



Ruffo de Freitas Júnior
 Régis R. Paulinelli
 Geraldo S. Queiroz
 Estanislau de Araújo Jorge
 Luiz Fernando J. Ribeiro
 Élbio Cândido de Paula
 Maurício Duarte Esperidião
 Francisco de Assis Dourado
 Rossana de Araújo Catão

Trabalho realizado no Hospital
 Araújo Jorge da Associação de
 Combate ao Câncer em Goiás.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO EM PACIENTES SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Rev bras Mastol 1996; 6:119-125

UNITERMOS

Câncer de mama;
 Quimioterapia neoadjuvante.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo avaliar a resposta do câncer de mama, estágio III, em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, estudar os fatores relacionados à resposta e verificar a acurácia do exame físico como método de avaliação da resposta do tumor à quimioterapia. Em um período de 6 anos, 71 pacientes com carcinoma de mama, E III, foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante com o esquema FACV (ciclofosfamida 400 mg/m², 5-fluorouracil 400 mg/m², doxorrubicina 10 mg/m² e vincristina 1 mg/m²). Foram realizados 6 ciclos semanais antes da cirurgia e 11 ciclos quinzenais, após o tratamento cirúrgico. Na avaliação clínica após o 6º ciclo, houve redução completa do tumor em 9% dos casos; redução maior que 50% em 59% das pacientes e, em 32% dos casos houve redução menor que 50% ou progressão. Apenas o tamanho do tumor inicial esteve significativamente associado à resposta tumoral, sendo que tumores maiores mostraram-se mais responsivos. Dentre os 57 casos apontados como tendo tumor residual ao exame físico, 52 foram confirmados histologicamente. Dos 6 casos sem tumor ao exame físico, dois foram confirmados histologicamente. A acurácia total do exame clínico foi de 86%, a sensibilidade de 93%, a especificidade de 29%, o valor preditivo positivo de 91% e o valor preditivo negativo de 33%. Concluiu-se que a quimioterapia neoadjuvante proporcionou boa redução dos tumores, sendo que os maiores apresentaram uma melhor resposta. O exame físico apresenta baixa acurácia no estudo da resposta tumoral e, isoladamente, não é um bom método de avaliação.

INTRODUÇÃO

De 45 a 75% das pacientes com câncer de mama, no Brasil, são diagnosticadas em estágios avançados da doença, com tumores maiores que 5 cm e/ou, muitas vezes, com lesões irrecutíveis, impedindo um controle adequado^{1,4,5,10}.

As tentativas de tratamento do câncer de mama localmente avançado, com mastectomia ou radioterapia radicais, isoladamente, têm sido até certo ponto desanimadoras em relação ao controle da doença e à sobrevida das pacientes¹³.

Nas últimas duas décadas, várias alternativas vêm sendo propostas e estudadas como forma inicial de tratamen-

to¹⁴. A quimioterapia intensiva neoadjuvante pré-operatória tem revolucionado o tratamento primário convencional, reduzindo o tamanho do tumor e, conseqüentemente, facilitando a cirurgia, assim como, melhorando, possivelmente, o prognóstico da doença^{8, 11, 12, 17}.

Vários protocolos de tratamento foram utilizados nos últimos anos (CMF, FAC, FEC, FNC, AC e outros) com diferenças quanto às drogas utilizadas e também diferindo quanto às dosagens e forma de utilização das drogas².

Os esquemas propostos têm utilizado três a quatro ciclos de quimioterapia antes do procedimento cirúrgico ou radioterápico, sendo efetuados a cada 21 dias, necessitando de praticamente três meses para que possa ser conduzido o tratamento loco-regional^{12, 17}. Esse intervalo de tempo, por vezes, ocasiona dificuldades para a paciente, que gostaria de ver seu tumor retirado o mais breve possível.

Na tentativa de diminuir este período, foi proposta a terapia sistêmica semanal, com doses discretamente menores que as preconizadas em outros estudos e, a partir de 1988, iniciamos a condução desta modalidade no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, para pacientes com doença localmente avançada (E IIIa e E IIIb).

Assim, os objetivos deste trabalho foram: 1) avaliar a resposta do câncer de mama à quimioterapia neoadjuvante; 2) avaliar os fatores relacionados à boa resposta ao tratamento quimioterápico; e 3) verificar a acurácia do exame físico, como método de avaliação da resposta do tumor à quimioterapia neoadjuvante.

MÉTODO

Durante um período superior a seis anos (1988 a 1994), 71 pacientes foram diagnosticadas com carcinoma de mama localmente avançado (E IIIa e E IIIb) no Hospital Araújo Jorge, em Goiânia.

Após o diagnóstico, essas pacientes foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante com o esquema FACV (ciclofosfamida 400 mg/m², 5-fluorouracil 400 mg/m², doxorrubicina 10 mg/m² e vincristina 1 mg/m²). Foram realizados seis ciclos de quimioterapia pré-operatória semanalmente e 11 ciclos após a cirurgia, a cada 15 dias.

As pacientes selecionadas para a pesquisa não tinham sido submetidas a nenhum tratamento prévio e todas tinham diagnóstico confirmado histologicamente como carcinoma ductal infiltrante. Os tumores foram devidamente classificados quanto ao grau de anaplasia (I, II, III) e quanto ao estadiamento (sistema TNM)⁹.

Na avaliação clínica inicial, o tumor foi medido em centímetros, com o auxílio de paquímetro, e a presença de linfonodos axilares comprometidos, detectada por palpação nesta mesma abordagem.

Para excluir a associação com doença metastática, foram solicitados para cada paciente: cintilografia óssea, radiografia de tórax, ultra-som de abdômen superior e fosfatase alcalina. Quando necessário, no caso de dúvida, utilizou-se tomografia computadorizada e/ou radiografia dos locais suspeitos para a exclusão de doença metastática.

O comprometimento da mama contralateral, de linfonodos na fossa supraclavicular ou de qualquer outro órgão foi considerado como presença de metástase. As pacientes com metástases prévias ao tratamento não foram incluídas no estudo.

De acordo com a possibilidade, em cada caso, optou-se por mastectomia radical (Halsted) ou radical modificada (Patey ou Madden), havendo dois casos onde foi feita mastectomia simples (higiênica). O tamanho do tumor pós-operatório e o grau de comprometimento axilar foram anotados e comparados com as observações anteriores ao início da quimioterapia.

As pacientes foram acompanhadas após o término do tratamento em intervalos trimestrais durante 3 anos, semestralmente no quarto e quinto anos e anualmente após. Para as pacientes que perderam o seguimento, novo contato foi feito, pelas assistentes sociais da Instituição.

Para abordagem da resposta tumoral, durante a primeira fase (pré-operatória), os tumores foram mensurados clinicamente, antes de cada ciclo, conforme anteriormente citado. Foi considerado como resposta completa, o desaparecimento total do tumor pelo exame físico. Resposta parcial foi definida como a redução de cada lesão em pelo menos 50% do tamanho inicial e, ausência de resposta quando houve redução tumoral de menos de 50% ou progressão.

Para a análise da acurácia do exame físico, considerou-se a histologia da peça como padrão ouro, utilizando-se fórmulas previamente estabelecidas¹⁶. Para a análise estatística dos fatores associados à resposta tumoral, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste t quando aplicáveis. Considerou-se a diferença entre as variáveis como sendo estatisticamente significativa, quando a probabilidade de erro foi menor que 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Do total de 71 pacientes, seis (8,5%) abandonaram o tratamento durante a quimioterapia pré-operatória e, das 65 pacientes remanescentes, 5 (7,7%) não completaram a

quimioterapia pós cirúrgica. Para a análise, foram excluídas as pacientes com dados incompletos para cada item analisado.

A média do tamanho do tumor antes do início do tratamento foi de 10,2 cm (2 a 15 cm). A média do tamanho do tumor após o 6º ciclo de quimioterapia foi de 4,8 cm (0 a 13 cm).

A avaliação da resposta total objetiva do tumor ao tratamento após o 6º ciclo, mostra que 69% dos tumores responderam positivamente ao esquema de tratamento quimioterápico, sendo que 6 pacientes (9%) apresentaram resposta completa com desaparecimento clínico do tumor, trinta e oito pacientes (59%) apresentaram resposta de mais de 50%, dezesseis (24%) apresentaram resposta de menos de 50% e apenas em cinco pacientes (8%) o tumor manteve-se inalterado ou em progressão ao exame clínico (tabela 1).

Tabela 1
Avaliação da resposta do tumor à quimioterapia neoadjuvante

Resposta	n	%
Completa	6	9
Parcial > 50%	38	59
Parcial < 50%	16	24
Inalterado/progressão	5	8
Total	65	100

A boa resposta tumoral à quimioterapia refletiu-se sobre o tipo de cirurgia realizada, com apenas 24% de cirurgia radical, tipo Halsted (tabela 2). Em relação ao nú-

Tabela 2
Tipo de cirurgia realizada após uso de quimioterapia neoadjuvante

Mastectomia	n	%
Halsted	16	24
Patey	28	42
Madden	21	31
Simples*	2	3
Total	67**	100

* A mastectomia simples foi usada apenas com caráter higiênico, na tentativa de controle local.

** Quatro pacientes não foram operadas, todas por interrupção do tratamento.

mero de linfonodos axilares comprometidos, após o tratamento cirúrgico, foi observado que 15 pacientes (23%) apresentavam-se totalmente livres de metástases axilares após a quimioterapia pré-operatória (tabela 3).

Tabela 3
Número de linfonodos comprometidos após estudo da peça

Número	n	%
Zero	15	23
1 a 3	9	14
4 a 9	20	30
10 ou mais	22	33
Total	66	100

Ao exame histopatológico da peça da mastectomia, 60 pacientes (90%) apresentavam tumor residual e em 7 (10%) não se detectou mais o câncer de mama.

A média de idade das pacientes foi de 50 anos, variando entre 26 e 74 anos. Quinze pacientes (22%) apresentavam até 40 anos de idade; 20 (29%), entre 41 e 50 anos; 26 (38%) entre 51 e 60 anos, e 8 (11%) pacientes tinham mais de 60 anos.

Quanto ao estágio clínico, 6 pacientes (9%) encontravam-se no estágio IIIa, enquanto a grande maioria, 63 pacientes (91%) encontravam-se no estágio IIb.

Com relação ao estadiamento pelo sistema TNM, 5 pacientes (7%) eram T3 e 64 (93%) eram T4. Três pacientes (5%) eram N0, 43 (65%) eram N1 e 20 (30%) eram N2. Nenhuma apresentou metástase prévia ao tratamento, portanto, todas eram M0.

Quanto ao grau de anaplasia, 46 pacientes apresentavam tumores de grau II (75%) e 15, grau III (25%). Apesar da boa resposta à quimioterapia, 24 pacientes (36%) apresentaram comprometimento da pele; quatro (6%), comprometimento muscular; onze (16%) tinham pele e músculo comprometidos, e apenas 28 pacientes (41%) não apresentavam outras estruturas comprometidas.

O estudo dos fatores associados ao desaparecimento completo do tumor, histologicamente, na peça cirúrgica, mostrou que a média do número de linfonodos comprometidos em pacientes com tumor residual foi de 9 linfonodos e nas pacientes em que não foi encontrado tumor ao exame histopatológico, a média foi de 1,9 linfonodos comprome-

tidos ($p < 0.05$), havendo, portanto, nesses casos, uma melhor resposta axilar. Em pacientes com tumor residual após a quimioterapia, a média do tamanho do tumor inicial foi de 9,8 cm, enquanto que naquelas pacientes com ausência de tumor residual ao exame histopatológico a média do tamanho do tumor inicial foi maior, 13,7 cm ($p < 0,02$), mostrando que tumores maiores apresentam melhor resposta à quimioterapia neoadjuvante (tabela 4).

Em relação a acurácia, observou-se que o exame físico, quando comparado ao exame histopatológico, mostrou uma discordância importante. Das 65 pacientes com avaliação clínica, um caso foi excluído por ter sido o tumor retirado em cirurgia prévia e outro caso foi desconsiderado por não ter sido realizada a cirurgia. Dos 57 casos com tumor palpável após o sexto ciclo da quimioterapia, houve 5 casos de falsos positivos. Dentre as 6 pacientes sem tumor à palpação, houve 4 casos de falsos negativos, onde detectou-se a existência de células neoplásicas à histologia. A acurácia do exame físico é mostrada na tabela 5.

DISCUSSÃO

A mudança na abordagem do câncer de mama estágio III tem sido impulsionada nas duas últimas décadas por uma série de razões. Por um lado, o entendimento da hipótese alternativa de Fisher, mostrando que o câncer de mama é uma doença sistêmica desde a invasão da membrana basal⁶ e, a partir daí, a certeza de que não adiantaria colocar grandes esforços no tratamento local, mas, sim, em uma abordagem sistêmica. Por outro lado, a dificuldade técnica encontrada pelos cirurgiões durante o ato operatório em pacientes com lesões avançadas, aumenta consideravelmente a chance de iatrogenias.

Desta forma, com a possibilidade de proporcionar um melhor controle loco-regional e com menor risco de complicações, a terapia sistêmica, utilizada previamente ao tratamento loco-regional, vem se desenvolvendo rapidamente^{2, 14}. Vários esquemas terapêuticos tem sido tentados e os regimes contendo antraciclínicos parecem proporcionar melhores resultados³.

Com o esquema estudado, notamos que foi possível proceder mastectomias econômicas (com preservação de um ou ambos os peitorais) em mais de 70% dos casos e deve ser salientado que 90% das pacientes estudadas apresentavam lesões no estágio IIb, que preenchiam os critérios de irrecidivabilidade, o que reflete a importância da redução tumoral.

Com relação à resposta objetiva, na avaliação clínica do tumor após a quimioterapia neoadjuvante, obteve-se boa resposta (pelo menos 50% de redução no tamanho do tumor) em quase 70% dos casos. Dentre estes, 9% de resposta clínica local completa. Os níveis de resposta objetiva de outros esquemas de quimioterapia neoadjuvante, encontrados em outros

Tabela 4
Fatores relacionados com a resposta histológica completa à quimioterapia neoadjuvante*

Fatores analisados		Tumor residual		p
		Com tumor	Sem tumor	
Idade (média em anos)		54	49	<0,2
Tamanho do tumor (média em cm)		9,8	13,7	<0,02
Estádio clínico	IIIa	6(10%)	0(0%)	<0,6
	IIIb	52(90%)	7(100%)	
Tumor	T3	5(9%)	0(0%)	<0,7
	T4	53(91%)	7(100%)	
Axila clínica*	N0	3(5%)	0(0%)	<0,6
	N1	35(63%)	5(83%)	
	N2	18(32%)	1(17%)	
Grau de anaplasia**	GII	39(75%)	3(60%)	<0,6
	GIII	13(25%)	2(40%)	
Nº de gânglios comprometidos (média)		9,0	1,9	<0,04

* Faltam dados de 3 pacientes.

** Faltam dados de 8 pacientes.

+ Seis pacientes foram excluídas da tabela, por não apresentarem o resultado do exame anátomopatológico, resultando num total de 65 pacientes analisadas.

Tabela 5
Acurácia do exame clínico na
avaliação de resposta do câncer de mama em
pacientes submetidas à quimioterapia
neoadjuvante

Análise	Exame clínico (%)
Sensibilidade	93
Especificidade	29
Valor preditivo positivo	91
Valor preditivo negativo	33
Acurácia total	86

trabalhos, são variáveis. Scholl e col. conseguiram uma resposta clínica positiva em 56% dos casos em um grupo de 54 pacientes tratadas com FAC¹⁷. Gupta e col. encontraram uma resposta de 80% com FAC em um grupo de 36 pacientes e, uma resposta de 63% com o CMF, em um grupo de 33 casos⁷.

A resposta do tumor ao exame clínico deve, entretanto, ser avaliada com cautela devido à baixa acurácia do método. Sataloff e col. encontraram uma correlação pobre entre a resposta clínica e a patológica, onde apenas 50% dos pacientes com resposta clínica completa eram livres da doença sob o critério histopatológico. Notaram ainda que a resposta histopatológica é um determinante crítico de prognóstico, mais do que a resposta clínica. Quando não há mais evidência de tumor no sítio primário ao exame patológico, o prognóstico é excelente. Se houver tumor residual, por outro lado, a sobrevida é significativamente menor. Assim, a análise de sobrevida baseada na resposta clínica isoladamente não mostrou diferença em pacientes responsivos se comparados aos não responsivos¹⁵.

Além da boa resposta loco-regional, foi possível obter uma redução no intervalo de tempo entre a quimioterapia e a mastectomia, tendo favorecido, desta maneira, aquelas pacientes provenientes de outras cidades, que tinham dificuldade em permanecer em Goiânia durante o tratamento. Este fato também beneficiou psicologicamente as pacien-

tes, tendo diminuído a angústia e ansiedade proporcionadas pela espera da cirurgia.

O exame físico, isoladamente, revelou-se pouco confiável no acompanhamento dos efeitos da quimioterapia neoadjuvante sobre o câncer de mama. Desta forma, a ausência de massa palpável após a quimioterapia não é evidência confiável de ausência da doença, assim como o que se palpa muitas vezes não é mais o tumor, mas, sim, uma área de fibrose.

Vários fatores foram analisados na tentativa de se descobrir alguma relação entre eles e uma boa resposta à quimioterapia, quais sejam: a idade das pacientes, o estágio clínico do tumor, seu tamanho inicial, o grau de anaplasia, o número de linfonodos axilares comprometidos e outras estruturas comprometidas, como pele e/ou músculo. Apenas o tamanho inicial do tumor guardou relação estatisticamente significativa ($p < 0,02$), sendo que os tumores maiores apresentaram uma resposta melhor à quimioterapia que os tumores menores. A razão dessa resposta paradoxalmente melhor permanece obscura. Provavelmente os tumores maiores apresentem uma quantidade maior de vasos sanguíneos e conseqüentemente um maior aporte sanguíneo com melhor possibilidade de atuação dos agentes quimioterápicos, sendo necessários, entretanto, estudos mais apropriados para testar essa hipótese.

A quimioterapia neoadjuvante parece ter boa ação também nos linfonodos axilares. Na presente série, foi verificado que mais de 20% das pacientes não tinham linfonodos comprometidos no estudo histológico da peça. Esse fato foi observado clinicamente em outro estudo, com tumores menores, onde notou-se a negatificação (clínica) da axila de 79% para 98% dos casos, sendo esta diferença estatisticamente significativa¹². A resposta axilar foi melhor naqueles casos em que houve ausência de tumor residual após a quimioterapia.

Assim, os bons resultados obtidos com a quimioterapia neoadjuvante, para pacientes com estágio clínico III, têm fortalecido nossa idéia de proceder um estudo randomizado prospectivo, comparando o esquema apresentado com uma dosagem maior de antracíclicos, a outras associações, onde será também introduzida a endocrinoterapia seqüencial.

KEY WORDS

Breast cancer;
Neoadjuvant chemotherapy.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RESPONSE OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER IN PATIENTS SUBMITTED TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Seventy one patients with locally advanced breast cancer, between 1988 and 1994, were treated with cyclophosphamide, 5-fluorouracil, adriamycin, vincristin (FACV). Six cycles were performed weekly preoperatively and 11 cycles after surgery. Clinical evaluation after the 6th cycle showed that 9% of cases achieved complete response; fifty nine percent, partial response of the tumor and 32% presented no response. Among 57 patients without complete clinical response, there were 5 cases of false positive (no malignancy was seen in the mastectomy specimen) and among the 6 cases of complete clinical response, two cases were histologically free of disease. The clinical examination showed a sensibility of 93% and specificity of 29%, with total accuracy of 86%. The size of tumor before treatment was the only one statistically significant feature associated to the complete response. Tumors greater in size used to have a better therapeutic response than smaller tumors. This study suggests that neoadjuvant chemotherapy is a good alternative therapy for locally advanced breast cancer, due to its important tumor response, which allows more adequate surgical procedures. Clinical examination alone is not a reliable method to evaluate tumor response during neoadjuvant chemotherapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. BARACAT FF, FERRARO O, PONTES MD et al. Câncer localmente avançado de mama. Estudo comparativo de protocolos terapêuticos. GO Atuais 1993; 2: 25-36.
02. BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or surgery. Sem Oncol 1991; 18: 515-524.
03. BONADONNA G, ZAMBETTI M, MOLITERNI A et al. Información reciente del Instituto de los Tumores de Milán acerca del tratamiento adyuvante y neoadyuvante en el cáncer de mama a alto riesgo. Nevas Tend Oncol 1994; 3: 104-108.
04. CYPRIANO AF, CYPRIANO MCGOF, FARAH MC, AZAMBUJA KV. Casuística do ambulatório de Mastologia da FAMECA (estudo retrospectivo de 264 casos de patologia mamária). Gin Obst Bras 1988; 11: 35-38.
05. FERNANDES PC, OLIVEIRA DF, FERNANDES MLJ. Análise de 118 casos de câncer de mama nos 6 anos de Serviço de Mastologia do Hospital Universitário de Uberlândia. Gin Obst Bras 1988; 11: 9-12.
06. FISHER B, REDMOND C, FISHER ER et al. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology - an overview of findings. Cancer 1982; 46: 1009-1025.
07. GUPTA P, BIJLANI L, RATH GK et al. Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) in 69 cases of locally advanced (stage IIb) breast cancer. Jap J Surg 1991; 21: 637-642.
08. HORTOBAGYI GN, AMES FC, BUZDAR AU et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer 1988; 62: 2507-2516.
09. International Union Against cancer. T.N.M. Classification of malignant tumours. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag. 1987; 93-99.
10. NISIDA ACT, TEIXEIRA LC, AGUIAR LF et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Effects on tumoral reduction, extent and complexity of surgical treatment. Rev Ginecol Obstet 1994; 5: 151-162.
11. PICCART MJ, VALERIOLA D, PARIDAENS, et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. Cancer 1988; 62: 2501-2506.
12. POWLES TJ, HICKISH TF, MAKRIS A et al. Randomized trial of chemohormonal therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 1995 13: 547-552.
13. RUBENS RD, ARMITAGE P, WINTER PJ et al. Prognosis in inoperable stage III carcinoma of the breast. Eur J Cancer 1977; 13: 805-811.

14. RUBENS RD, BARTELINK H, ENGELSMAN E et al.
Locally advanced breast cancer: The contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25: 667-678.
15. SATALOFF DM, MASON BA, PRESTIPINO AJ et al.
Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg 1995; 180: 297-304.
16. SCHMIDT MI, DUNCAN BB. O método epidemiológico nas condutas e na pesquisa clínica. In: Rouquayrol, MZ. Epidemiologia e Saúde. Rio de Janeiro: MEDSI. 1988; 205-220.
17. SCHOLL SM, FOURQUET, A ASSELAIN B et al.
Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomized trial. Eur J Cancer 1994; 30-A: 645-652.

Endereço para correspondência:

Ruffo de Freitas Júnior
Alameda das Rosas, 533 - Setor Oeste
74110-060 - Goiânia - GO