

INDICADORES CLÍNICOS COM VALOR PROGNÓSTICO NO TRATAMENTO NEO-ADJUVANTE DE CARCINOMA AVANÇADO DE MAMA*

Clinical prognostic factors to neoadjuvant treatment in advanced breast cancer

JURANDYR MOREIRA DE ANDRADE¹ HEITOR RICARDO COSISKI MARANA² JOAQUIM MORAES SARMENTO FILHO³ EDDIE FERNANDO CÂNDIDO MURTA³ MARIA ANGELES LLORACH VELLUDO⁴ SÉRGIO BIGHETTI⁵

Foram estudados prospectivamente 96 casos de carcinomas localmente avançados de mama, dos estádios IIb, III e inflamatórios, visando avaliar e correlacionar os sinais clínicos presentes e sua resposta à terapia neo-adjuvante.

Setenta e nove tratadas com quimioterapia (QT) (FEC em 74 casos, e CMF em 5 casos), o restante com hormonioterapia (HT) (tamoxifeno), onde onze satisfizeram os critérios de inclusão: longo período de pós-menopausa, história clínica maior que 4 meses; ausência de sinais de transição e de sinais inflamatórios.

O sinal clínico de melhor e mais precoce resposta foi a hiperemia, tanto no grupo QT (81,8%), como HT (80%), seguida pelo edema 57,5%) no grupo QT. Nos casos de má resposta houve progressão destes sinais. Os nódulos apresentaram redução significativa em metade dos casos. As ulcerações tiveram 100% de desaparecimento no grupo HT, e só metade no outro grupo. As aderências só se modificaram quando primariamente classificadas como frouxas. A análise do comprometimento linfonodal, comparado a um controle histórico sem tratamento neo-adjuvante, revelou diferença estatística para positividade da axila no grupo QT, e extensão do comprometimento no grupo HT. Conclusão: mais da metade (64,6%) dos casos apresentam boa resposta à QT. O grupo que mais se beneficiou dessa terapêutica foi o das pré-menopausadas (71,9%). A hiperemia foi o sinal mais sensível, servindo como indicador precoce da resposta local. Os critérios de pré-seleção nas pós-menopausadas, para o uso da HT, levam a boa resposta em 75% dessas pacientes.

Unitermos: Câncer avançado de mama. Quimioterapia neo-adjuvante. Hormonioterapia neo-adjuvante. Resposta local câncer de mama.

Keywords: Advanced breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Neoadjuvant hormone therapy. Local response breast cancer.

* Trabalho realizado no Setor de Oncologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

- 1 - Professor Doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - FMRP-USP.
- 2 - Médico Assistente - HCRP.
- 3 - Pós-Graduando-FMRP-Tocoginecologia.
- 4 - Professora Doutora do Departamento de Patologia - FMRP-USP.
- 5 - Professor Associado e Chefe do Setor de Oncologia Tocoginecológica e Mamária - FMRP-USP.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Jurandyr Moreira de Andrade - Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - Depto de Ginecologia e Obstetrícia - Campus Universitário - Monte Alegre - CEP 14048-900 - Ribeirão Preto - SP.

Introdução

O carcinoma da mama, nos países de primeiro mundo, é o câncer feminino mais prevalente, mantendo taxas de incidência em suave, porém constante ascensão. Já na América Latina situa-se no segundo ou terceiro lugar, após o câncer de colo do útero e alternando com o carcinoma de pulmão. Nas regiões sul e sudeste do Brasil é a primeira causa de morte por câncer feminino, com cifras de 9,1% e 9,7% respectivamente (5). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no quinquênio 1990-1994 teremos no Estado de São Paulo algo em torno de 18.000 a 22.000 novos casos de carcinoma de mama por ano.(6)

Como em nosso país não dispomos de programa efetivo de detecção precoce do câncer de mama, seja clínico ou mamográfico, a apresentação clínica mais comum é a forma avançada (5). Entre os tumores localmente avançados estão incluídos todos os que se apresentam como nódulo mamário com mais de 5 cm de diâmetro, com ou sem invasão de pele, fixação à parede torácica, ou pacientes com nódulos de qual-

quer diâmetro que apresentem linfonodos axilares coalescentes ou fixos. Dentro deste grupo há uma pequena porcentagem que apresenta eritema e edema envolvendo a pele da mama: são os carcinomas inflamatórios.

Segundo dados do INCa (1991) de 1638 casos de carcinoma de mama registrados em 1983 e de 1986 a 1989, 68,3% estavam nos estádios clínico III e IV (10). *Arnold & Resnick* (3) apontam cifras que variam de 10% a 30%. Em nosso serviço, levantamento feito entre 319 casos atendidos entre os anos de 1978 a 1989, aproximadamente um terço dos casos foram classificados no estágio III.

O carcinoma avançado da mama tem alta probabilidade de encontrar-se disseminado, quando do diagnóstico, necessitando portanto, ser encarado do ponto de vista terapêutico como uma doença sistêmica, mesmo que localmente possa ser removido por cirurgia.(3)

As pacientes com carcinoma de mama localmente avançado têm intervalo livre de doença (ILD) e sobrevida (SV) menores, quando tratadas com terapêutica local exclusivamente. O uso isolado da radioterapia (RDT) ou cirurgia proporcionam SV entre 12% e 38% aos 5 anos (2, 4, 13) enquanto a combinação de ambos elevou a SV para valores de 35% a 55% (4, 13, 31).

Com o melhor conhecimento da biologia tumoral e com seguimento adequado das pacientes tratadas dessa forma, compreendeu-se a importância da visão do carcinoma avançado como doença sistêmica. Assim, no início dos anos 80, Fisher iniciou estudos pioneiros de quimioterapia (QT) pré-cirúrgica, ou seja, neo-adjuvante (TNA), que provaram-se em análises iniciais propiciar cirurgias mais econômicas, pela diminuição do tumor primário, e numa análise mais tardia aumentar o ILD e SV, subentendendo-se assim que a QT neo-adjuvante é capaz de controlar micrometástases (11, 12).

As pacientes com tumores localmente avançados não respondem homogeneamente ao tratamento, havendo as que apresentam progressão tumoral durante a QT; as que respondem com pequena diminuição e as que respondem com diminuição significativa do volume tumoral ou mesmo com remissão completa.

Além destes grupos, podemos distinguir um pequeno grupo de pacientes (cerca de 10-15%) menopausadas há vários anos, apresentando história de tumores de evolução lenta, sem fenômenos de transição e nem sinais inflamatórios, que respondem bem à hormonioterapia (HT) antiestrogênica (30).

O carcinoma dito inflamatório é pouco freqüente, cerca de 1,5% a 4,0% de todos os tumores de mama, segundo *Haagensen* (14). Estas pacientes são consideradas inoperáveis, e têm prognóstico marcadamente pior que as demais no estágio III (1, 16), sendo a quimioterapia o recurso terapêutico mais importante para esses casos.

A efetividade da quimioterapia neo-adjuvante pode ser monitorizada, pela mensuração das manifestações clínicas do carcinoma avançado, podendo-se assim avaliar a sensibilidade do tumor às drogas empregadas, indicando a necessidade de troca ou de sua manutenção (16). Além disso, a resposta do tumor primário ao tratamento neo-adjuvante é um fator prognóstico para sobrevida (SV) e intervalo livre de doença (ILD). *Hortobagyi et al.* (16, 17) demonstraram que as pacientes com boa resposta têm SV e ILD maiores que aquelas que tiveram má resposta.

A antecipação da resposta individual à quimioterapia parece ser tarefa mais difícil. Dos vários critérios possíveis para antecipar a resposta ao tratamento neo-adjuvante nenhum se mostrou útil, como o "status" menstrual, presença de receptores para estrógenos e diferenciação. Poucos trabalhos tentaram correlacionar os achados de exame físico e as características clínicas dos tumores com sua resposta à terapêutica neo-adjuvante (QT ou HT), embora haja relação deles com a sobrevida (26).

Este trabalho tem por finalidade: 1) avaliar o efeito da QT e/ou HT neo-adjuvante na resposta clínica local nas pacientes com carcinoma de mama localmente avançado; 2) verificar se existe correlação entre características clínicas dos tumores e sua resposta à terapia neo-adjuvante; 3) comparar o comprometimento linfonodal regional entre os grupos tratados com terapia neo-adjuvante e um grupo histórico sem tratamento prévio.

Material e métodos

Foram avaliadas prospectivamente 94 pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama localmente avançado submetidas à terapêutica neo-adjuvante, no período de abril de 1989 à dezembro de 1993. Foram incluídas pacientes nos estádios clínicos IIb, IIIa e IIIb inclusive os inflamatórios, classificados conforme as normas estabelecidas pela UICC (1988).

A confirmação diagnóstica foi feita por punção biópsia aspirativa e/ou biópsia incisional. Para o estadiamento as pacientes foram submetidas a exame clínico, Rx tórax, γ -cintilografia óssea, ultra-som abdominal e mamografia bilateral.

A terapêutica neo-adjuvante consistia de poliquimioterapia (FEC) com as drogas 5-fluoracil (5 FU) (600 mg/m²/ciclo); epirrubicina ou doxorubicina (50 mg/m²/ciclo) e ciclofosfamida (600 mg/m²/ciclo) repetidas a cada 21 dias, caso fosse utilizada dose única, ou a cada 28 dias, nos casos em que se fracionava a dose de 5-FU. O número de ciclos neo-adjuvantes variou de 3 a 5. Em 5 casos com contra-indicação ao uso da doxorubicina, foi utilizado o esquema

Tabela I - Classificação da resposta ao tratamento neo-adjuvante nos casos com 2 ou mais sinais clínicos presentes

A \ B	maior que 50%	Menor que 50%	Progressão
Maior que 50%	Boa	Boa	Má
Menor que 50%	Boa	Má	Má
Progressão	Má	Má	Má

A - Sinal clínico de melhor resposta B - Sinal clínico de pior resposta.

CMF onde se substituiu a doxorrubicina pelo metotrexate (50 mg/mw/ciclo). A quimioterapia foi precedida de avaliação renal (urina I, uréia e creatinina), hepática (enzimas hepáticas e bilirrubinas) e da medula óssea (hemograma completo), repetidas previamente a cada ciclo. Nos casos de toxicidade, principalmente de leucopenia, adiava-se o ciclo por uma semana.

Foram submetidas à hormonioterapia neo-adjuvante com Tamoxifeno na dose de 20 mg/dia um grupo especial de onze pacientes, pré-selecionadas, com período pós-menopausa maior que 5 anos, duração da queixa superior a 4 meses, sem sinais inflamatórios e sem fenômenos de transição, assim como um grupo de seis pacientes idosas e com contra-indicação à quimioterapia que não satisfaziam tais critérios.

Entre as pacientes submetidas à QT, a idade variou de 23 a 75 anos com média de idade 52,4 e mediana 40 anos; no grupo de pacientes tratadas com HT a idade variou de 62 a 88 anos, com média de 73,8 anos e mediana 74 anos. No grupo da QT, 41 (40,5%) estavam na pré-menopausa e 47 (59,5%) menopausadas.

A avaliação da resposta dos sinais clínicos à terapêutica neo-adjuvante foi feita por medidas dos dois maiores eixos de cada manifestação do carcinoma, efetuadas previamente ao tratamento e após cada ciclo de quimioterapia, ou a cada 30 dias nos casos de hormonioterapia. Para tais medidas utilizou-se do paquímetro Mitutoyo ou fita métrica conforme conveniência.

Para a avaliação da resposta, consideramos o efeito da terapêutica sobre qualquer um dos sinais clínicos quando existentes: nódulo, hiperemia, edema e ulceração. Não con-

sideramos a aderência do tumor à pele ou planos profundos, embora fossem avaliados qualitativamente em frouxa ou firme. Na avaliação isolada de cada parâmetro, consideramos como boa resposta a diminuição de mais de 50% do produto das duas medidas. A resposta parcial (menor que 50%) ou a progressão foram consideradas como má resposta. Na avaliação global, com todos os sinais presentes em uma mesma paciente, levamos em consideração a maior variação de um dos sinais, seja progressão ou regressão, ressaltando que em todos os casos de progressão de um dos sinais a resposta foi considerada como má.

As pacientes que se tornaram operáveis foram submetidas a cirurgia radical, Halsted ou Patey, conforme apresentassem ou não, fixação ao músculo peitoral maior. Em nove casos em que houve boa resposta tumoral, as pacientes foram submetidas a cirurgia conservadora com esvaziamento axilar e radioterapia do parênquima restante. Casos de má resposta foram encaminhados à radioterapia prévia e posteriormente operadas, caso fosse possível, ou submetidas à mastectomia simples (n=5). Seis pacientes abandonaram o tratamento antes de concluído. Nas pacientes submetidas à cirurgia radical pôde-se avaliar o comprometimento ganglionar, e compará-lo com um grupo histórico de 22 pacientes tratadas entre 1980 e 1989 submetidas à cirurgia e/ou radioterapia sem terapêutica neo-adjuvante.

Resultados

Das 94 pacientes incluídas neste estudo, duas apresentaram carcinoma na mama contralateral durante o período de

Tabela II - Resultados globais da terapêutica neo-adjuvante

Esquema QT		HT	
Resposta		Sem seleção	Selecionadas
Boa	51	2	8
Má	28	4	3
Total	79	6	11

Tabela III - Comparação da resposta dos sinais clínicos à terapêutica neo-adjuvante

Resp.	Nódulo		Hiperemia		Edema		Ulceração	
	QT	HT	QT	HT	QT	HT	QT	HT
Boa	(50,6%)	(58,8%)	(81,8%)	(80%)	(57,1%)	(25%)	(50%)	(100%)
Má	(48,4%)	(41,2%)	(8,2%)	(20%)	(42,9%)	(75%)	(50%)	0

estudo, totalizando 96 neoplasias.

Destas, 79 receberam tratamento neo-adjuvante quimioterápico, sendo 74 no esquema FAC e 5 no esquema CMF. As restantes 17 pacientes receberam HT neo-adjuvante com Tamoxifeno.

No grupo QT tivemos 51 casos de boa resposta (64,6%) e 28 de má resposta (35,4%). No grupo HT tivemos 10 boas respostas (58,8%) e 7 (41,2%) de má resposta. No entanto no subgrupo em que se aplicou os critérios de pré-seleção já citados, temos 8 boas respostas em 11 pacientes (72,7%) (tabela II).

Quanto aos sinais que sofreram análise individualizada, tivemos como mais prevalente o nódulo, (50 casos) que apresentou boa resposta em 40 casos (40,6%) de QT e 10 de HT (58,8%). No grupo QT tivemos 7 casos (17,5%) de resposta clínica completa e apenas 1 (10%) no grupo HT (tabela II).

A hiperemia foi o sinal que sofreu maior modificação durante a terapêutica. Houve 18 casos (81,8%) com boa resposta em 22 pacientes do grupo QT, das quais 17 (94,4) foram completas para este sinal. Das 4 pacientes que tiveram má resposta da hiperemia, 3 apresentaram progressão do quadro. Nas 5 pacientes com hiperemia submetidas à HT, 3 apresentaram resposta completa entre 4 com boa resposta e 1 apresentou progressão (tabela II).

O edema esteve presente em 32 pacientes, das quais 28 tratadas por QT e 4 por HT. No grupo QT tivemos 16 boas respostas, sendo 10 completas e 12 más respostas, com 5 progressões. No grupo HT houve 1 boa resposta e 3 más.

O quadro de ulceração foi pouco freqüente, estando presente em 11 pacientes, das quais 8 tratadas com QT (50% de boa resposta), as 3 restantes foram tratadas com HT (todas com boa resposta).

As aderências à pele e/ou planos profundos foram classificados em firmes e frouxas, sendo que 9 desapareceram (5 à pele e 4 à pele e peitoral) e 27 não se modificaram no grupo QT. No grupo HT 2 desapareceram (pele) e 4 não se modificaram. As aderências que responderam haviam sido classificadas primariamente como frouxas.

Quanto a qualidade da resposta a QT e estado menopausal, observamos que no grupo de pacientes na pré-menopausa houve maior porcentagem de boas respostas: 71,9%, contra

apenas 59,6% entre as com um ano ou mais de menopausa.

O comprometimento axilar, foi analisado em 80 casos submetidos ao tratamento cirúrgico, sendo 66 após quimioterapia e 14 após HT. O número de axilas negativas foi de 17 (25,7%) e 8 (57,1%), respectivamente. Quanto ao número de linfonodos comprometidos, 28 tinham até 3 nodos e 38, quatro ou mais nodos positivos, no grupo QT. No grupo HT estes valores foram de 10 e 4 respectivamente. Há relação inversa significativa entre positividade de axila e qualidade da resposta do tumor primário, quando se utiliza o critério qualitativo. Quando se utiliza o critério quantitativo (até 3 ou mais de 3 linfonodos positivos) esta diferença estatística só é observada no grupo HT.

Comparando-se as pacientes com QT neo-adjuvante e o grupo controle quanto ao comprometimento axilar, observamos que no grupo controle o número de pacientes com até 3 linfonodos positivos foi 8 (36,4%) e 14 (63,6%) apresentavam mais de 3 nodos positivos, não havendo diferença significativa entre os grupos.

No entanto, quando a comparação foi feita com 9 pacientes do grupo controle que não foram submetidas à radioterapia prévia à cirurgia, observamos que 1 (11%) apresentava até 3 linfonodos axilares comprometidos e 8 (89%) mais de 3 nodos, havendo diferença estatística significativa.

Discussão

O prognóstico das pacientes com carcinoma avançado de mama está relacionado com a resposta à quimioterapia neo-adjuvante. Assim os casos em que a massa tumoral sofre redução parcial ou completa, terão média de sobrevida maior do que o grupo que não respondeu (16, 17). O fato de haver resposta no tumor primário pode ser usado como sinalizador da sensibilidade das micrometástases ao tratamento; mas o inverso não é verdadeiro, ou seja, pacientes cujos primários não respondem bem, podem portar focos de micrometástases sensíveis ao tratamento (15).

A melhora da sobrevida foi observada em tumores de várias localizações e estádios (23), mas é mais notável no grupo de tumores que apresentam usualmente alta porcentagem de resposta como os linfomas (15). Os carcinomas de

mama localmente avançados e metastáticos estão incluídos no grupo com resposta intermediária à quimioterapia e espera-se que cerca da metade dos casos respondam ao tratamento inicial (15). A comparação direta dos resultados em diferentes séries de pacientes é dificultada, pois os tratamentos empregados são diferentes e porque existem muitas variáveis prognósticas no carcinoma de mama avançado. Para se estabelecer um índice prognóstico efetivo e estratificar corretamente as pacientes, precisamos entre outros requisitos, distinguir entre critérios clínicos, de proliferação celular e de agressividade e os relacionados simplesmente à carga tumoral e ao tempo de evolução (26). Assim, as manifestações clínicas do carcinoma de mama avançado, seja nódulo, edema, hiperemia, ulceração ou aderência, apresentam respostas diferentes frente ao mesmo tratamento neo-adjuvante, pois tais manifestações podem refletir áreas tumorais com tempos de duplicação celular próprios.

Em nossa casuística a hiperemia mostrou-se como sinal de maior sensibilidade à quimioterapia, onde tivemos taxas de 94,4% de resposta completa no grupo de boa resposta e, ao contrário quando no grupo de má resposta houve 75% de progressão. Situação semelhante ocorreu com o grupo de HT, onde das 4 boas respostas 3 foram completas e a única má resposta foi de progressão. A hiperemia pode ser forte discriminante prognóstico da resposta clínica à QT/HT.

Os nódulos primários foram os que apresentaram menor índice de respostas boas: 50,6% no grupo QT e 58,8% no grupo HT. Isto ocorre porque o carcinoma de mama, da mesma forma que outros tumores, consiste de uma população heterogênea de células, da qual apenas alguns clones são afetados pela QT/HT. Estas tendem a afetar o clone predominante, ou o que apresenta maior proliferação (18). No caso de nódulos grandes como os do estágio III, que apresentam grande porcentagem de células quiescentes, a obtenção de redução substancial é mais difícil (20).

Nesta série de pacientes tratadas com QT observamos que 50,6% apresentaram redução maior que 50% das dimensões dos nódulos, da área de edema, hiperemia ou das ulcerações e em 7 casos (17,5%) houve regressão clínica completa. Já nas pacientes tratadas com HT pudemos observar 58,8% de boas respostas, sendo uma completa. Estas porcentagens são semelhantes às encontradas em outros trabalhos. Utilizando um esquema composto de epirubicina e vincristina, *Rubens et al.* (24) obtiveram 50% de resposta com 17% delas completas. *Hortobagyi et al.* (17), tratando um grupo de pacientes com carcinoma avançado, excluídas as com carcinoma inflamatório, relatam redução do tumor em 82% de 52 pacientes, após 3 ciclos de FEC. Em 15% dos casos houve remissão local completa.

Uma das vantagens da quimioterapia neo-adjuvante é di-

minuir o volume do tumor, tornando possível a cirurgia em pacientes que sem o tratamento seriam inoperáveis (1), ou ainda propiciar cirurgias mais econômicas. Dos 96 casos tratados, 9 pacientes puderam ser submetidas à tumorectomia com margem de segurança e esvaziamento axilar enquanto 8 pacientes tiveram que ser submetidas a radioterapia, por não apresentarem resposta à quimioterapia, com intervalo de até 90 dias após o diagnóstico.

É fundamental, portanto, estabelecer critérios prognósticos de resposta à quimioterapia. Em trabalhos anteriores, não se observou relação entre o tipo histológico ou status menstrual e a resposta à QT (23). Para caracterizar o grupo de pacientes que apresentarão remissão parcial ou completa, podemos utilizar critérios clínicos. A avaliação clínica local do tumor apresenta as vantagens do baixo custo, rapidez e facilidade de observação. Entre os aspectos clínicos, o tipo e a duração dos sintomas podem ser úteis (9). Estes dados podem caracterizar o comportamento biológico do tumor e fornecer indícios do efeito que se pode esperar. Um tumor grande, encontrado poucos meses após um exame clínico negativo, indica tempo de duplicação curto; tumores de grande volume, com tempo de evolução longo, devem ter baixo índice mitótico e menor chance de redução pela QT (29). No entanto, estas informações são de difícil obtenção e pouco confiáveis.

Os trabalhos utilizando tamoxifeno (Tx) como terapêutica neo-adjuvante são raros, e os resultados controversos (30). Para a utilização do Tx como droga neo-adjuvante os trabalhos iniciais tinham como população-alvo pacientes com carcinoma de mama metastática, e neste grupo cerca de 1/3 de respostas objetivas foi conseguido, respeitando-se o critério de período de pós-menopausa longo (30). A quantidade da droga a ser empregada foi largamente modificada ao longo dos 20 anos de sua utilização, mas atualmente a dose padrão está em 20 mg/dia, já que quantidades maiores não resultaram em melhor resposta (26). Com o surgimento das dosagens de receptores de estrogênio no tecido tumoral, a probabilidade de implementar a utilização de Tx como droga neo-adjuvante foi reestudada. Mesmo em grupos com tumores positivos para receptores de estrógenos a resposta permaneceu em torno de 50% (27, 28).

Das pacientes que apresentaram boa resposta quando tratadas com antiestrogênicos obtivemos as características clínicas, pré-tratamento a serem empregadas para seleção em nosso serviço: história clínica longa (mais de 4 meses), longo período pós-menopausa (mais de 5 anos) e ausência de sinais inflamatórios.

Mc Donald et al. (21) obteve 13% de respostas parciais ou completas com uso de tamoxifem para carcinoma de mama avançado sem qualquer seleção. Em nossa casuística

observamos que 12% das pacientes com carcinoma localmente avançado podem ser tratados com esta modalidade. Neste grupo, pré-selecionado os índices de respostas parciais ou completas foram de 72,7%, igualando-se aos índices atingidos pela QT no grupo pré-menopausal.

Um maneira de avaliar o impacto da QT/HT sobre as micrometástases é o estudo dos linfonodos axilares. Os linfonodos situados na área de drenagem linfática da mama não funcionam como meros filtros e não são sítio privilegiado de metástases; ao contrário, são comparáveis a qualquer outro, servindo como um marcador importante do compor-

tamento das metástases (7).

Quando comparamos a histologia dos linfonodos axilares das pacientes tratadas com QT com as não tratadas, observamos uma diferença significativa. As pacientes do grupo tratadas com QT tiveram maior porcentagem de axilas negativas que o grupo não tratado com Q. Este fato já havia sido observado anteriormente, tanto que tem-se como certo que a QT pode modificar o estadiamento cirúrgico para menor, pela ação sobre as metástases axilares (23, 16). No grupo da HT, as pacientes com até 3 linfonodos foram relacionadas à boa resposta terapêutica.

Summary

A prospective study was conducted on 96 cases of locally advanced breast carcinomas, stages IIb, III and inflammatory, in order to evaluate and correlate the clinical signs present and their response to neoadjuvant therapy.

Seventy-nine of the cases were first treated by chemotherapy (CT): FEC in 74 cases and CMF in 5 cases. Seventeen were treated by hormone therapy (HT) with tamoxifen: 11 satisfied the criteria for inclusion, i.e., a long postmenopausal period, a clinical history of more than 4 months, absence of signs of transition, and inflammatory signs.

The clinical sign showing the best and earliest response was hyperemia, both in the CT (81.8%) and HT (80%) groups, followed by edema (57,1%) in group CT. When a poor response occurred there was progression of these signs. The nodules presented a significant reduction in half the cases. Disappearance of ulcerations was 100% in group HT, and only 50% in the other group. Adherences were modified only when primarily classified as weak. Analysis of nodal involvement compared to a historical control with no neoadjuvant treatment, showed a statistically significant difference for axilla positivity in CT group and extension of involvement in the showed HT group.

Conclusion: more than half the cases (64,4%) had a good response to CT, and the best group was that of premenopausal women (71,9%). Hyperemia was the most sensitive of the clinical signs studied, and could be used as early indicator of local response. In the postmenopausal group, the use of preselection criteria for the use of HT led to a good response in 75% of the patients.

Referências bibliográficas

- 1 - ACKLAND, S. P.; BITRAN, J. D. & DOWLATSHAHI, K. - Management of locally advanced and inflammatory carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet, 161:339-408, 1985.
- 2 - AMALRIC, R.; SANTAMARIA, F. & ROBERT, F. - Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. Cancer, 49:30-3, 1992.
- 3 - ARNOLD, D. J. & RESNIK, G. J. - Survival following mastectomy for stage III breast cancer. Am J Surg, 137:362-6, 1979.
- 4 - BALAWADJER, I.; ANTICH, P. P. & BOLAND, J. - Analysis of the role of radiotherapy alone in comparison with chemotherapy and surgery in the management of advanced breast carcinoma. Cancer, 51:574-80, 1983.
- 5 - Boletim do Ministério da Saúde - Programa de prevenção e diagnóstico precoce do câncer. 1991.
- 6 - Câncer no Brasil - A magnitude do problema. Medidas de controle - Diretrizes do quinquênio 1990-1994. (1990) - INCa. Rio de Janeiro.
- 7 - CARLSON, R. W. & STOCKDALE, F. E. - The clinical biology of breast cancer. Ann Rev Med, 39:453-64, 1988.
- 8 - CLARK, G. M. et al. - How to integrate steroid hormone receptor, cytometry, and other prognostic information in regard to primary cancer. Cancer, 71 (Supp): 2157-62, 1993.
- 9 - CLINGAN, P. R. & BOYD, N. F. - Clinical history as a guide to prognosis. In: STOLL, B. A. ed. Pointers to cancer prognosis. Martinus Nijhoff, 1987, p. 20.

- 10 - Controle do Câncer - INCa - Educação. Rio de Janeiro, 1991.
- 11 - FISHER, E. R. et al. - Pathologic findings for National Surgical Adjuvant breast project Protocol BO6: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer, 71:2507-14, 1993.
- 12 - FISHER, E. R. et al. - Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant breast project (Protocol 4): Discriminants for 15 - year Survival. Cancer, 71 Sup.: 2141-50, 1993.
- 13 - FLETCHER, G. H. - Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. Cancer, 29:545-51, 1972.
- 14 - HAAGENSEN, C. D. - Inflammatory carcinoma. In: Diseases of the breast. Philadelphia, W B Saunders, 1971, p. 576.
- 15 - HARDING, M. & KAYE, S. B. - Prognostic significance of response to therapy. In: STOLL, B. A.: Pointers to cancer prognosis. Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1987, p. 20.
- 16 - HORTOBAGYI, F. N. et al. - Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer, 62:2507-16, 1988.
- 17 - HORTOBAGYI, G. N. et al. - Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer, 51:7638-42, 1983.
- 18 - KENNEDY, S. et al. - The effects of hormonal and chemotherapy on tumoral and non neoplastic breast tissue. Hum Pathol, 21:191-8, 1990.
- 19 - KIANG, D. T. & KENNEDY, B. J. - Tamoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. Ann Intern Med, 87:687-90, 1977.
- 20 - LEVIN, L.; HARRIS, J. F. & CHAMBRES, A. F. - Factors in resistance to chemotherapy cure. In: STOLL, B. A. Pointers to cancer prognosis. Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1987, p. 20.
- 21 - MCDONALD, J. P. et al. - Poor response of breast cancer to tamoxifen.

- Postgrad Med J, 66: 1029-31, 1990.
- 22 - PEARSON, O. H.; MANNI, A. & ARAFAH, B. M. - An over view. Cancer Res, 42(Suppl.):3424-29, 1982.
- 23 - RAGAZ, J. - Emerging modalities for adjuvant therapy of breast cancer: neoadjuvant chemotherapy. Monographs Nat Cancer Inst, 1:145-52, 1986.
- 24 - RUBENS, R. J. et al. - Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast. Eur J Cancer, 16:351-6, 1980.
- 25 - SORACE, R. A. et al. - The management of nonmetastatic locally advanced breast using primary induction by radiation therapy with or without debulking surgery. World J Surg, 9:775-85, 1985.
- 26 - STOLL, B. A. - Prognostic indices in breast cancer. In: STOLL, B. A. - ed. Pointers to cancer prognosis. Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1987, p. 195.
- 27 - SWAIN, S. O. M. et al. - Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced non metastatic breast cancer. Cancer Res, 47:3889-94, 1987.
- 28 - TORMEY, D. C. et al. - Evaluation of tamoxifen dose in advanced breast cancer. Progress report. Cancer Treat Rep, 60:1451-9, 1976.
- 29 - TUBIANA, M. - Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. Acta Oncol, 28:113-21, 1989.
- 30 - WARD, H. W. C. et al. - Anti-oestrogens therapy for breast cancer - a report on 300 patients treated with tamoxifen. Clin Oncol, 4:11-7, 1978.
- 31 - ZUCALLI, R. et al. - Natural history of survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy followed by radical mastectomy. Cancer, 37:1422-31, 1976.