

PROPOSTA DE ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO COM ESQUEMA CMF VERSUS CMF ASSOCIADO AO INIBIDOR DO FGF BÁSICO, PENTOSAN POLISSULFATO (PPS), COMO TRATAMENTO ADJUVANTE EM PACIENTES COM CARCINOMA DE MAMA ESTÁDIOS I E II*

A proposal for a prospective randomized study of CMF vs. CMF with the basic FGF inhibitor, pentosan polysulphate (PPS), as adjuvant treatment in patients with clinical stages I and II breast carcinoma

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

Unitermos: Câncer de mama estágio I e II - tratamento adjuvante.

Keywords: Breast carcinoma clinical stages I and II - adjuvant treatment.

* Estudo a ser coordenado através da Vice-Presidência para Estudos Cooperativos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

Fundamentação teórica

O manejo do câncer de mama mudou dramaticamente nos últimos 20 anos. A quimio e hormonioterapia vêm sendo utilizadas com o objetivo de erradicar micrometástases após o tratamento cirúrgico e/ou radioterápico locorregional. Via de regra, cerca de 50% de todos os pacientes com câncer de mama localizado operável sobrevivem após 10 anos sem o surgimento de recidivas tumorais, o que presumivelmente sugere a inexistência de micrometástases à distância no momento do diagnóstico. Entretanto, um número quase idêntico de pacientes, com a mesma forma de apresentação clínica de doença locorregional, possui micrometástases à distância ao diagnóstico, as quais serão responsáveis pela recidiva e letalidade da doença (1, 2, 3).

A identificação de pacientes com micrometástases que possam se beneficiar com o tratamento adjuvante representa, portanto, um grande desafio. Infelizmente, não existe uma metodologia disponível na rotina, com tal sensibilidade, capaz de identificar com segurança aqueles indivíduos destinados à recidiva. Vários indicadores prognósticos podem, entretanto, ser utilizados para estimar o risco de recorrência. Os fatores mais importantes associados com um maior risco de recidiva são: a presença de linfonodos axilares homolaterais positivos, diâmetro tumoral > 2cm, alto grau nuclear, conteúdo aneuplóide do DNA, e uma alta fração de células em fase S, além de parâmetros mais recentes de biologia molecular (1, 3, 4).

Endereço para correspondência: Prof. Gilberto Schwartzmann - Serviço de Oncologia Clínica - Hospital das Clínicas de Porto Alegre - R. Ramiro Barcelos, 2350 - Sala 2030 - CEP 90035-007 - Porto Alegre - RS.

Pode-se considerar hoje que a quimioterapia adjuvante retarda a recidiva e aumenta a sobrevida de mulheres portadoras de linfonodos axilares positivos. Infelizmente, um acompanhamento de longo prazo se faz necessário para que se possa determinar com segurança a fração de pacientes que atinge a curabilidade. O maior benefício é observado nas pacientes pré-menopáusicas, para as quais uma redução de cerca de 30% na mortalidade em 5 anos tem sido observada com quimioterapia adjuvante. Essa abordagem tem também beneficiado certos subgrupos de pacientes pós-menopáusicas, ainda que esses dados sejam menos contundentes (1,2,3,5).

Vários estudos têm sugerido um benefício com a quimioterapia adjuvante no sentido de retardar a recidiva em pacientes pré e pós-menopáusicas, com linfonodos axilares negativos, mas com maior risco de recidiva devido a presença de outros fatores prognósticos, tais como a ausência de receptores para estrógeno e progesterona, diâmetro tumoral acima de 2cm e outros. O impacto dessa abordagem na sobrevida global desses pacientes ainda não está claramente estabelecido (4,5).

A quimioterapia adjuvante combinada parece ter resultados superiores quando comparada ao tratamento com agente único. Além disso, sabe-se que tratamentos por cerca de 4-6 ciclos são tão efetivos quanto aqueles de maior duração. O esquema mais utilizado no tratamento quimioterápico adjuvante no câncer de mama inclui ciclofosfamida 600mg/m², metotrexate 40mg/m² e 5-fluorouracil 600mg/m² (esquema CMF), todos os agentes administrados no dia 1 por via endovenosa a intervalos de 3 semanas por 6 ciclos (6,7).

A despeito dos esforços acima mencionados, um número significativo de pacientes com estádios I e II evolui para o óbito. Portanto, é de fundamental importância que novos agentes e/ou abordagens sejam avaliados, visando aumentar os índices de curabilidade nessa população de pacientes (8).

Recentemente, evidências experimentais têm sido produzidas salientando o papel da angiogênese tumoral no processo metastático. Neovascularização parece uma etapa crítica no estabelecimento e proliferação de êmbolos tumorais em sítios à distância. Células neoplásicas podem produzir fatores de estimulação de células endoteliais diretamente ou induzir a liberação dos mesmos a partir do tecido conjuntivo. Vários estudos sugerem fortemente uma associação entre efeitos antiangiogênicos e efeitos antimetastáticos (9).

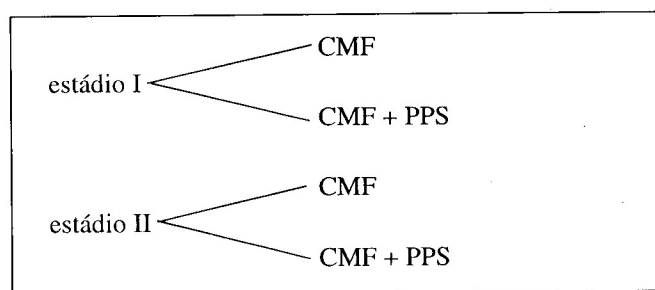
O pentosan polissulfato (PPS) é um potente inibidor do FGF básico, o qual inibe o processo de neovascularização tumoral, retardando o surgimento de metástases e produzindo regressões tumorais em animais de laboratório. Presentemente, a SOAD completou um estudo de fase II com PPS em pacientes com sarcoma de Kaposi associado a Aids. Este agente foi administrado por via subcutânea na dose diária de 25mg/m² em ciclos de 21 dias. Neste esquema, o PPS apre-

sentou mínima toxicidade (trombocitopenia grau leve em dois pacientes), sendo que um caso de regressão tumoral parcial foi observado (9).

Considerando as características da população acima estudada, com performance clínica baixa e estágio avançado, a quase inexistente toxicidade do PPS e a observação de um caso de regressão tumoral, torna-se atraente a avaliação deste bloqueador da angiogênese tumoral em pacientes com neoplasias em fases mais precoces, quando o efeito desta modalidade terapêutica pode se fazer mais presente. Além disto, neovascularização tumoral tem sido demonstrada em fases precoces do desenvolvimento do câncer de mama, tendo um papel relevante no processo metastático. A população de pacientes com estádios I e II apresenta um menor volume tumoral inicial, portanto com menor heterogeneidade celular, o que teoricamente poderá favorecer a sua eficácia terapêutica. Na Europa, há vasta experiência com o uso clínico de PPS em pacientes com doença venosa periférica, sem quaisquer demonstrações de efeitos tóxicos significativos, o que reforça a factibilidade do estudo do PPS no contexto adjuvante do carcinoma de mama.

Desenho do estudo

Este estudo prospectivo randomizado compara o regime CMF (esquema A) versus CMF + PPS (esquema B) em pacientes com carcinoma de mama operado em estádios I e II. Os pacientes serão randomizados para os braços A ou B nos subgrupos de estádios I e II.



Após a inclusão de 100 pacientes por braço, será realizada a primeira análise interina. O número adicional de pacientes por subgrupo será estabelecido segundo fatores prognósticos preestabelecidos e considerações estatísticas. São objetivos do estudo a avaliação de sobrevida global e sobrevida livre de doença, bem como a toxicidade do tratamento.

Critérios de inclusão

- a - Mulheres com carcinoma de mama histopatologicamente confirmado.
- b - Mulheres pré-menopáusicas com linfonodos axilares

homolaterais positivos, independentemente das condições de ER/PgR.

c - Mulheres pré-menopáusicas com linfonodos axilares homolaterais negativos, apresentando um ou mais dos fatores de risco acima mencionados.

d - Mulheres pós-menopáusicas com linfonodos axilares homolaterais positivos, apresentando um ou mais dos seguintes fatores de risco: ER/PgR negativo, diâmetro tumoral de 2cm ou maior, alto grau nuclear, conteúdo DNA aneuplóide e alta fração em fase S.

e - Consentimento pós-informado por escrito.

f - Ausência de qualquer doença sistêmica concomitante, tais como infecção ativa, disfunções metabólicas ou outros quadros crônicos clinicamente relevantes, como insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária ou enfisema descompensado.

g - Hemograma normal (hemoglobina de 12g/mm³ ou mais, leucócitos de 4.000/mm³ ou mais, e plaquetas de 100.000/mm³ ou mais).

h - PT e TTP normais e nenhuma evidência clínica de coagulopatia.

i - Funções cardíaca, renal e hepática normais.

j - Ausência de tratamento radioterápico prévio ou exposição a drogas citotóxicas. A irradiação como parte do manejo da doença locorregional atual não representa critério de exclusão no protocolo.

l - Nenhum histórico de doença mental, o qual possa vir a comprometer a adesão ao protocolo.

Crítérios de não-elegibilidade

a - Pacientes com diagnóstico de carcinoma intraductal simples (carcinoma in situ).

b - Pacientes com tumores invasivos detectados através de mamografia com <1cm de diâmetro e linfonodos axilares negativos.

c - Pacientes pré-menopáusicas com linfonodos axilares negativos e a ausência de pelo menos um dos seguintes fatores prognósticos desfavoráveis: ER/PgR negativo, tumor maior ou igual a 2cm de diâmetro, grau histológico pouco diferenciado, grau nuclear elevado, conteúdo DNA aplóide e/ou fração S elevada.

d - Pacientes pós-menopáusicas com linfonodos axilares negativos.

e - Funções hepática, renal e cardíaca anormais.

f - Hemograma com contagens abaixo das acima mencionadas.

g - Níveis PT e/ou TTP anormais.

h - Prévia exposição a radioterapia e/ou drogas citotóxicas.

i - Ausência de neoplasmas concomitantes, exceto câncer

de pele não-melanomatoso e carcinoma in situ de cérvix uterina tratados localmente.

Avaliação pré-tratamento

a - Anamnese e exame físico.

b - Hemograma completo, PT e TTP, testes de função hepática (bilirrubina sérica, SGOT, SGPT, LDH, fosfatase alcalina e gama GT), eletrólitos, incluindo cálcio, albumina, creatinina sérica, ácido úrico e exame comum de urina.

c - Raio X de tórax e mamografia prévia ao tratamento (para detectar multicentricidade ou evidência de envolvimento bilateral).

d - ECG em repouso.

e - Cintilografia óssea.

f - Ecografia abdominal total (incluindo pelve) e/ou tomografia computadorizada.

g - Ainda que desejável, a informação pré-tratamento quanto a presença ou não de receptores para estrógeno e progesterona **não constitui** impedimento à entrada de pacientes. Entretanto, o investigador **deverá** remeter para a central de randomização parte da peça cirúrgica em parafina, tão logo o paciente seja incluído no estudo.

Reavaliação durante o tratamento

Após cada ciclo de tratamento, os pacientes deverão ser submetidos aos seguintes exames de revisão:

a - Anamnese e exame físico completos.

b - Avaliação laboratorial idêntica ao item acima mencionado (avaliação pré-tratamento).

Após o terceiro e sexto ciclos de tratamento, os pacientes deverão ser submetidos à mesma rotina de exames de a a f, de forma idêntica ao item acima mencionado sobre a avaliação pré-tratamento.

Registro do paciente no estudo

Este é um aspecto crítico na organização deste estudo. Nenhum paciente entrará no estudo sem receber a autorização do centro de randomização quanto à obediência aos critérios de inclusão e exclusão. Uma vez que um paciente seja considerado elegível para o estudo, o investigador deve contactar o centro de randomização da SOAD, na qual fará o registro e tratamento dos dados gratuitamente neste estudo, pelo telefone (051) 331-8704 ou (051) 331-6699, ramal 2335, com a enfermeira Luciane Kalakun, fornecendo os seguintes dados:

a - iniciais do paciente.

b - número do paciente no registro do hospital ou ambu-

latório, (se for paciente de consultório particular, deve informar o número do prontuário da clínica e endereço do paciente).

c - idade.

d - condição de menopausa (pré, peri ou pós-menopausa).

e - estágio da doença.

f - Fornecimento do bloco de parafina do tumor primário para posterior avaliação da condição do ER e /ou PgP.

g - performance clínica (OMS).

h - tipo de tratamento locorregional.

i - Caso haja informação sobre receptores de estrógeno e progesterona, esta informação deve ser também veiculada.

Tipo de tratamento locorregional

O tipo de tratamento locorregional deve ser padronizado da seguinte forma:

a - O tratamento locorregional será decidido pelo médico e pelo paciente, levando-se em consideração o estágio da doença, o local e o tamanho do tumor, o tamanho e a configuração da mama, a presença de multicentricidade clínica ou mamograficamente, experiência da equipe com o tratamento cirúrgico e radioterapêutico e desejo do paciente.

b - Os pacientes selecionados para mastectomia radical ou radical modificada **não** deverão receber radioterapia pós-operatória de rotina. Entretanto, isso pode ser reconsiderado em relação a pacientes com alto risco de recidiva, isto é, com tumores maiores do que 5cm de diâmetro e linfonodos axilares positivos, envolvimento tumoral na margem de ressecção cirúrgica, invasão da fáscia peitoral ou muscular, ou extensão extranodal no tecido adiposo.

c - A radioterapia deverá ser usada para tratar o tecido mamário residual em todos os pacientes tratados inicialmente com mastectomia parcial. Em tais casos, deve-se efetuar sempre a ressecção dos linfonodos axilares. O tratamento pós-operatório consiste em radioterapia externa, associada a "boost" opcional da região onde se localiza o tumor, seja com radiação externa ou intersticial.

A radioterapia deverá ser iniciada em até oito semanas da data da cirurgia inicial.

Amostra

Um cálculo amostral foi realizado baseado nos dados descritos a seguir. Sobrevida esperada em 5 anos no grupo com tratamento padrão de 50% e no grupo com tratamento teste de 65%, um erro $\alpha=5\%$ e um erro $\beta=20\%$ para detectar uma diferença de 15% entre os grupos serão necessários 170 indivíduos em cada braço. Uma análise interina (primeira) será realizada após a inclusão de 40 pacientes por braço. O número de pacientes poderá ser melhor definido após análise inicial.

O início da terapia adjuvante

Uma vez que o médico entra em contato com o centro de dados da SOAD, e as informações necessárias do paciente sejam obtidas, o centro de dados irá proceder à randomização do paciente. Eles serão divididos em "braços" A e B.

Os pacientes do braço A irão receber CMF da seguinte forma:

ciclofosfamida 600mg/m²

metotrexate 40mg/m²

fluorouracil 600mg/m²

ministrado por injeção

em bolo EV no dia 1

Os agentes acima deverão ser ministrados com intervalos de 21 dias, por 6 cursos. O tratamento pode ser retardado por uma semana, caso as contagens de leucócitos ainda se apresentem abaixo de 4.000/mm³ (ou os granulócitos abaixo de 2.000/mm³) ou as plaquetas estejam abaixo de 100.000/mm³. Os pacientes que necessitarem de maior prazo para a recuperação hematológica serão mantidos em estudo, mas deverão ser submetidos a uma análise separada.

Os pacientes do braço B irão receber CMF mais PPS da seguinte forma:

ciclofosfamida 600mg/m²

metotrexate 40mg/m²

5-fluorouracil 600mg/m²

PPS 25mg/m²

EV bolo no dia 1 do ciclo

SC 12/12 horas nos dias 1 até

14, com a sua suspensão nos

dias 15-21 de cada ciclo

Os agentes CMF acima serão ministrados no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por um total de 6 ciclos. O esquema incluindo PPS será o mesmo administrado diariamente nos dias 1 a 14 de cada ciclo de 21 dias durante os primeiros 3 ciclos de um total de 6 ciclos.

O tratamento pode ser retardado por toxicidade, conforme instruções descritas acima. Além disto, PPS será interrompido em caso de sangramento espontâneo ou toxicidade graus 3-4 (CTC) envolvendo trombocitopenia, alterações de TP ou TTP.

Independentemente do tipo de tratamento locorregional (com ou sem radioterapia), a quimioterapia deverá ser iniciada no **máximo até quatro semanas** da data da cirurgia inicial. Em outras palavras, o tratamento sistêmico será concomitante à radioterapia nos casos de cirurgia conservadora. O esquema CMF **não** será modificado e **não** terá o metotrexate deletado durante a irradiação.

Muito importante

Caso seja observado qualquer efeito adverso severo ou não antecipado, o tratamento deverá ser interrompido e o mé-

dico deverá imediatamente contatar o centro de dados por fax ou telefone, para obter informações adicionais.

Números de contato:

(051) 331-6699 - ramal 2335

(051) 331-8704

Acompanhamento dos pacientes no protocolo

Os pacientes serão revisados antes de cada ciclo de tratamento, através de exame clínico e testes de laboratório de acordo com os itens acima mencionados. As fichas deverão ser imediatamente enviadas via fax para o centro de dados da SOAD, para checagem das mesmas.

Finalização do estudo

A sobrevida global do paciente será medida a partir do diagnóstico até o óbito, enquanto a sobrevida livre de doença a partir do momento do diagnóstico até a primeira documentação objetiva da recidiva do tumor. A toxicidade será codificada de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade do NCI (CTC) (Apêndice IV).

Considerações éticas

O protocolo do estudo deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética e pela Comissão Científica de cada instituição participante.

Instruções para os participantes

Serão incluídos como co-autores em publicações advindas deste estudo os dez participantes com maior número de pacientes avaliáveis incluídos no estudo. Todos os demais participantes serão reconhecidos como co-autores, bem como as suas respectivas instituições de origem, em listagem anexada ao corpo do artigo principal, conforme instruções internacionais para publicações científicas.

Referências bibliográficas

- 1 - BONNADONA, G. & VALAGUSSA, P. - *Chemotherapy of breast cancer: current views and results*. Int J Rad Oncol Biol Phys, 9: 279-97, 1983.
- 2 - BONNADONA, G. & VALAGUSSA, P. - *Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer*. J Clin Oncol, 3: 259-75, 1985.
- 3 - CLARK, G. M. et al. - *Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry*. N Eng J Med, 320: 627-33, 1989.
- 4 - FISHER, B. - *Reappraisal of breast biopsy prompted by the use of lumpectomy. Surgical strategy*. JAMA, 253: 2585-8, 1985.
- 5 - FISHER, B. et al. - *Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer*. N Eng J Med, 312: 655-73, 1985.
- 6 - HENDERSON, I.C. - *Adjuvant systemic therapy: state of the art*. Breast Cancer Res Treat, 14: 3-22, 1989.
- 7 - MANSOUR, E. G. et al. - *Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer*. N Eng J Med, 320: 485-90, 1989.
- 8 - OSBORNE, C. K. - *Breast cancer*. In: Wittes, R. - *Manual of oncologic therapeutics*, 146-153, 1991/1992.
- 9 - SCHWARTSMANN, G. et al. - *A phase II trial pentosan polysulphate in patients with Aids-related Kaposi's sarcoma*. Proc ASCO, 1993.