

# Quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado: Estudo comparativo entre dois esquemas terapêuticos com intensificação de doses

## *Primary chemotherapy in locally advanced breast cancer: Comparative trial of two regimens with dose intensification*

Maurício Magalhães Costa<sup>1</sup>, Jesus Cardenas<sup>2</sup>, Aura Erazo<sup>3</sup>, Cacilda Furtado<sup>4</sup>, Roberto Calmon<sup>5</sup>, Jacir Luiz Balen<sup>6</sup>

### Resumo

Realizou-se um estudo clínico prospectivo, fase III, multicêntrico, aberto, aleatório e comparativo. Foram avaliadas 60 pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, estágio IIIA, divididas em dois grupos. As pacientes foram submetidas à quimioterapia primária, com ou sem intensificação de dose, por quatro ciclos, e à cirurgia.

Utilizou-se o protocolo FEC 50 no Grupo A (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>) e o FEC 100 no Grupo B (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>).

Foram analisados, durante a quimioterapia, o estado geral, variação ponderal, alopecia, alterações digestivas, hematológicas e cardiotoxicidade. Após a quimioterapia avaliou-se a resposta tumoral clínica e, na peça cirúrgica, a resposta anatomopatológica.

A resposta clínica objetiva (resposta completa e resposta parcial) nos grupos A e B foi 93% e 96%, respectivamente. Os resultados foram similares, porém no Grupo B houve um percentual maior de respostas clínicas completas.

Avaliou-se a doença residual no sítio primário e nos linfonodos axilares. No Grupo A houve 4 (13%) casos de resposta anatomopatológica completa, 12 (40%) de tumor residual microscópico e 14 (47%) de tumor macroscópico. No Grupo B ocorreram 10 (33%) casos de resposta anatomopatológica completa, sete (23%) de tumor residual microscópico e 13 (44%) de tumor macroscópico.

Concluiu-se que a quimioterapia primária proporcionou resposta clínica e anatomopatológica maior no grupo com intensificação de dose. A toxicidade, tolerável e reversível, foi mais acentuada no grupo de altas doses.

**Palavras-chave:** câncer de mama localmente avançado; quimioterapia primária; intensificação de dose

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ.

Trabalho laureado pela Academia Nacional de Medicina com o Prêmio Mme. Durocher 1997.

1 - Doutor em Ginecologia pela UFRJ. Responsável pelo Setor de Oncologia Ginecológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ; 2 - Serviço de Oncologia Clínica - Colima - México; 3 - Serviço de Oncologia Clínica - Universidade do México; 4 - Centro de Pesquisas em Oncologia - Santa Catarina; 5 - Chefe do Serviço de Oncologia Clínica - HUCFF-UFRJ; 6 - Professor Adjunto e Doutor em Ginecologia - UFRJ. Responsável pelo Setor de Mastologia - IG-UFRJ.

Endereço para correspondência: Maurício Magalhães Costa - Centro Médico Sorocaba - Rua Sorocaba, 464/401 - 22271-110 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ

### **Abstract**

*A prospective clinical trial, phase III, multicentric, open, comparative and randomized, was performed. Sixty patients with locally advanced breast cancer, stage IIIA, were divided in two groups and submitted to primary chemotherapy, with and without intensification of doses, for 4 cycles and surgery.*

*It has been used regimen FEC 50 in arm A (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) and FEC 100 in arm B (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>).*

*It has been cyclically analyzed: the performance status, weight change, hair loss, digestive and hematologic disorders and cardiotoxicity. After the primary chemotherapy, the clinical objective response rate and pathological response in the surgical specimens were evaluated.*

*The clinical response (complete + partial response) was 93% in arm A and 96% in arm B. There was a higher proportion of complete responses in arm B.*

*The residual tumor was analyzed in the surgical specimens. In arm A there were 4 (13%) complete pathological responses, 12 (40%) microscopic residual tumor and 14 (47%) macroscopic. In arm B there were 10 (33%) complete pathological responses, 7 (23%) microscopic residual tumor and 13 (44%) macroscopic.*

*It has been concluded that the primary chemotherapy with intensification of doses promoted higher clinical objective and pathological response rates. The toxicity, reversible and tolerable, was more intense in the arm of high doses.*

**Key words:** *locally advanced breast cancer; primary chemotherapy; dose intensification*

### **Introdução**

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres dos países desenvolvidos, representando aproximadamente 32% dos casos de cânceres femininos nos EUA, com uma estimativa de 184.000 novos casos por ano<sup>(2)</sup>. Essa alta incidência também tem sido demonstrada em alguns países da América Latina. No Brasil corresponde a 15,1% dos casos de cânceres femininos e estimou-se 28.310 novos casos em 1997<sup>(5)</sup>.

O câncer de mama pode se apresentar de várias formas, desde lesões subclínicas até tumores localmente avançados ou metastáticos. A taxa de sobrevida em cinco anos, considerando todos os estádios, é de 83%. Essa taxa varia de maneira inversamente proporcional à extensão da doença. Nas lesões iniciais é 96%, regionais 75% e nas avançadas 20%<sup>(2)</sup>.

O câncer de mama localmente avançado (CMLA) ou em estágio III é uma forma de apresentação da doença em que encontramos tumores volumosos, geralmente maiores que 5 cm, envolvimento extenso dos linfonodos regionais, comprometimento direto da pele ou da parede torácica e sem metástases à distân-

cia<sup>(3,4)</sup>. Nos países desenvolvidos, 10% a 15% dos casos de câncer de mama são diagnosticados nessa forma<sup>(2)</sup>. No Brasil, 40% das pacientes registradas nos centros hospitalares de câncer apresentam-se no estágio III da doença<sup>(5, 31)</sup>.

No câncer de mama localmente avançado há uma alta incidência de metástases subseqüentes, atingindo quase 70% das pacientes. A maioria das pacientes tratadas, com cirurgia ou radioterapia apresenta curto intervalo livre de doença e sobrevida (20%)<sup>(8)</sup>.

Desde 1970, a terapêutica combinada de cirurgia, radioterapia e quimioterapia anti-neoplásica vem sendo empregada nas pacientes com câncer de mama<sup>(10)</sup>. Nos CMLA a estratégia geralmente recomendada é a quimioterapia primária (QP), seguida de cirurgia, radioterapia, ou ambas, e terapia sistêmica adjuvante. Sessenta a noventa por cento das pacientes respondem com mais de 50% de redução tumoral, e 10% a 20% têm remissão clínica completa<sup>(4)</sup>. Aproximadamente 70% têm regressão no estadiamento<sup>(4)</sup>. Hortobagyi<sup>(16)</sup> e Bonadonna<sup>(4)</sup> demonstraram que a resposta clínica e anatomopatológica à quimioterapia primária é o principal fator

prognóstico para os casos de CMLA e deve orientar a terapia sistêmica adjuvante.

O emprego da quimioterapia primária ou pré-operatória oferece um excelente modelo biológico para avaliar a sensibilidade do tumor primário à terapia sistêmica<sup>(6)</sup>. Do ponto de vista clínico, isto oferece uma possibilidade de se utilizar drogas com base na resposta *in vivo*. Paralelamente, a quimioterapia precoce age em eventuais micrometástases, o que diminui a possibilidade de resistência a múltiplas drogas e proporciona melhores condições de operabilidade<sup>(10)</sup>.

Vários esquemas de poliquimioterapia foram utilizados em pacientes portadoras de CMLA. As combinações com antraciclina, geralmente associadas a agente alquilante e antimetabólito, mostraram-se as mais úteis devido à rápida redução tumoral. Os principais fatores limitantes têm sido a toxicidade cardíaca e hematológica<sup>(11)</sup>.

O desenvolvimento de drogas ativas e menos tóxicas tem permitido a utilização de quimioterapia com maior intensidade de dose. As altas doses determinam aumento nas taxas de resposta objetiva e remissão completa, causando efeitos colaterais toleráveis<sup>(17, 21, 23)</sup>.

A epirubicina é uma antraciclina de segunda geração que apresenta uma atividade antitumoral similar à doxorubicina, porém com menor toxicidade<sup>(13)</sup>. Estudos clínicos comparativos e *in vitro* demonstraram que a toxicidade hematológica da epirubicina é menor que a da doxorubicina em doses equimolares<sup>(24)</sup>, assim permitindo a administração de epirubicina em maiores doses. A cardiotoxicidade da doxorubicina é dose-cumulativa e tende a se manifestar após 550mg/m<sup>2</sup>; na epirubicina somente é observada após 1.000mg/m<sup>2</sup><sup>(8, 19)</sup>.

A dose convencional de epirubicina em esquemas combinados é 50 a 70mg/m<sup>2</sup>. O protocolo FEC tradicional prevê doses de 5-fluorouracil (500mg/m<sup>2</sup>), epirubicina (50mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamida (500mg/m<sup>2</sup>)<sup>(35)</sup>.

Recentemente, doses altas de epirubicina vêm sendo preconizadas em estudos pilotos com a finalidade de identificar a dose limite onde se consiga um efeito terapêutico máxi-

mo, com uma toxicidade tolerável, sem o uso de fatores de crescimento hematopoiético<sup>(48)</sup>. Os resultados iniciais têm indicado uma dose máxima, como agente único, de 120mg/m<sup>2</sup> cada três semanas. Em esquemas combinados, a dose máxima recomendada é 100mg/m<sup>2</sup> cada três semanas<sup>(35)</sup>.

A redução tumoral à quimioterapia primária é o principal fator prognóstico do câncer de mama localmente avançado, dentro de um enfoque terapêutico multidisciplinar<sup>(23)</sup>. Entendemos que é desejável o estabelecimento de um protocolo clínico que combine drogas sinérgicas em doses terapêuticas máximas que exerçam seu efeito com toxicidade tolerável e boa qualidade de vida.

A hipótese do estudo é que o aumento em 100% da dose de epirubicina, em um esquema convencional de quimioterapia primária, resultará em um maior número de respostas clínicas objetivas (completa e parcial) e respostas anatomopatológicas, dentro de uma toxicidade tolerável.

O presente estudo tem por objetivo comparar prospectivamente, em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado operável (IIIA), a eficácia de dois esquemas de quimioterapia primária com intensificação de doses, epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> versus 100 mg/m<sup>2</sup> associada a 5-fluorouracil e ciclofosfamida. A avaliação será baseada na resposta clínica objetiva, na resposta anatomopatológica da peça cirúrgica e na toxicidade.

## Materiais e métodos

### Descrição do estudo

No período de 1993 a 1996 foi realizado um estudo prospectivo, fase III, multicêntrico, aberto, aleatório e comparativo entre dois grupos paralelos de pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, estágio IIIA, submetidas a quimioterapia primária. O Grupo A recebeu quatro ciclos de quimioterapia com epirubicina em doses convencionais e o Grupo B epirubicina em altas doses, ambos em associação ao 5-FU e ciclofosfamida (FEC 50 e FEC 100). Posteriormente foram submetidas a tratamento cirúrgico. As pacientes foram tratadas nos Serviços de Ginecologia e Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Fi-

Iho - UFRJ, Centro de Pesquisas em Oncologia de Santa Catarina (CEPON), Centro Oncológico de Colima - México e Hospital Central 20 de Novembro - Cidade do México.

Depois de fornecerem consentimento informado, por escrito, de acordo com protocolo submetido às comissões de ética das instituições, foram incluídas pacientes que satisfizeram aos seguintes critérios:

1. diagnóstico cito/histopatológico de carcinoma ductal de mama
2. idade menor que 65 anos
3. nenhum tratamento prévio
4. estado geral, segundo avaliação Escala de Zubrod - ECOG 0,1 ou 2
5. tumor de mama estágio IIIA e maior que 5 cm (T3, N0-2, M0)
6. sem evidências clínicas, laboratoriais e por imagem de metástases a distância
7. ausência de alterações hematológicas, renais e hepáticas avaliadas pelos valores basais de hemoglobina > 10g/dl, leucócitos > 4.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas > 100.000/mm<sup>3</sup>, creatinina < 1,5 mg/dl e bilirrubina < 1,2 mg/dl
8. ausência de cardiopatia e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) maior que 50%
9. capacidade social e intelectual de seguir protocolo de tratamento

Todas as pacientes foram submetidas à avaliação clínica, laboratorial e por imagens. Foram informadas das etapas do tratamento e de seus efeitos colaterais. A avaliação inicial foi:

1. História clínica: avaliação do índice de Zubrod (ECOG)
2. Exame físico
3. Exames laboratoriais: hemograma, provas de função hepática e renal e E.A.S.

4. Inventário radiológico: mamografia, RX de tórax e esqueleto quando houver lesões suspeitas pela cintilografia óssea

5. Cintilografia óssea

6. Ultra-sonografia abdominal

7. Avaliação cardiológica: Eletrocardiograma, Fração de ejeção ventricular esquerda pela ecografia

Após a avaliação inicial e preenchimento dos critérios de inclusão, as pacientes foram inseridas, aleatoriamente, por ordem de chegada, em um dos dois grupos do estudo, A e B.

Esquemas de tratamento quimioterápico:

#### Grupo A

5-fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1
epirubicina	50 mg/m <sup>2</sup> dia 1
ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1

#### Grupo B

5-fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1
epirubicina	100 mg/m <sup>2</sup> dia 1
ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1

O tratamento quimioterápico foi administrado em nível ambulatorial por um corpo de enfermagem treinado e sob supervisão médica permanente. As medicações foram infundidas em veias periféricas. As doses foram individualizadas e calculadas de acordo com a área de superfície corporal em m<sup>2</sup>.

Os regimes foram repetidos a cada três semanas, por quatro ciclos. Antes de cada novo ciclo foi feita uma avaliação da resposta clínica objetiva e laboratorial.

A avaliação da resposta clínica objetiva foi feita através da multiplicação dos dois maiores diâmetros do tumor, calculando-se a área tumoral. Classificou-se a resposta clínica em completa, parcial, estável ou progressão, de acordo com a OMS<sup>(29)</sup>.

A toxicidade das drogas quimioterápicas pode determinar alterações temporárias que necessitem de redução da dose ou adiamento da aplicação até a normalização

dos índices laboratoriais e/ou clínicos. Utilizou-se, como critério de avaliação da toxicidade, a tabela de toxicidade do NIH (*National Institutes of Health - USA*). No grau de toxicidade 0 ou 1 foi administrada a dose prevista. No grau 2 foi reduzida a dose em 50% e nos graus 3 e 4 o ciclo foi adiado até normalização clínica e laboratorial. Em caso de persistência da toxicidade por mais de 15 dias, o paciente era excluído do estudo.

Três semanas após o quarto ciclo de quimioterapia foi feita a última avaliação da resposta clínica e laboratorial. Repetiu-se a avaliação cardiológica.

As pacientes foram encaminhadas para tratamento cirúrgico.

O Serviço de Anatomia Patológica verificou, nas peças cirúrgicas, o tamanho do tumor residual e número de linfonodos comprometidos pela neoplasia.

### **Descrição do grupo**

O grupo de estudo foi composto de 60 pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado operável, estágio IIIA (T3,N0-2,M0), com tempo de evolução da doença de dois a 60 meses, sendo uma média de 13 meses.

A faixa etária do grupo variou entre 27 e 65 anos, com uma média de 48,1 anos. Quanto ao padrão menstrual, 34 (57%) estavam na pré-menopausa e 26 na pós-menopausa (43%).

O tamanho tumoral variou de 5 a 18 cm em seu maior diâmetro, tendo uma média de 8 cm. A área tumoral variou de 17,5 a 231 cm<sup>2</sup>, tendo em média 63,2 cm<sup>2</sup>.

O inventário de metástases foi negativo em todas as pacientes. Segundo o estadiamento TNM, 3 (5%) pacientes foram classificadas em T3N0M0, 22 (37%) em T3N1M0 e 35 (58%) em T3N2M0.

A avaliação clínica inicial evidenciou todas as pacientes em bom estado geral e atividade normal (ECOG 0). A avaliação cardiológica demonstrou ausência de cardiopatias e a fração de ejeção ventricular esquerda va-

riou de 56 a 84% com uma média de 60%. Os índices hematológicos iniciais foram normais. A hemoglobina inicial média foi de 13,7 g/dL, variando de 10,1 a 16,8 g/dL. A contagem de leucócitos média foi 6.500 / mm<sup>3</sup>, variando de 4.500 a 9.800/ mm<sup>3</sup> e a de plaquetas média foi 261.000 / mm<sup>3</sup>, variando de 139.000 a 437.000 / mm<sup>3</sup>.

A avaliação das funções renal e hepática foi feita pela dosagem sorológica de uréia, creatinina, transaminase oxalacética (TGO) e pesquisa de elementos anormais e sedimentos na urina. A uréia média inicial foi 19,3 mg/dL, a creatinina média foi 0,8 mg/dL, a TGO foi 25,8 U/L e os EAS foram normais.

### **Análise estatística**

A análise estatística baseou-se nos seguintes testes<sup>(2,3)</sup>:

- O teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney foram utilizados na comparação de médias entre os dois grupos.
- O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher; quando o teste do qui-quadrado não pôde ser avaliado, foram aplicados nas comparações de proporções.

O critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

### **Resultados**

As 60 pacientes incluídas neste estudo clínico cumpriram os quatro ciclos de quimioterapia primária dentro do período estabelecido. Não houve evasões.

O estado geral, avaliado pela escala de Zubrod (ECOG), manteve-se durante o tratamento em níveis satisfatórios. No Grupo A (FEC 50), em 25 casos (84%), os índices pré-terapêuticos não se alteraram durante a quimioterapia e em cinco casos (16%) passaram a ECOG 1. No Grupo B (FEC 100), houve alteração em 17 pacientes (57%), sendo que 13 (43%) para ECOG 1 e 4 (14%) para ECOG 2.

A variação ponderal, durante a terapêutica, ocorreu em 46 pacientes (76%), sendo que em 25 (41%) houve ganho de peso e em 21 (35%) perda. No Grupo A, houve ganho de peso em nove casos (30%), perda em 11

(36%) e estável em 10 (34%). No Grupo B, ganharam peso 16 pacientes (53%), perderam peso 10 (34%) e 4 (13%) ficaram estáveis.

Foram administrados 240 ciclos de quimioterapia primária. Não houve adiantamentos. Houve redução da dose por toxicidade clínica ou laboratorial em 34 ciclos (14%) de 16 pacientes. No Grupo A não houve redução de doses. No Grupo B houve redução da dose por um ciclo em três pacientes (10%), dois ciclos em oito (27%) e por três ciclos em cinco (17%).

Avaliavam-se, em cada ciclo quimioterápico, os níveis de hemoglobina, plaquetas e leucócitos. Também foram avaliadas a uréia, creatinina e transaminase glutamil-oxaloacética inicial e após o 4<sup>o</sup> ciclo.

Os níveis basais de hemoglobina caíram após o primeiro ciclo. No Grupo A a média variou de 13,6 a 12,2 g/dl. No Grupo B de 13,9 a 11,9 g/dl ( $p=0,25$ ).

Os níveis de leucócitos diminuíram durante a quimioterapia primária. No Grupo A a média variou de 6.100/mm<sup>3</sup> a 4.300/mm<sup>3</sup> do 1<sup>o</sup> ao 4<sup>o</sup> ciclo. No Grupo B de 6.800/mm<sup>3</sup> a 3.700/mm<sup>3</sup> do 1<sup>o</sup> ao 4<sup>o</sup> ciclo ( $p=0,05^*$ ).

A média de plaquetas variou de 261.450 a 131.066/mm<sup>3</sup>, sendo que no Grupo A de

272.000 a 136.800/mm<sup>3</sup> e no Grupo B de 250.900 a 125.300/mm<sup>3</sup> ( $p=0,03^*$ ).

Os níveis médios de uréia e TGO variaram do 1<sup>o</sup> ao 4<sup>o</sup> ciclo, no Grupo A, de 19,7 a 28,4 mg/dl e 27,1 a 30,5 U/l, respectivamente. No Grupo B a uréia variou de 19,1 a 25,3 mg/dl e TGO de 24,6 a 29,3 mg/dl ( $p=0,4$  e  $p=0,16$ ). A creatinina manteve níveis médios de 0,8 mg/dl em ambos os grupos durante os quatro ciclos ( $p=0,23$ ).

Os resultados dos valores das médias dos índices hematológicos estudados durante os quatro ciclos de quimioterapia, nos dois grupos, estão demonstrados conforme a Tabela 1.

Na avaliação cardiológica pós-quimioterapia as médias de FEVE foram 57,9% no Grupo A e 52,2% no Grupo B ( $p=0,005^*$ ). Houve redução em 90% dos casos, sendo em 80% do Grupo A e em 100% do Grupo B. A FEVE diminuiu abaixo de 50% em oito casos (13%), sendo dois (6%) no Grupo A e 6 (20%) no Grupo B. Houve 22 alterações inespecíficas do eletrocardiograma, nove (30%) no Grupo A e 13 (43%) no Grupo B, tais como: alterações da repolarização ventricular, taquicardia e extra-sístoles ventriculares (Tabela 2). As alterações da FEVE e ECG não tiveram manifestações clínicas.

Tabela 1 - Resultados médios da hemoglobina, leucócitos e plaquetas nos dois grupos

Valores médios	FEC 50 média	DP	FEC 100 média	DP	p
Hemoglobina	12,8	*1,04)	12,8	(1,09)	0,25
Leucócitos	5.100	(0,65)	4.800	(1,30)	0,05*
Plaquetas	181.070	(21.900)	175.000	(22.000)	0,03*

DP - Desvio-padrão

\*Significativo

Tabela 2 - Avaliação cardiológica, pós-quimioterapia, nos dois grupos

Grupo	FEVE média	DP	Redução	FEVE < 50%	Alteração ECG
A	57,9% (6,6)	24	(80%)	2 (6%)	9 (30%)
B	52,2% (4,6)	30	(100%)	6 (20%)	13 (43%)

$p = 0,005^*$

Todas as pacientes foram submetidas a mastectomia radical após os quatro ciclos de quimioterapia primária, preferencialmente nos 30 dias seguintes ao quarto ciclo. As pacientes evoluíram bem no pós-operatório e o tempo de internação variou de dois a seis dias, sendo uma média de 3,9 dias no Grupo A e quatro dias no Grupo B.

Alterações digestivas (náuseas, vômitos, mucosite e diarreia) e alopecia foram frequentes. Náuseas e vômitos ocorreram em 68,7% dos ciclos. No Grupo A houve 35 (29%) casos leves, 44 (36,6%) moderados e dois (1,6%) acentuados. No Grupo B 28 (23,3%) leves, 42 (35%) moderados e 14 (11,6%) acentuados ( $p=0,02^*$ ). Mucosite ocorreu em 19 (15,8%) ciclos, sendo 17 (14,1%) leves e dois (1,6%) moderados. No Grupo A houve cinco (4,1%) casos de mucosite leve. No Grupo B ocorreram 12 (10%) casos de mucosite leve e dois (1,6%) moderadas ( $p=0,04^*$ ). Diarreia foi observada em sete ciclos, sempre na forma leve, sendo três no Grupo A e quatro no Grupo B.

No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta clínica completa, 24 (80%) de resposta parcial e dois (7%) de doença estável (Figura 1). No Grupo B ocorreram oito (27%) casos de resposta completa, 21 (70%) de resposta parcial e 1 (3%) de doença estável (Figura 2). Em ambos os grupos não houve progressão de doença ( $p=0,39$ ).

No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta patológica completa, 12 (40%) de tumor residual microscópico e 14 (47%) de tumor macroscópico. No Grupo B ocorreram 10 (33%) casos de resposta anatomopatológica completa, sete (23%) de tumor residual microscópico e 13 (44%) de tumor macroscópico (Figuras 3 e 4) ( $p=0,14$ ).

O tamanho tumoral variou, no Grupo A, de 0 a 8 cm, com uma média de 3,3 cm. A área tumoral média foi de 13,3 cm<sup>2</sup> e o número médio de linfonodos 3,4. No Grupo B o tamanho tumoral foi de 0 a 5 cm, com uma média de 2,2 cm ( $p=0,02^*$ ). A área tumoral média foi 7,8 cm<sup>2</sup> ( $p=0,04^*$ ) e o número médio de linfonodos 1,2 ( $p=0,01^*$ ) (Tabela 3).

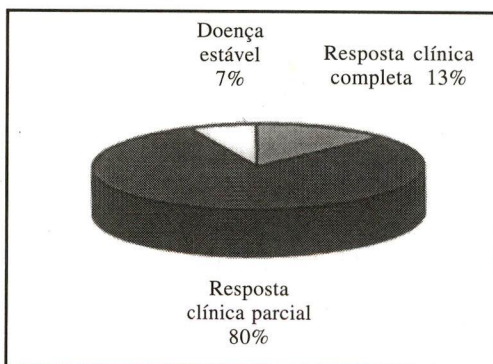


Figura 1 - Resposta clínica objetiva - FEC 50

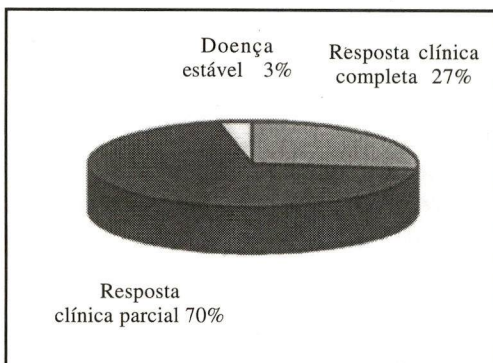


Figura 2 - Resposta clínica objetiva - FEC 100

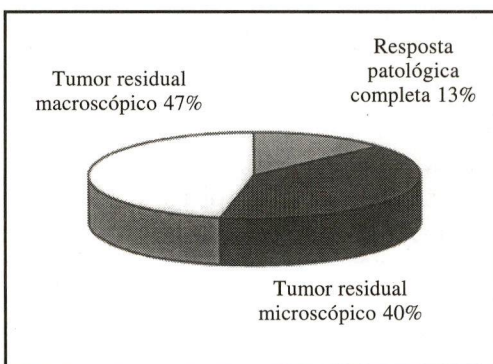


Figura 3 - Resposta anatomopatológica - FEC 50.

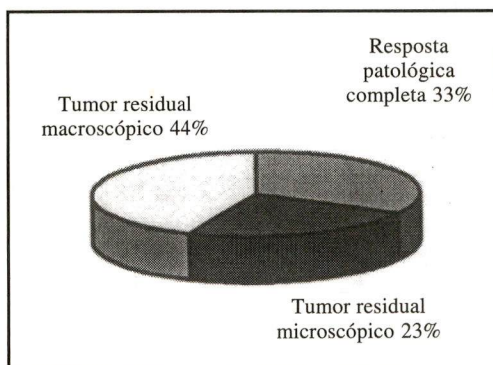


Figura 4 - Resposta anatomopatológica - FEC 100.

A resposta clínica objetiva nem sempre correspondeu a uma resposta anatomopatológica equivalente. Houve correlação correta em 52 casos (86%). No Grupo A houve equivalência em dois casos de resposta completa e 24 de resposta parcial. Ocorreram diferenças em duas respostas completas e duas parciais. No Grupo B houve correlação adequada em sete respostas completas e 19 parciais. Ocorreram diferenças em três parciais e uma completa (Tabela 4).

### Discussão

As pacientes incluídas em nosso estudo sabiam que eram portadoras de câncer de mama localmente avançado e que apresentavam alto risco de desenvolver doença sistêmica. Discussões francas e suporte emocional permitiram que as 60 pacientes mantivessem-se motivadas e cumprissem o tratamento clínico e cirúrgico. Em nosso grupo de estudo não houve evasões e todas completaram o tratamento programado.

Young et alij<sup>(35)</sup> relataram que menos de 10% das pacientes apresentaram alteração significativa do índice de Zubrod como resultado da administração de FEC. Este fato permitiu que a maioria das mulheres continuassem suas atividades domésticas e laborativas nor-

mais. Marschner et alij<sup>(24)</sup> verificaram, em estudo comparativo de FEC doses convencionais *versus* altas doses, que no grupo FEC 50 o índice de Zubrod permaneceu estável em 71% dos casos, piorou em 11% e melhorou em 18%. No grupo FEC 100, permaneceu estável em 56%, piorou em 24% e melhorou em 20%. Não houve diferença estatística significativa nos grupos.

Em nosso estudo houve alteração do índice em 22 pacientes (36%), sendo que cinco (8%) no Grupo A e 17 (28%) no Grupo B. As mudanças foram leves, 18 ECOG 1 (cinco no Grupo A e 13 no Grupo B) e 4 ECOG 2 (quatro no Grupo B), não havendo alterações significativas como ECOG 3 e 4. A maioria, 38 pacientes (64%), manteve seu estado geral inicial inalterado (ECOG 0). Esses dados sugerem que as pacientes toleraram bem o tratamento e continuaram suas atividades habituais.

A mielossupressão induzida por esquemas citotóxicos com epirubicina consiste basicamente de leucopenia, que é relacionada a dose e reversível. Anemia e trombocitopenia são raras. Ganzina<sup>(13)</sup> demonstrou a recuperação do nadir em aproximadamente 21 dias. Estudos com doses de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>

Tabela 3 - Resposta anatomopatológica do tamanho e área tumoral nos dois grupos

Resposta anatomopatológica	Grupos		B		p
	A	DP		DP	
Área tumoral média	13,3 cm <sup>2</sup>	(13,5)	7,8 cm <sup>2</sup>	(7,3)	0,04*
Tamanho tumoral médio	3,3 cm	(1,9)	2,2 cm	(1,7)	0,02*
Número de linfonodos	3,4	(3,7)	1,2	(1,5)	0,01*

DP - Desvio-padrão

p - Nível de significância

\* - Significativo

Tabela 4 - Correlação resposta clínica e resposta anatomopatológica nos dois grupos

Resposta anatomopatológica	Resposta clínica		Parcial	
	Grupos	Completa	A	B
Completa				
Parcial				
	A	B	A	B
Completa	2	7	2	1
Parcial	2	3	24	19



evidenciaram níveis de nadir médio, no 10º ao 14º dia, de 3.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> e 200.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. A redução da dose de quimioterapia foi necessária em 8,8% dos casos e apenas 3% das pacientes apresentaram leucopenia moderada e severa (graus 3 e 4).

Marschner et alii<sup>(24)</sup> realizaram um estudo prospectivo de 300 pacientes portadoras de câncer de mama metastático, comparando FEC 50 versus FEC 100. Encontraram um grau de toxicidade hematológica maior no grupo de alta dose. A maioria das pacientes recuperou os níveis hematológicos após 21 dias. Houve 36 episódios de leucopenia febril, sendo 26 no grupo de alta dose e 10 no grupo de dose convencional. Apenas quatro pacientes necessitaram de hemotransfusão.

Foram avaliados, em cada ciclo de quimioterapia, os níveis de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas. No Grupo A, os valores médios foram hemoglobina 12,8 g/dl, leucócitos 5.100/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 57,6% e plaquetas 181.070/mm<sup>3</sup>. No Grupo B, foram hemoglobina 12,8 g/dl, leucócitos 4.800/mm<sup>3</sup> e plaquetas 175.000/mm<sup>3</sup>.

A avaliação em cada ciclo evidenciou uma diminuição progressiva dos valores hematológicos médios. No Grupo A, a hemoglobina variou do 1º para o 4º ciclo de 13,6 para 12,2 g/dl, leucócitos de 6.100 para 4.300/mm<sup>3</sup> e plaquetas de 272.000 para 136.800/mm<sup>3</sup>. No Grupo B, a hemoglobina passou de 13,9 para 11,9 g/dl, leucócitos de 6.800 para 3.700/mm<sup>3</sup> e plaquetas de 250.000 para 125.000/mm<sup>3</sup>.

No Grupo A os índices hematológicos mantiveram-se em níveis satisfatórios e não houve necessidade de redução ou adiamento das doses de quimioterápicos. O Grupo B apresentou maior grau de mielossupressão, havendo redução das doses em 34 ciclos (28%) de 16 pacientes (53%). Neste Grupo a toxicidade hematológica foi leve para moderada (graus 1 e 2), não havendo casos de forma severa (graus 3 e 4), e a contagem média de leucócitos foi 4.800/mm<sup>3</sup>. Não houve necessidade de hemotransfusão, assim como não foram diagnosticados casos de infecções oportunistas.

Apesar do Grupo B manifestar mielossupressão mais acentuada e freqüente que o Grupo A, os índices médios mantiveram-se em níveis toleráveis, as alterações foram temporárias, reversíveis e não levaram a situações clínicas de risco de vida.

A maioria dos pacientes submetidos à quimioterapia com epirubicina apresenta náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas, que podem, porém ser minimizadas pela associação de antieméticos. Ganzina et alii<sup>(13)</sup> verificaram que 53% dos pacientes tratados com diferentes doses de FEC (máximo 100 mg/m<sup>2</sup>) apresentaram náuseas e vômitos, sendo que em apenas 7% houve toxicidade severa. Aproximadamente 11% apresentaram mucosite graus 3 e 4, em somente 1,3%. Não houve diferença estatística significativa nas diferentes doses.

Em nosso estudo as alterações digestivas foram freqüentes. Náuseas e vômitos ocorreram em 68,7% dos ciclos. No Grupo A houve 79 ciclos (66%) com náuseas e vômitos leves ou moderados (graus 1 e 2) e apenas dois (1,6%) severos que determinaram redução na dose. No Grupo B houve 84 ciclos com episódios eméticos, sendo 70 (58%) nas formas leves e moderadas e 14 severas (11,6%), que levaram à redução da dose no ciclo seguinte. Os dados demonstraram um número equivalente de episódios de emese nos dois grupos, porém no Grupo B houve um maior percentual de formas severas.

A mucosite manifestou-se em 19 ciclos, sendo que no Grupo A houve cinco (4,1%) casos de mucosite leve e no Grupo B ocorreram 12 (10%) formas leves e duas (1,6%) moderadas. Encontramos um maior número de mucosites, assim como maior intensidade, no grupo de altas doses.

A diarreia foi a manifestação digestiva menos freqüente, ocorrendo depois de apenas seis ciclos e sempre de forma leve.

Vários agentes quimioterápicos estão relacionados com a cardiotoxicidade. As manifestações clínicas variam desde efeitos agudos e reversíveis até miocardiopatia crônica. Os agentes mais comumente associados

são os antracíclicos, principalmente a doxorubicina e a epirubicina. O principal fator de risco para amiocardiopatia induzida pelos antracíclicos é a dose cumulativa. Estudos estabeleceram como dose limite de segurança para doxorubicina e epirubicina, 550 mg/m<sup>2</sup> e 1.000 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

A cardiotoxicidade pode ocorrer em doses cumulativas baixas, particularmente, em pacientes previamente tratadas com outras antraciclina, irradiadas no mediastino ou portadoras de cardiopatia.

Nielsen et alii<sup>(30)</sup> verificaram, em um estudo prospectivo de dose cumulativa de epirubicina e cardiotoxicidade, que em níveis abaixo de 500 mg/m<sup>2</sup> não houve anormalidades cardíacas, houve 2% delas entre 500 e 1.000 mg/m<sup>2</sup> e 35% acima de 1.000 mg/m<sup>2</sup>. Minow et alii<sup>(26)</sup> constataram uma incidência de cardiotoxicidade de 8 a 10% em doses cumulativas de epirubicina de 800 a 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

A fração de ejeção ventricular esquerda tem se mostrado um bom método preditivo da função cardíaca pela sua sensibilidade, praticidade e baixo custo. A dose limite inferior de segurança é 50%. Allen et alii<sup>(1)</sup> demonstraram que reduções nos níveis basais maiores que 20% estão associadas com maior risco de insuficiência cardíaca e devem determinar suspensão do tratamento citotóxico.

Homesley et alii<sup>(15)</sup> avaliaram a fração de ejeção ventricular esquerda em pacientes usuárias de epirubicina e verificaram que em doses cumulativas abaixo de 500 mg/m<sup>2</sup> não houve reduções em seus níveis. Em doses acima de 500 mg/m<sup>2</sup> houve redução de 10% na FEVE em 9% dos pacientes. Valores abaixo de 50% e associados com insuficiência cardíaca só foram encontrados em doses cumulativas maiores que 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

*O Italian Multicentre Breast Study With Epirubicin*<sup>(19)</sup> verificou alterações eletrocardiográficas em 12% das pacientes usuárias de epirubicina. A maioria das anormalidades foram taquicardia sinusal e mudanças no segmento ST.

A FEVE média pré-quimioterapia foi 66,2% e 65,9%, nos grupos A e B, respectivamente.

Houve redução nos níveis de FEVE em 90% dos casos, sendo 80% no Grupo A e 100% no Grupo B. As médias pós-quimioterapia foram 57,9% (Grupo A) e 52,2% (Grupo B). Em apenas oito casos (13%) a FEVE esteve abaixo do normal, sendo dois (6%) no Grupo A e seis (20%) no Grupo B. Nas outras pacientes as reduções de FEVE foram menores que 20%.

Comparando os achados iniciais e os pós-quimioterapia, houve alterações inespecíficas ECG de 22 pacientes, sendo 9 (30%) no Grupo A e 13 (43%) no Grupo B. As mais frequentes foram alterações da repolarização ventricular, taquicardia e extra-sístoles.

A toxicidade cardíaca, em nosso estudo, foi comparável à publicada previamente na literatura. As alterações da FEVE e ECG foram mais frequentes e intensas no Grupo B, porém não tiveram manifestações clínicas e não determinaram interrupção no tratamento.

A resposta à quimioterapia primária é um importante fator prognóstico nas taxas de intervalo livre de doença e sobrevida global em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado<sup>(23)</sup>. Buzdar et alii<sup>(6)</sup> verificaram nas pacientes que alcançaram resposta completa ou parcial um prognóstico melhor que o das com resposta menor ou progressão de doença. Nos casos em que a axila tornou-se, histopatologicamente, negativa para neoplasia, houve melhor prognóstico, e a sobrevida foi comparável ao estágio I. O maior número de linfonodos comprometidos aumentou o risco de recidiva.

Bonadonna et alii<sup>(4)</sup> desenvolveram estudos com quimioterapia primária em câncer de mama e verificaram, nas pacientes que alcançaram resposta patológica completa, uma taxa de sobrevida global, em cinco anos, de 88%. Nos casos de resposta parcial, a taxa foi 63% e nas respostas menores (estável e progressão), 34%.

Vários esquemas terapêuticos têm sido tentados, com diferentes agentes citotóxicos, em pacientes com CMLA. Os protocolos, geralmente usando antracíclicos, apresentam taxas de resposta objetiva de 60 a 90% e

sobrevida global média, em cinco anos, de 38%<sup>(6, 8)</sup>. Morrow et alii<sup>(27)</sup> verificaram resposta objetiva em 77% dos casos. Jacquillat et alii<sup>(20)</sup> em 71%, sendo resposta completa (RC) em 30% e resposta parcial (RP) em 41% ( $p < 0,005$ ). Calais et alii<sup>(7)</sup> encontraram resposta objetiva em 60,8% sendo RC em 20,2% e RP em 40,6%. Valagussa et alii<sup>(33)</sup> obtiveram resposta total em 62%, sendo completa em 7% e parcial em 55%. A sobrevida global também foi influenciada pela associação de quimioterapia primária. Shanta et alii<sup>(32)</sup> verificaram no grupo tratado com quimioterapia pré-operatória uma sobrevida global em cinco anos de 60,6% e no grupo não tratado, 47,5%. Resultados semelhantes foram publicados por Hortobagyi<sup>(16)</sup> e Bonadonna<sup>(4)</sup>.

A redução tumoral, avaliada pela resposta anatomopatológica, é um fator prognóstico mais importante que a resposta clínica. Bonadonna et alii<sup>(4)</sup> verificaram que quando não há evidência de tumor no sítio primário ao exame histopatológico, o prognóstico é excelente, principalmente se os linfonodos axilares também forem negativos. Feldman et alii<sup>(9)</sup> observaram, em um grupo de pacientes sem doença residual na peça cirúrgica, um intervalo livre de doença (ILD) significativamente maior que no grupo com doença residual. O grupo sem doença residual teve um ILD de 61 meses, enquanto o outro grupo teve uma média de 22 meses.

McCready et alii<sup>(25)</sup> demonstraram que a presença e o número de linfonodos metastáticos é um dos mais importantes fatores prognósticos associados com sobrevida e o ILD após quimioterapia primária para CMLA. Fisher et alii<sup>(10)</sup> verificaram, em casos de CMLA tratados exclusivamente com cirurgia, uma média de 12% das pacientes com linfonodos negativos. Fracchia et alii<sup>(11)</sup> encontraram, em 25% das pacientes tratadas com quimioterapia pré-operatória, ausência de metástases em linfonodos axilares

A ausência de comprometimento linfonodal esteve significativamente associada com a resposta clínica e anatomopatológica. Isto sugere que a redução de metástases em linfonodos axilares acompanha a redução do tumor primário e que o prognóstico dos casos de CMLA de-

pende mais da quantidade de tumor residual após a quimioterapia primária do que do tamanho inicial do tumor<sup>(6, 23)</sup>.

Avaliou-se em cada ciclo o tamanho e a área tumoral. Classificou-se a resposta ao tratamento de acordo com as normas da OMS em completa, parcial, doença estável e progressão da doença. No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta clínica completa, 24 (80%) de resposta parcial e dois (7%) de doença estável. No Grupo B ocorreram oito (26%) casos de resposta completa, 21 (70%) respostas parciais e um (4%) doença estável. A resposta clínica objetiva (RC + RP) nos Grupos A e B foi 93% e 96%, respectivamente. Os resultados foram similares, porém no Grupo B, que fez uso de altas doses, houve um percentual maior de respostas clínicas completas.

As peças cirúrgicas foram encaminhadas para avaliação anatomopatológica e verificou-se a doença residual no sítio primário e nos linfonodos axilares. No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta patológica completa, 12 (40%) de tumor residual microscópico e 14 (27%) de tumor macroscópico. No Grupo B ocorreram 10 (33%) casos de resposta patológica completa, sete (23%) de tumor residual microscópico e 13 (44%) de tumor macroscópico.

O tamanho e a área tumoral média no Grupo A foi 3,3 cm e 13,3 cm<sup>2</sup>, respectivamente. No Grupo B foi 2,2 cm e 7,8 cm<sup>2</sup>. O número médio de linfonodos comprometidos foi 3,4 no Grupo A e 1,2 no Grupo B.

Esses achados confirmam a impressão clínica de maior resposta tumoral ao esquema quimioterápico com intensificação de dose.

O exame físico, isoladamente, revela-se pouco confiável no acompanhamento e avaliação da resposta tumoral aos agentes citotóxicos. A ausência de massa palpável após a quimioterapia não é evidência confiável de ausência de doença, assim como o que se palpa muitas vezes não é mais o tumor, mas, sim, uma área de fibrose. Feldman et alii<sup>(9)</sup> encontraram uma correlação pobre entre a resposta clínica e a anatomopatológica, onde apenas 50%

dos pacientes com resposta clínica completa eram livres da doença sob critério histopatológico. Freitas Jr. et alii<sup>(12)</sup> determinaram a acurácia do exame clínico em 86% com sensibilidade de 93% e especificidade de 29%.

Moskovic et alii<sup>(28)</sup> compararam a mamografia ao exame clínico como método de avaliação da resposta tumoral à quimioterapia primária. Verificaram uma correlação adequada em 79% dos casos e constataram persistência de microcalcificações e densidade mamária como principais obstáculos à avaliação. Gilles et alii<sup>(14)</sup> empregaram a ressonância nuclear magnética como método de avaliação da resposta tumoral à terapia primária. Os resultados iniciais foram encorajadores e demonstraram boa correlação entre imagem e resposta histopatológica.

Em nosso estudo, avaliamos a resposta clínica e a anatomopatológica sem o auxílio de métodos de imagem. Houve correlação correta em 52 casos (86%). No Grupo A houve equivalência em dois casos de resposta completa e 24 de resposta parcial. Ocorreram diferenças em duas respostas completas e duas parciais. No Grupo B houve correlação adequada em sete respostas completas e 19 parciais. Ocorreram diferenças em três parciais e uma completa. Os resultados foram coerentes com a literatura e não houve diferença significativa nos dois grupos. Os cinco casos falsos-negativos e os três falsos-positivos recomendam a verificação histopatológica rotineira do sítio primário do tumor.

Desde que a quimioterapia primária foi introduzida no tratamento do câncer de mama localmente avançado, houve um inegável benefício nos resultados clínicos e um importante passo na direção de cirurgias menos mutilantes. A perspectiva de preservação da integridade de seu corpo é o principal fator motivador, entre as mulheres, para campanhas educativas de prevenção e diagnóstico precoce do câncer de mama.

Novas modalidades terapêuticas como quimioterapia primária e seqüencial com intensificação de doses têm determinado modificações nos resultados clínicos e, conseqüentemente, na terapêutica cirúrgica. A reinfu-

são de células hematopoiéticas primordiais autólogas coletadas da medula óssea, sangue periférico ou ambos possibilita a elevação das doses de agentes citotóxicos até níveis de doses limites de toxicidade não hematológica e permitem doses máximas de transplante, o que abre uma grande perspectiva de cura para nossas pacientes.

## Referências Bibliográficas

1. Allen, A. - The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol*, 19: 529-42, 1992.
2. American Cancer Society - Cancer facts and figures - 1996. Atlanta, American Cancer Society, 1996.
3. Bland, K.I. (ed) - Management strategies for the care of advanced primary and metastatic breast cancer. W. B. Saunders Company. *Surg Oncol Clin North Am.*, Vol 4, No. 4, October 1995.
4. Bonadonna, G.; Valagussa, P.; Brambilla, C. et alii - Response to primary chemotherapy increases rates of breast preservation and correlates with prognosis (abstract 230). *Proc. Am Soc Clin Oncol*, 13:107, 1994.
5. Brasil - Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Pro-Onco. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Pro-Onco, 1996, 13 p.
6. Buzdar, A.U.; Marsha, D.M.; Hortobagyi, G.N. et alii - Is chemotherapy effective in reducing the local failure rate in patients with operable breast cancer? *Cancer*, 65: 394-9, 1990.
7. Calais, G.; Berger, C.; Descamps, P.; Chavet, S. et alii. - Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer*, 74(4): 1283-8, 1994.
8. Carter, S.K. - Principles of cancer therapy. New York: McGraw-Hill Book, 1982.
9. Feldman, L.D.; Hortobagyi, G.N.; Buzdar, A.U.; Frederick, A. et alii. - Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*, 46: 2578-81, 1986.

10. Fisher, B. - The evolution of paradigms for the management of breast cancer. A personal perspective. *Cancer Res*, 52: 2371, 1992.
11. Fracchia, A.A.; Evans, J.F.; Einsenberg, B.L. - Stage III carcinoma of the breast. A detailed analysis. *Ann Surg*, 192: 705-10, 1980.
12. Freitas Jr., R.; Paulinelli, R.; Queiroz, G.; Jorge, E.A.; Ribeiro, L.F. et alii. - Avaliação da resposta do câncer de mama localmente avançado em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. *Rev Bras Mastol*, 6(3): 119-25, 1996.
13. Ganzina, F.; DiPietro, N.; Magni, O. - Clinical toxicity of 4-epi-doxorubicin (epirubicin). *Tumori*, 71: 233-40, 1985.
14. Gilles, R.; Guinebretière, J.M.; Toussaint, C.; Spielman, M. et alii. - Locally advanced breast cancer contrast enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*, 191(3): 633-8, 1994.
15. Homesley, H.D.; Harry, D.S.; Hoogstraten, B.; Franklin, E.W. - Randomized comparison of cisplatin plus epirubicin or doxorubicin for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 15: 129-34, 1992.
16. Hortobagyi, G.N. - Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer*, 66: 1387-91, 1990.
17. Hortobagyi, G.N. - Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer*, 74(Suppl. 1): 416-23, 1994.
18. Hryniuk, W.M.; Bush, H. - The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2: 1281-7, 1984.
19. Italian Multicentre Breast Study With Epirubicin. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v. fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced breast cancer: Italian multicentre trial. *J Clin Oncol*, 6: 976-82, 1988.
20. Jacquillat, C.; Weil, M.; Auclerc, G. et alii. - Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancer. A study of 205 patients, In SALMON, S.E. (ed) *Adjuvant therapy of cancer V*. Orlando, Grune & Stratton, 1987, p 403-409.
21. Koscielny, S.; Tubiana, M., Le Mg. et alii. - Breast cancers: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*, 49: 709-15, 1984.
22. Magalhães Costa, M.; Novais Dias, E.; Salvador Silva, H. M.; Figueira, A. - Câncer de mama para ginecologistas. Rio de Janeiro, Revinter. 1994.
23. Magalhães Costa, M. - Quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado. Tese de Doutorado defendida no IG-UFRJ em maio de 1997.
24. Marschner, N.; Kreienberg, R.; Souchon, U.; Eggeling, R.; Voigtman, K.; Kaplan, E.; Nagel, G. - Evaluation of the importance and relevance of dose intensity using epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: Interim analysis of a prospective randomized trial. *Semin Oncol*, 21( 1 Suppl.1): 10-16, 1994.
25. McCreedy, D.R.; Hortobagyi, G.N.; Kau, S.W. et alii. - The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg*, 124: 21-5, 1989.
26. Minow, R.A.; Benjamin, R.S.; Gottlieb, J.A. - Adriamycin cardiomyopathy - overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother Rep*, 6: 195-201, 1975.
27. Morrow, M.; Braveman, A.; Thalgo, W. et alii. - Multimodal therapy for locally advanced breast cancer. *Arch. Surg.*, 121: 1291-6, 1986.
28. Moskovic, E.C.; Mansi, J.L.; King, D.M.; Murch, C.R.; Smith, I.E. - Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. *Clin. Radiol.*, 47(5): 339-44, 1985.
29. Murad, A.; Katz, A. - *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.
30. Nielsen, D., Hansen, O.P. - Dombornowsky. Epirubicin cardiac toxicity in patients with advanced breast cancer. Abstract no. 437. *Ann Oncol* 3(Suppl. 5): 114, 1992.
31. Registro Hospitalar de Câncer: Dados do Hospital do Câncer do INCA: Pro-Onco, 1ª ed, 1991.

32. Shanta, V.; Krishnamurthi, S. - Preoperative multimodal therapy for locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Clin On-col*, 3(3): 137-40, 1991.
33. Valagussa, P.; Zambetti, M.; Bonadonna, G. - Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 15: 137, 1990.
34. Yeatman, T.J.; Bland, K.I. - Staging of breast cancer. *In*: Blank, K.I., Copeland, E.M. (eds). *The Breast*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991, p313-30.
35. Young, C.W. - Clinical toxicity of epirubicin. *In*: Cuna, G.R. (ed). *Advances in Clinical Oncology*. EDIMES - ITALY. 1989.