

ALBERTO JORGE FERNÁNDEZ y SAGARRA

**EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DA ASSOCIAÇÃO
FLUOROURACIL E BAIXAS DOSES DE ÁCIDO
FOLÍNICO NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
AVANÇADO DA MAMA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Medicina, na área de Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUÍS CARLOS TEIXEIRA**

**UNICAMP
1999**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

F391e Fernández y Sagarra, Alberto Jorge
 Eficácia e tolerância da associação fluorouracil e baixas
 doses de ácido folínico no tratamento do carcinoma
 avançado da mama/ Alberto Jorge Fernández y Sagarra.
 Campinas, S.P.: [s.n.], 1999.

 Orientadores: Henrique Benedito Brenelli, Luís Carlos
 Teixeira

 Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Quimioterapia. 2. Mama - Câncer. 3. Câncer -
 Tratamento paliativo. I Henrique Benedito Brenelli. II.
 Luís Carlos Teixeira. III. Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: ALBERTO JORGE FERNÁNDEZ y SAGARRA

Orientador: Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI

Co-Orientador: Prof. Dr. LUÍS CARLOS TEIXEIRA

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 04/08/99

Dedico este trabalho ...

*a meu pai,
... em seu silêncio ...*

*à Regina e Isabela,
... pétalas entre espinhos ...*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli e ao Prof. Dr. Luís Carlos Teixeira, pelo apoio e orientação.

À Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, pelo grande auxílio e incentivo.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, pela sua paciência, dedicação e ensinamentos.

Ao Edson Z. Martinez, pela ajuda na realização da estatística deste trabalho.

À Assessoria Técnica do CAISM: Sueli A. Chaves, Cylene O. S. F. A. Camargo, Maria do Rosário G. R. Zullo, William Alexandre de Oliveira, Néder Piagentini do Prado, Sueli Regina Silveira, Marisa D. de Almeida e Fernanda Atibaia, pelo árduo trabalho na correção e arte final deste trabalho.

À Margarete Amado Donadon e Nilvana Gomes F. Camargo, pela atenção e auxílio.

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ac.	ácido
CH₂FH₄	N5,10-metilenotetraidofolato
5-FdUMP	“5-fluorodesoxyuridine monophosphate”- monofosfato de 5-desoxiuridina
5-FdUrd	“5-fluorouridine” - 5-fluorouridina
DNA	“Deoxyribonucleic acid” - ácido desoxirribonuclêico
dTTP	“Deoxythymidine triphosphate” - trifosfato de desoxitimidina
dUMP	“Deoxyuridine monophosphate” - monofosfato de desoxiuridina
FAC	Poliquimioterapia c/ fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida
FdUDP	“Fluorodesoxyuridine diphosphate” - difosfato de fluorodesoxiuridina
FdUMP	“Fluorodesoxyuridine monophosphate”- monofosfato de desoxiuridina
FdUTP	“Fluorodesoxyuridine triphosphate”- trifosfato de fluorodesoxiuridina
FEC	Poliquimioterapia c/ fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida
FUDP	“Fluorouridine diphosphate” - difosfato de fluorouridina
FUMP	“Fluorouridine monophosphate” - monofosfato de fluorouridina
FUTP	“Fluorouridine triphosphate”- trifosfato de fluorouridina

g/dl	gramo por decilitro
gama-GT	gamaglutamil transferase
Hb	hemoglobina
HMCP	Hospital e Maternidade Celso Pierro
I.C.	intervalo de confiança
i.v.	intravenoso(a)
mg	miligrama
m²	metro quadrado
mg/m²	miligrama dividida por metro quadrado
mg/m²/dia	miligrama dividida por metro quadrado por dia
n	tamanho da amostra
OMS	Organização Mundial da Saúde
p-valor	probabilidade - significância estatística
PUCC	Pontifícia Universidade Católica de Campinas
RNA	“Ribonucleic acid” - ácido ribonucléico
TGO	transaminase glutâmico-oxaloacética
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica
TS	timidilato sintetase
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
?	maior ou igual a
>	maior que
<	menor que
%	porcentagem
10⁹/l	um bilhão por litro

Resumo

Com o objetivo de se avaliar a eficácia clínica e tolerância ao tratamento antitumoral com fluorouracil e baixas doses do ácido folínico em pacientes portadoras de neoplasia de mama localmente avançada ou disseminada, após recidiva ou progressão, foi realizado um estudo clínico fase II com a combinação de fluorouracil, 350mg/m²/dia i.v., e ácido folínico, 20mg/m²/dia i.v., por cinco dias consecutivos e a cada 28 dias. As pacientes elegíveis eram portadoras de doença localmente avançada ou disseminada, recidivada ou em progressão, que já haviam sido submetidas a tratamento com antraciclina, ou que tinham contra-indicação para o uso das mesmas. As características das pacientes foram avaliadas por medidas de posição e dispersão. O tempo para progressão e sobrevida global foram determinados pelo método de Kaplan & Meier. A avaliação da resposta e toxicidade ao tratamento, seguiram os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). Dezesesseis pacientes foram incluídas no estudo. A mediana de idade foi de 58 anos. O índice Karnofsky tinha mediana de 70%. Onze pacientes tinham metástases hepáticas e/ou pulmonares e 11 tinham disseminação em dois ou mais sítios. Oito pacientes já tinham recebido mais de um esquema quimioterápico, 12 já haviam sido

expostas a antraciclina e todas ao fluorouracil. Quinze pacientes foram avaliadas quanto a resposta. Obteve-se 13% de respostas objetivas, sendo uma resposta completa e uma parcial. Dez pacientes obtiveram estabilização da doença. As medianas do tempo para a progressão e sobrevida global foram de cinco e 11 meses, respectivamente. Menos de 10% dos ciclos apresentaram toxicidades graus III-IV (OMS), não ocorrendo interrupções ou mortes associadas à toxicidade. O tratamento foi considerado como bem tolerado e modestamente ativo nesta população de pacientes.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Resumo

1. Introdução	1
2. Objetivos	12
2.1. Objetivo Geral	12
2.2. Objetivos Específicos	12
3. Casuística e Métodos	13
3.1. Tipo de estudo	13
3.2. Tamanho amostral	13
3.3. Critérios e procedimentos para seleção de sujeitos	14
3.3.1. Critérios de inclusão	14
3.3.2. Critérios de exclusão	15
3.4. Planejamento terapêutico, avaliações e descontinuação do estudo	16
3.4.1. Avaliação pré-tratamento	16
3.4.2. Planejamento terapêutico	16
3.4.3. Avaliações durante o tratamento	18
3.4.4. Circunstâncias indicadoras de descontinuação do estudo	18
3.5. Variáveis e conceitos	19
3.6. Coleta e processamento de dados	31
3.7. Análise de dados	31
3.8. Aspectos éticos	32
4. Resultados	33
4.1. Descrição das pacientes quanto às suas características	33
4.2. Resposta ao tratamento	38
4.3. Sobrevida global e tempo para a progressão da doença	39
4.4. Toxicidade ao tratamento	43
5. Discussão	46
6. Conclusões	59
7. Summary	61
8. Referências Bibliográficas	63
9. Bibliografia de Normatizações	71
10. Anexos	72

1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais freqüente na mulher em países desenvolvidos do mundo ocidental. É a segunda neoplasia feminina nas regiões do norte da África, oeste asiático, América do Sul e polinésias. Corresponde a 9,5% de todos os casos de câncer no mundo (FORBES, 1997a), e a 19% das doenças malignas das mulheres norte-americanas (FORBES, 1997b). Para a década de 90, estimou-se em 143.000 o número de mortes pela neoplasia em países desenvolvidos e em 196.000 para países em desenvolvimento. Estes dados revelam que esta doença é responsável por 13,3% de todas as mortes por câncer em mulheres. Projeta-se para o ano 2000, assumindo-se a persistência na freqüência atual de 9,5%, que haverá um aumento de 24% no número de mortes em relação a 1990 (FORBES, 1997a).

A história natural, pré-clínica e clínica desta neoplasia é marcada por sua variável duração e grande heterogeneidade. Algumas pacientes apresentam doença de curso lento e indolente; outras, entretanto, desenvolvem doença agressiva, de evolução rápida e extremamente desfavorável (HARRIS & HELLMAN, 1996). Assim, ao se planejar o tipo de tratamento a ser utilizado

como primeira abordagem, devem ser consideradas uma provável longa evolução pré-diagnóstico e suas distintas possíveis evoluções clínicas. Desta maneira, o diagnóstico da neoplasia de mama torna-se, muitas vezes, um grande dilema tanto para a paciente como para o médico, pois se deparam com diversas perguntas envolvendo o tipo de cirurgia, sobre a realização ou não de tratamento sistêmico, e se utilizar quimioterapia ou hormonioterapia ou, ainda, se ambos.

A sobrevida das pacientes portadoras de neoplasia de mama está diretamente relacionada com o estágio em que a doença é diagnosticada, com uma variação entre 98% e 16% de sobrevida aos cinco anos entre os estádios zero e IV, respectivamente (AJCC, 1997). A terapêutica atual das pacientes em estágio IV, que inclui o tratamento hormonal e a quimioterapia com doses convencionais, resulta em sobrevida média em torno de três anos (HARRIS, MORROW, NORTON, 1997). Portanto, as pacientes portadoras de neoplasia de mama disseminada são consideradas incuráveis.

Assim, devido ao caráter paliativo do tratamento neste estágio, utilizam-se procedimentos menos agressivos, tendo-se em conta os sintomas e o padrão de disseminação da doença. Pacientes assintomáticas e com doença disseminada, principalmente para derme e ossos, são candidatas ao tratamento hormonal aditivo ou ablativo. Respostas objetivas ao tratamento são observadas em cerca de 75% das pacientes, cujos tumores têm receptores hormonais positivos e, quando da progressão da doença, 50% delas ainda desenvolvem resposta objetiva a uma segunda intervenção (HARRIS et al., 1997).

A quimioterapia, por outra parte, devido a sua maior toxicidade, geralmente é reservada para o tratamento de doenças refratárias à hormonioterapia, ou quando a metástase é inicialmente visceral ou de crescimento rápido. Diversos citostáticos, quando usados isoladamente como monoterapia, apresentam significativas taxas de resposta, principalmente se utilizados em doses adequadas. Taxas iguais ou superiores a 50% podem ser observadas com drogas como docetaxel, paclitaxel, doxorubicina, epirubicina e vinorelbina (HARRIS et al., 1997).

Entretanto, os esquemas de poliquimioterapia são considerados, de uma maneira global, mais ativos que os tratamentos com droga isolada, com taxas de respostas da ordem dos 45% a 80%, sendo de 5% a 25% de respostas completas. A duração da resposta está entre cinco e 13 meses e a sobrevida, entre 15 e 33 meses. As antraciclinas, doxorubicina e epirubicina, compõem com a ciclofosfamida e o fluorouracil, os esquemas conhecidos como FAC e FEC, respectivamente. Estas combinações são de uso generalizado no tratamento adjuvante e na doença metastática e empregadas no tratamento de primeira linha nestas situações (HARRIS et al., 1997).

O fator limitante ao uso das antraciclinas é seu potencial cardiotoxico, tanto agudo como crônico, que determinam distúrbios da condução cardíaca, durante ou imediatamente após sua administração, e miocardiopatias que levam à cardiopatia congestiva, inclusive anos após o uso da antraciclina. O risco de cardiopatia congestiva está associado à preexistência de cardiopatia, hipertensão, radioterapia sobre o mediastino e, possivelmente, exposição

prévia a tratamento com ciclofosfamida. Esta toxicidade também relaciona-se com a dose acumulada da doxorubicina e é menos acentuada para a epirubicina (STEWART & RATAIN, 1997).

Portanto, quando pacientes que receberam tratamento prévio com combinações que continham antraciclinas desenvolvem recidiva da doença, as opções se concentrariam nas demais drogas antes citadas, ou seja, paclitaxel, docetaxel e vinorelbina (HARRIS et al., 1997). Estas drogas estão sendo estudadas tanto no tratamento de doença metastática refratária a antraciclinas (MARTIN et al., 1998; VICI et al., 1998), como em adjuvância (ABRAMS, 1998; Di LEO et al., 1998; KAUFMANN, 1998).

Por outro lado, há um conjunto de drogas consideradas de atividade intermediária no tratamento da neoplasia de mama, com respostas objetivas entre 20% e 50% (HARRIS et al., 1997). Dentre elas encontra-se o fluorouracil, com respostas objetivas da ordem de 26% (HELLMAN et al., 1984). Este citostático é um análogo da pirimidina uracil, em uso em Oncologia há mais de 30 anos (GREM, 1990). O fluorouracil é administrado de forma intravenosa, tanto em *bolus* como em infusões prolongadas, tendo volume de distribuição maior que o volume extracelular. As administrações intra-arteriais e intraperitoneais também podem ser utilizadas (ALLEGRA & GREM, 1997). A via oral não é utilizada, pois a biodisponibilidade após administração por esta via é errática, e menos de 75% da dose fornecida atinge a circulação sistêmica (GREM, 1990).

O fluorouracil rapidamente penetra nos tecidos celulares, líquido cefalorraquidiano e espaços extracelulares, como ascite e derrames pleurais. O transporte transmembrana celular dá-se através do sistema de transporte facilitado de nucleosídeos, sendo intracelularmente metabolizado às formas citotóxicas. Sua metabolização é rápida, com meia-vida primária entre oito e 14 minutos, sendo inativado por ação de desidrogenases presentes em vários tecidos, principalmente no fígado. Tem, ainda, eliminação biliar e realiza circulação entero-hepática, com menos de 10% de metabólitos excretados na urina (ALLEGRA & GREM, 1997).

A atividade do fluorouracil depende dos picos de concentração e da duração da exposição à droga. Sua ação antitumoral ocorre através de três principais mecanismos intracelulares: incorporação ao RNA, incorporação ao DNA e inibição da timidilato sintetase (TS) (GREM, 1990).

Em relação à incorporação aos ácidos nucléicos, temos que, através da ação de quinases, o metabólito intracelular do fluorouracil, monofosfato de fluorouridina (FUMP), é convertido primeiro em difosfato de fluorouridina (FUDP) e, posteriormente, a trifosfato de fluorouridina (FUTP). Este nucleotídeo fraudulento (FUTP) é incorporado ao RNA pela ação da RNA polimerase, assim interferindo em sua função normal e síntese. O FUDP pode, ainda, ser reduzido a difosfato de fluorodesoxiuridina (FdUDP) e, a seguir, a trifosfato de fluorodesoxiuridina (FdUTP), com posterior incorporação ao DNA pela DNA polimerase, afetando sua estabilidade. A ação em nível do RNA é, provavelmente, mais freqüente durante a exposição mais prolongada ao

fluorouracil, por exemplo, durante tratamentos em infusão contínua. Já as infusões de curta duração, ou *bolus*, seriam mais importantes na incorporação ao DNA das células na fase de síntese do ciclo celular (GREM, 1990).

Na terceira via de ação, a qual ocorre através da inibição da TS pelos metabólitos do fluorouracil, este é primeiro convertido a 5-fluorodesoxiuridina (5-FdUrd) pela timidina fosforilase e, subseqüentemente, a monofosfato de fluorodesoxiuridina (5-FdUMP) pela timidina quinase. O FdUMP compete pelo sítio catalítico da TS com seu substrato natural monofosfato de desoxiuridina (dUMP), resultando na depleção de timidilato. Este é o precursor do trifosfato de desoxitimidina (dTTP), um dos quatro desoxirribonucleosídeos necessários para a síntese de DNA (GREM, 1990).

Para a formação do timidilato a partir do dUMP e através da ação da TS, deve ocorrer metilação do dUMP, tendo como doador do grupo metil o cofator N-5,10-metilenotetraidrofolato (CH_2FH_4). A metilação do dUMP é possível através da eliminação do hidrogênio ligado à posição C-5 do fluorouracil. Entretanto, esta eliminação do hidrogênio não ocorre com o FdUMP devido a uma ligação mais intensa do átomo de flúor na posição C-5 existente no FdUMP. Desta maneira, a TS é “bloqueada” na formação do complexo covalente ternário TS-FdUMP-folato, o qual é lentamente reversível. A resultante depleção de timidilato leva à citotoxicidade por lesão do DNA (BLEYER, 1989; GREM, 1990).

O grau de ligação intracelular entre o FdUMP e a TS é dependente da disponibilidade intracelular do folato reduzido. O ácido folínico, através de sua forma l-isomera, é convertido intracelularmente a mono e poli-glutamatos, adquirindo características físicas que favorecem sua retenção intracelular sem, entretanto, interferir na sua função de doador de carbono (BLEYER, 1989). Sabe-se que a depleção intracelular do folato reduzido impede a formação do complexo ternário em diversos sistemas de cultura de células. Por outro lado, o aumento da concentração intracelular de folatos reduzidos estabiliza o complexo ternário, prolongando a ação inibidora sobre a TS (ALLEGRA & GREM, 1997).

Portanto, a associação de folatos ao fluorouracil propicia uma modulação de sua atividade antitumoral. Diferentes estudos, *in vitro* e *in vivo*, comprovam um incremento da ação citotóxica do fluorouracil quando associado a concentrações farmacológicas do ácido folínico (TOMINAGA, TOI, SHIRASAKA, 1993; ALLEGRA & GREM, 1997). Deve-se ressaltar aqui, o estudo de SWAIN et al. (1989), o qual foi o primeiro a fornecer evidência direta de espécimes clínicos à hipótese da modulação do fluorouracil pelo ácido folínico. Estes autores analisaram bioquimicamente biópsias de metástases cutâneas e pleurais de carcinoma de mama em 17 pacientes, as quais foram obtidas antes e após a exposição ao fluorouracil, com e sem a associação do ácido folínico. Como resultado, observou-se um aumento significativo da inibição da TS com o uso do ácido folínico, sendo esta inibição mais acentuada nas pacientes que responderam ao tratamento do que as que progrediram.

Assim, devido aos mecanismos de ação do fluorouracil, associado ainda às suas características farmacodinâmicas, tem-se explorado diferentes estratégias terapêuticas envolvendo intensidade de dose, tempo e frequência de administração, bem como sua combinação com outras drogas (KLAASSEN et al., 1998). Diversos esquemas de tratamento, incluindo infusões endovenosas contínuas e prolongadas por até vários dias, foram realizados em pacientes portadoras de neoplasia de mama, com taxas de respostas objetivas de 16% a 30% (HONIG, 1996).

Em estudos que incluíram pacientes com neoplasia de mama que haviam realizado tratamentos quimioterápicos prévios, adjuvantes e/ou para doença disseminada, a modulação da ação citotóxica do fluorouracil com altas doses de ácido folínico ($500\text{mg}/\text{m}^2$), quando administrados em infusões curtas por cinco dias consecutivos, resultou em respostas objetivas entre 23% e 36% (SWAIN et al., 1989; LOPRINZI et al., 1991; MARGOLIN et al., 1994). Destas pacientes, a maioria tinha sido exposta anteriormente a tratamentos que continham o fluorouracil. Os autores ressaltaram padrões similares de toxicidade envolvendo, primordialmente, mucosite, diarreias e leucopenia.

Outras estratégias de administração da combinação do fluorouracil com ácido folínico comprovaram sua atividade em pacientes previamente tratadas para doença disseminada. A infusão contínua do ácido folínico (DOROSHOW et al., 1989), a infusão prolongada do fluorouracil associado a doses baixas e intermitentes do ácido folínico (COLLEONI et al., 1997), *bolus* endovenosos semanalmente (WILKE et al., 1996), ou uso de doses intermediárias do ácido

folínico (200mg/m²), em esquemas mensais (MARINI et al.,1987; FINE et al., 1994), resultaram em taxas de respostas entre 17% e 41%.

Em outras neoplasias como a neoplasia de cólon, também foi demonstrado o valor terapêutico da combinação fluorouracil mais ácido folínico. O fluorouracil é a droga mais amplamente utilizada no tratamento desta neoplasia, com elevado número de pacientes tratados e com taxas de respostas variando amplamente entre 8% e 85% (COHEN, MINSKY, SCHILSKY, 1997). Quando comparado com a combinação moduladora exercida pelo ácido folínico, estudos clínicos randomizados em neoplasia de cólon metastático, demonstraram elevadas taxas de resposta em favor do uso da combinação. A avaliação do uso de baixas ou altas doses de ácido folínico não demonstraram diferenças significativas nas taxas de respostas ou na sobrevida dos pacientes. Entretanto, maior toxicidade, principalmente em nível gastrointestinal, foi observada nos esquemas com doses elevadas de ácido folínico (COHEN et al., 1997). Esta resultante melhora na taxa de respostas em favor da ação moduladora do ácido folínico, foi demonstrada em estudo de metanálise realizado pela European Organization for Research and Treatment of Cancer (BENSON, 1998). Destaca-se desta análise a não-constatação de diferenças significativas entre os tratamentos com diversas doses do ácido folínico, nem tampouco entre os distintos esquemas posológicos, incluindo infusões semanais ou mensais.

Entretanto, em artigo não incluído na metanálise acima, O'CONNELL. (1989) descreveu não só a melhor taxa de respostas favorável ao esquema com doses baixas do ácido folínico, mas também quanto ao tempo para

progressão da doença e à qualidade de vida. Neste estudo randomizado foram comparados tratamentos do fluorouracil exclusivo com sua combinação com ácido folínico tanto em doses baixas ($20\text{mg}/\text{m}^2$) como em doses intermediárias ($200\text{mg}/\text{m}^2$), administrados por cinco dias consecutivos, a cada quatro ou cinco semanas, sendo alcançadas taxas de respostas de 10%, 43% e 26%, respectivamente. Os autores concluíram que o uso de baixas doses de ácido folínico em combinação com fluorouracil, comparado com os demais esquemas utilizados, tem melhor índice terapêutico, considerando-se a eficácia terapêutica, toxicidade e custos.

Desta maneira, baseados nos dados acima expostos, considera-se que, sendo a neoplasia de mama uma doença com grande incidência em todo o mundo, constantes esforços têm sido realizados na tentativa de melhorar as expectativas destas pacientes não só em relação à sobrevida, mas também à qualidade de vida. Esta neoplasia tem evolução heterogênea e muitas vezes prolongada, causando graves sintomas, que resultam, em muitas ocasiões, em incapacitação funcional e sofrimentos intensos.

Diferentes esquemas terapêuticos têm sido utilizados na tentativa de aliviar sintomas e minimizar sofrimentos. Reitera-se que novas drogas com atividade antitumoral significativa têm sido desenvolvidas e estão sendo aplicadas no tratamento do câncer de mama. Por outro lado, o fluorouracil é de uso universal na Oncologia há mais de 30 anos, havendo-se consagrado o seu uso em esquemas de tratamento para a neoplasia de mama quando combinado com ciclofosfamida, metotrexate e antraciclina. Como

monoterapia, tem atividade moderada, porém com potencialidade de incrementar-se quando modulado com outros compostos, como o ácido folínico. Como descrito acima, em neoplasia de cólon disseminada demonstrou-se uma maior atividade desta combinação em relação à monoterapia com fluorouracil. O uso de baixas doses de ácido folínico em esquemas de cinco dias consecutivos a cada quatro semanas, no tratamento do câncer de cólon, não prejudicou a taxa de respostas, tendo ainda a vantagem de melhora no perfil de tolerância e redução do custo. A combinação do fluorouracil com ácido folínico em doses baixas, administrada em *bolus* endovenoso por cinco dias consecutivos, ainda não foi explorada no tratamento da neoplasia de mama avançada.

Assim, com o propósito de se determinar se a combinação de fluorouracil mais ácido folínico em doses baixas seria um tratamento eficaz, foi realizado um estudo clínico fase II em pacientes portadoras de neoplasia de mama localmente avançada e/ou disseminada, que apresentassem progressão ou recidiva de sua doença após uso de quimioterapia com antraciclina, ou que tivessem contra-indicação ao uso da mesma.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia clínica e a tolerância da associação fluorouracil e ácido folínico em baixas doses no tratamento de pacientes portadoras de carcinoma de mama localmente avançado e/ou disseminado, recidivado ou em progressão, já submetidas a tratamentos com antraciclina ou com contra-indicação ao uso das mesmas.

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar a resposta ao tratamento.
2. Avaliar o tempo para progressão da doença.
3. Avaliar a duração da sobrevida global.
4. Avaliar a toxicidade ao esquema quimioterápico.
5. Descrever as variáveis demográficas e da doença das pacientes submetidas ao tratamento.

3. Casuística e Métodos

3.1. Tipo de estudo

Estudo clínico fase II - avaliação de um novo tratamento - em pacientes do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 1997, com seguimento até maio de 1998.

3.2. Tamanho amostral

Visando-se a reduzir o número de pacientes expostas a eventual tratamento ineficaz, calculou-se o tamanho amostral em dois estágios. A obtenção de uma resposta objetiva ao tratamento entre as pacientes incluídas no primeiro estágio, indica a extensão do estudo ao segundo estágio, com inclusão de maior número de pacientes (SIMON, 1989). Ainda, para o cálculo do tamanho amostral, estipulou-se a taxa de resposta esperada ao tratamento em 10% superior a de 26% descrita ao fluorouracil como monoterapia (HELLMAN et al., 1984). Assim, para $p=0,36$ (taxa de resposta esperada) e

d=20 (semi-amplitude do intervalo de confiança), estimou-se que sete pacientes deveriam ser avaliadas no primeiro estágio, e com a obtenção de uma resposta objetiva, o estudo deveria estender-se a 22 pacientes (primeiro + segundo estágio). Entretanto, devido às dificuldades no recrutamento de pacientes, encerrou-se o estudo após a inclusão de 16 mulheres.

3.3. Critérios e procedimentos para seleção de sujeitos

Foram avaliadas as pacientes portadoras de carcinoma de mama localmente avançado e/ou disseminado, com recidivadas ou progressão após tratamento inicial com esquema terapêutico incluindo o uso de antraciclina ou, ainda, que tinham contra-indicação clínica ao uso da mesma. As pacientes se encontravam em tratamento no Serviço de Oncologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, no período compreendido entre janeiro de 1993 a dezembro de 1997. Para serem incluídas no estudo, as pacientes deveriam cumprir os critérios de inclusão e exclusão averiguados na Ficha de Inclusão (ANEXO I), especificamente elaborada para este fim.

3.3.1. Critérios de inclusão

- ? Diagnóstico de carcinoma invasivo de mama localmente avançado e/ou disseminado, recidivado ou em progressão.

- ? Estadiamento completo, segundo protocolo da Instituição.

- ? Tratamento sistêmico prévio, adjuvante ou para doença metastática, com esquemas contendo antraciclina ou ter contra-indicação clínica ao uso desta.
- ? Lesão mensurável por exame clínico, raio-X, ultra-som ou tomografia computadorizada.
- ? Parâmetros hematológicos adequados, ou seja, número de segmentados ? $2.0 \times 10^9/l$, plaquetas ? $100 \times 10^9/l$ e hemoglobina ? 11g/dl. (Pacientes com níveis hemoglobina < 11g/dl foram aceitas após transfusão prévia ao início do tratamento).
- ? Parâmetros bioquímicos hepáticos adequados, ou seja, não superiores a uma vez e meia os valores normais de referência da Instituição.
- ? Expectativa de vida superior a três meses.
- ? Consentimento livre e esclarecido, verbal, para início do tratamento.

3.3.2. Critérios de exclusão

- ? Portadora de doença metastática óssea exclusiva.
- ? Portadora de metástase cerebral.
- ? Portadora de neoplasia outra que não carcinoma basocelular de pele ou carcinoma *in situ* de colo uterino.
- ? Portadora de doença não-maligna, não adequadamente controlada.
- ? Performance status, pelo índice Karnofsky, inferior a 60% (ANEXO II).
- ? Em tratamento hormonal para neoplasia de mama.

- ? Portadora de doença psiquiátrica que impossibilitasse tratamento e seguimento adequados.
- ? Gravidez ou amamentação.
- ? Impossibilidade de aderência adequada ao tratamento, incluindo residência em posição geográfica que comprometesse o comparecimento, por cinco dias consecutivos, ao ambulatório para tratamento quimioterápico.

3.4. Planejamento terapêutico, avaliações e descontinuação do estudo

3.4.1. Avaliação pré-tratamento

As pacientes elegíveis foram submetidas a:

- ? História clínica e exame físico completo.
- ? Exames laboratoriais: hemograma completo e função hepática, incluindo TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubinas.
- ? Exames de imagem: raio-X de tórax, ultra-som ou tomografia computadorizada de abdômen e cintilografia óssea.

3.4.2. Planejamento terapêutico

- ? Quimioterapia.

Ácido folínico: 20mg/m²/dia, diluído em 250ml de soro fisiológico ou glicosado 5%, em infusão intravenosa de 30 minutos, por cinco dias consecutivos.

Fluorouracil: 350mg/m²/dia, em *bolus* intravenoso, uma hora após a infusão do ácido folínico, por cinco dias consecutivos.

Os ciclos se repetiram em intervalos de 28 dias e foram realizados até a progressão ou falha do tratamento, ou ainda, interrompidos por intolerância ao mesmo.

? Profilaxia da emése.

Foi utilizado metoclopramida (10 a 20mg) ou dimenidrato (30 a 60mg) por via intravenosa, 30 minutos prévios à administração da quimioterapia. O uso de um ou outro antiemético ficou a critério do médico responsável.

? Modificação da dose.

As doses foram modificadas de acordo com as toxicidades hematológica e gastrointestinal, avaliadas em graus de toxicidade, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (MILLER et al., 1981). As modificações se restringiram ao fluorouracil, como a seguir especificado:

? Toxicidade hematológica: em caso de toxicidade graus I-II, foi permitido um atraso de uma semana para reinício do tratamento, não havendo necessidade de redução de dose do citostático. Ocorrendo reincidência, era praticada a redução de 25% na dose. Na vigência de toxicidade graus III-IV, sem desenvolvimento de neutropenia febril, a quimioterapia foi reiniciada no prazo de uma a duas semanas e com redução de 25% da dose. Em caso de neutropenia febril grave e/ou atraso superior a duas semanas, o tratamento da paciente seria interrompido.

- ? Toxicidade gastrointestinal: na presença de mucosite ou diarreia grau I, a dose não foi modificada, sendo o tratamento reassumido em uma semana caso não houvesse ocorrido recuperação total aos 28 dias. Em caso de mucosite ou diarreia graus II-III, procedeu-se a redução da dose em 25%, sendo o tratamento reassumido em no máximo duas semanas. Observando-se toxicidade grau IV, o tratamento seria suspenso.

3.4.3. Avaliações durante o tratamento

- ? Exame clínico prévio a cada ciclo de quimioterapia.
- ? Hemograma completo a cada 28 dias, prévio a cada ciclo ou ao reinício do tratamento, em caso de atraso.
- ? Exames radiológicos a cada três ciclos de quimioterapia, para reavaliação da resposta e sempre que indicados pelo exame clínico.

3.4.4. Circunstâncias indicadoras de descontinuação do estudo

- ? Progressão ou recidiva da doença.
- ? Toxicidade intolerável (grau IV, OMS)
- ? Desejo da paciente em interromper o tratamento.
- ? Desenvolvimento de condições clínicas que colocassem em risco a vida da paciente.

3.5. Variáveis e conceitos

Quanto ao tratamento quimioterápico de fluorouracil com ácido folínico.

- a) Número de ciclos de quimioterapia: número de vezes em que foi administrada a combinação de fluorouracil e ácido folínico desde o início do tratamento até a suspensão do mesmo.

Categoria:

- ? Ciclos em números absolutos.

- b) Redução da dose da quimioterapia: redução da dose do fluorouracil em caso de toxicidade:

Categorias:

- ? Dose reduzida.

- ? Dose não reduzida.

Quanto à avaliação da resposta ao tratamento:

- c) Resposta ao tratamento - critérios utilizados para avaliação da resposta ao tratamento:

- ? Lesões mensuráveis - todas as lesões passíveis de mensuração uni ou bidimensional, ao exame físico e/ou através de imagens. Em caso de múltiplas lesões, oito ou mais lesões foram selecionadas para mensuração.

- ? Lesões avaliáveis, porém não mensuráveis - foram consideradas as alterações como derrames pleurais, ascites, linfangites ou alterações evidentes apenas por meios indiretos. As alterações

apreciáveis sofreram avaliações seriadas documentadas com radiografias ou ao exame clínico. Processos de cicatrização ou ulceração da pele não foram tomados isoladamente como evidência de mudança.

Categorias:

- ? Não avaliável.
- ? Resposta completa: desaparecimento de toda a doença conhecida.
- ? Resposta parcial: regressões para lesões mensuráveis, quando a soma dos produtos dos diâmetros das lesões regrediram em 50% ou mais, sem aumento ou aparecimento de nenhuma outra lesão. No caso de lesão avaliável, considerou-se o decréscimo estimado de 50% no tamanho da lesão.
- ? Doença estável: menos de 50% na redução ou aumento menor de 25% nos parâmetros das lesões mensuráveis. Lesões avaliáveis sem resposta clara, mesmo na presença de lesões menores com resposta objetiva, foram globalmente considerados como sem regressão objetiva ou doença estável.
- ? Progressão da doença: progressão é definida quando uma nova lesão surge, ou existe um aumento de ao menos 25% na soma dos produtos dos diâmetros das lesões mensuráveis. Respostas mistas e falhas ao tratamento foram consideradas nesta categoria. Resposta mista constituiu-se na regressão de algumas lesões, porém com progressão de outras ou aparecimento de novas. Falha ao tratamento referiu-se à progressão de algumas ou todas as lesões; nenhuma lesão regredindo.

Obs.:

? Os itens 2 e 3 se aplicaram às respostas consideradas objetivas.

? Foram consideradas como respostas objetivas apenas as avaliações que se mantiveram inalteradas, por período mínimo de quatro semanas, entre duas observações consecutivas.

Quanto à avaliação das toxicidades decorrentes do tratamento:

? Foram registradas em graus, segundo os critérios recomendados pela OMS (MILLER et al., 1981).

? As toxicidades hematológicas foram determinadas no 28^o dia de cada ciclo de quimioterapia.

d) Hemoglobina: avaliação dos níveis de hemoglobina (Hb) no hemograma.

Categorias:

? Grau zero: níveis de Hb \geq 11,0g/dl

? Grau I: níveis Hb entre 9,5 e 10,9g/dl

? Grau II: níveis Hb entre 8,0 e 9,4g/dl

? Grau III: níveis Hb entre 6,5 e 7,9g/dl

? Grau IV: níveis Hb $<$ 6,5g/dl

e) Neutrófilos: avaliação dos níveis de neutrófilos ($10^9/l$) no leucograma.

Categorias:

? Grau zero: neutrófilos \geq $2,0 \times 10^9/l$

? Grau I: neutrófilos entre $1,5$ e $1,9 \times 10^9/l$

- ? Grau II: neutrófilos entre 1,0 e 1,4 x 10⁹/l
- ? Grau III: neutrófilos entre 0,5 e 0,9 x 10⁹/l
- ? Grau IV: neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l

f) Plaquetas: avaliação dos níveis de plaquetas (10⁹/l) no hemograma.

Categorias:

- ? Grau zero: plaquetas ? 100 x 10⁹/l
- ? Grau I: plaquetas entre 75 e 99x 10⁹/l
- ? Grau II: plaquetas entre 50 e 74 x 10⁹/l
- ? Grau III: plaquetas entre 25 e 49 x 10⁹/l
- ? Grau IV: plaquetas < 25 x 10⁹/l

g) Náuseas e vômitos: avaliação das manifestações de náuseas e vômitos.

Categorias:

- ? Grau zero: nenhuma náusea ou vômito.
- ? Grau I: náuseas presentes, sem vômitos.
- ? Grau II: vômitos transitórios.
- ? Grau III: vômitos transitórios, porém necessitando de terapêutica específica.
- ? Grau IV: vômitos intratáveis.

h) Oral: avaliação das manifestações de mucosite.

Categorias:

- ? Grau zero: nenhuma mucosite.
- ? Grau I: eritema e ardor.
- ? Grau II: eritema com úlceras, porém capaz de ingerir sólidos.
- ? Grau III: úlceras requerem dieta líquida.
- ? Grau IV: alimentação oral impossibilitada.

i) Diarréia: avaliação baseada na frequência e intensidade do quadro diarréico.

Categorias:

- ? Grau zero: nenhum episódio de diarréia.
- ? Grau I: diarréia transitória e auto-limitada.
- ? Grau II: diarréia tolerável, porém presente por mais de dois dias.
- ? Grau III: diarréia intolerável, requerendo terapêutica específica.
- ? Grau IV: diarréia hemorrágica e/ou levando à desidratação.

j) Infecção: invasão e desenvolvimento de microorganismos no hospedeiro.

Categorias:

- ? Grau zero: nenhum sinal de desenvolvimento de infecção.
- ? Grau I: infecção menor.
- ? Grau II: infecção moderada.
- ? Grau III: infecção maior.
- ? Grau IV: infecção maior acompanhada de hipotensão.

Quanto à evolução clínica:

k) Recidiva da doença: recorrência da doença após obtenção de remissão completa, e que tenha sido de duração superior a 30 dias.

Categorias:

? Não se aplica: paciente não alcançou remissão completa.

? Sim: desenvolveu recidiva após obtenção de remissão completa.

? Não: não desenvolveu recidiva após obtenção de remissão completa.

l) Progressão da doença: aumento do volume da doença locorregional ou à distância em pacientes que nunca alcançaram remissão completa.

Categorias:

? Não se aplica: paciente alcançou remissão completa com duração superior a 30 dias.

? Sim: desenvolveu progressão após obtenção de remissão parcial ou estabilização da doença.

? Não: não desenvolveu progressão após obtenção de remissão parcial ou estabilização da doença.

m) Tempo para a progressão: intervalo de tempo que foi calculado com base na data do registro no prontuário da paciente do início do tratamento (dia, mês e ano) até a data (dia, mês a ano) do registro da observação da recidiva ou progressão da doença. Em caso de não ter havido recidiva ou progressão, utilizou-se a data do último controle como data final do intervalo de tempo.

Quanto ao último controle:

n) Estado ao último controle: estado mórbido ao último controle ou registro do prontuário da paciente.

Categorias:

? Viva com doença:

? Viva sem doença.

? Morta com doença.

? Morta sem doença.

? Perdida com doença.

? Perdida sem doença.

o) Tempo de sobrevida global: intervalo de tempo que foi calculado com base na data (dia, mês e ano) do registro do prontuário da paciente do início do tratamento até a data (dia, mês e ano) do registro do último controle da paciente.

Quanto às características pessoais:

a) Idade: número de anos completos desde o nascimento da paciente até a data do início do tratamento com fluorouracil e ácido folínico.

b) Índice Karnofsky: escala em porcentagem para avaliação objetiva do estado funcional, da performance status do paciente.

Categorias:

- ? 60 (Paciente requer assistência ocasional, mas é capaz de realizar a maioria de suas necessidades pessoais).
- ? 70 (Cuida de suas necessidades pessoais, porém é incapaz de desenvolver atividade normal ou trabalhar).
- ? 80 (Atividade normal com algum esforço, alguns sinais e sintomas estão presentes).
- ? 90 (Atividade normal com sinais e sintomas mínimos).
- ? 100 (Normal, sem queixas. Sem evidência de doença).

c) Menopausa ao início do tratamento.

Categorias:

- ? pré-menopausa: mulher com períodos menstruais regulares, ou com período de amenorréia inferior a um ano desde a data da última menstruação, ou, ainda, com menos de 50 anos, em caso de ter sido submetida à histerectomia prévia.
- ? pós-menopausa: considerou-se após período de um ano da data da última menstruação, ou com a idade de 50 anos ou mais, se a paciente foi submetida à histerectomia prévia.

Quanto às características da doença ao início do tratamento com fluorouracil e ácido folínico.

d) Receptor de estrógeno: receptor protéico celular para hormônio estrogênico.

Categorias:

- ? Positivo: receptor presente.
- ? Negativo: receptor ausente.
- ? Desconhecido.

e) Local de disseminação da doença: regiões topográficas de disseminação ao estudo de extensão da doença, estabelecidas previamente ao início do tratamento com fluorouracil mais ácido folínico.

Categorias:

- ? Locorregional: plastrão mamário e drenagens linfáticas locorregionais, excetuando-se a região supraclavicular.
- ? Doença localmente avançada (estádios III A-B definidos pela American Joint Committee on Cancer (1997)).
- ? Metástases pleuro-pulmonares.
- ? Metástases ósseas.
- ? Metástases cutâneas.
- ? Metástases hepáticas.
- ? Metástases para medula óssea.
- ? Metástases linfonodais.

Quanto aos tratamentos anteriores.

f) Mastectomia: ablação da mama, podendo ser variável em extensão.

Categorias:

? Não realizada.

? Mastectomia.

? Higiênica: ressecção do tecido mamário tumoral com finalidade paliativa.

g) Tratamento sistêmico adjuvante: tratamento com citostáticos e/ou hormônios adjuvantes à(s) primeira(s) manobra(s) locorregional(is), com finalidade de erradicação de doença residual microscópica local e/ou à distância.

Categorias:

? Não realizado.

? Quimioterapia.

? Hormonioterapia.

? Quimioterapia e hormonioterapia.

h) Tratamento sistêmico para doença disseminada: quimioterapia e/ou hormonioterapia realizados ao diagnóstico de doença disseminada e previamente ao tratamento com fluorouracil mais ácido folínico.

Categorias:

? Não realizado.

? Quimioterapia.

? Hormonioterapia.

? Quimioterapia e hormonioterapia.

- i)** Número de tratamentos antiláblicos realizados: somatória dos diferentes esquemas de quimioterapia combinada ou com droga isolada, adjuvantes ou paliativos para doença avançada, realizados previamente ao tratamento com fluorouracil mais ácido folínico.

Categorias:

- ? Não se aplica: quimioterapia não realizada.
- ? Número representando a somatória dos diferentes esquemas de quimioterapia.

- j)** Tratamento sistêmico com antraciclina: quimioterapia com antraciclina, como monoterapia ou em combinação com outros citostáticos, de caráter adjuvante ou paliativo.

- ? Não se aplica: quimioterapia prévia não realizada.
- ? Não realizado: tratamento com antraciclina não foi realizado.
- ? Adjuvante: tratamento com antraciclina em caráter adjuvante à mastectomia.
- ? Paliativo: tratamento sistêmico realizado em caráter paliativo.

- k)** Número de tratamentos hormonais: somatória das diferentes abordagens hormonais, incluindo ooforectomia cirúrgica ou actínica, realizadas em caráter adjuvante ou paliativo para doença avançada, e prévios ao tratamento com fluorouracil mais ácido folínico.

Categorias:

- ? Não se aplica: tratamento hormonal não realizado.
 - ? Número representando a somatória dos diferentes tratamentos hormonais.
- I) Tratamento actínico: tratamento realizado com radiações ionizantes de alta energia, prévio ao tratamento com fluorouracil mais ácido folínico.

Categorias:

- ? Não realizado.
- ? Adjuvante: tratamento em caráter complementar ao tratamento locorregional cirúrgico.
- ? Paliativo: tratamento locorregional para tumor localmente avançado ou em outra topografia, em caráter paliativo.
- ? Adjuvante e paliativo.

3.6. Coleta e processamento de dados

Os dados referentes às variáveis a serem analisadas foram registrados em ficha especificamente elaborada pelo investigador (ANEXO III). Particularmente, os dados relativos à toxicidade foram computados segundo os

critérios da OMS (MILLER et al., 1981), a cada ciclo de quimioterapia e em ficha elaborada para este fim (ANEXO IV).

As variáveis do estudo contidas nas fichas foram revisadas com a finalidade de detectar-se eventuais erros de seleção ou de preenchimento. Os dados foram a seguir introduzidos em programa de base de dados informatizado - Microsoft Excel. A digitação dos mesmos foi realizada duas vezes para, após averiguação entre os dois procedimentos, constatar possíveis erros de digitação. Em seguida, procedeu-se à verificação de consistência dos dados para cada variável do estudo e para as eventuais correções.

3.7. Análise de dados

As características das pacientes foram descritas em tabelas e por medidas de posição e dispersão. A análise da sobrevida e do tempo para a progressão da doença considerou todas as pacientes incluídas no ensaio, tendo sido realizada através do Programa Estatístico SAS, segundo a metodologia de KAPLAN & MEIER (1958). A variável tempo teve como ponto inicial a data do início do tratamento e estendeu-se até a data do registro do evento progressão e/ou último controle, tendo sido expressa em meses.

3.8. Aspectos éticos

Em se tratando de estudo clínico, seguiu-se os preceitos da Declaração de Helsinki revisada em 1989 (DECLARACIÓN DE HELSINK, 1990) (ANEXO

V), e posteriormente aos preceitos da Resolução nº 196, de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996), visando a preservar os quatro referenciais da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. As pacientes foram incluídas se cumpriam os critérios de inclusão e exclusão e após verbalização de consentimento (ANEXO VI). Com o objetivo de preservar a identidade das pacientes, as fichas de inclusão no estudo foram identificadas com o número do prontuário hospitalar. As fichas de registro, por outra parte, foram apenas identificadas com um número de ordem.

4. Resultados

4.1. Descrição das pacientes quanto às suas características

Foram incluídas no estudo 16 pacientes. A mediana de idade das 16 pacientes era de 58 anos, sendo que 12 estavam na pós-menopausa. A mediana do índice de Karnofsky era de 70. Das 16 pacientes, 13 não tinham determinação de receptores para estrógeno realizado (Tabela 1).

TABELA 1
DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES

Característica	(n=16)	(%)
Idade (anos)		
mediana (extremos)	58 (39 - 68)	
Performance status (Karnofsky - %)		
60	2	12
70	7	44
80	6	38
90	1	6
mediana	70	
Estado menstrual		
pré-menopausa	4	25
pós-menopausa	12	75
Receptor estrógeno ao diagnóstico		
positivo	1	6
negativo	2	13
desconhecido	13	81

Em relação à extensão da doença, das 16 pacientes, quatro tinham doença localmente avançada sendo que, com exceção da paciente 7, tinham também doença à distância (Tabela 2). Dois anos após mastectomia por neoplasia de mama, a paciente 12 desenvolveu tumor na mama contralateral, a qual foi estadiada como localmente avançada, T3N1. Desenvolveu, ademais, metástases cutâneas, ósseas e em linfonodos. A terceira paciente com tumor localmente avançado era a paciente 5, já com metástases ósseas ao diagnóstico. A paciente 1 foi submetida, em outro centro médico, a tratamento conservador da mama cinco anos antes do início deste tratamento. Realizou tratamento actínico e quimioterapia adjuvantes. Desenvolveu recidiva local aproximadamente dois anos após o primeiro diagnóstico, sendo submetida a novo tratamento conservador. Nova recidiva local ocorreu 18 meses após o segundo tratamento, nesta ocasião com lesão irrissecável. Progrediu, também, com metástases cutâneas e pulmonares. Apesar de tratar-se de recidiva local, considerou-se para efeito de análise, como doença localmente avançada.

As demais pacientes tinham doença predominantemente em nível pulmonar (nove pacientes), ósseo (seis pacientes) e linfonodal (seis pacientes) (Tabela 3). Três das 16 pacientes tinham doença localizada exclusivamente em nível pulmonar (pacientes 2, 9, 11), e uma (paciente 3), em nível hepático. Cinco pacientes não tinham doença em nível visceral hepático e/ou pulmonar (Tabela 2).

TABELA 2
CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES QUANTO ÀS LOCALIZAÇÕES DE DOENÇA

Paciente	Localização da doença					
	LA	PP	C	O	H	L
1	X	X	X	-	-	-
2	-	X	-	-	-	-
3	-	-	-	-	X	-
4	-	-	-	X	-	X
5	X	-	-	X	-	-
6	-	X	-	-	X	-
7	X	-	-	-	-	-
8	-	X	-	X	-	X
9	-	X	-	-	-	-
10	-	-	-	-	X	X
11	-	X	-	-	-	-
12	X	-	X	X	-	X
13	-	-	X	-	-	X
14	-	X	X	X	-	-
15	-	X	-	X	-	X
16	-	X	X	-	-	-

LA: localmente avançada **P:** pleuro-pulmonar **C:** cutânea **O:** óssea **H:** hepática **L:** linfonodal

Quanto ao número de diferentes localizações de manifestação de doença, seis pacientes tinham doença em duas localizações, e outras cinco pacientes em três ou mais localizações (Tabela 3).

TABELA 3
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

Características	(n=16)	(%)
Tumor localmente avançado	4	25
Locais de metástases		
Pleuro-pulmonar	9	56
Cutâneo	5	31
Ósseo	6	38
Hepático	3	19
Linfonodal	6	38
Número de locais de metástases		
1	5	31
2	6	37
? 3	5	31

Referindo-se ao tratamento locorregional, apenas três pacientes não foram submetidas à mastectomia devido a presença de doença localmente avançada (Tabela 4). Todas as demais pacientes realizaram mastectomia radical, com exceção da paciente 1, que se submeteu a tratamento conservador da mama, como mencionado anteriormente.

Como tratamento adjuvante, 11 pacientes foram submetidas à radioterapia e tratamento sistêmico. Oito pacientes realizaram quimioterapia exclusiva e três, tratamento combinado quimioterápico e hormonal (Tabela 4).

O tratamento sistêmico para doença disseminada foi administrado previamente ao tratamento com fluorouracil mais ácido folínico a 14 pacientes. Destas, sete realizaram tanto químico como hormonioterapia, sendo que apenas

uma paciente havia sido submetida a tratamento hormonal exclusivo (Tabela 4). Dentre as manobras hormonais, cinco fizeram uso de tamoxifeno e duas, de acetato de megestrol.

TABELA 4
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO OS TRATAMENTOS REALIZADOS PREVIAMENTE AO TRATAMENTO COM FLUOROURACIL MAIS ÁCIDO FOLÍNICO

Tratamento	(n=16)	(%)
Mastectomia		
sim	13	80
não	3	20
Actínico		
realizado	11	69
não realizado	5	31
Sistêmico adjuvante		
quimioterapia	8	50
quimioterapia + hormonioterapia	3	19
não realizado	5	31
Sistêmico para doença disseminada		
quimioterapia	6	37
hormonioterapia	1	6
quimioterapia + hormonioterapia	7	44
não realizado	2	13
Sistêmico com antraciclina		
adjuvante	6	37
doença disseminada	6	37
não realizado	4	26

Considerando tanto o tratamento adjuvante como o para doença disseminada, oito pacientes já haviam realizado mais de um esquema diferente de quimioterapia e 12 haviam feito uso de antraciclina. Destas 12, seis foram expostas a antraciclina quando do tratamento adjuvante (pacientes 7; 9; 11;

14; 15 e 16), e seis quando da disseminação da doença (pacientes 1; 2; 3; 5; 8 e 10). Quanto ao tratamento hormonal, das dez pacientes que fizeram uso da hormonioterapia, apenas a paciente 15 realizou mais de uma manobra hormonal, ou seja, uso de tamoxifeno adjuvante e acetato megestrol para doença disseminada (Tabela 5).

TABELA 5
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O NÚMERO DE TRATAMENTOS SISTÊMICOS REALIZADOS PREVIAMENTE AO TRATAMENTO COM FLUOROURACIL MAIS ÁCIDO FOLÍNICO

Nº de tratamentos	(n=16)	(%)
Quimioterapia		
1	8	50
2	6	37
>2	2	13
Hormonioterapia		
1	9	56
2	1	6
não realizado	6	37

4.2. Resposta ao tratamento

Quinze pacientes foram avaliadas quanto a resposta ao tratamento. A paciente 13 foi excluída da avaliação da resposta devido a violação do protocolo, pois compareceu à consulta de retorno com quatro semanas de atraso. Apenas duas (13%) respostas objetivas foram observadas. A paciente 12 alcançou resposta parcial, e a paciente 3 obteve remissão completa em

nível hepático. Considerando-se que estas duas mulheres estavam incluídas no grupo de 11 pacientes com doença visceral, objetivou-se 18% de respostas entre as pacientes deste grupo.

Avaliou-se a resposta como doença estável em dez pacientes (67%). Por outro lado, três evoluíram para progressão da doença (Tabela 6). As pacientes 1 e 8 tiveram progressão após dois ciclos de quimioterapia, e a paciente 4, progrediu após três ciclos.

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A RESPOSTA AO TRATAMENTO

Tipo de resposta	freqüência absoluta	freqüência relativa (%)
Completa	1	7
Parcial	1	7
Doença estável	10	67
Progressão	3	20
Total pacientes	15	100

4.3. Sobrevida global e tempo para a progressão da doença

Até maio de 1998, das 16 pacientes incluídas no estudo, apenas uma encontrava-se sem evidência de doença; três estavam vivas e com doença ativa, e 11 pacientes estavam mortas por progressão da doença. A paciente 9,

foi perdida de seguimento, com doença ativa, nove meses após o início do tratamento (Tabela 7). A paciente 6 teve seu óbito notificado por familiares, 45 dias após o quinto ciclo de quimioterapia, quando se considerava a doença estabilizada com o tratamento. Não foi, entretanto, notificada a causa do óbito. Para efeito de avaliação de sobrevida, foi considerada a data do óbito como último registro, tanto para o tempo para progressão da doença como para sobrevida global. Ainda, a paciente 13, não avaliável quanto a resposta devido a violação de protocolo, foi considerada como falha terapêutica, tendo como data do evento para registro do tempo para progressão, a data do dia da descontinuação do tratamento.

Em relação às duas pacientes que alcançaram resposta objetiva ao tratamento, a paciente 3, que alcançou remissão completa, encontrava-se viva e sem evidência de doença 52,1 meses após o início de seu tratamento. Já a paciente 15, que obteve remissão parcial, desenvolveu progressão da doença 7,7 meses após o início do tratamento, com óbito em consequência da neoplasia de mama, 3,3 meses após o registro da progressão.

As pacientes 1, 4 e 8 foram as que não obtiveram resposta ao tratamento, com sobrevidas de 3,9; 8,0 e 11,1 meses, respectivamente (Tabela 7).

TABELA 7
RESPOSTA AO TRATAMENTO, TEMPO PARA A PROGRESSÃO, SOBREVIDA GLOBAL E ESTADO ÚLTIMO CONTROLE DAS PACIENTES SUBMETIDAS AO TRATAMENTO COM FLUOROURACIL MAIS ÁCIDO FOLÍNICO

Paciente	Resposta ao tratamento	Tempo para progressão (meses)	Sobrevida global (meses)	Estado último controle
1	progressão	2,2	3,9	morta c/ doença
2	DE	12,1	30,2	morta c/ doença
3	RC	52,6	52,6	viva s/ doença
4	progressão	3,3	8,0	morta c/ doença
5	DE	5,3	9,3	morta c/ doença
6	DE	5,6	5,6	morta c/ doença
7	DE	5,8	9,2	morta c/ doença
8	progressão	2,2	11,1	morta c/ doença
9	DE	5,5	9,0	perdida c/ doença
10	DE	5,2	8,1	morta c/ doença
11	DE	2,2	12,7	morta c/ doença
12	DE	5,7	21,5	morta c/ doença
13	NA	4,9	24,9	viva c/ doença
14	DE	6,9	8,8	viva c/ doença
15	RP	7,7	11,0	morta c/ doença
16	DE	4,7	5,1	viva c/ doença

DE: doença estável **RC:** remissão completa **RP:** remissão parcial **NA:** não avaliável

As medianas do tempo para progressão e da sobrevida global das pacientes avaliadas foram de cinco meses (I.C. 95%: 4-6) e 11 meses (I.C. 95%: 9-21), respectivamente (Figuras 1 e 2). As dez pacientes consideradas com estabilização da doença com o tratamento, tiveram as respectivas medianas do tempo para progressão e da sobrevida global de cinco meses (I.C. 95%: não determinado) e 12 meses (I.C. 95%: 9-21).

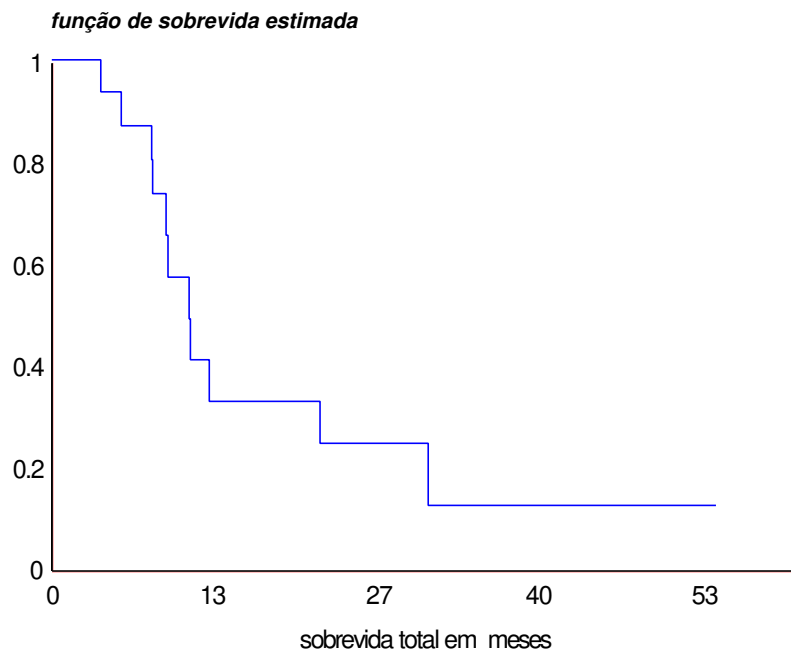


Figura 1. Sobrevida global das pacientes tratadas com a associação fluorouracil e ácido folínico.

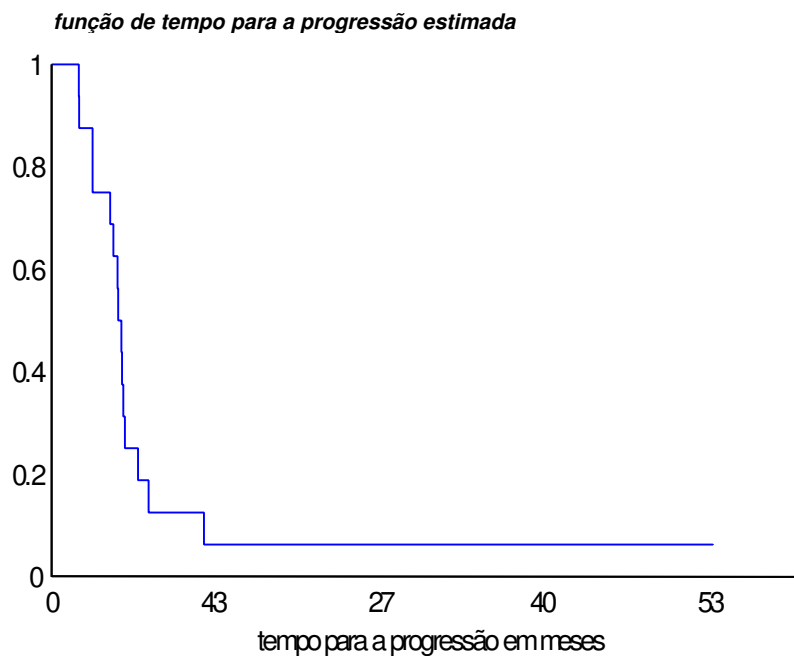


Figura 2. Tempo para a progressão da doença das pacientes tratadas com a associação fluorouracil e ácido folínico.

4.4. Toxicidade ao tratamento

Todas as 16 pacientes foram avaliadas quanto a tolerância ao tratamento. Um total de 101 ciclos de quimioterapia foram realizados. Em média foram administrados seis ciclos por paciente sendo que apenas duas realizaram mais de oito ciclos (Tabela 8).

TABELA 8
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA REALIZADOS

Número de ciclos	(n=16)	(%)
2	1	6
3	2	12
4	3	19
5	4	25
6	2	12
8	2	12
13	1	6
20	1	6

Duas pacientes tiveram atraso na administração do tratamento em mais de um ciclo devido à toxicidade (Tabela 9).

TABELA 9
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O NÚMERO DE CICLOS COM ATRASO NA ADMINISTRAÇÃO DO TRATAMENTO

Nº ciclos com atraso	(n=16)	(%)
0	8	50
1	6	38
2	1	6
3	1	6

Treze pacientes tiveram redução de dose da quimioterapia em 25%, correspondendo a 38% dos ciclos administrados. As reduções de dose deveram-se primordialmente a toxicidades graus I-II (Tabela 10).

TABELA 10
DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO A REDUÇÃO DE DOSE DA QUIMIOTERAPIA SECUNDÁRIA À TOXICIDADE

Redução dose	(n=16)	(%)
sim	13	81
não	3	19

Foi observada toxicidade grau III da OMS, em relação à neutropenia, mucosite, diarreia e náuseas e vômitos, em duas (12%); quatro (25%); uma (6%) e cinco (31%) pacientes, respectivamente. Apenas uma (6%) paciente desenvolveu neutropenia grau IV, sendo o único registro de qualquer toxicidade nesta intensidade. Por ciclos de quimioterapia, as porcentagens de registros de toxicidades graves (graus III-IV) para neutropenia, mucosite, diarreia e náuseas e vômitos foram 4; 6; 1 e 6, respectivamente. Não houve registro de toxicidade grave em relação à anemia, plaquetopenia ou infecção. Em relação a esta última, os episódios de infecção ocorreram principalmente associados a mucosites, com exceção das pacientes 14 e 15, que desenvolveram quadros de herpes perianal e infecção urinária do trato inferior, respectivamente. Não

houve qualquer registro de abandono do tratamento ou de morte associada à toxicidade (Tabela 11).

TABELA 11
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA POR GRAUS DE TOXICIDADE SEGUNDO O TIPO DE TOXICIDADE AO TRATAMENTO

Toxicidade	Grau Toxicidade (OMS)				
	0	I	II	III	IV
Neutropenia	76	16	4	2	2
Anemia	85	11	4	-	-
Plaquetopenia	100	-	-	-	-
Mucosite	82	3	9	6	-
Diarréia	88	3	9	1	-
Náuseas/vômitos	80	1	3	6	-
Infecção	89	6	4	-	-

5. Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade da combinação do fluorouracil mais ácido folínico em doses baixas no tratamento de mulheres portadoras de neoplasia de mama e previamente tratadas. Os resultados obtidos sugerem que esta combinação é ativa nesta população de pacientes, apesar desta atividade ter sido modesta devido à obtenção de apenas 13% de respostas objetivas. Deve-se salientar, entretanto, que uma das respostas foi completa e em paciente portadora de metástase hepática, ressaltando-se, ainda, que dez destas pacientes (67%) obtiveram estabilização da doença, com mediana de duração de cinco meses.

Diversos fatores devem ter contribuído para esta baixa taxa de respostas objetivas e curta manutenção das mesmas. Diferentes autores destacaram que a presença de metástases viscerais, particularmente em nível hepático, seria um fator determinante para uma reduzida taxa de respostas (GEORGE & HOOGSTRATEN, 1978; NASH, et al., 1980; FALKSON et al., 1991). O número de diferentes sítios com disseminação metastática também seria indicador de prognóstico, principalmente em relação ao tempo para progressão da doença e

sobrevida global (NASH, et al., 1980; FALKSON et al., 1991). Em nosso estudo, 11 das 15 pacientes avaliadas quanto a resposta, tinham metástases pleuro-pulmonares e/ou hepáticas. Além do mais, 11 delas também apresentavam disseminação da doença em mais de uma localização, o que poderia contribuir para a obtenção desta taxa de resposta.

Ainda, no presente estudo, foram excluídas pacientes portadoras de doença metastática óssea exclusiva. Estas têm, reconhecidamente, sobrevida aproximadamente duas vezes mais longa que pacientes com metástases viscerais (HONIG, 1996). Outro aspecto a se ressaltar é que três pacientes tinham tumor localmente avançado e, uma quarta, extensa recidiva local em mama previamente tratada com abordagem conservadora. Dentre estas, apenas uma não tinha metástases à distância. Portanto, constituíam-se em grupo de mulheres com doença extensa e de grande carga tumoral.

Estas pacientes caracterizavam-se, também, por terem sido intensamente tratadas, pois todas haviam sido submetidas a algum esquema quimioterápico contendo fluorouracil, adjuvante ou para doença disseminada, e a maioria havia desenvolvido progressão da doença após o uso de antraciclina. Dez destas, também já haviam realizado uma manobra terapêutica hormonal. Para pacientes com estas características, espera-se uma taxa de respostas à quimioterapia de segunda linha entre 20% e 30% (HONIG, 1996), portanto, bastante inferior às taxas entre 45% e 80% alcançadas com tratamentos de primeira linha (HARRIS et al., 1997).

Tendo-se em conta o caráter paliativo do tratamento da neoplasia de mama disseminada, novas opções terapêuticas envolvendo novas combinações de drogas têm sido experimentadas (HARRIS et al., 1997). Diferentes abordagens, tendo em consideração os mecanismos de ação e interação do fluorouracil e ácido folínico, já foram investigadas, incluindo combinações com outras drogas (PRONZATO, et al., 1987; ZANIBONI, et al., 1989), infusões prolongadas tanto do ácido folínico (DOROSHOW, et al., 1989; MARGOLIN et al., 1994) como do fluorouracil (WILKE et al., 1996; COLLEONI, et al., 1997) e combinações com outros moduladores (ARDALAN, et al., 1991). Estes estudos obtiveram taxas de respostas objetivas entre 17% e 80%. Apesar dos trabalhos acima relatados não serem diretamente comparáveis ao presente estudo, devido à variabilidade das combinações empregadas e à impossibilidade de avaliarmos o peso relativo de cada droga, os resultados referidos por estes autores foram, de uma maneira global, superiores aos aqui descritos.

Entretanto, observando-se mais detidamente as características das pacientes incluídas nas publicações antes mencionadas, verifica-se que quando o tratamento foi realizado como primeira linha e combinado com outros citostáticos, como a combinação da epirubicina e ciclofosfamida com o fluorouracil e dose intermediária de ácido folínico (200mg/m²), obteve-se 80% de respostas objetivas, sendo 27% de respostas completas (ZANIBONI et al., 1989).

Por outro lado, a utilização isolada da associação moduladora fluorouracil-ácido folínico em diferentes estratégias de administração, revelou distintos resultados em relação à taxa de resposta que, aparentemente, não

variaram apenas em relação aos esquemas de administração, mas também em função das características das pacientes, corroborando as observações referentes à influência da carga tumoral e dos tratamentos antitumorais anteriores na resposta à terapêutica.

Assim, com esquema de administração mensal do fluorouracil em *bolus* intravenoso, com doses em torno de $375\text{mg}/\text{m}^2$ por cinco dias consecutivos e altas doses de ácido folínico ($500\text{mg}/\text{m}^2$), SWAIN et al. (1989) e LOPRINZI et al. (1991) obtiveram taxas de respostas de 24% e 28%, respectivamente. Essas taxas de respostas foram, portanto, superiores às por nós observadas. Contudo, esses ensaios avaliaram grupos de mulheres com características distintas em relação aos seus tratamentos prévios realizados, quando comparados aos das pacientes incluídas em nosso estudo.

Desta maneira, quando nos detemos nas características das pacientes das publicações antes referidas, constatamos que LOPRINZI et al. (1991) incluíram em seus estudos, pacientes que haviam realizado apenas um tratamento sistêmico prévio para doença disseminada. De forma similar, SWAIN et al. (1989), incluíram 54 pacientes em ensaio onde, 61% destas, haviam recebido apenas um único esquema terapêutico antitumoral anterior. Estes autores descreveram 24% de respostas objetivas entre as 50 pacientes avaliadas quanto a resposta, incluindo 4% de remissões completas.

Aparentemente, essas pacientes caracterizavam-se por terem sido submetidas a relativa pequena carga de tratamento antitumoral anterior à

utilização dos esquemas com fluorouracil em questão. Este fato, por si só, poderia ser determinante à mais favorável taxa de respostas observadas por estes autores.

Entretanto, essas mais elevadas taxas de respostas objetivas acima descritas, não corresponderam a medianas de sobrevida global e tempo para progressão da doença muito expressivas, quando comparadas às obtidas em nosso estudo. Assim, medianas de sobrevida de oito e 12 meses e tempo para progressão de cinco e três meses, foram descritas por SWAIN et al. (1989) e LOPRINZI et al., (1991) respectivamente. À semelhança do presente ensaio, a baixa taxa de remissões completas (inferior a 5%) obtidas nesses estudos poderia ter possível impacto na duração global dessas respostas.

Outros pesquisadores, ainda empregando a associação moduladora fluorouracil-ácido folínico administrada por cinco dias consecutivos, utilizaram doses intermediárias do ácido folínico, ou seja, 200mg/m². Taxas de respostas globais de 61% e 41%, com 11% e 6% de respostas consideradas completas, com duração de seis e 4,9 meses foram descritas por MARINI et al. (1985) e FINE et al.(1994), respectivamente. Essas taxas de respostas são superiores às obtidas no presente estudo e nos ensaios anteriormente citados, que utilizaram altas doses de ácido folínico. Contudo, são conflitantes esses dados, pois FINE et al. (1994), trataram pacientes sem quimioterapia prévia para doença disseminada, observando taxa de resposta inferior e com menor duração em relação ao descrito por MARINI et al. (1985). Quando comparamos as publicações em questão, a melhor taxa de resposta alcançada pelos

primeiros autores em pacientes de mais favorável prognóstico não foi, portanto, acompanhada de melhor sobrevida.

Na expectativa de se melhorarem estes resultados, baseando-se no mecanismo de ação do fluorouracil, bem como na atividade moduladora do ácido folínico, procurou-se avaliar a alternativa da utilização tanto do ácido folínico (DOROSHOW et al., 1989; MARGOLIN et al., 1994) como do fluorouracil (WILKE et al., 1996; COLLEONI et al., 1997) em infusão contínua.

Em um primeiro estudo, utilizando fluorouracil em combinação com ácido folínico, este em infusão contínua, trataram-se 60 mulheres com neoplasia de mama disseminada e refratária à quimioterapia. Dezesete por cento de respostas objetivas foram descritas, sendo uma resposta completa. A mediana do tempo para a progressão da doença foi de aproximadamente três meses (DOROSHOW et al., 1989).

Em outro ensaio, tornam-se evidentes as diferenças em relação às respostas de acordo com as características das pacientes. Estas receberam fluorouracil ($370\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) em *bolus* intravenoso e ácido folínico ($500\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) em infusão contínua, por mais de seis dias consecutivos, pois iniciava-se 24 horas antes do início da administração do fluorouracil e finalizava-se 12 horas após a quinta sessão deste. Cinquenta e oito pacientes foram estratificadas em dois grupos distintos. O primeiro, incluía 21 pacientes que haviam recebido tratamento quimioterápico prévio para doença disseminada ou desenvolvido recidiva nos primeiros 12 meses após a realização do tratamento adjuvante. O

segundo, compreendia 36 pacientes não submetidas a tratamento prévio para doença disseminada ou que tinham desenvolvido recidiva 12 meses após o tratamento adjuvante. O recrutamento de pacientes com características para serem incluídas no primeiro grupo foi precocemente interrompido devido à baixa taxa de respostas observada, ou seja, 10% de respostas objetivas. No segundo grupo, observou-se 11% de respostas completas e 19% de respostas parciais (MARGOLINI et al., 1994). Uma vez mais, observa-se uma possível relação entre a resposta e provável comportamento refratário a tratamento, manifesto tanto pelo tempo para progressão da doença após terapêutica adjuvante como pela realização de quimioterapia antitumoral prévia.

Por sua vez, os dois estudos que utilizaram o fluorouracil em infusão contínua combinado com ácido folínico para tratar pacientes com várias quimioterapias anteriores e com expressiva carga tumoral, relataram taxas de resposta, em princípio mais significativas que as vivenciadas por nós. A infusão protraída do fluorouracil por 14 dias com ácido folínico oral, obteve 25% de respostas objetivas, todas parciais, entre as 20 pacientes avaliadas, com mediana do tempo para progressão de apenas três meses (COLLEONI et al., 1997). Apesar da superior taxa de resposta, esta teve uma duração relativamente breve.

A segunda publicação, referiu-se ao estudo fase I-II utilizando fluorouracil em doses entre $1,5\text{g}/\text{m}^2$ e $2,1\text{g}/\text{m}^2$, em infusão de 24 horas, associado ao ácido folínico, $500\text{mg}/\text{m}^2$. Descreveu-se a taxa mais expressiva de 41% de respostas

objetivas, entre as 24 pacientes com doença considerada refratária à antracilclina. A mediana de duração da resposta foi de 11 meses (WILKE et al., 1996).

As diferenças entre os resultados desses estudos com uso de fluorouracil em infusão contínua, poderiam ser explicadas pelas distintas doses empregadas tanto do fluorouracil como do ácido folínico, bem como pelos diferentes tempos de infusão. WILKE et al. utilizaram doses mais intensas e por período de infusão mais breves que COLLEONI et al.. Entretanto, apesar de sugestivo, somente uma comparação por estudo randomizado poderia esclarecer se tais diferenças seriam atribuíveis a estes fatores.

Com relação à toxicidade das drogas, devemos ter em mente que o tratamento da neoplasia de mama disseminada não tem caráter curativo; portanto, a toxicidade deve ser uma preocupação na terapêutica com finalidade paliativa, que relaciona-se com qualidade de vida e com o custo decorrente do tratamento dos efeitos adversos. A comparação dos padrões de toxicidade do presente estudo com os demais citados torna-se irreal, em virtude das diferenças nas doses, tempo de administração e características das pacientes. Contudo, em todos os trabalhos anteriormente referidos, os efeitos adversos mais significativos foram em relação à toxicidade gastroentérica, ou seja, estomatite, enterite e diarreia.

Em nossa experiência, a utilização de baixas doses de ácido folínico como proposto, não resultou em uma frequência significativa de toxicidades graves. Apesar de termos praticado redução de dose em 13 pacientes, estas foram

decorrentes, quase que exclusivamente, de toxicidades graus I-II. Assim, considerando as toxicidades hematológicas registradas em nosso ensaio, apenas em relação à neutropenia observou-se toxicidade graus III e IV, tendo ocorrido em 4% dos ciclos, ou 19% das pacientes. Comparativamente aos estudos que empregaram fluorouracil e ácido folínico em *bolus* intravenosos por cinco dias consecutivos, porém com doses mais elevadas deste último, as neutropenias também foram consideradas de intensidade leve a moderada por praticamente todos os estudos, à exceção de ensaio que utilizou altas doses de ácido folínico (500mg/m²), com registro de 65% de neutropenias grau III-IV, sendo em 15% das pacientes com desenvolvimento de sépsis (SWAIN et al., 1989).

Em relação à mucosite ou náuseas e vômitos, observamos apenas 6% dos ciclos com toxicidade grau III para cada uma destas toxicidades, correspondendo, respectivamente, a 25% e 31% das pacientes tratadas. Limitando-se, ainda, aos citados estudos que utilizaram esquema terapêutico da combinação administrada em *bolus* intravenoso por cinco dias consecutivos, estes relataram mucosite graus III-IV entre 19% e 46% das pacientes submetidas a tratamento (MARINI, et al., 1985; LOPRINZI, et al., 1991; FINE, et al., 1994; SWAIN et al., 1989). Por outro lado, quadros severos de náuseas e vômitos foram observados apenas por SWAIN et al. (1989) em 2% das pacientes avaliadas.

Em referência aos quadros de diarreia, alguns autores descreveram extremos entre zero e 57% das pacientes experimentando toxicidades graus III e IV (MARINI et al., 1985; SWAIN et al., 1989; LOPRINZI et al., 1991; FINE et

al., 1994). Em nosso estudo, verificamos diarreia grau III em apenas uma (6%) das pacientes, ou ainda em 1% dos ciclos de quimioterapia.

À primeira vista, as toxicidades obtidas por nós foram similares ou até mais intensas que as referidas por alguns pesquisadores, quando consideramos, por exemplo, os quadros de náuseas e vômitos. Contudo, devemos destacar que nestes ensaios foram observadas toxicidades classificadas como severas, ou de grau IV, as quais não foram praticamente identificadas nesta intensidade em nosso trabalho. Convém, uma vez mais, ressaltar, que apenas uma comparação formal entre as diferentes propostas terapêuticas poderia definir padrões de toxicidade mais precisos em relação às diferentes propostas de combinação.

Ainda em referência à toxicidade, poderíamos citar resultados, ainda que grosseiros para comparação, de ensaios randomizados em câncer de cólon, que confrontaram altas e baixas doses de ácido folínico associados ao fluorouracil. No que se refere a esses trabalhos, as incidências de eventos adversos foram menos intensos em nosso estudo, se considerarmos também a descrição de toxicidades severas. Também devemos ter em consideração que nos ensaios em pacientes portadores de neoplasia de cólon, a associação fluorouracil-ácido folínico foi utilizada em primeira linha terapêutica, ao contrário da maioria dos estudos em neoplasia de mama, incluindo-se aqui nosso trabalho.

Assim, artigo publicado por PETRELLI et al. (1989), referiu quadros severos de diarreia, mucosite, leucopenia e náuseas e vômitos em respectivamente 13%; 4% e 6% dos pacientes tratados com baixas doses e

25%; 4%; 8% e 10% dos pacientes que fizeram uso de altas doses do ácido folínico. Este estudo, porém, fez uso de administrações semanais. A seguir, em publicação de POON et al. (1991), destacou-se a toxicidade mucocutânea como dose-limitante. Não houve diferença em relação às mucosites severas em se tratando de doses altas ou baixas de ácido folínico, ocorrendo em 28% dos pacientes em ambos os grupos. Toxicidades severas referentes à diarreia e leucopenia ocorreram em 16% e 22%, e 19% e 15% dos pacientes tratados com baixas e altas doses do ácido folínico, respectivamente. Ressalta-se que, 15% dos pacientes tratados com doses baixas de ácido folínico, foram internados devido a complicações, intercorrência esta não registrada em nosso ensaio. Estes estudos não definiram grandes diferenças em relação à toxicidade, tendo em consideração as doses do ácido folínico.

Entretanto, ensaio randomizado realizado na Alemanha, comparando altas e baixas doses do ácido folínico, também em esquema semanal, demonstrou padrão de toxicidade mais favorável ao uso de baixas doses, favorecendo a melhor qualidade de vida (COHEN, et al., 1997).

Da observação das pesquisas já realizadas, e apesar da heterogeneidade das populações expostas bem como dos esquemas utilizados, depreende-se que a combinação do ácido folínico com o fluorouracil é ativo no tratamento do câncer de mama, tanto em combinação com outras drogas, como isoladamente. Esta atividade torna-se mais patente para as pacientes com menor carga tumoral, sem comprometimento visceral e menor exposição a tratamentos anteriores. Também é sugestivo de que as pacientes previamente

submetidas à terapêutica com fluorouracil e antraciclina podem alcançar resposta objetiva. No presente estudo, 11 das 16 pacientes incluídas tinham doença visceral (pulmonar e hepática). As duas respostas objetivas ocorreram entre estas pacientes e ambas, haviam sido expostas tanto ao fluorouracil como à antraciclina. Autores aqui destacados obtiveram taxas de respostas objetivas semelhantes à nossa, entre 10% e 25%, em pacientes com maior número de tratamentos anteriores e doença visceral.

Diferentemente dos trabalhos já realizados em pacientes portadores de neoplasia de cólon (ERLICHMAN et al., 1988; PETRELLI et al., 1989; DOROSHOW et al., 1990; POON et al., 1991), as possíveis combinações de ácido folínico com fluorouracil não foram formalmente comparadas entre si ou em relação a um tratamento-padrão para o tratamento da neoplasia de mama. Graças ao já investigado em tumores de cólon, sabe-se que a combinação com ácido folínico pode elevar significativamente a taxa de resposta, bem como a sobrevida em relação aos pacientes tratados com fluorouracil isoladamente (ERLICHMAN et al., 1988; DOROSHOW et al., 1990; POON et al., 1991). O uso de doses baixas ou intermediárias do ácido folínico foram equivalentes em relação às respostas observadas em esquemas de cinco dias consecutivos (POON et al., 1989). A utilização, de doses baixas de ácido folínico, parece oferecer melhor eficácia, melhor qualidade de vida e toxicidade aceitável quando comparada com doses superiores (COHEN, et al., 1997). É importante salientar que, em comparação com demais esquemas em doses altas, o

emprego de doses baixas de ácido folínico resulta em custo aproximadamente 20 vezes inferior (LOKICH, MOORE, ANDERSON, 1996).

Ao que se sabe, a combinação do fluorouracil com doses baixas de ácido folínico não havia sido ainda explorada no tratamento do câncer de mama metastático. Baseando-se nos resultados obtidos no presente estudo e tendo em vista os mais recentes resultados, demonstrando que a utilização de drogas como vinorelbina e taxanos propiciam ganho significativo na terapêutica antitumoral do câncer de mama disseminado, tanto em primeira linha como em segunda linha (SMITH & HENDERSON, 1996), consideramos que o emprego da referida combinação representa alternativa para o tratamento destas pacientes após falha a antraciclina e às drogas supracitadas, devido à sua boa tolerância, custo relativo baixo e potencial benefício clínico.

6. Conclusões

1. A taxa de respostas objetivas ao tratamento com fluorouracil e ácido folínico em baixas doses foi de 13%.
2. A mediana do tempo para a progressão da doença nas pacientes tratadas foi de cinco meses.
3. A mediana da sobrevida global das pacientes incluídas no estudo foi de nove meses.
4. A combinação terapêutica estudada foi bem tolerada, sem complicações graves que implicassem na interrupção do tratamento.
5. As pacientes estudadas apresentavam doença extensa, com disseminação predominantemente visceral e em mais de uma localização topográfica, e tinham sido expostas a tratamentos sistêmicos prévios que incluíram o uso de antraciclínas e fluorouracil.



7. Summary

The aim of this study was to evaluate the efficacy of the combination of fluorouracil plus low dose folinic acid chemotherapy for locally advanced or disseminated breast cancer patients. It was a phase II study of a 5-day fluorouracil, 350mg/m²/day, plus folinic acid, 20mg/m²/day, both given by i.v. *bolus* injection. Eligible patients had recurrent or disseminated breast cancer, had received previous anthracycline-based chemotherapy or had a contraindication to its use. Patients characteristics were expressed by position and dispersion measures. Time to progression and survival were calculated by Kaplan and Meier method. WHO criteria for toxicity and response evaluation were used. Sixteen patients were included in the study. Median age was 58 years and median Karnofsky was 70%. Eleven patients had hepatic and/or pulmonary metastases and eleven had disease dissemination to more than one site. Eight patients had received two or more chemotherapy treatments, twelve had been previously exposed to anthracycline and all to fluorouracil. Fifteen

patients were evaluable for response. Two objective responses (13%) were observed, being one complete and one partial. Ten patients had disease stabilization. The median time to progression and overall survival was 5 and 11 months, respectively. Less than 10% of the patients developed grade III-IV toxicity. No treatment-related death was observed. We conclude that this treatment combination was well tolerated and considered with moderate activity in this patient population.

8. Referências Bibliográficas

ABRAMS, J. S. - North American adjuvant breast cancer trials. In: CONFERENCE ON ADJUVANT THERAPY OF PRIMARY BREAST CANCER, 6, St. Gallen, 1998. **Abstracts**. St. Gallen, 1998. (Abstract, S40).

AJCC - Cancer staging manual / American Joint Committee on Cancer. 5 ed. Philadelphia., Lippincott-Raven Publishers, 1997. 280p.

ALLEGRA, C. J. & GREM, J. L. - Antimetabolites. In:DeVITA, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A (eds.) - **Cancer: principles and practice of oncology**. 5.ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. p.432-52.

ARDALAN, B.; SRIDHAR, K.S.; BENEDETTO, P.; RICHMAN, S.; WALDMAN, S.; MORRELL, L.; FEUN, L.; SAVARAJ, N.; FODOR, M.; LIVINGSTONE, A - A phase I, II study of high-dose 5-fluorouracil and high-dose leucovorin with low-dose phosphonacetyl-l-aspartic acid in patients with advanced malignancies. **Cancer**, **68**:1242-6, 1991.

BENSON, A B. - Therapy for advanced colorectal cancer. **Semin. Oncol.**, **25**(suppl. 11):2-11, 1998.

BLEYER, W.A - New vistas for leucovorin in cancer chemotherapy. **Cancer**, **63**(suppl.):995-1007, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº196, de 10 de outubro de 1996.

COHEN, A M.; MINSKY, B.D.; SCHILSKY, R. L. - Cancer of the colon. In: DeVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. (eds.) - **Cancer: principles and practice of oncology**. 5.ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. p.1144-97.

COLLEONI, M.; VICARIO, G.; NELLI, P.; SGARBOSSA, G.; PANCHERI, F.; MANENTE, P. - Intermittent continuous infusion of fluorouracil and low-dose oral leucovorin in pretreated breast cancer: a pilot study. **Tumori**, **83**:665-8, 1997.

DECLARACIÓN DE HELSINK - Recomendaciones para guiar los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, **108**(5-6):626-37, 1990.

Di LEO, A.; CROWN, J.; NOGARET, J. M.; DUFFY, K.; BARTHOLOMEUS, S.; ROWAN, S.; DOLCI, S.; O'HIGGINS, N.; RIVA, A.; PICCART, M. J. - Feasibility of docetaxel (D)-containing regimens in the adjuvant treatment (AT) of breast cancer (BC). In: CONFERENCE ON ADJUVANT THERAPY OF PRIMARY BREAST CANCER, 6, St. Gallen, 1998. **Abstracts**. St. Gallen, 1998. (Abstract, P85).

DOROSHOW, J.H.; LEONG, L.; MARGOLIN, K.; FLANAGAN, B.; GOLDBERG, D.; BERTRAND, M.; AKMAN, S.; CARR, B.; ODUJINRIN, O; NEWMAN, E.; LITCHFIELD, T. - Refractory metastatic breast cancer: salvage therapy with fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium. **J. Clin. Oncol.**, **7**:439-44. 1989

DOROSHOW, J.H.; MULTHAUF, P.; LEONG, L.; MARGOLIN, K.; LITCHFIELD, T.; AKMAN, S.; CARR, B.; BERTRAND, M.; GOLDBERG, D.; BLAYNEY,

- D.; ODUJINRIN, O; DeLAP, R.; SHUSTER, J.; NEWMAN, E. - Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. **J. Clin. Oncol.**, **8**:491-501, 1990.
- ERLICHMAN, C.; FINE, S.; WONG, A; ELHAKIM, T. - A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. **J. Clin. Oncol.**, **6**:469-75. 1988.
- FALKSON, G.; GELMAN, R.; FALKSON, C.I.; GLICK, J.; HARRIS, J. - Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group Study. **J. Clin. Oncol.**, **9**:2153-61, 1991.
- FINE, S.; ERLICHMAN, C.; KAISER, L.; WARR, D.; GADALLA, T. - Phase II trial of 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat**, **30**:205-9, 1994.
- FORBES, J.F. - The control of breast cancer: the role of Tamoxifen. **Semin. Oncol.**, **24**(suppl. 1):5-19, 1997a.
- FORBES, J.F. - The incidence of breast cancer: the global burden, public health considerations. **Semin. Oncol.**, **24**(suppl 1):20-35, 1997b.
- GEORGE, S. & HOOGSTRATEN, B. - Prognostic factors in the initial response to therapy by patients with advanced breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, **60**:731-6 1978.
- GREM, J. L. - Fluorinated pyrimidines. In: CHABNER, B. A & COLLINS, J. M. (eds.). - **Cancer chemotherapy: principles and practice**. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1990. p.180-240.

- HARRIS, J. R. & HELLMAN, S. - Natural history of breast cancer. In:HARRIS, R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; HELLMAN, S., (eds.) - **Diseases of the breast**. 2.ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996. p.375-91.
- HARRIS, J.R., MORROW, M., NORTON, L. - Malignant tumors of the breast. In: DeVITA, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A., (eds.) - **Cancer: principles and practice of oncology**. 5.ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. p.1557-616.
- HELLMAN, S.; HARRIS, J. R.; CANELLOS, G. P.; FISHER, B. - Cáncer de mama. In: DeVITA, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A., (eds.) - **Cáncer: principios y práctica de oncología**. Barcelona, Salvat, 1984. p.843-95.
- HONIG, S. F. - Treatment of metastatic disease. In:HARRIS, J. R.;LIPPMAN, M. E; MORROW, M.; HELLMAN, S., (eds.) - **Diseases of the breast**. (eds.) Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996. p.669-734.
- KAPLAN, E.L. & MEIER, P. - Non parametric estimation for incomplete observations. **J. Am. Statist.. Assoc.**, **53**:457-81, 1958.
- KAUFMANN, M. - Review on current trials of the german adjuvant breast cancer group (GABG). In: CONFERENCE ON ADJUVANT THERAPY OF 1998. PRIMARY BREAST CANCER, 6, St. Gallen, 1998. **Abstracts**. St. Gallen, (Abstract, S46)
- KLAASSEN, U.; WILKE, H.; HARSTRICK, A; SEEBER, S. - Fluorouracil-based combinations in the treatment of metastatic breast cancer. **Oncology**, **12**(Suppl 1):31-5, 1998.
- LOKICH, J.J.; MOORE, C.L.; ANDERSON, N.R. - Comparison of costs for infusion versus bolus chemotherapy administration: analysis of five standard chemotherapy regimens in three common tumors - Part one. **Cancer**, **78**:294-303, 1996.

- LOPRINZI, C.L.; INGLE, J.N.; SCHAID, D.J.; BUCKER, J.C.; EDMONSON, J.H.; ALLEGRA, C.J. - 5-Fluorouracil plus leucovorin in women with metastatic breast cancer. A phase II study. **Am. J. Clin. Oncol.**, **14**:1:30-2, 1991.
- MARGOLIN, K.A; GREEN, S.; OSBORNE, K.; DOROSHOW, J.H.; AKMAN, S.A; LEONG, L.A; MORGAN, R.J.; RASCHKO, J.W.; SOMLO, G.; HUTCHINS, L.; UPCHURCH, C. - Phase II study of 5-fluorouracil and high-dose folinic acid as first- or second-line therapy for advanced breast cancer. **Am. J. Clin. Oncol.**, **17**:175-80, 1994.
- MARINI, G.; MARPICATI, P.; ZANIBONI, A; CERVI, G.C.; GORNI, F.; SIMONCINI, E. - Treatment of advanced breast cancer with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid: preliminary results. **Chemioterapia**, **4**:135-8 1985.
- MARINI, G; ZANIBONI, A; GORNI, F.; MARPICATI, P.; MONTINI, E.; SIMONCINI, E. - Clinical experience with 5-fluorouracil (5-FU) and high-dose folinic acid in solid tumors. **Drugs Exp. Clin. Res.**, **13**:373-6, 1987.
- MARTIN, M.; GARCÍA CARBONERO, I.;LLUCH, A.; CASADO, A.; PAZ, L.; PÉREZ SEGURA, P.; GARCÍA SAENZ, J. A.; GARCÍA-CONDE, J.; DIAZ-RUBIO, E. - Paclitaxel plus vinorelbine: an active regimen in metastatic breast cancer patients with prior anthracycline exposure. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 34, Los Angeles, 1998. **Proceedings** of ASCO, 1998. (Abstract, 604).
- MILLER, A B.; HOOGSTATEN, B.; STAQUET, M.; WINKLER, A - Reporting results of cancer treatment. **Cancer**, **47**:207-14, 1981.
- NASH, C.H., III; JONES, S.E.; MOON, T.E.; DAVIS, S.L.; SALMON, S.E. - Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. **Cancer**, **46**:2380-8, 1980.

O'CONNELL, M.J. - A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. **Cancer**, **63**(suppl.):1026-30, 1989.

PETRELLI, N.; DOUGLAS, H.O; HERRERA, L.; RUSSELL, D.; STABLEIN, D.M.; BRUCKNER, H.W.; MAYER, R.J.; SCHINELLA, R.; GREEN, M.D.; MUGGIA, F.M.; MEIGBOW, A; GREENWALD, E.S.; BUKOWSKI, R.M.; HARRIS, J.; LEVIN, B.; GAYNOR, E.; LOUETTI, A; KALSER, M.H.; BARKIN, J.S.; BENEDETTO, P.; WOOLLEY, P.V.; NAUTA, R.; WEAVER, D.W.; LEICHMAN, L.P. - The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. **J. Clin. Oncol.**, **7**:1419-26, 1989.

POON, M.A; O'CONNELL, M.J.; MOERTEL, C.G.; WIEAND, H.S.; CULLINAN, S.A.; EVERSON, L.K.; KROOK, J.E.; MAILLIARD, J.A.; LAURIE, J.A.; ISCHETTER, L. K.; WIESENFELD, M. - Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. **J. Clin. Oncol.**, **7**:1407, 1989.

POON, M.A; O'CONNELL, M.J.; WIEAND, H.S.; KROOK, J.E.; GERSTNER, J.B.; TSCHETTER, L.K.; LEVITT, R.; KARDINAL, C.G.; MAILLIARD, J.A - Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. **J. Clin. Oncol.**, **9**:1967-72, 1991.

PRONZATO, P.; AMOROSO, D.; ARDIZZONI, A; BERTELLI, G.; CANOBBIO, L.; CONTE, P.F.; CUSIMANO, M.P.; FUSCO, V.; GULISANO, M.; LIONETTO, R.; REPETTO, L.; ROSSO, R. - Sequential administration of cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, and folinic acid as salvage treatment in metastatic breast cancer. **Am. J. Clin. Oncol.**, **10**:404-6, 1987.

- SIMON, R. - Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. **Control. Clin. Trials**, **10**:1-10, 1989.
- SMITH, G. & HENDERSON, C. - New treatments for breast cancer. **Semin. Oncol.**, **32**:506-28, 1996.
- STEWART, C.F. & RATAIN, M.J. - Topoisomerase interactive agents. In: DeVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. (eds.) - **Cancer: principles and practice of oncology**. 5.ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. p.452-67.
- SWAIN, S.M.; LIPPMAN, M.E.; EGAN, E.F.; DRAKE, J.C.; STEINBERG, S.M.; ALLEGRA, C.J. - Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously treated patients with metastatic breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, **7**:890-9, 1989.
- TOMINAGA, T.; TOI, M.; SHIRASAKA, T. - Enhanced inhibition of thymidylate synthase by 5-fluorouracil and (6S)leucovorin combination therapy for breast cancer. **Anticancer Res.**, **13**:2425-7, 1993.
- VICI, P.; CONTI, F.; Di LAURO, L.; FOGGI, P.; DELLA GIULIA, M.; BELLI, F.; LOPEZ, M. - Single-agent docetaxel as salvage treatment in anthracycline-refractory breast cancer patients. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 34, Los Angeles, 1998. **Proceedings** of ASCO, 1998. Vol.17, p.179 (Abstract, 691).
- WILKE, H.; KLAASSEN, U.; ACHTERRATH, W.; LOSCH, M.; VANHOEFER, U.; HAYUNGS, J.; HARSTRICK, A; STAHL, M.; EBERHARDT, W.; BECHER, R.; SEEGER, S. - Phase I/II study with a weekly 24-hour infusion of 5-fluorouracil plus high-dose folinic acid (HD-FU/FA) in intensively pretreated patients with metastatic breast cancer. **Ann Oncol.**, **7**:55-8, 1996.

ZANIBONI, A; SIMONICINI, E.; MARPICATI, P.; MONTINI, E.; FERRARI, V.;
FERRAGNI, A; BOARDI, L.; MARINI, G. - Cyclophosphamide, epirubicin,
high-dose folinic acid and 5-fluorouracil (super-FEC) as first-line
chemotherapy for advanced breast cancer: preliminary results. **Eur. J.
Clin. Oncol.**, **25**:1151-5, 1989.

9. Bibliografia de Normatizações

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

10. Anexos

ANEXO 1

FICHA DE INCLUSÃO

QUIMIOTERAPIA COM FLUOROURACIL MAIS BAIXAS DOSES DE ÁCIDO FOLÍNICO NO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO

Prontuário N^o

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

1. Critérios de Inclusão:

Aceita	Rejeita
Não	Sim

- | | | |
|---|---|---|
| 1.1 Paciente tem diagnóstico de neoplasia de mama disseminada, recidivada ou localmente avançada? | _ | _ |
| 1.2 Paciente realizou estadiamento completo? | _ | _ |
| 1.3 Paciente já realizou tratamento com antraciclina ou tem contra-indicação ao uso da mesma? | _ | _ |
| 1.4 Paciente tem lesão mensurável? | _ | _ |
| 1.5 Paciente tem parâmetros bioquímicos e hematológicos adequados? | _ | _ |
| 1.6 Paciente tem expectativa de vida superior a 3 meses? | _ | _ |
| 1.7 Paciente deu seu consentimento verbal para o início do tratamento? | _ | _ |

2. Critérios de Exclusão	Rejeita	Aceita
	Sim	Não
2.1 Paciente é portadora de doença metastática exclusivamente óssea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2 Paciente é portadora de neoplasia outra que não carcinoma basocelular de pele ou ca. <i>in situ</i> de colo uterino?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3 Paciente é portadora de doença não maligna não adequadamente controlada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4 Paciente foi avaliada com índice Karnofsky inferior a 60%?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5 Paciente está realizando tratamento hormonal para a neoplasia de mama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6 Paciente é portadora de doença psiquiátrica que impossibilite adesão correta ao tratamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.7 Paciente está grávida ou em período de amamentação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.8 Paciente tem condições para adequada aderência ao tratamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Paciente deverá cumprir todos os critérios de inclusão e exclusão para ser admitida no estudo.		
? Paciente aceita, passa a ser ficha n°.		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ANEXO 2

ÍNDICE KARNOFSKY DE PERFORMANCE

- 100** Paciente normal, sem queixas, sem evidência de doença.
- 90** Paciente com vida normal, com sinais e sintomas menores de doença.
- 80** Atividade normal praticada com algum esforço, apresentando alguns sinais e sintomas da doença.
- 70** Necessita ajuda, sendo incapaz de realizar atividade normal ou de praticar trabalho ativo.
- 60** Necessita assistência ocasional, porém é capaz de cuidar de suas necessidades básicas.
- 50** Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes.
- 40** Incapacitado, requer assistência e cuidados especiais.
- 30** Severamente incapacitado; hospitalização é indicada, embora a morte não seja eminente.
- 20** Muito doente e incapacitado, hospitalização é necessária.
- 10** Moribundo, em processo de morte eminente.
- 0** Morte.

ANEXO 3

FICHA DE INCLUSÃO

ESTUDO FASE II

QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO COM FLUOROURACIL MAIS ÁCIDO FOLÍNICO

1. IDENTIFICAÇÃO	
1.1 Ficha N° _ _	5 ESTADO DA DOENÇA AO INÍCIO DO TRATAMENTO COM FL
2. CARACTERÍSTICAS DA PACIENTE	
2.1 Idade em anos _ _	5.1 Local presença de metástases _ _ _ _ ou progressão (1) localmente avançada (2) pleuro-pulmonar (3) cutâneo (4) ósseo (5) hepático (6) SNC (7) medula óssea (8) linfonodos
2.2 Estado menstrual _ (1) pré-menopausa (2) pós-menopausa	5.2 Receptores de estrógeno _ (1) positivos (2) negativos (9) desconhecido
2.3 Performance: Karnofsky (%) _ _ _ (99) sem registro.	6. TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO COM FL
3. TRATAMENTOS ANTERIORES	
3.1 Mastectomia: _ (1) não realizada (2) sim (3) higiênica	6.1 Data do início:d/m/a _ _ - _ _ - _ _ 6.2 No de ciclos _ _
3.2 Tratamento adjuvante: _ (1) não-realizado (2)quimioterapia (3) hormonioterapia (4) químio + hormônio	7. RESPOSTA AO TRATAMENTO
3.3 Tratamento doença disseminada: _ (1) não-realizado (2)quimioterapia (3) hormonioterapia (4) químio + hormônio	7.1 Resposta ao tratamento _ (0) não avaliável (1) RC (2) RP (3) DE (4) progressão
3.5 Tratamento prévio com antraciclina: _ (0) não se aplica (1) não realizado (2) adjuvante (3) p/ doença disseminada	7.2 Data do registro _ _ - _ _ - _ _ Da resposta
3.6 N° de esquemas quimioterápicos prévios _ (0) não se aplica (9) sem registro	8 PROGRESSÃO OU RECIDIVA
3.7 N° de tratamentos hormonais prévios: _ (0) não se aplica	8.1 Recidiva ou progressão _ (0) não se aplica (1) recidiva (2) progressão
3.8 Tratamento actínico: _ (1) não-realizado (2) adjuvante (3) paliativo (4) adjuvante e paliativo	8.3 Data do registro da recidiva ou progressão: (em caso de não recidiva ou progressão, data do último controle): _ _ - _ _ - _ _
	9. ÚLTIMO CONTROLE
	9.1 Data último controle(d/m/a): _ _ - _ _ - _ _
	9.2 Estado último controle _ (1) viva c/ doença (2) viva s/ doença (3) morta c/ doença (4) morta s/ doença (5) perdida c/ doença (6) perdida s/ doença

ANEXO 4

FICHA DE AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO

1. IDENTIFICAÇÃO	
1.1	Ficha N° __ __

2 Redução dose	
2.1	Nº ciclo __ __
2.2	Data do tratamento __ __ - __ __ - __ __
2.3	Redução dose (0) não se aplica (1) não (2) sim
2.4	Redução dose em porcentagem __ __ (00) não se aplica
2.5	Atraso no tratamento __ __ (0) não se aplica (1) não (2) sim

3 Toxicidade	
3.1	Neutropenia __ (0) Grau 0 (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV
3.2	Anemia __ (0) Grau 0 (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV
3.3	Plaquetopenia __ (0) Grau 0 (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV
3.4	Mucosite __ (0) Grau 0 (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV
3.5	Diarréia __ (0) Grau 0 (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV
3.6	Náuseas e vômitos: __ (0) Grau 0 (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV
3.7	Infecção: __ (0) Grau 0 (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV

ANEXO 5

DECLARAÇÃO DE HELSINKI DA “WORLD MEDICAL ASSOCIATION”

Recomendações para orientação de médicos realizando pesquisa biomédica em seres humanos.

A “Declaração de Helsinki” foi adotada pela 18^a “World Medical Assembly”, Helsinki, Finlândia, em junho de 1964, com emendas da 29^a “World Medical Assembly”, Tóquio, Japão, em outubro de 1975, 35^a “World Medical Assembly”, Veneza, Itália, em outubro de 1983 e a 41^a “World Medical Assembly”, Hong Kong, em setembro de 1989.

Introdução

É missão do médico salvaguardar a saúde das pessoas. Seus conhecimentos e consciência são dedicados ao cumprimento desta missão.

A declaração de Genebra, da “World Medical Association”, liga o médico às seguintes palavras: “A saúde de meu paciente deve ser a minha primeira consideração”. O Código Internacional de Ética Médica também declara que “um médico deverá agir somente no interesse do paciente, quando oferecer qualquer tipo de assistência médica que possa ter o efeito de enfraquecer a condição física e mental do paciente”.

O propósito da pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser de melhorar os procedimentos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos e o entendimento da etiologia e patogênese da doença.

Na prática clínica atual, a maioria dos procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou profiláticos, implicam em riscos. Isso se aplica especialmente a pesquisa biomédica.

O progresso médico é baseado na pesquisa, que em última análise deve ser consistir em parte de experimentação envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser reconhecida entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente diagnóstico ou terapêutico e a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente puramente científico, sem relação direta ou benefício diagnóstico ou terapêutico para o indivíduo submetido à pesquisa.

Cuidado especial deve ser tomado na realização de pesquisas que possam afetar o meio ambiente. O bem estar dos animais utilizados em pesquisa deve também ser respeitado.

É essencial que os resultados dos experimentos de laboratório sejam aplicados a seres humanos, para que haja a ampliação do conhecimento científico, a fim de aliviar o sofrimento da humanidade. A “World Medical Association” estabeleceu as recomendações abaixo especificadas como orientação para médicos que realizem pesquisa biomédica em seres humanos.

Estes princípios devem ser reavaliados no futuro. Deve-se salientar que estas prerrogativas são apenas uma orientação para os médicos do mundo inteiro. Contudo, os médicos não são isentos das responsabilidades criminais, civis e éticas previstas nas leis de cada país.

Princípios Básicos

1. Pesquisa biomédica envolvendo seres humanos devem seguir os princípios científicos normalmente aceitos e deverão ser baseados em

experimentação laboratorial e animal adequada e no amplo conhecimento da literatura científica.

2. O desenho e a performance de cada procedimento experimental envolvendo seres humanos deverá ser claramente formulado num protocolo experimental, que será apresentado para considerações, comentários e orientação a um comitê independente, apontado especialmente pelo investigador e pelo patrocinador. Este comitê independente deverá ser constituído em conformidade com as leis e regulamentos do país no qual o experimento de pesquisa for realizado.
3. Pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos deverão ser realizadas apenas por pessoas cientificamente qualificadas e sobre supervisão de um médico competente. A responsabilidade sobre o indivíduo deverá sempre ser do médico e nunca do indivíduo que participa da pesquisa, mesmo que o indivíduo tenha dado seu consentimento.
4. Pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos não podem ser legitimamente realizadas a não ser que a importância do objetivo da pesquisa seja maior do que o risco inerente para o indivíduo.
5. Cada projeto de pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deverá ser precedido de cuidadosa avaliação dos riscos previsíveis e comparados aos benefícios esperados para o indivíduo ou outrem. Os interesses do indivíduo devem sempre prevalecer sobre o interesse da ciência ou da sociedade.
6. O direito do indivíduo que participa da pesquisa de salvaguardar sua integridade deverá ser sempre respeitado. Toda precaução deverá ser tomada para respeitar a privacidade do indivíduo e para minimizar o impacto do estudo sobre a integridade física e mental e sobre a personalidade do indivíduo.

7. Os médicos deverão abster-se de participar de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos a não ser que os riscos envolvidos sejam previsíveis. Os médicos deverão interromper qualquer investigação se os riscos para o paciente superarem os benefícios potenciais.
8. Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico é obrigado a preservar a acurácia dos resultados. Relatórios dos experimentos que não estejam em conformidade com os princípios estabelecidos nesta Declaração não deverão ser aceitos para publicação.
9. Em qualquer pesquisa de seres humanos, cada participante potencial deverá ser adequadamente informado dos objetivos, métodos, benefícios e riscos potenciais do estudo e sobre o desconforto que o mesmo possa trazer. O indivíduo deverá ser informado de que é livre para abster-se de participar do estudo e que é livre para retirar seu consentimento para participação na pesquisa a qualquer momento. O médico deverá então obter o consentimento livre e esclarecido do indivíduo, preferencialmente por escrito.
10. Na obtenção do consentimento livre e esclarecido para um projeto de pesquisa, o médico deverá ser particularmente cuidadoso se o indivíduo estiver numa relação de dependência com o médico, ou consente em participar da pesquisa sentindo-se de alguma forma intimidado. Neste caso, o consentimento livre e esclarecido deverá ser obtido por um médico independente desta relação oficial.
11. No caso de incompetência legal, o consentimento livre e esclarecido deverá ser obtido do responsável legal, de acordo com a legislação nacional. Quando a incapacidade física ou mental torna impossível a obtenção do consentimento livre e esclarecido, ou quando o indivíduo é menor, a permissão dos parentes responsáveis substitui a do indivíduo, desde que de acordo com a legislação nacional vigente. Quando um menor for capaz de opinar sobre sua participação na pesquisa, o consentimento do menor

deverá ser obtido em complementação ao consentimento do guardião legal do mesmo.

12. O protocolo de pesquisa deverá sempre conter uma declaração das considerações éticas envolvidas e deverá indicar que princípios enunciados na presente Declaração foram cumpridos.

Pesquisa Médica associada a tratamento médico (pesquisa clínica)

1. No tratamento de uma pessoa doente, o médico deve ser livre para utilizar qualquer nova medida diagnóstica ou terapêutica, que no seu entendimento ofereça esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento do paciente.
2. Deverão ser avaliados os benefícios potenciais, riscos e desconforto do uso de um método em contrapartida às vantagens do uso dos melhores métodos diagnósticos e terapêuticos já disponíveis.
3. Em qualquer estudo médico, qualquer paciente, incluindo os de grupos controle (se existentes), deverão ser analisados com os melhores métodos diagnósticos e tratados com o melhor recurso terapêutico disponível.
4. A recusa do paciente em participar do estudo nunca deve interferir na relação médico paciente.
5. Se o médico não considerar essencial a obtenção de um consentimento livre e esclarecido, as razões específicas deverão ser declaradas no protocolo de pesquisa, para informação ao comitê independente (seção I: princípios básicos, item 2).
6. O médico poderá combinar pesquisa com assistência médica, cujo objetivo seja a aquisição de novos conhecimentos médico, apenas à medida que a pesquisa médica seja justificada pelo seu potencial diagnóstico e terapêutico para o paciente.

Pesquisa não terapêutica envolvendo seres humanos (pesquisa biomédica não clínica)

1. Na aplicação puramente científica da pesquisa médica realizada em seres humanos, é dever do médico ser o protetor da vida e saúde de cada indivíduo, na qual a pesquisa biomédica esteja sendo realizada.
2. Os indivíduos participantes devem sempre ser voluntários; isto se aplica tanto a pessoas saudáveis quanto a pacientes, para os quais o desenho experimental não seja diretamente relacionado à doença do paciente.
3. O investigador ou equipe de investigadores deverá interromper uma pesquisa, se a seu ver, se continuada será maléfica ao indivíduo.
4. Em pesquisa no homem, os interesses da ciência ou da sociedade nunca deverão prevalecer sobre as considerações relacionadas ao bem-estar do indivíduo.

ANEXO 6

CONSENTIMENTO INFORMADO

Estudo Fase II: quimioterapia do carcinoma de mama avançado com fluorouracil mais ácido folínico.

Eu foi informada de que tenho um tumor maligno de mama e de que neste momento, minha melhor opção de tratamento é a quimioterapia. Uma vez já tendo realizado quimioterapia com antraciclina (adriamicina ou epirubicina) ou por não poder fazer uso das mesmas por contra-indicação médica, foi-me oferecido a possibilidade de participar de um estudo clínico para tratamento do câncer de mama. O tratamento será realizado com duas medicações: o fluorouracil e o ácido folínico. Estas medicações serão dadas pela veia, durante mais ou menos uma hora e meia, por cinco dias seguidos, a cada quatro semanas. Também fui informada de que os efeitos colaterais mais freqüentes são: feridas na boca, diarreia, náuseas e vômitos, queda de cabelo e possível quadro de infecção se as defesas do organismo diminuïrem por efeito da medicação.

A esperança é a de que este tratamento possa trazer alívio aos sintomas ocasionados pela doença, e eventualmente fazer regredir ou estacionar o crescimento do tumor da mama. O tratamento será realizado enquanto eu apresentar benefício ao tratamento e por período não determinado. Caso eu deseje interromper o tratamento, não serei impedida de fazê-lo, nem terei meu

atendimento médico prejudicado e que me serão oferecidas outras possíveis medicações que estejam disponíveis.

Também fui informada de que não serei cobrada por nenhum custo da medicação ou dos exames realizados, nem por eventuais tratamentos de possíveis complicações decorrentes do mesmo.

Tendo compreendido como será realizado o tratamento e suas possíveis complicações, aceito participar do estudo realizado pelo Dr. Alberto Sagarra.

Médico responsável: Dr. Alberto J. F. Sagarra CRM - SP: 71455.

Telefone para contato: 019 - 729 8429.

Em caso de Urgência dirigir-se ao Pronto Socorro do HMCP - PUCC.