



Ruffo de Freitas Júnior
Régis Resende Paulinelli
Alexandre Siqueira Guedes Coelho
Luiz Fernando Jubé Ribeiro
Geraldo Silva Queiroz
Maurício Duarte Esperidião
Rossana de Araújo Catão
Marco Aurélio Costa e Silva
Rubens José Pereira

ANÁLISE DA SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE (FACV)

Rev bras Mastol 1997; 7:9-15

*Trabalho realizado no Hospital
Araújo Jorge, em Goiânia.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
Quimioterapia neo-adjuvante
Sobrevida.

RESUMO

Com o objetivo de avaliar a sobrevida de pacientes com câncer de mama localmente avançado, 71 pacientes com carcinoma de mama, estadió clínico III, foram submetidas à quimioterapia neo-adjuvante com o esquema FACV (ciclofosfamida 400 mg/m², 5-fluorouracil 400 mg/m², adriamicina 10 mg/m² e vincristina 1 mg/m²). Foram realizados 6 ciclos, semanalmente, seguidos de mastectomia e mais 11 ciclos quinzenalmente. As curvas de sobrevida foram calculadas pelos estimadores de Kaplan e Meier. Como resultado, a mediana de seguimento das pacientes foi de 24 meses, variando de 1 a 93 meses. Aos 60 meses, a sobrevida livre de recidiva local foi de 60%, a sobrevida livre de doença foi de 26% e a sobrevida total foi de 52%. A mediana de tempo para a recidiva local foi de 14 meses e a mediana de tempo para o aparecimento de metástases foi de 16 meses. Houve 8,5% de abandono de tratamento pré-operatório. Assim, conclui-se que a quimioterapia neo-adjuvante, com o esquema proposto, mostrou ser uma boa alternativa no controle do câncer de mama, com alto índice de adesão ao tratamento e um controle sistêmico satisfatório para pacientes diagnosticadas com doença localmente avançada.

INTRODUÇÃO

Apesar das constantes campanhas de prevenção do câncer de mama veiculadas pela mídia e dos esforços para detecção precoce da doença, 45 a 75% das pacientes com câncer de mama no Brasil são diagnosticadas em estadios avançados da doença, impedindo um controle adequado^{1,5,6}.

Os tratamentos loco-regionais através da mastectomia ou da radioterapia, isoladamente ou associados, têm sido desanimadores no tocante ao controle da doença e à sobrevida das pacientes¹⁴. Já a quimioterapia sistêmica intensiva tem se mostrado útil para reduzir o volume tumoral e, ao mesmo tempo, tratar as micrometástases^{10,17}.

Com o advento da quimioterapia (QT) neo-adjuvante houve uma grande mudança na abordagem primária convencional, permitindo uma redução no tamanho do tumor mamário e conseqüentemente facilitando a cirurgia, melhorando também o prognóstico^{8,16,19}.

No serviço de ginecologia e mama do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, utilizamos desde 1988 um programa semanal de quimioterapia neo-adjuvante associando 5-fluorouracil, adriamicina, ciclofosfamida e vincristina (FACV), como parte do tratamento da doença, em pacientes com câncer de mama localmente avançado (estadio IIIa,b). Após sete anos utilizando o FACV, temos por objetivo, neste trabalho, avaliar a sobrevida das pacientes com câncer de mama localmente avançado tratadas com quimioterapia neo-adjuvante.

MÉTODO

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

Após o diagnóstico, essas pacientes receberam quimioterapia neo-adjuvante com o esquema FACV (ciclofosfamida 400 mg/m², 5-fluorouracil 400 mg/m², adriamicina 10 mg/m² e vincristina 1mg/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 recebido 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/UICC)¹¹.

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

Para excluir a associação com doença metastática, foram solicitados para cada paciente cintilografia óssea, radiografia de tórax e ultra-som de abdome superior. Quando necessário, nos casos 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 conveniência e necessidade em cada caso, optou-se por mastectomia radical (Halsted) ou radical modificada (Patey ou Madden), havendo dois casos onde foi feita mastectomia total (higiênica). O tamanho do tumor pós-operatório e o número de linfonodos axilares comprometidos 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 a partir do sexto. 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; como resposta parcial a redução da lesão em pelo menos 50% do tamanho inicial e como ausência de resposta a redução tumoral de menos de 50% ou a progressão.

Na análise da sobrevida, foram incluídas todas as

Tabela 1
Características clínico-patológicas de
pacientes com câncer de mama localmente
avançado submetidas à quimioterapia neo-
adjuvante com o esquema FACV

Idade (anos)	
Média	50
Variação	26 a 74
Estadio clínico	
IIIa	6 (8%)
IIIb	65 (92%)
Grau de anaplasia	
Desconhecido	10 (14%)
GII	46 (65%)
GIII	15 (21%)
Outras estruturas comprometidas	
Desconhecida	4 (6%)
Nenhuma	28 (39%)
Pele	24 (34%)
Músculo	4 (6%)
Pele e músculo	11 (15%)

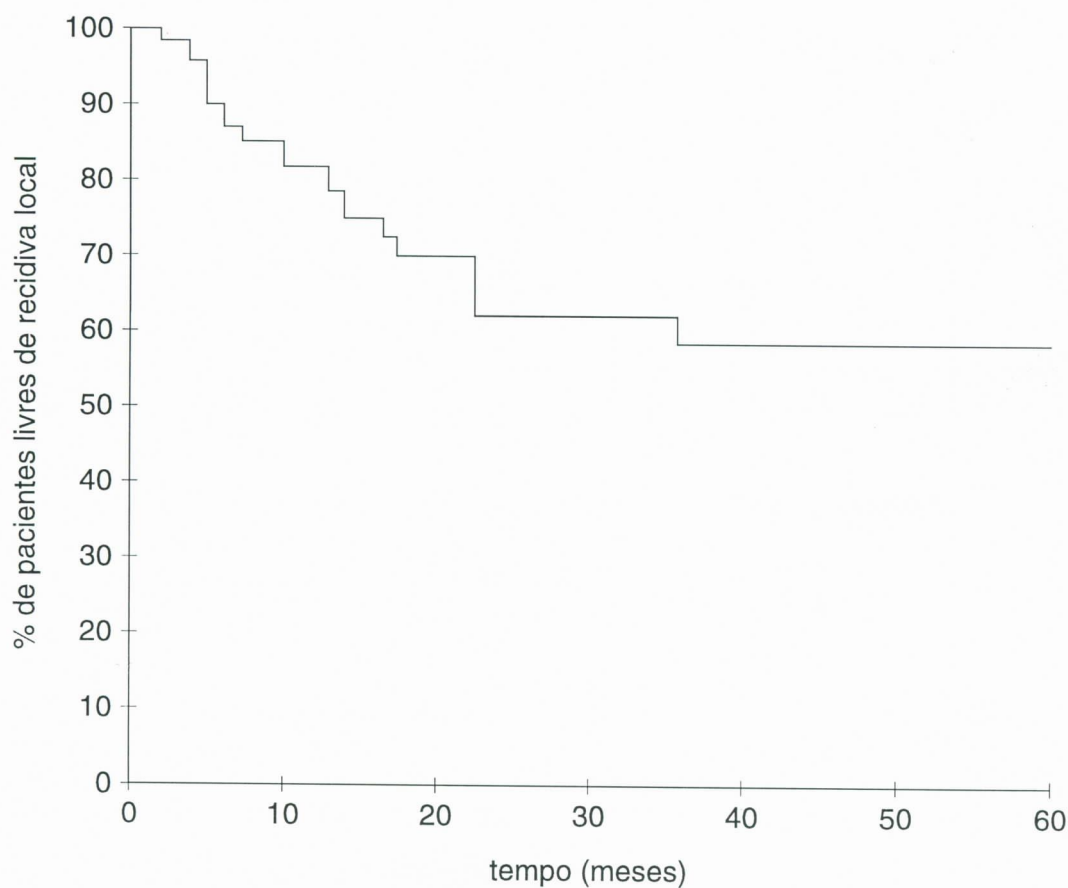


Figura 1 - Sobrevida livre de recidiva loco-regional de pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neo-adjuvante com o esquema FACV

pacientes que completaram a quimioterapia pós-cirúrgica. A padronização das curvas de sobrevida foi realizada através dos estimadores estatísticos de Kaplan e Meier¹².

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.

A média de idade das pacientes foi de 50 anos, variando de 26 a 74 anos. Essas e outras características pré-operatórias das pacientes podem ser observadas na Tabela 1.

A avaliação da resposta loco-regional e a cirurgia realizada foram descritas previamente⁸.

A mediana de seguimento das pacientes foi de 24 meses, variando de 1 a 93 meses. Aos 60 meses, a sobrevida livre de recidiva local foi de 60% (figura 1). A mediana de tempo para aparecimento de recidiva foi de 14 meses. Já a mediana do tempo para aparecimento de metástases foi de 16 meses. A sobrevida livre de doença, aos 60 meses, foi de 26% (figura 2) e a sobrevida total foi de 52% (figura 3).

DISCUSSÃO

A partir da hipótese alternativa de Fisher, entende-se o câncer de mama como uma doença sistêmica, sempre que ocorra a invasão da membrana basal. Assim, a quimioterapia neo-adjuvante vem sendo utilizada de maneira mais freqüente, como uma boa opção terapêutica na abordagem da doença localmente avançada⁷.

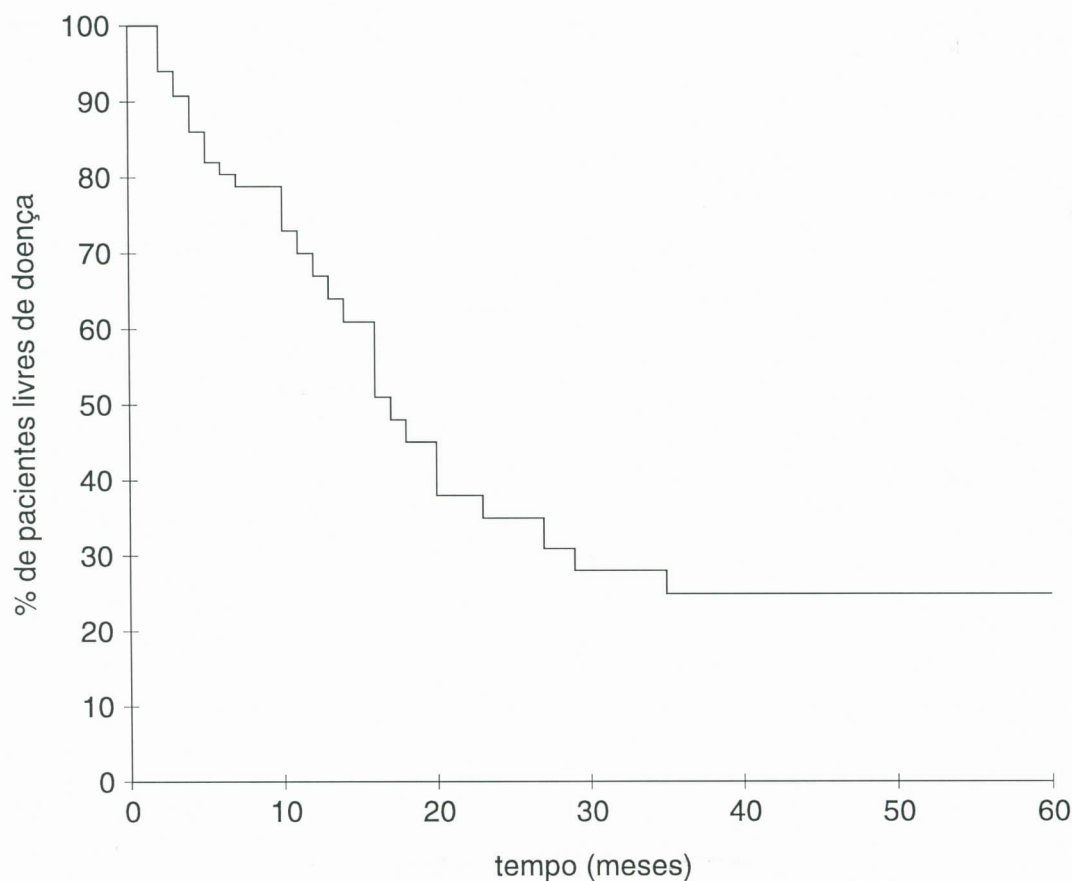


Figura 2 - Sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neoadjuvante com o esquema FACV

Várias associações de drogas têm sido tentadas, sendo que os regimes contendo antraciclínicos parecem proporcionar melhores resultados^{3,9}. Os esquemas propostos têm utilizado três a quatro ciclos de quimioterapia antes da abordagem loco-regional, sendo efetuados a cada 21 dias, necessitando de três meses para que possa ser conduzido o tratamento loco-regional^{13,16,19}.

Alternativamente, para diminuir esse período, foi proposta a terapia sistêmica semanal, com doses discretamente menores às preconizadas em outros estudos. A partir de 1988, iniciou-se a condução dessa modalidade em nosso Serviço, aproveitando-se o grande volume de pacientes com doença localmente avançada ou metastática. Com o referido esquema quimioterápico, obtivemos um nível de resposta objetiva de quase 70%, com redução de pelo menos 50% do tamanho do tumor. Devido à redução tumoral, foi possível extirpar

completamente o tumor em 97% dos casos, sendo que em apenas 24% dos casos foi necessário realizar uma operação radical tipo Halsted⁸.

No presente estudo, a alta taxa cumulativa de recidiva local (40% em 5 anos) aponta para a necessidade de se associar a radioterapia na proposta terapêutica de lesões localmente avançadas.

Em relação à sobrevida, vários fatores prognósticos podem influenciá-la, tais como: estadiamento, número de linfonodos axilares histologicamente comprometidos, tamanho do tumor, grau histológico, padrão de receptores hormonais e a presença de tumor residual ou não ao exame histopatológico após a quimioterapia^{2,4,18}. Botti e col. (1995), utilizando o esquema FEC, encontraram uma sobrevida livre de doença em 5 anos, variando de 11% em pacientes com mais de 4 linfonodos axilares comprometidos a 73% em pacientes sem linfonodos axilares comprometidos⁴.

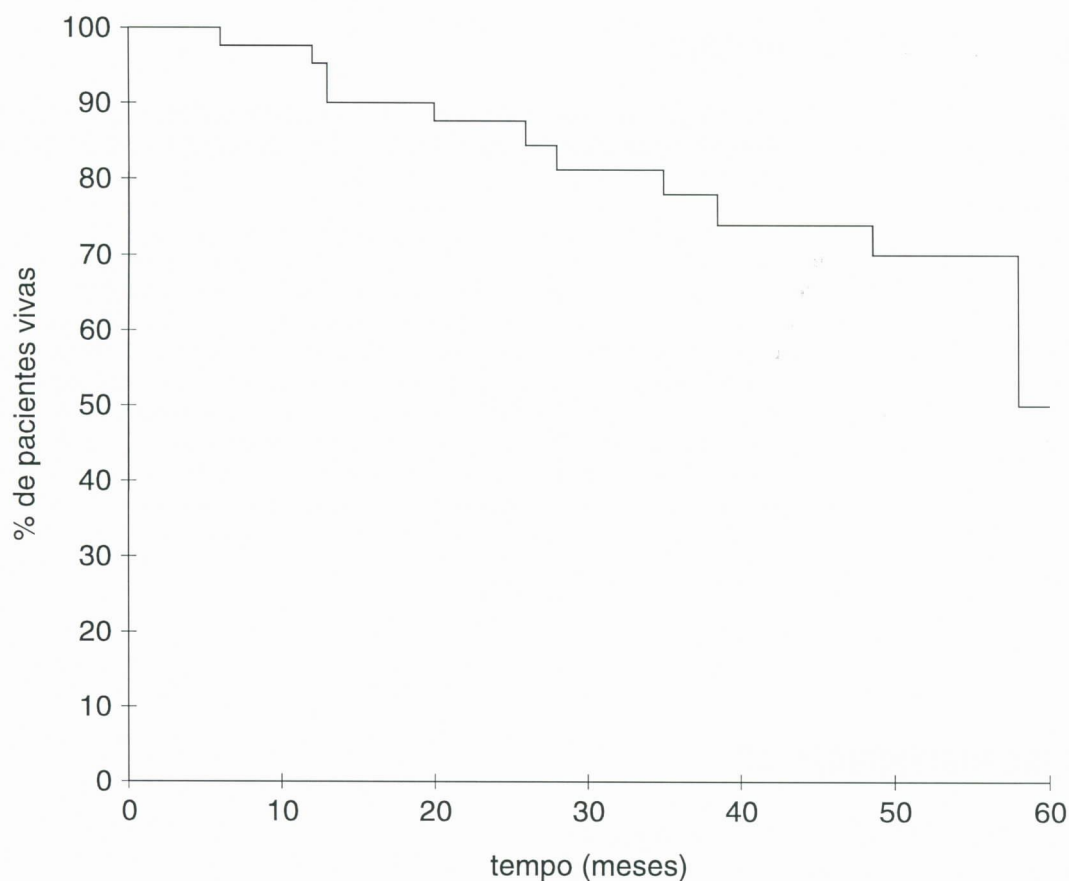


Figura 3 - Sobrevida total de pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neo-adjuvante com o esquema FACV

Tendo em vista as características de nossa amostra, onde 92% das pacientes encontravam-se no estágio IIIb e 60% apresentavam mais de quatro linfonodos comprometidos (mesmo depois da quimioterapia), a sobrevida livre de doença de 26%, em 5 anos, mostra o mau prognóstico do câncer de mama localmente avançado.

Pisansky e col. (1996) encontraram uma sobrevida total em 5 anos de 45% com o uso de CMF em pacientes com câncer de mama estágio III¹⁵. Em outro estudo, Touboul e col. (1996), utilizando FACV associado à radioterapia, mostraram uma sobrevida total de 80% em 5 anos²⁰. Apesar da dificuldade de comparar nossos dados com os da literatura, devido às diversidades entre amostras e esquemas empregados, nossas pacientes obtiveram uma

sobrevida total, em 5 anos, de 52%, sendo essa taxa compatível com outros estudos e considerada para os padrões atuais como boa, visto o grande número de lesões T4 (93%).

Mesmo com os bons resultados obtidos com a quimioterapia neo-adjuvante, estamos longe de uma solução para o problema do tratamento do câncer de mama localmente avançado. Os estudos acerca de diferentes esquemas terapêuticos devem, portanto, continuar na busca de melhores resultados e de novas conclusões. Atualmente, em nosso Serviço, temos fortalecido a ideia de proceder um estudo aleatorizado prospectivo, comparando o esquema apresentado, utilizando uma dosagem maior de antracíclicos, com outros esquemas, onde serão também introduzidas a endocrinoterapia sequencial e a radioterapia.

KEY WORDS

Breast cancer;
Neo-adjuvant chemotherapy;
Survival.

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER SUBMITTED TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (FACV)

In order to analyse the survival of patients presenting local advanced breast cancer, submitted to neoadjuvant chemotherapy, seventy one patients with locally advanced breast cancer, were treated with cyclophosphamide, 5-fluorouracil, adriamycin, vincristin (FACV). Six cycles were performed weekly preoperatively and 11 cycles after surgery. The results showed a median follow-up period of 24 months, ranging 1 to 93 months. The five-year local relapse free survival rate was 60%, the disease-free survival rate was 26% and the overall survival rate was 52%. The median time for local recurrence was 14 months and the median time for metastasis was 16 months. There were 8.5% of abandonment of the pre-operative chemotherapy. It is concluded that neoadjuvant chemotherapy, using the proposed scheme, is a good alternative therapy for locally advanced breast cancer, due to its important tumour response and a good adherence to the treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARACAT FF, FERRARO O, PONTES MD et al. Câncer localmente avançado de mama. Estudo comparativo de protocolos terapêuticos. GO Atual 1993; 2: 25-36.
2. BONADONNA G, VALAGUSSA P, BRAMBILLA C et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or endocrine therapy. Sem Oncol 1991; 18: 515-524.
3. 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. Nuevas Tend Oncol 1994; 3: 104-108.
4. BOTTI C, VICI P, LOPEZ M et al. Prognostic value of lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy for large-sized operable carcinoma of the breast. J Am Coll Surg 1995; 181: 202-208.
5. 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.
6. 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.
7. 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 1980; 46: 1009-1025.
8. FREITAS Jr R, PAULINELLI RR, QUEIROZ GS et al. Avaliação da resposta do câncer de mama localmente avançado em pacientes submetidas à quimioterapia neo-adjuvante. Rev Bras Mastol. No prelo.
9. 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 IIIb) breast cancer. Jap J Surg 1991; 21: 637-642.
10. 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.
11. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. T.N.M. Classification of malignant tumours. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag. 1987; 93-99.
12. KAPLAN EL, MEYER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Am Stat Assos J 1958; 53: 457-481.
13. 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.

14. PICCART MJ, VALERIOLA D, PARIDAENS R et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2501-2506.
15. PISANSKY TM, LOPRINZI CL, CHA SS et al. A pilot evaluation of alternating preoperative chemotherapy in the management of patients with locoregionally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2520-2528.
16. POWLES TJ, HICKISH TF, MAKKRIS A et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 547-552.
17. 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.
18. 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.
19. 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: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30-A: 645-652.
20. TOUBOUL E, BUFFAT L, LEFRANC JP et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 24: 1019-1028.

Endereço para correspondência:

Ruffo de Freitas Jr.

Al. das Rosas, 533, S. Oeste

74110-060 - Goiânia - GO