

139

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

DEPARTAMENTO MATERNO INFANTIL

Um estudo com o uso de Vincristina, Ciclofosfamida, Methotrexate, 5-Fluorouracil e Prednisona no Tratamento do Câncer de Mama Avançado Hormônio Resistente.

- Avaliação Inicial -

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado pelas alunas:

- ✓ - Dely Cristina Martins \*\*
- Mônica Elizabeth Stramare \*\*
- Rejane Mattar \*\*

\* Trabalho realizado no Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Governador Celso Ramos.

\*\* Estagiárias do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Governador Celso Ramos.

Florianópolis - junho - 1980

## Í N D I C E

I	-	INTRODUÇÃO .....	01
II	-	MATERIAL E MÉTODOS .....	03
III	-	RESULTADOS .....	10
IV	-	DISCUSSÃO .....	16
V	-	RESUMO .....	19
VI	-	SUMMARY .....	20
VII	-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	21

## I - INTRODUÇÃO

A partir dos resultados obtidos por Greenspan<sup>1,2,3</sup> em 1966 e posteriormente por Cooper<sup>1</sup> em 1969, com o emprego da quimioterapia combinada, no tratamento do câncer de mama avançado, múltiplos esquemas terapêuticos têm sido propostos. Tais esquemas, são usualmente elaborados a partir de drogas que demonstraram uma maior eficácia quando utilizadas isoladamente, tais como: Vincristina (21% de resposta), fluorouracil (23%), ciclofosfamida (24%), methotrexate (7%) e prednisona (6%)<sup>4</sup>.

Alguns fatores que influenciam o prognóstico como: idade, estado hormonal, número e locais de metástase, duração do intervalo livre de doença após o tratamento inicial e a duração da resposta ao tratamento paliativo, devem ser considerados quando da avaliação das respostas obtidas com a terapêutica. A presença de metástases para o sistema nervoso central, fígado e peritônio enquadram as pacientes em um grupo de pior prognóstico, com uma sobrevivência média de 6 meses<sup>5</sup>, havendo também uma relação com o grau de agressividade do tumor.

Diversas associações de drogas têm sido apresentadas para o tratamento do câncer de mama avançado e apesar dos bons resultados obtidos, nenhuma foi considerada a ideal. O emprego combinado de ciclofosfamida, methotrexate, fluorouracil, vincristina e prednisona, tem sido descrito por vários autores<sup>6,7,8,9</sup>, com respostas completas entre 7% e 11% e respostas parciais variando de 42% a 46%. Estas drogas aparentemente não apresentam resistência cruzada<sup>9</sup>.

O "Southeastern Cancer Study Group"<sup>10</sup>, avaliou dois esquemas terapêuticos com as drogas mencionadas, um semelhante ao de Cooper (semanal), e o outro a cada três semanas. A resposta foi maior no primeiro grupo (46%) que no segundo (27%), embora o período de controle da doença (média de 18 semanas), a duração da resposta (média de 24 semanas) e a sobrevivência (média de 48 semanas) mostraram ser similares. Todavia, a toxicida

de do esquema semanal foi significativamente maior.

Nosso estudo visa a uma avaliação inicial dos resultados obtidos com o uso de vincristina, methotrexate, fluorouracil, ciclofosfamida e prednisona administrados conforme o protocolo proposto neste estudo em pacientes com câncer de mama avançado e hormônio resistente.

## II - MATERIAL E MÉTODOS

Foi estabelecido, a partir de maio de 1978, no Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Governador Celso Ramos para o tratamento do carcinoma de mama avançado e hormônio resistente, um protocolo utilizando a associação de methotrexate, ciclofosfamida, 5-fluorouracil, vincristina e prednisona.

Neste protocolo os critérios de seleção, seguimento, avaliação, definição de resposta e exclusão dos pacientes foram baseados no projeto da União Internacional Contra o Câncer, para avaliação da terapêutica no câncer de mama avançado<sup>1</sup>.

### 1 - Critérios de elegibilidade:

- 1.1 - Confirmação anátomo-patológica de carcinoma de mama.
- 1.2 - Qualquer extensão ou padrão de recidiva, ou qualquer extensão ou padrão de doença metastática, surgida em paciente não tratado ou previamente tratado pela cirurgia e/ou pela radioterapia, comprovadamente hormônio resistente, excluída a extensão da doença para o sistema nervoso central.
- 1.3 - Foram considerados hormônio resistentes os casos já tratados durante quatro semanas com anti-estrogênico (tamoxifen), e que não obtiveram resposta terapêutica.
- 1.4 - Todas as pacientes deveriam ter doença mensurável diretamente e/ou por estudo radiológico.
- 1.5 - A leucometria inicial deveria ser de, no mínimo, 3000/mm<sup>3</sup> com pelo menos 1000 polimorfonucleares/mm<sup>3</sup> e plaquetometria de 100.000/mm<sup>3</sup> ou superior.
- 1.6 - Nenhum tratamento com drogas antineoplásicas poderia ter sido feito nas seis semanas anteriores, ao tratamento

proposto nesse protocolo.

- 1.7 - Os pacientes com mais de 65 anos deveriam ser avaliados cuidadosamente e as doses ajustadas desde o início do tratamento.
- 1.8 - A presença de diabetes mellitus foi contra indicação relativa, devendo-se verificar se a neoplasia superava em risco as complicações que pudessem ocorrer com o tratamento.

## 2 - Avaliação prévia:

- 2.1 - Anamnese cuidadosa, com atenção especial para dados do local, modo de início da doença, tratamentos prévios realizados e estado hormonal.
- 2.2 - Exame físico minucioso incluindo altura e peso.

A capacidade funcional foi avaliada segundo os critérios de Karnofsky. Lesões superficiais e palpáveis foram medidas diretamente em cm, em seus dois maiores eixos. Um cuidado especial foi dirigido aos tecidos e/ou órgãos onde poderiam ser aguardadas manifestações tóxicas ao tratamento.

- 2.3 - Os exames laboratoriais solicitados foram: hemograma, contagem direta de plaquetas, dosagem de glicose, uréia, ácido úrico, fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubinas, cálcio, clearance de creatinina, parasitológico de fezes e parcial de urina. Em casos de história familiar de diabetes mellitus, deveria ser solicitada curva glicêmica.
- 2.4 - Em pacientes com doença predominantemente óssea, deveria ser realizado mielograma para a avaliação da reserva medular.
- 2.5 - O estudo radiológico deveria incluir radiografia do tórax, esqueleto e tomografia panorâmica dos pulmões.
- 2.6 - Mapeamento ósseo e hepático

A administração das drogas deveria ser realizada a cada 14 dias, com vincristina (VCR) na dose de  $1.0 \text{ mg/m}^2$ , 5-fluorouracil (5-FU)  $500 \text{ mg/m}^2$ , methotrexate (MTX)  $40 \text{ mg/m}^2$ , ciclofosfamida (CTX)  $500 \text{ mg/m}^2$  no primeiro dia, e prednisona (PDN)  $15 \text{ mg/m}^2$  do primeiro ao décimo quarto dia.

A vincristina deveria ser utilizada na dose máxima de  $2,0 \text{ mg}$  por injeção. Pacientes com sessenta ou mais anos, tomariam 50% da dose, desde o início do tratamento.

O 5-fluorouracil e a ciclofosfamida deveriam ser empregados na dose máxima de  $1.000,0 \text{ mg}$  por injeção.

Em pacientes com sessenta ou mais anos e/ou com clearance de creatinina abaixo de  $75 \text{ ml/min}$ , o methotrexate foi administrado na dose de  $20,0 \text{ mg/m}^2$ .

A prednisona deveria ser empregada por via oral, diariamente, na dose máxima de  $30,0 \text{ mg/dia}$  sendo diminuída, assim que possível, para até  $10,0 \text{ mg/dia}$ .

Para que o tratamento pudesse ser considerado adequado, todos os pacientes deveriam receber pelo menos seis ciclos, só então poderiam ser considerados resistentes ao tratamento. Em caso de resposta, os pacientes deveriam ser tratados continuamente a cada quatorze dias, até a fase de doença não perceptível.

Os pacientes que obtivessem remissão completa deveriam ser submetidos a tratamento de manutenção, ou seja, um ciclo a cada trinta dias. E, em caso de recidiva, tentaria-se novamente o esquema a cada 14 dias.

### 3 - Avaliação durante o tratamento:

3.1 - Anamnese minuciosa e exame físico detalhado imediatamente antes de cada ciclo, com especial atenção para a toxicidade geral ao tratamento e neurológica pela vincristina.

3.2 - Realização de hemograma e contagem de plaquetas antes de

cada ciclo.

- 3.3 - De acordo com o caso, deveriam ser realizadas provas de função hepática e renal.
- 3.4 - Estudos radiológicos apropriados deveriam ser repetidos antes de cada tratamento, nos três primeiros ciclos e sempre antes de cada terceiro ciclo.

4 - Critérios para avaliação de toxicidade:

4.1 - Geral:

- Grau 1 - Leve.
- Grau 2 - Moderada.
- Grau 3 - Ameaça a vida, com possibilidade de recuperação do paciente.
- Grau 4 - Responsabilidade direta ou indireta pela morte do paciente.

4.2 - Hematológica:

GRAU	LEUCÓCITOS	PLAQUETAS
0	>4.000	>100.000
1	4.000 - 3.000	100.000 - 75.000
2	2.999 - 2.000	74.500 - 50.000
3	1.999 - 1.000	49.500 - 25.000
4	<1.000	< 25.000

4.3 - Neurológica:

- Grau 0 - Nenhuma
- Grau 1 - Leve: fraqueza muscular moderada, parestesia, mialgia, insônia ou constipação.
- Grau 2 - Moderada: marcha difícil, fraqueza muscular grave, dor abdominal, dor generalizada, atrofia moderada, confusão moderada.
- Grau 3 - Grave: incapacidade para andar, atrofia, psi-

... cose, alucinação, paralisia.

Grau 4 - Fatal.

5 - Definição das respostas ao tratamento:

5.1 - Regressão objetiva:

- Resposta completa: desaparecimento de todos sinais e sintomas relacionados à doença. No caso de metástases osteolíticas, demonstrar-se-ia radiologicamente a calcificação das mesmas.
- Resposta parcial: diminuição em 50% ou mais das lesões mensuráveis e a não ocorrência de nenhuma nova lesão.

5.2 - Estabilização: ausência de alterações nas lesões, diminuição em menos de 50% ou aumento menor de 25% nas lesões mensuráveis.

5.3 - Progressão da doença: desenvolvimento de algumas ou de todas as lesões e/ou o aparecimento de novas lesões.

6 - Critérios para a suspensão do tratamento:

6.1 - Recusa do paciente em prosseguir o tratamento proposto.

6.2 - Progressão da doença após seis ciclos de tratamento.

6.3 - Aparecimento de leucopenia e/ou plaquetopenia persistentes.

6.4 - Ocorrência de toxicidade aguda intolerável.

De acordo com os critérios exigidos foram incluídas neste estudo 8 pacientes, avaliadas até maio de 1980.

TABELA 1

## CARACTERÍSTICAS HORMONAIIS NAS PACIENTES EM ESTUDO

Nº CASO	IDADE	MENARCA (IDADE)	MENOPAUSA PRÉ/PÓS	ANTICONCEP	GESTA/PARA	AMAMENTAÇÃO
1	49	14	PRÉ	NÃO	V/V	SIM
2	39	15	PÓS < 5	NÃO	V/V	SIM
3	69	13	PÓS > 5	NÃO	VII/VII	SIM
4	43	13	PRÉ	NÃO	IX/IV	SIM
5	64	15	PÓS > 5	NÃO	XIV/IX	SIM
6	61	12	PÓS > 5	NÃO	III/III	SIM
7	36	15	PRÉ	NÃO	0	NÃO
8	55	15	PÓS > 5	NÃO	XXI/XVI	NÃO

TABELA II

ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS PRÉVIOS AO TRATAMENTO  
QUIMIOTERÁPICO ANTIBLÁSTICO NAS PACIENTES EM ESTUDO

Nº CASO	D A T A S		LOCALIZAÇÃO	TAMANHO	COMPROMETI- MENTO CLÍN-I- CO AXILAR	TRATAMENTOS PRÉVIOS	INTERVALO LIVRE DE DOENÇA	METÁSTASES
	SINTOMA	DIAGNÓSTICO						
1	Jan/75	Maí/75	Central	3,0cm	Não	Mastectomia Radical	19 meses	Mediastinal Ossea, Hepática Pleural Medula Ossea
2	Jun/77	Jul/77	QIE Mama Direita	4,0cm	Não	Mastectomia Radical Alkeran R x t	2 meses	Pulmonar Hepática Recidiva Local Ossea
3	Fev/76	Jan/79	QII Mama Direita	5,0cm	Sim	Não	Não	Ossea
4	Jan/78	Jan/79	QSE Mama Direita	6,5x8,0cm	Sim	Não	Não	Hepática Ossea
5	Abr/76	Ago/76	QSE - QIE Mama Esquerda	3,0x4,0cm	Não	Mastectomia Radical	36 meses	Linfonodo Peribronquico
6	71	Fev/73	QSE Mama Esquerda	3,0cm	Não	Mastectomia Radical R x t	60 meses	Ossea Pleural
7	Fev/77	Dez/78	QSE Mama Direita	Difuso	Não	Mastectomia Radial R x t	5 meses	Ossea Hepática
8	Dez/78	Maí/79	QSI Mama Esquerda	5,0cm	Sim	Não	Não	Ossea

QIE - Quadrante Inferior Externo  
 QII - Quadrante Inferior Interno  
 QSE - Quadrante Superior Externo  
 QSI - Quadrante Superior Interno

### III - RESULTADOS

Caso 1 - Iniciou quimioterapia antitumoral em 25.05.78, com dor torácica à esquerda e dores ósseas em membros inferiores. Ao exame físico apresentava uma hepatomegalia de 26 cm com características neoplásicas. O exame radiológico do tórax mostrava adenomegalias interlobar direita e da veia ázigos e derrame pleural, lesões osteolíticas em arcos costais e no exame radiológico de bacia, lesões osteolíticas em ísquio. Cintigrafia hepática com aumento de área hepática e áreas frias nos lobos direitos e esquerdo, e cintigrafia óssea com captação anormal ao nível da articulação úmero-clavicular, côndilo de fêmur esquerdo e bacia com diversas áreas hipocaptantes. Fosfatase alcalina de 72.5 UI, transaminase glutâmico pirúvica 43 UK e transaminase glutâmico oxalacética 104 UK. O mielograma demonstrava invasão medular. Apresentava grave infecção respiratória e insuficiência renal funcional. Foi medicada com antibióticos e sintomáticos, sendo que as doses das drogas antitumorais foram ajustadas conforme o protocolo. Na ocasião apresentou toxicidade hematológica grau 2. Houve melhora do quadro clínico e após cinco ciclos de quimioterapia antitumoral a hepatomegalia foi de 11.5 cm, cintigrafia hepática com diminuição das áreas frias em 20%. As radiografias do esqueleto mostraram padrão lítico quase completamente tumoral, refazendo-se a estrutura óssea dos arcos costais e ísquio. Em 01 de novembro de 1978 passou a receber quimioterapia antitumoral de 28 em 28 dias, por estarem as provas de função hepática e a radiologia normais. Após dois ciclos começou a apresentar aumento do fígado e alteração nas provas de função hepática, com fosfatase alcalina de 235.0 UI. Retornou para o esquema de 14 em 14 dias. Houve redução do tamanho do fígado e as provas de função hepática retornaram à normalidade. Por ocasião do 16º ciclo apresentou toxicidade neurológica grau 1, nos três ciclos subsequentes esta toxicidade aumentou para grau 2, sendo suspensa a vincristi-

na. No 20º ciclo começou apresentar sinais de evolução da doença, com aumento hepático, ascite e toxicidade hematológica grau 1, não havendo condições de prosseguir-se o tratamento antitumoral. Durante o tratamento verificaram-se também mucosite e queda de cabelo. Foi a óbito em 05.11.79.

Caso 2 - Por ocasião do início da quimioterapia antitumoral em 13.04.79 apresentava metástases cutâneas no plastrão mamário e na mama contralateral, hepática e múltiplos nódulos pulmonares. As provas de função hepática mostravam-se alteradas com: fosfatase alcalina de 226.4 UI, transaminase glutâmico pirúvia de 146.0 UK, glutâmico oxalacética de 209.0 UK, bilirrubina total de 16.3 mg/100 ml, direta de 12.1 mg/100 ml e indireta de 4.2 mg/100 ml. A toxicidade geral neste ciclo foi grau 2 e a hematológica grau 1. No ciclo seguinte, repetiu a toxicidade geral grau 2 e a hematológica foi grau 3. Em ambos os ciclos não apresentou toxicidade neurológica. A avaliação radiológica em 13.05.79, mostrou uma diminuição dos nódulos pulmonares, presença de derrame pleural bilateral pequeno e aumento do tecido intersticial em ambos os pulmões. As provas de função hepática, nessa ocasião, apresentaram fosfatase alcalina de 198.0 UI, transaminase glutâmico pirúvia de 79.0 UK e glutâmico oxalacética de 118.0 UK, bilirrubina total de 7.7 mg/100 ml, direta de 5.4 mg/100 ml, e indireta de 2.3 mg/100 ml. No 3º ciclo, a dose de metotrexate foi diminuída devido a ocorrência de insuficiência renal (clearance de creatinina corrigida de 76.5 ml/min). A toxicidade geral foi grau 2, a hematológica grau 4, e a neurológica grau 3. A paciente foi a óbito em 30.05.79.

Caso 3 - Por ocasião do início da quimioterapia antitumoral em 10.04.79, apresentava nódulo ocupando QSE e QII de mama direita, duro, fixo à pele com 5.0 x 6.0 cm de diâmetro, e gânglio axilar direito com 1.5 cm duro, móvel e indolor. O estudo radiológico demonstrava a presença de lesão osteolítica destruindo o pedículo

direito da 5<sup>a</sup> vértebra lombar (L5) e a cintigrafia óssea um aumento da captação em arco costal direito, primeira vértebra sacra e ilíaco direito. No esquema terapêutico, não se incluiu a prednisona por ser a paciente portadora de glaucoma e úlcera péptica. Após o terceiro ciclo observou-se o desaparecimento do gânglio axilar e o nódulo mamário foi reduzido para 4.0 x 4.0 cm. As lesões ósseas permaneceram inalteradas. No 19º ciclo, a avaliação radiológica demonstrou um aumento da lesão osteolítica no pedículo de L5 e o aparecimento de lesão osteolítica na porção posterior do 3º arco costal. Em 06.02.80 o caso foi suspenso do protocolo por progressão da doença. Durante o tratamento apresentou toxicidade geral grau 1, queda de cabelo e ausência de toxicidade hematológica e neurológica.

Caso 4 - Iniciou quimioterapia antitumoral em 26.04.79. Apresentava na ocasião dor lombociática esquerda e em arcos costais direitos. Ao exame físico evidenciava-se no QSE da mama direita, tumor de 6.5 x 8.0 cm de diâmetro, duro, irregular, com retração do mamilo e pele em casca de laranja; gânglios axilares confluentes com 3.0 cm; hepatometria de 23.0 cm, com características neoplásicas; ascite (diâmetro abdominal de 123.0 cm). Fosfatase alcalina de 103.0 UI, transaminase glutâmico pirúvica de 52.0 UK e glutâmico oxalacética de 33.5 UK. A radiografia de tórax mostrava um derrame pleural bilateral pequeno e o exame radiológico de esqueleto lesões osteolíticas em arcos costais bilateralmente, ilíaco esquerdo, ísquios, fêmures e crânio. Cintigrafia hepática (totalmente alterada) e óssea mostravam metástases. Após quatro ciclos de quimioterapia antitumoral apresentou tumor mamário com 4.0 x 5.0 cm, gânglios axilares de 0.5 cm e diâmetro abdominal de 91.0 cm, hepatometria com 18.0 cm. Fosfatase alcalina de 46.0 UI e transaminases normais. As radiografias de tórax e de esqueleto permaneciam com as mesmas alterações. Houve acentuada me-

lhora do estado geral. No 10º ciclo, novo estudo radiológico mostrou desaparecimento do derrame pleural, o esqueleto apresentou apenas esclerose óssea, sem evidência de lesão metastática e o mapeamento hepático mostrou nítida redução das áreas frias em relação ao exame anterior. Na ocasião do 16º ciclo a paciente apresentou-se sem queixas, excelente estado geral, não sendo possível delimitar o tumor mamário, notou-se apenas uma área de maior consistência local, não se palpavam gânglios axilares, ou evidenciou-se ascite, e a hepatimetria foi normal. Em relação aos exames laboratoriais e radiológicos, a única anormalidade foi uma lesão osteolítica em crânio, com 1.0 cm de diâmetro. Durante o tratamento a paciente apresentou toxicidade geral grau 1, ausência de toxicidade hematológica e neurológica. Apenas quando do primeiro ciclo apresentou mucosite e queda de cabelo. Em maio de 1980 a paciente prosegue o tratamento anti-blástico, nesta ocasião a lesão lítica em crânio mantém-se inalterada.

Caso 5 - Em 01.06.79 iniciou a terapêutica conforme o protocolo. Na ocasião apresentava-se com disfonia, disfagia dificuldade e tosse irritativa acompanhada de vômitos ao alimentar-se. O exame radiológico do esôfago demonstrava compressão extrínseca no terço médio do esôfago superior e a endoscopia digestiva alta, uma estenose de esôfago superior, devido à compressão extrínseca por aumento ganglionar. Todos os demais exames realizados foram normais. Realizou nove ciclos de quimioterapia anti-blástica, com melhora clínica, havendo redução da compressão extrínseca do esôfago em 20%, pelo controle radiológico. No nono ciclo o caso foi suspenso do protocolo por a paciente ter-se recusado à toracotomia para comprovação histológica. A toxicidade geral apresentada durante o tratamento foi grau 1 e houve queda de cabelo moderada e ausência de toxicidades hematológica e neurológica.

Caso 6 - Iniciou a quimioterapia antitumoral em 06.06.79. Na ocasião queixava-se de dor em hemitórax esquerdo e dispnéia. Evidenciava-se um derrame pleural à esquerda, no qual a pesquisa de células neoplásicas foi positiva. O exame radiológico de esqueleto demonstrava lesão osteolítica e fratura no 8º arco costal esquerdo, sendo que na cintigrafia óssea ficou demonstrada a lesão em arco costal e a nível das 6ª e 7ª vértebras torácicas. Em 28.11.79 a avaliação radiológica foi normal, com desaparecimento do derrame pleural e das lesões osteolíticas, sendo que a cintigrafia óssea ainda demonstrava as alterações já citadas. A partir de 07.02.80, passou para o esquema de 28 em 28 dias, pois apresentava apenas hipercaptação em ilíaco esquerdo e 7ª e 8ª vértebras torácicas esquerdas, não havendo correspondência clínica pois a paciente não referia dor. Em 01.04.80 a paciente apresentou-se sem queixas e sem outras anormalidades aos exames físicos, radiológicos e laboratoriais. Em 29.05.80, ao exame radiológico evidenciou-se lesão osteolítica no 8º arco costal esquerdo, sendo que a paciente deverá voltar ao esquema de 14 em 14 dias na tentativa de conseguir-se a permanência da resposta obtida. Apresentou durante o tratamento toxicidade geral grau 1, queda de cabelo discreta e ausência de toxicidades hematológica e neurológica.

Caso 7 - Iniciou o protocolo em 01.06.79 com metástases ósseas em vértebras cervicais, torácicas e lombares, cêndilo de fêmur esquerdo, ilíaco esquerdo e direito e hepática. A avaliação laboratorial demonstrou fosfatase alcalina de 42.5 UI, transaminase glutâmica pirúvica de 150.0 UK, glutâmico oxalacética de 101.0 UK. Apresentou toxicidade geral moderada, hematológica grau 4, neurológica grau 2 e mucosite. Houve desenvolvimento de ascite e piora do estado geral, com a paciente indo a óbito em 15.06.79.

Caso 8 - Iniciou a quimioterapia antitumoral em 12.07.79. A pa

ciente apresentava nódulo com 3.0 x 3.5 cm em QSI de mama esquerda e metástases ósseas em crânio, ísquio, bacia fêmures direito e esquerdo e arcos costais bilaterais. O mielograma evidenciava metástase de carcinoma em medula óssea. A toxicidade geral foi grau 1 e não ocorreram toxicidades hematológica e neurológica. Após o 6º ciclo, a avaliação radiológica demonstrou aumento das lesões ósseas, já descritas, e o aparecimento de lesão osteolítica na 3ª vértebra lombar. O caso foi suspenso do protocolo, por progressão da doença, em 02.09.79.

#### IV - DISCUSSÃO

Para o carcinoma de mama, são vários os fatores que influenciam o prognóstico e a resposta às drogas antitumoral utilizadas<sup>11</sup>. Entre os relacionados como bem estabelecidos, citam-se: o tamanho do tumor<sup>12,13,14</sup>, presença ou ausência de linfonodos axilares palpáveis<sup>12</sup> e o número daqueles que estão comprometidos histologicamente<sup>15</sup>, presença de metástases à distância<sup>12</sup>, principalmente hepática, pulmonar e cerebral e velocidade do crescimento tumoral<sup>16,17,18,19,20</sup>. Incluídos em um grupo com menor valor prognóstico estão: a idade do paciente por ocasião do diagnóstico<sup>21,22</sup>, estado hormonal<sup>21,22</sup> e período de evolução da doença até o diagnóstico<sup>23,24</sup>.

A avaliação do comprometimento axilar, nas pacientes em estudo, foi apenas clínica. Tal fato, deveu-se à impossibilidade de obter-se, em algumas pacientes, informações a respeito do número de linfonodos comprometidos histologicamente por ocasião da mastectomia radical e por algumas não terem realizado tal cirurgia. Portanto, este dado não pôde ser valorizado, pois uma avaliação clínica minuciosa da axila evidencia apenas dois terços dos linfonodos que apresentam envolvimento histológico; um terço das pacientes sem linfonodos palpáveis os apresentam comprometidos histologicamente<sup>25</sup>.

Do presente estudo, foram excluídos da avaliação da resposta terapêutica os casos 2 e 7, por terem ido a óbito antes de completarem seis ciclos. Nestes casos situavam-se pacientes jovens, com atividade estrogênica, história de evolução rápida da doença e massa tumoral volumosa. Ambas realizaram mastectomia radical seguida de radioterapia loco-regional e apresentaram um curto intervalo livre de doença. Tais dados caracterizam acentuada agressividade neoplásica, que as enquadravam como de pior prognóstico. A paciente do caso 2 apresentou também recidiva local. Desde 1948, vem sendo demonstrado repetidamente que a adição da radioterapia a qualquer procedimento cirúrgico resulta em

menor recidiva loco-regional. Entretanto, não tem sido demonstrado que o controle local não possa ser obtido realizando-se a radioterapia imediatamente após a recidiva local<sup>26,27,28</sup>. Apesar das controvérsias existentes em relação ao uso da radioterapia para o controle da recidiva local, nenhuma vantagem tem sido demonstrada no prolongamento da sobrevida<sup>29</sup>.

No caso 8, observou-se uma progressão da doença, sendo que poderíamos enquadrá-lo na faixa de 25 a 50% daqueles que não respondem à terapêutica antitumoral<sup>9</sup>, devido talvez às características citadas anteriormente.

O caso 5 foi enquadrado como estabilização da doença e permanece assim há 12 meses, tal resposta é esperada em 26% dos casos, com uma duração média de 6 meses, de acordo com descrição prévia na literatura<sup>5</sup>.

Resposta parcial foi obtida nos casos 1, 3 e 4. No 1, observou-se uma sobrevida de 54 meses após o diagnóstico da doença. A duração da resposta à quimioterapia antitumoral foi de 15 meses. No 3, a duração da resposta foi de 11 meses e o 4 permanece em resposta parcial já há 13 meses. A paciente do caso 3 foi excluída do protocolo, entretanto, houve progressão apenas das lesões ósseas. O caso 4, permanece em tratamento antitumoral em ótimas condições gerais. Considerando-se a evolução clínica destas pacientes, a resposta terapêutica pode ser considerada excelente, com uma duração da resposta e da sobrevida, após o início da quimioterapia antitumoral, superior à média descrita de 8 a 10 e 14 a 18 meses respectivamente<sup>9</sup>.

Somente o caso 6 apresentou resposta completa à terapêutica, por um período de 3 meses, que foi menor que a média de 8 meses relatada na literatura<sup>5</sup>. Contudo, a duração da resposta (10 meses) corresponde a média descrita de 6 meses<sup>9</sup>. A paciente permanece em condições de vida normais.

Na revisão da literatura, os resultados avaliáveis em relação à resposta à quimioterapia antitumoral, relacionando-a a características clínicas específicas são limitadas, mas há certa evidência de que as pacientes que respondem à

quimioterapia antitumoral são um grupo diferente daquelas que respondem à hormonioterapia<sup>9</sup>. Apesar das pacientes na pré-menopausa responderem à quimioterapia mais frequentemente que aquelas na pós-menopausa, as que previamente responderam ao tratamento hormonal, têm uma maior probabilidade de responderem à quimioterapia do que as consideradas hormônio resistentes<sup>30,31,32,33</sup>. A relação entre o estado hormonal e a resposta à terapêutica antitumoral é discutível, desde que resultados conflitantes têm sido descritos.

A toxicidade à terapêutica antitumoral no esquema proposto, traduziu-se por alterações hematológicas graves somente no caso 2. Manifestações neurológicas, de moderada a graves, atribuídas ao uso da vincristina<sup>34,35</sup>, ocorreram nos casos 1, 2 e 7. Nestes, as pacientes apresentavam-se em fase terminal da doença.

A rigidez dos parâmetros utilizados na seleção das pacientes, limitou a um pequeno número os casos incluídos no período em estudo. Este número reduzido, associado ao curto intervalo de tempo pelo qual as pacientes foram acompanhadas dificulta uma análise real quanto à eficácia da terapêutica proposta.

Acreditamos que somente um maior número de casos e um período de acompanhamento mais prolongado, permitir-nos-ia uma perfeita avaliação do uso da vincristina, ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil e prednisona para a terapêutica do carcinoma da mama avançado e hormônio resistente. Entretanto, este protocolo continua em andamento, sendo que posteriormente serão publicados os resultados com o total de casos avaliados.

V - RESUMO

Os autores realizam uma avaliação inicial do protocolo proposto pelo Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Governador Celso Ramos, para pacientes com carcinoma de mama avançado e hormônio resistente, com ciclofosfamida, vincristina, methotrexate, fluorouracil e prednisona. Entre maio de 1978 e maio de 1980, foram incluídas oito pacientes e avaliadas prospectivamente. Obtiveram resposta cinco pacientes, sendo que uma paciente obteve resposta completa, com três meses de duração, resposta parcial foi obtida por três pacientes. Não respondeu ao tratamento antitumoral uma paciente após seis ciclos de quimioterapia. O protocolo continua em andamento e posteriormente serão publicados os resultados finais com o total dos casos analisados.

VI - SUMMARY

The authors make an initial evaluation for patients with advanced breast cancer and do not have a response to hormone therapy. The trial consisted of cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, fluorouracil, and prednisone, in the Clinical Oncology Service of the Governador Celso Ramos Hospital, Florianópolis. Between may 1978 and may 1980, eight patients were treated with this trial and they were prospectively evaluated. Five patients had a response, one patient had a complete response with a duration of the response of three months, three patients had a partial response, one patient did not have a response to antineoplastic chemotherapy after six courses. This trial continues and sooner the results of the whole cases will be reported.

VII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - GREENSPAN, E.M. et al. Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolite, methotrexate, and alkylating agent, thio-tepa. *Jmt. Sinai Hosp.*, 30: 246-267, 1963.
- 2 - GREENSPAN, E.M. Combination cyto-toxic chemotherapy in advanced disseminated breast cancer. *Mt. Sinai J. Med-NY.*, 33: 1-27, 1966.
- 3 - SMALLEY, R.V. et al. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer. *Cancer*, 40: 526-632, 1977.
- 4 - COOPER, R.G. Combination chemotherapy in hormone-resistant breast cancer. *Proc. AACR*, 10: 15, 1969.
- 5 - GREECH, R.H. et al. An effective low dose intermittent cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil treatment regimen for metastatic breast cancer. *Cancer*, 35: 1101-1107, 1975.
- 6 - BLUEMENSCHNEIN, R. et al. FAC chemotherapy for breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 15: 193, 1974.
- 7 - CANELLOS, G.P. et al. Cyclical combination chemotherapy for advanced breast carcinoma. *Br. Med. J.*, 1: 218, 1974.
- 8 - CARTER, S.K. Some thoughts on combination chemotherapy of breast cancer. In: STAGNET M. The design of clinical trials in cancer therapy. Futura, Ed. New York, p. 336 - 358, 1974.

- 9 - HENDERSON, C. & CANELLOS, G.P. Cancer of the breast. *The New Eng. J. Med.*, 302: 78-90, 1980.
- 10 - SMALLEY, R.V. et al. Combination versus sequential five-drug chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer Res.*, 36: 3911, 1976.
- 11 - HENDERSON, M.D. & CANELLOS, M.D. Cancer of the breast-The past decade I. *The New Eng J. Med.*, 302: 17-30, 1980.
- 12 - CUTLER, S.J., MYERS, M.H. Clinical classification of extent of disease in cancer of the breast. *J. Natl. Cancer Inst.*, 39: 193-207, 1967.
- 13 - DUNCAN, W., KERR, G.R. The curability of breast cancer. *Br. Med. J.*, 2: 781-783, 1976.
- 14 - FISHER, B. et al. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*, 24: 1071-1080, 1969.
- 15 - FISHER, B. et al. Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a co-operative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 140: 528-534, 1975.
- 16 - CHARLSON, M.E. & FEINSTEIN, A.R. The auxometric dimension: a new method for using rate of growth in prognostic staging of breast cancer. *JAMA*, 228: 180-185, 1974.
- 17 - HEUSER, L.; SPRATT, J.S.; POLK, H.C. Jr. Growth rates of primary breast cancers. *Cancer*, 43: 1888-1894, 1979.
- 18 - HUSAMA, S. et al. The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer*, 30: 594-599, 1972.
- 19 - PEARLMAN, A.W. Breast cancer-influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation: a study based on mastectomy scar recurrences. *Cancer*, 38: 1826-1833, 1976.

- 20 - PHILIPPE, E. & LE GAL, Y. Growth of seventy-eight recurrent mammary cancers: quantitative study. *Cancer*, 21: 461-467, 1968.
- 21 - CLEMMENSEN, J. Survival rates for pre and post-menopausal Danish women with mammary carcinoma. *Acta Radiol.* 16: 187-197, 1977.
- 22 - KLEINFELD, G.; HAAGENSEN, C.D.; COOLEY, E. Age and menstrual status as prognostic factors in carcinoma of the breast. *Ann. Surg.*, 157: 600-605, 1963.
- 23 - BLOOM, H.J.G. The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer: a study of cases followed for five to twenty years. *Br. J. Cancer*, 19: 228-262, 1965.
- 24 - ZELEN, M. A hypothesis for the natural time history of breast cancer. *Cancer Res.*, 28: 207-216, 1968.
- 25 - WALLACE, I.W.J. & CHAMPION, H.R. Axillary nodes in breast Cancer. *Lancet*, 1: 217-218, 1972.
- 26 - CHU, F.C.H. et al. Locally recurrent carcinoma of the breast: results of radiation therapy. *Cancer*, 27: 2677-2681, 1976.
- 27 - EASSON, E.C. Postoperative radiotherapy in breast cancer. In: FORREST A.P.M. & KUNKLER P.B. Prognostic factors in breast cancer: Edinburg, Ed. E. & S. Livingstone, p. 118.127, 1968.
- 28 - MADOC-JONES, H.; NELSON, A.J. III; MONTAGUE, E.D. Evaluation of the effectiveness of radiotherapy in the management of early nodal recurrences from adenocarcinoma of the breast. *Breast*, 2: 31-34, 1976.
- 29 - BRADY, L.W.; FLETCHER, G.H.; LEVIT, S.H. Cancer of the breast: the role of radiation after mastectomy. *Cancer*, 39: 2868-2874, 1977.

- 30 - AHMANN, D.L. et al. An analysis of a multiple drug program in the treatment of patients with advanced breast cancer utilizing 5-fluorouracil, cyclophosphamide, and prednisone with or without vincristine. *Cancer*, 36: 1925-1935, 1975.
- 31 - HENDERSON, M.D. et al. Response of patients with carcinoma of the breast to hormonal therapy and combination chemotherapy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 141: 232-234, 1975.
- 32 - ROSNER, D.; NEMOTO, T.; DAO, T.L. Combination chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, 8: 465-469, 1976.
- 33 - SWENERTON, K.D. et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res.*, 39: 1552-1562, 1979.
- 34 - BRODER, L.E. & TORMEY, D.C. Combination chemotherapy of carcinoma of the breast. *Cancer treat. Rev.*, 1: 183-203, 1974.
- 35 - MUSS, H.B. et al. Combination chemotherapy in advanced breast cancer: a randomized trial comparing a three VS a five-drug program. *Arch. Intern Med.*, 137: 1711-1714, 1977.

**TCC  
UFSC  
TO  
0119**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0119

Autor: Martins, Dely Cris

Título: Um estudo com o uso de Vincristi



972802868

Ac. 254254

Ex.1 UFSC BSCCSM