



Auro del Giglio
Hélio Pinczowski
Olavo Feher
Paulo C.S. Varella
Isabel A. Dimambro
José Roberto Luzzi
Paulo Augusto Neves
Luciano José Megale Costa

Trabalho realizado no
Hospital Samaritano, em
São Paulo.

QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES E TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DA LITERATURA E EXPERIÊNCIA PRELIMINAR DO GRUPO DE QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSES DO HOSPITAL SAMARITANO

Rev bras Mastol 1997; 7:73-82

UNITERMOS

Câncer de mama;
Transplante autólogo de medula.

RESUMO

O câncer de mama quando metastático é considerado incurável com quimioterapia em doses convencionais. Com o intuito de aumentar a sua curabilidade, concebeu-se o uso de Altas Doses de Quimioterapia (ADQT) para algumas pacientes portadoras de câncer de mama avançado. Estudos preliminares com esta modalidade terapêutica demonstraram a possibilidade de se produzir cerca de 20% de sobrevida livre de doença em pacientes com metástases. Tais resultados encorajadores motivaram o estudo da ADQT em mulheres com doença completamente ressecada, porém de alto risco para recaída. Paralelamente a estes estudos, os riscos e custos deste procedimento diminuíram após a recente incorporação dos fatores de crescimento hematopoéticos (FHC) e das células progenitoras hematopoéticas (CPH) coletadas do sangue periférico. Tais avanços abreviaram significativamente o período de aplasia subsequente à ADQT. Entretanto, este procedimento, hoje factível em grande número de centros médicos, encontra uma aplicabilidade potencial crescente nestas pacientes sem que, até o momento, seu exato papel na terapêutica destas mulheres tenha sido bem definido. Nosso intuito neste artigo é, através de um exame da literatura pertinente, colocar o leitor diante das controvérsias que envolvem a utilização deste procedimento nas pacientes com câncer de mama. Para isso, discutiremos inicialmente as bases teóricas desta modalidade terapêutica e, em seguida, a experiência da literatura com a sua aplicação nestas pacientes. Neste contexto, apresentaremos nossos resultados preliminares com ADQT em pacientes com câncer de mama metastático e, finalmente, abordaremos as futuras direções que a pesquisa nesta área irá provavelmente seguir nos próximos anos.

O câncer de mama representa uma das mais importantes neoplasias pela sua prevalência e mortalidade. Sua incidência aumenta a partir de 35 anos de idade acometendo 100 entre 100.000 mulheres até os 45 anos, sendo que 25% das pacientes afetadas falecerão em decorrência desta doença, o que faz do câncer de mama a segunda causa de óbito por câncer em mulheres americanas^{7,13}, perdendo apenas para o câncer de pulmão. No Brasil o câncer de mama era em 1988 a terceira maior causa de óbito por câncer na população (6,6%) e a maior causa de óbito por câncer entre mulheres²⁸. Desta forma, esta doença produz consequências sociais e psicológicas importantes para pacientes e suas famílias, especialmente por atingir mulheres de uma faixa etária produtiva de suas vidas, na qual exercem papel ativo e fundamental em suas famílias.

Apesar da sensibilidade à quimioterapia e à hormonioterapia, o câncer metastático de mama é considerado incurável por estes métodos terapêuticos convencionais^{7,13,18, 28}, o que limita a sobrevida média das pacientes após a detecção de metástases a cerca de 2 a 3 anos^{39,12}. Este panorama desfavorável torna necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para alterar a inexorável incurabilidade desta condição. Uma das áreas de intensa investigação neste contexto é a utilização de quimioterapia em altas doses (ADQT) seguida de transplante autólogo de medula óssea (TAMO). Mais recentemente, devido a resultados encorajadores em mulheres com doença metastática, seu estudo foi também

estendido para a adjuvância de pacientes com risco elevado de recidiva¹⁵.

Neste artigo, abordaremos inicialmente os princípios deste procedimento. Em seguida, através de uma revisão da literatura sobre esta modalidade terapêutica, construiremos um contexto para a discussão de nossa própria experiência preliminar nesta área. Finalmente, discutiremos as futuras direções que esta área de pesquisa poderá seguir nos próximos anos.

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O procedimento de quimioterapia em altas doses envolve inicialmente a coleta de células progenitoras hematopoéticas (CPHs). Estas células são capazes de repopular a medula óssea após terapêutica mieloablativa com quimioterapia e/ou radioterapia. Em seguida à coleta e criopreservação destas células, administram-se altas doses de quimioterapia (condicionamento quimioterápico) que é seguida de reinfusão das CPHs. Tais células são administradas aos pacientes à semelhança de uma transfusão de sangue. Após um período que se estende até 10 a 14 dias após à reinfusão, inicia-se a recuperação hematológica da paciente à custa da repopulação da medula óssea pela multiplicação e diferenciação das CPHs (figura 1).

Em seguida, discorreremos sobre os componentes básicos deste procedimento: regimes de condicionamento, células (CPHs) e seleção de pacientes.

a. Quimioterapia em altas doses (regimes de condicionamento)

A resistência à quimioterapia pode ser adquirida a partir da exposição de células tumorais a drogas quimioterápicas ou pode ainda existir constitucionalmente como característica intrínseca de uma neoplasia. Foram demonstrados vários mecanismos pelos quais células tumorais podem se tornar resistentes a drogas quimioterápicas como, por exemplo, modificação de alvos enzimáticos do quimioterápico, reparação do dano ao DNA gerado pela droga ou mesmo a sua rápida eliminação após entrada na célula⁶.

A experiência inicial com este procedimento³³ sugere que, em alguns casos, altas doses de quimioterápicos podem suplantar mecanismos de resistência eliminando células que resistiriam a doses habituais destas drogas, podendo curar algumas das pacientes com doença

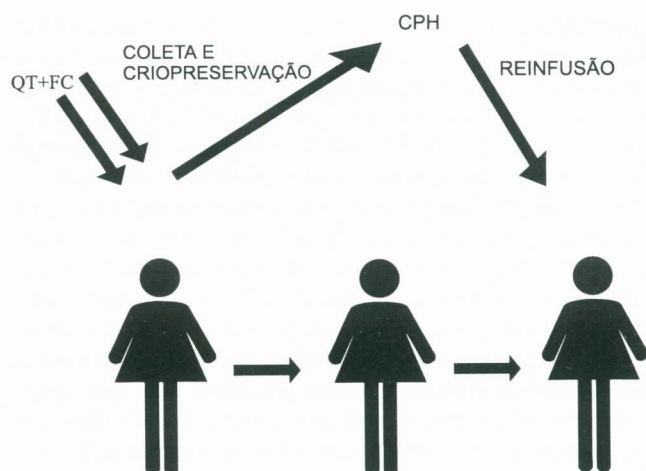


Figura 1- Esquema de quimioterapia em altas doses com transplante autólogo de medula óssea. A administração de quimioterapia em doses convencionais (QT) seguida de fatores de crescimento hematopoéticos (FC) aumenta em mais de 10 vezes a quantidade de CPH presentes no sangue periférico facilitando a sua coleta por procedimentos de aferese. As CPH assim coletadas são criopreservadas e reinfundidas após término das altas doses de quimioterapia.

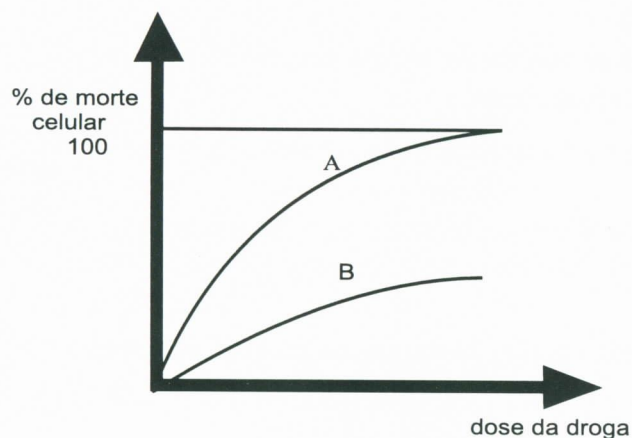


Figura 2 - Esquema representando o padrão ideal de droga que se presta à ADQT: A: droga típica dos regimes de condicionamento de ADQT. Para estas drogas, um aumento de sua dose se traduz em um aumento de citotoxicidade tumoral que pode atingir inclusive 100% de morte do tumor; B: tipo de droga para a qual um aumento de sua dose produz um aumento de citotoxicidade tumoral até um limite (platô) além do qual não há uma maior atividade antitumoral.

metastática consideradas incuráveis com doses convencionais destes quimioterápicos. Este fenômeno se aplica a alguns tipos de drogas quimioterápicas como: alquilantes (ciclofosfamida, tiotepa, busulfam, melfalan), derivados do cisplatino (cisplatino e carboplatino) e epidofilotoxinas (etoposídeo). Há evidência de que, para estas drogas, um aumento de dose se traduza em um efeito antitumoral maior, não havendo um platô de citotoxicidade como é o caso, por exemplo, dos antimetabólitos (araC e metotrexate) e dos alcalóides da vinca (vincristina)¹⁴. Portanto, para alquilantes, derivados do cisplatino e epidofilotoxinas, um aumento da sua dose produz um efeito antitumoral proporcionalmente mais pronunciado (figura 2). Por esta razão o esqueleto dos esquemas de quimioterapia em altas doses em uso atualmente consiste principalmente de combinações envolvendo diferentes doses destas drogas.

O quadro 1 traz as características necessárias para que uma droga seja empregada nos regimes de condicionamento para altas doses de quimioterapia.

b. Células progenitoras hematopoéticas (CPH)

Dois avanços recentes contribuíram sobremaneira para minorar ainda mais a morbidade e mortalidade da

ADQT com resgate hematológico: 1) a utilização de fatores de crescimento hematopoéticos (FCH) e para mobilização de CPH para o sangue periférico²¹ no período de recuperação hematológica pós-ADQT e; 2) a utilização de células progenitoras hematopoéticas periféricas que, como vimos anteriormente, são coletadas por aferese do sangue periférico e criopreservadas para posterior reinfusão após o término da ADQT²⁵. Sabe-se que, com a administração de um ciclo de quimioterapia convencional acoplado à utilização subsequente de fatores de crescimento hematopoéticos, pode-se aumentar em até 10 vezes o número de CPH presentes no sangue periférico. Este incremento na quantidade de CPHs presentes na periferia facilita muito a sua coleta, pois diminui significativamente o número de procedimentos de aférese necessários para a obtenção de um número suficiente destas células para permitir a reconstituição hematopoética do paciente após ADQT.

Originalmente, a obtenção de células progenitoras se fazia por múltiplas punções das cristas ilíacas posteriores sob anestesia geral. O emprego de células progenitoras periféricas, recrutadas para a periferia através da utilização de quimioterapia convencional seguida da aplicação de fatores de crescimento hematopoéticos, propiciaram uma reconstituição hematopoética mais rápida pós-ADQT e, portanto, diminuição da toxicidade e do custo deste tipo de tratamento^{3,23}. Recentemente, demonstrou-se que a utilização exclusiva de células progenitoras periféricas é suficiente para se obter uma reconstituição hematopoética plena e duradoura, prescindindo-se, atualmente, do material coletado das cristas ilíacas. Entretanto, medula óssea oriunda das cristas ilíacas pode ainda ser colhida por precaução (“backup”) em situações especiais, prestando-se para infusão na eventualidade de uma recuperação hematológica insuficiente após a infusão de células progenitoras periféricas.

As vantagens da coleta de células progenitoras periféricas são: a) não-necessidade de anestesia geral; b) menor contaminação tumoral; c) mais rápida reconstituição hematopoética e imunológica; e, d) possibilidade de obtenção de células progenitoras do sangue periférico em situações de inviabilidade da coleta de medula das cristas ilíacas, como quando há história de irradiação prévia da área dos ossos ilíacos²³.

O papel da contaminação tumoral do material a ser infundido é ainda controverso. Apesar do material coletado das cristas ilíacas poder conter células tumorais, foi também demonstrada a mobilização de células neoplásicas para o sangue periférico com contaminação também do material coletado por aferese^{5,30}. Entretanto, a magnitude

Quadro 1

Requisitos para utilização de uma droga no regime de condicionamento de quimioterapia de altas doses.

- 1 Atividade contra o tumor em questão (às vezes só manifesta em doses maiores que as convencionais).
- 2 Toxicidade que permita escalar a sua dose além da tolerada pela medula óssea, porém com margem de segurança quanto à toxicidade para órgãos não hematopoéticos.
- 3 Curva dose-resposta sem tendência a platô.
- 4 Permitir associação com outras drogas em esquemas poliquimioterápicos ou com a radioterapia corporal total em tumores radiossensíveis.

da contaminação tumoral do material coletado periféricamente é usualmente menor do que a do coletado das cristas ilíacas. A possibilidade de contaminação tumoral do material a ser reinfundido motivou o desenvolvimento de técnicas para purificação *ex vivo* (“purging”) de células progenitoras com o uso de quimioterápicos (mafosfamida), anticorpos monoclonais específicos para antígenos tumorais ou ainda colunas capazes de separar células que reagem com anticorpos monoclonais para o antígeno CD34 -presente na superfície de células progenitoras hematopoéticas e não nas células tumorais contaminantes oriundas de tumores de origem epitelial como o câncer de mama. No entanto, o significado biológico e clínico da contaminação tumoral do material a ser reinfundido e, portanto, a necessidade ou não da utilização de tais metodologias nos casos de câncer de mama ainda requerem esclarecimento através de estudos controlados.

c. Indicações e rotina do procedimento

A idade não é uma contra-indicação absoluta para este procedimento. A sua utilização, entretanto, em pacientes acima de 70 anos é incomum. Exige-se, em todos as pacientes em potencial para esta modalidade terapêutica, um bom estado geral (“performance status”) e ausência de patologias clínicas concomitantes capazes de diminuir significativamente as reservas funcionais cardíaca, renal ou pulmonar. É de fundamental importância para o sucesso deste tipo de procedimento que o tumor a ser tratado seja quimiossensível e que não tenha perdido esta característica com o evoluir da doença. A quimiossensibilidade do tumor é testada, no caso de doença metastática e mensurável, administrando-se regimes quimioterápicos ativos sobre o tumor no período pré transplante. Além de se avaliar a resposta tumoral, a utilização de quimioterapia pré-transplante permite, como vimos, a mobilização de células progenitoras para a

circulação sistêmica o que facilita a sua coleta do sangue periférico por procedimentos de aferese^{3,23}.

A rotina pré-quimioterapia de altas doses envolve detalhado esclarecimento da paciente quanto ao cronograma a ser seguido, os detalhes do tratamento, chances de cura, morbidade e mortalidade. A seguir procede-se avaliação detalhada da paciente, incluindo história oncológica incluindo diagnóstico histológico, estadiamento completo por métodos de imagem e marcadores tumorais, informações sobre tratamentos anteriores aos quais a paciente se submeteu, inclusive no que se refere à toxicidade e às complicações. Estuda-se, então, as funções hepática, pulmonar e cardíaca para que se possa acompanhar as repercussões não-hematológicas das altas doses de quimioterapia administradas. Uma vez que a quimioterapia mieloablativa é acompanhada de imunossupressão, é fundamental que se conheça também a história de infecções e de imunizações da paciente assim como a realização de provas sorológicas para patologias infecciosas comuns (Herpes, CMV, Toxoplasmose, Sífilis, HIV, Mononucleose, Hepatite) para se planejar a profilaxia anti-infecciosa a ser empregada.

Nesta fase realiza-se também a implantação de catéter venoso central de alto fluxo (mínimo 60 ml/hora) que será utilizado para coleta de células progenitoras por aferese, infusão de quimioterápicos em altas doses e, na fase de aplasia, para a administração de antibióticos, medicação endovenosa, hidratação e nutrição parenteral quando necessária. Temos usado em nossas pacientes catéter de inserção subclávia por punção do tipo Permacath 16 F ou catéter tipo Hickman para hemodiálise. É desejável que o catéter tenha no mínimo 2 vias para posterior uso na fase de aplasia.

TOXICIDADE

Superada a toxicidade hematológica através da reinfusão de CPH, com o emprego de doses de

Quadro 2

Toxicidade da ADQT

1. Toxicidade infecciosa:
 - a) Infecção bacteriana.
 - b) Infecção fúngica.
 - c) Infecções virais: herpes simplex, adenovirus, CMV.
 2. Toxicidade hematológica:
 - a) Mielossupressão.
 3. Toxicidade renal e urológica:
 - a) Renal:

Quimioterápicos: cisplatino, nitrosuréis.

Antibióticos: anfotericina B, aminoglicosídeos, radioterapia.
 - b) Urológica:

Cistite hemorrágica: fosfamida, ciclofosfamida.
 - c) Metabólicas:

Hipovolemia,

Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Ciclofosfamida.
 4. Toxicidade Pulmonar:
 - a) Pneumonite intersticial:

Quimioterápicos: ciclofosfamida, bussulfan, radioterapia.

Exposição a altas concentrações de oxigênio.
 - b) Infecções.
 - c) Síndrome do desconforto respiratório do adulto.
 - d) Vasculite pulmonar com hemorragia.
 5. Toxicidade Cardiovascular:
 - a) Miocardite hemorrágica: ciclofosfamida.
 - b) Endocardite não-bacteriana trombótica.
 - c) Endocardite de válvulas direitas por infecção de cateter central.
 - d) Hipertensão durante reinfusão da medula óssea e após quimioterapia de altas doses.
 - e) Hipotensão durante a infusão de etoposídeo.
 6. Toxicidade para o SNC:
 - a) Encefalopatias: ifosfamida, tiotepa, etoposídeo.
 - b) Infecções
 7. Toxicidade dermatológica:
 - a) "Rash": quimioterápicos, antibióticos.
 8. Toxicidade gastrintestinal:
 - a) Mucosite e enterocolite,
 - b) Doença hepática veno-oclusiva.
 - c) Colestase.
-

Tabela 1
Estudos de fase II de ADQT em pacientes com câncer de mama metastático

	N	Reg	Mortalidade	RC %	PLD 2A %	Sobrev2A%
Jones ²⁰	39	CBP	20	36	26	—
Kennedy ²²	24	CT	—	19	18	50
Antman ¹	29	CTCb	3	20	25	6
Dunphy ⁹	58	CVP	9	39	18	40
Livingston ²⁷	53	CEP	6	26	17	40

Legenda: N: número de pacientes estudadas; Reg: Regime de ADQT empregado; RC%; Percentagem de pacientes que atingiram resposta completa após a ADQT; PLD 2A%: Percentagem de pacientes livres de doença após 2 anos de entrada no estudo; Sobrev 2A%; Percentagem de pacientes vivos depois de 2 anos de sua entrada no estudo. Drogas: C=Ciclofosfamida, B=BCNU, P=Cisplatino, T=Tiotepe, Cb= Carboplatino, V=E= Etoposídeo. Modificado de Livingston e col.²⁶

quimioterápicos em ADQT de 3 a 6 vezes maiores que as usadas comumente, apareceram novas toxicidades não-hematológicas de algumas destas drogas que, até então, pelo limite ao incremento de suas doses determinado pela toxicidade hematológica, não eram conhecidas e que vieram se somar às manifestações de toxicidade já descritas anteriormente com doses convencionais destes quimioterápicos. Destacam-se, como exemplo de toxicidade não-hematológica limitante, a cardiotoxicidade observada com altas doses de ciclofosfamida, colestase com doses elevadas de carboplatino, a hipotensão durante a administração de VP-16 em altas doses e ainda mucosite importante que limita o emprego de doses de VP-16 maiores que 4 a 5 vezes os níveis convencionais.

A toxicidade pós-ADQT pode ainda ser devida à fase de mielossupressão durante a qual infecções e sangramentos podem ocorrer devido à leucopenia e trombocitopenia, respectivamente, bem como às drogas utilizadas durante esta fase como antibióticos e fatores de crescimento hematopoéticos. O quadro 2 ilustra esquematicamente toxicidades que podem acompanhar a quimioterapia de altas doses.

ESTUDOS CLÍNICOS DE ADQT EM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Dada a incurabilidade do câncer de mama metastático, esta foi a primeira situação para a qual se estudou o emprego de ADQT nesta doença. A tabela 1 ilustra os resultados iniciais da literatura referentes a estudos de fase II de ADQT para carcinoma metastático de mama. Nestes estudos, a grande maioria dos pacientes tinha critérios de mau prognóstico como ausência de receptores de estrógeno, metástases viscerais e quimioterapia adjuvante prévia. Observa-se que esta modalidade terapêutica conseguiu resultados importantes

com resposta completa que variou de 19 a 46% dos casos, sobrevida livre de doença em 2 anos de 17 a 26% dos casos e sobrevida em 2 anos de 35 a 60% das pacientes. Estes resultados são expressivos quando comparados aos resultados da quimioterapia convencional em pacientes com características de mau prognóstico similares nas quais se atinge apenas cerca de 15 meses de sobrevida média após o diagnóstico de doença metastática³⁹.

Alguns pesquisadores, no entanto, atribuem os resultados observados com altas doses de quimioterapia exclusivamente à seleção de pacientes para este procedimento. Hortobagy e col. demonstraram cerca de 10% de sobrevida livre de doença superior a 10 anos entre mulheres que obtiveram resposta completa com quimioterapia convencional baseada em antraciclina¹⁶. Portanto, apesar dos resultados de ADQT acima mencionados serem encorajadores, apenas estudos randomizados poderão estabelecer o papel desta modalidade terapêutica em pacientes com câncer de mama metastático.

Um estudo randomizado, recentemente publicado por Bezwoda e col.², comparou quimioterapia de altas doses com quimioterapia convencional como primeira modalidade terapêutica para pacientes com doença metastática. Os resultados foram interessantes na medida em que se observou de maneira estatisticamente significativa uma maior taxa de resposta objetiva e maior frequência de respostas completas no grupo submetido à ADQT (95% x 53% e 51% x 4% , respectivamente). Observou-se também, no grupo submetido à ADQT, maior duração da resposta e maior sobrevida média (80 x 34 semanas, $p < 0,01$; e 90 x 45 semanas, $p < 0,01$ respectivamente). Peters e colaboradores³², estudando mulheres que obtiveram remissão completa com quimioterapia convencional, demonstraram sobrevida média significativamente superior de pacientes transplantadas por ocasião da progressão do tumor após

um período de observação – subsequente à remissão completa produzida pela quimioterapia – quando comparada com mulheres cuja ADQT foi administrada imediatamente após o término da quimioterapia convencional (1,7anos X 3,2 anos). A conclusão deste estudo parece indicar que a aplicação de ADQT num momento mais tardio da história natural destas pacientes seja talvez uma atitude mais profícua.

Esses trabalhos, portanto, sugerem um papel benéfico da quimioterapia de altas doses em pacientes com doença metastática , porém, restam muitas questões a serem respondidas antes de se preconizar rotineiramente o uso desta modalidade terapêutica em mulheres com doença disseminada como: a) qual é o melhor protocolo para o condicionamento, b) qual é o melhor momento para a sua aplicação e c) qual seria o papel de ADQT + TAMO quando comparada com a utilização de doses convencionais de novas drogas como, por exemplo, os Taxanos, Vinorelbine e combinações destas medicações com as utilizadas atualmente em doses convencionais. Portanto, há necessidade de realização de mais estudos controlados para responder a estas questões e a outras dúvidas como o impacto desta modalidade sobre a qualidade de vida das pacientes bem como as considerações sobre custo-benefício da ADQT^{10,19}.

ESTUDOS CLÍNICOS DE ADQT ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA

Motivados pelos resultados encorajadores obtidos em doença metastática, vários pesquisadores estudaram o papel da ADQT em mulheres portadoras de câncer de mama não-metastático porém de alto risco para recaída. Estes estudos abordam pacientes portadoras de tumores localmente avançados (T3b-T4) e/ou com mais de 6 a 10 linfonodos acometidos, uma vez que somente cerca de

30% destas mulheres são curadas tradicionalmente com quimioterapia adjuvante convencional¹⁸. Acredita-se que nestas mulheres, após a terapêutica cirúrgica, a quimioterapia de altas doses teria uma eficiência maior do que a convencional para eliminar células tumorais remanescentes, produzindo assim, potencialmente, um maior número de curas.

A tabela 2 apresenta dados de vários estudos que abordaram a atividade da ADQT adjuvante em mulheres com alto risco de recaída.

Todos os estudos mencionados empregaram ADQT como consolidação após tratamento cirúrgico e indução com quimioterapia convencional geralmente com base na adriamicina ou outras antraciclinas. Os estudos de que dispomos até agora na literatura sugerem ser a ADQT terapia promissora para o câncer de mama de alto risco de recaída uma vez que apresenta pequena mortalidade e alta eficácia. No entanto, à semelhança do acima exposto na doença metastática, são necessários estudos controlados que comparem a ADQT com a quimioterapia convencional na adjuvância de mulheres com tumores de alto risco para recaída, para que possamos também definir o papel desta modalidade neste contexto. Estudos multicêntricos randomizados para responder a estas dúvidas estão em andamento nos EUA e Europa tanto para doença metastática como para a adjuvância de mulheres com tumores de alto risco de recidiva. Aguardam-se os resultados destes estudos para o início do próximo século.

EXPERIÊNCIA DO GRUPO DE ADQT DO HOSPITAL SAMARITANO DE SÃO PAULO

Em nosso serviço iniciamos a prática desta modalidade terapêutica em 1994 visando inicialmente o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático. Desde então

Tabela 2
Estudos de fase II de ADQT em adjuvância de pacientes com câncer de mama com grande risco de recaída

	N	Reg.	Mortalidade	Seg. Med.	PLD%	Sobrev. %
Perry ³⁰	13	CTCb	0%	14	—	85
De Graaf ⁸	24	VC/MT	4,10%	36	91	—
Gianni ¹⁵	48	CVcMtXA	25	21	93	92

Legenda: N: número de pacientes estudadas; Reg: Regime de ADQT empregado; Seg. Med.: Seguimento médio das pacientes em meses; PLD% e Sobrev%: Percentagem de pacientes livres de doença e vivas, respectivamente, após o tempo médio de observação. CTCb = Ciclofosfamida + Tiotepa + Carboplatino.+ VP16 + Cisplatino; MT= Mitoxantrone + Tiotepa; CVcMtXA= Ciclofosfamida + Vincristina + Altas doses de Metrotexate + Alkeran.

realizamos 17 procedimentos em 12 pacientes. Estas pacientes, com idade média de 45,5 anos, apresentavam como sítios de disseminação predominantes os pulmões (3 pacientes), fígado (3 pacientes), gânglios linfáticos (3 pacientes) e ossos (3 pacientes). Estas mulheres já haviam sido submetidas previamente a uma média de 2,15 esquemas quimioterápicos (mínimo de 1 a máximo de 5) e o tempo médio entre a cirurgia e a administração de quimioterapia em altas doses foi de 26 meses (mínimo de 6 e máximo de 84 meses).

Utilizamos como esquemas quimioterápicos de altas doses o regime CVP (ciclofosfamida: 6 g/m², VP-16: 1,5 g/m², cisplatino: 150 mg/m²) administrado a 5 pacientes e o regime de dois ciclos de ADQT denominado M-CVP (melphalan: 200mg/m² seguido, após recuperação hematológica, de um ciclo de CVP), administrado a 7 pacientes. Três destas 7 pacientes, alocadas ao regime M-CVP, não receberam o segundo ciclo de CVP: 2 pacientes por não terem respondido ao primeiro ciclo de melphalan e uma por não estar em condições clínicas para receber o segundo ciclo após a recuperação hematológica do primeiro.

Após a administração de ADQT, foram reinfundidas em média $4,177 \times 10^8$ células mononucleares. Em 10 pacientes as células progenitoras que foram reinfundidas foram obtidas exclusivamente por aférese, uma paciente recebeu apenas CPH provenientes de punção das cristas ilíacas e uma paciente recebeu CPHs captadas de ambas as maneiras. O tempo médio de recuperação de granulócitos (granulócitos > 500/mm³) das pacientes que receberam CPH periféricas foi de 9 dias e o tempo médio de recuperação de plaquetas (plaquetas > 20.000/mm³) nestas pacientes foi de 11 dias.

CONCLUSÕES E FUTURAS DIREÇÕES

Do acima exposto, concluímos que ADQT é uma modalidade ativa porém dotada de toxicidade importante. Em nossa experiência preliminar com pacientes portadoras de doença metastática, dada a excessiva toxicidade do regime M-CVP e a atividade do Melphalan nesta doença, nosso grupo mudou o regime de condicionamento para o regime MCE (Melphalan, Carboplatino e Etoposídeo). Resultados iniciais com este regime em 3 pacientes com Linfoma e uma paciente com câncer de mama demonstraram que esta combinação é dotada de toxicidade aceitável.

O desenvolvimento da ADQT ocorre em paralelo com a introdução de novas medicações quimioterápicas ativas no câncer de mama. Assim, a incorporação destas

novas drogas aos atuais esquemas de condicionamento de ADQT pode mudar completamente o atual panorama deste procedimento. Portanto, esta remodelação constante do armamentário quimioterápico impõe a necessidade contínua de estudos controlados comparando os novos regimes que contenham estas novas medicações com os esquemas atualmente em uso.

A possibilidade de se introduzir novos genes em células progenitoras oferece a perspectiva para estratégias terapêuticas baseadas na terapia gênica^{4,24,17}. Por exemplo, a introdução do gene para resistência à múltiplas drogas nas CPH *ex vivo* pode torná-las resistentes à ação da quimioterapia, permitindo assim a aplicação de sucessivos ciclos de ADQT sem a necessidade de novas coletas e reinfusões de CPH¹⁷.

A manipulação do sistema imune acoplada à utilização de CPH, à semelhança do modelo da reação do enxerto contra o hospedeiro que ocorre nos transplantes alogênicos, poderá também melhorar a eficácia antitumoral desta modalidade terapêutica. A produção de uma reação desta natureza no contexto de um transplante autólogo estenderia, portanto, o fenômeno de rejeição contra as células normais do hospedeiro também para as suas células tumorais, constituindo-se, assim, em uma forma de imunoterapia para eliminação de doença residual mínima remanescente após a ADQT. Esta estratégia terapêutica está atualmente em franco desenvolvimento.

A utilização de ADQT e TAMO em pacientes com câncer de mama é, como vimos nesta revisão, uma alternativa promissora porém dotada de importante toxicidade e alto custo. Seu papel no tratamento destas mulheres portadoras de câncer de mama deve, portanto, ser definido no contexto de estudos multicêntricos randomizados como aqueles atualmente em andamento nos EUA e Europa.

Até que tenhamos os resultados de tais estudos, diante de uma paciente jovem em excelente estado geral com doença metastática quimiossensível ou doença completamente ressecada porém de alto risco para recaída, à luz da frustrante atividade curativa do nosso armamentário terapêutico atual, podemos considerar a utilização desta modalidade terapêutica. Sua aplicação não deve ser feita, entretanto, de forma rotineira nestas pacientes. Devemos, após uma discussão franca, cientificar estas mulheres do estágio preliminar no qual toda a evidência acerca da utilidade deste procedimento se encontra, bem como dos seus riscos. Devemos ainda criar condições em nosso meio para incluir uma paciente com estas características em estudos multicêntricos adequadamente concebidos para auferir do tratamento destas pacientes um conhecimento científico sólido e profícuo para a comunidade oncológica.

KEY WORDS

Breast neoplasms;
Bone marrow transplantation.

ABSTRACT

HIGH DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION IN BREAST CANCER TREATMENT: LITERATURE REVIEW AND PRELIMINARY EXPERIENCE OF HOSPITAL SAMARITANO HIGH DOSE CHEMOTHERAPY GROUP

Metastatic breast cancer (MBC) is considered an incurable disorder with conventional chemotherapy. Aiming to increase the cure fraction of these women, investigators devised therapeutic strategies involving the administration of high dose chemotherapy (HDC). Preliminary studies of HDC in MBC achieved a 20% 2 year disease free survival rate in these patients. These encouraging results prompted investigators to pursue the application of this strategy to completely resected women with high risk for recurrence. In parallel with these studies, the availability of hematopoietic growth factors and peripheral stem cells reduced significantly costs and the risks of this procedure by markedly reducing the period of pancytopenia that follows the delivery of HDC. Interestingly, however, this procedure, that is feasible today in most medical centers and meets a potential increasing applicability in women with breast cancer, is not considered a standard therapeutic procedure to treat this disease. Our aim in this article is to overview the controversies surrounding this procedure. With that in mind, we will first review the basics of the procedure itself, discuss its indications and then review our preliminary experience with this strategy in women with MBC. Finally, we will discuss promising new avenues of research in this area.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTMAN K, AYASH L, ELIAS A et al. A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiopeta and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:102-110.
2. BEZWODA WR, SEYMOUR L, DANSEY RD. High dose Chemotherapy with hematopoietic rescue as - primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2483-2489.
3. BREGNI M, SIENA S, BONADONNA G, GIANNI AM. Clinical utilization of human haematopoietic progenitors elicited in peripheral blood by recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhug-CSF). *Eur J Cancer* 1994; 30A: 235-238.
4. BRENNER MK, CUNNINGHAM JM, SORRENTINO BP, HESLOP HE. Gene transfer into hemopoietic progenitor cells. *Br Med Bull* 1995; 51: 1167-1191.
5. BRUGGER W, BROSS KJ, GLATT M, WEBER F, MERTELSMAN R, KANZ L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994; 83: 636-640.
6. BUZAID AC, CADMAN E. Pharmacology of antineoplastic agents and mechanisms of multidrug resistance. In: Hoffman R, Benz EJJr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. *Hematology basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone. 1991; 669-681.
7. CARBONE PP, JORDAN VC, BONADONNA G. Neoplasms of the breast. In: CALABRESI P, SCHEIN PS. *Medical Oncology*. New York, McGraw-Hill. 1993; 819-849.
8. DE GRAAF H, WILLEMSE PHB, DE VRIES EGE et al. Intensive chemotherapy with autologous bone marrow transfusion as primary treatment in women with breast cancer and more than five involved axillary lymph nodes. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 150-153.
9. DUNPHY FR, SPITZER G, BUZDAR AU et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high-dose chemotherapy and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1207-1216.
10. EDDY DM. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of metastatic breast cancer (published erratum appears in *J Clin Oncol* 1992; 10: 657-670).
11. ELIAS AD, AYASH L, ANDERSON KC et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by chemotherapy and granulocyte-macrophage

- colony-stimulating factor for hematologic support after high-dose intensification for breast cancer. *Blood* 1992; 79: 3036-3044.
12. FALKSON G, GELMAN RS, LEONE L, FALKSON CI. Survival of premenopausal women with metastatic breast cancer. long-term follow up of eastern cooperative group and cancer and leukemia group studies. *Cancer* 1990; 66: 1621-1629.
 13. FISHER B, OSBORNE CK, MARGOLESE R, BLOOMER W. Neoplasms of the breast. In: HOLLAND JF, FREI III E, BAST RCJR, KUFEL DW, MORTON DL, WEICHSELBAUM RR. *Cancer medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; 1706-1774.
 14. FREI III E. Pharmacologic strategies for high-dose chemotherapy In: ARMITAGE JO, ANTMAN KH. *High-dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. Baltimore, Williams & Wilkins. 1995; 3-16.
 15. GIANNI AM, SIENA S, BREGNI M et al. Growth factor supported high dose sequential (hds) adjuvant chemotherapy in breast cancer with > 10 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11.
 16. GREENBERG PA, HORTOBAGYI GN, SMITH TL, ZIEGLER LD, FRYE DK, BUZDAR AU. Long term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197-2205.
 17. HANANIA EG, FU S, ZU Z, HEGEWISCH-BECKER S et al. Chemotherapy resistance to taxol in clonogenic progenitor cells following transduction of CD selected marrow and peripheral blood cells with a retrovirus that contains the MDR-1 chemotherapy resistance gene. *Gene Ther* 1995; 2(4): 285-294.
 18. HASKELL CM, LOWITZ BB, CASCIATO DA. Breast cancer. In: CASCIATO DA, LOWITZ BB. *Manual of Clinical Oncology*. Boston: Little, Brown & Co 1988; 150-165.
 19. HILLNER BE, SMITH TJ. Efficacy and cost-effectiveness of autologous bone marrow transplantation in metastatic breast cancer. Estimates using decision analysis while awaiting clinical trial results. *JAMA* 1992; 267: 2055-2061.
 20. JONES RB, SHPALL EJ, ROSS M, BAST R, AFFRONTI M, PETERS WP. AFM induction chemotherapy followed by intensive alkylating consolidation followed with autologous bone marrow support (ABMS) for advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 9.
 21. KANZ L, BRUGGER W, MERTELSMAN R. Hematopoietic growth factors and peripheral blood stem cells as supportive agents in dose intensification. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 23-26.
 22. KENNEDY MJ, BEVERIDGE RA, ROWLEY SD, GORDON GB, ABELOFF MD, DAVIDSON NE. High-dose chemotherapy with reinfusion of purged autologous bone marrow following dose-intensive induction as initial therapy for metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 920-926.
 23. KESSINGER A. Reestablishing hematopoiesis after dose-intensive therapy with peripheral stem cells. In: Armitage JO, Antman KH. *High-dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. Baltimore, Williams & Wilkins 1995; 196-210.
 24. KIEM HP, VAN KALLE C, SCHURENING F, STARB R. Gene therapy and bone marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 1995; 7(2): 107-14.
 25. KRITZ A, CROWN JP, MOTZER RJ et al. Beneficial impact of peripheral blood progenitor cells in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. A randomized trial. *Cancer* 1993; 71: 2515-2521.
 26. LIVINGSTON R, COLLINS C, WILLIAMS M, THOMPSON T, RIVKIN S. High-dose cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (CEP) consolidation for stage IV breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 58.
 27. LOPRINZI CL, BRAICH TA. Breast cancer: systemic treatment. In: BRAIN MC, CARBONE PP. *Current therapy in Hematology-Oncology*. Saint Louis: B.C. Decker, 1992. 221-225.
 28. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CâNCER. *O problema do Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro. 1995.
 29. MOSS TJ, SANDERS DG, LASKY LC, BOSTROM B. Contamination of peripheral blood stem cell harvests by circulating neuroblastoma cells. *Blood* 1990; 76: 1879-1883.
 30. PERRY J, CRUZ J, HOPKINS E, NEIJSTROM H, MUSS D, HURD D. High dose cyclophosphamide thiotepa and carboplatin (CTCb) with autologous stem cell transplantation (ASCT) for poor prognosis breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 93.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio
Alameda Casa Branca, 1111/802
01408-001 - São Paulo - SP