

AVALIAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE COM O ESQUEMA CMF NO CÂNCER DA MAMA ESTÁDIOS I E II, SEM RECEPTOR DE ESTRÓGENO

Adjuvant CMF in breast cancer stage I and II, negative estrogen receptor

PATRÍCIA DIANA KLUGE¹ OLÍMPIA FERREIRA GALVÃO DE ARAÚJO¹ MARIA SALETE COSTA GURGEL² JULIA YORIKO SHINZATO² HENRIQUE BENEDITO BRENELLI² LUIS CARLOS TEIXEIRA²

Com o objetivo de avaliar os resultados obtidos com o esquema quimioterápico adjuvante CMF nas sobrevidas total e livre de doença de pacientes com carcinoma de mama estádios I e II, e avaliar o seu impacto na frequência e local de recidivas e de óbitos, foram analisados os prontuários de um total de 190 pacientes, sendo 130 tratadas com seis ciclos de CMF adjuvante e 60 sem receber tratamento quimioterápico, entre janeiro de 1980 a agosto de 1991 e com seguimento clínico até dezembro de 1996. Os resultados mostraram que este procedimento não promoveu aumento significativo nas sobrevidas total e livre de doença, considerando-se tanto os estádios I e IIa. Quanto aos locais mais frequentes de metástase, o sítio ósseo superou os demais, independentemente do tratamento ou estágio da doença.

Unitermos: Câncer de mama. Quimioterapia adjuvante - Prognóstico.

Keywords: Breast cancer. Adjuvant chemotherapy - Prognosis.

Trabalho resultante de bolsa de iniciação científica PIBIC - CNPq, tendo sido apresentado no Congresso Interno para os bolsistas em novembro de 1998.

1 - Graduanda da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp).

2 - Professor Doutor do Departamento de Tocoginecologia da FCM/Unicamp.

Endereço para correspondência: Maria Salete Costa Gurgel - R. Dr. Antônio Hossri, 695. CEP 13083-370 - Campinas - SP - Telefone: (019) 287-5984/ Fax: (019) 788-9383 - e-mail arthur@uol.com.br

Introdução

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais frequentes no sexo feminino, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. Seu tratamento foi, até 1976, orientado pelos princípios da cirurgia radical e radioterapia complementar. Entretanto, a ocorrência de recidivas locorregionais e de metástases a distância demonstrava que tais procedimentos não tratavam completamente a doença^(8,11,19).

A partir dos anos 70, inúmeros trabalhos utilizando terapia adjuvante citotóxica mostraram um aumento significativo na sobrevida das pacientes, principalmente daquelas com menos de 50 anos e com linfonodos axilares comprometidos^(1,2,6). Assim, com o desenvolvimento de novas drogas e maior controle de suas toxicidades, tornou-se racional a indicação da quimioterapia adjuvante para as pacientes portadoras de câncer de mama com envolvimento axilar. Observou-se ainda uma vantagem significativa da poliquimioterapia sobre a monoterapia⁽⁷⁾ e, conforme os resultados de Bonadonna, demonstrou-se um aumento significativo na sobrevida — após 10 e 15 anos de seguimento — de pacientes que receberam uma associação

de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) aplicados por um período de 6 a 12 meses⁽⁴⁾.

A probabilidade de cura observada é inversamente proporcional ao número de linfonodos comprometidos e ao tamanho do tumor primário^(6,10). Porém, sabe-se que apenas 70% das pacientes com linfonodos negativos estarão curadas em dez anos⁽¹⁶⁾, o que significa que determinados grupos, mesmo sem envolvimento axilar, têm risco para recidiva e, portanto, podem ser beneficiados pela quimioterapia adjuvante⁽³⁾.

Desde 1975 utilizamos vários esquemas quimioterápicos adjuvantes (CMF; FEC – 5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida; FAC – 5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida; TMV – oncotitepa, mitomicina e vincristina) em pacientes portadoras de carcinoma de mama (com ou sem envolvimento linfonodal axilar). O esquema mais utilizado, desde o início da década de 70, tem sido o CMF devido ao aumento nas sobrevidas total e livre de doença das pacientes tratadas. A partir da década de 80, devido aos melhores resultados observados, optou-se pela introdução da adriamicina ou da epirrubicina em substituição ao metotrexato – esquemas FAC e FEC, respectivamente – embora ainda não se tenha demonstrado a eficácia destes esquemas sobre o CMF para as pacientes com até quatro linfonodos axilares comprometidos.

Este trabalho teve como objetivo avaliar os resultados da quimioterapia adjuvante com o esquema CMF através da análise da sua influência na sobrevida total (ST) e sobrevida livre de doença (SLD) em pacientes com carcinoma de mama estádios I e II, receptor de estrógeno negativo.

Material e métodos

Este estudo clínico, retrospectivo, reviu 190 prontuários de mulheres com idade média de 50 anos (26-74), sendo 114 pré e 76 pós-menopausadas. Todas eram portadoras de carcinoma ductal invasivo de mama estadiados como I ($T_1 N_0$, RE-), II ($T_2 N_0$, RE-) e II_b ($T_{1-2} N_1$, RE-), segundo critérios da UICC, 1989. Foram tratadas no período de janeiro de 1980 a agosto de 1991, com seguimento clínico até dezembro de 1996 no Setor de Oncologia Clínica do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) — Departamento de Tocoginecologia — FCM/Unicamp. Estas pacientes foram submetidas a tratamento locorregional segundo os protocolos assistenciais de rotina do Serviço. Posteriormente, 130 delas

receberam quimioterapia adjuvante com CMF, enquanto 60 não fizeram uso da mesma, sendo apenas acompanhadas clinicamente (tabela 1). O tratamento antiblástico constou de 6 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida (500 mg/m²), metotrexato (50mg/m²) e 5-fluorouracil (500 mg/m²), aplicados via intravenosa a cada 21 dias, com realização prévia de hemograma completo.

Foram excluídos os casos de tumores do tipo histológico não ductal invasivo, cirurgias ovarianas prévias e carcinoma bilateral de mama. O seguimento consistiu no acompanhamento das pacientes através de exame físico geral, locorregional e exames subsidiários (hemograma, fosfatase alcalina, gama-glutamil-transferase, ecografia abdominal e mamária, radiografia torácica, mamografia e cintilografia óssea) semestralmente por cinco anos e, posteriormente, anual. Foram avaliadas as freqüências de recidivas e de óbitos segundo o estadiamento inicial e a utilização ou não da quimioterapia nos estádios I e II_a, utilizando-se os testes do qui-quadrado e exato de Fisher. Avaliou-se, em uma segunda etapa, as ST e SLD segundo estado menstrual — pré e pós-menopausal; metástases axilares — presentes ou ausentes e estadiamento pós-cirúrgico — I, II_a e II_b. Avaliou-se, ainda, a freqüência e distribuição dos sítios de recidiva segundo a utilização ou não do tratamento quimioterápico, e o estadiamento inicial. As curvas de sobrevida foram feitas de acordo com o método de Kaplan & Meier e comparadas pelo teste de log-rank. Considerou-se para significância estatística todo valor de $p < 0,05$.

Resultados

Considerando-se apenas os casos estágio I, não houve diferença estatística nas sobrevidas livres de doença entre os dois grupos ($p=0,3325$), sendo que 11 recidivas (68%) ocorreram em até quatro anos após o tratamento locorregional. Independentemente do tratamento sistêmico, as pacientes sobreviveram em média nove anos (112 meses) após o tratamento locorregional. Não houve diferença estatística significativa nas sobrevidas totais entre os grupos em questão (figuras 1 e 2).

Entre as pacientes no estágio II_a, a proporção de recidivas foi maior no grupo que não recebeu quimioterapia (47% contra 38%), porém sem significância estatística ($p = 0,2379$). Observou-se ainda que 23 recidivas (92%) ocorreram em até cinco anos após o tratamento locorregional. A proporção de óbitos foi maior no grupo que não recebeu quimioterapia (43% contra 31%), entretanto, não houve diferença estatística significativa quando se analisou as sobrevidas totais. Observou-se que 68% dos óbitos ocorreram nos primeiros cinco anos de seguimento (figuras 3 e 4).

Das pacientes com doença estágio II_b, 53% apresentaram recidiva, sendo que 77% delas ocorreram nos primeiros cinco anos de tratamento. Ocorreram 33 óbitos (45,2%), sendo que 48% deles ocorreram nos primeiros cinco anos (figuras 5 e 6).

Quando analisados apenas os casos de pacientes pré-menopausadas, independentemente do estadiamento, a proporção de

Tabela 1. Resposta ao tratamento após cinco anos, segundo o estadiamento

E	CMF		VSD		VIVAS	
	s/	c/	s/	c/	s/	c/
I	30	30	24*	25*	25*	29*
II a	30	29	16*	20*	19*	22*
II b	#	71	#	43	#	52
TOTAL	60	130	40	88	44	103

VSD: Vivas sem Doença *NS

Figura 1

Estádio I - com e sem quimioterapia (Kaplan-Meier)
○ Recidiva + Censura

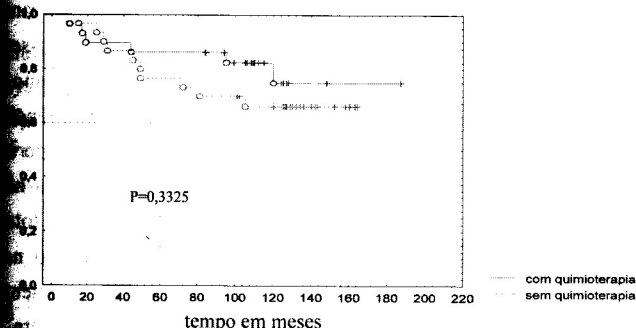


Figura 2

Estádio I - com e sem quimioterapia (Kaplan-Meier)
○ Óbito + Censura
sobrevida total

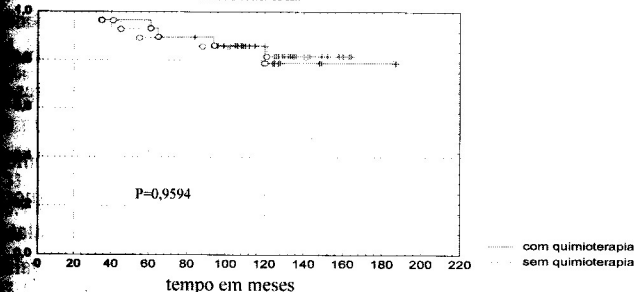


Figura 3

Estádio I - com e sem quimioterapia (Kaplan-Meier)
○ Recidiva + Censura
sobrevida livre de doença

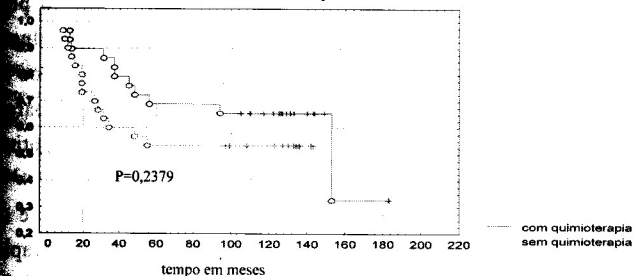


Figura 4

Estádio I - com e sem quimioterapia (Kaplan-Meier)
○ Óbito + Censura
sobrevida total

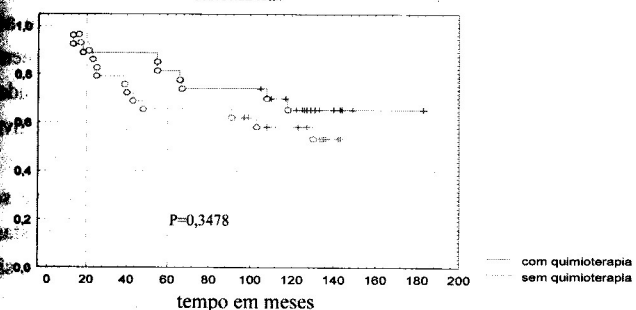


Figura 5

Estádio IIB com quimioterapia adjuvante
○ Recidiva + Censura
sobrevida livre de doença

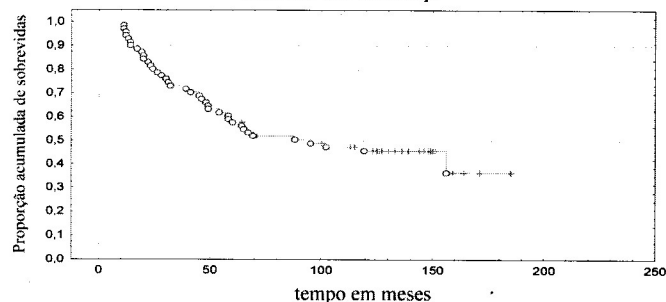


Figura 6

Estádio IIB com quimioterapia adjuvante
○ Óbito + Censura
sobrevida total

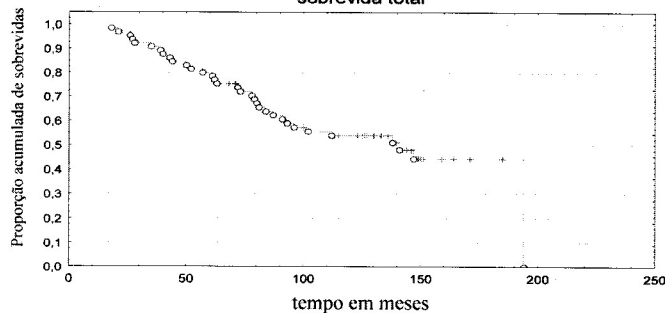
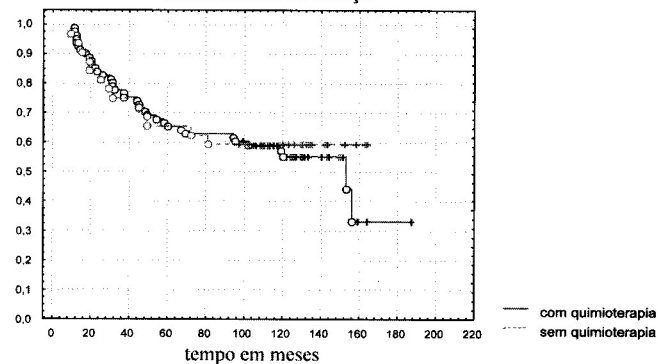


Figura 7

Todos os estádios - pacientes pré-menopausadas
○ recidiva + censura
sobrevida livre de doença



recidivas foi aparentemente maior no grupo que recebeu quimioterapia adjuvante (46% contra 41%). No entanto, não houve diferença estatística significativa entre as curvas de SLD ($p = 0,2297$). A proporção de óbitos foi maior no grupo que recebeu quimioterapia adjuvante (38% contra 25%), porém não se encontrou diferença estatística quando se comparou as curvas de ST das pacientes com e sem quimioterapia ($p = 0,6314$) (figuras 7 e 8).

Entre as mulheres cujos tumores foram diagnosticados na pós-menopausa, a proporção de recidivas foi semelhante nos dois grupos estudados, não havendo diferença estatística significativa

Figura 8

Todos os estádios - pacientes pré-menopausadas

○ óbito + censura
sobrevida total

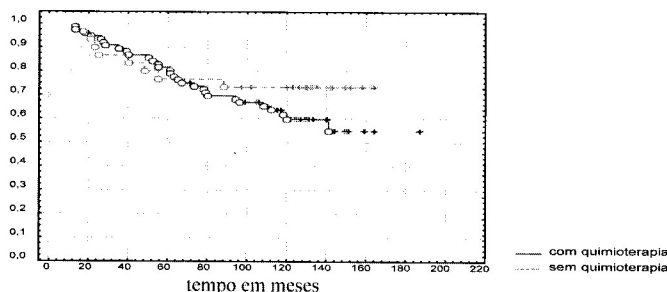


Figura 9

Todos os estádios - pacientes pós-menopausadas

○ recidiva + censura
sobrevida livre de doença

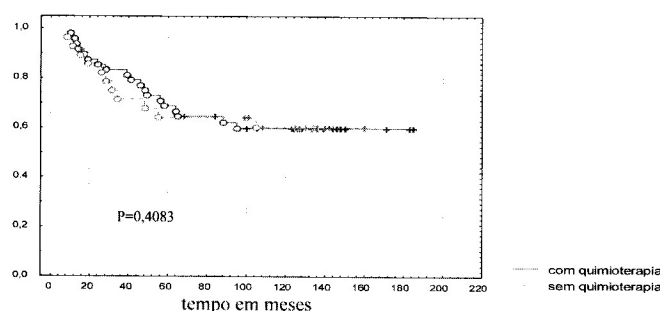
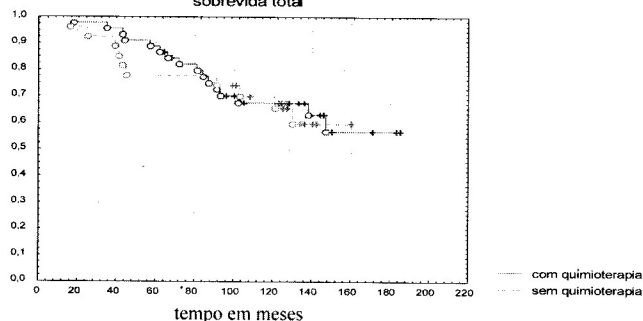


Figura 10

Todos os estádios - pacientes pós-menopausadas

○ óbito + censura
sobrevida total



entre as curvas de SLD ($p = 0,4083$). A proporção de óbitos foi semelhante para os dois grupos estudados (33% com quimioterapia e 36% sem quimioterapia), porém não se encontrou diferença estatística significativa quando se comparou as sobrevidas totais ($p = 0,6510$) (figuras 9 e 10).

Quanto aos sítios de recidiva, observou-se que a recidiva óssea foi a mais freqüente nos dois grupos (43% no grupo sem quimioterapia e 47% com CMF), seguida pela recidiva local, no grupo sem quimioterapia (25%), e pulmonar, no grupo com quimioterapia (20%). A recidiva local foi mais freqüente que a visceral apenas nos casos estágio I.

Discussão

Este trabalho avaliou a influência da quimioterapia adjuvante com CMF na sobrevida livre de doença e total considerando-se o tamanho do tumor, metástase axilar e receptor de estrógeno e estado menstrual. A proporção de recidivas, local ou a distância, e a ocorrência de óbitos foi ligeiramente menor no grupo de pacientes que recebeu quimioterapia adjuvante, entretanto não houve aumento significativo nas sobrevidas livre de doença e total. Recentemente demonstrou-se um aumento significativo nas sobrevidas de pacientes com câncer de mama com envolvimento linfonodal axilar quando tratadas com quimioterapia adjuvante⁽³⁾. Entretanto é um tratamento tóxico a médio e longo prazo, obrigando-nos a obter parâmetros para indicá-lo somente para as pacientes que realmente se beneficiarão do tratamento.

Sabemos atualmente que têm maior risco para recidivas pacientes com tumores grandes, presença de metástase axilar⁽¹⁰⁾, invasão linfática da mama, grau histológico (III)⁽⁹⁾, ausência de receptores de estrógeno e/ou progesterona no tecido tumoral⁽¹⁴⁾.

O estado menstrual, relacionado com a atividade estrogênica, o estágio da doença, relacionado com a extensão local do tumor e o receptor de estrógeno, associado à indiferenciação celular e resposta ao tratamento foram os fatores que adotamos para avaliar a influência do esquema adjuvante CMF em nosso grupo de pacientes. Convém salientar que nos casos de pacientes axila positiva (E II_b) não tivemos um grupo controle, ou seja, sem quimioterapia adjuvante, pois já se tem muito bem estabelecido que esses casos devem receber o tratamento sistêmico pós-operatório. Neste grupo a intenção foi apenas avaliar a evolução das pacientes tratadas com o esquema CMF. Já nos casos de pacientes axila negativa tivemos um grupo controle, tanto para o estágio I quanto II_a, sendo todos receptores de estrógeno negativo, uma vez que este grupo tem maior risco de recidivas.

Nosso estudo demonstrou que a proporção de óbitos e de recidivas foi menor para os grupos tratados com quimioterapia, independentemente do estágio da doença ou estado menstrual das pacientes; porém, sem diferenças significativas nas sobrevidas total e livre de doença. A eficácia do CMF foi aparentemente melhor para as pré-menopausadas.

Quanto à freqüência e distribuição das recidivas, observamos que o sítio ósseo superou os demais, independentemente da presença ou não do tratamento adjuvante e do estágio da doença. Quanto aos demais sítios de recidiva, a recidiva local é a 2ª mais freqüente somente no estágio I, talvez porque o tratamento cirúrgico foi mais conservador. No entanto, sua ocorrência não interferiu nas sobrevidas total e livre de doença, como observado por Veronesi⁽²³⁾.

O presente estudo sugere que a quimioterapia não deve ser administrada indiscriminadamente para pacientes sem metástase axilar e receptor de estrógeno negativo. Estes fatores, portanto, são insuficientes como indicadores do tratamento adjuvante.

Summary

With the purpose of to evaluate the results gained with adjuvant chemotherapy – CMF – in the survival of patients with breast cancer stage I and II, and to evaluate its impact in the frequency of metastases, we analysed the medical records of 190 patients, treated or not with systemic adjuvant CMF from January 1980 to August 1991, with follow up until December 1996 in the Oncology Clinic of the Obstetrics and Gynecology Department of Unicamp. The results showed that this procedure didn't improve significantly the overall survival and the disease-free survival, considering such the stages (I and II node-negative) as the menstrual state.

Referências bibliográficas

1. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294:405-10.
2. Bonadonna G, Rossi A, Valagussa P. Adjuvant CMF chemotherapy in operable cancer: ten years later. *World J Surg* 1985; 9:707-13.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant Cyclofosfamide, Metotrexate, and Fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *N Engl J Med* 1995; 332:901-6.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Tancini G et al. Current status of Milan adjuvant chemotherapy trials for node-positive and node-negative breast cancer. *NCI Monogr* 1986; 1:45-9.
5. Clark GM, Dressler LG, Owens MA et al. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320:627-33.
6. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. NSABP up date. *Cancer* 1983; 52:1.551-7.
7. Fisher B, Fisher ER, Redmond C. Ten year results from national surgical adjuvant breast cancer and bowel project (NSABP) clinical trial evaluating the use of L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the managment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:929-41.
8. Fisher B, Raudin RG, Ausman RK et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168:337-56.
9. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Other contributing surgical adjuvant breast and bowel project investigators relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from national adjuvant breast and bowel project protocol B06. *J Clin Oncol* 1988; 6:1.076-87.
10. Fisher B, Slack NH, Bross IDJ. Cooperating investigators: cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24:1.071-80.
11. Fisher B. Biological and clinical consideration regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977; 40:574-87.
12. Granata G, Garantini D, Cappelletti V et al. Prognostic relevance of cathepsin D versus oestrogen receptors in node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1991; 27:970-2.
13. Harris JR, Henderson IC. Natural history and staging of breast cancer. In: Harris JR, Helman S, Henderson IC et al. editors. *Breast diseases*. Philadelphia: JB Lippincott 1987, p. 235-47.
14. Lippman ME, Allegra JC. Quantitative estrogen receptor analyses: the response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and the disease-free interval. *Cancer* 1980; 46:2.829-34.
15. Mansour EG, Gray R, Shatila AH et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 329:485-90.
16. McGuire WL. Adjuvant therapy of node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320:525-7.
17. Negrin LC. Epidemiologia del cancer de la glandula mamaria. In: Muñoz GAH. *Avances en mastologia*. 2nd ed. Caracas: Cromotip 1992, p. 170-81.
18. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE et al. A long-term follow-up study of survival in stage 1 (T1 N0M0) and stage 11(11 N1 M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:355-66.
19. Schabel FM. Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 1975; 35:15-24.
20. Schabel FM. Rationale for adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1977; 39:2.875-82.
21. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. *TNM - Classificação dos Tumores Malignos*. Rio de Janeiro: INCa 1998.
22. McGuire WL. Treatment decisions in axillary node-negative patients. In: Powels JT, Smith EL, editors. *Medical management of breast cancer*. Philadelphia: JB Lippincott 1991, p. 243-50.
23. Veronesi V. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Oncol* 1986; 22:1.085-9.