

QUIMIOTERAPIA EM DOENTES COM CANCRO METASTIZADO DA MAMA

C. F. de Oliveira

Serviço de Ginecologia – Hospitais da Universidade

(Capítulo do livro "Senologia", editado em 1996, em grego, por Lydia Ioannidou-Mouzaka)

1 – Introdução

O adenocarcinoma metastizado da mama possui um mau prognóstico e, dados os maus resultados com a quimioterapia, continua a investigar-se sobre novos tratamentos que sejam não só eficazes, como de baixa toxicidade. Nesse sentido, nas últimas duas décadas, os avanços terapêuticos conseguidos foram mínimos. A cura definitiva é relatada esporadicamente e a média de sobrevida, após a primeira manifestação metastática, está entre 1 e 2 anos (1).

No Centro de Coimbra do "Instituto de Português de Oncologia", entre Janeiro de 1988 e Dezembro de 1990, contam-se 61 casos (7%) de cancro metastizado da mama (estadio IV) entre 862 doentes com cancro da mama. Posteriormente, nos anos de 1991-93, a percentagem de doentes com estadio IV caiu para 4-5%. Por outro lado, nos anos de 1988-90, detectaram-se sinais de disseminação deste cancro em 265 das 1619 (16,4%) doentes previamente tratadas de cancro loco-regional da mama.

2 – Quimioterapia com agente simples

Raramente se usam agentes simples como tratamento preferencial do cancro avançado da mama, uma vez que a quimioterapia combinada é, sem dúvida e relativamente à resposta, superior quando consideradas a frequência e a duração das remissões e de sobrevida.

Um agente simples deve ser administrado em casos de:

- Doentes idosas (>70 anos de idade) resistentes a terapia endócrina;
- Reserva inadequada de medula óssea;
- Ensaios Fase II com novas drogas.

2.1 – Agentes clássicos citotóxicos

Ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, vincristina e mitomicina C são tidos como os agentes simples com maior actividade no tratamento do cancro metastizado da mama (Quadro 1).

Quadro 1

Cancro da mama - resposta a agentes simples (adaptado de R.D.Rubens [2])

Droga	Nº de Doentes	Nº de Respostas	Taxa de Resposta (%)
Ciclofosfamida	529	182	34
Metotrexato	356	120	34
5-Fluorouracilo	1236	324	26
Vincristina	226	47	1
Mitomicina C	60	23	38

Se considerarmos os dados dos agentes clássicos e novos, administrados como agente simples, a taxa de resposta altera-se de 6% para 50% (Quadro 2).

Quadro 2

Cancro da mama – resultados do tratamentos em doentes não tratadas previamente com agentes anti-neoplásicos (adaptado de G.Bonadonna [3])

Agente Simples	Total da Taxa de Resposta (%)
Agentes Alquilantes	25 - 35
Antimetabólitos	26 - 34
Alcaloides	20 - 25
Antibióticos	35 - 50
Nitrosureias	6 - 20

2.2 – Novos agentes citotóxicos

2.2.1. – Antraciclinas / Mitoxantrone

A doxorubicina é um dos agentes simples mais activo no cancro avançado da mama. De acordo com taxas de resposta objectivas calcula-se uma média de 40%, em doentes não tratadas previamente, e cerca de 30%, em doentes previamente tratadas(4). Quando a doxorubicina é usada como agente simples, a duração da resposta é, geralmente, rápida (3-4 meses, em média).

Para diminuir a incidência de cardiotoxicidade, pode usar-se, semanalmente, a doxorubicina como agente simples(5).

Desde os primeiros ensaios clínicos com doxorubicina, há mais de 20 anos, que a introdução de um análogo, 4'-epi-doxorubicina (Epirubicina), no tratamento do cancro da mama, no início dos anos oitenta, melhorou os resultados com uma menor toxicidade.

Participámos num dos primeiros ensaios Fase II, suportado pelo Clinical Screening Cooperative Group da EORTC(6). Neste ensaio, foram incluídas 28 doentes com cancro metastizado da mama e a taxa de resposta foi de: 11% em doentes previamente tratadas com doxorubicina; 25% em doentes

previamente tratadas sem doxorubicina; e 54% em doentes sem tratamento prévio. A acção foi maior em metástases cutâneas e ganglionares, comparativamente com lesões com outras localizações anatómicas. Em termos de toxicidade, infere-se dos resultados que o tipo de efeitos adversos observados é semelhante ao da adriamicina, embora, nos níveis de 1 a 3, a toxicidade tenha sido menos frequente, pois tratava-se de toxicidade gastrointestinal, cardíaca e leucopenia.

Foram levados a cabo vários ensaios Fase II com epirubicina, em diferentes doses, e o Quadro 3 mostra que 36 de 141 (26%) das doentes responderam ao tratamento.

Para fazer diminuir a toxicidade, a epirubicina pode ser administrada, semanalmente e em baixas doses, e a taxa de resposta é semelhante à da dose tipo (Quadro 4).

Dada a sua baixa toxicidade cardíaca, a epirubicina foi administrada em altas doses, de 90 a 120mg/m2, a cada 3 semanas. O quadro 5 mostra alguns ensaios, o primeiro dos quais é um estudo Anglo-Português. A taxa de resposta foi de 40%, mas os efeitos secundários apresentaram-se aumentados, tanto em relação à toxicidade intestinal como à cardíaca.

Quadro 3

Ensaio Fase II com Epirubicina, como agente simples, no cancro metastizado da mama (adaptado de M.Hayat et al. [7])

Autores (ano)	Dose (mg/m²)(Intervalo)	Nº doentes avaliadas	Nº de respostas(%)
Ferrazzi et al.(1982)	75 (3 semanas)	14	5 (36)
Hurteloup et al.(1983)	75 (3 semanas)	28	9 (32)
Kolaric et al.(1983)	80 (3 semanas)	13	5 (38)
R.della Cuna et al.(1983)	75 (3 semanas)	16	1 (6)
Campora et al.(1984)	75 (3 semanas)	25	4 (16)
Martoni et al.(1984)	90 (3 semanas)	13	4 (31)
Taguchi et al.(1984)	50-100 (3-4 semanas)	32	8 (25)
TOTAL		141	36 (26)

Quadro 4

Resultados terapêuticos de Epirubicina, administrada semanalmente em baixas doses, no cancro metastizado da mama (adaptado de M.Hayat et al. [7])

Autores (ano)	Dose/semana (mg/m²)	Nº doentes avaliadas	Nº de respostas(%)
Barni et al.(1989)	25	39	15 (38)
Twelves et al. (1989)	25	36	11 (31)
Beretta et al. (1987)	20-30	24	7 (29)
Tucci et al. (1988)	15	9	10 (34)
Jones (1989)	12	42	18 (43)
TOTAL	170	61 (36)	

A idarubicina é um novo análogo da daunorubicina. Numa série de estudos pré-clínicos e clínicos em cobaias, a idarubicina demonstrou ter um espectro antineoplásico aproximadamente oito vezes maior do que a daunorubicina e uma reduzida cardiotoxicidade (8).

Entre Setembro de 1983 e Dezembro de 1985, participámos num estudo Fase II, apoiado pelo Clinical Screening Cooperative Group da EORTC(9). Neste estudo pudemos avaliar 56 câncros metastizados da mama tratados com idarubicina administrada numa única toma de 45mg/m² e repetida após um intervalo de 21 dias. A taxa de resposta foi de 33% em doentes não tratados previamente e 17% em doentes tratadas anteriormente. A duração média de resposta foi de 30 semanas. No que diz respeito aos efeitos secundários, verificaram-se vômitos sérios em 28% das doentes e alopecia em 47% dos casos. As doentes elegíveis apresentaram uma moderada mielotoxicidade. Não se verificaram casos de enfartes congestivos e nenhuma das doentes teve de alterar o tratamento com idarubicina por disfunção cardíaca. Não se verificaram reduções dos valores normais do FEV após a administração de idarubicina.

O mitoxantrone (NVT) é uma das várias antracenedionas, sintetizado como potencial agente anti-cancerígeno. Em experimentação animal demonstrou-se que o mitoxantrone é a droga mais eficaz e potencialmente anti-tumoral desta nova classe de compostos (10). Foi, muitas vezes, comparada com a doxorubicina. Tal como a doxorubicina, o mitoxantrone inibe o DNA.

Em todas as cobaias estudadas, a actividade da citotoxicidade do mitoxantrone foi semelhante ou superior à da doxorubicina. Segundo o apurado em cobaias, a cardiotoxicidade foi inferior comparativamente à doxorubicina (11).

Quadro 5
Resultados terapêuticos de altas doses de Epirubicina, como agente simples, no cancro metastizado da mama (adaptado de M.Hayat et al. [7])

Autores (ano)	Dose (mg/m ²)(intervalo)	Nº Doentes avaliadas	Nº Respostas (%)
Carmo-Pereira et al.(1985)	120 (3 semanas)	24	16 (67)
Neri et al. (1989)	120 (3 semanas)	22	15 (68)
Hickish et al.(1989)	100-120 (3 semanas)	8	2 (25)
Blackstein et al.(1988)	90-165 (3 semanas)	65	15 (23)
TOTAL		119	48 (40)

As maiores limitações ao uso da adriamicina dizem respeito aos efeitos secundários, muitas vezes graves, como a cardiotoxicidade, a alopecia, os

vômitos e a estomatite. No entanto, a investigação farmacológica tem vindo a dedicar-se à identificação de agentes que possam actuar como a adriamicina, mas com baixos valores de toxicidade. Em estudos Fase II, do cancro avançado da mama, demonstrou-se uma actividade anti-tumoral significativa. Tal actividade foi de 10% em doentes pré-tratadas com quimioterapia e 28% em doentes não tratadas anteriormente. Não há diferenças significativas na actividade anti-tumoral entre o mitoxantrone e a adriamicina. Os estudos demonstraram baixa incidência de náusea-vômito, alopecia e cardiotoxicidade com o uso de mitoxantrone. O seu efeito secundário mais frequente é a mielodepressão.

2.2.2. – Análogos da Platina

No fim dos anos 70 e início dos 80, foram levados a cabo estudos iniciais com cisplatina (CDDP) como agente simples no tratamento do cancro metastizado da mama. Tal como na maioria dos agentes investigados em ensaios Fase II, a má tolerância e o aparecimento de resistência multidroga, resultou numa baixa taxa de resposta a este agente. Estes estudos foram analisados e só 10 das 113 doentes (8,8%) apresentaram uma remissão objectiva de curta duração e de natureza parcial (12). A cisplatina foi administrada em doses que rondam os 60 e os 175mg/m², numa grande variedade de dosagens. Nenhuma doente, tratada com cisplatina com uma intensidade de dose inferior a 25mg/m²/semana, atingiu uma remissão objectiva, comparativamente aos cerca de 25% da taxa de resposta nas doentes que receberam mais do que 33mg/m²/semana (13).

Como se apresenta no Quadro 6, o trabalho demonstrou que a cisplatina como agente simples tem uma actividade considerável, quando administrada em terapia de 1ª linha no cancro metastizado da mama. Em três estudos Fase II a taxa de resposta completa aproximou-se de 50% (12). Embora as remissões parciais fossem frequentes e a duração média da resposta fosse de apenas 4 a 5 meses, estes estudos sugerem que a cisplatina é uma das drogas disponíveis mais activas para o tratamento do cancro metastizado da mama.

O surgimento dos análogos da cisplatina, que têm um espectro diferente de toxicidade, menos toxicidade renal, apresentam novas possibilidades para esta classe de compostos.

A experiência Fase II com carboplatina (CBDCA) e iproplatina (CHIP) como agentes simples em doentes previamente tratadas é apresentada no Quadro 7 (13). Como se esperava, nenhum composto teve uma actividade significativa em doentes intensamente pré-tratadas.

Cisplatina em quimioterapia de 1ª linha no cancro metastizado da mama (adaptado de G.W.Sledge Jr. [12])

Autores (ano)	Dose (mg/m2)(intervalo)	Nº doentes avaliadas	Nº de respostas(%)
Kolaric et al.(1983)	30 qd x 4d (3 semanas)	35	19(54)
Sledge et al.(1988)	30 qd x 4d (3 semanas)	19	9(47)
Mechk et al.(1984)	30 qd x 4d (3 semanas)	12	5(42)

Ensaio Fase II com análogos da platina em doentes previamente tratadas de cancro metastizado da mama (adaptado de G.W.Sledge Jr. [13])

Autores (ano)	Regime	Respostas (%)
Both et al.(1985)	CBDCA 280-300 mg/m2 q4 semana	0/20
Casper et al.(1988)	CHIP 275 mg/m2 q4 semana	2/24(8)
Meisner et al.(1989)	CHIP 45 mg/m2/d x 5 q4 semana	1/35(3)
Hortobagyi et al.(1987)	CHIP 270-300 mg/m2 q3 semana	4/30(13)

O Early Clinical Trials Group da EORTC efectuou um estudo randomiza- do Fase II de iproplatina e carboplatina no cancro avançado da mama. Sessenta e duas doentes com cancro recorrente ou metastizado da mama, 61 das quais previamente tratadas com quimioterapia, foram aleatoria- mente distribuídas por terapia oral com iproplatina (n=32), ou com carbo- platina (n=30). Ambos os análogos da platina foram administrados intra- venosamente, iproplatina na dose de 240mg/m2, cada 4 semanas, e a car- boplatina na dose de 450mg/m2, cada 5 semanas. Só 2 das doentes responderam à iproplatina (7%) e uma das doentes respondeu à carbo- platina (3%). Nas doses administradas, a carboplatina foi mais mielo- supressiva do que a iproplatina (14).

2.2.3. – Vinorelbina

A vinorelbina (Navelbina) é um vinca-alcalóide semi-sintético, que difere, quimicamente, da vimblastina. O seu perfil farmacocinético difere dos ou- tros vinca-alcalóides.A neutropenia é o efeito tóxico mais comum e não apresenta neurotoxicidade. A alta afinidade selectiva da Navelbina para a tubulina deve ser responsável pela neurotoxicidade.

Foi recentemente publicado um estudo multicêntrico com a vinorelbina como agente único no tratamento de 1ª linha no cancro avançado da mama (15). Foram incluídas no estudo 57 doentes com cancro avançado ou metastizado da mama, que não haviam recebido quimioterapia anterior. A Navelbina foi administrada em perfusão I.V. rápida, semanal, na dose de 30mg/m2 e o tratamento foi contínuo até à progressão da doença. A taxa de

resposta total foi de 41% (resposta completa, 7%; resposta parcial, 34%). Além disso, em 30% das doentes a doença estabilizou. A taxa de resposta, de acordo com a localização, foi: gânglios, 67%; fígado, 23%; pulmões, 33%; pele, 70%; tumor inicial, 56%; e ossos, 30%. O tempo médio de trata- mento foi de 6 meses e a média de sobrevida de 18 meses. Registrou-se, pelo menos, um episódio de granulocitopenia de grau 3 ou 4 em 72% das doentes.

Participámos num estudo Luso-Espanhol Fase II de quimioterapia sema- nal em 1ª linha com vinorelbina no cancro avançado da mama (16). Foram incluídas no estudo 54 doentes com cancro avançado ou metastizado da mama, que tinham recebido quimioterapia anterior. A vinorelbina foi admi- nistrada em perfusão I.V. rápida, semanal, de 30mg/m2 e o tratamento man- teve-se até à progressão da doença ou à ocorrência de toxicidade ina- ceitável. A taxa de resposta total foi de 50% (resposta completa, 2%; resposta parcial, 48%). A taxa de resposta, de acordo com a localização, foi: gânglios, 64%; fígado, 28%; pulmões, 66%; recorrência local, 60%. O tempo médio de duração da resposta foi de 9 meses, o tempo médio de tratamento foi de 5 meses e a média de sobrevida de 15 meses. Registrou- -se, pelo menos, um episódio de granulocitopenia de grau 3 ou 4 da OMS, em 71% das doentes.

2.2.4. – 5-Fluorouracilo + Leucoverin

O 5-Fluorouracilo (5-FU), como agente simples para o tratamento de doença metastática, foi avaliado em mais de 1.200 casos relatados de doentes sem quimioterapia anterior e tem dado resposta em 26% (17). Outros estudos dizem que, quando o 5-FU é usado como agente simples em doentes previamente tratadas, mostra taxas de resposta entre 32% e 50%, quando a droga é administrada em perfusão contínua I.V. em doses de 175 a 300mg/m2/dia (18).

A evidência clínica inicial de que a combinação do 5-fluorouracilo e leu- coverin(LCV) tem actividade em carcinomas humanos, foi demonstrada, através de estudos clínicos randomizados, que mostraram que a combinação aumenta o índice terapêutico do 5-FU em doentes com cancro avançado co- lorectal, estabelecendo uma alternativa terapêutica para esta doença (19).

Foram iniciados vários estudos Fase II com o 5-FU e o LCV em mulheres com cancro metastizado da mama. A dose do 5-FU nestes estudos foi rela- tivamente constante (370/m2/dia), durante 5 dias. A dose do leucoverin, contudo, variou entre 200 a 500mg/m2/dia e foi administrada em esquemas variados de dosagem. As taxas de resposta rondaram os 17% a 48% e parecem estar relacionadas com a quimioterapia anterior. Nestes estudos, a estomatite foi a toxicidade que apresentou a mais alta dose limite, enquanto a diarreia se apresentou, normalmente, entre ligeira a moderada.

Finalmente, a mielo-supressão foi uma toxicidade condicionante em doentes submetidas anteriormente a intenso tratamento, mas não foi comum em doentes que não foram submetidas a quimioterapia prévia (20).

2.2.5. – Taxol

O taxol é um novo agente antineoplásico que exerce a sua actividade a nível molecular, interferindo com a formação dos microtúbulos, que levam à paragem do ciclo celular na fase G2/M. Observa-se uma actividade antineoplásica significativa, não só em doentes não tratadas previamente, como também numa quantidade considerável de doentes com tumores resistentes às antraciclina.

O M.D. Anderson Cancer Center conduziu um estudo Fase II com taxol em 25 doentes com cancro metastizado da mama, as quais tinham sido submetidas a um regime de quimioterapia anterior. A dose inicial de Taxol foi de 250mg/m², administrada, durante 24 horas, por perfusão contínua a cada 21 dias ou quando a doente estava recuperada dos efeitos tóxicos. As reduções das doses subsequentes foram de 200, 180, 160 e 130mg/m². As doses foram reduzidas porque os efeitos tóxicos atingiram o grau 3 ou porque a contagem absoluta de granulócitos foi inferior a 250/mm³. As taxas de resposta foram de: 12%, (completa); 44%, (parcial); e 32%, (mínima). A duração média da resposta foi de 9 meses. A média de sobrevida foi de 20 meses. Os efeitos tóxicos foram granulocitopenia inferior a 500/mm³, em 85% de todos os ciclos (infecção seria em apenas 6% dos ciclos), mialgias e neuropatia cumulativa (21).

Vários estudos Fase II em doentes com cancro da mama apresentam taxas de resposta de 44% a 62% entre as doentes a quem se administrou taxol. O tratamento foi, em regra, bem tolerado, sendo a neutropenia febril o efeito secundário mais comum. A análise intercalar do European Canadian Randomized Trial in Metastatic Breast Cancer demonstrou a segurança e a eficácia do taxol num estudo multicêntrico. De entre as 234 doentes elegíveis para resposta, 29% responderam à dose de 175mg/m² de taxol e 22% responderam à dose de 135 mg/m². O tratamento foi bem tolerado em ambos os níveis. De entre as doentes com quimioterapia prévia, o taxol garantiu segurança e eficácia. No Memorial Sloan-Kettering Cancer Center reportaram-se respostas entre 36% (nas doentes, que receberam 2 tratamentos iniciais) e 21% (nas que receberam 3 ou mais tratamentos). O taxol foi administrado na dose de 200mg/m², associado ao G-CSF. Outros estudos, que incluíram doentes intensamente pré-tratadas, atingiram taxas de resposta tão altas quanto 53% (22).

De acordo com os dados publicados relativos ao taxol, como agente simples, é recomendado o seu uso em perfusão rápida de 3 horas, numa dose de 175mg/m².

3 – Quimioterapia com combinação de citostáticos

As associações mais comuns, usadas correntemente no tratamento do cancro avançado da mama, são as apresentadas no Quadro 8.

Os resultados terapêuticos que, em média, se podem esperar, depois de um regime combinado efectivo em doentes não tratadas previamente com drogas citotóxicas, são (23):

Taxa de Resposta	45-80%
Taxa de Resposta Completa	5-25%
Tempo Médio de Resposta Inicial	4-8 semanas
Duração Média da Resposta	5-13 meses
Média de Sobrevida das Respostas	15-33 meses

3.1 – Regimes clássicos

Nas combinações bem estabelecidas estão incluídos os agentes simples com maior actividade, nomeadamente: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo, vincristina e outros (Quadro 9).

3.2 – Regimes com antraciclina / mitoxantrone

Anteriormente ao uso do taxol, a adriamicina era, provavelmente, o agente simples mais eficaz no tratamento do cancro da mama, mas a exacta contribuição na combinação com outras drogas, ainda necessita de ser clarificada. É possível que a adriamicina possa ser usada mais adequadamente, enquanto droga citotóxica indutora da remissão da doença.

Como a adriamicina só pode ser administrada até uma dose máxima cumulativa, face à cardiotoxicidade, usando-a em primeiro lugar num programa de quimioterapia planeado, ela permite o cruzamento com outra quimioterapia de manutenção, que pode ser indefinidamente continuada. Pelo contrário, se for usada em segundo lugar, a adriamicina não pode ser empregue da mesma forma.

Os regimes mais comuns de drogas com doxorubicina, correntemente usados no tratamento do cancro avançado da mama, são apresentados no Quadro 10.

Alguns estudos comparativos de quimioterapia, combinada com ou sem doxorubicina, estão resumidos no Quadro 11.

Em 1981 publicámos os resultados de um estudo Fase II, usando um regime de 4 drogas (AVCF) em doentes com cancro metastizado da mama: adriamicina, 45mg/m² i.v., dia 1; vincristina, 1mg/m² i.v., dia 2; ciclofosfamida, 300mg/m² i.v., dias 3 e 6; e fluorouracilo, 400mg/m² i.v., dias 3 e 6 (24). Incluíram-se 30 doentes e avaliaram-se 27. Só 2 doentes tinham rece-

bido quimioterapia prévia, 8 doentes tinham mais do que duas localizações metastáticas. A taxa de resposta foi de 30% e a taxa de resposta relativa às metástases pulmonares de 77%. Por outro lado, não obtivemos qualquer resposta no caso de metástases hepáticas e/ou ósseas.

A introdução de um análogo da doxorubicina, 4-epi-doxorubicina, no tratamento do cancro da mama levou à melhoria dos resultados com uma menor toxicidade.

O Grupo francês para o Estudo da Epirubicina conduziu e publicou um ensaio clínico (25), desenhado para comparar dois grupos de doentes com cancro metastizado da mama sem tratamento prévio de quimioterapia com antraciclina. A dose de 50mg/m² de EPI, combinada com 500mg/m² de ciclofosfamida e 500mg/m² de fluorouracilo, cada 3 semanas (regime FEC), foi testada aleatoriamente em comparação com as mesmas doses de adriamicina, ciclofosfamida e fluorouracilo (regime FAC). Os resultados foram os seguintes: no grupo tratado com FEC (117 doentes elegíveis), 54% apresentaram uma resposta parcial ou completa; no grupo tratado com FAC (113 doentes elegíveis), 52% responderam. Estatisticamente não há uma diferença significativa entre os dois grupos, nem em termos de taxa de resposta, nem no que respeita à localização metastática e duração da resposta. A sobrevida também não foi, estatisticamente, diferente. Em 120 doentes tratadas com FAC surgiram enfartes do miocárdio, em três casos, e, no grupo FEC, não se registou qualquer enfarte do miocárdio. O regime FEC induziu a uma neutropenia inferior, menos náuseas/vómitos e alopecia.

O ensaio do Grupo Cooperativo Italiano (26) comparou o mesmo esquema terapêutico: foram incluídas no grupo FEC 222 doentes com cancro metastizado da mama e 221 no FAC. A taxa de resposta foi, respectivamente, de 53,6% e 56,5%. A diferença não foi significativa. A sobrevida média foi idêntica. Houve menor toxicidade hematológica e cardíaca, bem como náuseas e vómitos no grupo FEC, comparativamente ao grupo FAC.

A introdução do mitoxantrone no tratamento do cancro da mama metastizado ou recorrente, em estudos Fase II, revelou taxas de resposta de 20% a 30% em doentes previamente tratadas. No entanto, o tratamento com mitoxantrone, comparado à adriamicina, foi relativamente menos tóxico, particularmente no que diz respeito a náuseas e vómitos, alopecia e toxicidade cardíaca. Um estudo randomizado, comparando mitoxantrone "versus" adriamicina em doentes com cancro avançado da mama, que haviam recebido uma quimioterapia inicial mínima, apresentou resistência cruzada à adriamicina (27). Não houve diferenças significativas nas taxas de resposta ou duração. Nas situações em que não se obteve resposta à droga inicial, foi feito o cruzamento e obtiveram-se respostas secundárias idênticas em ambos os grupos. Por estas razões, alguns estudos tentam

substituir a adriamicina pelo mitoxantrone em regimes usados no cancro metastizado da mama. O Quadro 12 apresenta os resultados da quimioterapia combinada com mitoxantrone.

O Grupo Cooperativo Português de Cancro da Mama levou a cabo dois ensaios em doentes com cancro metastizado da mama. O primeiro ensaio, foi um estudo Fase II com a combinação de mitoxantrone e ciclofosfamida, em 1ª linha, em doentes com cancro da mama metastizado ou recorrente (31). Neste ensaio foram tratadas 49 doentes com 10mg/m² i.v., dia 1, de mitoxantrone e 600mg/m² i.v., dia 1, de ciclofosfamida. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas. Foram avaliadas 44 doentes e a taxa de resposta foi de 64%, com 5 respostas completas e 23 parciais. A duração média da resposta foi de 9 meses. Acerca da toxicidade (grau 3), apuraram-se: 5% de náusea-vómitos; 2% de alopecia; 2% de toxicidade cardíaca; e 30% de toxicidade hematológica.

O segundo ensaio português, foi um estudo randomizado, Fase II, comparativo do regime FEC "versus" um novo regime contendo mitoxantrone (novantrone) (FNM) em doentes com cancro da mama avançado e/ou recorrente, sem tratamento prévio de quimioterapia. O plano de tratamento para o regime FEC compreendia: fluorouracilo, 750mg/m² (máximo 1.200mg/m²) i.v., dia 1; epirrubicina 50mg/m², dia 1; e ciclofosfamida, 600mg/m² i.v., dia 1. O tratamento foi repetido a cada 3 semanas. O regime FNM compreendeu: fluorouracilo, 750mg/m² (máximo 1.200mg/m²) i.v., dia 1; novantrone (mitoxantrone), 10mg/m² i.v., dia 1; metotrexato 35mg/m² i.v., dia 1. O tratamento foi repetido a cada 3 semanas. Em Dezembro de 1991, puderam avaliar-se 87 doentes, 43 no regime FNM e 44 no regime FEC. De acordo com os dados apresentados no Quadro 13, os regimes FNM e FEC de quimioterapia combinada parecem eficazes e bem tolerados em tratamento de 1ª linha para o cancro da mama avançado e/ou recorrente. Não houve diferença entre ambos os regimes, no que diz respeito à taxa de resposta e toxicidade. Contudo, o regime FNM provocou uma alopecia inferior à do regime FEC.

A Unidade de Mama do Royal Marsden Hospital publicou os resultados de um novo regime - MMM (mitomicina / mitoxantrone / metotrexato), comparando, em ensaios randomizados, os resultados obtidos com os dos regimes CMF e VAC, conforme se apresenta nos Quadros 14 e 15 (33).

No regime MMM "versus" CMF, a taxa de resposta, a duração da resposta, o tempo para a progressão e a sobrevida foram semelhantes. Há uma maior incidência de diarreia (em todos os graus) nas doentes que receberam CMF (50%), comparativamente às doentes que receberam MMM (21%). Não há a assinalar outras diferenças significativas relativas à toxicidade encontrada.

Sobre o ensaio MMM "versus" VAC não houve diferença significativa entre os grupos, relativamente à taxa de resposta, média de duração da

resposta ou sobrevida. A incidência da neuropatia, alopecia e náusea/vômito foi significativamente alta nas doentes submetidas a VAC. A toxicidade hematológica foi maior no grupo submetido a MMM.

Quadro 8
Regimes de combinações de citostáticos usados no tratamento do cancro da mama

REGIME	DOSE (mg/m ²)	Nº DE DIAS DE TRATAMENTO	INTERVALO
CMF (P):			
Ciclofosfamida	100	P.O.	1 a 14
Metotrexate	40 (60)	I.V.	1 e 8
Fluorouracilo	600 (700)	I.V.	1 e 8
Prednisona	(40)	(P.O.)	(1 a 14)
CMF 1:			
Ciclofosfamida	600	I.V.	1
Metotrexate	40	I.V.	1
Fluorouracilo	600	I.V.	1
CMF 1-8:			
Ciclofosfamida	600	I.V.	1 e 8
Metotrexate	40	I.V.	1 e 8
Fluorouracilo	600	I.V.	1 e 8
CA:			
Ciclofosfamida	200	P.O.	3 a 6
Doxorubicina	40	I.V.	1
AC:			
Doxorubicina	45	I.V.	1
Ciclofosfamida	500	I.V.	1
FAC:			
Fluorouracilo	500	I.V.	1 a 8
Doxorubicina	50	I.V.	1
Ciclofosfamida	500	I.V.	1
FEC 50 (75):			
Fluorouracilo	500	I.V.	1
Epirubicina	50 (75)	I.V.	1
Ciclofosfamida	500	I.V.	1

Quadro 9
Cancro da Mama-Quimioterapia combinada-Estudos não randomizados- 1977-78 (adaptado de R.D. Rubens[2])

AUTORES (ano)	REGIME	Nº de DOENTES	TAXA DE RESPOSTA CR(%) CR+PR(%)
Hansen et al (1977)	CCNU 70 mg/m ² p.o. D1 Melfalam 4 mg/m ² p.o. D1-5 Prednisona 40 mg/m ² p.o. D1-5 Metotrexate 20 mg/m ² p.o. D22-25 - repetir q.6 semanas	35 31	54

Mascia et al (1978)

44

36 6

5-Fluorouracilo 500 mg i.v. D1
Vincristina 1 mg i.v. D1
Ciclofosfamida 100 mg p.o. D1-7
Metotrexate 25 mg i.m. D4
Prednisolona 40 mg p.o. D1-7
- repetir q. 8 semanas

Umsawasdi et al (1978)

56

18 -

Ciclofosfamida 200 mg/m² p.o. D1-5
Metotrexate 7 mg/m² i.v. D1-5
Prednisolona 25 mg p.o. D1-5
- repetir q. 3 semanas

Recentemente um grupo espanhol apresentou os resultados de um ensaio randomizado, comparando FEC (fluorouracilo 500mg/m², i.v., dias 1 e 8; epirubicina 30mg/m², i.v., dias 1 e 8; e ciclofosfamida 100mg/m², p.o., dias 1 a 14) versus FNC (fluorouracilo 500mg/m², i.v., dias 1 e 8; mitoxantrone 6mg/m², i.v., dias 1 e 8; e ciclofosfamida 100mg/m², p.o., dias 1 a 14) administrados a cada 4 semanas (34). A resposta objectiva foi de 61,6% para o regime FEC e 44,4% no regime FNC (p = 0,04). A duração média de resposta foi de 450 dias, no FEC, e 350 dias no FNC (p = 0,04). O tempo médio para a progressão foi de 357 dias, no FEC, e de 29 dias, no CNF (p = 0,004). A sobrevida global foi melhor no FEC. O regime FNC provocou uma toxicidade hematológica maior do que o FEC, mas o FEC provocou maior alopecia: 93% "versus" 70%.

3.3 – Regimes com cisplatina e análogos da platina

Para além da sua actividade como agente simples, avaliou-se também a cisplatina em combinação com outros agentes para tratamento do cancro metastizado da mama. Os ensaios Fase II com cisplatina + etoposide e cisplatina + 5-fluorouracilo, em doentes previamente tratadas, demonstraram uma actividade moderada com uma taxa de resposta de 20% e 30% (13). Estes resultados são semelhantes aos observados em outras combinações, em doentes resistentes aos regimes iniciais com citostáticos.

Desenvolveram-se vários estudos para avaliar os regimes com cisplatina em 1ª linha (Quadro 16).

Nos últimos anos foram feitos vários estudos Fase III, comparando os regimes com cisplatina "versus" uma combinação "standard". O Quadro 17 mostra alguns destes ensaios de acordo com os dados revisitos por G.W.Sledge Jr. (13). Estes estudos mostraram uma vantagem para regimes com cisplatina, no que diz respeito à taxa de resposta global, embora nenhum ensaio demonstrasse ser superior a sobrevida global.

Faltam dados definitivos no que diz respeito à relação entre a dose da

carboplatina ou a intensidade da dose e a resposta em doentes com cancro da mama. Partindo-se do princípio que essa relação existe para o cancro metastizado da mama, poderá ser necessário ultrapassar ou evitar a dose limite de mielotoxicidade da carboplatina, para atingir taxas de resposta semelhantes àquelas com cisplatina, usada em tratamento de primeira linha.

3.4 – Regimes com Taxol

Recentemente, F. A. Holmes relatou (35) os dados de três ensaios Fase I, a decorrer nos Estados Unidos, combinando taxol com adriamicina em doentes com cancro metastizado da mama, sem tratamento prévio. No M. D. Andersen Cancer Center o escalonamento de dose do Taxol, seguido de uma dose fixa de adriamicina, levou a uma remissão completa e a 7 remissões parciais, em 10 doentes. Os efeitos tóxicos limites foram estomatite e neutropenia febril. A dose máxima tolerada (MTD) foi para o taxol de 125mg/m² e para a adriamicina de 48mg/m². A sequência adriamicina seguida de taxol foi também investigada, para se avaliar a possibilidade de uma toxicidade dependente da sequência. O MTD desta sequência foi de 60mg/m² de adriamicina e 150mg/m² de taxol, sendo o aparecimento de neutropenia febril a dose limite de toxicidade. Num estudo do NCI, foram administrados taxol e adriamicina por um período de 72 horas e as doses de cada uma das drogas escalonadas, dando origem a duas MTDs: taxol/adriamicina 160/75 e 180/60 mg/m². As respostas objectivas foram de 6% de respostas completas e de 56% de respostas parciais, sendo a dose limite determinada pelo aparecimento de distúrbios gastro-intestinais. A toxicidade dependente da sequência também foi avaliada num estudo da Indiana University, no qual a sequência das drogas foi alternada para permitir a comparação de ambas, antes e após cruzamento. Os resultados preliminares mostraram um aumento de mucosite, quando o taxol foi administrado antes da adriamicina. Concluiu-se que esta é uma combinação activa e que a mucosite pode ser evitada, se a adriamicina for administrada em primeiro lugar. A mielosupressão foi limitante de dose, mesmo quando se associou o G-CSF e a trombocitopenia ocorreu após múltiplos ciclos.

Quadro 10 Cancro da Mama - Quimioterapia combinada - Estudos não randomizados com doxorubicina - 1977-78 (adaptado de R.D. Rubens[2])

AUTORES (ano)	REGIME	Nº de DOENTES	TAXA DE RESPOSTA CR(%) CR+PR(%)
Caudy et al (1978)	Adriamicina 30 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 200 mg/m ² p.o. D3-6	31 13	39

Collis (1978)	- repetir q. 3 semanas Adriamicina 40 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 200 mg/m ² p.o. D3-6 5-Fluorouracilo 700 mg/m ² i.v. D22 Metotrexato 60 mg/m ² i.v. D22 Prednisolona 40 mg p.o. D22-36 -repetir q. 6 semanas Adriamicina 40 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 100 mg p.o. D1-5 5-Fluorouracilo 500 mg i.v. D8 Vincristina 2 mg/m ² i.v. D1 - repetir q. 3-4 semanas BCNU 100 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 400 mg/m ² D1 Adriamicina 40 mg/m ² 18-24 hr mais tarde - repetir q. 4 semanas Adriamicina 60 mg/m ² i.v. D1 Adriamicina 45 mg/m ² i.v. D22 CCNU 100 mg/m ² p.o. D1 -repetir q. 6 semanas Adriamicina 50 mg/m ² i.v. D1 Vincristina 1 mg/m ² i.v. D2 Metotrexato 6 mg/m ² s.c. D3-5 - repetir q. 3 semanas	22 -	32
Marsilio et al (1977)	Adriamicina 40 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 100 mg p.o. D1-5 5-Fluorouracilo 500 mg i.v. D8 Vincristina 2 mg/m ² i.v. D1 - repetir q. 3-4 semanas BCNU 100 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 400 mg/m ² D1 Adriamicina 40 mg/m ² 18-24 hr mais tarde - repetir q. 4 semanas Adriamicina 60 mg/m ² i.v. D1 Adriamicina 45 mg/m ² i.v. D22 CCNU 100 mg/m ² p.o. D1 -repetir q. 6 semanas Adriamicina 50 mg/m ² i.v. D1 Vincristina 1 mg/m ² i.v. D2 Metotrexato 6 mg/m ² s.c. D3-5 - repetir q. 3 semanas	20 20	60
Presant et al.(1977)	Adriamicina 40 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 100 mg p.o. D1-5 5-Fluorouracilo 500 mg i.v. D8 Vincristina 2 mg/m ² i.v. D1 - repetir q. 3-4 semanas BCNU 100 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 400 mg/m ² D1 Adriamicina 40 mg/m ² 18-24 hr mais tarde - repetir q. 4 semanas Adriamicina 60 mg/m ² i.v. D1 Adriamicina 45 mg/m ² i.v. D22 CCNU 100 mg/m ² p.o. D1 -repetir q. 6 semanas Adriamicina 50 mg/m ² i.v. D1 Vincristina 1 mg/m ² i.v. D2 Metotrexato 6 mg/m ² s.c. D3-5 - repetir q. 3 semanas	32 3	44
Waterfield et al.(1978)	Adriamicina 60 mg/m ² i.v. D1 Adriamicina 45 mg/m ² i.v. D22 CCNU 100 mg/m ² p.o. D1 -repetir q. 6 semanas Adriamicina 50 mg/m ² i.v. D1 Vincristina 1 mg/m ² i.v. D2 Metotrexato 6 mg/m ² s.c. D3-5 - repetir q. 3 semanas	30 10	40
Chauvergne et al. (1978)	Adriamicina 60 mg/m ² i.v. D1 Adriamicina 45 mg/m ² i.v. D22 CCNU 100 mg/m ² p.o. D1 -repetir q. 6 semanas Adriamicina 50 mg/m ² i.v. D1 Vincristina 1 mg/m ² i.v. D2 Metotrexato 6 mg/m ² s.c. D3-5 - repetir q. 3 semanas	209 5	43

Quadro 11 Cancro da Mama - Quimioterapia combinada - Estudos randomizados com ou sem doxorubicina - 1977-78 (adaptado de R.D. Rubens[2])

AUTORES (ano)	REGIME	Nº de DOENTES	TAXA DE RESPOSTA CR(%) CR+PR(%)
Bull et al. (1978)	C 100 mg/m ² p.o. D1-14 F 600 mg/m ² i.v. D1-8 M 40 mg/m ² i.v. D1-8 - repetir q. 4 semanas "versus" C 100 mg/m ² p.o. D1-14 F 500 mg/m ² i.v. D1-8 A 30 mg/m ² i.v. D1-8 - repetir q. 4 semanas C 400 mg/m ² i.v. D1 M 30 mg/m ² i.v. D1 e 8 F 400 mg/m ² i.v. D1 e 8 V 1 mg i.v. D1 e 8 P 20 mg p.o. D1-7 -repetir q. 4 semanas	40 7.5	62
Smalley et al.(1977)	C 100 mg/m ² p.o. D1-14 F 500 mg/m ² i.v. D1-8 A 30 mg/m ² i.v. D1-8 - repetir q. 4 semanas C 400 mg/m ² i.v. D1 M 30 mg/m ² i.v. D1 e 8 F 400 mg/m ² i.v. D1 e 8 V 1 mg i.v. D1 e 8 P 20 mg p.o. D1-7 -repetir q. 4 semanas	38 18	82
"versus"	C 500 mg/m ² i.v. D1 A 50 mg/m ² i.v. D1	59 20	64

Quadro 14
Câncer metastático da mama - MMM um novo regime de quimioterapia - Ensaio do
Royal Marsden Hospital: MMM "versus" CMF

MMM		CMF	
Mitomicina 8 mg/m ² i.v.D1 repetir q. 6 semanas		Ciclofosfamida 100mg.p.o.D1-14	
Mitoxantrone 8 mg/m ² i.v.D1		Metotrexato 35 mg/m ² i.v. D1,8	
Metotrexato 35 mg/m ² i.v.D1 repetir q.3 semanas		Fluorouracilo 1g i.v. D1,8	
		repetir q.4 semanas	
Nº de DOENTES	55		57
RESPOSTA COMPLETA	4%		4%
TAXA DE RESPOSTA	51%		60%
DURAÇÃO DA RESPOSTA	7 meses		7 meses
TOXICIDADE (graus 3 e 4):			
ALOPECIA	12%		11%
NAUSEAS/VÔMITOS	9%		10%
MUCOSITES	3%		11%
DIARREIA	3%		11%
LETARGIA	-		3%
INFECÇÃO	5%		5%
LEUCOPENIA	43%		35%
TROMBOCITOPENIA	24%		15%

Quadro 15
Câncer metastático da mama - MMM um novo regime de quimioterapia - Ensaio do
Royal Marsden Hospital: MMM "versus" VAC

MMM		VAC	
Mitomicina 7 mg/m ² i.v.D1 repetir q. 6 semanas		Vincristina 1.4 mg/m ² i.v. D1	
Mitoxantrone 7 mg/m ² i.v.D1		Antraciclina 30 mg/m ² D1	
Metotrexato 35 mg/m ² i.v.D1 repetir q.3 semanas		Ciclofosfamida 400 mg/m ² i.v. D1	
		repetir q.3 semanas	
Nº de DOENTES	96		93
RESPOSTA COMPLETA	6%		6%
TAXA DE RESPOSTA	53%		49%
DURAÇÃO DA RESPOSTA	10 meses		11 meses
TOXICIDADE (graus 3 e 4):			
ALOPECIA	2%		28%
NAUSEAS/VÔMITO	11%		17%
MUCOSITES	1%		1%
NEUROPATIA	-		4%
LEUCOPENIA	14%		4%
TROMBOCITOPENIA	7%		-

F 500 mg/m ² i.v. D1 - repetir q. 3 semanas	31	0	3
V 0.6 mg/m ² D1 e 2			
C 300 mg/m ² i.m. D3-6			
F 500 mg/m ² i.v. D3-6 - repetir q.31 d.			
"versus/			
A 50 mg/m ² i.v. D1	30	0	30
V 1 mg/m ² i.v. D1			
M 6 mg/m ² s.c. D3-5 - repetir q.20 d			

Quadro 12
Câncer da Mama - Quimioterapia combinada - Estudos Fase II com mitoxantrone
(tratamento em 1ª linha)

AUTORES (ano)	REGIME	Nº de DOENTES	TAXA DE RESPOSTA CR(%) CR+PR(%)
BEZWODA W.R et al. (28)	Mitoxantrone 12 mg/m ² i.v.D1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² i.v.D1 repetir q.3 semanas	31	13
HOLMES F.A. et al. (29)	Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v.D1 Ciclofosfamida 500 mg/m ² i.v.D1 5-Fluorouracilo 1000 mg/m ² i.v.D1 repetir q.3 semanas	52	8
MARTONI A. et al. (30)	Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v.D1 Ciclofosfamida 500 mg/m ² i.v.D1 5-Fluorouracilo 500 mg/m ² i.v.D1 repetir q.3-4 semanas	25	0
			36

Quadro 13
Tratamento do câncer da mama avançado e/ou recorrente com FNM "versus" FEC.
Estudo Português Randomizado Fase II

	FNM	FEC
Resposta completa	8/43 (18.6%)	7/44 (15.9%)
Resposta parcial	14/43 (32.6%)	14/44 (31.8%)
Taxa de resposta	22/43 (51.2%)	21/44 (47.7%)
Duração da resposta (meses)	14.4	13.3
Toxicidade (graus 2 e 3) :		
Alopecia	3/43 (7.0%)	12/44 (27.3%)
Náuseas/vômitos	12/43 (27.9%)	14/44 (31.8%)
Hematológica	13/43 (30.2%)	15/44 (34.1%)
Cardíaca	1/43 (2.3%)	1/44 (2.3%)

Quadro 16

Quimioterapia combinada em regimes com cisplatina no cancro metastizado da mama (adaptado de G.W.Sledge [13])

AUTORES (ano)	REGIME	TAXA DE RESPOSTA (%)
Cocconi et al (1988)	Cisplatina 100 mg/m ² i.v. D1 Etoposide 100mg/m ² i.v. D1-3 repetir q. 3 semanas	63
Kolaric et al (1989)	Cisplatina 30 mg/m ² i.v. D 1,3,5 Doxorubicina 40 mg/m ² i.v. D1 Ciclofosfamida 200 mg/m ² D1,3,5 repetir q.4 semanas	67
Fernandez-Hidalgo et al (1989)	Cisplatina 15 mg/m ² /d por infus.cont. x 5 5-Fu 1.000 mg/m ² /d por infus.cont. x 5	61

Quadro 17

Ensaïos randomizados com cisplatina "versus" combinações clássicas como terapia de 1ª linha no cancro metastizado da mama (adaptado de G.W.Sledge [13])

AUTORES (ano)	REGIMES	TAXA de RESPOSTA (%)	TOTAL de SOBREVIVÊNCIA
Creagan et al (1984)	CFPr CAP	46 49	NS
Kolaric et al (1984)	CMFVPrl CAP	42 75	NS
Kolaric et al (1989)	FAC CAP	41 67	NS
Cocconi et al (1988)	CMF PE	48 63	NS

ciclofosfamida; F = 5-FU ; Pr = prednisone; A = adriamicina; P = cisplatina; V = vincristina; Prl = prednisolona; M = metotrexato; E = etoposido

4- References

- 1 - Brincker H.: Distant recurrence in breast cancer. Survival expectations and first choice of chemotherapy regimen. *Acta Oncol.* 1988;27: 729-732
- 2 - Rubens R.D.: Breast cancer. In: *Cancer Chemotherapy*, 1979, 376-411. Editor: H.M.Pinedo, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford
- 3 - Bonadonna G.: Cancer of the breast. In *Handbook of Medical Oncology* 1988, 421-432. Editor: G.Bonadonna and G. Robustelli della Cuna, Masson, Milano-Parigi-Barcellona-Messico
- 4 - Jones S.E.: Breast cancer. In *Current Concepts in the Use of Doxorubicin Chemotherapy*, 1982, 23-35. Editor S.E.Jones, Farmitalia Carlo Erba, Milano
- 5 - Chlebowski R.T., Paroly W.S., Pugh R.P. et al.: Adriamycin given as a weekly schedule without a loading course: Clinically effective with reduced incidence of car-

diotoxicity, *Cancer Treat. Rep.* 1980, 64: 47-51

- 6 - Hurloup P., Cappellaire P., Armand J.P. et al.: Phase II Clinical Evaluation of 4-Epi-doxorubicin, *Cancer Treat. Rep.* 1983, 67: 337-341
- 7 - Hayat M., Ostronoff M. and Ibrahim A.: Epirubicin in breast cancer. In *Advances in Clinical Oncology, Update on Epirubicin*, 1989, 49-63. Editor G.Robustelli della Cuna and G.Bonadonna, Edimes, Pavia
- 8 - Arcamone F., Bernardi L., Giardini P. et al.: Synthesis and Antitumor Activity of 4-Demethoxydaunorubicin, 4-Demethoxy-7-9-Diepidaurorubicin and their anomers, *Cancer Treat. Rep.* 1976, 60:829-834
- 9 - Hurloup P., Armand J.P., Schneider M. et al.: Phase II Trial of Idarubicin (4-Demethoxydaunorubicin) in Advanced Breast Cancer, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989, 25:423-428
- 10 - Murdock K.C., Child R.G., Fabio P.F. et al.: Antitumor agents: I. 1,4-bis[(amino-alkyl)amino]-9,10-anthracenediones, *J.Med.Chem.* 1979,22:1024-1030
- 11 - Dalton W.S. and Alberts D.S.: Pharmacokinetics of Mitoxantrone. In *The Role of Mitoxantrone in Malignant Diseases*, 1987,5-18. Editor Mouridsen H.T. and Arlin Z.A., PharmaLibri, Chicago,Morristown, Tokyo, Zurich, Copenhagen, Goteborg, Sydney
- 12 - Sledge Jr G.W. and Roth B.: Cisplatin in the Management of Breast Cancer, *Seminars in Oncology* 1989,16:110-115
- 13 - Sledge Jr G.W.: Cisplatin and Platin Analogues in Breast Cancer, *Seminars in Oncology* 1992,19:78-82
- 14 - Vermorken J.B., Gundersen S., Clavel M., et al.: Randomized Phase II Trial of Ipuprolatin and Carboplatin in Advanced Breast Cancer, *Annals of Oncology* 1993,4:303-306
- 15 - Fumoleau P., Delgado F.M., Delozier T. et al.: Phase II Trial of Weekly Intravenous Vinorelbine in First-Line Advanced Breast Cancer Chemotherapy, *J Clin Oncol* 1993,11:1245-1252
- 16 - Garcia-Conde J., Lluch A., Martin M., et al.: Phase II Trial of Weekly Vinorelbine in First-Line Advanced Breast Cancer, *Annals of Oncology* 1994, 5:854-857
- 17 - Carter S.K.: Integration of Chemotherapy into Combined Modality Treatment of Solide Tumors.VI.Adenocarcinoma of the breast, *Cancer Treat Rev* 1976,3:141-171
- 18 - Hansen R., Quebbeman E., Beatty P., et al.: Continuous 5-fluorouracil infusion in refractory carcinoma of the breast, *Breast Cancer Res Treat* 1987, 10:145-149
- 19 - Machover D., Schwarzenberg L. and Goldschmidt E.: Treatment of Advanced Colorectal and Gastric Adenocarcinoma with 5-FU combined with high-dose folinic acid: a pilot study, *Cancer Treat Report*, 1982, 66: 1803-1807
- 20 - Zola P., Bergamino T., Katsaros D., et al.: Phase II Trial with 5-Fluorouracil and High-Dose Folic Acid, Using New Sequential Dosing Schedule, in Pretreated Advanced Breast Cancer Patients, *Eur J Gynaec Oncol*, 1992: 13,527-532
- 21 - Holmes F.A., Valero V. Walters R.S. et al.: The M.D.Anderson Cancer Center Experience with Taxol in Metastatic Breast Cancer, *Monogr Natl Cancer Inst*,

1993,15:161-169

22 - Seidman A.D.: Single-agent Use Taxol (Paclitaxel) in Breast Cancer, *Annals of Oncology*, 1994; 5 (Suppl 6): S17-S22

23 - Harris J.R., Morrow M. and Bonadona G.: Cancer of the Breast. In *Cancer - Principles & Practice of Oncology*, 1993,1264-1332. Editor V.T. DeVita, S.Hellman and S.A.Rosenberg, J.B.Lippincott Company, Philadelphia

24 - De Oliveira C.F., Rosa F. and Gervásio H.: Ensaio Terapêutico com Citostáticos no Cancro Disseminado da Mama, *O Médico*, 1981,98:288-295

25 - French Epirubicin Study Group: A Prospective Randomized Phase III Trial Comparing Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, Fluorouracil and either Doxorubicin or Epirubicin, *J.Clin Oncol*, 1988,6:679-683

26 - Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin: Phase III Randomized Study of Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide v Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in Advanced Breast Cancer: An Italian Multicentre Trial, *J Clin Oncol*, 1988,6 : 976-980

27 - Neidhart J.A. and Roach R.W.: A randomized study of mitoxantrone and adriamycin in breast cancer patients failing primary therapy, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1982, 1:86

28 - Bezwoda W.R. and Hesdorffer C.: The Use of Mitoxantrone plus Cyclophosphamide as First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer, *Cancer*, 1986,58:1621-1624

29 - Holmes F.A., Hwee-Yong Y.,Esparza L. et al.: Mitoxantrone, Cyclophosphamide and Fluorouracil in Metastatic Breast Cancer Unresponsive to Hormonal Therapy, *Cancer*, 1987, 59:1992-1999

30 - Martoni A., Rani P., Canova N. et al.: Combination Chemotherapy with Mitoxantrone, Fluorouracil and Cyclophosphamide in Advanced Breast Cancer, *New Trends Ther Leuk Lymph*, 1988, 3:65-72

31 - Gervásio H., Guimarães dos Santos J., Abraúl E., et al.: Ensaio Clínico Fase II com Mitoxantrone e Ciclofosfamida no Carcinoma Avançado da Mama, *O Médico*, 1987, 117:402-405

32 - De Oliveira C.F., Brandão T., Gervásio H., et al.: Treatment of Advanced and/or Recurrent Breast Cancer with 5-Fluoruracil (F) + Novantrone (N) + Methotrexate (M), (FNM), "versus" 5-Fluorouracil (F) + 4-Epirubicin (E) + Cyclophosphamide (C), (FEC). A Randomized Phase II Study, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1992, 11:72

33 - Smith I.E. and Powles T.J.: MMM (Mitomycin/Mitoxantrone/ Methotrexate) : An Effective New Regimen in the Treatment of Metastatic Breast Cancer, *Oncology*, 1993, 50 (Suppl 1):9-15

34 - Esteban E., Lacave A.J., Fernandez J.M. et al.: Phase III Trial of Cyclophosphamide + Epirubicin + Fluorouracil (CEF) "versus" Ciclophosphamide + Mitoxantrone + Fluorouracil (CNF) in Women with Metastatic Breast Cancer, *Annals of Oncology*, 1994,5 (suppl.8):26

35 - Holmes F.A.: Combination chemotherapy with Taxol (paclitaxel) in metastatic breast cancer, *Annals of Oncology*, 1994, 5 (suppl 6) S23-

AVANÇOS N

Chefe de Se

O carcinoma da M
incidência, acompanha
feitos no campo da inv

Nos últimos anos
visando a precocidade
grandes probabilidades
estádios iniciais, operáv
aos 10 anos), nas téc
nomeadamente nas cir
nos citostáticos.

No Reino Unido, a m
últimos 20 anos, em cor
mentos mais eficazes.

Os resultados da r
Trialists' Collaborative
Tamoxifeno, mostrando
cro da mama contralate
nharem estudos de qu
desenvolverem cancro c

Nos 3 ensaios public
Europeus e 1 NSABP) e
resultados diferentes, e
também diferentes entre

Apenas o ensaio do l
da mama invasivo em 49

Presentemente, com
Inibidores da Aromatase
mama, estão em curso e
Inibidores da Aromatase.

As mortes por cancro
tratamento convencional
contendo subpopulações
genicas, invasivas e me
estas diferenças que se
prognóstico para uma su
mento. Os marcadores g