTE:** *Sobrevida libre de progresión y supervivencia global en la tercera línea medida en meses.*

- **DEFINICION CONCEPTUAL:**

1. **SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION:** Es el intervalo de tiempo que comprende del inicio del tratamiento de tercera línea y la aparición de una nueva lesión metastásica o incremento en las dimensiones de las ya existentes. (TIEMPO CERO)
2. **SOBREVIDA GLOBAL:** Es el intervalo de tiempo que va del diagnóstico de la tercera progresión hasta la última evaluación realizada (TIEMPO CERO)

- **DEFINICION OPERACIONAL:** Los intervalos de la supervivencia global y supervivida libre de progresión que se cuentan a partir de la tercera recurrencia.

**1. ESCALAS DE MEDICION y CODIFICACION**

- a. **INTERVALOS DE TIEMPO:** La escala de medición es ordinal y la codificación es en número de meses del 1 a N.

**C.VARIABLES DE CONFUSION:** Son los factores que predicen el comportamiento tumoral y la respuesta al tratamiento. Así mismo, aquellas que reflejan el estado de salud y nutricional del paciente ya sea causada por la enfermedad misma ó por los tratamientos previos.

- **DEFINICION CONCEPTUAL**

1. **ESTATUS DE LA ENFERMEDAD INICIAL:**  
Es el estado de la enfermedad al momento de la inclusión del estudio.
2. **ESTADO FUNCIONAL:** Es la escala que define el desempeño físico de los pacientes.
3. **RECEPTORES HORMONALES:** Son un factor nuclear estimulado por ligandos, responsable de los efectos biológicos de los esteroides hormonales. Pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que incluyen a los receptores esteroídicos, retinoicos y otros. Son activados por moléculas pequeñas, de carácter lipófilo, que se unen a los mismos en un área hidrofóbica específica para cada ligando. Se expresan hasta en el 80% de casos de cáncer de mama.
4. **HER-2/NEU:** Factor de crecimiento epidérmico que se localiza de forma normal en la superficie celular de muchas poblaciones celulares y su activación está relacionada con procesos de activación, diferenciación y proliferación celular. Su sobreexpresión se encuentra presente en el 20% de los casos de cáncer de mama y se relaciona con un mal pronóstico.
5. **HISTOLOGIA:** Clasificación morfológica de los tejidos y células que los conforman.

6. **GRADO DE DIFERENCIACIÓN:** Son las propiedades morfológicas que describen la madurez o inmadurez de un grupo celular.
7. **HEMOGLOBINA:** Niveles al diagnóstico de la tercera recurrencia.
8. **FOSFATASA ALCALINA:** Niveles al diagnóstico de la tercera recurrencia
9. **DESHIDROGENASA LACTICA:** Niveles al diagnóstico de la tercera recurrencia.
10. **NIVELES DE ALBUMINA:** Niveles al diagnóstico de la tercera recurrencia.

- **DEFINICION OPERACIONAL:**

1. **ESTATUS DE LA ENFERMEDAD INICIAL:** Metastásica sin tratamiento previo y recurrente la cual recibió tratamiento
2. **ESTADO FUNCIONAL:** Se clasificó usando la escala del Eastern Cooperative Oncology Group.
3. **RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS:** Expresión de receptores de estrógeno y/o progesterona en un grupo de células y su determinación es mediante técnicas de inmunohistoquímica.
4. **SOBREEXPRESION DE HER2/NEU:** Identificación del receptor de crecimiento epidérmico humano mediante técnicas de inmunohistoquímica.
5. **HISTOLOGIA:** Clasificación morfológica de un grupo celular mediante las características

6. **GRADO DE DIFERENCIACION:** Se emplea la escala de Scarf-Bloom-Richardson
7. **HEMOGLOBINA:** Concentraciones menores VS mayores de 12gr/dl
8. **FOSFATASA ALCALINA:** Concentraciones menores VS mayores de 200 UI/L
9. **DESHIDROGENASA LACTICA:** Concentraciones menores VS mayores de 500 UI/L
10. **ALBUMINA:** Concentraciones menores VS mayores de 3.6 gr/Dl

- **ESCALAS DE MEDICION Y CODIFICACION**

**A) ESTATUS DE LA ENFERMEDAD**

**INICIAL:** La escala de medición es cualitativa y se codificó como Enfermedad metastásica y recurrente.

**B) ESTADO FUNCIONAL:** La escala de medición es ordinal y se clasifico en 0, 1, 2 y  $\geq 3$

**C) RECEPTORES HORMONALES:** Se evalúa de acuerdo a la expresión de receptores de estrógeno y/o progesterona. La escala de medición es dicotómica y se codifica en SI ó NO.

**D) HER2NEU:** Se evalúa de acuerdo a si se encuentra sobreexpresado en las células tumorales en estudio. La escala de medición es dicotómica y se codifica en SI ó NO.

**E) HISTOLOGIA:** Se mide de forma cualitativa y se codificara en Ductal, lobulillar, mixto u otro tipo.

**F) GRADO DE DIFERENCIACION:** Se mide de forma cualitativa y se codifica en poco diferenciado, moderadamente diferenciado y bien diferenciado de acuerdo a la escala de Scarf-Bloom-Richardson.

**G) VARIABLES BIOQUIMICAS: HB, FA, ALBUMINA, DHL:** Se miden de forma cuantitativa.

## **7.PROCEDIMIENTOS**

### **- ANALISIS ESTADISTICO:**

- i. Todos los datos categóricos se describen usando números y porcentajes.
- ii. Los datos cuantitativos se presentan en medianas, rangos, medias y desviación estándar.
- iii. Para comparación de subgrupos se empleo chi cuadrada para variables cuantitativas y la exacta de Fisher para variables cualitativas.
- iv. El análisis de sobrevida se realizo mediante el método de Kaplan-Meier, incluyendo el numero de eventos, mediana de supervivencia e intervalo de confianza (IC) del 95%
- v. La información no disponible, se describió como “desconocido”.
- vi. El análisis se realizó mediante el programa SPSS versión 15.0 para windows.

1. **ANÁLISIS UNIVARIADO:** La comparación estadística de las medianas de supervivencia se realizó con la prueba de T.
2. **ANÁLISIS MULTIVARIADO:** Se realizó mediante modelo de Cox y se incluyeron todas las variables con una  $p < 0.05$  en el análisis univariado. Los riesgos proporcionales se analizaron usando métodos gráficos y métodos estadísticos. La interacción será considerada como significativa si  $p < 0.01$

## - CRITERIOS ADMINISTRATIVOS

- **REPORTE DEFINITIVO:** Al contar con el análisis de resultados, se realizara su presentación ante las autoridades del hospital y tras la aprobación, se presentaran los resultados en reuniones científicas.
- **REGISTRO DE DATOS:** La información permanecerá disponible y a cargo de la jefatura de oncología médica.

## - CONSIDERACIONES ETICAS

Aprobación por el Comité Científico y ético local con número de registro R-2009-3602-5

## **VII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

1. **HUMANOS:** El apoyo de médicos de la especialidad de oncología médica.
2. **MATERIALES:** Acceso al archivo clínico, empleo del equipo de cómputo y red intrahospitalaria para el acceso al expediente electrónico de los pacientes seleccionados y tratados en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
3. **FINANCIEROS:** Ninguno

## **VIII. CRONOGRAMA**

### **a) PERIODO EN QUE SE REALIZO EL ESTUDIO:**

- Del 01 de Junio de 2009 al 20 de enero de 2010.

## **IX. LIMITE DE TIEMPO DE LA INVESTIGACION**

- Seis meses

## X. RESULTADOS

De junio de 2009 a enero de 2010, se analizaron un total 1441 expedientes de pacientes con cáncer de mama las cuales se encontraban bajo tratamiento en el periodo de enero a julio de 2008. De estos, 784 casos se encuentran en vigilancia y sin datos de recurrencia. Hubo datos incompletos en 232 expedientes. Se identificaron 309 casos de enfermedad recurrente de los cuales 59 pacientes tuvieron una tercera progresión y de ellas 14 mujeres no recibieron una tercera línea de tratamiento (8 por progresión a SNC y 6 por mal estado funcional). Así mismo 10 recibieron taxanos como tercera línea de tratamiento por lo que fueron excluidos y solo 35 pacientes fueron sujetos al análisis. Hubo 116 casos de enfermedad metastásica de los cuales 41 tuvieron una tercera progresión, y de ellas una paciente experimento progresión a SNC por lo que no recibió tratamiento y 7 recibieron taxanos como tercera línea de tratamiento por lo que fueron excluidas.

De un total de 68 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, la mediana de edad al diagnóstico fue de 47 años (rango 23 - 86 años), con una mediana de sobrevida global de 35 meses (rango 10 – 170 meses), 29 meses para la enfermedad recurrente y 24 meses para la enfermedad metastásica ( $p < 0.02$ ).

Las características basales de las pacientes con una tercera recurrencia se detallan en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron diversos esquemas de tratamiento como tercera línea de tratamiento (Tabla 2), sin considerar el tratamiento recibido en adyuvancia. La mediana de número de ciclos de 5.0 (rango 1 – 14), mediana de duración del tratamiento de 4.2 meses (rango 0.3 – 14.6), sobrevida libre de progresión de 4.8 meses (rango 0.8 – 17.9 meses), y sobrevida global en la tercera recurrencia de 8 meses (0.9 – 34.5 meses).

En el análisis univariado y multivariado, el HER2 sobreexpresado, receptores hormonales negativos y periodo libre de enfermedad < 24 meses no fueron factores pronósticos adversos estadísticamente significativos para sobrevida libre de progresión ni sobrevida global considerando que el tiempo de medición es a partir del diagnóstico de la tercera recurrencia. En el análisis multivariado, los factores pronósticos adversos identificados fueron: sobrevida libre de progresión menor a 3 meses en el tratamiento previo (p 0.027), niveles de hemoglobina < 12gr/dl (p 0.012) y DHL > 500 UI/L (p 0.037), albumina < 3.5 gr/dL (0.001) y enfermedad visceral (p < 0.0001). (Tablas 3 y 4).

La comparación dentro de los subgrupos de HER2 (negativo vs sobreexpresión) y receptores hormonales (positivos vs negativos) no tuvo diferencia estadísticamente significativa en SG ni SLP, pero si la tuvo al compararse de forma independiente con la población triple negativa. En el análisis univariado los pacientes con enfermedad triple negativa tienen menor SG en comparación con los pacientes que sobreexpresan HER2 (6.7 vs 10.8 meses, p 0.016) y al comparar a la población triple negativa con aquellos que expresan solo receptores hormonales también hubo diferencia estadísticamente significativa para SG (6.7 vs 12.4 meses, p 0.24) a favor del grupo con receptores hormonales positivos.

## XI. DISCUSION

La tercera línea de tratamiento en pacientes que han progresado a los tratamientos más activos es un tanto controversial ya que la efectividad de los tratamientos subsecuentes se ve reducida significativamente. Parte de la historia natural de la enfermedad explica el limitado número de pacientes que reciben una tercera línea de tratamiento.

La población de pacientes incluida con enfermedad metastásica recibió tratamiento con antraciclinas y taxanos en primera y segunda línea. En el caso de los pacientes con enfermedad recurrente, y que estuvieron expuestos a antraciclinas en la adyuvancia, recibieron taxanos y otros fármacos como capecitabine y vinorelbine en la primera o segunda línea de tratamiento.

Al momento, pocos son los estudios que evalúan los factores pronósticos en una tercera línea de tratamiento. Autores como Banergi, analizan a 149 pacientes con una tercera línea de tratamiento y describe la importancia de la respuesta al tratamiento previo en la efectividad de los siguientes tratamientos<sup>47</sup>. Carcano et al describen la relevancia del tiempo a la progresión en la primera y segunda línea de tratamiento y su impacto en la tercera línea de tratamiento, pero a diferencia de nuestro estudio, su población incluye pacientes tratadas con taxanos y capecitabine como una tercera línea de tratamiento<sup>48</sup>. Otros como Araujo analizan de forma secundaria factores predictivos en el uso de una tercera línea de combinación pero de la misma forma, el antecedente de la efectividad de las líneas de tratamiento previas impactara en los resultados de las líneas de quimioterapia subsecuentes.<sup>49-51</sup>.

A diferencia de los estudios previos, nosotros analizamos el impacto de los factores descritos en el consenso de Saint Gallen<sup>28</sup> pero en un escenario diferente, y con una población muy seleccionada, es decir, partimos del tiempo transcurrido del diagnóstico de la tercera recurrencia en pacientes con progresión a dos líneas

de tratamiento sistémico y que además eran consideradas como hormonorrefractarias. El estado funcional continúa teniendo gran relevancia, pero a consecuencia de los criterios de selección no se incluyó a los pacientes con ECOG  $\geq 3$ , por lo que la comparación entre ECOG 0-1 y 2 no fue estadísticamente significativa en el análisis univariado.

Otras variables analizadas mostraron significancia estadística en este tipo de población tal como las concentraciones disminuidas de Hemoglobina, albúmina, así como DHL elevada.

Del resto de factores analizados, la enfermedad visceral sigue teniendo impacto negativo en la sobrevida global y traduce una pobre sobrevida. En el caso de los pacientes con receptores hormonales positivos, habían tenido progresión a tamoxifeno e inhibidores de aromatasas por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos con RH positivos VS negativos. En un sub-análisis, al compararse aquellos pacientes con RH positivos VS la población triple negativa, se encontró superioridad en términos de SG (6.7 vs 12.4 meses,  $p = 0.24$ ) pero no en SLP. Esto puede deberse a que la población con RH positivos tenía una mayor proporción de casos de enfermedad confinada a huesos y tejidos blandos (53% vs 30%) y cuyo pronóstico es superior al de la enfermedad visceral la cual predominaba en el grupo de triple negativo.

En el caso de los pacientes con sobreexpresión de HER2, hubo mejores resultados en SG pero no en SLP al ser comparados con la población triple negativa hecho que está en íntima relación con la disponibilidad de terapia blanco (trastuzumab) y la efectividad demostrada con su asociación a quimioterapia incluso en pacientes expuestas a múltiples líneas de tratamiento.<sup>52-55.</sup>

## **XII. CONCLUSIONES**

La enfermedad visceral, es el único factor pronóstico que sigue teniendo impacto en la SG posterior a una tercera recurrencia, el periodo libre de progresión mayor a 3 meses en la segunda línea de tratamiento traducen la efectividad de las líneas de tratamiento subsecuentes e impactara tanto en la SG como en la SLP de una tercera línea de tratamiento. Las concentraciones altas de DHL y concentraciones bajas de Hb tienen relevancia pronóstica solo en la SLP y en el caso de concentraciones bajas de albúmina tiene impacto pronóstico en la SG.

Con estos resultados, podemos concluir que pacientes con progresión a antraciclinas y taxanos, y que experimentan una tercera progresión y cuya enfermedad se encuentra confinada a huesos o tejidos blandos, con un periodo libre de progresión en la segunda línea de tratamiento mayor a 3 meses, niveles normales de hemoglobina, albumina y DHL son buenos candidatos a recibir una tercera línea de tratamiento, mientras que el otro grupo de pacientes solo serán candidatos a cuidados de soporte o inclusión a ensayo clínico.

En el caso de los pacientes con sobreexpresión de HER2 se pueden ver beneficiadas con una tercera línea de quimioterapia asociada a terapia blanco.

## TABLAS Y CUADROS DE RESULTADOS

**TABLA-1. Características basales**

| CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES |  | RECURRENTE<br>35 pacientes | EC-IV<br>33 pacientes | GLOBAL<br>68px |
|----------------------------------|--|----------------------------|-----------------------|----------------|
| Edad                             |  | 52<br>(31 – 88)            | 50<br>(25 - 80)       | 50<br>(25-88)  |
| RECEPTORES HORMONALES            |  |                            |                       |                |
| POSITIVOS                        |  | 54%                        | 30%                   | 43%            |
| NEGATIVOS                        |  | 40%                        | 46%                   | 43%            |
| DESCONOCIDO                      |  | 6%                         | 24%                   | 14%            |
| ESTATUS HER2NEU                  |  |                            |                       |                |
| Positivo                         |  | 37%                        | 15%                   | 26%            |
| Negativo                         |  | 46%                        | 52%                   | 49%            |
| Desconocido                      |  | 17%                        | 33%                   | 25%            |
| GRUPOS BIOLÓGICOS                |  |                            |                       |                |
| Triple                           |  | 11%                        | 40%                   | 25%            |
| Negativo                         |  |                            |                       |                |
| SEGUNDA LINEA                    |  | SLP                        | 6m                    | 6.8m           |
|                                  |  |                            |                       | 6.4m           |
| ECOG                             |  | 0                          | 66%                   | 70%            |
| - 1                              |  | 2                          | 34%                   | 30%            |
|                                  |  |                            |                       | 68%            |
|                                  |  |                            |                       | 32%            |
|                                  |  | <u>LOCALIZACION</u>        |                       |                |
|                                  |  | VISCERAL                   | 57%                   | 51%            |
|                                  |  | NO VISCERAL                | 42%                   | 49%            |
|                                  |  |                            |                       | 54%            |
|                                  |  |                            |                       | 46%            |
| TERCERA LINEA                    |  | <u>NUMERO DE SITIOS</u>    |                       |                |
|                                  |  | 1                          | 51%                   | 63%            |
|                                  |  | >=2                        | 49%                   | 37%            |
|                                  |  |                            |                       | 57%            |
|                                  |  |                            |                       | 43%            |
|                                  |  | SLP                        | 5.2m                  | 3.6m           |
|                                  |  |                            |                       | 4.8m           |
|                                  |  | SG                         | 9m                    | 8m             |
|                                  |  |                            |                       | 8m             |
| TRATAMIENTOS POSTERIORES         |  | VISCERAL                   | NO-VISCERAL           |                |
| 4                                |  | 7px (19%)                  | 5px (16%)             |                |
| 5                                |  | 10px (27%)                 | 4px (13%)             |                |
| >= 6                             |  | 3px (8%)                   | 10px (32%)            |                |
| MUERTOS POSTERIOR A 3ERA LINEA   |  | 15px (40%)                 | 7px (22%)             |                |
| VIVOS ACTUALMENTE                |  | 4px (10%)                  | 11px (35%)            |                |

**TABLA-2. Efectividad de los diversos esquemas de quimioterapia en tercera línea de tratamiento.**

| Esquema           | No. Pacientes | No. ciclos | QT Duración meses | TR (%) / Proporción de px |     |    |    |    |   | SLP meses |
|-------------------|---------------|------------|-------------------|---------------------------|-----|----|----|----|---|-----------|
|                   |               |            |                   | RG                        | BC  | RC | RP | EE | P |           |
| QT + Anticuerpo   | 7             | 6          | 5.1               | 42%                       | 85% | 1  | 2  | 3  | 1 | 5.6       |
| Capecitabine      | 27            | 5          | 4.2               | 26%                       | 74% | 0  | 7  | 13 | 7 | 4.6       |
| VINORELBINE       | 17            | 4          | 3.4               | 35%                       | 76% | 1  | 5  | 7  | 4 | 3.7       |
| CFA ORAL          | 7             | 7          | 6                 | 14%                       | 85% | 0  | 1  | 5  | 1 | 6.9       |
| GEMCITABINE + CBP | 6             | 5          | 4.1               | 20%                       | 66% | 0  | 1  | 3  | 2 | 5.6       |
| OTROS             | 4             | 3          | 2.4               | 25%                       | 50% | 1  | 0  | 1  | 2 | 3.4       |

**TABLA 3. Análisis multivariado de factores pronósticos adversos de supervivencia libre de progresión en tercera línea de tratamiento.**

| FACTORES PRONOSTICOS DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION EN TERCERA LINEA DE QUIMIOTERAPIA |       |                 |           |
|---|-------|-----------------|-----------|
|   | P     | Coficiente Beta | IC 95%    |
| SLP* < 3 meses  | 0.027 | 2.4             | 1.1 – 5.4 |
| HB < 12   | 0.012 | 2.2             | 1 – 3.8   |
| DHL > 500   | 0.037 | 2.1             | 1.0 – 4.7 |
| * Sobrevida libre de progresión del tratamiento previo                                  |       |                 |           |

**TABLA-4. Análisis multivariado de factores pronósticos adversos de supervivencia global en tercera línea de tratamiento.**

| FACTORES PRONOSTICOS DE SOBREVIDA GLOBAL EN TERCERA LINEA DE TRATAMIENTO**** |         |                 |           |
|--|---------|-----------------|-----------|
|  | P       | Coficiente Beta | IC 95%    |
| SLP* < 3 meses   | 0.010   | 3.2             | 1.3 – 7.8 |
| ALB < 3.5  | 0.001   | 5.9             | 2 – 16    |
| ENFERMEDAD VISCERAL  | <0.0001 | 4.9             | 2.6 – 9.5 |
| * Sobrevida libre de progresión del tratamiento previo                       |         |                 |           |
| **** Tiempo a partir del diagnóstico de la tercera progresión.               |         |                 |           |

### XIII. ANEXOS

#### ANEXO 1

|   | <b>BAJO RIESGO<br/>SG: 33 meses</b> | <b>ALTO RIESGO<br/>SG: 22 meses</b> |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Estado funcional</b>                               | <b>Bueno</b>                        | <b>Pobre</b>                        |
| <b>Sitio de enfermedad</b>                            | <b>Huesos,<br/>Tejidos blandos</b>  | <b>Visceral</b>                     |
| <b>Número de sitios de enfermedad</b>                 | <b>Oligo</b>                        | <b>Múltiple</b>                     |
| <b>Receptores hormonales</b>                          | <b>Positivos</b>                    | <b>Negativos</b>                    |
| <b>HER2/Neu</b>                                       | <b>Negativo</b>                     | <b>Positivo</b>                     |
| <b>SLE</b>  | <b>Más de 2 años</b>                | <b>Menos de 2 años</b>              |
| <b>Tratamiento adyuvante previo</b>                   | <b>No</b>                           | <b>Si</b>                           |
| <b>Tratamiento previo para enfermedad metastásica</b> | <b>No</b>                           | <b>Si</b>                           |

**Tabla 1. Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea de tratamiento.**

## Anexo 2.

**Cuadro 1. Resultado de los tratamientos en pacientes con progresión a taxanos en tratamiento de tercera línea**

|  | No. | Fármacos                                | Tasa de RG | EE    | mSLP  | mSG   |
|--|-----|---|------------|-------|-------|-------|
| Blum et al <sup>29</sup>                 | 163 | Capecitabine                            | 20%        | 40%   | _____ | 12.6  |
| Caruba, et al <sup>31</sup>              | 45  | Oxaliplatino + Gem                      | 7.5%       | 27.5% | 3.0   | 10.6  |
| Vahdat <sup>32</sup><br>Fase III         | 752 | Ixabepilona + Cape<br>Capecitabine      | 35%        | _____ | 5.7   | _____ |
| Keller et al <sup>33</sup><br>Fase III   | 301 | DoxorrubicinaPegilada<br>Vnl/Mitomicina | _____      | _____ | 2.9   | 10.4  |
| Thomas, et al <sup>34</sup><br>Fase II   | 49  | Ixabepilona                             | 12%        | 41%   | 2.2   | 7.9   |
| Laesing, et al <sup>36</sup><br>Fase II  | 35  | Carboplatino + Gem                      | 31%        | 31%   | 5.3   | 13.2  |
| Benekly, et al <sup>37</sup><br>Fase II  | 31  | Capecitabine + Gem                      | 10%        | 26%   | 6.0   | 18.0  |
| Martín, et al <sup>38</sup><br>Fase III  | 252 | Vnl + Gemcitabine<br>Vinorelbine        | 36%        | 28%   | 6.0   | 15.9  |
| Colleoni, et al <sup>39</sup><br>Fase II | 171 | CFA + MTX oral+<br>Talidomida           | 36.1%      | ----- | 4.1   | 17.1  |

Cuadro 1. RG: respuesta global, EE: enfermedad estable, mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión en meses, mSG: mediana de supervivencia global en meses. Vnl: vinorelbine, Cape: capecitabine, Gem: Gemcitabine. CFA: Ciclofosfamida oral, MTX: Metotrexate.

## Anexo 3

### Escala de evaluación de desempeño físico Eastern Cooperative Oncology Group

| Escala ECOG   |  |
|---------------|--|
| <b>ECOG 0</b> | El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.   |
| <b>ECOG 1</b> | El paciente presenta síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.  |
| <b>ECOG 2</b> | El paciente no es capaz de desempeñar su trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba como por ejemplo la limpieza de la casa. |
| <b>ECOG 3</b> | El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.  |
| <b>ECOG 4</b> | El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.  |
| <b>ECOG 5</b> | El paciente está moribundo o morirá en horas.  |

## Anexo 4

### Métodos de evaluación de respuesta tumoral al tratamiento

| Characteristic                       | WHO   | RECIST  |
|--------------------------------------|---|---|
| Measurability of lesions at baseline | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Measurable, bidimensional (product of LD and greatest perpendicular diameter)<sup>†</sup></li> <li>2. Nonmeasurable/evaluable (e.g., lymphangitic pulmonary metastases, abdominal masses)</li> </ol>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Measurable, unidimensional (LD only, size with conventional techniques <math>\geq 20</math> mm; spiral computed tomography <math>\geq 10</math> mm)</li> <li>2. Nonmeasurable: all other lesions, including small lesions. Evaluable is not recommended.</li> </ol>   |
| Objective response                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Measurable disease (change in sum of products of LDs and greatest perpendicular diameters, no maximum number of lesions specified)<br/>CR: disappearance of all known disease, confirmed at <math>\geq 4</math> wk<br/>PR: <math>\geq 50\%</math> decrease from baseline, confirmed at <math>\geq 4</math> wk<br/>PD: <math>\geq 25\%</math> increase of one or more lesions, or appearance of new lesions<br/>NC: neither PR or PD criteria met</li> <li>2. Nonmeasurable disease<br/>CR: disappearance of all known disease, confirmed at <math>\geq 4</math> wk<br/>PR: estimated decrease of <math>\geq 50\%</math>, confirmed at <math>\geq 4</math> wk<br/>PD: estimated increase of <math>\geq 25\%</math> in existent lesions or appearance of new lesions<br/>NC: neither PR or PD criteria met</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Target lesions (change in sum of LDs, maximum of 5 per organ up to 10 total [more than one organ])<br/>CR: disappearance of all target lesions, confirmed at <math>\geq 4</math> wk<br/>PR: <math>\geq 30\%</math> decrease from baseline, confirmed at 4 wk<br/>PD: <math>\geq 20\%</math> increase over smallest sum observed, or appearance of new lesions<br/>SD: neither PR or PD criteria met</li> <li>2. Nontarget lesions<br/>CR: disappearance of all target lesions and normalization of tumor markers, confirmed at <math>\geq 4</math> wk<br/>PD: unequivocal progression of nontarget lesions, or appearance of new lesions<br/>Non-PD: persistence of one or more nontarget lesions and/or tumor markers above normal limits</li> </ol> |
| Overall response                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Best response recorded in measurable disease</li> <li>2. NC in nonmeasurable lesions will reduce a CR in measurable lesions to an overall PR</li> <li>3. NC in nonmeasurable lesions will not reduce a PR in measurable lesions</li> </ol>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Best response recorded in measurable disease from treatment start to disease progression or recurrence</li> <li>2. Non-PD in nontarget lesion(s) will reduce a CR in target lesion(s) to an overall PR</li> <li>3. Non-PD in nontarget lesion(s) will not reduce a PR in target lesion(s)</li> </ol>  |
| Duration of response                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CR<br/>From: date CR criteria first met<br/>To: date PD first noted</li> <li>2. Overall response<br/>From: date of treatment start<br/>To: date PD first noted</li> <li>3. In patients who only achieve a PR, only the period of overall response should be recorded</li> </ol>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Overall CR<br/>From: date CR criteria first met<br/>To: date recurrent disease first noted</li> <li>2. Overall response<br/>From: date CR or PR criteria first met (whichever status came first)<br/>To: date recurrent disease or PD first noted</li> <li>3. SD<br/>From: date of treatment start<br/>To: date PD first noted</li> </ol>   |

\*WHO = World Health Organization, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, LD = longest diameter, CR = complete response, PR = partial response, PD = progressive disease, NC = no change, SD = stable disease.

<sup>†</sup>Lesions that can only be measured unidimensionally are considered to be measurable (e.g., mediastinal adenopathy, malignant hepatomegaly).

#### XIV. BIBLIOGRAFIA.

1. Jemal A, Slegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59: 225-249
2. Rodríguez-Cuevas S, Macías Martínez CG, Labastida Almendaro S. Breast cancer in Mexico. Is it a young women disease?. *Ginecol Obstet Mex.* 2000 May;68:185-90
3. Li CI, Malone KE, Daling JR. Differences in breast cancer stage, treatment, and survival by race and ethnicity. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 49–56.
4. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53: 5–26.
5. Sant M. Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. *Int J Cancer.* 2001; 93: 894–901.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717
7. Jimeno A, Amador ML, González-Cortijo L et al. Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome compared with recurrent metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 1833–1842.
8. Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2008; 19 (supplement 2):ii7–ii10.
9. Faneyte IF, Peterse JL, Tinteren HV, Pronk C, de Vries EGE, Rodenhuis S 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 – 4463
10. Swenerton KD, Legha SS, Smith T et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res* 1979; 39: 1552–1562.
11. Hortobagay G, Smith T, Legha S, Swenerton D, Gehan E, Yap H, Buzdar A, and Blumenschein G. Multivariate Analysis of Prognostic Factors in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:776–786.

12. Clark GM, Sledge GW Jr., 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.
13. Chang J, Clark GM, Allred DC et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003; 97: 545–553.
14. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu. *Oncogene.* *Science* 235:177-182, 1987.
15. Seshadri R, Matthews C, Dobrovic A, Horsfall D. The significance of oncogene amplification in primary breast cancer. *Int J Cancer.* 1989 Feb 15;43(2):270-2.
16. Tiwari R, Borgen P, Wong G, Cordon-cardo C, Osborne M. HER-2/neu amplification and overexpression in primary human breast cancer is associated with early metastasis.
17. Andrulis I, Bull S, Blackstein M, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S. NEU/ERB2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4)1340-9
18. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: Patterns and prognoses. *Clin Oncol.* 1988; 6: 89–97.
19. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1999; 56: 67–78.
20. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 271–278.
21. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2401–2408.
22. Robain M, Pierga JY, Jouve M et al. Predictive factors of response to first-line chemotherapy in 1426 women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2301–2312.

23. Lévy C, Switsers J, Ollivier J, Allouache D, Delcambre C, Génot J, et al. Prognostic factors for survival of metastatic breast cancer (MBC): A retrospective study from 4,233 women treated in a single institution. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1102)
24. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-752, 2000
25. Christos S, Soek-Ying N, McShane L, Korn E, Long P, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100(18): 10393–10398
26. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al: Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004. 351:781-791.
27. R. MacFarlane, C. Speers, H. Masoudi, S. Chia. Molecular changes in the primary breast cancer versus the relapsed/metastatic lesion from a large population-based database and tissue microarray series. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1000)
28. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Goodwin P, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:215–218.
29. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17, 485–493.
30. Blum J, Jones S, Buzdar A. Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel pretreated MBC: updated results and analysis of dose modification. *Eur J Cancer* 2001, 37(Suppl. 6), S190.
31. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Die` ras V, Orfeuvre H, Lesimple T, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004, 40, 536–542
32. Vahdat T, Thomas, Li R, Jassem J, Gomez H, Chung H, Peck R, Mukhopadhyay P, Klimovsky J, and Roché H. Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine compared to capecitabine alone in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated or resistant to an anthracycline and resistant to taxanes. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 25: 1006.

33. Keller A, Mennel R, Nabholz JM, Georgoulas V, Emanuel D, Tendler D. Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx/Doxil) for the Treatment of Patients with Advanced Breast Cancer Who Have Failed a Prior Taxane-Containing Chemotherapy Regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001 (abstr 115)
34. [Thomas E](#), [Tabernero J](#), [Fornier M](#), [Conté P](#), [Fumoleau P](#), [Lluch A](#), et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;23:3399-406
35. L. Latini, U. Torresi, M. Valeri, B. Pistilli. Carboplatin-gemcitabine combination in anthracyclines- and/or taxanes-resistant metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 318)
36. Laessig D, Stemmler H, Vehling-Kaiser U, Fasching P, Melchert F, Kölbl H, et al. Gemcitabine and Carboplatin in Intensively Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer. *Oncology* 2007;73:407-414
37. [Benekli M](#), [Yildiz R](#), [Uner A](#), [Er O](#), [Yamac D](#), [Alkis N](#), [Coskun U](#), [Camci C](#), [Buyukberber S](#). Gemcitabine plus capecitabine combination in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. [Oncology](#). 2007;72(5-6):308-13.
38. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 219–25
39. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maisonneuve P, Peruzzotti G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol* 2006;17: 232–238
40. Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters W, Nistico C, Vanni B, et al. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005;103(4):672 – 679,
41. Robert N, Dieras V, Glaspy J, Brufky A, Bondarenko I, Lipatov O, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl;abstr 1005)

42. Gonzalez-Martin A, Tercero A, Arranz J, Marquez R, De La Cruz S, Encinas S, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy (CT) in previously treated metastatic breast cancer (MBC) patients. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl;abstr 339)
43. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, Carrasco E, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219-25
44. Nabholz J, Senn H, Bezwoda W, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:1413-1424.
45. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J, Cervantes G et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pre-treated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812
46. McLachlan S, Pintilie M, Tannock I. Third line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: an evaluation of quality of life and cost. *Breast Cancer Res Treat* 1999;54(3):213-23.
47. Banergi U, Kuciejewska A, Ashley S, Walsh G, O'Brien M, Johnston S et al. Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast* 2007;16(4):359-66
48. Carcano F, Gauj LP, Granco L, Third-Line chemotherapy in metastatic breast cancer: A retrospective institutional assessment about clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2009;27 (supp; abstr e17538)
49. Araujo L, Metzger O, Gomes A, Moitinho, Silva A, Carcano F, et al. Clinical outcomes and predictive factors in patients with liver metastasis from breast cancer treated with gemcitabine and cisplatin (GC) salvage regimen. *J Clin Oncol* 2009;27 (supp; abstr e17568)
50. Gregory WM, Smith P, Richards MA, Twelves CJ, Knight RK, Rubens RD. Chemotherapy of advanced breast cancer: outcome and prognostic factors. *Br J Cancer* 1993;68(5):988,95
51. Vauléon E, Mesbah H, Laguerre B, Gédouin D, Lefeuvre-Plesse C, Leveque J et al. Usefulness of chemotherapy beyond the second line for metastatic breast cancer: a therapeutic challenge. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009. Sep 27.

52. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C. et al. Survival Outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: Results. *Clin Breast Cancer* 2009;9(1):29-33
53. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader R, et al. Capecitabine and Trastuzumab in Heavily pretreated metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858
54. Von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER2 positive metastatic breast cancer –interim report. *J Clin Oncol.* 2008;26(May 20 suppl). Abstract 4056
55. Von Minckwitz G, Zielinski C, Martensen E, et al. Capecitabine vs. Capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl):Abstract 1025.