

Mitomicina C e Vimblastina no Tratamento do Câncer de Mama Refratário

MARIO ALBERTO DANTAS L. DA COSTA^{1,3}, NILSON SOARES P. DE MENDONÇA¹, MIGUEL J. FROIMTCHUCK²

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

Resumo

Entre agosto/83 e dezembro/85, oitenta e três pacientes portadores de câncer de mama avançado e resistente a múltiplos agentes quimioterápicos foram tratados com Mitomicina C 10mg/m² iv 6/6 semanas e Vimblastina 6mg/m² iv 3/3 semanas. Setenta e dois pacientes eram avaliáveis quanto à resposta. Observou-se resposta completa em 3 pacientes (4,1%), resposta parcial em 7 pacientes (9,7%) e doença estabilizada por 3 ou mais meses em 23 pacientes (31,9%). A toxicidade foi considerada moderada, consistindo principalmente de mielossupressão, neurotoxicidade e náuseas. A combinação Mitomicina C e Vimblastina beneficiou um número significativo de pacientes portadores de câncer de mama refratário, podendo ser considerada especialmente naqueles com um bom "performance status".

Unitermos: câncer de mama; mitomicina C; vimblastina

Introdução

O manuseio de pacientes com câncer de mama avançado, já expostos a múltiplas combinações de quimioterápicos, representa grande dificuldade na prática oncológica diária. A resistência a agentes ativos como Ciclofosfamida, Adriamicina, Methotrexate, 5-Fluorouracil, deixa-nos com reduzido arsenal terapêutico.

A Mitomicina C (MMC) é uma droga ativa no tratamento do câncer de mama, com respostas em torno de 25% quando usada isoladamente^{1,2,3}. A Vimblastina (VLB) também é eficaz, podendo-se observar resposta em aproximadamente 20% dos casos^{4,5,6}.

Pacientes e métodos

Oitenta e três pacientes portadores de câncer de mama avançado foram tratados como 2.^a ou 3.^a linha de quimioterapia, com a combinação MMC e VLB, entre agosto/83 e dezembro/85. Utilizou-se o seguinte esquema: MMC 10mg/m² iv a cada 6 semanas e VLB 6mg/m² a cada 3 semanas. Ao início do tratamento todos os pacientes tinham leucócitos acima de 3.500/mm³ e plaquetas acima de 100.000/mm³. A cada aplicação, se os níveis de leucócitos e plaquetas estivessem abaixo dos níveis referidos, o tratamento era adiado por 1 semana.

Dos 83 pacientes 72 eram avaliáveis quanto à resposta. Onze pacientes foram excluídos, sendo 8 por abandono após o primeiro ciclo, 1 por receber radioterapia concomitante no único sítio de doença avaliável, 1 por recusar a continuação do tratamento indo à mastectomia paliativa, e 1 por ser portador de doença de Hodgkin em atividade.

O sítio dominante de doença, de acordo com o local mais acometido, foi dividido em 3 grupos: partes moles, doença visceral e osso. O "performance status" e a toxicidade foram analisados segundo os critérios do ECOG⁷. O Quadro 1 mostra as principais características dos pacientes avaliados.

Considerou-se como resposta completa (RC) o desaparecimento de toda a doença mensurável ou avaliável clinicamente. Resposta parcial (RP) ocorreu quando houve redução de pelo menos 50% da soma dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões mensuráveis. Estabilização de doença (DE) foi definida como ausência de progressão de doença ou redução menor do que 50% dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões mensuráveis por pelo menos 90 dias. O termo "doença sob controle" (DSC) foi utilizado nos casos de RC + RP + DE.

A análise estatística foi efetuada através do emprego do teste do qui-quadrado, do teste de Fisher e do teste de Wilcoxon-Gehan^{8,9}.

¹Ex-residente do Serviço de Oncologia Clínica do INCa. ²Médico do Serviço de Oncologia Clínica do INCa. Trabalho apresentado no 5.^o Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³Praça da Cruz Vermelha, 23. Rio de Janeiro, RJ. CEP 20230.

Quadro 1 — Características clínicas dos pacientes.

Características	Nº de pacientes
Pacientes avaliáveis	72
PS 0	9
1	33
2	24
3	6
Pré-menopausa	39
Pós-menopausa	33
Idade mediana	54 anos
Sítio dominante de doença	
partes moles	24
osso	14
víscera	34
Estádio IIIB	13
IV	59
Doença mensurável	43
avaliável	29
Tratamento sistêmico prévio	
hormonioterapia	56 (77,7%)
quimioterapia	72 (100%)
adriamicina	65 (90,2%)

Resultados

Dos 72 pacientes avaliáveis quanto à resposta, 33 (45,7%) foram caracterizados como tendo DSC. Observou-se RC em 3 pacientes (4,1%), RP em 7 (9,7%), e DE em 23 (31,9%). Dos 10 pacientes com RC + RP, 5 apresentavam doença em partes moles e 5 doença visceral (Tabelas 1 e 2). Os pacientes com doença em partes moles obtiveram maiores índices de resposta e DSC, porém nenhum sítio de doença apresentou diferença estatisticamente significativa quanto aos índices de resposta e DSC em comparação com os demais sítios ($p = NS$). Houve uma tendência ($p = 0,06$) a um maior controle de doença nos pacientes que haviam apresentado resposta objetiva (RC + RP) prévia a outros agentes quimioterápicos (Tabela 3). Nenhum dos pacientes com PS 3 apresentou RC, RP ou DE.

O tempo para progressão de doença variou entre 74 e 665 dias (mediana = 152 dias) nos pacientes com resposta objetiva, e entre 90 e 400 dias (mediana = 140 dias) naqueles com DE. A análise estatística das curvas de tempo para progressão de doença não mostrou diferença significativa ao nível de 5% entre os grupos com resposta objetiva e DE (Figura 1).

Quanto à toxicidade, 75 pacientes foram avaliados e os resultados estão dispostos na Tabela 4. Houve 1 óbito decorrente de leucopenia e sepse. Insuficiência cardíaca descompensada foi observada em 3 casos sendo que os dois primeiros haviam recebido adriamicina (1 deles com cardiotoxicidade já descrita), e o 3º era sabidamente portador de insuficiência cardíaca antes de receber MMC e VLB.

Tabela 1 — Resultados com MMC e VLB no câncer de mama refratário.

Parâmetro	Nº pacientes
RC	3 (4,1%)
RP	7 (9,7%)
DE	23 (31,9%)
DSC	33 (45,7%)
Progressão	39 (54,3%)

Tabela 2 — Resultados de acordo com o sítio de doença.

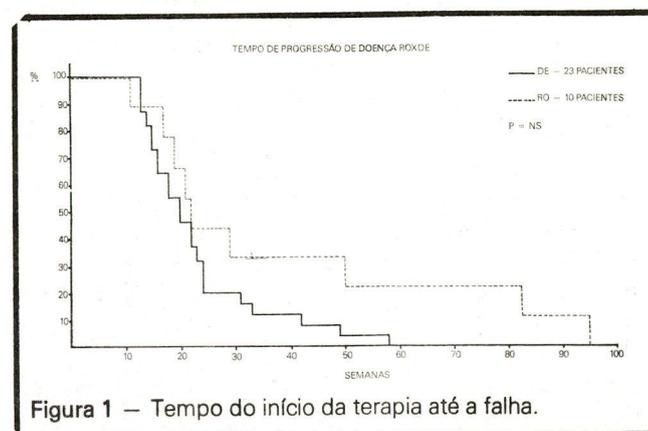
Sítio	Nº pts	RC + RP	DE	DSC
Partes moles	24	5	8	13
Ossos	14	0	5	5
Víscera	34	5	10	15

Tabela 3 — Correlação da resposta obtida com MMC e VLB com a resposta prévia à quimioterapia.

Resposta prévia	Nº pts	RC + RP	DSC
Sim	35	7	20
Não	37	3	13

Tabela 4 — Toxicidade 75 pts.

Tipo	Nº pts
— Mucosite	3
— Náuseas e vômitos	25
— Infiltrado pulmonar não infeccioso	1
— Parestesias, distensão abdominal, constipação	7
— Mialgia	8
— Insuficiência cardíaca	3
— Leuc. abaixo de 2.000/mm ³ , pmn abaixo de 1.000/mm ³ ou plaq. abaixo de 50.000/mm ³	11
— Leucopenia e sepse	1
— Infecção leve	2
— Herpes zoster	3



Discussão

A associação de altos índices de resposta e baixa toxicidade na terapêutica de pacientes portadores de câncer de mama extensamente tratados permanece como um desafio nos dias de hoje. Diversos trabalhos utilizando múltiplos esquemas terapêuticos vêm tentando otimizar a relação resposta/toxicidade⁹⁻¹⁶. Utilizando doses moderadas de MMC e VLB observamos um índice de resposta objetiva não muito expressivo, com toxicidade aceitável. Entretanto, se levarmos em consideração o número de pacientes que evoluiu com DE, podemos admitir que o esquema acima foi capaz de proporcionar um efeito benéfico, essencialmente paliativo, que preencheu, em parte, as nossas expectativas. A análise de pacientes com DE deve-se aos seguintes fatores: primeiro, o tempo para progressão de doença nestes pacientes não foi significativamente diferente daquele de pacientes com resposta objetiva; segundo, é questionável se a quimioterapia, mesmo com resposta objetiva, é capaz de produzir aumento de sobrevida; terceiro, houve melhora subjetiva nos pacientes com DE.

Outros grupos já publicaram seus resultados com MMC e VLB em câncer de mama refratário¹⁷⁻²⁰, com índices de resposta objetiva variando entre 5 e 40%. Parece haver uma relação direta entre as doses e a frequência de administração das drogas com os graus de resposta e toxicidade obtidos.

Além da avaliação dos índices de resposta objetiva e sobrevida, julgamos importante para análises futuras a criação de critérios mais bem definidos para avaliar a resposta subjetiva e qualidade de vida destes pacientes, uma vez que estamos lidando com uma patologia incurável até o presente momento.

Summary

Eighty-three patients with advanced breast cancer refractory to standard chemotherapy were treated with Mitomycin C 10mg/m² iv every 6 weeks and Vinblastine 6mg/m² iv every 3 weeks. Ten (13.8%) of the 72 evaluable patients had complete response (3 pa-

tients) or partial response (7 patients), and 23 patients (31.9%) had stabilization of their disease. Moderate toxicity, mainly myelosuppression, neurologic and nausea, was observed. This combination seems to be useful in the treatment of refractory breast cancer, specially in patients with good performance status.

Uniterms: breast cancer; mitomycin C; Vinblastine

Referências Bibliográficas

- Hortobagyi GN — Mitomycin C in breast cancer. *Semin Oncol*, 1985; 12 (suppl.): 65.
- Lenaz L — Mitomycin C in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 1985; 12: 235.
- Creerh RH, Catalano RB, Shah MK — An effective low dose Mitomycin regimen for hormonal and chemotherapy refractory patients with breast cancer. *Cancer*, 1983; 53: 1034.
- Bleechenn, Jelliffe A — Vinblastine sulfate in the treatment of malignant disease. *Br J Cancer*, 1965; 19: 268.
- Goldenberg I — Vinblastine sulfate therapy of women with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Rep*, 1963; 29: 111.
- Carter SK — Single and combination non-hormonal chemotherapy in breast cancer. *Cancer*, 1972; 30: 1543.
- Oken MM, Creech RH, Tormen DC — Toxicity and responsive criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982; 5: 649.
- Berquo ES, Souza JMP, Gotlieb SLD — Bioestatística, Editora Pedagógica Universitária, São Paulo. 1981; pp 47-54.
- Snedecor GW — Métodos Estadísticos Aplicados a La Investigación Agrícola Y Biología. Compañía Editorial Continental S.A., México. 1964, pp 289-345.
- Hortobagyi GN, Yap HY, Blumenschein GR — Phase II evaluation of Vinblastine, Methotrexate and Calcium Leucovorin rescue in patients with refractory metastatic breast cancer. *Cancer*, 1983; 51: 769.
- Aspergren K, Landerg T — 5-Fluorouracil and Mitomycin C in advanced breast cancer. *Radiother Oncol*, 1986; 6: 121.
- Veronesi A, Tirelli U, Gallioni E — Third live chemotherapy with Mitomycin C, Vinblastine and Carmustine in refractory breast carcinoma: a pilot study. *Cancer Treat Rep*, 1982; 66: 559.
- Gewirtz AM, Cadman ED — Preliminary report on the efficacy of sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil in advanced breast carcinoma. *Cancer*, 1981, 47: 2552.
- Fraschini G, Yap HY, Hortobagyi — Five-day continuous infusion Vinblastine in the treatment of breast cancer. *Cancer*, 1985; 56: 225.
- Oster MW, Pauk Y — Vincristine, Adriamycin and Mitomycin therapy of previously treated breast cancer. *Cancer*, 1983, 51: 203.
- Howell A, Morrison JM, Bramwell VHC — Dibromodulcitol, Mitomycin C and Vinblastine chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1984, 20: 873.
- Denefrio JM — Mitomycin C and Vinblastine chemotherapy for advanced breast cancer refractory to standard, cytotoxic therapy. *Cancer Treat Rep*, 1978, 62: 2113.
- Konits PH, Aisherj. Van Echo DA — Mitomycin C and Vinblastine chemotherapy for advanced breast cancer. *Cancer*, 1981; 48: 1295.
- Garewall HS, Brooks RJ, Jones SE — Treatment of advanced breast cancer with Mitomycin C Combined with Vinblastine or Vindesine. *J Clin Oncol*, 1983; 12: 772.
- Radford JA, Knight RK — Mitomycin C and Vinblastine in the treatment of advanced breast cancer. *Eur J Clin Oncol*, 1984; 21: 1475.