

## QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DA MAMA

ADALBERTO BROECKER NETO<sup>1</sup>, SÉRGIO LAGO<sup>2</sup>, RODOLFO COUTINHO RADKE<sup>3</sup>  
AILZO JOSÉ DA COSTA<sup>3</sup>, IARA A. HUDSON<sup>4</sup>.

Hospital São Lucas — Porto Alegre, RS.

### Resumo

Os autores fazem uma análise retrospectiva dos resultados do tratamento quimioterápico adjuvante em 95 pacientes com carcinoma da mama. As pacientes foram estratificadas pelo status patológico dos linfonodos axilares: grupo A com 1-3 linfonodos positivos e grupo B com mais de 3 linfonodos positivos. Aos 60 meses a probabilidade de sobrevida foi de 86,1% para o grupo A e de 83% para o B ( $p=0.042$ ), a probabilidade de sobrevida sem doença foi de 86,1% no A e 64,4% no B ( $p<0.001$ ). Em 49 pacientes acompanhadas por mais de 2 anos e avaliadas aos 24 meses a sobrevida foi de 95,4% no grupo A e de 85,1% no B ( $p=0.014$ ), a sobrevida sem doença de 86,3% no A e de 66,6% no B ( $p=0.415$ ).

As pacientes que receberam 85% ou mais da dose prevista apresentaram 23,4% de recidivas e naquelas com doses menores foi de 45%. As recidivas locais foram semelhantes nas pacientes com e sem radioterapia. É feita uma comparação dos resultados obtidos com o estudo de Milão.

**UNITERMOS:** Câncer da mama, quimioterapia adjuvante

### INTRODUÇÃO

O câncer da mama é uma das principais causas de morte na mulher. Apesar do fato que a maioria das pacientes inicialmente tem "lesões operáveis", mais da metade irá apresentar recidiva da doença. Ainda que a terapêutica para doença avançada tenha sucesso em prolongar a sobrevida, virtualmente todas as pacientes com doença avançada ou recidiva morrerão de sua doença. Nos últimos anos as pesquisas básicas trouxeram novos conceitos na biologia do câncer da mama que resultaram em novas orientações terapêuticas da doença. Concomitantemente, o desenvolvimento de combinações quimioterápicas efetivas e seguras para doença metastática encorajaram o uso precoce de drogas citostáticas no tratamento do câncer da mama. Nova esperança para as pacientes foi recentemente providenciada pela demonstração de que o uso precoce de quimioterapia adjuvante é efetivo, no mínimo retardando o aparecimento de doença recorrente em certas pacientes<sup>1 0</sup>. A lógica para o uso da terapêutica adjuvante é simples. A terapêutica local para um tumor detectado antes que as metástases tenham ocorrido, tanto cirurgia como radioterapia, será curativa<sup>1 3, 14, 16, 19, 20</sup>. Se, entretanto, as metástases já tiverem se desenvolvido, obviamente

os procedimentos locais não serão suficientes. O fato de existirem lesões micrometastáticas indetectáveis para a maioria das pacientes com câncer da mama, no momento do diagnóstico inicial, é facilmente observável pelos índices de recorrência e locais de recidiva após uma ressecção curativa do tumor primário. Apesar do intenso tratamento local, quase 50% das pacientes, que aparentemente tinham doença localizada, irão morrer de metástases a distância<sup>1, 15, 16, 17</sup>. Enquanto muitos fatores influenciam o índice de recorrência do tumor, como dimensão da lesão, *status* menopáusicos, receptores hormonais, tipo histológico e grau de diferenciação, um dos fatores mais importante é o *status* histológico dos linfonodos axilares no momento do diagnóstico<sup>1 2</sup>. Cerca de 75% das pacientes com linfonodos positivos e 90% daquelas com mais de 4 linfonodos positivos na axila, apresentarão recorrência da doença dentro de 10 anos após a cirurgia curativa inicial<sup>1 8</sup>. O câncer da mama é tão freqüentemente uma doença sistêmica no seu diagnóstico inicial, que é extremamente lógica a necessidade de um tratamento sistêmico como adjuvante ao procedimento cirúrgico ou radioterápico do tumor primário<sup>1 0</sup>. O reconhecimento da importância do *status* dos linfonodos axilares no momento do diagnóstico, claramen-

<sup>1</sup> Regente da disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da PUC-RS. Chefe do Serviço de Oncologia da PUC. <sup>2</sup> Auxiliar de ensino da disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da PUC-RS. Oncologista do Serviço de Oncologia da PUC. <sup>3</sup> Oncologistas do Serviço de Oncologia da PUC. <sup>4</sup> Médico residente do Serviço de Oncologia da PUC. Endereço para correspondência: <sup>1</sup>, Av. Ipiranga, 6690 — sala 320, 90000 — Porto Alegre — RS.

te identifica subgrupos de pacientes de alto risco para recorrência da doença<sup>2</sup>.

Na década de 70 dois estudos de quimioterapia adjuvante ao tratamento cirúrgico do câncer da mama foram realizados. O primeiro nos Estados Unidos por Fisher e associados, utilizando L-PAM como tratamento quimioterápico adjuvante<sup>11</sup>. O segundo estudo realizado na Itália, por Bonadonna e associados, utilizando drogas combinadas<sup>4</sup>. Estes dois estudos clínicos foram randomizados e compararam pacientes apenas mastectomizadas com pacientes que além da mastectomia receberam tratamento quimioterápico sistêmico com mono ou poliquimioterapia. Os dois estudos mostraram benefício de maior intervalo livre de doença e sobrevida para as pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante, sendo mais evidente nas pacientes que receberam quimioterapia combinada. Nos dois estudos o grupo de pacientes que apresentava até 3 linfonodos comprometidos na axila mostrou um maior benefício<sup>4, 5, 11</sup>. A partir destes estudos tornou-se óbvia a necessidade de tratamento quimioterápico adjuvante nas pacientes portadoras de carcinoma da mama com comprometimento dos linfonodos axilares. Outros estudos mostraram a superioridade dos esquemas com combinação de drogas sobre os de monokuimioterapia<sup>1, 2, 6, 8, 9, 15, 17</sup>. O esquema de poliquimioterapia com associação de Ciclofosfamida, Fluorouracil e Methotrexate (CMF) demonstrou ter grande atividade anti-tumoral e foi utilizado, por Bonadonna e associados, no estudo de Milão<sup>4</sup>.

Desde o início do Serviço de Oncologia da PUC a orientação para o tratamento das pacientes portadoras de carcinoma da mama consideradas de alto risco, isto é, com linfonodos positivos na axila, foi a utilização de tratamento quimioterápico adjuvante. O esquema quimioterápico mais utilizado foi a associação de Ciclofosfamida, Fluorouracil e Methotrexate (CMF).

O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados obtidos nesta população tratada com quimioterapia adjuvante. Foram pesquisados os resultados relacionados com os fatores prognósticos de maior ou menor envolvimento axilar, relação dose administrada/resultados, controle local da doença com e sem radioterapia e comparação com os resultados do estudo de Milão.

## PACIENTES E MÉTODOS

O Serviço de Oncologia da PUC iniciou suas atividades em janeiro de 1979 e as pacientes constantes neste estudo são as admitidas a partir

daquela data até junho de 1984, isto é, por um período de 5 anos e meio. Cento e cinco pacientes portadoras de carcinoma da mama foram tratadas com quimioterapia adjuvante por serem consideradas de alto risco. Dez pacientes foram excluídas por abandono do tratamento, perda de seguimento, por terem recebido outro esquema que não o CMF e por terem menos de 3 linfonodos dissecados na axila. Portanto, o total de pacientes avaliáveis neste estudo retrospectivo é de 95. Todas as pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante eram portadoras de comprometimento axilar N1 ou N2 patológico com um T variando de 1 a 4.

O Serviço é de referência e as pacientes encaminhadas haviam sido tratadas cirurgicamente com as técnicas mais variadas, desde setorectomia com amostragem dos linfonodos axilares a mastectomia radical<sup>16, 19, 20</sup>. O número de linfonodos axilares dissecados pelos cirurgiões ou pesquisados pelos patologistas foi muito variável. Para efeito de estratificação, quanto ao fator prognóstico dos linfonodos axilares, consideramos as pacientes que tinham até 3 linfonodos comprometidos e as com mais de 3 linfonodos metastáticos, independente do total dos gânglios isolados. Todas as pacientes foram tratadas com o esquema CMF clássico: Ciclofosfamida 100mg/m<sup>2</sup> por VO do 1º ao 14º dia; Methotrexate 40mg/m<sup>2</sup> IV no 1º e 8º dia, 5-Fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup> IV no 1º e 8º dia. Os ciclos repetidos a cada 28 dias por 12 cursos. Quando da ocorrência de leucopenia e/ou plaquetopenia as doses eram reduzidas ou o tratamento protelado até a recuperação hematológica, porém mais freqüentemente as doses foram apenas reduzidas.

Neste estudo o número de pacientes pré-menopáusicas é muito superior às pós-menopáusicas. Isto devido ao fato de, baseado nos trabalhos iniciais de Bonadonna, as pacientes pós-menopáusicas não apresentavam bons resultados e desta forma não serem candidatas ao tratamento quimioterápico adjuvante<sup>4</sup>. Posteriormente foi evidenciado que as pacientes pós-menopáusicas que recebiam doses adequadas de quimioterapia, isto é, que tinham um boa reserva medular, apresentavam resultados semelhantes às pré-menopáusicas<sup>7</sup>. Nos últimos anos o número de pacientes pós-menopáusicas admitidas no estudo foi crescente. A nossa conduta atual tem sido de submetê-las a 3 cursos de quimioterapia com o esquema CMF e, se foi possível administrar no mínimo 85% das doses previstas, o tratamento é continuado. Em caso contrário, a quimioterapia adjuvante é suspensa e as pacientes encaminhadas para tratamento radioterápico.

**PROBABILIDADE DE SOBREVIDA**

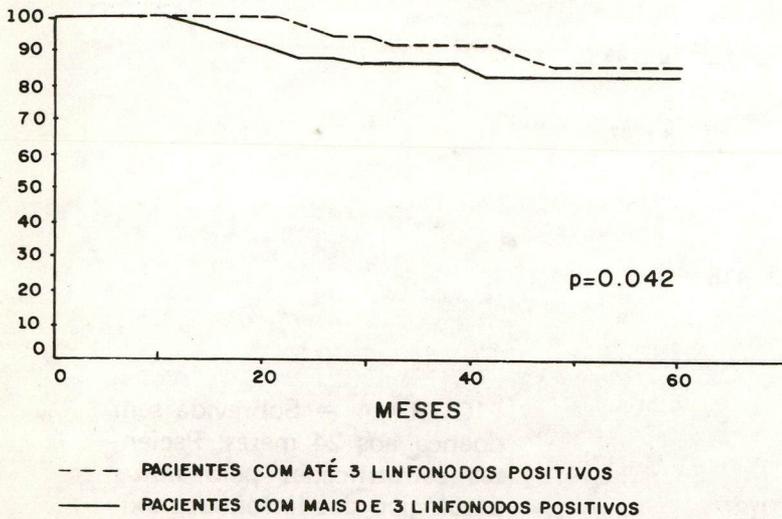


FIGURA 1 — Probabilidade de sobrevida aos 60 meses. Pacientes estratificadas pelo *status* patológico dos linfonodos axilares.

**PROBABILIDADE DE SOBREVIDA SEM DOENÇA**

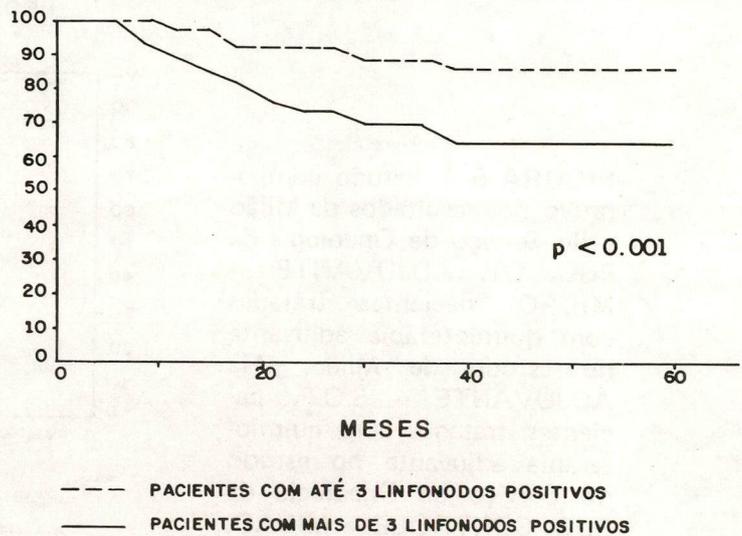


FIGURA 2 — Probabilidade de sobrevida sem doença aos 60 meses. Pacientes estratificadas pelo *status* patológico dos linfonodos axilares.

**SOBREVIDA**

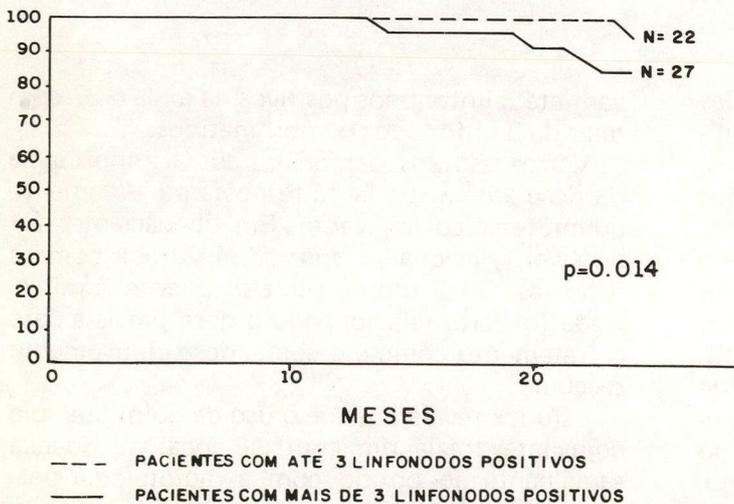


FIGURA 3 — Sobrevida aos 24 meses. Pacientes estratificadas pelo *status* patológico dos linfonodos axilares.

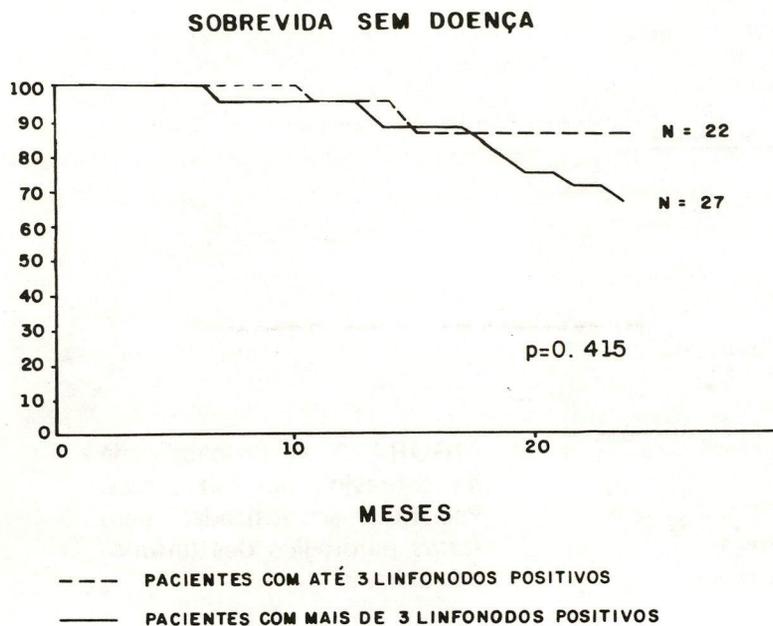
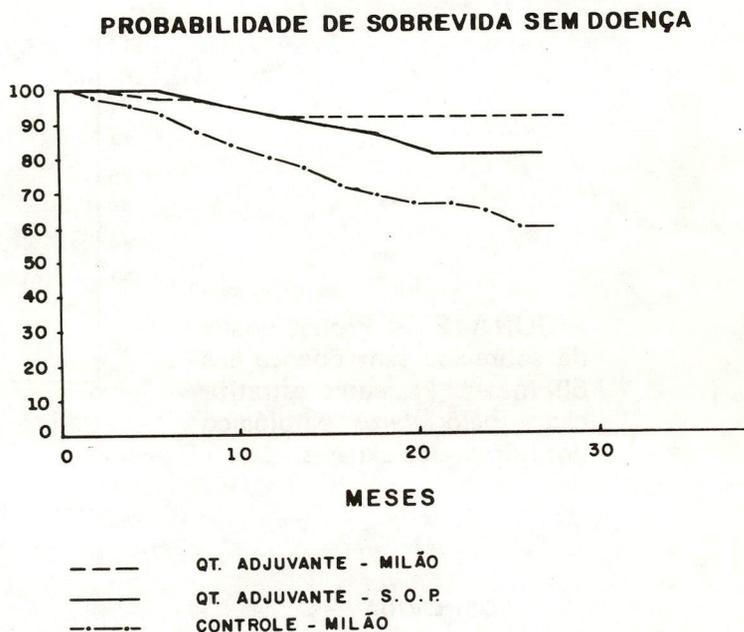


FIGURA 4 – Sobrevida sem doença aos 24 meses. Pacientes estratificadas pelo status patológico dos linfonodos axilares.

FIGURA 5 – Estudo comparativo dos resultados de Milão e do Serviço de Oncologia da PUC. QT. ADJUVANTE – MILÃO: pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante no estudo de Milão. QT. ADJUVANTE – S.O.P.: pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante no estudo do Serviço de Oncologia da PUC. CONTROLE – MILÃO: pacientes do grupo controle, no estudo de Milão, tratadas apenas com mastectomia.



Noventa e cinco pacientes foram estudadas quanto à probabilidade de sobrevivência e probabilidade de sobrevivência livre de doença aos 60 meses, estratificadas em um grupo com até 3 linfonodos positivos na axila e outro com mais de 3 linfonodos positivos. O primeiro com 36 pacientes e o segundo com 59 pacientes. O ponto inicial foi considerado a data do tratamento cirúrgico. Entre as 95 pacientes estudadas existiam 49 que foram seguidas por mais de 24 meses e avaliadas de acordo com o comprometimento axilar, sobrevivência e sobrevivência livre de doença aos 24 meses do diagnóstico. Vinte e duas pacientes apresenta-

vam até 3 linfonodos positivos na axila e 27 com mais de 3 linfonodos comprometidos.

Vários estudos demonstraram a importância da dose administrada na resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante. Em 88 pacientes foi possível relacionar a dose administrada com as recidivas. O cálculo percentual da dose administrada foi feito relacionando a dose prevista para o tratamento completo com a dose efetivamente recebida<sup>7</sup>.

Estudos revelaram que o uso da quimioterapia adjuvante trazia um controle local da doença semelhante ao obtido com a radioterapia pós-

operatória<sup>6, 9</sup>. Algumas pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante foram encaminhadas para tratamento radioterápico concomitante<sup>3</sup> e outras foram submetidas apenas a quimioterapia. Procuramos avaliar o controle local da doença com e sem radioterapia associada. O estudo foi realizado naquelas 49 pacientes que foram seguidas por um mínimo de 2 anos e a avaliação do índice de recidiva feita aos 24 meses. Trinta e quatro pacientes receberam apenas quimioterapia adjuvante e 15 receberam radioterapia associada a quimioterapia. Os dois grupos são proporcionalmente bem balanceados quanto aos tratamentos cirúrgicos prévios. Recidiva local foi considerado como sendo o aparecimento de doença na parede torácica nos tratamentos mais radicais ou na própria mama nos tratamentos conservadores.

## RESULTADOS

Não ocorreram óbitos como complicação do tratamento quimioterápico adjuvante. Os parâmetros mais comuns foram de alopecia parcial e náuseas e vômitos de fraca e média intensidade na quase totalidade das pacientes.

Trinta e seis pacientes se apresentaram com até 3 linfonodos positivos na axila e 59 pacientes com mais de 3 linfonodos positivos. A probabilidade de sobrevida aos 60 meses para as pacientes com até 3 linfonodos positivos foi de 86,1% e para as com mais de 3 linfonodos comprometidos de 83%. A diferença entre os dois grupos é significativa com um  $p$  de 0.042 (Figura 1). A probabilidade de sobrevida sem doença aos 60 meses para o grupo com até 3 linfonodos positivos foi de 86,1% e para aquele com mais de 3 linfonodos axilares comprometidos de 64,4%. A diferença entre estas duas curvas é altamente significativa com um  $p$  menor que 0.001 (Figura 2).

Nas pacientes seguidas por um mínimo de 2 anos e avaliadas aos 24 meses, 22 tinham até 3 linfonodos positivos na axila e 27 apresentavam mais de 3 linfonodos metastáticos. A sobrevida aos 24 meses para o grupo com até 3 linfonodos positivos foi de 95,4% e de 85,1% para as pacientes com mais de 3 linfonodos. Novamente a diferença entre estes dois grupos é significativa com um  $p$  de 0.014 (Figura 3). A sobrevida sem doença foi de 86,3% para as pacientes com até 3 linfonodos envolvidos e de 66,6% para aquelas com mais de 3 linfonodos. Apesar desta diferença nos percentuais as duas curvas não mostram significância estatística, sendo o  $p$  de 0.415 (Figura 4). Podemos notar que a curva representando as pacientes com mais de 3 linfonodos positivos na axila tem uma tendência de piora a partir

do 18.<sup>o</sup> mês. Provavelmente, se avaliarmos a significância aos 30.<sup>o</sup> ou 36.<sup>o</sup> mês, iremos verificar uma diferença com valor estatístico.

Vários trabalhos demonstraram a importância da dose administrada na resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante. Em 88 pacientes deste estudo foram relacionadas as percentagens das doses administradas com as recidivas. Observamos em 64 pacientes que receberam 85% ou mais da dose prevista um índice de recidiva de 23,4%. Em 24 pacientes que receberam menos de 85% da dose prevista o índice de recidiva foi muito mais elevado, em torno de 45%.

O estudo das recidivas locais foi realizado naquelas 49 pacientes acompanhadas por um mínimo de 2 anos e avaliadas aos 24 meses. Trinta e quatro pacientes receberam apenas quimioterapia adjuvante com uma ocorrência de 7 falhas do tratamento, sendo apenas duas locais. Nestes 2 casos o aparecimento de recidiva local foi acompanhado de doença sistêmica, podendo-se considerar que o aparecimento de doença local foi apenas uma demonstração da atividade sistêmica da neoplasia. Estas duas recidivas locais corresponderam a 5,8%. Quinze pacientes receberam radioterapia associada a quimioterapia adjuvante. Ocorreram 5 falhas do tratamento e destas apenas uma local. Neste caso, o único sinal de atividade da doença era apenas na parede torácica. A recidiva local neste grupo de pacientes correspondeu a 6,6%. Observamos que o índice de recidiva com e sem radioterapia é semelhante.

## CONCLUSÕES

O presente estudo é retrospectivo e os benefícios do tratamento quimioterápico adjuvante já foram demonstrados em outros trabalhos.

A tolerância ao esquema quimioterápico empregado (CMF) foi aceitável em relação aos parâmetros de náuseas, vômitos e alopecia. Não ocorreu nenhuma morte em decorrência do tratamento.

As pacientes submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante parecem ser beneficiadas tanto do ponto de vista do intervalo livre de doença como de sobrevida e, talvez, algumas sejam curadas. O grupo com menos doença, representado por menor envolvimento axilar, é o mais beneficiado. As pacientes com mais doença talvez necessitem receber um tratamento quimioterápico mais agressivo.

Os nossos resultados confirmam as observações feitas por outros autores de que o tratamento quimioterápico adjuvante traz uma proteção quanto a recidiva local. As percentagens de

recidivas em parede torácica foram semelhantes tanto nas pacientes que receberam apenas quimioterapia como naquelas que receberam radio-terapia associada.

Também foi corroborada a importância da dose na resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante. Doses inferiores a 85% apresentaram um maior índice de falha. As pacientes pós-menopáusicas apresentam menor reserva medular e, portanto, menor tolerância ao tratamento quimioterápico adjuvante. As respostas destas pacientes devem ser avaliadas de acordo com as doses recebidas.

Aparentemente os resultados obtidos com a quimioterapia adjuvante em outros centros é reprodutível em nosso meio. Comparamos os nossos resultados com os publicados pelo grupo de Milão<sup>4</sup> (Figura 5). Provavelmente os nossos resultados não são superponíveis ao grupo de Milão em decorrência da seleção de pacientes. Aquele aceitava pacientes no máximo T3a e com axila apenas N1. No nosso grupo existem pacientes com tumores localmente mais avançados e com axila N2, o que representa um pior prognóstico.

## SUMMARY

*A retrospective analysis of adjuvant chemotherapy in 95 patients with breast cancer was carried out. Patient stratification was made according to pathological status of axillary lymph nodes: group A patients with 1-3 positive nodes and group B patients with more than 3 positive lymph nodes. At sixty months the probability of survival was 86.1% for group A and 83% for group B ( $p=0.042$ ) and, probability of disease free survival was 86.1% in group A and 64.4% in group B ( $p<0.001$ ). Forty nine patients were followed for at least 2 years and analysis after 24 months showed survival of 95.4% for group A and 85.1% for B ( $p=0.014$ ) and, survival free of disease of 86.3% in group A and 66.6% in group B ( $p=0.415$ ).*

*Recurrence rate was 23.4% for patients receiving 85% or more of programmed dose and 45% for patients*

*with lower doses. Local recurrences were identical for patients with or without radiotherapy. A comparison with the Milan study was made.*

**UNITERMS:** Breast cancer, adjuvant chemotherapy.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adjuvant Chemotherapy of breast cancer. Summary of an NIH consensus statement. *Bri Med J* 281: 724-725, 1980.
2. Ahmann, D.: Status of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer*, 53: 724-728, 1984.
3. Bedwinek, J.: Adjuvant irradiation for early breast cancer. *Cancer*, 53: 729-739, 1984.
4. Bonadonna, G. et al.: Combination Chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*, 294: 405-410, 1976.
5. Bonadonna, G. et al.: The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. *Cancer*, 39: 2904-2915, 1977.
6. Bonadonna, G. et al.: Are surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer? *Seminars in Oncol* vol. 5, n.º 4: 450-464, 1978.
7. Bonadonna, G. et al.: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med*, 304: 10-15, 1981.
8. Carpenter, J. et al.: Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer. *Cancer*, 50: 18-23, 1982.
9. Chu, A. et al.: Comparison of adjuvant postoperative radiotherapy and multiple-drug chemotherapy (CMF-VP) in operable breast cancer patients with more than four positive axillary lymph nodes. *Cancer*, 50: 212-218, 1982.
10. Cowan, K. et al.: Recent progress in breast cancer management. *Arch Intern Med*, 141: 1055-1059, 1981.
11. Fisher, B. et al.: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *Cancer*, 39: 2883-2903, 1977.
12. Fisher, E. et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (Protocol n.º 4). *Cancer*, 53: 712-723, 1984.
13. Harris, J. et al.: The role of radiation therapy in the primary treatment of carcinoma of the breast. *Seminars in Oncol* vol. 5, n.º 4: 403-416, 1978.
14. Harris, J. et al.: Primary radiation therapy for early breast cancer. *Cancer*, 52: 2547-2552, 1983.
15. Henderson, C.: Chemotherapy of breast cancer. *Cancer*, 51: 2553-2559, 1983.
16. Kinne, D.: Surgical management of primary breast cancer. *Cancer*, 51: 2540-2546, 1983.
17. Mouridsen, H. et al.: Adjuvant systemic therapy in breast cancer; a review. *Eur J Cancer Clin Oncol*, vol. 19, n.º 12: 1753-1770, 1983.
18. Stenkvis, B. et al.: Predicting breast cancer recurrence. *Cancer*, 50: 2884-2893, 1982.
19. Veronesi, U. et al.: Conservative treatment of breast cancer. *Cancer*, 39: 2822-2826, 1977.
20. Veronesi, U.: Value of limited surgery for breast cancer. *Seminars in Oncol* vol. 5, n.º 4: 395-402, 1978.