

# QUIMIOTERAPIA INTENSIVA COM SUPORTE HEMATOPOIÉTICO AUTÓLOGO EM DOENTES COM CARCINOMA DA MAMA

RAÚL LOBATO DE FARIA, NUNO MIRANDA, FERNANDO LEAL DA COSTA, ALEXANDRA MACHADO, JOSÉ LUÍS PASSOS-COELHO

Unidade de Transplantação de Medula (UTM), Serviço de Hematologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil – Centro Regional de Oncologia de Lisboa. Lisboa.

## RESUMO/SUMMARY

*Introdução* – O tratamento de doentes com carcinoma da mama com quimioterapia intensiva e suporte hematopoiético é uma área controversa, cuja definição de benefício terapêutico depende ainda da maturação de resultados de ensaios em curso.

*Métodos* – Foram elegíveis para transplantação doentes com carcinoma metastático ou localmente avançado quimiossensível e doentes com quatro ou mais gânglios axilares positivos na peça cirúrgica inicial.

*Resultados* – Entre 1994 e 2000 foram tratadas com transplantação hematopoiética 55 doentes com cancro da mama. Nas 19 mulheres com doença metastática a mediana de tempo até à progressão é de sete meses e de sobrevivência de 28 meses. Só duas doentes se mantêm em remissão após 48 e 77 meses, ambas com metastatização ganglionar supraclavicular e/ou cervical isoladas. Nas 36 doentes com estágio II/III, a mediana de tempo até à progressão e de sobrevivência é de 65 meses, estando 19 doentes vivas (18 sem doença). No subgrupo de 23 doentes com dez ou mais gânglios axilares positivos, a mediana de sobrevivência sem eventos aos cinco anos foi de 57%.

*Conclusões* – O impacto terapêutico da transplantação hematopoiética em doentes com cancro da mama metastático é limitado, já que o tempo até à progressão e a sobrevivência após a realização da transplantação é semelhante aos observados em doentes recém-diagnosticados com metástases e tratados com quimioterapia convencional. Pelo contrário, o tempo até à progressão observado em doentes com estágio II/III e alto risco de recidiva parece superior ao obtido com quimioterapia convencional, sendo contudo necessário garantir um seguimento mais prolongado. Os resultados agora reportados são semelhantes aos previamente publicados.

Palavras-Chave: Quimioterapia de alta dose; cancro da mama; transplantação autóloga de células hematopoiéticas;

## RESUMO/SUMMARY

### HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND STEM-CELL IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

*Background* – The treatment of breast cancer patients with high-dose chemotherapy and stem-cell support is still highly controversial. The elucidation of its clinical benefit awaits the maturation of on-going clinical trials.

*Methods* – Patients with chemotherapy-sensitive metastatic or locally advanced disease

and patients with stage II/III disease and at least four positive axillary lymph nodes in the initial surgical specimen were eligible for transplantation.

*Results* – Fifty-five women underwent transplantation between 1994 and 2000. For the 19 women with metastatic disease, the median time to progression was seven months and survival 28 months. Only two patients are progression-free, at 48 and 77 months, both with supraclavicular and/or cervical lymph node-only disease. For the 36 women with stage II/III disease, the median time to progression and survival were both 65 months – 19 are alive, 18 disease-free. Among the subgroup of 23 patients with 10 or more positive axillary nodes, the five-year event-free survival was 57%.

*Conclusion* – The clinical benefit of stem-cell transplantation for metastatic breast cancer is limited since the time to progression and survival after transplantation is similar to those reported in patients with newly diagnosed metastases and treated with conventional-dose chemotherapy. However, in patients with high-risk stage II/III disease the time to progression is longer than that reported for similar patients treated with conventional systemic treatment. These results are similar to previous reports in the literature.

*Key-Words:* high-dose chemotherapy; breast cancer; autologous stem cell transplantation

## INTRODUÇÃO

O carcinoma da mama é a neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino e a segunda causa de morte por doença oncológica<sup>1</sup>. Nos países desenvolvidos a mortalidade da doença tem vindo a diminuir como resultado do diagnóstico precoce e da administração de tratamentos sistémicos adjuvantes<sup>2,3</sup>. Contudo, em doentes com envolvimento ganglionar axilar extenso na altura do diagnóstico ou com doença metastatizada a mortalidade é elevada.

Dada a boa resposta inicial do carcinoma da mama à quimioterapia citotóxica, muitos centros oncológicos testaram o uso de quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético autólogo como forma de melhorar a eficácia terapêutica em subgrupos de doentes com cancro da mama de mau prognóstico<sup>4-7</sup>. Os primeiros estudos, efectuados nos anos 80 e 90, incluíram doentes com doença metastatizada mas com boa resposta à administração de quimioterapia convencional. Estes estudos demonstraram que a administração subsequente de quimioterapia intensiva resultava na obtenção de uma alta percentagem de respostas completas (cerca de 60% em muitas séries), embora só uma pequena proporção de doentes se mantivesse sem evidência de recorrência da doença anos mais tarde. Em 1993 Peters *et al.* publicaram o primeiro estudo de fase II em doentes com formas localizadas da doença mas com envolvimento ganglionar axilar extenso (dez ou mais gânglios positivos)<sup>8</sup>. Em contraste com a experiência prévia neste grupo de doentes com alta probabilidade de desenvolver doença metastática quando tratados com quimioterapia adjuvante convencional, estes autores re-

portaram, em actualizações posteriores de *follow-up*, uma sobrevivência livre de doença de 71% aos cinco anos<sup>9</sup>. Estes resultados preliminares promissores levaram a que na primeira metade da década de 90 o carcinoma da mama fosse, a nível mundial, a doença mais frequentemente tratada com quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético. Contudo, os resultados dos primeiros ensaios comparativos entre quimioterapia convencional e quimioterapia de alta dose no tratamento do carcinoma da mama<sup>10-12</sup>, inicialmente apresentados na reunião anual da *American Society of Clinical Oncology* em 1999, não confirmaram os resultados preliminares referidos, resultando numa redução drástica do número de transplantações efectuadas nos anos subsequentes.

Neste artigo reportamos os resultados do programa de transplantação hematopoiética do IPOFG - Centro Regional de Lisboa em doentes com carcinoma da mama, no período de Junho de 1994 a Janeiro de 2000.

## DOENTES E MÉTODOS

Foram elegíveis para quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético autólogo, doentes com carcinoma da mama, documentado por citologia ou histologia, com prognóstico reservado definido por: *a.* doença metastática mas com quimiossensibilidade demonstrada pela obtenção de resposta parcial ou completa com quimioterapia citotóxica administrada em doses convencionais; *b.* doença localmente avançada (estádios IIIA ou IIIB) com resposta à quimioterapia neoadjuvante; ou *c.* presença de quatro ou mais gânglios axilares positivos na peça de celulectomia axilar. Desde 1999, por dúvidas quanto à efi-

cácia desta modalidade terapêutica em doença metastatizada e por dados preliminares contraditórios no contexto de tratamento adjuvante, os critérios de elegibilidade foram muito restringidos limitando-se à inclusão de doentes com dez ou mais gânglios axilares positivos na peça de celulectomia axilar. Outros critérios de elegibilidade incluíram: idade inferior a 65 anos; funções cardíaca, pulmonar, renal e hepática adequadas, ausência de invasão medular documentada por histologia na altura da colheita do produto de suporte hematopoiético; e, colheita de pelo menos  $2 \times 10^6$  células CD34+/kg no produto de suporte hematopoiético autólogo (células progenitoras do sangue periférico - *peripheral blood progenitor cells*, PBPC - e/ou medula óssea). As doentes não eram incluídas na presença de metastatização no sistema nervoso central ou de incapacidade em fornecer consentimento informado.

Após avaliação pré-transplantação e colheita de produto de suporte hematopoiético, as doentes foram internadas na unidade de transplantação em quartos de isolamento com pressão positiva. A terapêutica de suporte incluiu a administração de produtos sanguíneos para manter hemoglobina superior a 8 g/dl e plaquetas superior a 10.000/ $\mu$ l (valores superiores se febre, discrasia hemorrágica ou factores de consumo plaquetário), factores de crescimento hematopoiético (G-CSF, na maioria dos doentes) até à recuperação de 500 neutrófilos/ $\mu$ l em dois dias consecutivos, antibioticoterapia empírica de largo espectro para neutropenia febril e morfina e/ou alimentação parentérica por mucosite grave. As doentes tiveram alta após recuperação hematopoiética (mais de 500 neutrófilos/ $\mu$ l sem factores de crescimento hematopoiético e ausência de necessidades transfusionais diárias) e resolução das toxicidades associadas à transplantação. A avaliação de resposta antitumoral foi efectuada a dia +90 e os doentes foram mantidos em *follow-up* para avaliação de toxicidades e determinação de duração de resposta e sobrevivência.

A colheita de dados foi efectuada prospectivamente por consulta dos processos clínicos e a análise estatística por análise de sobrevivência actuarial.

## RESULTADOS

### Características dos Doentes

Entre 24 de Junho de 1994 e 26 de Janeiro de 2000 foram transplantados 55 doentes, todos do sexo feminino, com uma mediana de idade de 42 anos (extremos 26-63). À data da análise em Outubro de 2002, a mediana de *follow-up* para doentes vivos era de 59 meses (extremos 29-80).

As características das doentes estão resumidas no quadro I. Cinquenta doentes tinham carcinoma ductal

Quadro I – Características dos Doentes

Número de Doentes		55
Subtipo histológico	Ductal	50
	Lobular	2
	Não-classificado	3
Estádio	IV	19
	II-III	36
Receptores Hormonais <sup>1</sup>	Positivo	38
	Negativo	9
	Desconhecido	8
Condicionamento <sup>2</sup>	CTCb	34
	PCT	16
	CT	4
	CEC	1

<sup>1</sup> Positivo – se receptores de estrogénio e/ou progesterona positivos

<sup>2</sup> CTCb - ciclofosfamida, tiotepa e carboplatina; PCT – paclitaxel, ciclofosfamida, tiotepa; CT - ciclofosfamida, tiotepa; CEC - ciclofosfamida, etoposido e carboplatina

invasivo, dois carcinoma lobular invasivo e três não tinham caracterização do subtipo histológico de carcinoma da mama. Trinta e oito tinham receptores de estrogénio e/ou progesterona positivos, nove tinham ambos receptores negativos e em oito o valor dos receptores era desconhecido. Dezanove doentes tinham doença metastática (estádio IV) e 36 tinham estádios II ou III. Dos 19 doentes em estágio IV, nove tinham metastatização visceral (cinco com envolvimento hepático), seis ganglionar isolada, dois óssea isolada e dois somente recidiva locoregional. Das 36 doentes transplantadas em estágio II ou III, 27 foram submetidas a cirurgia como primeira atitude terapêutica do carcinoma da mama enquanto as restantes nove doentes foram inicialmente tratadas com quimioterapia citotóxica neoadjuvante. A mediana do número de gânglios envolvidos na peça de celulectomia axilar entre as 27 doentes inicialmente submetidas a cirurgia foi de 13 (extremos 4 a 31), tendo somente quatro doentes menos de dez gânglios axilares positivos. Numa destas quatro doentes a peça de celulectomia axilar continha somente quatro gânglios axilares, todos com doença. Entre as nove doentes inicialmente tratadas com quimioterapia pré-operatória (quatro doentes com estágio IIIB, quatro com estágio IIIA e uma com estágio IIB) a mediana do número de gânglios axilares positivos foi de seis (extremos 0-26).

Regime de Condicionamento e Suporte Hematopoiético

Os regimes de condicionamento utilizados foram ciclofosfamida ( $6.000 \text{ mg/m}^2$ ), tiotepa ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) e carboplatina ( $800 \text{ mg/m}^2$ ) (CTCb) em 34 doentes; paclitaxel ( $135 \text{ a } 250 \text{ mg/m}^2$  em infusão de 24 horas), ciclofosfamida ( $6.000 \text{ mg/m}^2$ ), tiotepa ( $500 \text{ a } 800 \text{ mg/m}^2$ ) (PCT) em 16 doentes; ciclofosfamida ( $6.000 \text{ mg/m}^2$ ), tiotepa ( $800 \text{ mg/m}^2$ ) (CT) em quatro doentes e ciclofosfamida ( $5.000 \text{ mg/m}^2$ ), etoposido ( $1.200 \text{ mg/m}^2$ ) e carboplatina ( $1.500 \text{ mg/m}^2$ )

(CECar) num doente. O regime PCT foi administrado no contexto de um estudo de fase I, com avaliação farmacocinética, em doentes com estágio IV ou IIIB quimiossensível. O regime CT foi administrado em associação com ciclosporina A e  $\gamma$ -interferão para indução de doença do enxerto contra hospedeiro autóloga em doentes com estágio II ou III e quatro ou mais gânglios axilares envolvidos<sup>13</sup>.

Após administração do regime de condicionamento, os doentes receberam o produto de suporte hematopoiético autólogo previamente colhido e criopreservado. Quarenta e nove doentes receberam PBPC, quatro doentes PBPC e medula óssea e dois doentes exclusivamente medula óssea.

Ocorreram seis mortes tóxicas (11%). Três por toxicidade pulmonar (a dias +36, +47 e +52), com insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica, duas por doença veno-oclusiva hepática (a dias +17 e +26) e uma, em dia +4, na sequência de paragem cardio-respiratória durante a reinfusão de medula óssea. Só uma destas mortes ocorreu em doentes tratados com CTCb (a doente com paragem cardiorespiratória durante a reinfusão). A ocorrência de quatro casos de doença veno-oclusiva hepática, dois deles fatais, levou ao encerramento do estudo de fase I da associação de paclitaxel com ciclofosfamida e tiotepa devido à toxicidade hepática encontrada. Esta observação contrasta com dados preliminares reportados por outros grupos<sup>14</sup>. De igual modo, a toxicidade pulmonar inesperada encontrada em doentes condicionados com ciclofosfamida e tiotepa, associado à administração de ciclosporina A e  $\gamma$ -interferão pós-transplantação, levou ao encerramento deste estudo após a ocorrência de três mortes tóxicas. A toxicidade pulmonar encontrada neste estudo não fora reportada previamente (referência 12 e Kennedy M. J., comunicação oral).

### Sobrevivência

Nas 19 doentes transplantadas com doença metastática a mediana do tempo até à progressão (*time to progression*, TTP) foi de sete meses (Figura 1). Somente duas doentes (11%) se mantêm sem evidência de progressão de doença 49 e 77 meses após a transplantação, respectivamente. Ambas tinham metastatização ganglionar isolada, uma com gânglio supraclavicular e outra com gânglios supraclavicular e cervical. Seis das 19 doentes (32%) estão vivas com doença, com uma mediana de sobrevivência de 28 meses (Figura 2). Oito das nove doentes com metastatização visceral à data da transplantação e cinco de 10 doentes com metastatização extra-visceral faleceram (medianas de sobrevivência de 23 e 43 meses, respectivamente).

Das 36 doentes com carcinoma da mama em estágio II

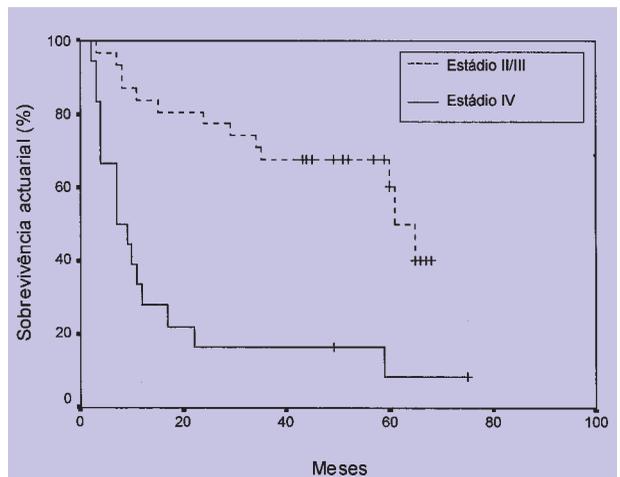


Fig. 1 – Tempo até à Progressão  
Curva de sobrevivência actuarial de tempo até à progressão de doentes transplantados com doença metastática (estádio IV, risco contínuo) ou com doença local com envolvimento ganglionar extenso (estádio II/III, tracejado)

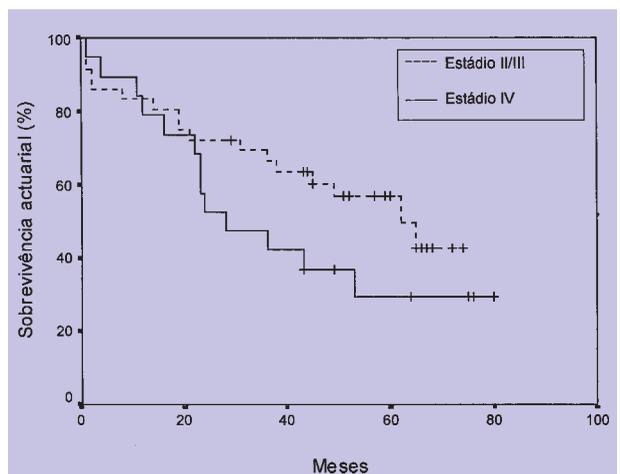


Fig. 2 – Sobrevivência  
Curva de sobrevivência actuarial de doentes transplantados com doença metastática (estádio IV, risco contínuo) ou com doença local com envolvimento ganglionar extenso (estádio II/III, tracejado)

ou III submetidas a quimioterapia intensiva com suporte hematopoiético autólogo, 19 (53%) encontram-se vivas. As restantes 17 faleceram por progressão da doença (dez doentes), morte tóxica associada à transplantação (cinco doentes) ou devido a segundas neoplasias (duas doentes). A mediana da sobrevivência global é de 62 meses (Figura 2). Das 31 doentes avaliáveis para determinação do tempo até à progressão (isto é, excluindo as cinco doentes falecidas de morte tóxica), 13 sofreram recorrência de cancro da mama. A mediana da sobrevivência sem recorrência é de 65 meses (intervalo de confiança de 95% - 58 a 72 meses) (Figura 1). Em dez doentes a recidiva de

cancro da mama ocorreu nos primeiros três anos após a transplantação, mas nas restantes três doentes ocorreu mais de cinco anos após este tratamento. Dez das 13 doentes com recidiva após a transplantação faleceram de cancro da mama. A mediana do tempo entre a detecção de recidiva e a morte foi de 7,5 meses, variando entre menos de um mês até 30 meses; as três restantes doentes estão vivas mas com doença 0, 7 e 13 meses após a detecção da recidiva.

O número de doentes incluídas nesta série é demasiado pequeno para permitir análise de subgrupos de doentes com factores de prognóstico diferentes. O único subgrupo com dimensão representativa é o de 23 doentes com dez ou mais gânglios axilares positivos na peça cirúrgica de tratamento inicial (mediana 15, extremos 10 a 31). Neste subgrupo de doentes, tratados com quimioterapia adjuvante em doses convencionais seguida de transplantação hematopoiética, dez doentes tiveram recidiva da doença, tendo nove delas falecido de cancro da mama. Uma outra doente faleceu de morte tóxica. A mediana da sobrevivência sem eventos (incluindo a doente com morte tóxica) é de 61 meses (intervalo de confiança de 95% - 54 a 68 meses) e a mediana da sobrevivência global ainda não foi atingida, sendo superior a 62 meses (Figura 3). A sobrevivência sem eventos cinco anos após a transplantação é de 57%.

Assim, excluindo as seis mortes tóxicas, 19 dos 21 óbitos ocorreram por progressão do carcinoma da mama. As

restantes mortes foram por leucemia mielóide aguda secundária (45 meses após transplantação) e por leucemia linfática crónica (50 meses após transplantação), em ambos os doentes sem evidência de recorrência de carcinoma da mama. Enquanto que a ocorrência de leucemia mielóide aguda é uma consequência provável do tratamento prévio por fármacos citotóxicos administrados a esta doente, não há relação causal entre o diagnóstico de leucemia linfática crónica e administração prévia de quimioterapia citotóxica.

## DISCUSSÃO

Ao ultrapassar a limitação da toxicidade medular, o uso de suporte hematopoiético permite aumentar a dose de quimioterapia administrada até se atingirem toxicidades extra-hematopoiéticas. Para alguns fármacos anti-neoplásicos esse aumento de dose é significativo. *In-vitro*, o aumento linear na dose de citostáticos administrados resulta num aumento exponencial do efeito anti-tumoral<sup>15</sup>. É este princípio farmacológico que suporta o estudo desta estratégia terapêutica em doentes com cancro.

Poucas áreas em oncologia médica têm gerado tanta polémica e controvérsia como o tratamento de doentes com carcinoma da mama com quimioterapia intensiva com suporte hematopoiético autólogo. Ao longo dos últimos dez anos a impressão predominante variou de um optimismo irrealista a um cepticismo irreduzível, devido a uma escassez de resultados de estudos prospectivos comparativos entre tratamento convencional e transplantação e à apresentação de resultados fraudulentos supostamente favoráveis à quimioterapia intensiva<sup>16</sup>. Contudo, o tratamento de doentes com carcinoma da mama com quimioterapia intensiva com suporte hematopoiético é um tratamento experimental que deve continuar a ser avaliado no contexto de ensaios científicos criteriosamente desenhados e realizados.

Até ao momento actual só estão publicados os resultados de um único estudo de frase III em doentes com carcinoma da mama metastatizado com resposta anti-tumoral à administração de quimioterapia em doses convencionais antes da transplantação<sup>10</sup>. Este estudo não mostrou qualquer vantagem para a intensificação com transplantação, em termos de sobrevivência sem progressão ou de sobrevivência global, em relação ao tratamento de manutenção com quimioterapia convencional com a associação CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoruracilo). Contudo, este estudo tem algumas limitações metodológicas, nomeadamente o facto de somente terem sido randomizados 199 das 310 doentes que responderam à quimioterapia convencional. Outros dois

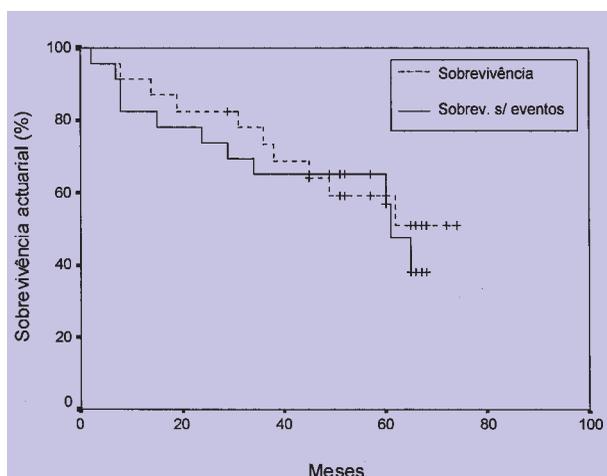


Fig. 3 – Sobrevivência Sem Eventos e Sobrevivência Global de Doentes com 10 ou mais Gânglios Axilares Positivos. Curva de sobrevivência actuarial de doentes inicialmente tratados por cirurgia e com 10 ou mais gânglios envolvidos por doença, seguido de administração de quimioterapia adjuvante e quimioterapia intensiva com suporte hematopoiético. São considerados eventos a recorrência de carcinoma da mama e as mortes tóxicas ou de outras causas.

estudos com desenho semelhante foram apresentados em reuniões científicas mas ainda não publicados, tendo ambos demonstrado um prolongamento do tempo até à progressão, mas não da sobrevivência global, com o tratamento com quimioterapia intensiva<sup>17,18</sup>. Também na série agora reportada não é evidente um impacto claro desta modalidade terapêutica em mulheres com doença metastática já que somente duas de 19 doentes, ambas com metastatização ganglionar exclusiva, se encontram vivas e sem progressão 49 e 77 meses após a transplantação. De igual modo não se documentou um impacto favorável na sobrevivência global, já que a mediana observada de 28 meses é a esperada para doentes com cancro da mama tratados com quimioterapia e/ou hormonoterapia em doses convencionais, após o aparecimento de metástases – cerca de 24 meses. Ainda está por determinar o impacto da intensificação com quimioterapia intensiva em mulheres com doença metastática de baixo volume tumoral (isto é, com remissões clínicas completas após administração de tratamento sistémico convencional ou sem evidência de doença após exereses de lesões metastáticas).

Estimulado pela obtenção duma percentagem elevada de remissões completas com quimioterapia intensiva em doentes com cancro da mama metastático, vários grupos estudaram esta estratégia terapêutica em mulheres com doença limitada à mama e gânglios axilares satélites mas com risco elevado de evolução para doença metastática apesar da administração de quimioterapia e hormonoterapia adjuvantes. Foram já apresentados ou publicados sete estudos<sup>11, 19-24</sup> de fase III comparando a eficácia do tratamento com quimioterapia adjuvante convencional com a quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético. Estes estudos diferem no número de doentes incluídos (desde menos de 100 a mais de 800), nos critérios de elegibilidade e até na própria estratégia terapêutica. No estudo escandinavo<sup>11</sup> a intensidade de dose de quimioterapia administrada foi claramente superior no braço dito de quimioterapia convencional em relação ao braço de transplantação, tendo mesmo resultado na ocorrência de seis leucemias agudas e três síndromes mielodisplásicas, todos no braço de tratamento *convencional*. Leucemias mielóides agudas e síndromes mielodisplásicas podem ocorrer como neoplasias secundárias dependentes da administração de doses cumulativas elevadas de fármacos alquilantes ou inibidores do enzima topoisomerase. Contudo, os dois estudos com inclusão de maior número de doentes mostram uma diminuição estatisticamente significativa do número de recorrências<sup>22</sup> ou um aumento da sobrevivência sem

recorrência e da sobrevivência global<sup>21</sup> no braço de quimioterapia intensiva, em relação ao braço de tratamento adjuvante convencional, embora com um recuo ainda curto (cinco e quatro anos, respectivamente).

Também na série do IPOFG, a mediana de sobrevivência sem recidiva de 65 meses parece ser superior ao habitualmente obtido com o tratamento combinado convencional em doentes de mau prognóstico determinado pelo elevado número de gânglios axilares positivos. De facto a observação de uma estimativa de sobrevivência sem recorrência cinco anos após a transplantação de 57% em doentes com dez ou mais gânglios axilares positivos na peça de dissecação axilar inicial, contrasta com valores inferiores a 30% em 842 doentes com características semelhantes incluídas na base de dados de cancro da mama de San Antonio (Texas, EUA)<sup>25</sup>. Surpreendente é a curta sobrevivência pós-recaída das doentes com estágio II e III que recidivaram após a transplantação – mediana de 7,5 meses. Tal facto, ilustrado na Figura 3, atesta a refractoriedade terapêutica de doentes que progridem após tratamento com quimioterapia intensiva com suporte hematopoiético.

A ocorrência de seis mortes tóxicas demonstra que a administração de quimioterapia intensiva com suporte hematopoiético é uma modalidade terapêutica com riscos, com morbilidade transitória marcada e com custos potencialmente elevados. Embora inesperadas<sup>13,14</sup>, cinco das seis mortes tóxicas ocorreram em doentes incluídos nos estudos da associação paclitaxel, ciclofosfamida, tiotepa e no estudo de administração de ciclofosfamida e tiotepa, seguida da indução de doença do enxerto contra hospedeiro autóloga com ciclosporina A e  $\gamma$ -interferão. Em contraste, a mortalidade tóxica observada em doentes condicionadas com a associação ciclofosfamida, tiotepa, carboplatina – CTCb -, uma das associações de quimioterapia intensiva mais frequentemente administrada a doentes com carcinoma da mama foi de 3% (1 em 34).

## CONCLUSÃO

Em conclusão, o tratamento de doentes com cancro da mama com quimioterapia intensiva com necessidade de suporte hematopoiético autóloga é um tratamento experimental que deve ser estudado em instituições dedicadas a esta área e no contexto de ensaios clínicos. A definição da sua utilidade terapêutica no tratamento do cancro da mama está dependente da análise de estudos clínicos ainda em curso e da maturação dos resultados preliminares já publicados de ensaios com um recuo ainda limitado.

**AGRADECIMENTOS**

Aos enfermeiros e enfermeiras da UCHI/UTM cuja excelência de cuidados técnicos e humanos permitiu a realização deste trabalho. Aos médicos, dentro e fora do IPOFG-CROL, que referenciaram as doentes para transplantação e asseguraram o seguimento e tratamento posterior de muitas delas.

**BIBLIOGRAFIA**

1. JEMAL A, THOMAS A, MURRAY T, THUN M: Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42
4. VAHDAT L, ANTMAN K: High- dose chemotherapy with autologous stem cell support for breast cancer. *Cur Opin Hematol* 1997; 4: 381- 9
5. NIETO Y, CHAMPLIN RE, WINGARD JR et al: Status of high-dose chemotherapy for breast cancer: a review. *Biol Blood Bone Marrow Transplantation* 2000; 6: 476-95
6. Baynes RD, Dansey RD, Klein JL et al: High- dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for breast cancer: past or future? *Semin Oncol* 2001; 28: 377-88
7. RODENHUIS S: High-dose chemotherapy in breast cancer – interpretation of the randomised trials. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 85-8
8. PETERS WP, ROSS M, VREDENBURGH JJ, et al: High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard- dose adjuvant therapy for high- risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1132-43
9. PETERS WP, BERRY D, VREDENBURGH JJ, et al: Five year follow- up of high- dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard- dose CAF for primary breast involving  $\geq 10$  axillary lymph nodes (Duke/CALGB 8782). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 317a;
10. STADTMAUER EA, O'NEIL A, GOLDSTEIN LJ, et al: Conventional- dose chemotherapy compared with high- dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem- cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1069-76
11. BERGH J, WIKLUND T, ERIKSTEIN B et al : Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow- supported high- dose chemotherapy as adjuvant treatment for high- risk breast cancer : a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1384-91
12. PETERS WP, ROSNER G, VREDENBURGH JJ, et al: A prospective randomised comparison of two doses of combination alkylating agents as consolidation after CAF in high- risk primary breast involving ten or more axillary lymph nodes: preliminary results of CALGB 9082/ SWOG 9114/NCIC- MA- 13. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 1a;
13. KENNEDY MJ, VOGELSANG GB, JONES RJ, et al: Phase I trail of  $\gamma$ - interferon to potentiate cyclosporine- induced graft-versus- host disease in women undergoing autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 249-57
14. ANAND K, SPARANO JA, GUCALP R et al: Phase I trial of high- dose paclitaxel plus cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin and autologous stem cell transplantation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 86a
15. SKIPPER HE, SCHABEL FMJR: Tumor cell heterogeneity: implications with respect to classification of cancer by chemotherapeutic effect. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 43
16. WEISS RB, GILL GG, HUDIS CA: An on- site audit of the South African trial of high- dose chemotherapy for metastatic breast cancer and associated publications. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2771-7
17. LOTZ JP, CURÉ H, JANVIER M, et al : High- dose chemotherapy with hematopoietic stem cells transplantation for metastatic breast cancer: results of the French protocol Pegase 04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 43a
18. CRUMP M, GLUCK S, STEWART D, et al: A randomised trial of high- dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell support compared to standard therapy in women with metastatic breast cancer: a NCIC Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 21a
19. RODENHUIS S, RICHEL DJ, VAN DER WALL E, et al: Randomised trial of high- dose chemotherapy and haemopoietic progenitor- cell support in operable breast cancer with extensive lymph- node involvement. *Lancet* 1998; 352: 515-21
20. HORTOBAGYI GN, BUZDAR AU, THERIAULT RL, et al: Randomised trial of high- dose chemotherapy and blood cell autografts for high- risk breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 225-33
21. RODENHUIS S, BONTENBAL L, BEEEX L, et al: Randomised phase III study of high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in operable breast cancer with 4 or more axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 74a
22. PETERS WP, ROSNER G, VREDENBURGH JJ, et al: Updated results of a prospective randomized comparison of two doses of combination alkylating agents as consolidation after CAF in high-risk primary breast involving ten or more axillary lymph nodes: preliminary results of CALGB 9082/ SWOG 9114/NCIC - MA - 13. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 21a
23. ROCHE HH, POUILLART P, MEYER N, et al: Adjuvant high- dose chemotherapy improves early outcome for high- risk (N>7) breast cancer patients: the Pegase 01 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 26a
24. GIANNI A, BONADONNA G: Five year results of the randomized clinical trial comparing standard versus high- dose myeloablative chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with >3 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 21a
25. CLARK GM: Prognostic and predictive factors, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds): *Diseases of the breast*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins; 2000; pp 489-514