

# Alternância intensiva de drogas sem resistência cruzada presumível com methotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina e fluorouracil (MACOM-F) no câncer da mama avançado locorregional

JOSÉ CARLOS DO VALLE<sup>1</sup>, JOSÉ LUIZ MARTINHO<sup>1</sup>, VANIA MARIA CABRAL<sup>1</sup>

## Resumo

É apresentada uma nova estratégia de tratamento do câncer de mama avançado locorregional, fundamentada no uso de drogas sem resistência cruzada presumível ou toxicidade cumulativa, em 12 ciclos semanais. A finalidade foi a de obter citorredução rápida, visando a operabilidade e tratamento das micrometástases. As drogas empregadas foram a ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> e adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 11; methotrexate 100 mg/m<sup>2</sup> e, 24 horas após, resgate pelo leucovorin 15 mg/m<sup>2</sup> de 6/6 horas, por oito vezes, nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12; fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> nas semanas 2, 6 e 10 e vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) nas semanas 4, 8 e 12 (MACOM-F). Neste estudo fase II foram incluídas 24 pacientes consideradas avaliáveis e em bom estado geral (PS 0 e 2). Dessas 24 pacientes, 22 (91%) obtiveram respostas objetivas, sendo nove (37%) resposta completa (RC), 13 (54%) resposta parcial maior do que 50% (RP) e duas (9%) com doença estável (DE), redução do tumor menor do que 50%. A toxicidade foi considerada aceitável e 18 foram submetidas a mastectomia radical. Decorridos 53 meses do início do protocolo, das 18 operadas, sete recidivaram e cinco faleceram. Nesse período de 34 meses de seguimento médio, 59% estão vivas e 44% sem evidência de doença. Os objetivos deste estudo foram: 1) testar o fundamento da teoria de Goldie-Coldman no tratamento do câncer da mama avançado locorregional; 2) verificar a eficácia e toxicidade da administração seqüencial intensiva das drogas mais ativas na atualidade para o câncer da mama; 3) determinar a ação do MACOM-F, seguido da cirurgia, na qualidade e aumento do intervalo livre de doença (ILD) e sobrevida (SV) dessas doentes. São realizadas diversas análises computadorizadas com objetivo de: a) correlacionar a redução do tumor com a queda dos leucócitos periféricos com efeito de 208 ciclos da quimioterapia realizada nas 18 primeiras pacientes; b) relacionar a medida da superfície com o volume do tumor, e, c) projetar em gráfico a velocidade de destruição da lesão, determinando o momento mais breve em que a cirurgia poderia ser realizada. A conclusão dessas análises indica que: 1) há correlação entre a regressão do tumor e a queda dos glóbulos brancos induzida pela quimioterapia; 2) esta redução nos leucócitos é indicativa de destruição tumoral, e 3) a cirurgia pode ser realizada, em média, em apenas seis semanas de tratamento. O MACOM-F foi muito eficaz como tratamento neoadjuvante desses casos de câncer da mama avançado locorregional, podendo se tornar a primeira opção nessas circunstâncias. Todavia, é necessário maior número de doentes tratados para sua definitiva recomendação.

**Unitermos:** câncer avançado da mama, quimioterapia

## Introdução

Em 1943, Haagensen e Stout publicaram os resultados retrospectivos da mastectomia radical em

120 pacientes que, posteriormente, consideraram como fora dos critérios de operabilidade, entretanto sem apresentarem evidências clínicas de metástases [1]. A média de recidiva local em cinco anos foi de 49%

<sup>1</sup>Serviço de Oncologia Clínica - Instituto Nacional de Câncer. Endereço do autor para correspondência: Rua Voluntários da Pátria, 445/505 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22270-000.



e somente uma foi considerada curada. Por muitos anos após essas observações, a irradiação primária foi a forma convencional de tratamento no estágio III da mama. Posteriormente, Baclese irradiou 95 casos de câncer de mama com doença localmente avançada, com doses de 80 a 90 Gy durante 12 a 16 semanas, obtendo 47% de sobrevida em cinco anos [2]. Entretanto, a sobrevida atuarial de 137 pacientes na série contemporânea de Harris et al., tratadas com megavoltagem com ou sem implantes intersticiais e com ou sem quimio ou hormonioterapia adjuvantes, foi somente de 30% [3].

O câncer avançado locoregional, considerado como estágio III pelo Sistema de Estadiamento Clínico do American Joint Committee (AJC) e da União Internacional Contra o Câncer (UICC), está associado à mortalidade substancial após cirurgia ou radioterapia. A revisão de 637 casos classificados de acordo com o sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase) da UICC revelou sobrevida global de 41% em cinco anos e de 28% em 10 anos, tendo a maior parte das mulheres falecido de doença metastática [4]. Este alto índice de mortalidade indicava que muitas dessas pacientes possuíam metástases sistêmicas ocultas por ocasião da apresentação da doença.

Valle et al., analisando 109 doentes do estágio III tratadas com quimioterapia neoadjuvante com adriamicina, fluorouracil e ciclofosfamida (FAC) seguida de cirurgia radical e radioterapia, obtiveram 47% de SV em cinco anos de seguimento [5], o que demonstrava que não se tem conseguido progresso desde a publicação de Haagensen e Stout.

O grupo B de câncer e leucemia dos EUA tratou 113 doentes de câncer da mama estágio III empregando três ciclos pré-operatórios da associação ciclofosfamida, adriamicina, fluorouracil, vincristina e prednisona (CAFVP). Após a quimioterapia, 91 (81%) foram randomizadas entre cirurgia e radioterapia, recebendo, durante dois anos, a mesma modalidade de quimioterapia com a finalidade de aumentar o controle local e erradicar as micrometástases. Em 40 meses, 41 das doentes randomizadas recidivaram. Aproximadamente a metade das recaídas iniciais em cada braço randômico foi local. A duração do controle da doença foi semelhante após cada modalidade de tratamento, com uma mediana de 29 meses para a cirurgia e de 24 meses para a radioterapia, bem como sobrevida semelhante com mediana de 39 meses [6]. Este estudo demonstrou que o controle prolongado do estágio III pode ser conseguido com a modalidade combinada na qual a quimioterapia precede e segue o tratamento primário, que pode ser cirúrgico ou radio-terápico. Entretanto, evidencia a necessidade de novas propostas terapêuticas para esses casos, entre elas o uso alternado de drogas.

Todavia, o emprego da associação de drogas al-

ternadas tem falhado na obtenção de melhores resultados no tratamento do câncer avançado ou metastático da mama. O reconhecimento da heterogeneidade dos clones da população tumoral e, em consequência, a existência de fenótipos resistentes a determinados quimioterápicos, constitui-se no principal fundamento para a experimentação de drogas associadas administradas de modo intercalado. A presunção é de que esta modalidade de tratamento aumente o número de respostas e sua duração, prevenindo o surgimento de população celular resistente à primeira combinação de drogas. Outro argumento relevante é a diminuição da frequência de administração da adriamicina, permitindo o seu uso por tempo prolongado, sem os inconvenientes da toxicidade, notadamente a miocárdica. Contudo, os resultados dos primeiros trabalhos são desapontadores. Excetuando-se o estudo de Nemoto et cols. [7], os demais não mostraram vantagens no emprego alternado da associação de drogas, embora as razões para isso não estejam claras [8, 9, 10, 11, 12]. Uma possível explicação poderia estar na combinação de drogas empregadas nesses estudos. Apesar delas serem ativas em doentes sem tratamento prévio, a ausência da resistência cruzada entre as associações utilizadas não pode ser provada pelo tipo de randomização dos ensaios. Mesmo nos casos em que um esquema terapêutico mostrou-se eficaz em pacientes já tratados com outro esquema, a evidência de mútua resistência não cruzada não pode ser confirmada. Outra possível razão para os resultados negativos pode estar relacionada ao grau de atividade das drogas utilizadas. A ausência de resistência cruzada de duas associações alternadas pode ser uma condição necessária, mas não a única suficiente. Em outras palavras, os esquemas empregados precisam ter, independentes um do outro, grande eficácia, bem como ausência de resistência cruzada. O sucesso do tratamento da doença de Hodgkin com a alternância MOPP/ABVD, quando comparado com MOPP isolado, consubstancia esta hipótese, visto que aumentou o número de respostas completas [13, 14]. Da mesma forma, as RC dos linfomas não-Hodgkin de histologia desfavorável tiveram sensível elevação com os esquemas PROMACE-MOPP [15], M-BACOD [16], COP-BLAM [17] e MACOP-B [18]. O carcinoma indiferenciado de pequenas células teve considerável melhoria nos resultados com o esquema seqüencial CAV-PVP [19].

Finalmente, o tempo entre a aplicação das drogas parece fundamental. Em todos os estudos realizados até o presente, os intervalos entre os ciclos de tratamento foram muito longos, de cinco semanas ou mais, ou então vários ciclos da mesma associação antes de se administrar o outro. É possível que este retardo na aplicação cíclica possibilite o desenvolvimento da



resistência ao outro esquema. Apesar deste conceito difícil de se provar nos ensaios clínicos, há evidências experimentais para corroborá-lo. Com base na hipótese de Goldman e Colman [20, 21], desenvolvemos um programa com o objetivo de testar a efetividade da quimioterapia semanal com alternância de drogas mielossupressivas com não mielotóxicas, efetivas no câncer da mama, elegendo o estágio III por ser o de mais fácil avaliação para estudo fase II.

### Material e Métodos

Vinte e quatro pacientes foram elegíveis e avaliáveis para o presente programa. A idade variou de 34 a 69 anos, com 50 de mediana. Onze estavam na pré e treze na pós-menopausa. Dezoito apresentavam PS 0 e seis PS 1 (ECOG). Quanto ao estadiamento, 20 eram T4, três T3, uma T2, 13 N2, 10 N1 e uma NO, todas estágio III, confirmado pela normalidade do RX do tórax, cintilografia óssea, cintilografia ou ultra-som hepáticos e enzimas séricas - fosfatase alcalina, TGO e TGP. Três eram carcinoma do tipo inflamatório (T4d). A determinação dos receptores hormonais foi realizada pelo método histoquímico feito por fluorescência [22, 23], sendo 11 negativos - estrogênio e progesterona negativos (E- P-), quatro E+ P-, um E+ P+, um indeterminado, e em sete casos o exame não foi realizado (Tabela 1). Todas tiveram confirmação histológica das lesões antes do início do tratamento, sendo 20 casos de carcinoma ductal infiltrante, um de carcinoma lobular e três do tipo clínico inflamatório. Vinte e duas doentes não receberam nenhuma forma de tratamento prévio, uma era recidiva na mama após quadrantectomia com esvaziamento axilar/radioterapia e outra cirurgia inadequada recente com linfonodos axilares coalescentes palpáveis e doença residual na mama.

O tratamento com drogas foi efetuado a cada sete dias por 12 semanas, constituído por adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 11; methotrexate 100 mg/m<sup>2</sup> e, 24 horas após, resgate pelo leucovorin 15 mg/m<sup>2</sup> de 6/6 horas VO, por oito vezes, nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12; fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> nas semanas 2, 6 e 10 e vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 2 mg) nas semanas 4, 8 e 12 (Tabela 2). Todas as drogas, com exceção do leucovorin, eram aplicadas "em pulso", por via venosa, pelo tubo do soro glicosado a 5%. Para prevenir as náuseas e vômitos foi utilizada, de rotina, metoclopramida 1 mg/kg e dexametasona 10 mg no momento da infusão das drogas e de 6/6 horas quando necessário. No dia da administração do methotrexate e durante 24 horas era recomendada às pacientes a ingestão de 15 g de bicarbonato de sódio dissolvido em dois litros de água para auxiliar na eliminação renal do methotrexate.

**Tabela 1.** Características das pacientes.

Modalidade	Nº (N = 24)	%
Idade mediana	50 (34-69)	
Menopausa		
Pré	11	45
Pós	13	55
PS 0	18	75
PS 1	6	25
Histopatologia		
Ca. ductal infiltr.	23	95
Ca. lobular	1	5
Estadiamento		
T2	1	5
T3	3	12
T4	20	83
NO	1	5
N1	10	42
N2	13	53
Receptores		
E- P-	11	45
E+ P-	4	16
E+ P+	1	5
Indeterminado	1	5
Não realizado	7	29

**Tabela 2.** Esquema de administração das drogas.

ADR	A	A	A	A	A	A
CTX	C	C	C	C	C	C
MTX	M	M	M	M	M	M
Leuc.	L	L	L	L	L	L
5FU	F		F		F	
VCR		V		V		V

Semanas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12  
 ADR (adriamicina) 50 mg/m<sup>2</sup>, CTX (ciclofosfamida) 300 mg/m<sup>2</sup> MTX (methotrexate) 100 mg/m<sup>2</sup>, Leuc. (leucovorin) 15 mg/m<sup>2</sup> 6/6 h, 5FU (5-fluorouracil) 600 mg/m<sup>2</sup>, VCR (vincristina) 1,4 mg/m<sup>2</sup>.

A cada semana eram realizados hemograma completo, contagem de plaquetas, dosagem de uréia, creatinina, ácido úrico, TGO, TGP, bilirrubinas total, direta e indireta e sedimento urinário. Eletrocardiogramas foram realizados a cada mês. Toda semana media-se o tumor da mama em dois comprimentos e o seu produto anotado como superfície da lesão. Entretanto, o tumor da mama assemelha-se mais ao volume da esfera, por crescer num tecido que oferece pouca resistência à sua expansão. Deste modo, obtivemos o volume do tumor aplicando a fórmula da esfera, partindo do diâmetro médio obtido de duas determinações (comprimentos):  $V = 4/3 r^3$ , mas  $4/3 =$



4,188 ou 4,19. Se em vez de r usarmos o  $d = 2r$  ou  $r = d/2$ , teremos então:  $V = 4,19 \times d^3/2^3$  ou  $V = 4,19 \times d^3/8$ , e finalmente:  $V = 0,52 \times d^3$ .

As doses das drogas ajustavam-se de acordo com a toxicidade para a ciclofosfamida e adriamicina, segundo o grau de neutropenia: 100% para neutrófilos  $> 1.000 \text{ mm}^3$ , 55% para neutrófilos entre  $1.000$  e  $500 \text{ mm}^3$  e suspensas quando  $< 500 \text{ mm}^3$ . A vincristina foi reduzida em 50% nos casos de neurotoxicidade leve ou moderada (parestésias de extremidades, obstipação intestinal). A redução do methotrexate foi prevista para os casos de estomatite grau 3 (50%) e suspensão, quando a creatinina se elevasse para 2 mg ou mais. Não houve reajustes para o fluorouracil.

Após a quimioterapia, 15 pacientes se submeteram a mastectomia (Patey), duas a mastectomia de Halstead, uma a tumorectomia com esvaziamento axilar, uma aguardava a cirurgia por ocasião deste relato, uma abandonou o tratamento neo-adjuvante com resposta parcial, duas recusaram a cirurgia, outra após resposta  $> 50\%$  retardou meses para a mastectomia, ocorrendo recidiva inoperável, e a última com resposta minor (DE) foi contra-indicada à operação. As 14 primeiras pacientes não receberam quimioterapia adjuvante, mas as quatro últimas foram tratadas com quimio ou quimiohormonioterapia. Nenhuma recebeu radioterapia complementar.

Para determinar a regressão do tumor durante a quimioterapia e a possível relação com a queda dos leucócitos foram efetuadas análises estatísticas com um computador IBM PCXT, empregando-se o software Statgraphic da STSC, Inc (Statistical Graphics Corporation). Deste modo os gráficos realizados foram os de Dispersão em Três Dimensões e Fio-e-Caixa Entalhada. Outra análise efetuada foi a de regressão simples entre superfície e volume do tumor, estabelecendo, em seguida, correlações com os ciclos de quimioterapia e/ou níveis de leucopenia. Esses procedimentos tiveram como objetivo estudar: 1) quantos ciclos semanais seriam necessários, em média, para atingir a operabilidade; 2) a relação entre destruição tumoral e leucopenia, e 3) se esta relação existisse, se seria feita com as dimensões da superfície, do volume ou se com os dois parâmetros do tumor.

A gradação da toxicidade seguiu os critérios do Eastern Cooperative Group - ECOG [24]. O intervalo livre de doença (ILD) e a sobrevivência (SV) foram computados em meses e os dados projetados em tabelas de vida, construídas pelo método atuarial ou do produto-limite de Kaplan e Meier, destinado às estimativas não-paramétricas de observações incompletas, progressivamente censuradas [25].

## Resultados

Das 24 doentes, 22 (91%) conseguiram resposta clínica objetiva com o MACOM-F (RC + RP) e duas foram consideradas resposta minor (RP  $< 50\%$ ). Das 22 com resposta objetiva, nove (37%) conseguiram RC e 13 atingiram RP (54%), sendo que 16 realizaram mastectomia radical (14 à Patey e duas à Halstead), uma tumorectomia com esvaziamento axilar sem radioterapia, quatro não foram operadas - duas recusaram e duas outras, com RP, tiveram progressão da doença durante retardo para a realização da cirurgia - e a última aguardava a operação por ocasião deste relato. Das duas com resposta  $< 50\%$ , uma realizou mastectomia à Patey e a outra foi inoperável. Em dois casos a mama e a axila encontravam-se livres de doença no exame histopatológico e nas demais havia doença residual na peça operatória.

Quanto à toxicidade, as náuseas e vômitos foram constantes, de intensidade leve ou moderada em 18 pacientes e ausentes em seis casos. A mucosite foi freqüente, sendo em 18 pacientes leve ou moderada e ausente em seis. A alopecia não foi universal. Três não tiveram nenhuma queda dos cabelos, sendo moderada em 10 vezes e completa nas outras 11. Sintomas neurológicos caracterizados por irritabilidade, ansiedade ou depressão foram observados em 12 oportunidades, mas com características atenuadas e freqüentemente associados ao uso da metoclopramida. Uma paciente apresentou parestesia de extremidades pela vincristina. Diarréia leve ou moderada foi encontrada em 10 vezes e a alergia manifestada por urticária, atribuída ao methotrexate, em cinco ocasiões. Pigmentação cutânea produzida pelo fluorouracil foi de pequena intensidade em cinco pacientes. Infecção sem gravidade ocorreu em três pacientes (G 1): em duas ela foi moderada (G 2) e grave (G 3) em um caso. Em duas ocasiões foi detectada febre de origem obscura, debelada com antitérmicos. Flebite por infusão de drogas aconteceu em três pacientes, porém irrelevante. Conjuntivite e azia foram ocasionais e nenhuma paciente apresentou toxicidade cardíaca, exceto em um caso no qual o ECG revelou extra-sístoles ventriculares esporádicas (Tabela 3).

O efeito colateral mais importante foi a toxicidade medular, caracterizada por queda progressiva do hematócrito e granulocitopenia significativa a partir da segunda semana (granulócitos  $< 1.000 \text{ mm}^3$ ). Em sete vezes houve granulocitopenia  $< 500 \text{ mm}^3$ , sendo que em três ciclos de uma mesma paciente, o que ocasionou septicemia. As plaquetas não apresentaram queda abaixo de  $< 100.000 \text{ mm}^3$  em nenhum dos ciclos (Figuras 1 e 2).

Nas primeiras 18 pacientes com um total de 208 ciclos de quimioterapia semanais foram efetuadas inúmeras análises com o computador. A análise de



Tabela 3. Toxicidade com o MACOM-F.

Tipo	Grau				(%)
	0	1	2	3	
Náusea e vômitos	2	12	10	0	92
Alopécia	3	1	12	8	87
Mucosite	5	12	6	1	79
Sintomas neurológicos	11	12	1	0	54
Diarréia	14	9	1	0	41
Infecção	18	1	2	3	25
Alergia	19	3	2	0	21
Pigmentação	19	5	0	0	21
Toxicidade local	21	2	1	0	12
Febre não infecciosa	22	2	0	0	8
Conjuntivite	22	2	0	0	8
Azia	22	2	0	0	8
Cardíaca	23	1	0	0	4

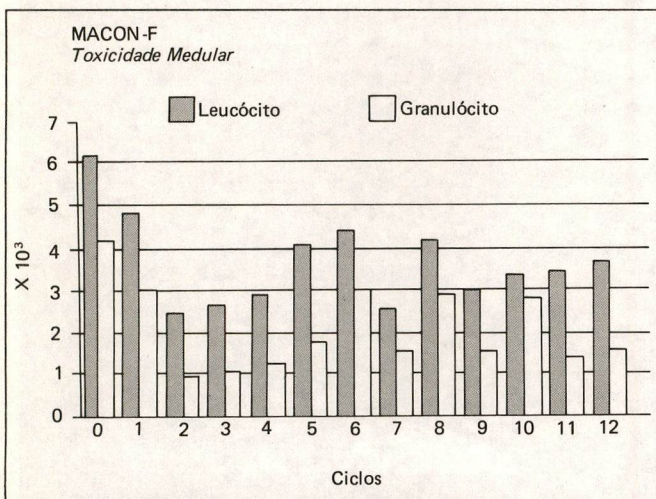


Figura 1. O nível médio dos leucócitos e granulócitos em cada ciclo (semana) do tratamento é mostrado no gráfico. A média mais baixa verificada foi de 2.300 leucócitos e 900 granulócitos e a toxicidade não é do tipo cumulativo, ocorrendo oscilações durante o tratamento.

regressão simples entre superfície e volume mostrou estreita correlação do tipo parabólico ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,0001$  - Figura 3). A relação entre superfície do tumor, sua regressão de acordo com os ciclos efetuados e a queda concomitante dos leucócitos é mostrada na Figura 4, no gráfico de dispersão em três dimensões que analisa 208 determinações simultâneas. Os dados são inter-relacionados e pode-se ver a tendência da leucopenia correlacionada com a diminuição do tumor à medida que os ciclos são realizados. Somente um caso não acompanhou esta tendência, representado pela única RP  $< 50\%$  dos 18 primeiros casos analisados. A relação entre leucopenia e redução do

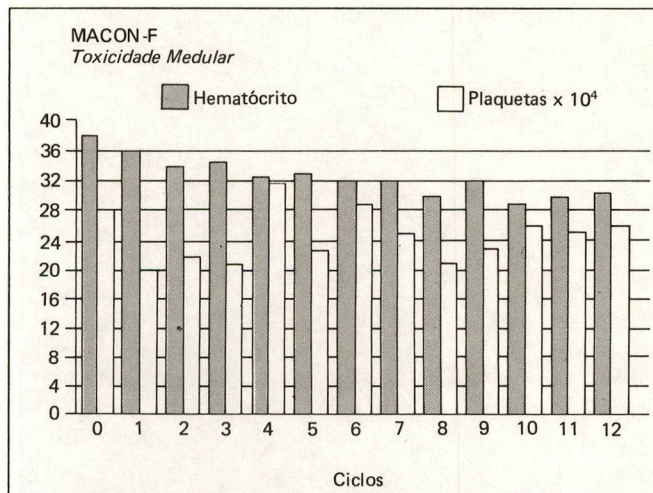


Figura 2. O volume globular modificou-se pouco durante o tratamento, conforme demonstra o gráfico. Observa-se a queda progressiva na média dos hematócritos semanais. Contudo, ao término do tratamento esta média manteve-se em 30%. As plaquetas não tiveram alteração significativa e a toxicidade não se mostrou do tipo cumulativo.

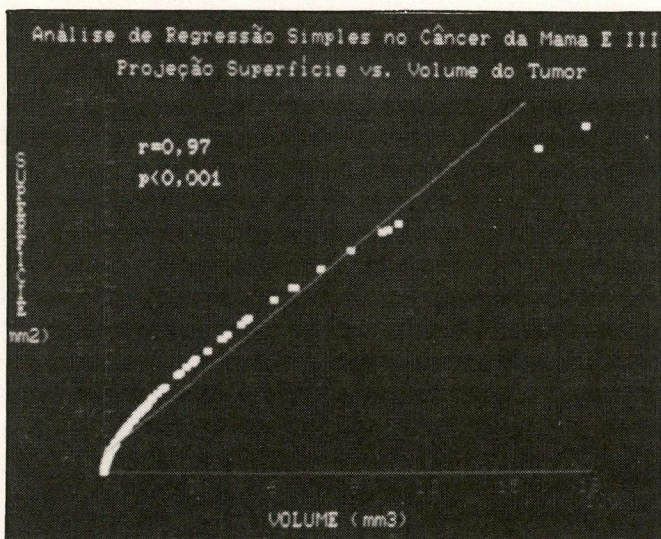
tumor foi investigada de modo isolado no gráfico da Figura 5. Conforme pode ser verificado, há significado estatístico entre as duas mensurações ( $p < 0,01$ ). Há também correlação com significado estatístico se a mesma análise for efetuada, levando-se em consideração o parâmetro volume e não superfície ( $p < 0,01$  - Figura 6). O gráfico da Figura 7 - fio-e-caixa entalhada - sugere a possibilidade de apenas seis ciclos semanais serem, em média, suficientes para a cirurgia ser realizada. Entretanto, a finalidade do protocolo era de se tentar erradicar as micrometástases com o programa neoadjuvante de 12 semanas, sem a necessidade da quimioterapia adjuvante.

Decorridos 53 meses do início do estudo das 18 pacientes que se submeteram à cirurgia, sete recidivaram, e, destas, cinco faleceram. Os locais de recidiva foram em duas vezes no plastrão, e em sete à distância: osso duas, pulmão uma, pleura uma, fígado uma, cérebro uma e linfonodo uma. A sobrevida global, nesse período, abrange 59%, e a sobrevida livre de doença, 44%.

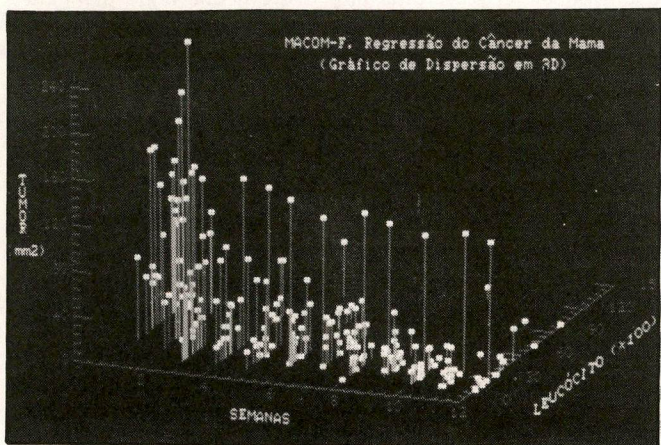
## Discussão

O presente estudo teve como finalidade investigar o efeito da quimioterapia intensiva e semanal no câncer da mama avançado locorregional, estágio III, procedimento que, acreditamos, é inédito na literatura. Os objetivos foram os de reduzir rapidamente o tumor, visando a criar condições para a cirurgia; aumentar o número de RC com o tratamento neoadjuvante; atuar nas micrometástases e testar se 12 semanas seriam suficientes para não só erradicar a





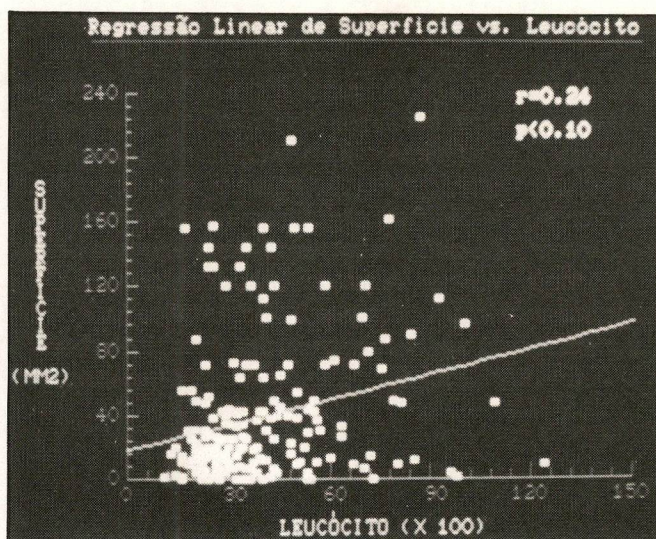
**Figura 3.** A regressão simples da superfície versus volume do tumor da mama mostra correlação do tipo parabólico ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,0001$ ).



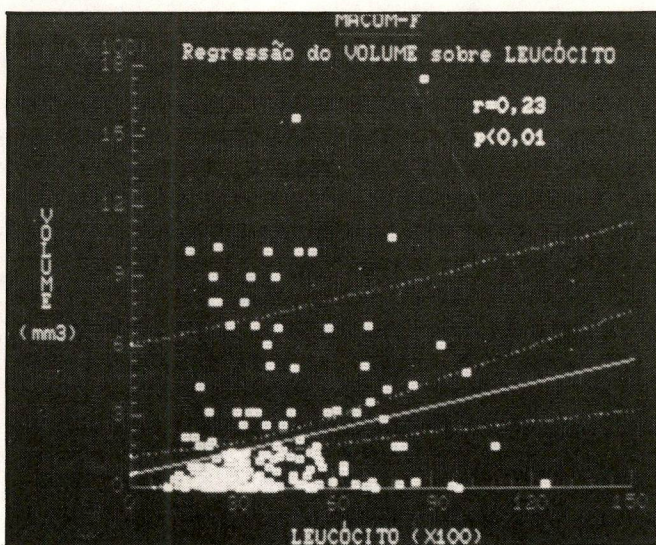
**Figura 4.** Gráfico de dispersão em três dimensões. Analisa as 208 determinações simultâneas dos leucócitos e do tumor a cada ciclo. Observa-se a redução progressiva do tumor correlacionada à queda dos leucócitos periféricos. Somente um caso de doença estável não acompanha as demais medições.

doença locorregional, como também dispensar a Qt adjuvante; do mesmo modo, analisar a possibilidade de ser suprimida a radioterapia.

A escolha das drogas que constituem o MACOM-F foi baseada na efetividade de cada droga quando isolada, e associadas de maneira que as drogas mielossupressoras alternassem com as não-mielotóxicas. A toxicidade foi aceitável, o que demonstra que esquemas alternados com drogas presumivelmente sem resistência cruzada e usadas em curto intervalo de tempo podem vir a ser de primeira opção no tratamento do câncer avançado ou disseminado da mama. Todas as pacientes cumpriram o programa, exceto uma, que o abandonou após a sexta semana e, ape-



**Figura 5.** Regressão simples entre superfície do tumor da mama e leucopenia em 208 determinações. Há correlação com significado estatístico ( $p < 0,01$ ).

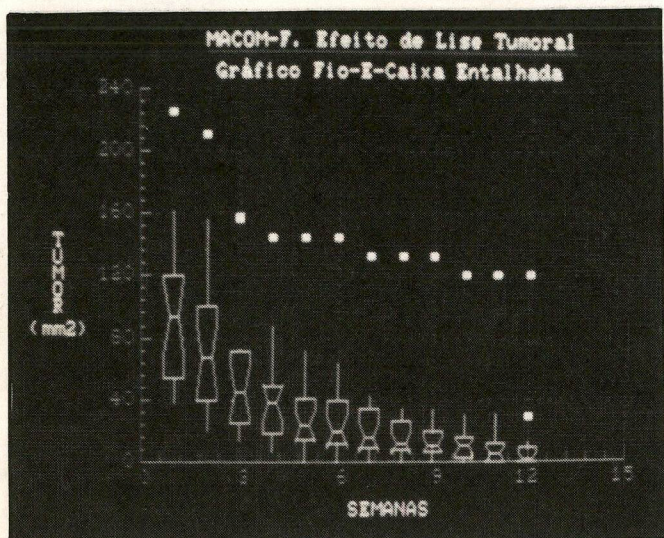


**Figura 6.** Análise da regressão simples entre volume do tumor e redução dos leucócitos. Há correlação estreita ( $p < 0,01$ ). As linhas pontilhadas nos extremos do gráfico referem-se ao desvio padrão e as linhas internas ao intervalo de confiança de 95%.

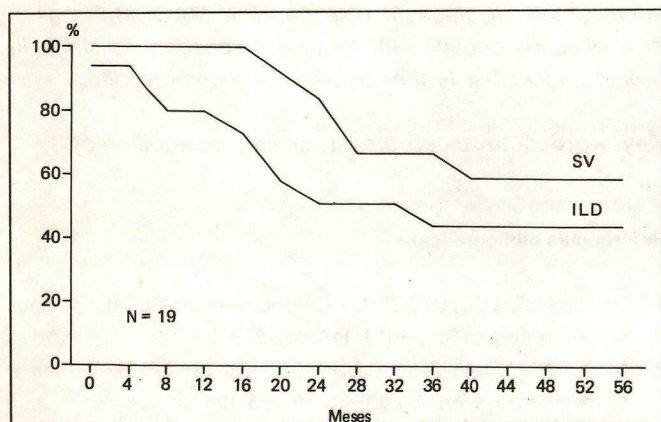
sar de já ter condições de operabilidade, recusou a cirurgia.

O MACOM-F baseia-se na teoria de Goldie e Coldman [20, 21], amplamente testada em outros tipos de tumores, notadamente nos linfomas de Hodgkin [13, 14] e no carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão [19]. Certamente que a resposta ao tratamento, sobretudo a histopatológica, não poderia ser semelhante às doenças acima citadas, que apresentam tempo de duplicação celular menor do que o câncer da mama. Todavia, resolvemos testar





**Figura 7.** Gráfico fio-e-caixa entalhada. O gráfico mostra a média de redução do tumor da mama a cada semana (ciclo) em forma de caixa. O entalhe refere-se à mediana das determinações, às duas metades das caixas do intervalo de confiança de 95%, e os fios (linhas verticais) à distribuição das determinações. Os pontos isolados que aparecem acima dos fios correspondem às mensurações que se afastaram das demais (pontos extremos), no caso a única paciente que apresentou resposta menor (RP < 50%). Na sexta semana há considerável redução da lesão, o que possibilitaria a cirurgia.



**Figura 8.** Curvas de sobrevida e intervalo livre de doença obtidas pelo método atuarial de Kaplan e Meier.

o modelo, e o número de respostas clínicas objetivas foi elevado - 22/24 (91%), embora o exame das peças cirúrgicas tenha demonstrado doença residual em 16 das 18 operadas (duas respostas patológicas completas). Apenas duas não responderam adequadamente ao MACOM-F, quando o tumor reduziu menos que 50% (DE), mas, mesmo assim, uma se submeteu à mastectomia.

O tempo de seguimento de 53 meses permitiu-nos concluir que a quimioterapia adjuvante é indispensá-

vel e que as quatro últimas pacientes receberam quimio ou quimio-hormonioterapia adjuvantes.

O prognóstico do estágio III tem sido ruim nas diferentes estatísticas. Hortobagyi et al. trataram 120 pacientes do estágio IIIB, com três ciclos de FAC (fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida), seguidos da cirurgia radical, radioterapia, ou ambos, mais quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, e encontraram 33% de SLD e 44% para SV em cinco anos [26]. Piccart e cols. trataram 59 pacientes com câncer avançado locorregional à base de radioterapia pré-operatória e quimio-hormonioterapia pré e pós-mastectomias radicais. O tratamento sistêmico iniciou-se simultaneamente com a radioterapia e consistiu de tamoxifen diário e alternando mensalmente adriamicina e vincristina com ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF). Um de cada ciclo foi dado no pré-operatório e cinco no pós-operatório. Todas as pacientes foram operadas e 42% sobreviveram cinco anos. Os autores concluíram que esse tratamento agressivo multidisciplinar conseguiu excelente controle local, mas com toxicidade substancial [27]. A experiência de Valle e cols. foi semelhante com o emprego do FAC ou radioterapia como tratamento neoadjuvante à mastectomia radical, obtendo 38% de sobrevida em cinco anos [5]. Todavia, esses resultados contemporâneos não são, lamentavelmente, superiores aos publicados por Haagensen e Stout, em 1943, o que enfatiza a necessidade de se pesquisar novas estratégias de tratamento no câncer avançado locorregional. Essas pesquisas quando analisadas no mesmo período de 53 meses, para efeito de comparação, foram, com relação à sobrevida, 42% para Piccart, 40% para Valle, 44% para Hortobagyi e 59% no presente estudo, o que nos faz crer na possível superioridade do tratamento intensivo semanal.

Lynch e cols. não conseguiram bom resultado neoadjuvante quando trataram 26 pacientes do estágio III com um ciclo de adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 22, seguidos de mastectomia radical no 42º dia. Não obteve nenhuma RC e 12 RP (46%), o que demonstra a necessidade de tratamento mais intensivo [28]. O estudo piloto do Grupo de Tratamento do Câncer Centro-Norte e Clínica Mayo trataram 30 pacientes com câncer avançado locorregional, incluindo 14 do tipo inflamatório com adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup>, alternando 21 dias após com CMF no 1º e 8º dias. O tratamento neoadjuvante teve 14 semanas de duração e ao final conseguiram 7 RC (23%) e 18 RP (60%), e 28 das 29 submeteram-se à mastectomia. Concluíram pela eficácia da quimioterapia seqüencial no pré-operatório do câncer avançado locorregional [29].

A estratégia atual tem se concentrado nas cirurgias conservadoras pós-quimioterapia, mesmo nos casos avançados locorregionais e independentes do



tamanho do tumor. Hortobagyi tratou 55 doentes T4 com quatro ciclos de FAC seguidos de cirurgia, sendo oito (16%) conservadoras [30]. Em 10 anos de tratamento conservador desenvolvido pelo Departamento de Oncologia Médica do Hospital Salpêtrière de Paris, 126 pacientes do estágio III foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante pelo VTMF ± A (vimblastina, tiotepa, methotrexate, fluorouracil e ± adriamicina), seguida de radioterapia locorregional com 45 Gy em cinco semanas ou 23 Gy em quatro sessões e braquiterapia em *boost* no local inicial do tumor. A QT induziu 30% de RC e 61% de PR. Após a RT, excetuando-se quatro pacientes que foram operadas, todas as demais conseguiram RC. A SLD em cinco anos foi de 47%, o que também não significa avanço real no tratamento, exceto pela preservação da mama, com melhoria na qualidade da sobrevivida [31].

As análises pelos diferentes gráficos estatísticos indicam que há redução uniforme do tumor a cada semana de quimioterapia e que esta regressão parece se correlacionar com a queda da concentração dos leucócitos no sangue periférico. Nesse sentido, seria muito importante a manutenção de taxas reduzidas dos leucócitos periféricos impostas pelos citostáticos, significando, por inferência, que citorredução correlata estaria ocorrendo no tumor. O gráfico Fio-e-caixa entalhada sugere que a operabilidade é conseguida, em média, com seis semanas de tratamento. Após estas seis semanas e cirurgia poderia ser realizada como alternativa terapêutica, complementando-se com a quimioterapia adjuvante. O número de respostas clínicas completas (37%) e parciais (54%) é expressivo, o que demonstra a efetividade do método.

Em resumo, o MACOM-F é tratamento efetivo, com elevado número de respostas, toxicidade aceitável, promovendo rápida e efetiva destruição tumoral, criando condições de operabilidade a curto prazo para o câncer da mama avançado locorregional. Pode ser empregado de modo compacto, por exemplo, seis semanas, se indicado exclusivamente com a finalidade de criar condições para a mastectomia. A quimioterapia semanal é bem tolerada e parece confirmar o modelo de Goldie-Coldman. Este programa deve ser investigado no câncer da mama disseminado e como adjuvante nos casos de mal prognóstico - axila com mais de 10 linfonodos positivos. Embora este protocolo não tenha sido proposto inicialmente objetivando a preservação da mama, é de todo recomendável que a cirurgia conservadora seja incluída nas investigações futuras.

### Summary

*A new treatment strategy for locally advanced breast cancer was developed with alternating non-cross-resistant chemotherapy without cumulative toxicity, for 12*

*weeks. This approach intended to obtain fast tumor destruction and micrometastasis treatment. In this fase II study, 24 patients were included and evaluable with good performance status (PS 0 and 1). All patients received combination chemotherapy with cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> and adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup> in weeks 1, 3, 5, 7, 9 and 11; methotrexate 100 mg/m<sup>2</sup> in weeks 2, 4, 6, 8, 10 and 12; 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> in weeks 4, 8 and 12 (MACOM-F). A clinical complete remission was achieved in nine (37%) patients, 13 (54%) achieved a partial remission and two (9%) stable disease. Toxicity was frequent but without deaths. Seventeen patients were submitted to radical mastectomy and one to tumorectomy plus axillary dissection. The principal aims of this protocol was: 1) to test the Goldie and Colman foundations in the stage III primary breast cancer treatment; 2) to study the alternating more effective drug combination in breast cancer and 3) to verify the impact of this strategy in disease-free survival and overall survival. Computer analysis was performed for: a) correlate tumor reduction with leukopenia in 208 chemotherapy cycles; b) correlate superficialities with volume tumor and c) to plot the rhythm of tumor destruction to know the shortest time to mastectomy. The conclusions of this method: 1) There is good correlation between tumor were destruction and leukopenia induced by chemotherapy; 2) leukocyte reduction is a mark of tumor destruction and 3) surgery would be performed after 6 cycles of chemotherapy. At 53 months of follow-up 44% of patients are free of disease and 59% alive, wich seems a improvement in stage III disease. The MACOM-F was a new effective neoadjuvant treatment schedule to stage III breast cancer but further analysis is recommended.*

**Key words:** advanced breast cancer, chemotherapy

### Referências bibliográficas

1. HAAGENSEN CD, STOUT AP. Carcinoma of the breast II. Criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118: 859-868.
2. BACLESE F. Five years results in 431 breast cancers treated solely by roentgen rays. *Ann Surg* 1965; 16: 103-104.
3. HARRIS JR, SAWICKA J, GUELMAN R et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 345-349.
4. CUTLER SJ. Classification of extent of disease in breast cancer. *Semin Oncol* 1974; 1: 91.
5. VALLE JC, ATALÉCIO LE, REZENDE MCR. Tratamento do câncer avançado da mama: Revisão, experiência e perspectivas. Monografia. Prêmio Cyanamid-Lederle, 1985.
6. Perloff M et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 261-269.
7. NEMOTO T, HORTON J, SIMON R et al. Comparison of four - combination chemotherapy programs in metastatic breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 1988-1993.



8. ABELOFF MD, ETTINGER DS. Treatment of metastatic breast cancer with adriamycin, cyclophosphamide induction followed by alternating combination therapy. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1685-1689.
9. BLUMENSCHNEIN GR, HORTOBAGYI GN, RICHMAN SP et al. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy and active non-specific immunotherapy with BCG or MER-BCG for advanced breast cancer. *Cancer* 1978; 45: 742-749.
10. BRAMBILLA C, VALAGUSSA P, BONADONNA G. Sequential combination chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 35-39.
11. MUSS HB, RICHARDS F II, COOPER MR et al. Chemotherapy vs chemoimmunotherapy with methanol extraction residue of bacillus Calmette-Guerin (MER) in advanced breast cancer; a randomized trial by the Piedmont Oncology Association. *Cancer* 1981; 47: 2295-2301.
12. TORMEY DC, FALKSON G, SIMON RM et al. A randomized comparison of two sequentially administered combination regimens to a single regimen in metastatic breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 247-256.
13. SANTORO A, BONADONNA G, BONFANTE V et al. Alternating drug combination in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 770-775.
14. BONADONNA G, VIVIANI S, BONFANTE V et al. Alternating chemotherapy with MOPP/ABVD in Hodgkin's disease: Update results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 254 (abstr).
15. FISHER RI, DeVITA VT Jr., HUBBARD SM et al. Diffuse aggressive lymphomas: increase survival after alternating flexible sequences of ProMACE and MOPP chemotherapy. *Ann Int Med* 1983; 98: 304-309.
16. SKARIN AT, CANELLOS GP, ROSENTHAL DS et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *J Clin Oncol* 1983; 1: 91-98.
17. LAURENCE J, COLEMAN M, ALLEN SL, SILVER RT, PLAMANTIER M. Combination chemotherapy of advanced diffuse histiocytic lymphoma with the six-drug COP-Blam regimen. *Ann Int Med* 1982; 97: 190-195.
18. KLIMO P, CONNORS JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Int Med* 1985; 102: 596-602.
19. NATALE RB, WITTERS RE. Alternating combination chemotherapy regimens in small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 7-13.
20. GOLDIE JH, COLDMAN AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-1733.
21. GOLDIE JHM, COLDMAN AJ, GUDAUSKAS GA. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 439-449.
22. LEE SH. Cellular estrogen and progesterone receptors in mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 73: 323-329.
23. KASTNER MRQ, SCHETTINO AMS, GUERRA SO, CASTRO OF. Determinação de receptores hormonais em câncer da mama: Método histoquímico. *Rev Bras Cancerol* 1983; 29: 32-39.
24. OKEN MM e col. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Group. *Am J Oncol (CGT)* 1982; 5: 649-655.
25. KAPLAN EL, MEIER P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *Am Statist Assoc J* 1958; 53: 457-481.
26. HORTOBAGYI GN e cols. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62: 2507-2516.
27. PICCART MJ e cols. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2501-2506.
28. LYNCH G, FELICIANO D, BURCH J, MADDOX K, HART J. Neoadjuvant chemotherapy of stage III breast cancer. *Proc Am J Clin Oncol* 1989; 8: 51 (Abstr).
29. LOPRINZI CL e cols. Response of local-regionally advanced breast cancer (LRABC) to initial combination chemotherapy. A pilot study of the North-Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. *Proc Am J Clin Oncol* 1989; 8: 42.
30. HORTOBAGYI G, SINGLEATARY E, McNEESE M, FRYE D, HOLMES F, AMES F, THERIAULT R, BUZDAR A. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy (NACT) for primary breast cancer (BC). *Proc Am J Clin Oncol* 1991; 10: 55.
31. JACQUILLAT CL, WEIL M, AUCLERC G, BOREL CH, BAILLET F, KHAYAT D. Ten years of breast conservative treatment in 412 patients with infiltrative breast cancer (BC). *Proc Am J Oncol* 1991; 10: 71.