

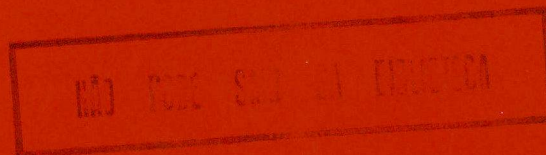
# Revista Brasileira de Cancerologia

ISS 0034-7116

Vol. 40  
Nº 4 *Ex A*  
Out./Nov./Dez.  
1994



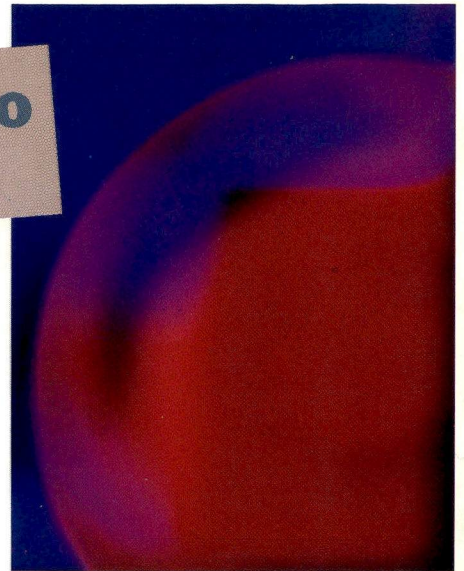
Órgão Oficial das Sociedades Brasileiras de:  
Cancerologia  
Oncologia Clínica  
Oncologia Pediátrica  
Cirurgia Oncológica  
Enfermagem Oncológica



Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer (INCa)  
Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)



O antileucêmico  
dos anos 90



# ZAVEDOS<sup>®</sup>

---

CLORIDRATO DE IDARUBICINA

- *Maior captação intra-celular*
- *Maior potência antitumoral*
- *Maior número de remissões completas após um ciclo*
- *Maior número de remissões completas totais*
- *Maior sobrevida*
- *Menor cardiotoxicidade*

## **Apresentações**

Zavedos **5mg**

Zavedos **10mg**

  
**Pharmacia**  
Farmitalia



NÃO PODE SER DA BIBLIOTECA

# Revista Brasileira de Cancerologia

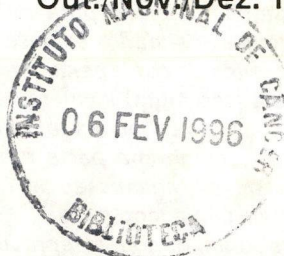
Filiada a  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



Vol. 40

Nº 4 *Ex. 1* Out./Nov./Dez. 1994

## Sumário



- 189 Editorial  
A quantas anda a oncologia brasileira?  
*Maria Inez Pordeus Gadelha*
- 191 Carcinoma avançado do colo do útero: tratamento inicial pela quimioterapia  
*Jurandyr Moreira de Andrade, Heitor Ricardo Cosiski Marana, Maria Angeles S.L. Velludo, Sérgio Bighetti*
- 197 Associação da videolaparoscopia e quimioterapia neoadjuvante no tratamento do carcinoma de ovário. Uma proposta terapêutica: relato de um caso  
*Carlos H. Barrios, Ernesto de Paula Guedes Neto, Jaqueline Silva Rebhahn, Maria Alice Duarte de Oliveira, Patrícia Monteggia, Alice Zelmanowicz, Juliano Sartori, Paulo Roberto Ott Fontes*
- 201 Estudo preliminar do estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer de mama do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGL - INCa  
*Paszternak T., Costa C.R.A., Villela A.C.O.*
- 207 Tratamento do mieloma múltiplo com VMCP: Revisão de 52 casos  
*Carlos Frederico Distéfano Pinto, Wagner Brant Moreira, Sebastião Cabral Filho, Eduardo Nascimento, Eugênio B. Lopes, Eduardo C. Brandão, João Augusto M. Teixeira, Maria do Carmo Vieira, Alexandre J. Fenelon Silva, Maria N. Alvares, Nedda Maria V. Novaes*
- 215 Avaliação da aderência da proposta de ensino em cancerologia na graduação pelas escolas de enfermagem do Brasil  
*Lucila Amaral Carneiro Vianna, Janine Schirmer*
- 219 Organização da assistência oncológica terciária no Estado de São Paulo: Onco-Rede  
*Luiz Carlos Zeferino, Fernando Medina da Cunha, Paulo Emílio Pinto, Humberto Torloni, Aurélio Julião de Castro Monteiro, Francisco Ricardo Gualda Coelho, Cármino Antônio de Souza*
- 223 Tratamento da leucemia linfoblástica do adulto: resultados do protocolo de alto risco do GBTL85 comparados retrospectivamente com um esquema convencional  
*Alexandre José Silva Fenelon, Carlos Frederico Distéfano Pinto, Wagner Brant Moreira, Sebastião Cabral Filho, Eduardo Carvalho Brandão, Eugênio Baumgratz Lopes, Maria do Carmo Lima Vieira, Maria Nunes Álvares, João Augusto Moreira Teixeira, Eduardo Nascimento, Nedda Maria Vasconcelos Novaes*
- 231 Atualização Científica - Partes I e II

## Revista Brasileira de Cancerologia

### DIREÇÃO GERAL

Marcos Moraes  
EDITOR CHEFE  
Luiz Eduardo Atalécio  
EDITOR ASSOCIADO  
Pedro Luiz Fernandes  
Jorge Wanderley

### CONSELHO EDITORIAL

Alfredo Guarischi (RJ)  
Ricardo Brentani (SP)  
Vivian Rumjanek (RJ)  
Eduardo Faerstein (RJ)  
Marcelo Gurgel (CE)  
Marcos Moraes (RJ)  
Jayme Marsillac (RJ)  
Jacob Kligerman (RJ)  
Rui Haddad (RJ)  
Renato Amaral (RS)  
Haroldo Juaçaba (CE)  
Luís Carlos Zeferino (SP)  
Nestor Piva (SE)  
Onofre de Castro (RJ)  
Maria Izabel S. Pinel (RJ)  
Sérgio Faria (SP)  
Paulo Novaes (SP)  
Luis Souhami (Canadá)  
Miguel Guizzardi (RJ)  
Arthur Katz (SP)  
Gilberto Schwartzmann (RS)  
Ademar Lopes (SP)  
Ernani Saltz (RJ)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Juvenal Oliveira Filho (SP)  
Sergio E. Allan (RJ)  
Herbert Praxedes (RJ)  
Sílvia Brandalise (SP)  
Sergio Petrilli (SP)  
João Paulo Matushita (MG)  
Waldir Pereira (RS)

SBOC: Sergio Lago (RS)  
SBCO: Odilon Souza Filho (RJ)  
RADIOTERAPIA: José Waldemar Petitto (SP)  
SOBOPE: Vicente Odone Filho (SP)  
Soc. Bras. Patologia Cervical Uterina e Colposcopia: Waldemar Rivoire (RJ)

### JORNALISTA RESPONSÁVEL

Ana Maria Funke

### SECRETÁRIA

Pilar Schlaepfer Prado

**Ministério da Saúde**  
**INCa - Pro-Onco**

### PROJETO GRÁFICO E PRODUÇÃO

CIDADE - Editora Científica Ltda.

Rua México, 90 - 2º andar - sala 201  
20031 - Rio de Janeiro - RJ  
Tels.: 240-4578, 240-4728, 262-4764  
Telefax.: 262-5462

### IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Editora Gráfica Serrana Ltda.

Petrópolis - RJ - Tel.: (0242)42-0055



A *Revista Brasileira de Cancerologia* (ISSN 0034-7116) é uma publicação do Instituto Nacional de Câncer/Pro-Onco/Ministério da Saúde. É editado um volume anual dividido em quatro números. Impresso no Brasil.

**Endereço editorial:**

Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)  
Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar  
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ  
Tels.: 253-1686 - 263-8565  
Fax.: 263-8297

**Informações sobre o direito de cópia (copyright).** *É condição, para efeitos da publicação, que os manuscritos enviados a esta revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia sejam transferidos à revista, desde que aceito para publicação. Os direitos de cópia (copyright) incluem os direitos exclusivos, para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer outra forma, sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (copyright).*

*Outras revistas científicas e as publicações de sumários podem reproduzir os resumos dos artigos publicados sem autorização prévia.*

*Os autores são os responsáveis exclusivos pelas opiniões expressas nos trabalhos assinados. A menção de companhias ou empresas específicas ou de certos produtos manufaturados não implica sua recomendação ou endosso pelos editores.*

A *Revista Brasileira de Cancerologia* (Rev. Bras. Cancerol.) está indexada no Index Médico Latino-Americano - ISSN - 0034-7116.

*Revista Brasileira de Cancerologia*  
© 1987 Instituto Nacional de Câncer



## Editorial

# A quantas anda a oncologia brasileira?

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA<sup>1</sup>

A velocidade acelerada do desenvolvimento científico-tecnológico tem dificultado a apreciação adequada da incorporação de conceitos e do consumo quase que obrigatório de produtos, tendo-se em vista a ansiedade, criada por pressão mercadológica, que leva a essas incorporação e consumo. Tampouco ela tem permitido a avaliação adequada da utilidade e eficácia desse modelo, de tão vertiginosamente que se dá a substituição ou, como tem ocorrido ultimamente, a simples modificação de produtos incorporados e consumidos. *A posteriori* é que se vê no quanto esse processo pode resultar de ineficácia, desperdício e aceleração de custos.

Os custos em Oncologia aumentam 60% por lustro, o que tem levado países e governos a adotarem políticas diversas, cujo ponto comum é a busca de resultados, inclusive os medidos por anos de vida ganhos. Nos EUA, tem-se procurado qualificar e avaliar os procedimentos; já na Inglaterra, o plano denominado Health of the Nation priorizou os cânceres do colo uterino, mama, pulmão e pele-melanoma, traçando metas específicas para a diminuição da sua incidência e mortalidade até 2020. O conceito de "qualidade de vida", freqüentemente utilizado como justificativa para a indicação de procedimentos, tem sido revisto e ressaltado o seu significado cultural, variável entre os povos e até mesmo dentro de um mesmo povo, sugerindo-se estabelecer os seus critérios, nacional e regionalmente, já que não se pode copiar satisfatoriamente os definidos em outros países.

Os avanços verificados na Oncologia fizeram-se com base no método científico e na avaliação de resultados, sendo exemplos a validade do exame colpocitológico para o controle do câncer cérvico-uterino; a teoria da cinética celular e o estabelecimento da poliquimioterapia; a eficácia do MOPP no tratamento da Doença de Hodgkin (DeVita) e da quimioterapia de tumores testiculares (Einhorn) e de bexiga; o desenvolvimento de drogas que revolucionaram a história da Quimioterapia, como o fizeram a adriamicina e a cisplatina; o tratamento das leucemias agudas da infância; o tratamento de tumores sólidos da infância e adolescência; e o enfoque sistêmico do tratamento do câncer mamário (Bonadonna).

Muitos dos avanços obtidos foram resultado de parceria estabelecida entre serviços de Oncologia que se organizaram também para procederem à investigação científica e a Indústria Farmacêutica, cujo apoio não só se dá pelo financiamento da pesquisa propriamente dita, mas também pela divulgação dos seus resultados.

E somente a investigação científica pode determinar que relação se deve estabelecer entre resposta ao tratamento e eficácia do tratamento. Como considerar finalidade do tratamento uma resposta objetiva transitória, mesmo que completa? Como considerar finalidade do tratamento uma resposta transitória de um tumor sem que seja possível consolidar essa resposta? E, mesmo que haja consolidação, como considerar finalidade do tratamento uma resposta igualmente transitória, em troca de uma mesma sobrevida, nem sempre com a mesma qualidade, certamente verificada também na ausência do tratamento?

No Brasil, os dados existentes não são facilmente disponíveis. Com raras exceções, como o é, por exemplo, o caso da Oncologia Pediátrica, os resultados da maior parte dos tratamentos são desconhecidos, deixando-se de formar, com isso, um corpo de conhecimento oncológico nacional. A falta desse conhecimento, de condutas definidas e da formação de grupos cooperativos favorecem a dependência intelectual e tecnológica, que, por sua vez, levam à utilização e abandono de esquemas e métodos terapêuticos à mesma velocidade vertiginosa com que são divulgados. Frustra-se o oncologista brasi-

<sup>1</sup>Médica Oncologista do Hospital Naval "Marcílio Dias" e do Instituto Nacional de Câncer.



leiro por sequer repetir as respostas obtidas pelos colegas estrangeiros, esquecendo-se de que tratamentos iguais aplicados a pacientes diferentes variam em resultados, que os pacientes devem ser incluídos em diferentes subgrupos de fatores prognósticos, e que a avaliação e divulgação dos resultados que se obtiver, bons ou maus, promoveria a evolução da Oncologia brasileira.

No extenso e futurístico campo da Oncologia, a simples disponibilidade de produtos e procedimentos não implica bom desempenho, especialmente se eles não forem bem utilizados e se a sua utilização não for adequadamente avaliada. Urge que a Oncologia brasileira busque continuamente integrar-se com as diversas outras especialidades médicas, para que progressivamente se obtenham diagnósticos de câncer em fases menos avançadas; criar protocolos de estadiamento e tratamento dos cânceres prevalentes no País; melhorar os protocolos importados, de modo a torná-los consonantes com as realidade e necessidade nacionais; padronizar e aplicar condutas por um tempo mínimo necessário à avaliação da sua validade; promover o intercâmbio institucional; formar grupos cooperativos, que agilizem a investigação e a coleta de resultados; e avaliar e divulgar adequadamente esses resultados, procurando melhorá-los constantemente.

Incita-se, assim, a Oncologia brasileira a utilizar todo o seu potencial para produzir, aplicar e exportar idéias e soluções, no processo incessante que a Medicina utiliza para vencer os seus desafios.



## Carcinoma avançado do colo do útero: tratamento inicial pela quimioterapia

JURANDYR MOREIRA DE ANDRADE<sup>1</sup>, HEITOR RICARDO COSISKI MARANA<sup>2</sup>, MARIA ANGELES S. L. VELLUDO<sup>3</sup>, SÉRGIO BIGHETTI<sup>4</sup>

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

### Resumo

*Utilizamos a quimioterapia como tratamento inicial do carcinoma avançado do colo do útero em 40 pacientes, nos estádios IIa, IIb e IIIb a fim de aumentar a eficácia da radioterapia e torná-los operáveis. As drogas utilizadas foram cisplatina (80-100 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) e bleomicina (15 mg/ciclo), seguidas de radioterapia e cirurgia quando localmente possível. Foram operadas 21 pacientes (12 Wertheim-Meigs e nove pan-histerectomias). Em oito peças cirúrgicas (21,7%) não foi encontrada neoplasia residual. Quanto aos gânglios pélvicos, 83,3% dos casos submetidos a linfadenectomia não apresentavam metástases. Dos tumores operáveis, 85,7% eram exofíticos e três endofíticos (19,3%) e entre estes últimos houve dois óbitos e uma recidiva em cúpula vaginal. Nós concluímos que a associação da quimioterapia à radioterapia é efetiva em tornar operável mais da metade dos casos de tumores avançados do colo do útero. Os tumores exofíticos relacionam-se com melhor prognóstico em termos de resposta clínica e sobrevida livre de doença, e que possivelmente a quimioterapia diminui a porcentagem de pacientes com gânglios pélvicos metastáticos.*

**Unitermos:** quimioterapia e carcinoma do colo do útero; carcinoma do colo do útero; carcinoma avançado do colo do útero; tratamento neoadjuvante

### Introdução

O câncer invasor do colo do útero é uma das causas de morte mais freqüentes na população feminina da América Latina e Caribe. No Brasil, as taxas anuais de incidência do câncer cérvico-uterino estão em torno de 100/100.000 mulheres. São mulheres jovens, que se encontram na fase mais ativa de suas vidas e são em grande parte proveniente de nível sócio-econômico baixo, o que vem agravar ainda mais o problema social [1].

Os casos avançados de carcinoma do colo uterino totalizam em torno de 50% das pacientes [2], e no Brasil equivalem em 23,7% dos cânceres femininos [3]. A necessidade de internação e terapêutica armada requer grande empenho dos profissionais de saúde e altos custos.

O tratamento exclusivo pela radioterapia, único recurso para os casos não operáveis, tem apresentado resultados pobres, com taxas de sobrevida de 41% aos oito anos e índices de complicações de até 25,5% [4].

Os resultados pioneiros favoráveis apresentados por Friedlander [5] para a quimioterapia neoadjuvante foram posteriormente confirmados por outros autores [6, 7, 8, 9].

As finalidades da quimioterapia neoadjuvante são: aumentar a eficácia da radioterapia por diminuição do volume e extensão tumorais, e melhora do nível de oxigenação [2]; tornar possível a cirurgia com finalidade curativa e também tratar a patologia extrapélvica fora dos campos de irradiação, com menor taxa de complicações [10].

Em nosso serviço, desde julho de 1989, desenvolvemos protocolo de tratamento para carcinoma avançado do colo uterino, que inclui quimioterapia seguida de radioterapia e ainda cirurgia quando localmente possível.

Este trabalho é a análise prospectiva dos resultados deste protocolo quanto à resposta locoregional imediata à quimioterapia neoadjuvante e intervalo livre de doença.

<sup>1</sup>Professor Doutor; <sup>2</sup>Pós-Graduando; <sup>3</sup>Professora Doutora; <sup>4</sup>Professor Associado. Endereço do autor para correspondência: Avenida Bandeirantes, 1000 - Ribeirão Preto - SP - CEP 14049-900



## Material e Métodos

### Critérios de inclusão

Entre julho de 1989 e julho de 1993 foram admitidos no estudo 40 casos de carcinoma do colo uterino, localmente avançado sem tratamento prévio. As características clínicas do grupo estão expressas na Tabela 1. A confirmação diagnóstica foi feita por biópsia prévia do tumor, resultando em 31 carcinomas epidermóides (incluindo dois carcinomas de grandes células e um de pequenas células); nove adenocarcinomas (sendo três do tipo "glassy cells"). Quanto à diferenciação, 10 eram bem diferenciados, 22 moderadamente e oito pouco diferenciados. O estadiamento seguiu regras da FIGO de 1988, utilizando exame clínico (consenso de pelo menos dois profissionais da área na mesma consulta), cistoscopia, retossigmoidoscopia e urografia excretora. Casos excepcionais foram submetidos a tomografia computadorizada [12] ou ultra-sonografia transretal para seguimento da resposta ao tratamento.

**Tabela 1.** Características clínicas e distribuição por estádios.

• Média de idade (anos)	46,25
Variação	27-63
• Estadiamento FIGO	
IIa	4
IIb	22
IIIb	14

Foram excluídos desse protocolo os casos em que houvesse idade avançada, doença terminal, função renal comprometida ou as que se apresentassem com índice de desempenho funcional (performance status) maior que 2 da escala de Oken e cols., 1982.

### Regime de tratamento

As drogas utilizadas no tratamento foram a bleomicina na dose de 15 mg/ciclo, seguida da infusão de cisplatina na dose de 80 ou 100 mg/m<sup>2</sup>/ciclo divididos em dois dias. Os ciclos foram repetidos a cada 28 dias, num total de três ciclos. Previamente a cada ciclo era feita avaliação hematológica com contagem de glóbulos brancos (> 4.000/mm<sup>3</sup>), hemoglobina (> 10 mg%) e plaquetas (> 130.000/mm<sup>3</sup>); função hepática (bilirrubinas totais e frações, TGO e TGP) e função renal (creatinina e *clearance* de creatinina). Fazia-se hidratação prévia com solução salina isotônica e indução da diurese (> 120 ml/H) durante a infusão de cisplatina utilizando solução de manitol a 20% e diuréticos furosemídicos. Como antiemético usava-se

metoclopramida e lorazepam, mantendo-se a prescrição por cinco dias após o término de cada ciclo.

Trinta e duas pacientes completaram três ciclos de QT, seis pacientes completaram dois ciclos e dois pacientes um único ciclo de QT. Houve três desistências, sendo que uma, com alteração da função renal, foi excluída do programa. Um total de 109 ciclos de QT foi realizado (média de 2,7/paciente).

Após três semanas do último ciclo de QT iniciava-se a radioterapia externa com acelerado linear de 12 MeV, utilizando técnica de dois campos opostos, com limite superior na junção L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> e área de 15 x 15 cm. A dose era de 200 cGy/dia num total de 5.000 cGy, após o que seguia-se a césio-moldagem, chegando a 4.000 cGy no ponto A.

Na avaliação clínica pós-radioterapia eram verificadas as condições de operabilidade e o tipo de cirurgia adequada, a qual era executada imediatamente após o fim da césio-moldagem ou seis semanas mais tarde, visando diminuir a morbidade cirúrgica.

Das 40 pacientes, 21 tornaram-se operáveis, sendo submetidas a 12 cirurgias de Wertheim-Meigs e nove pan-histerectomias. Destas, 18 apresentaram tumores exofíticos (85,7%) e apenas três, tumores endofíticos (14,3%).

**Tabela 2.** Classificação das respostas à quimioterapia (ver critérios em "Avaliações da Resposta").

Boa resposta	21	(56,8%)
Estabilização	12	(32,4%)
Progressão	4	(10,8%)
Total	37	(100%)

\*Obs: três desistências.

### Avaliação da resposta

A resposta local foi monitorizada clinicamente sempre pelo mesmo observador durante o tratamento, com ênfase na avaliação de parâmetros e extensão vaginal. Em alguns casos (60%) foi possível a avaliação do volume pela ultra-sonografia.

As respostas foram classificadas como completa (RC), na ausência de neoplasia confirmada histologicamente, resposta parcial (RP) quando houve regressão maior que 50%, tornando-se operável; sem alterações (SR), quando não houve resposta, ou ocorreu progressão tumoral, estes últimos considerados como falha terapêutica. Na avaliação apenas da resposta à quimioterapia consideramos boa resposta a conversão para operável.



## Resultados

O seguimento dessas pacientes tem em média 22 meses, variando de 5 a 36 meses pós-QT.

As complicações resultantes da terapêutica completa (QT + RT + CIR) são vistas na Tabela 3, onde não estão representados os tumores primariamente endofíticos que apresentaram uma recidiva em cúpula, com 14 meses de seguimento, que foi criocauterizada, e dois óbitos com 17 e 19 meses.

**Tabela 3.** Complicações da terapêutica associada (QT + RT + CIR).

Sem complicações	13	72,3%
Estenose ureteral	2	11,2
Estenose vaginal	1	5,5
Fístula véscico-vaginal	1	5,5
Hérnia incisional	1	5,5

O resultado da análise histopatológica das peças cirúrgicas está na Tabela 4. Não havia neoplasia em oito casos. Nos 13 casos com tumor residual havia margem livre de doença.

**Tabela 4.** Resultados da terapêutica associada em 21 casos operados (estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas).

• Peças cirúrgicas	(n = 21)	
Ausência de neoplasia	8	(38,1%)
Com neoplasia residual	13	(61,9%)
• Gânglios pélvicos	(n = 12)	
Ausência de neoplasia	10	(83,3%)
Com neoplasia residual	2	(16,7%)

## Discussão

A despeito dos programas de prevenção e detecção precoce dos carcinomas do colo do útero, através de colpocitologia e colposcopia, a incidência desta patologia se mantém elevada nos países em desenvolvimento, atingindo cifras de 100/100.000 mulheres [1]. Na metade dessas pacientes o carcinoma do colo se apresenta clinicamente avançado [2], atingindo no Brasil valores de 23,7% de todos os cânceres femininos [3]. As pacientes acometidas dessa patologia são geralmente jovens, em idade reprodutiva e produtivas, provenientes de classes sociais inferiores, caracterizando, assim, grave problema social, econômico e de saúde pública.

Os tratamentos rotineiramente utilizados são a cirurgia, quando possível de ser executada, ou radioterapia, e dados da FIGO [88] mostram que considerando estágio por estágio o prognóstico das pacientes com câncer de colo não melhorou nas últimas décadas [11].

A radioterapia é efetiva no tratamento local em torno de 41% dos casos, mas não cumpre o papel de esterilizar possíveis metástases fora do campo de aplicação, e em casos avançados, onde o paramétrio é envolvido bilateralmente até o plano ósseo, sua efetividade cai a apenas 15%. Secundariamente a esse tipo de terapêutica decorrem complicações como estenose vaginal (22,5%), proctites (21,5%), cistites (13,5%) e fístulas 4%, que agravam a qualidade de vida [4].

Nesse universo representado pelo grave problema social, econômico e de saúde pública que representa o carcinoma avançado do colo uterino, e da pequena efetividade da terapêutica disponível, iniciaram os trabalhos pioneiros de Friedlander (1983), com emprego de quimioterapia neoadjuvante desta patologia, já que bons resultados estavam sendo relatados com quimioterapia neoadjuvante em outros tumores sólidos: sarcoma osteogênico [14]; carcinoma de cabeça e pescoço [15]; câncer de mama [16] e carcinoma de esôfago [17].

Os esquemas de quimioterapia empregados com bons resultados utilizaram como droga base a cisplatina associada a uma outra droga; já que a cisplatina isoladamente não produziu bons resultados [2, 6, 7, 8, 9] e a utilização de mais de uma droga associada não melhora a resposta [7], encarecendo a terapêutica. O esquema de dose ótima da cisplatina foi estabelecido por Bonomi (1985), com 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo. E a utilização da bleomicina como droga associada foi introduzida por Bloch et al. (1984) e Daghestani et al. (1983).

Os nossos resultados sugerem que a utilização desse esquema terapêutico quimioterápico para pacientes com carcinoma avançado do colo do útero é vantajoso. As taxas de boa resposta clínica (56,8%) e histopatológica completa (oito em 37 pacientes, 21,7%) indicam sua eficiência. Estes resultados estão em concordância com a literatura, que apresenta resultados variando de 32 a 82% e de 8 a 33%, respectivamente [10].

A quimioterapia tornou operável (56,8%) do grupo, sendo a maioria tumores primariamente exofíticos (85,7%). Os tumores endofíticos, a par de terem pior resposta, mostraram recidivas precoces, em todas as pacientes, levando ao óbito duas das três pacientes desse grupo.

A avaliação linfonodal pôde ser feita em 12 das 21 pacientes operadas, as quais foram submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs, onde encontramos uma positividade de apenas 16,7%, bem abaixo do esperado para os estádios avançados (IIa, IIb e IIIb) que varia de 43 a 100% [21]. Como a avaliação linfonodal tem uma relação estreita com prognóstico do colo [8] e a quimioterapia parece diminuir a positividade desses linfonodos, talvez possamos contar com intervalo livre de doença e sobrevida melhores nas pacientes que respondem à QT. Um seguimento mais longo e novos estudos são necessários para confirmar essa hipótese. Russel et al.



com um grupo de 25 pacientes portadores de carcinoma do colo do útero, tratados com radioterapia e cirurgia, apresentou um seguimento variando de 10 a 120 meses, nas quais as recidivas tumorais ocorreram todas entre um e sete meses, com média de quatro meses. Essa observação dá suporte à validade de resultados obtidos com curto período de seguimento, como o nosso, de 22 meses em média.

Apesar de 13 pacientes apresentarem tumor residual na peça, as margens da ressecção cirúrgica eram livres de doença e nenhuma terapêutica complementar foi necessária. Houve apenas uma recidiva local que foi tratada com criocauterização. Dados semelhantes de Russel et al., onde obtiveram três recidivas em oito pacientes, nessa mesma condição, reforçam o bom significado prognóstico deste achado histológico.

Acreditamos que a complementação cirúrgica é fundamental para as pacientes com carcinoma de colo avançado, tratados inicialmente com a quimioterapia. Souhami e cols. (1991) observaram apenas 21% de sobrevida aos três anos, em um grupo de pacientes no estágio IIIb tratadas com químico e radioterapia, enquanto autores que incluíram a cirurgia no tratamento obtêm taxas melhores, como Panici et al. (1988), que alcançaram 43% das pacientes livres de doença nos estádios III e IV.

A repopulação tumoral por clones celulares de crescimento rápido, descrita nos carcinomas de próstata e de cabeça e pescoço, inicia-se por volta da quarta semana da radioterapia [23]. Como resultado da morte das células sensíveis, linhagens resistentes, até então não dominantes, proliferam e tornam a neoplasia de difícil controle clínico. Este problema pode ser minorado pela quimioterapia que, juntamente com a cirurgia, parece ser responsável pelas melhores taxas de sobrevida e intervalo livre de doença [24].

Concluimos que a associação da quimioterapia à radioterapia é efetiva em tornar operável mais da metade dos casos de tumores do colo uterino localmente avançado. Os tumores exofíticos relacionam-se com melhor prognóstico em termos de resposta ao tratamento e sobrevida livre de doença, e que possivelmente a quimioterapia melhora os índices de gânglios pélvicos sem metástase.

### Summary

*A new approach to the treatment of advanced cervical carcinoma was utilized in order to make patients operable. Forty patients in stages IIa, IIb and IIIb of the disease were initially treated with chemotherapy (cisplatinum 80-100/m<sup>2</sup>/cycle and bleomycin 15 mg/cycle) followed by radiotherapy. After combined treatment, 21 patients could be operated upon (12 Wertheim Meigs and nine pan-hysterectomies), without further complications. 85.7% of the operated tumors were exophytic, and only 19.3% endophytic. No residual tumors were found in eight patients (21.7% of the cases). Samples*

*obtained by pelvic lymphadenectomy revealed a low percentage of nodular metastasis (16.7%). Two patients who died and one who had a recurrence on the vaginal fornix were from the endophytic group. We conclude that combined chemotherapy and radiotherapy were effective in rendering more than half the patients susceptible to surgery. Exophytic tumors had the best prognosis in terms of clinical response and disease-free survival. Chemotherapy probably reduced the percentage of pelvic node metastasis.*

**Key words:** *chemotherapy and carcinoma of the cervix; carcinoma of the cervix; advanced carcinoma of the cervix; neoadjuvant treatment*

### Referências Bibliográficas

1. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Manual de Normas e Procedimentos para Controle do Câncer Cérvico-uterino 1985; O.P.A. n° 6 pp. 9-14.
2. SOUHAMI L, GIL RA, ALLAN SE et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage III-b carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970-977.
3. BRUMINI R. Câncer Brasil, Dados Histopatológicos, Rio de Janeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982.
4. SOUHAMI L, MELO JAC, PAREJA G. The treatment of stage III carcinoma of the uterine cervix with telecobalt irradiation. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 262-267.
5. FRIEDLANDER ML, KEYE SB, SULLIVAN A et al. Cervical carcinoma: A drug responsive tumor - experience with combined cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Therapy Gynecol Oncol* 1983; 16: 275-281.
6. KIM DS, MOON H, HWANG YY, CHO SH. Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib, IIa, and IIb with Bulkey tumor. *Gynecol Oncol* 1988; 29(3): 321-332.
7. KUCHNLE H, MEERPOHL HG, EIERMANN W, ACHTERRATH W. Neoadjuvant therapy for cervical cancer. *Sem Oncol* 1992; 19 (suppl.) 1: 94-98.
8. PANICI PB, SCAMBIA G, GREGGI S, DI ROBERTO P, BAIOCCHI G, MANCUSO S. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical carcinoma. A pilot study. *Obstet Gynecol* 1988; 71(3): 344-348.
9. RUSTIN GJS, NEWLANDS ES, SOUTHGATT BM, SINGER A. Cisplatin, vincristine, methotrexate and bleomycin (POMB) as initial or palliative chemotherapy for carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 1204-1211.
10. JONES WB. New approaches to high-risk cervical cancer. *Advanced. Cervical Cancer. Cancer* 1993; 71 (Suppl.): 1451-1459.
11. INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS. Report on the results of treatment in gynecological cancer. FIGO 1988; 20: 29-71.
12. VERA R. Reflections on the management of cancer cervix in developing countries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 953-955.
13. OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, HORTON J, DAVIS TE, McFADDEN ET, CARBONE PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
14. ROSENG, CAPARROS, HUVOS AG, KOSLOFF C, NIREMBERG A, CACUIO A et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based



- on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1987; 49: 1122-1230.
15. VICK W, WALSH JW, WHEELLOCK JB, BRUMER WH. CT of the normal and abnormal parametria in cervical cancer. *Am J Roentgen* 1984; 143: 597-603.
  16. BONADONNA G, VALAGUSSA P, ROSSI A, TANCINI G, BRAMBELLA C, ZAMBETTI M et al. (1985). Ten years experience with CMF based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 95-115.
  17. KELSEN DP, MINSKEY B, SMITH M, BEITHER J, NIEDJWLECKI D, CHAPMAN D et al. Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *Clin Oncol* 1990; 8: 1352-1361.
  18. BONOMI P, BLESSING JA, STEHMAN FB, DISAIA PJ, WALTON L, MAJOR FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecological Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079-1085.
  19. BLOCH B, NELCP, KRIELA, ATADJ, GOLBERG G. Combination chemotherapy with cisplatin and bleomycin in advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 891-893.
  20. DAGHESTANI AN, HAKES TB, LYNCH G, LEWIS JL Jr. Cervix carcinoma treatment with combination cisplatin and bleomycin. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 334-339.
  21. SOUEN JS. Câncer do colo uterino. Tratamento e prognóstico. In: Halbe H. 1ª ed. *Tratado de Ginecologia*. Halbe H 1989: 1526-1531.
  22. RUSSEL AH, BURT AR, EK M et al. Adjunctive hysterectomy following radiation therapy for bulky carcinoma of the uterine cervix: prognostic implications of tumor persistence. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 200-225.
  23. WHEELER JA, ZAGARS GK, AYALA AG. Dedifferentiation of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Cancer* 1993; 71: 3783-3787.
  24. VOKES EE, SCHILSKY RL, WEICHSELBAUM RR, KOZLOFF MF, PANJE WR. Induction chemotherapy with cisplatin fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 241-247.



## **Novidade na radiofarmácia**

Uma alternativa prática e viável adotada pelo Instituto Nacional de Câncer - INCA, que vem sendo desenvolvido de maneira pioneira no Estado do Rio de Janeiro desde 1986 pelo Serviço de Radiofarmácia chefiado pelo químico José Eduardo Queiroz de Souza, é a preparação de diferentes fármacos para marcação com tecnécio-99m e de gel produto utilizado nos procedimentos de ultra-sonografia. Esta opção vem contribuindo para reduzir o custo final do exame de Medicina Nuclear e ultra-sonografia, uma vez que os produtos necessários a esses procedimentos médicos não precisam ser adquiridos no mercado pelo INCA.

Apesar de atender preferencialmente às necessidades das unidades do INCA, o Serviço de Radiofarmácia também fornece produtos hospitalares de maneira rotineira para outras instituições públicas e diversos serviços privados, intermediado pela Fundação Ary Frauzino para Pesquisa e Controle do Câncer.

SOCIEDADE BENEFICENTE SÃO CAMILO

### **INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER**

HOSPITAL "PROF. DR. JOÃO SAMPAIO GOES JÚNIOR"

CENTRO DE ESTUDOS "PROF. JOÃO SAMPAIO GOES JÚNIOR"

Av. Alcântara Machado, 2576 - CEP. 03102 - fone: 291-6988 ramal 34

Reconhecido de Utilidade Pública Federal - Decreto nº 95.025/87

Estadual - Decreto nº 9.880/77 - Municipal nº 14.747/77

Colposcopia - estágio

Curriculum até 30/05/95

2º Semestre/95

Duração: 6 meses - 2 períodos por semana

Prova de seleção: 09.06.95 - 8 horas

Início: 03.07.95

Término: 15.12.95

Maiores informações poderão ser obtidas através do telefone 91-5107 - Centro de Estudos.



# Associação da Videolaparoscopia e Quimioterapia Neoadjuvante no Tratamento do Carcinoma de Ovário. Uma Proposta Terapêutica: Relato de um Caso

CARLOS H. BARRIOS<sup>1</sup>, ERNESTO DE PAULA GUEDES NETO<sup>2</sup>, JAQUELINE SILVA REBHAHN<sup>3</sup>, MARIA ALICE DUARTE DE OLIVEIRA<sup>3</sup>, PATRÍCIA MONTEGGIA<sup>4</sup>, ALICE ZELMANOWICZ<sup>5</sup>, JULIANO SARTORI<sup>5</sup>, PAULO ROBERTO OTT FONTES<sup>6</sup>

Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas - PUCRS

## Resumo

*O presente artigo constitui-se do relato de caso de uma paciente portadora de carcinoma de ovário estágio III (FIGO), que foi submetida à videolaparoscopia como primeira etapa do tratamento. Em virtude da dificuldade da realização de uma citorredução adequada, optou-se por quimioterapia neoadjuvante, seguida pela cirurgia citoredutora. Os autores apresentam os resultados obtidos, bem como a revisão bibliográfica sobre o assunto.*

**Unitermos:** carcinoma de ovário; videolaparoscopia

## Introdução

O uso da laparoscopia no "second-look" na avaliação da resposta terapêutica do carcinoma de ovário mostrou-se como método seguro, prático e de baixa morbidade. Vários estudos já foram publicados na literatura e parece que seu papel no reestadiamento da doença já está definido [1-5].

Com o advento da videolaparoscopia (VLP), tornou-se possível a utilização de métodos menos cruentos na avaliação ou estadiamento cirúrgico do carcinoma de ovário. Por intermédio desta nova técnica, torna-se possível uma adequada avaliação de toda a cavidade peritoneal, também visualizando metástases que nem sempre são detectadas mediante outras técnicas diagnósticas de imagem. Também possibilita o registro, através de fitas de vídeo-cassete, das alterações encontradas e a realização de biópsias dirigidas.

No presente relato de caso, procuramos salientar um possível novo esquema terapêutico para os estádios III e IV da neoplasia de ovário, que inclui a video-

laparoscopia como método de estadiamento cirúrgico, seguido da quimioterapia neoadjuvante com o uso da cisplatina associada à ciclosfosfamida.

## Relato de caso

E.S.M., 39 anos, feminina, branca, II gestações. Em fevereiro de 1993 apresentava emagrecimento e aumentado volume abdominal. No exame físico diagnosticou-se ascite e massa anexial à esquerda. Confirmada pela ultra-sonografia, a qual identificou a presença de ascite e lesão sólida em anexo esquerdo com aproximadamente 15 cm de diâmetro. Foi submetida à videolaparoscopia, que constatou massa anexial em ovário esquerdo com aproximadamente 15 cm de diâmetro com invasão das estruturas vizinhas, ascite e implantes peritonéais disseminados, além de comprometimento do fígado, baço, serosa dos intestinos delgado e grosso, estômago e epíloon. Realizou-se biópsias que confirmaram o diagnóstico de adenocarcinoma de ovário. A neoplasia foi então estadiada no nível III de acordo

<sup>1</sup>Professor do Serviço de Medicina Interna da UFRGS e Faculdade de Medicina da PUCRS. Serviço de Oncologia HSL - PUCRS; <sup>2</sup>Pós-Graduando do Curso de Pós-Graduação da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA); <sup>3</sup>Médicas Estagiárias da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA); <sup>4</sup>Doutoranda da FFFCMPA; <sup>5</sup>Médicos Residentes do Serviço de Oncologia HSL-PUCRS; <sup>6</sup>Professor Adjunto de Cirurgia da FFFCMPA-ISCMPA. Endereço do autor para correspondência: Rua Luciana de Abreu, 323/501 - Porto Alegre - RS - CEP 90570-060.



com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Não houve complicações pós-operatórias decorrentes da VLP. Com as informações colhidas à laparoscopia foi decidido que não seria possível realizar citorredução adequada e foi, então, indicado tratamento quimioterápico. Realizamos seis ciclos de poliquimioterapia com ciclofosfamida e cisplatina.

A tomografia computadorizada de controle, após o sexto ciclo de quimioterapia, mostrou redução acentuada da massa pélvica, ausência de ascite e presença de um linfonodo retroperitoneal. A dosagem de CA 125, no início da quimioterapia, foi superior a 50 UI/ml. No controle do sexto ciclo os níveis diminuíram para 20,3 UI/ml (normal até 35 UI/ml).

A paciente foi submetida à laparotomia exploradora para reestadiamento no vigésimo primeiro dia após o sexto ciclo de quimioterapia. Na inspeção da cavidade, observamos uma redução importante das massas tumorais e ausência de implantes peritoneais visíveis. Ao nível do epíploon notou-se a presença de tecido fibroso com estruturas de aspecto tumoral, sendo que a maior media 4 cm. O procedimento cirúrgico constituiu-se da realização de lavado peritoneal com soro fisiológico, seguido de pan-histerectomia, omentectomia e biópsias múltiplas (cólon, cúpula diafragmática direita, goteiras parieto-cólicas direita e esquerda, fundo de saco de Douglas, prega vesical, linfonodos retroperitoneais, mesentério e linfonodos mesentéricos).

O exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de adenocarcinoma em ambos ovários e metástases intraperitoneais (epíploon e goteira parieto-cólica esquerda). O exame citopatológico de líquido peritoneal foi negativo para células malignas.

A paciente evoluiu sem intercorrências no pós-operatório e deverá reiniciar a quimioterapia de complementação.

## Discussão

O modelo de tratamento e seguimento das neoplasias avançadas de ovário segue, em geral, um padrão comum, ou seja, laparotomia exploradora com a cirurgia citoredutora, seguida de ciclos de poliquimioterapia. A reavaliação da resposta terapêutica no "second-look" e, quando possível, através dos níveis plasmáticos de CA 125.

A atitude frente ao "second-look", desde o incremento da laparoscopia, proporcionou diversos estudos que buscaram definir qual a melhor alternativa, entre a videolaparoscopia (VLP) e a laparotomia exploradora (LE) no acompanhamento da resposta terapêutica nas neoplasias malignas de ovário.

O correto estadiamento da neoplasia é primordial para uma melhor proposta terapêutica. Com uma adequada seleção de pacientes, torna-se possível obter resultados mais concretos com parafeitos da quimio-

terapia menos intensos.

Existe uma diferença entre o estadiamento clínico, menos invasivo, e o cirúrgico, pois os métodos diagnósticos clínicos que vêm sendo empregados na investigação da doença, apresentam um índice considerável de falha, o que em muitos casos, subestadia a doença. O estadiamento cirúrgico por sua vez permite definir, com maior precisão, a fase da doença.

Algumas pacientes com neoplasia ovariana em estágio III estão bastante debilitadas no momento do diagnóstico, muitas apresentando emagrecimento importante, anemia e ascite. Este quadro clínico, em alguns casos, impossibilita um manejo cirúrgico mais agressivo. Devido a esta situação, acreditamos que a VLP com biópsias múltiplas e dirigidas é mais uma opção da qual o cirurgião pode dispor. Esta técnica permite um adequado estadiamento cirúrgico, sem os níveis de morbimortalidade encontrados nas pacientes submetidas à laparotomia exploradora.

Segundo Nezhat e col. [3], a laparoscopia pode ser usada para avaliar massas anexiais com morbidade mínima. A utilização de VLP em neoplasias de ovário em estágio III tornam os riscos de disseminação praticamente nulos, em virtude da doença já encontrar-se localmente avançada [4].

Nas lesões iniciais, principalmente aquelas do estágio I, a utilização da VLP é controverso, pois podemos provocar a disseminação peritoneal da neoplasia caso ocorra um acidente durante a realização do exame como a ruptura de um cisto. E a LE com pan-histerectomia pode ser curativa, por já retirar o tumor [6].

Tanto quanto na LE, o cirurgião, através da videolaparoscopia, pode realizar um adequado estudo da cavidade peritoneal, sendo possível a realização do caso posteriormente, registrando os achados significativos. A possibilidade de se realizar biópsias dirigidas durante o ato permite complementar o estadiamento, tal como realizado na LE.

O estudo citológico do lavado peritoneal e do líquido ascítico é perfeitamente exequível durante a VLP, embora alguns autores [3, 7] refiram que este possui um valor discutível como instrumento diagnóstico, principalmente nos casos sem ascite e/ou estádios iniciais.

A proposta de utilizar a VLP em um primeiro momento no tratamento dos estádios III e IV também pode ser fixada no fato de que na grande maioria dos casos encontramos pacientes com abdome virgem, ou seja, que não foram submetidas a intervenções prévias. Desta forma, reduz-se os riscos de acidentes transoperatórios, embora estes riscos sejam mínimos no "second-look", mesmo nos casos submetidos previamente à LE [3, 4].

Por ser um procedimento menos agressivo, tem menor morbidade, conseqüentemente, as pacientes apresentam um período de internação menor [8].



Por fim, destacamos a excelente tolerância das explorações e possibilidade de repetição em pacientes submetidas previamente a outras VLP.

Uma crítica que pode ser levantada à utilização da VLP como procedimento cirúrgico inicial é que esta poderá não possibilitar uma citorredução tão adequada como a que se consegue na LE. Estudos subseqüentes deverão esclarecer melhor este aspecto. Não devemos subestimar a citorredução ("debulking") inicial, pois ainda é um dos fatores que determinam uma melhor resposta à quimioterapia.

Existem relatos na literatura de complicações referentes à VLP do tipo: náuseas, equimose da ferida operatória, dor referida no ombro, lesão de víscera oca e perfuração de grandes vasos e implantes na parede [3, 5]. No presente caso, não houve nenhuma complicação referente ao procedimento.

A quimioterapia com ciclofosfamida (C) e cisplatina (P) e/ou carboplatina representa o tratamento "standard" inicial para as pacientes com câncer de ovário avançado. Embora obtenhamos respostas antitumorais expressivas com este esquema, a sobrevida global deste grupo de pacientes não tem apresentado melhoras significativas nos últimos anos, com menos de 25% das doentes com sobrevida maior a cinco anos.

Esta paciente foi tratada com CP por seis ciclos com uma boa resposta clínica. As toxicidades observadas foram náuseas, vômitos e alopecia, todos achados frequentes e que apresentaram fácil manejo.

Um aspecto importante a ser discutido é o do valor terapêutico da ressecção cirúrgica pós-quimioterapia. Esta "citorredução secundária" foi recentemente estudada por Segna e col. [9], em trabalho que demonstrou benefícios de sobrevida a um grupo de pacientes com câncer de ovário submetidas a exploração cirúrgica após três ciclos de quimioterapia. Este tipo de conceito deverá ser melhor estudado para ser estendido ou aplicado às pacientes que já receberam seis ciclos de quimioterapia e ainda apresentam doença residual [10, 11].

Considerando que a ressecção tumoral no "second-look" demonstrou doença residual, levanta-se aqui que conduta deverá ser tomada nesta paciente. A proposta inicial está vinculada a uma continuação da quimioterapia com cisplatina, visto que a resposta terapêutica nos casos de neoplasia de ovário é dose-dependente. A segunda opção seria a utilização de uma quimioterapia de segunda linha. E finalmente a conduta expectante deve ser considerada entre as opções que podem ser apresentadas à paciente na situação de doença residual ao "second-look" após seis ciclos de quimioterapia. Estas pacientes não têm perspectivas de cura e todas as abordagens terapêuticas usadas nesta situação podem ser chamadas de experimentais.

Uma outra opção terapêutica nesta situação é a radioterapia abdominal e pélvica. Este tipo de tratamento

já foi mais popular no passado e está "ressurgindo" nos últimos anos. Embora com efetividade incontestável no carcinoma de ovário, a radioterapia ainda procura o seu lugar no esquema terapêutico destas pacientes.

O uso de agentes quimioterápicos intraperitoneais também tem sido testado por diversos grupos no tratamento de pacientes com doença residual pós "second-look" [12-14]. Na realidade, embora o conceito farmacocinético que sustenta este método de administração de drogas seja muito atrativo, nenhum estudo randomizado tem demonstrado vantagens nos resultados em comparação ao uso dos mesmos agentes por via endovenosa.

A quimioterapia de "salvamento" com agentes como a carboplatina [15, 16], paclitaxel [17-20], ifosfamida [21, 22], hexametilmelamina [23-27] ou tamoxifen [28] representa a opção mais considerada nestas pacientes com doença residual, particularmente quando sintomáticas. As respostas esperadas com estes agentes são na ordem de 20-30% com duração de alguns meses.

O tema da moda na oncologia atual, e que pode aplicar-se a estas pacientes, é o da intensificação de doses com suporte hematopoético, fazendo uso de fatores de crescimento, medula óssea ou células progenitoras de sangue periférico. Estudos preliminares em pacientes com câncer de ovário sugerem resultados alentadores que deverão ser confirmados em comparações randomizadas com tratamentos "standard".

Devido à boa resposta das neoplasias malignas epiteliais do ovário à quimioterapia, sugerimos, através deste relato de caso, uma nova visão frente ao esquema terapêutico considerando que os seis ciclos de QT realizados configuram-se como uma terapia neoadjuvante para os casos avançados.

A laparotomia exploradora, realizada após o sexto ciclo, como neste caso, passa a ser considerada como um verdadeiro reestadiamento da doença tornando possível a realização de um procedimento mais adequado para o tratamento da neoplasia.

Estudos mais aprofundados sobre o assunto deverão ser realizados. Acreditamos que o presente relato seja um estímulo para reflexões e estudos dos demais especialistas em oncologia ginecológica.

### Summary

*This article is a case report about a patient with ovarian carcinoma stage III (FIGO). She was submitted to a videolaparoscopy as a first step of the treatment. A neoadjuvant polychemotherapy was done, and after six cycles, the patient was submitted to laparotomy and debulking surgery. The authors show the results and a bibliographic review.*

**Key words:** ovarian carcinoma; videolaparoscopy



## Referências bibliográficas

1. CANIS M, CHAPRON C, MAGE G et al. Technique et résultats préliminaires du second-look per-coelioscopique dans les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 655-663.
2. JANSON PO. Laparoscopic surgery - has the future got limits? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 523-524.
3. NEZHAT F, NEZHAT C, WELANDER CE et al. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 790-796.
4. NEZHAT C, NEZHAT F, SILFEN SL. Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Letter. Obstet and Gynecol* 1991; 78: 319-321.
5. VICENTE AM, SAINZ S, SORIANO G et al. Utilidad de la laparoscopia como método de "second-look" en las neoplasias de ovario. *Rev Esp Enf Digest* 1990; 77(4): 275-278.
6. LANGEBREKKE A, URNES A. Laparoscopic adnexectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 605-609.
7. METTLER L, CAESAR G, NEUNZLING S et al. The Value of Endoscopical Operated Ovarian Cysts at the Department of Obstetrics and Gynaecology at the University of Kiel in 1990 and 1991. *Geburtsh U Frauenheilk* 1993; 53: 253-257.
8. BERTELSEN K, BASTHOLT L. High-Dose Platinum Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A Phase II Study. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 79-82.
9. SEGNA RA, DATTINA PR, MANDELI JP et al. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 434-39.
10. MORRIS M, GERSHENSON DM, WHARTON JT et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3): 334-388.
11. HOSKINS WJ, RUBIN SC, DULANEY E et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3): 365-71.
12. MARKMAN M, HAKES T, REICHMAN B et al. Intraperitoneal cisplatin and cytarabine in the treatment of refractory or recurrent ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(2): 204-10.
13. MARKMAN M, ROWINSKY E, HAKES T et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncologic Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(9): 1485-91.
14. MARKMAN M, REICHMAN B, HAKES T et al. Impact of survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(9): 1479-84.
15. EISENHAEUER EA, SWENERTON KD, STURGEON JF et al. Carboplatin therapy for recurrent ovarian carcinoma: National Center Institute of Canada experience and review of the literature. In: *Carboplatin (JM-8): Current Prospectives and Future Directions*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990: 133-140.
16. MARKMAN M, ROTHMAN R, HAKES T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9(3): 389-93.
17. SAROSY G, KOHNE E, LINK C et al. Taxol dose intensification (D.I.) in patients with recurrent ovarian cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1992; 11: A-716.
18. McGUIRE WP, ROWINSKY EK, ROSENHEIN NB et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 111(4): 273-79.
19. EINZIG AI, WIERNIK PH, SASLOFF J et al. Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10(11): 1748-53.
20. THIGPEN T, BLESSING J, BALL H et al. Phase II trial of taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncologic Group study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1990; 9: A-604, 156.
21. SUTTON GP, BLESSING JA, HOMESLEY HD et al. Phase II trial of Ifosfamide and mesna in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1672-76.
22. MARKMAN M, HAKES T, REICHMAN B et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 243-48.
23. ROSEN GF, LURIAN JR, NEWTON M. Hexamethylmelamine in ovarian cancer after failure of cisplatin-based multiple-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1987; 27(2): 173-79.
24. MANETTA A, MacNEILL C, LYTER JA et al. Hexamethylmelamine as a single second-line agent in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36(1): 93-96.
25. MOORE DH, FOWLER WC, JONES CP et al. Hexamethylmelamine chemotherapy for persistent or recurrent epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(3): 573-76.
26. VERGOTE I, HIMMELMANN A, FRANKENDAL B et al. Hexamethylmelamine as second-line therapy in platin-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47(3): 282-86.
27. HAUGE MD, LONG HG, HARTMANN LC et al. Phase II trial of intravenous hexamethylmelamine in patients with advanced ovarian cancer. *Investigational New Drugs* 1992; 10(40): 299-301.
28. HATCH KD, BEECHAM JB, BLESSING JA et al. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen: a Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68(2): 269-71.



# Estudo preliminar do estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer de mama do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGL - INCa

PASZTERNAK T.<sup>1</sup>, COSTA C.R.A.<sup>2</sup>, VILLELA A.C.O.<sup>3</sup>

## Resumo

*Com o objetivo de avaliar o estado atual das pacientes submetidas ao tratamento conservador do câncer inicial de mama no CGLGL, foi realizado um estudo retrospectivo do período de 1983 a 1991. De um total de 192 casos levantados, 140 foram considerados adequados para a avaliação da sobrevida global e sobrevida livre de doença local e a distância. Foram analisados o tamanho tumoral, o tipo histológico, o status menopausal, o comprometimento axilar e o tratamento adjacente, entre outros fatores. Os resultados de sobrevida global (93%), sobrevida livre de doença local (91%) e a distância (89%) em cinco anos, compararam-se àqueles descritos na literatura. Foram considerados fatores clínicos determinantes do prognóstico o grau de comprometimento axilar, o tamanho tumoral e os tumores classificados histologicamente como medulares.*

**Unitermos:** câncer inicial de mama; cirurgia conservadora

## Introdução

O câncer de mama vem aumentando constantemente a sua incidência de forma mais marcante nos países desenvolvidos, porém já se observa o mesmo fenômeno nos países em desenvolvimento. Calcula-se que 171.000 mulheres contraíram câncer em 1991 nos E.U.A. e, com um aumento de 4% ao ano, estima-se que no ano 2000 esta cifra esteja em torno de 225.000.

É previsto que no ano 2000 o contingente de idosos duplicará no Brasil e a tendência é um aumento nas taxas de mortalidade com câncer em função dos cânceres tidos como "do desenvolvimento" como o de mama, que já é o de maior ocorrência nos estados do Sul e Sudeste do país<sup>1</sup>.

O Registro Nacional do Câncer do Ministério da Saúde (Brasil) projeta para o período de 1990-94, o surgimento de 22 mil novos casos por ano.

A mortalidade tem permanecido estável apesar dos inúmeros avanços nos campos de propedêutica e tratamento da neoplasia da mama. Este empenho reflete também o impacto emocional que esta patologia representa ao acometer um órgão de tamanha importância

para a beleza e feminilidade da mulher.

O desenvolvimento de técnicas cirúrgicas conservadoras, que permitissem um bom resultado estético e que apresentassem valor curativo equivalente à mastectomia, abriu novas perspectivas no acompanhamento das pacientes portadoras de câncer mamário.

A partir de 1983 instituiu-se o tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama no Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos (CGLGL) para pacientes com tumores de mama nos estágios I e II.

Este trabalho objetiva estudar as pacientes tratadas conservadoramente entre 1983-1991 e analisar as taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença local e a distância, tentando reconhecer fatores prognósticos clínicos que possam auxiliar na decisão terapêutica de futuras pacientes portadoras de câncer inicial de mama.

## Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo no período de 1983 a 1991 num total de 192 casos, dos quais 140 foram considerados adequados para a avaliação dentro

Trabalho realizado em forma de painel no 1º Encontro Rio-São Paulo de Mastologia - Penedo - Rio de Janeiro - Abril/93. <sup>1</sup>Especialista em Mastologia e Oncologia Ginecológica pelo Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS - Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia; <sup>2</sup>Chefe do Setor de Mastologia. Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos. Instituto Nacional de Câncer - MS; <sup>3</sup>Staff do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS. Endereço do autor para correspondência: Rua Visconde de Santa Isabel, 274 - Vila Isabel - 20560-120 - Rio de Janeiro - RJ.



dos critérios estabelecidos, tais como: limite etário de 70 anos, tumores de até 3 cm, ausência de outra patologia maligna prévia ou concomitante, exceto carcinoma basocelular e carcinoma "in situ" do colo uterino e ausência de câncer bilateral sincrônico da mama.

A avaliação das pacientes incluiu estadiamento clínico, tamanho e localização tumoral, tipo histológico, grau de diferenciação histológica e nuclear, idade, status menopausal, comprometimento axilar e tratamento adjuvante.

A técnica cirúrgica adotada consistia da retirada do tumor com tecido macroscopicamente livre de tumor de aproximadamente 2 cm, pele supratumoral e fásia do músculo grande peitoral. A incisão única era utilizada quando o tumor estava localizado no quadrante superior externo da mama, dando acesso a dissecação axilar realizada até o nível III. A radioterapia foi feita em todas as pacientes com dose de 5.000 rads associado ao reforço de 1.000 rads no leito tumoral.

Os resultados obtidos na avaliação das taxas de sobrevida foram submetidas à análise estatística pelo método de Life-Table.

## Resultados

Dos 192 pacientes recrutadas inicialmente, 43 foram excluídas da avaliação; dentre estas, 16 pela idade acima de 70 anos, cinco por terem sido submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Sete por terem sido submetidas a segmentectomia para diagnóstico, três por carcinoma oculto, sete por carcinoma intraductal, um por multicêntrico, um por não ter sido submetida à radioterapia e três que recusaram a cirurgia conservadora. Além desses casos, nove foram perdidos no seguimento, totalizando 140 pacientes aptas para a inclusão no estudo (Tabela 1).

Após cinco anos de follow-up, a sobrevida global encontrada foi de 93%. Houve sete mortes dentre as 140 pacientes analisadas: cinco delas em decorrência do câncer de mama e duas por cardiopatia.

Um total de quatro pacientes apresentaram recidiva local e 12 metástases a distância conferindo taxas de sobrevida livre de doença local e a distância de 91% e 89%, respectivamente.

Quando a sobrevida foi analisada de acordo com o status menopausal, não foram determinadas diferenças significativas entre as pacientes na pré e na pós-menopausa (Tabela 2).

Cerca de 28% das pacientes apresentaram comprometimento linfonodal axilar, sendo que a avaliação do índice de recidiva local e a distância mostrou diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ), quando pacientes com mais de três linfonodos positivos foram comparadas com pacientes sem comprometimento axilar ou com até três linfonodos positivos (Tabela 3).

**Tabela 1.** Distribuição das pacientes de acordo com a idade, status menopausal, tamanho e localização tumoral e o envolvimento axilar.

Variáveis	Pacientes (%)
Idade	
< 50	65 (46)
> 50	75 (54)
Status menopausal	
Pré	61 (44)
Pós	79 (56)
Tamanho tumoral [1]	
< 1,5	70 (50)
> 1,5	67 (48)
Localização tumoral [2]	
Lateral	87 (62)
Central	21 (15)
Medial	31 (22)

[1] Dados não disponíveis em três pacientes.

[2] Dados não disponíveis em um paciente.

**Tabela 2.** Recidiva local e a distância de acordo com o status menopausal.

Status menopausal	Recidiva	
	Local (%)	A distância (%)
Pré (n = 61)	2 (3,2)	5 (8,2)
Pós (n = 79)	2 (2,5)	7 (8,8)
Total	4 (2,8)	12 (8,6)

**Tabela 3.** recidiva local e a distância de acordo com o envolvimento axilar.

Envolvimento axilar	Recidiva	
	Local (%)	A distância (%)
0 (n = 101)	1 (1,0)	4 (4,0)
1-3 (n = 30)	1 (3,3)	4 (13,3)
4-9 (n = 6)	1 (16,6)	2 (33,3)
10 (n = 3)	1 (33,3)	2 (66,6)

A análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença local e a distância segundo o tipo histológico do tumor primário revelou um pior prognóstico para pacientes com tumores do tipo medular. Em 12 casos classificados como medulares, houve 3 recidivas a distância acompanhadas de óbito pela doença e quatro casos de recidiva local. Quando comparado com o



carcinoma ductal infiltrante, o tipo medular mostrou diferenças de significado estatístico ( $p < 0,05$ ) nos três índices de sobrevida (Fig. 1).

O tamanho do tumor também foi objeto de avaliação com relação às taxas de sobrevida, tendo sido encontradas sobrevida global e sobrevida livre de doença superior ( $p < 0,05$ ) para tumores menores ou iguais a 1,5 cm no maior diâmetro aferido (Figs. 2 e 3).

As pacientes na pré-menopausa foram analisadas de acordo com o comprometimento dos linfonodos axilares e apresentaram sobrevida livre de doença local de 97% quando não havia metástase nos linfonodos axilares e 67% quando estes eram metastáticos ( $p < 0,05$ ), não tendo sido realizada estratificação por número de linfonodos. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença a distância não mostraram diferença estatística (Fig. 4).

As pacientes pós-menopausadas com axila negativa foram estratificadas, de acordo com o tratamento adjuntivo, em três grupos: aquelas sem nenhum tratamento, aquelas tratadas com tamoxifen e aquelas que receberam quimioterapia com ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF).

As pacientes deste último grupo tiveram sobrevida global e sobrevida livre de doença local e a distância piores quando comparadas com os dois grupos anteriores (60% x 100%, 42% x 100% e 60% x 96%), respectivamente ( $p < 0,05$ ). As pacientes pós-menopausadas com axila comprometida apresentaram taxas de sobrevida semelhantes, independente do uso da hormonioterapia ou quimioterapia adjuntivas.

Os índices de recidiva local e a distância encontrados são de 2,8% e 8,6%, respectivamente. Dos 192 casos estudados não foi detectado nenhum caso de segundo tumor primário na mama ipsilateral.

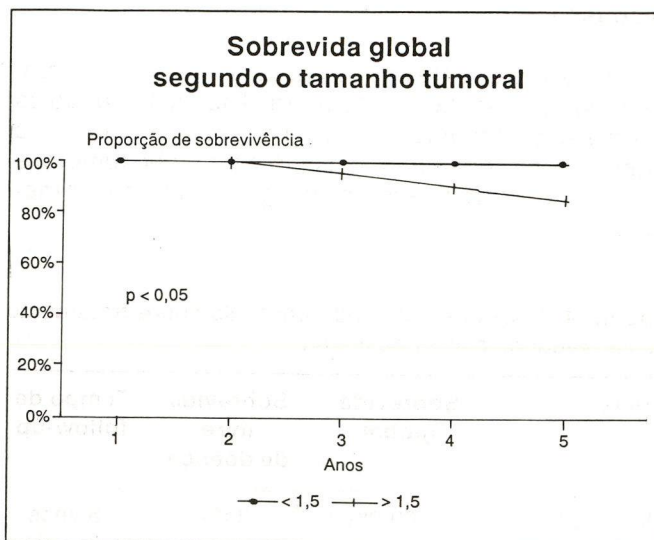


Fig. 2

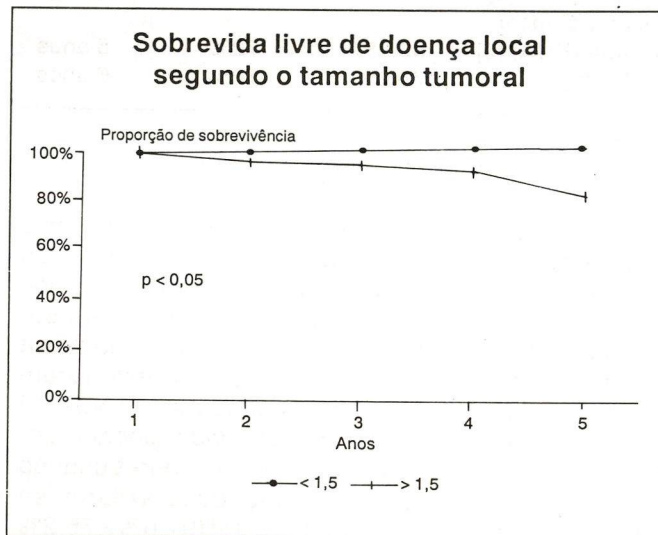


Fig. 3

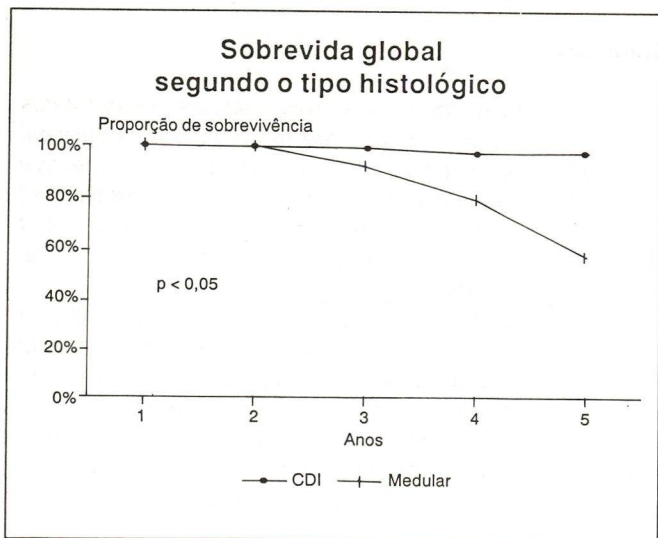


Fig. 1

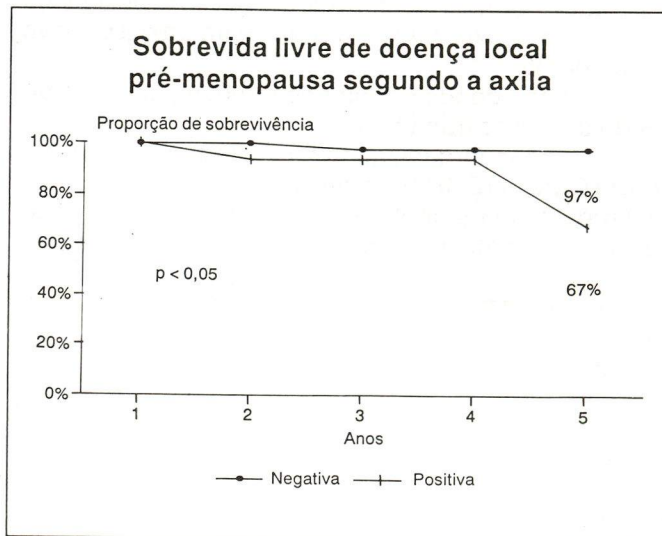


Fig. 4



## Discussão

As taxas de sobrevida em cinco anos assemelham-se àquelas descritas na literatura (Tabela 4), sendo os fatores determinantes de prognóstico encontrados o grau de comprometimento axilar, o tamanho tumoral e os tumores classificados histologicamente como medulares.

**Tabela 4.** Taxas de sobrevida em trials sobre tratamento conservador do câncer de mama.

Trials	Sobrevida global	Sobrevida livre de doença	Tempo de follow-up
Milão I [2]	89,6%	84%	5 anos
Inst. Gustave-Roussy [3]	95,0%	85%	5 anos
NSABP* B-06 [4]	-	83%	5 anos
National Cancer Institute (EUA) [5]	89,0%	72%	5 anos
DECG** <sup>6</sup>	79,0%	70%	6 anos

\* National Surgical Adjuvant Breast Project

\*\* Danish Breast Cancer Cooperative Group

O status axilar é considerado como um dos mais importantes fatores prognósticos disponíveis<sup>7</sup>. Os resultados deste trabalho estão de acordo com vários trials, dentro destes o de Milão, que demonstrou sobrevida livre de doença em 86,5% quando não havia comprometimento da axila e 77,5% quando estes eram positivos após cinco anos de seguimento<sup>12</sup>. O NSABP também encontrou índices de sobrevida global e sobrevida livre de doença em cinco anos, melhores quando não havia acometimento dos linfonodos axilares se comparados com o seu acometimento<sup>4</sup> (91,6% x 75,2% e 81,4% x 57,5%, respectivamente). Do mesmo modo, os resultados do estudo do National Cancer Institute dos Estados Unidos mostram sobrevida livre de doença em 85% para a axila negativa e 65% para a axila positiva ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>.

O tamanho do tumor primário também foi objeto de estudo de vários trabalhos<sup>7</sup>.

O European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) obteve índices de recorrência local em oito anos de 8% para tumores menores que 2,0 cm de diâmetro e de 18% para tumores acima deste limite ( $p = 0,01$ )<sup>8</sup>.

O grupo de Milão avaliou a sobrevida global de acordo com o tamanho natural e observou um declínio nesta taxa após a estratificação do tamanho tumoral em quatro classes: tumores  $< \text{ou} = 0,5$  cm, tumores entre 0,6 e 1,0 cm, tumores entre 1,1 e 1,5 cm e tumores entre 1,6 e 2,0 cm [9].

No presente estudo foram incluídos tumores com até 3,0 cm de diâmetro e aqueles com diâmetro máximo de 1,5 cm apresentaram sobrevidas significativamente

melhores, o que está de acordo com a maioria dos relatos.

Já a análise da sobrevida de acordo com o tipo histológico mostrou, neste estudo, um pior prognóstico para os tumores histologicamente classificados como medulares. Este achado não se confirma nos dados obtidos da literatura, que o classificam como um tipo histológico de boa evolução [10, 11, 12], embora aqueles considerados medulares atípicos não apresentem este prognóstico mais favorável.

Quando se compara a taxa de recorrência local encontrada neste trabalho com os estudos randomizados que avaliaram o tratamento conservador versus radical, observamos que o valor encontrado situa-se entre os mais baixos relatados: grupo de Milão 2,8% [9]. Instituto Gustave-Roussy 5% [3], NSABP 7,7% [4] e National Cancer Institute 12% [5], sendo este relacionado com a falta de rigor no estabelecimento de margens livres de tumor quando da lumpectomia.

O protocolo do NSABP-B06, entre outras importantes conclusões, também sugere que a combinação de quimioterapia adjuntiva e radioterapia pós-operatória resulta em taxas de recidiva local menores que a radioterapia isolada [4, 13]. Dados de 10 estudos randomizados mostraram que o uso da quimioterapia adjuvante reduziu a taxa de recorrência em aproximadamente um terço [14]. O resultado contraditório obtido nas pacientes pós-menopausadas com axila negativa deve-se, provavelmente, a um pior prognóstico para estas pacientes em decorrência da diferenciação histológica e do grau nuclear além de outros fatores não identificados.

Este estudo foi considerado preliminar, uma vez que os índices de sobrevida foram calculados em cinco anos. No entanto, ele permitiu a avaliação do prognóstico da paciente submetida ao tratamento conservador do câncer inicial de mama nesta instituição, corroborando os achados da literatura que propõe a cirurgia conservadora com dissecação axilar associada à radioterapia para o tratamento das pacientes com câncer de mama nos estágios I e II.

## Summary

*The objective of this paper is to evaluate the present status of patients who were submitted to conservative surgical therapy for early breast cancer at CGLGL. A retrospective study was conducted from 1983 to 1991. From a total of 192 patients, 140 were considered adequate for the analysis of overall survival, local and distant disease free survival. The parameters included were: tumor size, histological type, menopausal status, presence of axillary metastasis and adjuvant therapy. The results after a five years follow-up survival - 93%, local disease-free survival - 91% and distant disease-free survival - 89% all of them quite similar to the literature. The prognostic factors of statistical value were the number of axillary lymph node metastases, tumor size and tumors classified histologically as medullary.*

**Key Words:** early breast cancer; breast conserving surgery



#### Referências Bibliográficas

1. Mendonça GAS. Câncer no Brasil: Um risco crescente. *Rev bras Cancerol* 1992; 38(4): 167-176.
2. Veronesi M, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy. Axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
3. Sarrazin D, Le M, Roueusse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984; 53: 1209-1213.
4. Fisher S, Bauer M, Margolese R et al. Five years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-673.
5. Straus K, Dichter A, Lippman N et al. Results of the National Cancer Institute Early Breast Cancer Trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 27-32.
6. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
7. Tubiana-Hulin M, Le Doussal V, Hacene K, Roueusse J, Brunet M. Sequential identification of factors predicting distant relapse in breast cancer treated by conservative surgery cancer 1993; 72: 1261-1271.
8. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II Breast Cancer. EORTC 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 15-18.
9. Veronesi M, Salvadori B, Luini A et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1,232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211(3): 250-259.
10. Harris JA, Lippman ME, Veronesi M, Willett W. *Breast Cancer. N Engl J Med* 1992; 327(6): 390-398.
11. Hutter RVF. The role of the pathologist in breast cancer management. *Cancer* 1990; 66: 1363-1372.
12. Lanning PE. Treatment of early breast cancer with conservation of the breast. *Acta Oncológica*, 1991; 30(7): 779-792.
13. Margolese R. Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Inst Monogr* 1992; 11: 41-48.
14. Treatment of early-stage breast cancer. NIH Consensus Conference. *JAMA* 1991; 265(3): 391-395.



## SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA - SBOC

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) já está agilizand os preparativos para o seu IX Congresso Brasileiro que será realizado no Centro de Convenções Israel Pinheiro - Minascentro, em Belo Horizonte, Minas Gerais, entre os dias 11 e 15 de outubro de 1995. Toda a sua estrutura de apoio está concluída e as primeiras malas diretas começam a ser expedidas para todos os profissionais da Oncologia e áreas afins, como Psicologia, Enfermagem, Fisioterapia, e Radiologia, entre outras, contendo informações sobre o evento, que promete ser um dos maiores acontecimentos científicos da área.

Segundo a Comissão Organizadora, durante os cinco dias de debates e conferências, renomadas autoridades, conhecidas mundialmente, vão apresentar as últimas técnicas e tratamentos do câncer que estão sendo aplicadas no Brasil e em países do primeiro mundo, de forma a possibilitar aos participantes uma atualização e reciclagem de seus conhecimentos. Todas as novidades poderão ser acompanhadas, com tradução simultânea, pelos congressistas, através de um telão instalado "in loco".

Como forma de possibilitar uma maior participação ao evento de estudantes de Medicina e residentes,

foi criada uma "bolsa científica", patrocinada por diversos segmentos empresariais. Ao todo serão distribuídas 100 bolsas e quem for premiado terá a inscrição, passagem rodoviária, parte dos custos com alimentação e estadia em hotéis de duas ou três estrelas, durante os cinco dias do evento, totalmente cobertos. O prazo de inscrição às bolsas termina dia 30 de abril de 1995. Quem for contemplado será formalmente informado até dia 31 de junho.

De acordo com a Comissão Organizadora, a expectativa é do congresso atrair cerca de 1.500 profissionais de todos os estados brasileiros e de diversos países, transformando o evento em um verdadeiro fórum científico da Oncologia mundial.

As inscrições para o IX Congresso Brasileiro de Oncologia estarão abertas a partir do dia 31 de janeiro de 1995. Maiores informações na Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC, à Avenida dos Andradas, 2287 - s/709 - Floresta - CEP 30260-0 - Belo Horizonte - telefax (031) 236-6319, ou na Congress, empresa responsável por sua organização: Avenida Francisco Sales, 555 - 1º andar - Floresta - CEP 30150-220 - Belo Horizonte - tel.: (031) 273-1121/273-1128 - fax (031) 273-4770.



## Tratamento do mieloma múltiplo com VMCP: revisão de 52 casos

CARLOS FREDERICO DISTÉFANO PINTO<sup>1</sup>, ALEXANDRE J. FENELON SILVA<sup>1</sup>, WAGNER BRANT MOREIRA<sup>2</sup>, SEBASTIÃO CABRAL FILHO<sup>2</sup>, EDUARDO NASCIMENTO<sup>2</sup>, EUGÊNIO B. LOPES<sup>2</sup>, EDUARDO C. BRANDÃO<sup>2</sup>, JOÃO AUGUSTO M. TEIXEIRA<sup>2</sup>, MARIA DO CARMO VIEIRA<sup>2</sup>, MARIA N. ALVARES<sup>2</sup>, NEDDA MARIA V. NOVAES<sup>2</sup>

Trabalho apresentado no 8º Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica, São Paulo, Outubro de 1993.

Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

### Resumo

*Cinquenta e dois pacientes estudados entre novembro de 1987 e agosto de 1992 tendo sido submetidos a um ou mais ciclos de quimioterapia com VMCP (vincristina 2 mg IV dl; melphalan 4 mg/m<sup>2</sup> VO d2-5; ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> VO d2-5 e prednisona 100 mg VO d2-5 - repetidos a cada 28 dias, ou conforme a toxicidade hematológica). Vinte e seis pacientes foram submetidos a radioterapia concomitante. Foi utilizado o estadiamento proposto pelo SWOG (Durie e Salmon, 1975), onde 15 (28,8%) pacientes foram estadiados como IIIA e 32 (61,5%) como IIIB, quatro (7,4%) como II e um (2,2%) como I. Os critérios de resposta foram os mesmos adotados pelo SWOG; porém, consideramos também como Resposta Parcial (RP) a melhora do PS em um ponto ou mais. Sete pacientes entraram em Remissão Completa, 12 em Remissão Parcial e 20 foram considerados com Doença Estável e 13 não responderam ao tratamento. A Sobrevida Mediana para todos os pacientes, calculada pelo método de Kaplan-Meier, foi de 41 meses. A toxicidade foi tolerável na maioria dos pacientes, sendo grau 3-4 em 16 (30,8%) pacientes em pelo menos um episódio. A principal toxicidade dose limitante foi hematológica. Três pacientes morreram por leucopenia e infecção e um por toxicidade gastrointestinal (7,6%). Oito pacientes estão perdidos do follow-up. Os autores consideram o esquema eficaz e com resultados compatíveis com os da literatura, com toxicidade dentro das expectativas.*

**Unitermos:** mieloma múltiplo; poliquimioterapia; fatores prognósticos

### Introdução

O mieloma múltiplo é uma das doenças de células plasmáticas, tem uma evolução tipicamente lenta e está associado à proliferação e acumulação de plasmócitos secretores. Sua linhagem monoclonal é característica e tem chamado a atenção pela sua contribuição para o desenvolvimento da engenharia genética. Seus clones têm sido usados na produção de anticorpos e de modelos experimentais de neoplasia. A produção de imunoglobulinas monoclonais (o componente-M) como ocorre no mieloma acarreta uma gama enorme de complica-

ções, produzindo entidades clínicas distintas como "o rim do mieloma" ou hiperviscosidade. O componente-M pode ser encontrado em uma grande quantidade de doenças, produzindo um pico monoclonal à eletroforese de proteínas que, porém, dificilmente alcança a significância clínica que tem no mieloma. A primeira descrição da cadeia L do componente-M na urina foi feita em 1845, quando um paciente queixando fadiga, dores ósseas difusas e urgência urinária procurou o Dr. W. MacIntyre. A análise coube ao Dr. Henry Bence Jones que identificou a proteína e a associou à "fragilissimum", tornando-se clássica a descrição da proteinúria de Bence Jones.

<sup>1</sup>Ex-Residentes do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; <sup>2</sup>Médicos Assistentes do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Endereço para correspondência: Rua Major Antonio Domingues, 494 - Centro - São José dos Campos - SP - CEP 12245-750.



A incidência nos Estados Unidos da América (EUA) corresponde a 1,1% das doenças malignas nos brancos e 2,1% nos negros. A incidência anual ajustada é de aproximadamente 4,0: 100.000 em brancos e 8,0: 100.000 em negros. É a segunda doença hematológica em incidência nos EUA, atrás apenas dos linfomas não Hodgkin, e sofreu um aumento de 145% no período de 1940 até 1970. No Brasil, através do Registro de Câncer, entre 1976 e 1980, 0,10% dos casos reportados eram de mieloma (374 casos em 369.767 relatos) [8]. Acredita-se que a sua incidência no país seja semelhante à americana, porém não nos é possível obter dados mais fidedignos.

O mieloma é uma doença de pessoas idosas, de caráter insidioso, porém incurável. Por este motivo, a indicação terapêutica principalmente quanto a quais drogas deverão ser feitas, é muito controversa. Nosso estudo se baseou em princípios já estabelecidos para o tratamento do mieloma, buscando verificar a adequação do esquema proposto em comparação com a literatura. Tendo como objetivo principal verificar a sua eficácia como regime terapêutico "standard", que alcance os resultados considerados razoáveis, sem oferecer um maior risco ao paciente.

## Material e métodos

*Crítérios de inclusão* - Foram incluídos todos os pacientes registrados no Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte entre 01 de novembro de 1987 e 31 de agosto de 1992 preenchendo os seguintes critérios:

- 1) Plasmocitose em biópsia óssea ou no mielograma (acima de 30%), segundo os critérios do SWOG (South Western Oncology Group) para mieloma múltiplo; e
- 2) Ter sido submetido a pelo menos um ciclo do esquema quimioterápico proposto.

Dos 56 casos registrados, quatro foram excluídos pelos seguintes motivos: um por não preencher os critérios de mieloma múltiplo, e sim de plasmocitoma solitário; dois eram portadores de linfoma plasmocitóide; um iniciou o primeiro ciclo de quimioterapia e transferiu-se, a partir do D2 de quimioterapia, para outro serviço de oncologia, tendo mudado o esquema quimioterápico proposto imediatamente. Não foram excluídos os pacientes (quatro ao todo) que vieram ao óbito no início do tratamento (primeiros 45 dias), mesmo considerando-se que esses pacientes morreram sem que a quimioterapia pudesse beneficiá-los. Eles foram incluídos e considerados como falha no tratamento.

*Avaliação pré-tratamento* - Em todos os pacientes incluídos foram realizadas análise completa do eritrograma, provas de função hepática, provas de função renal, eletroforese de proteínas ou imunoeletroforese de proteínas (quando disponível), pesquisa de proteinúria de Bence Jones, exames radiológicos do tórax e

esqueleto, mielograma e/ou biópsia de crista ilíaca, sendo estas avaliadas segundo os critérios histopatológicos propostos por B. Bartl [2]. A dosagem de cálcio não foi realizada rotineiramente em nosso serviço e, portanto, não pode ser avaliada como fator que possa ter interferido no prognóstico.

*Estadiamento* - Os pacientes foram estadiados conforme proposto por Cuzick e cols. [10]. Em alguns casos nem todos os itens eram disponíveis para o estadiamento, porém todos foram estadiados preenchendo ao menos um dos critérios adequadamente.

*Tratamento realizado* - Os pacientes foram submetidos a quimioterapia com Vincristina, 2,0 mg de dose total, IV, no 1º dia; Ciclofosfamida, 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, VO; Melfalan, 4 mg/m<sup>2</sup>/dia, VO; Prednisona 100 mg de dose total/dia, VO, todos do 2º ao 5º dia. Os ciclos eram repetidos a cada 28 dias, ou conforme a toxicidade medular, adiando-se a quimioterapia em sete dias ou mais, se necessário. O esquema foi mantido por 24 meses no máximo, não foram realizados alternância de drogas nem esquemas de manutenção.

Vinte e seis pacientes foram submetidos a radioterapia paliativa, seja antiálgica, descompressiva ou quando o risco de fratura patológica era iminente. A maioria dos pacientes apresentou melhora com a irradiação e, nesses casos, o critério de melhora do PS como avaliação de resposta não foi utilizado, considerando-os apenas estáveis quando nenhum outro critério foi preenchido.

*Análise dos resultados* - Os pacientes foram avaliados retrospectivamente através de dados anotados em prontuário do Serviço e compilados em banco de dados no programa EPI INFO. Posteriormente, os dados de sobrevida foram analisados através do método de cálculo de sobrevida de Kaplan-Meier, sendo feita análise univariada dos fatores prognósticos considerados importantes. A análise multivariada não foi realizada por ter sido encontrado apenas um fator prognóstico com significância estatística.

*Avaliação de resposta* - Os critérios de resposta utilizados foram a redução do componente M no sangue ou na urina, ou redução das áreas de osteólise, ou redução da infiltração medular por plasmócitos; ou melhora do performance status em pelo menos dois itens. Quando um desses critérios fosse preenchido seria necessário também haver melhora da anemia, hipercalemia e da função renal e não haver aumento das lesões líticas em número ou tamanho. Foram considerados em Remissão Completa (RC) os pacientes que apresentassem ao menos um dos seguintes critérios: desaparecimento da infiltração medular, redução das lesões líticas em pelo menos 75%; redução do componente M em pelo menos 75%. Foram considerados em Remissão Parcial (RP) os que apresentassem ao menos um dos critérios: redução de 50% da infiltração medular, redução em pelo menos 50% das lesões líticas;



redução de pelo menos 50% do componente M e melhora de pelo menos dois itens na escala de Performance Status (PS) da OMS. Foram considerados como Doença Estável (DE) os pacientes em que nenhum desses critérios fossem preenchidos adequadamente porém com estabilização ou melhora clínica evidente (incluindo: melhora do PS, melhora da anemia, ou da função renal, ou da hipercalemia). Os pacientes que apresentassem piora clínica ou piora em um dos critérios acima citados eram considerados como Não Resposta (NR). O aparecimento de fraturas patológicas não foi considerado progressão da doença, considerando que esta pode ocorrer independentemente da resposta.

**Toxicidade** - A toxicidade foi definida de acordo com os critérios da OMS sendo considerada a toxicidade letal como Grau 5. Os registros foram feitos apenas a partir da pior toxicidade em cada paciente. O número total de episódios de toxicidade não foi calculado.

**Características dos pacientes** - O estadiamento dos pacientes apresentou uma distribuição concentrada nos estádios mais avançados, conforme visto na Tabela 1. Dessa forma, a análise do estadiamento como fator prognóstico não foi possível, não sendo encontrada significância estatística na diferença de sobrevida. Outras análises também foram prejudicadas por esse dado. O grupo como um todo apresentou, conforme visto na Tabela 1, uma idade mediana acima de 58 anos, e, em geral, uma performance ruim. Além disso, mais da metade dos pacientes apresentavam insuficiência renal. Noventa por cento dos casos foram estadiados como IIIA ou IIIB pelo método do SWOG e 88% como III pelo de Cuzick.

Ao fechamento do estudo apenas 15 pacientes estavam vivos (30%), todos os outros estavam mortos ou perdidos. Houve apenas um óbito não relacionado com a doença, que foi censurado no seguimento. O tempo de seguimento mediano de todo o grupo de pacientes foi de 21 meses e, apenas dos pacientes vivos, é de 40 meses. Dos sete pacientes com seguimento maior que 41 meses, a sobrevida mediana é de 55 meses. Oito (15,0%) pacientes estão perdidos e foram censurados no seguimento.

## Resultados

De todos os pacientes incluídos, 32 foram considerados com resposta avaliável. No restante, não foram encontrados dados suficientes nos prontuários clínicos para se definir resposta dentro dos critérios propostos. Estes pacientes foram considerados com doença estável (DE - 20 pacientes). No grupo de DE, houve um grande número de casos em que a melhora do PS poderia ter sido atribuída à Radioterapia, e portanto o PS não foi considerado como índice de resposta ao tratamento quimioterápico, conforme dito anteriormente. Os pacientes com resposta avaliável se dividiram da seguinte forma: Resposta Completa (RC): sete pacientes; Resposta Parcial (RP): 12 pacientes; e Não Resposta (NR): 13 pacientes.

A sobrevida mediana para todos os pacientes foi de 41 meses, como mostra o Gráfico 3. A sobrevida medi-

**Tabela 1.** Características dos pacientes

Pacientes	Nº	%	Comentário
Total de pacientes:	52	100	
Idade:			
Mediana	58	-	
Variação	29 a 71 anos	-	
Sexo:			
Masculino	26	50	
Feminino	26	50	
Raça:			
Negra	25	48,2	
Branca	24	46,1	
Outras	3	5,7	
Performance			
Status (ECOG):			
1-2	17	32,7	
3	19	35,6	3 + 4 =
4	16	31,7	67,3%
Estadiamento:			
SWOG			
I-II	5	9,6	
IIIA	15	28,8	IIIA + IIIB =
IIIB	32	61,5	90,3%
CUZICKS			
I-II	6	12,0	
III	46	88,0	
Função renal:			
Normal	17	32,7	
Alterada	35	67,3	
Hemoglobina:			
> 10,0 g/dl	21	40	
< 10,0 g/dl	31	60	
Radioterapia:	25	48,2	

ana dos pacientes em RC não foi significativamente melhor ( $P > 0,10$ ) que a dos com RP ou DE, com 52, 41 e 29 meses respectivamente. A sobrevida livre de recidiva apenas para os pacientes em RC e RP é de 40 meses e não influenciou na sobrevida global.

Foram feitas análises univariadas dos seguintes fatores prognósticos considerados importantes em outros estudos de mieloma múltiplo: estadiamento (SWOG e MRC), idade, função renal, hemoglobina e PS. Apenas a idade alcançou valor significativo de P. Os pacientes com menos de 50 anos tiveram um melhor prognóstico em relação aos com mais de 50 anos, com sobrevida mediana de 18 meses x 52 meses ( $p = 0,0063$ ). Os fatores estudados estão na Tabela 2, onde observamos o valor de P para cada um dos itens. Foram estudados também os fatores prognósticos relacionados com o tipo histológico, classificando-os através de biópsia de crista ilíaca. Sendo definidos como: intersticial + placas; intersticial + nódulos; nodular, compacta e sarcomatosa. A diferença de sobrevida analisada por esses critérios também não foi significativa ( $p = 0,19$ ). Como o número de dados histopatológicos disponíveis não foi suficiente, pois apenas 23 pacientes tinham realizado a biópsia da crista ilíaca, esse fator não pôde ser avaliado adequadamente.



Tabela 2. Análise univariada dos fatores prognósticos

Fator prognóstico (Kaplan-Meier)	Sobrevida mediana (Cox-Mantel)	Valor de P	Observações:
Idade:			
> 50 anos	18 meses	p = 0,0063	s
< 50 anos	52 meses		
Função renal:			
Normal	47 meses	p = 0,34	ns
Alterada	23 meses		
Performance Status:			
1 - 2	23 meses	p = 0,87	ns
3 - 4	41 meses		
Hemoglobina:			
> 10,0 g/dl	47 meses	p = 0,23	ns
< 10,0 g/dl	23 meses		
SWOG			
I-II	não avaliável	p = 0,16	ns
IIIA	47 meses		
IIIB	23 meses		
CUZICK			
I-II	52 meses	p = 0,84	ns
III	41 meses		

s = significativo; ns = não significativo.

Dezesseis (30%) pacientes foram submetidos a tratamento de 2ª linha, sendo um deles por toxicidade extrema ao VMCP, tendo iniciado monoquimioterapia após quatro ciclos com o esquema. Três desses pacientes apresentaram sobrevida superior a 10 meses.

A principal toxicidade no estudo foi hematológica, sendo responsável por dois dos quatro óbitos relacionados ao tratamento, ambos por choque séptico, decorrente de infecção associada a neutropenia. Um único óbito foi por toxicidade gastrointestinal, com diarreia e vômitos, seguido de desidratação e distúrbio eletrolítico, com choque hipovolêmico e óbito. Uma paciente morreu por tromboembolismo pulmonar decorrente de um catéter de uso permanente que, rompido a sua cânula, esta alojou-se na artéria pulmonar. A taxa de toxicidade letal relativamente alta (7,6%) está relacionada, provavelmente, com um pior suporte clínico dado aos pacientes ao início do estudo (dois óbitos em neutropenia durante os 12 meses iniciais). Com o estabelecimento de um tratamento mais adequado para as infecções com neutropenia, e no mieloma em particular, às pneumonias, não tivemos mais óbitos com neutropenia associada. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não nos é possível retirar uma conclusão mais satisfatória. Um outro paciente foi ao óbito pelo fato de ter feito uso de mostarda fenilalanina por 30 dias consecutivos, contrariando a prescrição médica de uso por apenas quatro dias, foi considerado violação grosseira do protocolo e não incluído como toxicidade relacionada ao tratamento (mas incluído na sobrevida global). Sofreu toxicidade medular grave com sepse e morte.

Os índices de toxicidade de todos os pacientes foram o seguinte, considerando-se apenas o pior episódio (Escala da OMS): Grau 0: 1,9%; Grau 1: 32,7%; Grau 2: 27%; Grau 3: 27%; Grau 4: 3,8% e Grau 5 (toxicidade letal): 7,6% dos pacientes. Os Gráficos 1 e 2 são referentes à toxicidade global e a cada tipo de toxicidade, respectivamente.

## Discussão

O tratamento do mieloma teve seu marco no final da década de 60, quando a poliquimioterapia com mostarda fenilalanina e prednisona (MP) obteve resultados significativamente melhores que os apresentados até então. Dessa época até a atualidade, muita controvérsia tem surgido quanto ao esquema quimioterápico ideal e quanto aos objetivos do tratamento. Os resultados com MP variam entre 35 e 55% com sobrevida mediana de dois a três anos na grande maioria dos estudos. A insatisfação gerada por esses dados levou os principais grupos cooperativos em atividade a desenvolver esquemas terapêuticos mais agressivos, baseados na teoria de Goldie-Coldman. Em 1983, o SWOG apresentou um estudo com significativa melhora tanto na resposta global quanto na sobrevida dos pacientes, com esquema de poliquimioterapia alternada (PQTA), utilizando oito drogas. Em seguida o MRC apresentou resultados similares. No entanto, outros estudos não puderam demonstrar que a quimioterapia mais agressiva é melhor que MP.



O mieloma múltiplo é, até o momento, uma doença incurável. A utilização de esquemas mais agressivos aumenta moderadamente a morbidade do tratamento e consideravelmente seus custos, além de requerer uma adesividade maior do paciente, exigindo visitas mais freqüentes ao médico e sessões mais intensivas de quimioterapia. Considerando-se o ganho obtido na sobrevida com o esquema alternado, haveria uma tendência a utilizá-lo cada vez mais. Porém, a não confirmação desses dados em estudos subseqüentes manteve a questão em dúvida: se é conveniente, tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde, que se utilize um tratamento "standard" de custo e morbidade mais elevados, cujos resultados não são uniformemente superiores. A Tabela 3 mostra os resultados obtidos em estudos comparativos randomizados e o resultado do estudo atual.

A PQTA tem demonstrado ser capaz de induzir um maior número de remissões e, em alguns estudos, aumentado a sobrevida. Porém, a melhora tem sido notada principalmente nos pacientes com EC III, em particular os com insuficiência renal associada. Os resultados de diversos estudos randomizados comparando PQTA com MP apresentam uma larga margem separando a melhor da pior sobrevida. Para o tratamento com MP a sobrevida mediana varia entre 19 e 42 meses; para a PQTA, varia de 21 a 44 meses (Bergsagel, 1988) [4]. Como se pode observar esses resultados são muito próximos, e não se pode dizer se de fato há benefício com a PQTA. Uma variação de mais de 20 meses entre os resultados com um mesmo esquema sugere, não que o esquema não seja adequado, mas sim que o estadiamento e os fatores prognósticos utilizados não sejam satisfatórios. Além da PQTA, os moduladores

de resposta têm sido utilizados com resultados pouco animadores.

Os critérios utilizados por nós no presente estudo refletiram essa inadequação: apenas a idade foi significativamente importante para a sobrevida dos pacientes. Todos os outros fatores não obtiveram significância, havendo apenas uma certa tendência de que alguns dados seriam significativos. Por se tratar de um grupo quase homogeneamente ruim, com performance baixo, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas generalizadas, subdivisão por fatores prognósticos não foi possível, pois os critérios não foram suficientemente sensíveis. No entanto, o resultado da sobrevida mediana ficou dentro dos resultados que são considerados "bons" na literatura (Vide Tabela 3).

É provável que se possa definir, com mais rigor, quais serão os pacientes com pior prognóstico de quais os com melhor, quando outros critérios estiverem disponíveis. A função renal, o número de lesões ósseas, anemia, hipercalemia e a quantidade de proteína M parecem não ser capazes de subdividi-los a contento, tanto no nosso, quanto em outros estudos já publicados. Novos critérios têm sido buscados, alguns com sucesso. A subclassificação histológica conforme idealizado por B. Bartl, o grau de infiltração medular e o grau de diferenciação, o "Label Index", o mieloma múltiplo de IgA, a  $\beta$ -2 microglobulina, idealizam novas formas de abordagem que podem significar uma melhor estratificação dos doentes e, portanto, a possibilidade de uma melhor adequação terapêutica no futuro [9, 16]. O uso de transplante autólogo de medula óssea com altas doses de quimioterapia tem apresentado resultados mais satisfatórios, ainda que com um pequeno número de casos.

Tabela 3. Estudos comparados no tratamento do mieloma múltiplo com poliquimioterapia x MP.

Estudo	Nº pacientes	Sobrevida a 2 anos (%)		Sobrevida Mediana	
		M + P	QT combinada	M + P	QT combinada
Peest* - 1982	320	87	71	50 m	42 m
Montalban - 1978	39	70	50	41 m	24 m
Alexenian - 1977	106	62	55	38 m	27 m
Boccadoro - 1983	304	58	62	32 m	37 m
Hjorth* - 1983	162	62	56	33 m	27 m
Salmon - 1977	246	48	67	23 m	43 m
Pavlovsky - 1977	260	73	71	50 m	42 m
Cohen - 1972	373	66	65	36 m	36 m
Harley - 1972	250	49	52	24 m	26 m
Bergsagel - 1973	364	51	55	25 m	29 m
Estudo atual - 1987	52		36		41 m

Modificado de Gregory, 1992.

\* uso de VMCP com esquema de poliquimioterapia.



Um outro aspecto importante é quanto ao uso de melfalan em pacientes com insuficiência renal, onde sua eliminação pode ser imprevisível, induzindo a uma toxicidade também imprevisível. Os pacientes com insuficiência renal, ou com doença mais avançada, parecem realmente se beneficiar de esquemas que contêm mais drogas, sem que se tenha uma noção exata de qual o motivo. No nosso caso, a idéia também se adequa, pois tivemos 90% dos pacientes estadiados como III, sendo quase 70% com alterações na função renal, enquanto nos estudos europeus e americanos o índice de doentes com insuficiência renal ao diagnóstico está em torno de 20%. Pelos resultados similares aos encontrados com PQTA, para os pacientes com estágios mais avançados da doença, o uso de VMCP significa uma possível adequação do esquema da mesma maneira que a PQTA para esses casos. No entanto, a toxicidade foi similar mas o custo significativamente mais baixo. Da mesma forma, a adesividade ao tratamento se torna mais fácil, necessitando a vinda do paciente ao Hospital apenas uma vez ao mês, quando em condições normais. Ao melfalan e a ciclofosfamida, também têm-se atribuído associação a uma maior incidência de leucemia aguda e mielodisplasia após o seu uso; e, pelos resultados dos dois primeiros estudos do MRC, relacionado com a quantidade de droga utilizada [4].

Existe uma tendência dentro da oncologia de se "confundir hipóteses que estão sendo testadas com fatos bem estabelecidos" (D. Bergsagel, 1988) [4]. No tratamento do mieloma múltiplo a poliquimioterapia, seja alternada ou não, ainda consiste em uma hipótese de tratamento, supondo-se que seria mais adequada que a monoquimioterapia ou o uso de apenas duas drogas. A possibilidade de se usar doses maiores de uma droga ativa ao usá-la isoladamente é tentador. Usar doses menores para que uma outra droga menos ativa possa ser adicionada provoca uma certa dúvida. No mieloma múltiplo, provavelmente tanto a poliquimioterapia quanto o MP são eficazes por permitir que se utilizem, ou uma droga bastante ativa (melfalan) em doses adequadas, ou a associação de outras drogas, igualmente ativas, em doses menores, que se obtém um resultado final similar. Os resultados da PQTA, VMCP e MP indicam apenas que, nas duas últimas décadas, o tratamento do mieloma múltiplo fez poucos progressos. Por outro lado, também aprendemos que nos casos em que há limitação ao uso de melfalan, a poliquimioterapia é mais adequada, por evitar uma toxicidade desnecessária e imprevisível. Também já sabemos que o melfalan em altas doses (140,0 mg/m<sup>2</sup>) é capaz de induzir respostas num número maior de pacientes.

Os resultados aqui apresentados permanecem entre os dois extremos, o esquema oferece um maior nú-

mero de drogas ativas para o tratamento, não necessitando elevar o custo e a adesividade ao tratamento.

A poliquimioterapia alternada (PQTA), até o momento, tem funcionado como um grande atrativo à criação de novos esquemas, sem no entanto ter apresentado resultados suficientemente convincentes - exceto para o tratamento de doença de Hodgkin; onde, atualmente, voltam a pairar dúvidas sobre a sua superioridade. No tratamento do mieloma múltiplo nos parece que, pelo menos até o surgimento de novos fatores prognósticos com relevância, a PQTA não é superior aos esquemas mais simples e que o MP também não é adequado para os pacientes mais graves, principalmente os com insuficiência renal. O VMCP se mostrou eficaz e tolerável para os pacientes deste estudo, que fazem parte do grupo onde o MP não é adequado e a PQTA vem sendo utilizada. Sendo uma alternativa bastante razoável no tratamento "standard" do mieloma múltiplo.

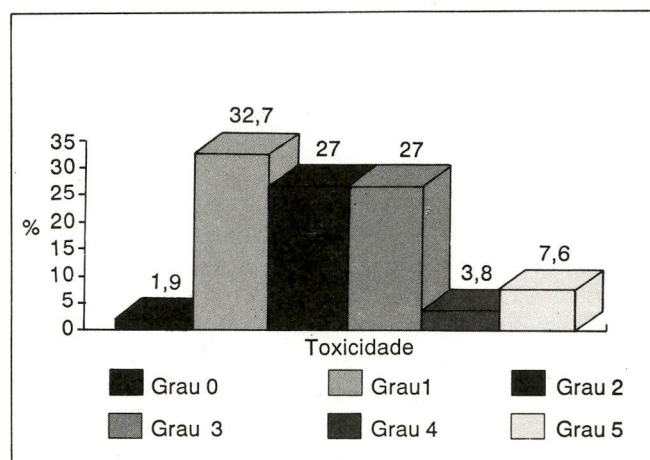


Gráfico 1. Toxicidade apresentada pelos pacientes no tratamento com VMCP - critérios da OMS (5 = óbito).

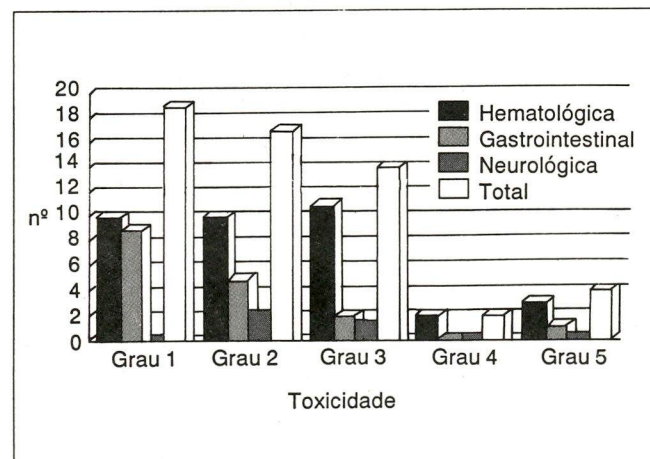


Gráfico 2. Número de episódios de toxicidade apresentados por cada tipo de toxicidade. (Apenas o pior episódio foi relatado para cada tipo de toxicidade)



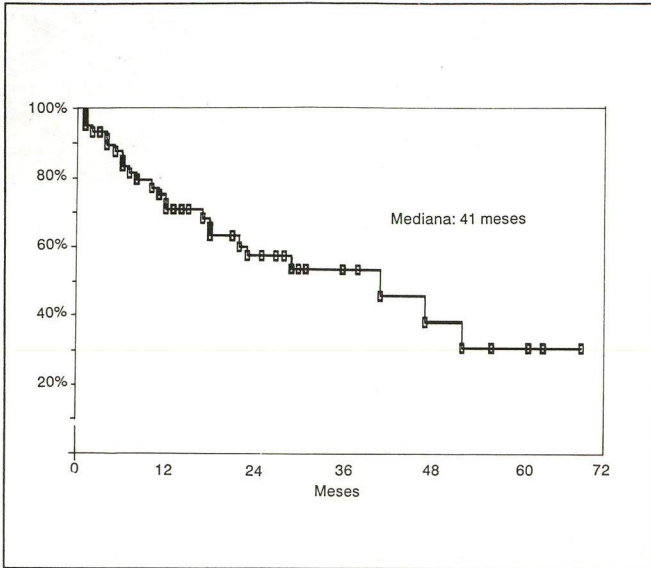


Gráfico 3. Sobrevida global dos pacientes pelo método de Kaplan-Meier.

### Summary

Fifty-two patients were treated for multiple myeloma between November 1987 and August 1992 at the Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte General Hospital with VMCP (vincristine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone) every 28 days. Twenty-six patients with bone lesions received palliative radiotherapy. Fifteen (28.8%) were stage IIIA; 32 (61.5%) stage IIIB; five (7.6%) stage I and II by the Salmon and Durie staging system, as used by the SWOG. The response criteria used, when available, was also the proposed by SWOG. Seven patients reached the complete remission, 12 partial remission, 20 had stable disease and 13 had progressive disease. The overall survival was 41 months. Toxicity was well tolerated in the majority of the group. Grade 3-4 toxicity was reached at least once in 30.8%. Three patients died of neutropenic sepsis and 1 of gastrointestinal toxicity. Eight patients are lost of follow-up. The authors considered the actual regimen safe and with satisfactory results.

**Key words:** multiple myeloma; chemotherapy; prognostic factors

### Referências bibliográficas

- ALEXANIAN R, SALMONS S, BONNET J et al. Combination therapy for multiple myeloma. *Cancer* 1977; 49: 2765.
- BARTL R, FRISCH B, FATEH-MOGHADAM A, KETTNER G, SOMMERFIELD W. Histologic classification and staging of multiple myeloma: a retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 342.
- BERGSAGEL DE. Myeloma, melphalan and meta-analysis (Editorial). *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 178.
- BERGSAGEL DE. Chemotherapy of myeloma: Drug combinations versus single agents, an overview, and comments on acute leukemia in myeloma. *Hematol Oncol* 1988; 6: 159.
- BLADÉ J, SANMIGUEL JF, ALCALÁ A et al. Alternating combination VMCP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1165.
- BOCCADORO M, MARMONT F, TRIBALTO M et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination is not superior to melphalan and prednisone even in high risk patients. *J Clin Oncol* 1991; 9(3): 444.
- BOCCADORO M, PILERI A. Standard chemotherapy for myelomatosis: an area of great controversy. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992; 6(2): 371.
- BRUMINI R e cols. Câncer no Brasil - Dados Histopatológicos de 1976-1980, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982. Rio de Janeiro.
- CUZICK J, De STAVOLA BL, COOPER EH et al. Long term prognostic value of serum B2 microglobulin in myelomatosis. *Br J Haematol* 1990; 75: 506.
- CUZICK J, GALTON DAG, PETO R et al. MRC's Workint Party on Leukemia in Adults: Treatment comparisons in the third MRC myelomatosis trial. *Br J Cancer* 1980; 42: 823.
- DURIE BGM. Chemotherapy of Myeloma: SWOG Studies. *Hematol Oncol* 1988; 6: 141.
- DURIE BGM, DIXON DO, CARTER S et al. Improved survival duration with combination chemotherapy induction for multiple myeloma: a SWOG study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1227.
- DURIE BGM, SALMON SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell with presenting clinical features, response treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842.
- GREGORY WM, RICHARDS MA, MALPAS JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisone in the treatment of multiple myeloma: an overview of the published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 334.
- KELLY K, DURIE B, MacLENNAN A. Prognostic factors and staging systems for multiple myeloma: comparisons between the MRC and the SWOG. *Hematol Oncol* 1988; 6: 131.
- KYLE RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol* 1988; 6: 125.
- MacLENNAN ICM, KELLY K, CROCKSON RA, COOPER EH, CUZICK J, CHAPMAN C. Results of the MRC myelomatosis trials for patients entered since 1980. *Hematol Oncol* 1988; 6: 145.
- SALMON SE, CASSADY JR. Plasma cell Neoplasms. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1989: 1853.





**XXVII<sup>th</sup> Meeting  
of the International Society  
of Paediatric Oncology**

Montevideo, Uruguay - October 10-14, 1995



São Paulo, 22 de dezembro de 1994

Prezado colega,

Como é de seu conhecimento a reunião anual da SIOP será realizada, pela primeira vez, na América Latina, em Montevideú, Uruguai. Haverá, como sempre, uma reunião cirúrgica organizada pela IPSO (International Society Pediatric Surgical Oncology) nos dias 10 e 11 de outubro.

Gostaríamos de estimulá-los a participar e a enviar trabalhos. Caso você tenha interesse escreva rapidamente para o secretário Dr. Richard Spicer (endereço abaixo) solicitando as informações, "abstract forms", etc.

Atenciosamente,

Beatriz de Camargo  
Presidente Continental Latino-Americano-SIOP

Richard Spicer  
Secretary-IPSO  
Bristol Royal Hospital for Sick Children  
Dept. of Surgery  
St Michaels Hill  
Bristol, BS2 8BJ  
United Kingdom  
FAX: 44 272 290 666

---

---



# Avaliação da aderência da proposta de ensino em cancerologia na graduação pelas escolas de enfermagem do Brasil

LUCILA AMARAL CARNEIRO VIANNA<sup>1</sup>, JANINE SCHIRMER<sup>1</sup>

## Resumo

*Este estudo apresenta os resultados da avaliação da aderência das escolas de enfermagem brasileiras à proposta de implantação do ensino de oncologia nos seus cursos de graduação e representa uma etapa do processo que vem sendo desenvolvido, conjuntamente, pelo Departamento de Enfermagem da Escola Paulista de Medicina e o Pro-Onco/INCa desde 1990. Dos 101 questionários enviados, obteve-se 56,4% de respostas. Dessas, 67,9% afirmaram que o corpo docente manifestou interesse pela proposta, principalmente quanto a formação de grupos de estudo, capacitação dos docentes e organização de cursos de extensão e de pós-graduação na área. Entre as estratégias mais citadas estava o entrosamento das áreas materno-infantil e de saúde pública. Quanto as dificuldades para a sua implantação, houve unanimidade em afirmar-se a necessidade do preparo teórico e prático do corpo docente para assumir o ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem.*

**Unitermos:** *escolas de enfermagem brasileiras; ensino de oncologia*

## Introdução

O surgimento de estratégias efetivas para prevenir o câncer, resolver problemas éticos e legais, novas formas de tratamento, assim como estabelecer mudanças através de pesquisa e educação são exemplos do desafio, que os enfermeiros devem enfrentar. Nesse sentido, a Coordenação de Programas do Controle de Câncer (Pro-Onco) do Instituto Nacional de Câncer (Inca) e o Departamento de Enfermagem da Escola Paulista de Medicina (EPM) desde 1990, por meio de ações conjuntas e de convênio específico, vêm realizando uma série de atividades, com o principal objetivo de divulgar e motivar a implantação do ensino da Oncologia nos cursos de Graduação em Enfermagem.

As deficiências verificadas no ensino e na assistência de enfermagem ao paciente com câncer apontaram a necessidade de um posicionamento das escolas e dos serviços, no sentido de investirem na formação de recursos humanos, a fim de capacitá-los para atuar nos diversos níveis da assistência: prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação dos pacientes com câncer.

Em relação ao ensino da cancerologia para os enfermeiros, as iniciativas tomaram impulso a partir do I

Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia, intensificando-se no I Congresso Brasileiro de Enfermagem em Cancerologia 1987, cujas recomendações enfatizam a necessidade de implementar-se o ensino de Enfermagem em Cancerologia nos cursos de graduação e de formação de docentes.

O trabalho de Gutierrez e col. (1993), que teve como objetivo atualizar os dados sobre o ensino de oncologia nos cursos de graduação em enfermagem obtidos por Rodrigues e Queirós (1988), mostrou que as deficiências encontradas por essas autoras permaneciam praticamente inalteradas. Gutierrez e col. (1993) consideraram que o perfil epidemiológico do câncer no Brasil, assim como a persistência das deficiências no ensino e na assistência de enfermagem à clientela-alvo da oncologia, requeriam um posicionamento das escolas e dos serviços no sentido de investigarem na formação de recursos humanos, a fim de capacitá-los para atuar na área da oncologia, nos níveis de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação.

Também pesquisa de Ferreira e col. (1994) verificou que a formação recebida pelos enfermeiros que trabalhavam em unidades de oncologia, tendo por base os conhecimentos e as habilidades adquiridas no curso de graduação em enfermagem deixou a desejar,

<sup>1</sup>Professoras do Departamento de Enfermagem da Escola Paulista de Medicina.



reforçando a necessidade de que fossem colocadas em prática as "diretrizes para o ensino de cancerologia nos cursos de graduação em enfermagem", conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 1988).

Em consideração às recomendações dos eventos retromencionados e ponderando as pesquisas citadas, julgou-se oportuno atualizar o currículo de enfermagem, considerando-se as reformas que se processam no setor da saúde e as distorções verificadas na prática da enfermagem. Assim sendo, foi elaborada uma proposta de ensino obrigatório e multidisciplinar da Oncologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem (Brasil, 1992). Esta proposta foi encaminhada às escolas de enfermagem do país para apreciação da sua viabilidade.

Posteriormente, o Pro-Onco/Inca e o Departamento de Enfermagem da EPM, este por meio de seu núcleo de Enfermagem em Oncologia, elaboraram um protocolo, que visava acompanhar a aderência das escolas a essa proposta de ensino. É sobre esta aderência que trata o presente trabalho.

## Material e método

Foram enviados questionários para as 101 (cento e uma) escolas de enfermagem. O total de respostas obtidas foi de 56,4%. Cabe destacar que esse percentual foi alcançado em duas etapas, uma vez que na primeira o número de respostas atingiu apenas 29,7%; um relatório preliminar deste levantamento foi divulgado no Informativo Inca/Educação n= 14. A partir da nova solicitação para devolução dos questionários, obteve-se o percentual que se apresenta, observando-se a procedência das respostas no quadro comparativo a seguir:

Comparação dos questionários enviados/respondidos segundo as regiões do Brasil - 1993.

Regiões	Questionários		
	Enviados Nº	Respondidos Nº	%
Sul	22	11	50,0
Sudeste	47	30	63,0
Centro-Oeste	5	4	80,0
Nordeste	22	11	50,0
Norte	1	1	20,0
Total	101	57	56,4

## Resultados

Quanto ao recebimento da "Proposta do Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem", 75,0% das instituições que responderam, informaram tê-la recebido. A Escola de Enfermagem "Magalhães Barata" de Belém do Pará, após ter respondido negativamente esta questão, não respondeu às demais.

Quanto ao acesso à proposta, 73,2% das escolas responderam que o corpo docente tinha acesso ao mesmo.

A divulgação entre o corpo docente aconteceu, principalmente, por meio de reuniões para leitura do documento, exposição do mesmo em quadro de aviso e encaminhamento para os docentes da área.

Das instituições que responderam, 67,9% afirmaram que o corpo docente de enfermagem manifestou interesse pelo documento após sua divulgação, principalmente pela formação de grupos de estudo, pela seleção de campos de estágios que ofereçam experiências práticas para os alunos e pela elaboração de recursos didático-pedagógicos com vistas ao ensino da cancerologia. Vale ressaltar outras formas de manifestação do interesse dos docentes tais como: seleção bibliográfica pertinente ao assunto, mecanismos que permitam a capacitação dos docentes através da organização de cursos de extensão e de pós-graduação na área.

As estratégias mais citadas para a implantação dos conteúdos programáticos em cancerologia foram: - entrosamento entre as subáreas da enfermagem (médico-cirúrgica, materno-infantil e saúde pública); tanto no ensino teórico como no prático; e a partir da detecção do paciente com diagnóstico de câncer no hospital, estudos de caso em grupo e a aplicação do processo de enfermagem. Outra atividade relatada foi a prevenção de câncer ginecológico entre as mulheres da comunidade.

Da população estudada, 17,9% tiveram dificuldade na implementação das estratégias previstas pelo corpo docente para a implantação dos conteúdos programáticos em cancerologia. Dentre as dificuldades apontadas, foram salientadas a falta de docentes especializados; falta de recapacitação dos docentes; bibliografia específica e material audiovisual; carga horária insuficiente; dificuldade no desenvolvimento das atividades assistenciais, devido à falta de campo de estágio (hospital e ambulatório) e quando há campo, os administradores hospitalares criam dificuldades para o estágio. Por outro lado, algumas escolas responderam que há falta de empenho dos professores para implementar o programa. Também entre os que responderam, 8,9% afirmaram não saber se o grupo teve ou não dificuldade.

## Conclusão

Assim sendo, o resultado desta pesquisa sobre a aderência das escolas ao programa de ensino da cancerologia nos cursos de graduação em enfermagem vem mostrar que a estratégia para sua efetiva implantação está ligada, principalmente, ao preparo dos docentes das escolas de enfermagem na área de cancerologia e a possibilidade de desenvolvimento de atividades assistenciais, nas áreas de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação.



## Summary

*This study refers to the evaluation results of the Brazilian Nursing Schools' adherence to the proposal about Oncology teaching implantation at their graduation courses. It represents one step of the process that have been developed between The Nursing Department of EPM and Pro-Onco/INCa since 1990. There were answered 56.4% of one hundred and one questionnaires that had been sent to them. 67.9% of them have affirmed their teachers showed interest in the document. Many of them have pointed strategies and difficulties for its implantation. All of them have said about the necessity of their teachers theoretical and practical improvement.*

**Key words:** Brazilian nursing schools; oncology teaching

## Referências bibliográficas

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Pro-Oncologia. Ministério da Educação. EPM/Departamento de Enfermagem. Ensino de Cancerologia nos Cursos de Graduação em Medicina. Rio de Janeiro, Pro-Onco/Inca, 1992: 13 (mimeo).
2. FERREIRA NMLA, CEZARETI IUR, ERHART ERN. Formação de recursos humanos em enfermagem oncológica no curso de graduação. Rev Bras Cancerologia 1994; 40(1); 1-37.
3. GUTIERREZ MGR de, CASTRO RAP de, AGUINAGAS. O ensino da Cancerologia no curso de graduação em enfermagem: por que e para quê? Rev Bras Cancerologia 1993; 39(1): 11-20.
4. INFORMATIVO INCA/EDUCAÇÃO . Aderência das escolas de enfermagem à proposta do ensino da cancerologia nos cursos de graduação. Nº 14.
5. RODRIGUES C, QUEIRÓS I. A situação do ensino de enfermagem oncológica nos cursos de graduação em enfermagem do Brasil. Rev Paulista de Enfermagem 1988; 8(1): 23-25.



# 1<sup>st</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE

## THE ADJUVANT THERAPY OF MALIGNANT MELANOMA

24-25 march 1995

Royal Society of Medicine London

### CONFERENCE SECRETARIAT

The Adjuvant Therapy of Malignant Melanoma  
Index Communications Meeting Services  
19 The Hundred Romsey, Hampshire.  
UK SO51 8GD

Telephone: +44 (0)1794 511331/2  
Facsimilie: +44 (0)1794 511455

### UICC

*The 1<sup>st</sup> International Conference on the Adjuvant Therapy of Malignant Melanoma is held under the auspices of the International Union against Cancer and Charing Cross & Westminster Medical School.*

### TOPICS

Prognostic factors of primary cutaneous melanoma.

Prognostic factors on development of regional lymph node metastases.

Prognosis on development of metastases beyond regional lymph nodes.

Clinical observations on the biologic behaviour of malignant melanoma.

A dermatologist's plea.

Levamisole and Isoprinosine.

Cytokines

Adjuvant Therapy; from microbial immunostimulants to recombinant Interferons.

Efficacy of adjuvant Interferon 2A therapy after radical surgery in melanoma patients with regional node metastases. The experience of the WHO Melanoma Programme.

Tumour Vaccines.

Adjuvant Treatment of Malignant Melanoma: The Roswell Park Experience.

Adjuvant Chemotherapy with  
*Dacarbazine*  
*Vindesine*  
*Fotemustine*  
*Other cytotoxics*

### PRELIMINARY FACULTY

---

<i>Chairman</i> Spyros RETSAS	UK
<hr/>	
Jean-Pierre ARMAND	France
Filliberto BELLI	Italy
Ian BURN	UK
Reinhard DUMMER	Suisse
Anthony du VIVIER	UK
Kristin HENRY	UK
Constantine KARAKOUSIS	USA
David KHAYAT	France
John KIRKWOOD	USA
Michael MASTRANGELO	USA
Kenneth MacRAE	UK
Ulrik RINGBORG	Sweden
Neil SMITH	UK
Lynn SPITLER	USA

---

### CONFERENCE DINNER

The social programme will include a pre-dinner reception followed by a banquet for delegates and their guests.

### REGISTRATION

The final programme and registration documents will be available in December 1994. Please register your interest in the meeting by returning the attached reply form.



Sobrevida com  
dignidade



# Farlutal AD

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

*No tratamento de tumores  
hormônio-dependentes,  
especialmente no câncer  
avançado de mama*

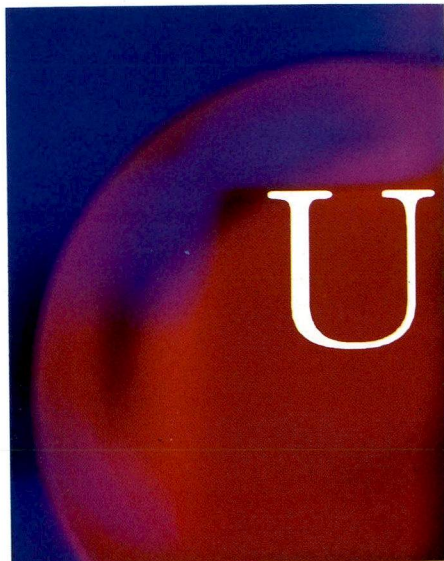
**Apresentações**

Farlutal AD 500mg injetável

Farlutal AD 500mg comprimido

  
Pharmacia





## Uma nova antraciclina no tratamento das leucemias agudas

Após uma década de pesquisas,  
está sendo lançado **Zavedos**<sup>®</sup>

(Idarubicina), uma nova e mais potente antraciclina com elevada atividade antileucêmica. Farmacologicamente **Zavedos**<sup>®</sup> caracteriza-se por sua maior potência quando comparado às alternativas existentes, pela presença de metabólito ativo com atividade similar ao composto de origem e menor cardiotoxicidade comparativamente à doxorubicina em ratos e coelhos considerando-se doses equivalentes.

Esta superioridade farmacológica foi confirmada através de uma série de ensaios clínicos randomizados onde os pacientes que utilizam **Zavedos**<sup>®</sup> apresentaram: maior tempo de sobrevida, maiores índices de remissão completas, maior duração de remissão em comparação aos pacientes que utilizaram daunorubicina. O aumento da eficácia com um aceitável perfil de segurança faz com que **Zavedos**<sup>®</sup> apresente um índice terapêutico superior durante a indução quando comparado à daunorubicina. **Zavedos**<sup>®</sup> representa um significativo avanço no tratamento das leucemias agudas principalmente quando convenientemente combinado com técnicas, como: transplante de medula ou modificadores de resposta biológica.

  
Pharmacia



# ZAVEDOS<sup>®</sup>

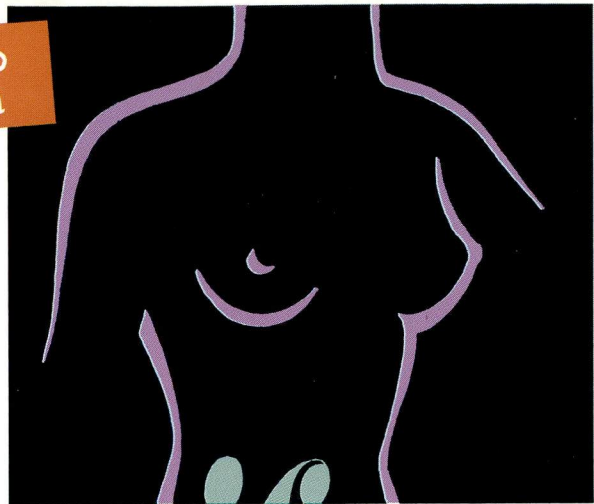
CLORIDRATO DE IDARUBICINA

## O antileucêmico dos anos 90

- Maior sobrevida
- Maior número de remissões completas
- Maior captação intra-celular
- Maior potência antiblástica
- Menor cardiotoxicidade



Tratamento paliativo  
do câncer de mama



# Tamoxifeno

- *Qualidade de quem é líder em oncologia*
- *Flexibilidade posológica*

## **Apresentações**

Tamoxifeno 10mg

Tamoxifeno 20mg

  
Pharmacia



## Informe Científico

# Organização da assistência oncológica terciária no Estado de São Paulo: Onco-Rede

LUIZ CARLOS ZEFERINO<sup>1</sup>, FERNANDO MEDINA DA CUNHA<sup>2</sup>, PAULO EMÍLIO PINTO<sup>3</sup>, HUMBERTO TORLONI<sup>3</sup>, AURÉLIO JULIÃO DE CASTRO MONTEIRO<sup>3</sup>, FRANCISCO RICARDO GUALDA COELHO<sup>3</sup>, CÂRMINO ANTÔNIO DE SOUZA<sup>4</sup>

### Introdução

Numa análise retrospectiva, as ações promovidas na área de Oncologia pelo extinto INAMPS tiveram pouco impacto na melhoria da qualidade da assistência nesta especialidade, que atribuímos a dois principais motivos. O primeiro, não houve preocupação efetiva em garantir assistência à totalidade dos pacientes com câncer. O segundo, a assistência oncológica nunca foi vista globalmente, mas fragmentada em procedimentos.

Em 1987, quando foi criado um grupo técnico para atuar em Oncologia na Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, as principais deficiências detectadas foram: diagnóstico muito tardio; falta de abordagem multidisciplinar; tratamento fragmentado em várias instituições; falta de planejamento terapêutico e de seguimento dos pacientes tratados; demanda reprimida; profissionais e serviços inabilitados; necessidade de grandes deslocamentos para ter acesso concorrido a algum serviço especializado.

Várias ações corretivas foram implementadas ao longo daquele período, visando promover maior descentralização dos serviços, aumento da resolutividade dos hospitais e aumento global da capacidade assistencial. Concorreram com estas ações as dificuldades econômicas do INAMPS e as instabilidades e incertezas da política de saúde no Brasil.

Também, ficou claro que o grupo técnico então constituído junto ao órgão central da Secretaria de Saúde era insuficiente e incapaz de definir, propor e operacionalizar ações corretivas necessárias ao aprimoramento da assistência oncológica em todo o Estado de São

Paulo, devido às peculiaridades locais e regionais e dos próprios hospitais.

### Onco-Rede

Uma ação de caráter gerencial realizada no Estado de São Paulo foi a criação da Onco-Rede (Decreto Estadual nº 32.848, em 23 de janeiro de 1991), com o objetivo de servir de instrumento para identificar e constituir formalmente uma rede de hospitais que atuasse nesta especialidade e, desta forma, facilitar e orientar a qualificação da assistência oncológica. Identificados estes hospitais, todas as ações técnicas e administrativas relacionadas à assistência ao paciente com câncer deveriam ser dirigidas a este conjunto conhecido de prestadores de serviços. Incluem-se nestas ações investimentos da Secretaria Estadual de Saúde, como repasse de recursos e alocação de equipamento.

Os hospitais para integrarem a Onco-Rede devem estar integrados ao SUS e receber de suas Unidades de Saúde os pacientes com diagnóstico ou suspeita de câncer, para tratamento e seguimento, sendo considerado nível terciário de atenção à saúde e incluindo assistência ambulatorial e hospitalar. Estes hospitais são denominados CECAN e podem ser hospitais especializados em câncer, universitários e de ensino, e hospitais gerais públicos ou privados.

A gerência da Onco-Rede é formada por uma Comissão Estadual de Oncologia e por cinco Comissões Técnicas Regionais de Oncologia, tendo em vista que a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo subdivide-se em cinco regiões.

<sup>1</sup>Coordenador da Comissão Estadual de Oncologia; <sup>2</sup>Secretário da Comissão Estadual de Oncologia; <sup>3</sup>Membro da Comissão Estadual de Oncologia; <sup>4</sup>Secretário de Estado da Saúde. Endereço do autor para correspondência: Comissão Estadual de Oncologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - Rua Shigeo Mori, 1.499 - 13084-340 - Campinas - SP.



A Comissão Estadual de Oncologia - CEO está vinculada ao órgão central da Secretaria Estadual de Saúde e tem como principais atribuições:

- Assessorar a Secretaria de Saúde no aprimoramento da organização dos serviços de saúde que prestam assistência oncológica, em consonância com a política de saúde vigente no âmbito nacional e estadual;

- Acompanhar e colaborar na avaliação e controle dos serviços executados pelos hospitais que compõem a Onco-Rede;

- Colaborar, por meio de seus membros, na implementação das ações que visem aprimorar a assistência oncológica.

As Comissões Técnicas Regionais de Oncologia estão vinculadas administrativamente ao órgão regional da Secretaria de Saúde de sua abrangência e, tecnicamente, a Comissão Estadual de Oncologia. Estas Comissões têm as seguintes atribuições:

- Subsidiar a elaboração e atualização dos Planos Diretores de Saúde e a realização de convênios ou contratos com instituições que atuam em Oncologia;

- Promover e implementar ações para adequar a capacidade assistencial à demanda de pacientes;

- Assistir e propor normas e ações técnico-administrativas aos CECAN, municípios e aos órgãos regionais da Secretaria de Saúde, necessárias à organização da assistência oncológica.

- Acompanhar e assegurar o cumprimento das diretrizes e normas emanadas do órgão central da Secretaria;

- Participar da avaliação e supervisão da atuação das Unidades da Onco-Rede;

- Propor normas e ações à Comissão Estadual de Câncer que impliquem no avanço qualitativo e quantitativo da assistência oncológica;

- Colaborar, através de seus membros, na implementação das ações que visem aprimorar a assistência oncológica.

### **Credenciamento dos hospitais no Estado de São Paulo**

Com base na Portaria nº 170/93 da Secretaria de Assistência à Saúde, foram credenciados ou reconhecidos 43 hospitais de todas as regiões do Estado de São Paulo, sendo 11 no município de São Paulo. Atualmente é este o conjunto de hospitais que compõem a Onco-Rede e que, portanto, são nominados CECAN.

Nesse credenciamento inicial, as diretrizes gerais adotadas pela Comissão Estadual de Oncologia foram:

1. O conjunto dos hospitais credenciados deve constituir um sistema de assistência oncológica regionalizado, do ponto de vista geográfico e estratégico (população e meios de transportes públicos existentes), e hierarquizado, do ponto de vista da resolutividade assistencial;

2. Os hospitais devem estar localizados em cidades-pólos e distribuídos de tal forma que o deslocamento máximo de um usuário do Sistema Único de Saúde - SUS, para atingir um CECAN, não seja superior a 150 km;

3. O número de CECAN deve ser suficiente para atender à demanda assistencial dependente do SUS, se possível na própria região.

### **Operacionalização e qualificação da Onco-Rede**

Estão sendo revisados e atualizados os parâmetros de qualidade e as normas previamente estabelecidos, para que seja possível acompanhar e avaliar continuamente o desempenho dos hospitais, do ponto de vista assistencial e dos ajustes técnico-administrativos necessários. É evidente também que estão envolvidos ajustes por parte da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Essas normas e parâmetros são os instrumentos de ação das Comissões Técnicas Regionais de Oncologia e dos órgãos regionais da Secretaria de Saúde para conduzir o processo de aprimoramento da Onco-Rede, dos quais destacamos os principais tópicos:

- 1 - Não é necessário que cada CECAN ofereça assistência a todos os tipos de neoplasias.

- 2 - A extensão da área geográfica de referência, conseqüentemente populacional, pode variar para as diferentes especialidades de um mesmo CECAN.

- 3 - Um paciente deve estar inscrito em um único CECAN, ainda que procedimentos eventuais sejam realizados em outros CECAN. Pode haver transferência de pacientes entre os CECAN.

- 4 - Para determinar a área geográfica de referência deve-se considerar a capacidade assistencial do CECAN e as facilidades de acesso através dos meios de transportes públicos.

- 5 - O ideal é que todos os CECAN disponham de todos os recursos para a assistência oncológica. Todavia, com a aprovação da Comissão Técnica Regional de Oncologia, admite-se que alguns procedimentos, desde que não populacional, pode variar para as diferentes especialidades de um mesmo CECAN.

- 3 - Um paciente deve estar inscrito em um único CECAN, ainda que procedimentos eventuais sejam realizados em outros CECAN. Pode haver transferência de pacientes entre os CECAN.

- 4 - Para determinar a área geográfica de referência deve-se considerar a capacidade assistencial do CECAN e as facilidades de acesso através dos meios de transportes públicos.

- 5 - O ideal é que todos os CECAN disponham de todos os recursos para a assistência oncológica. Todavia, com a aprovação da Comissão Técnica Regional de Oncologia, admite-se que alguns procedimentos, desde que não envolvam transferência de pacientes,



possam ser realizados ou depender de outros serviços públicos ou privados, conveniados ou contratados pelo SUS.

6 - O tempo aceitável de espera para o primeiro atendimento é de 10 dias, e após 20 dias no máximo para estadiar e iniciar efetivamente o tratamento, clínico ou cirúrgico. O paciente, uma vez encaminhado para radioterapia, não deve esperar mais do que 10 dias para iniciar o tratamento (estes prazos são metas de qualidade). A Comissão Técnica Regional de Oncologia deverá analisar as situações que caracterizam demanda reprimida e proporá soluções, que poderão ser a expansão dos serviços dos CECAN existentes na região ou credenciamento de novos hospitais como CECAN.

7 - Deverão ser locados pelo SUS todos os serviços considerados necessários à assistência oncológica nas especialidades oferecidas pelo CECAN, por proposta da Comissão Técnica Regional de Oncologia.

8 - A capacidade de internação clínica e cirúrgica deve ser compatível com a capacidade de atendimento ambulatorial, evitando que haja demanda reprimida para realização dos procedimentos hospitalares.

9 - Todos os CECAN devem ter definidas e escritas as suas rotinas de diagnóstico, estadiamento, tratamento e seguimento das especialidades atendidas. Cópia destas rotinas deve ser enviada para conhecimento da Comissão Técnica regional de Oncologia e ao órgão regional da Secretaria de Saúde, onde servirá de instrumento para avaliação e controle das contas e serviços médicos. Não se trata de padronização de procedimentos ou tratamentos.

10 - Os CECAN são as únicas instituições que podem solicitar radioterapia. Este procedimento deve ser realizado no próprio hospital ou, não dispondo deste serviço ou esgotada sua capacidade, em outro serviço de radioterapia, conveniado ou contratado, dispensada a autorização prévia do SUS. Toda solicitação e indicação de radioterapia é da responsabilidade do CECAN que a prescreveu, onde o paciente deve estar matriculado e ter prontuário médico devidamente informado e atualizado, pois está sujeito a controles e auditorias.

11 - Serão conveniados ou contratados apenas serviços de quimioterapia dos CECAN. Não se conveniam ou contratam serviços isolados de quimioterapia.

12 - Os CECAN que não preencheram totalmente as exigências estabelecidas pela Portaria nº 170/93 do Ministério da Saúde e as exigências adicionais da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo deverão elab-

orar um "Plano de Adequação". As Comissões Técnicas Regionais de Oncologia, com apoio dos órgãos regionais da Secretaria de Saúde, acompanharão o cumprimento deste Plano.

13 - Serão estabelecidos itens para serem cumpridos pelos CECAN em determinados prazos, sob pena de descredenciamento se não atendidos. Descredenciar não significa denúncia do convênio com o SUS, mas interdição do pagamento dos procedimentos realizados com base na Tabela estabelecida pela Portaria nº 171/93 do Ministério da Saúde.

14 - Conforme estabelece a Portaria nº 170/93 do Ministério da Saúde, o Registro Hospitalar de Câncer-RHC deverá ser implantado em todos os hospitais credenciados, sob pena de descredenciamento. Numa etapa seguinte pretende-se vincular o pagamento dos procedimentos de quimioterapia e radioterapia ao cadastramento do paciente no RHC.

## Perspectivas

A constituição e organização da Onco-Rede é um processo de aprimoramento da assistência oncológica que deve ser permanente e contínuo. O credenciamento dos hospitais não é uma garantia de solução para os problemas e deficiências, mas sim um meio que, se bem utilizado e instrumentalizado, poderá representar um avanço importante. Os objetivos e metas pretendidos através da Onco-Rede estão além do simples credenciamento dos hospitais integrados ao SUS que preencham os quesitos estabelecidos pela Portaria 170/93 do Ministério da Saúde.

É esperado que a capacidade assistencial do conjunto de hospitais credenciados deva aumentar, já que foi estabelecida uma nova sistemática de relacionamento com o SUS devido à remuneração diferenciada dos procedimentos. Todavia, ainda deverá haver regiões do Estado com demanda reprimida, pelo menos em algumas especialidades, e que, portanto, medidas corretivas específicas deverão ser adotadas.

A partir deste cadastramento em bloco, o processo de análise e acompanhamento do desempenho dos hospitais e da Onco-Rede deverá ser realizado pelas Comissões Técnicas Regionais de Oncologia, que atuarão em conjunto com os órgãos regionais da Secretaria Estadual da Saúde. Entende-se que o credenciamento é um processo dinâmico em que um hospital pode entrar ou sair em função de sua atuação e compromisso com o SUS.



Fifth International Conference

## ADJUVANT THERAPY OF PRIMARY BREAST CANCER

St. Gallen, Switzerland

March 1-4, 1995

International Consensus Conference with Review of all  
Aspects of Adjuvant Endocrine-, Chemo- and Radiotherapy,  
Surgery, Psychosocial Problems and Prevention:  
By Eminent Experts from Major Study-Groups Worldwide.

The Official Conference Language is English  
There will be Poster-Sessions and an Industrial Exhibit.  
Deadline for Abstracts: October 31, 1994!

For information please contact: Mrs. Beatrice Nair,  
Conference-Manager, c/o Prof. H.J. Senn, Dept. Medicine C, Kantonsspital,  
CH-9007 St. Gallen, Switzerland.  
Tel.: 41-(0)71-26 10 97, Fax: 41-(0)71-25 68 05

### CHARLES E. CULPEPER FOUNDATION SCHOLARSHIPS IN MEDICAL SCIENCE

January 13, 1995

*Application deadline:* August 15, 1994

*For further information, contact:* Charles E. Culpeper Foundation Centre, 695 East Main Street, Suite 404, Stamford, CT 06901.

---

### ARIZONA CANCER CENTER SIXTH INTERNATIONAL WORKSHOP ON CHROMOSOMES IN SOLID TUMORS

February 19-21, 1995  
Tucson, AZ

*Abstract deadline:* November 30, 1994

*For further information, contact:* Nancy Rzewuski, Conference Coordinator, Arizona Cancer Center, Tucson, AZ 85724. *Phone:* (602) 626-2276. *FAX:* (602) 626-2284.

---

### FIFTH INTERNATIONAL CONFERENCE ADJUVANT THERAPY OF PRIMARY BREAST CANCER

March 1-4, 1995  
St Gallen, Switzerland

*Abstract deadline:* October 31, 1994

*For further information, contact:* Mrs Beatrice Nair, Conference-Manager, % Prof. H.J. Senn, Department Medicine C, Kantonsspital, CH-9007 St Gallen, Switzerland. *Phone:* 41 (0)71 26 10 97. *FAX:* 41 (0)71 25 68 05.

---



## Tratamento da leucemia linfoblástica do adulto: resultados do protocolo de alto risco do GBTLI85 comparados retrospectivamente com um esquema convencional

ALEXANDRE JOSÉ SILVA FENELON<sup>1</sup>, CARLOS FREDERICO DISTEFANO PINTO<sup>1</sup>, WAGNER BRANT MOREIRA<sup>2</sup>, SEBASTIÃO CABRAL FILHO<sup>2</sup>, EDUARDO CARVALHO BRANDÃO<sup>2</sup>, EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES<sup>2</sup>, MARIA DO CARMO LIMA VIEIRA<sup>2</sup>, MARIA NUNES ÁLVARES<sup>2</sup>, JOÃO AUGUSTO MOREIRA TEIXEIRA<sup>2</sup>, EDUARDO NASCIMENTO<sup>2</sup>, NEDDA MARIA VASCONCELOS NOVAES<sup>2</sup>

### Resumo

*Em um grupo de 43 pacientes acima de 15 anos, portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) do adulto, foram comparados retrospectivamente os resultados obtidos com o protocolo de Stein modificado (Grupo 1) e o programa de alto risco do GBTLI85 (Grupo 2), um protocolo intensivo desenvolvido para LLA de mau prognóstico da infância. Os índices de remissão completa (RC) para o Grupo 2 foram superiores aos do Grupo 1 (54% vs. 19%,  $p = 0,01$ ), mas essa diferença perdeu a significância estatística na análise multivariada. Uma vez obtida a RC, a sobrevida livre de doença a quatro anos para ambos os grupos foi de 25%, mas no Grupo 1 ocorreram 75% de recidivas, enquanto no Grupo 2 ocorreram 41% de recidivas e 33% de óbitos por toxicidade do tratamento pós-remissão. O índice de sobrevida livre de falha (SLF) a quatro anos foi de 4% para o Grupo 1 (95% intervalo de confiança 0-13%) e 13% para o Grupo 2 (95% intervalo de confiança 0-27%). Pelo menos nesse grupo de doentes, o tratamento intensivo baseado nos protocolos de alto risco da infância falhou em aumentar as taxas de curas e esteve associada com índices proibitivos de toxicidade. Novas abordagens baseadas na existência de diversos grupos de risco na LLA do adulto devem ser buscadas.*

**Unitermos:** leucemia linfoblástica aguda; quimioterapia

### Introdução

Os resultados do tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos são consideravelmente menos satisfatórios do que aqueles obtidos em crianças. O índice de sobreviventes de longo termo entre portadores de LLA da infância situa-se em torno de 60-75% [1, 2]. Em contrapartida, os melhores protocolos empregados no adulto levam a uma sobrevida de longo termo em torno de 25-41% [3], sendo que em algumas vezes esses resultados são obtidos em populações selecionadas, principalmente no que se refere à idade [4, 5]. O sucesso obtido com protocolos de quimioterapia intensiva em crianças com doença de mau prog-

nóstico [1, 6] levou alguns autores a propor uma abordagem semelhante no tratamento para os adultos. A característica desses protocolos é o emprego de consolidação intensiva [4, 5] ou intensificação tardia [7], associada à manutenção com múltiplas drogas [5]. Baseando-se nestes fatos, o Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, a partir de 1987, começou a tratar os adultos jovens portadores de LLA com o protocolo de alto risco do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento das Leucemias da Infância, que incorpora os conceitos acima descritos. Nesse estudo, comparamos retrospectivamente os resultados desse esquema com o protocolo de Stein modificado [8], que emprega uma consolidação moderadamente intensiva associada a uma manutenção con-

OBS: O presente artigo foi publicado no número 2/94 com vários erros. O Conselho Editorial da revista resolveu republicá-lo com as correções pertinentes.

<sup>1</sup>Residente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; <sup>2</sup>Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Endereço para correspondência: Centro de Quimioterapia Antineoplásica e Imunoterapia - Av. Antônio Carlos, 1694/Térreo - Cachoeirinha - Belo Horizonte - MG - CEP 31210-010.



vencional com MTX e 6 MP e era anteriormente empregado em nossa instituição.

## Material e métodos

Foram analisados todos os prontuários dos portadores de LLA admitidos neste serviço entre 1/1/83 e 1/7/93. Foram incluídos no estudo os doentes com diagnóstico de LLA ou leucemia aguda indiferenciada, idade igual ou superior a 15 anos e que tivessem sido submetidas pelo menos à primeira dose de QT de indução dos protocolos já mencionados.

Os critérios para definição de RC incluíram contagem de blastos no mielograma inferior a 5%, ausência de blastos no sangue periférico, contagem de plaquetas superior a 100.000/mm<sup>3</sup>, contagem de neutrófilos superior a 1.500/mm<sup>3</sup> e ausência de doença extramedular.

As causas de falha na obtenção da RC foram divididas em doença refratária, que incluía os pacientes com doença residual ao término da indução; óbito precoce, que incluía os casos que evoluíram para o óbito antes do D14 de indução sem que a toxicidade fosse avaliada; óbito por toxicidade, que incluía os casos onde a toxicidade da QT tenha causado o óbito em qualquer dia da indução (nesse grupo estão incluídos os casos de síndrome de lise tumoral); e abandono de tratamento, definido como a desistência do paciente em receber a indução programada antes da avaliação da resposta.

A sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo entre o início da QT e o óbito ou censura. A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida com o intervalo entre a obtenção de RC e a primeira recidiva ou censura. A sobrevida livre de falha (SLF) é calculada como o intervalo entre o início da QT e a censura ou o primeiro dos eventos adversos, que incluem falha em se obter RC, recidiva da doença e óbito por toxicidade.

A toxicidade foi relatada conforme os critérios da OMS. Os óbitos por toxicidade foram relatados separadamente em cada fase do tratamento.

As curvas de SLD, SG e SLF foram calculadas pelo método de Kaplan Meyer. A análise univariada dos índices de resposta foi feita pelo teste do Qui-quadrado. Análise multivariada dos fatores que influíram na RC e na curva de SLF foi feita usando-se o método de regressão logística múltipla e o modelo de Cox, respectivamente.

Os esquemas empregados foram os seguintes:

### *Grupo 1: Protocolo de Stein modificado:*

#### **Indução:**

ADM-25mg/m<sup>2</sup>/semana iv até completar quatro doses; VCR: 1,4 mg/m<sup>2</sup>/semana iv; PDN: 40 mg/m<sup>2</sup> VO/dia. A ADM é omitida se a contagem de neutrófilos es-

tiver abaixo de 500/mm<sup>3</sup>. A indução é feita até que sejam completadas quatro doses de ADM.

#### **Consolidação:**

*Fase I.* AraC-300 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por semana, durante duas semanas.

*Fase II.* RT em crânio: 2.400 rads em 2,5 semanas. MTX 20 mg it/semana durante quatro semanas.

*Fase III.* CPM 750 mg/m<sup>2</sup> iv D1; ADM 50 mg/m<sup>2</sup> DI; VCR 1,4 mg/m<sup>2</sup> D1; PDN 100 mg VO D1-5.

Essa fase consiste em cinco ciclos de CHOP a intervalos de 21 dias.

#### **Manutenção:**

6 MP 50 mg/m<sup>2</sup>/dia VO; MTX 20 mg/m<sup>2</sup>/dia VO alternando com iv. Essa fase dura 24 meses. São administrados dois ciclos de CHOP, nos meses 12 e 24 da manutenção. As doses são ajustadas para manter o leucograma entre 2.500 e 3.500 leu/mm<sup>3</sup>.

### *Grupo 2: Protocolo de alto risco do GBTL185.*

#### **Indução:**

DNB 30 mg/m<sup>2</sup> iv D1, 8, 15, 22; VCR 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv D1, 8, 15, 22; Dex 6 mg/m<sup>2</sup> iv D1-28; AraC 75 mg/m<sup>2</sup> sc D14-21; L-Asp 100.000 mg/m<sup>2</sup> im ou iv D14-21; QT intratecal com MADIT (MTX, AraC, Dex) D1, 14, 28. As doses são de 12 mg (MTX), 2 mg (Dex) e 70 mg (AraC). A QT é administrada independente do hematológico. Em nossos doentes essa rotina não foi seguida. Somente dois pacientes nesse grupo fizeram uso da L-Asp programada para a indução. Em pacientes com SNC infiltrado ao diagnóstico é feito MADIT semanal até duas punções negativas consecutivas.

#### **Consolidação:**

AraC 1.500 mg/m<sup>2</sup> iv 12/12 h x 6 doses; L-Asp 6.000 UI im ou iv 6 h após a última dose de AraC.

#### **Profilaxia do SNC:**

RT craniana: 2.400 rads em 15 frações. Posteriormente a dose foi reduzida para 1.800 rads. MADIT (conforme descrito na indução) 2 x/semana até cinco doses. Em pacientes com SNC infiltrado ao diagnóstico é feita RT no neuroeixo. Durante essa fase é administrada 6 MP na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> VO/dia.

#### **Manutenção:**

É feita com três módulos básicos, que são alternados seqüencialmente. O tratamento é feito até comple-



tar 120 semanas de RC. Módulo 1: VP-16-250 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas; VCR 2 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas; Dex 6 mg/m<sup>2</sup>/dia vo x 4 semanas. Módulo 2: MTX 40 mg/m<sup>2</sup>/semana im ou vo x 4 semanas; 6 MP 75 mg/m<sup>2</sup>/dia vo x 4 semanas. Módulo 3: VM-26 250 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas; AraC 300 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas.

### Casos especiais

Pacientes que não estiverem em RC no D28 da indução devem receber o seguinte esquema: VM-26 165 mg/m<sup>2</sup> iv 2 x/semana durante duas semanas; AraC 300 mg/m<sup>2</sup> iv 2 x/semana, durante duas semanas; Dex 6 mg/m<sup>2</sup> vo D29-42; VCR 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv D29, 35.

### Resultados

#### Características dos pacientes

No período determinado pelo levantamento, foram incluídos 43 pacientes no estudo, 21 no Grupo 1 e 22 no Grupo 2. As características pré-tratamento dos dois grupos encontram-se ilustradas na Tabela 1, ficando evidente que os pacientes do Grupo 1 tendem a ser mais idosos e apresentar contagens de leucócitos mais elevadas que os doentes do Grupo 2, que por outro lado apresentaram-se mais freqüentemente com trombocitopenia e infiltração do SNC. As diferenças de idade observadas entre os dois grupos se justificam pelo fato de o protocolo do GBTLI85 ser usado apenas em adultos abaixo de 50 anos. As diferenças na freqüência de infiltração do SNC são devidas ao fato que o protocolo de Stein só prever a realização de punção lombar ao término da indução, por isso a grande maioria dos doentes que falharam na indução não teve o SNC avaliado.

#### Resposta ao tratamento

Dos 43 pacientes incluídos no estudo, 16 entraram em RC (37,2%). O índice de RC foi de 19% para o Grupo 1 (4/21) e 54,5% para o Grupo 2 (12/22). A diferença observada foi estatisticamente significativa ( $p = 0,016$ ). As principais causas de falha em se obter RC no Grupo 1 foram doença refratária (48%), óbito precoce (14%), óbito por toxicidade (14%), doença refratária (9%) e abandono de tratamento (5%). Nenhum dos dois pacientes do Grupo 2 que entraram no programa previsto nos Casos especiais obteve RC.

Foram realizadas análises univariadas para a determinação dos fatores pré-tratamento que influenciaram na obtenção de RC. As variáveis analisadas incluíram raça, sexo, idade, leucometria, contagem de blastos no sangue periférico, contagem de plaquetas, morfologia dos blastos, infiltração do SNC, esplenomegalia, linfadenomegalia, infecção e sangramento. As únicas variáveis

Tabela 1. Características pré-tratamento dos pacientes

Característica	Grupo 1	Grupo 2
<b>Cor</b>		
Leucoderma	10 (47,6%)	7 (33,3%)
Faioderma	9 (42,9%)	12 (57,1%)
Melanoderma	2 (9,5%)	2 (9,5%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	11 (52,4%)	15 (68,2%)
Feminino	10 (47,6%)	7 (31,8%)
<b>Idade</b>		
< 20	4 (19%)	9 (40,9%)
29 - 40	10 (47,6%)	13 (53,6%)
> 40	7 (33,3%)	1 (4,5%)
<b>Leucograma</b>		
< 10.000/mm <sup>3</sup>	4 (19%)	12 (54,5%)
10.000/mm <sup>3</sup> +	17 (81%)	10 (45,5%)
<b>Blastos</b>		
< 10.000/mm <sup>3</sup>	11 (52,4%)	13 (59,1%)
10.000/mm <sup>3</sup> +	10 (47,6%)	9 (40,9%)
<b>Plaquetas<sup>1</sup></b>		
< 20.000/mm <sup>3</sup>	7 (35%)	13 (61,9%)
20.000/mm <sup>3</sup> +	13 (65%)	8 (38,1%)
<b>Infecção</b>	14 (66,6%)	9 (40,9%)
<b>Sangramento</b>	3 (14,3%)	7 (31,8%)
<b>Linfadenopatia</b>	12 (61,5%)	11 (50%)
<b>Esplenomegalia</b>	11 (50,9%)	13 (59,1%)
<b>Morfologia</b>		
L1	3 (14,3%)	4 (18,2%)
L2	7 (33,3%)	13 (59,1%)
L3	1 (4,8%)	2 (9,1%)
Leuc. indiferenciada	3 (14,3%)	3 (13,9%)
Sem informação	7 (33,3%)	3 (13,6%)
<b>SNC infiltrado</b>		
Sim	1 (4,8%)	5 (22,7%)
Não	5 (23,8%)	9 (46,9%)
Sem informação	15 (71,4%)	8 (36,4%)

<sup>1</sup>Não havia informações sobre contagem de plaqueta em dois pacientes.

veis significativamente associadas com maiores índices de RC foram contagem de leucócitos abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> (68% vs. 22%,  $p = 0,00098$ ) e contagem de blastos abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> (54% vs. 16%,  $p = 0,009$ ). A contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> (50% de RC) e a ausência de linfadenopatias (56% de RC) também estão associadas com uma tendência a maiores índices de RC, mas essa diferença não chegou a atingir significância estatística. Na análise multivariada apenas a contagem de leucócitos abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,01$ ) e a de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,02$ ) atingiram níveis de significância estatística. As diferenças entre os dois esquemas de QT perderam a significância estatística na análise multivariada.



Seguimento

Entre os 43 pacientes incluídos no estudo, ocorreram 35 óbitos. Dois doentes do Grupo 1 estão perdidos de seguimento a 0,2 e 21,6 meses, ambos com doença em atividade. Quatro pacientes encontraram-se em RC contínua (RCC) com seguimento variando de 18,6 a 98,1 meses (um paciente no Grupo 1 e três no Grupo 2). Outros dois pacientes no Grupo 2 encontram-se vivos em segunda RC após recidiva precoce no SNC, com seguimento de 5 e 10,5 meses, respectivamente.

A curva de sobrevida global (Gráfico 2) não diferiu para os dois protocolos empregados ( $p = 0,61$ ). Para o Grupo 1 a sobrevida mediana foi de 1,4 meses e a sobrevida a quatro anos foi de 10% (95% intervalo de confiança entre 0 e 23%). Para o Grupo 2 a sobrevida mediana foi de 2,6 meses e a sobrevida a quatro anos foi de 19% (95% de intervalo de confiança entre 0% e 38%). A SLD mediana para os pacientes que obtiveram RC foi de 6,9 meses para o Grupo 1 e 1,7 meses para o Grupo 2. A SLD a quatro anos foi de 25% para os dois grupos (Gráfico 3). As curvas de duração da resposta não diferiram entre os dois grupos ( $p = 0,32$ ). Não ocorreram recidivas após 6,9 meses de RC. A curva de SLF (Gráfico 1) também não mostrou diferenças significativas entre os dois programas de tratamento ( $p = 0,15$ ). A SLF mediana para o grupo 1 foi de 1,4 meses, enquanto que a SLF a quatro anos foi de 4% (95% de intervalo de confiança entre 0 e 13%). Para os pacientes do Grupo 2 a SLF mediana foi de dois meses e a SLF a quatro anos foi de 13% (95% de intervalo de confiança entre 0% e 27%). Na análise univariada da curva de sobrevida livre de falha os únicos fatores prognósticos adversos que atingiram níveis de significância estatística foram leucócitos abaixo de  $10.000/mm^3$  ( $p = 0,03$ ) e plaquetas acima de  $20.000/mm^3$  ( $p = 0,03$ ). Idade acima de 19 anos ( $p = 0,055$ ) e contagem de blastos acima de 10.000 ( $p = 0,08$ ) estiveram associados a uma tendência com piora do SLF, sem atingir significância estatística. Nenhum paciente com infecção ou SNC infiltrado ao diagnóstico obteve RCC a quatro anos, mas esses valores não foram estatisticamente significativos. Na análise multivariada a contagem de leucócitos abaixo de  $10.000/mm^3$  ( $p = 0,02$ ) e a de plaquetas inferior a  $20.000/mm^3$  ( $p = 0,03$ ) foram preditores de melhoria do SLF.

Toxicidade

Indução

Entre os pacientes do Grupo 1, 17 foram considerados avaliáveis para toxicidade. Leucopenia G3 ou G4 foi observada em 13 pacientes (71%), plaquetopenia G3 ou G4 em sete (41%) e anemia G3 ou G4 em sete (41%). Infecção atribuível à toxicidade do tratamento

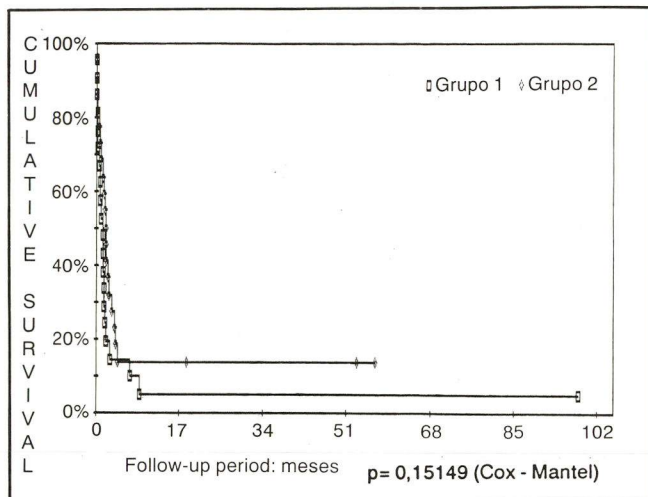


Gráfico 1. Sobrevida livre de falha.

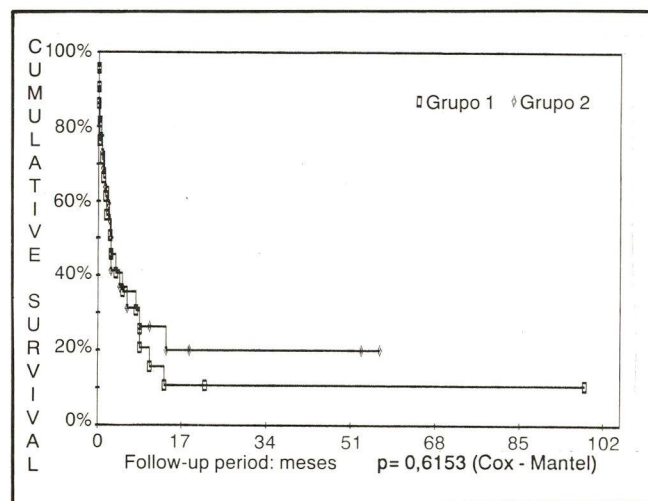


Gráfico 2. Sobrevida global.

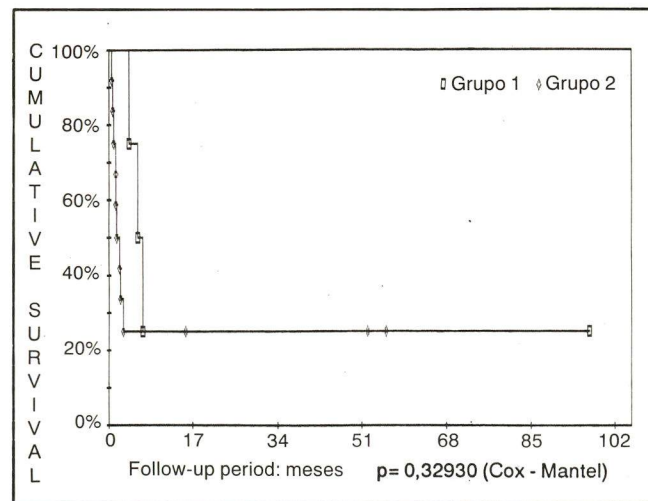


Gráfico 3. Sobrevida livre de doença.



foi observada em 11 pacientes (66%), sendo em sete casos classificada como G3 ou G4. Não foram registradas toxicidades extramedulares, mas tal fato provavelmente se deve a uma avaliação inadequada das mesmas. Ocorreram três óbitos por toxicidade durante a indução, devidos a síndrome de lise tumoral, estrongiloidíase septicêmica e hemorragia intra-abdominal, respectivamente.

No Grupo 2, 17 dos 22 pacientes foram avaliados para toxicidade. Leucopenia G3 ou G4 ocorreu em 13 doentes (76%), anemia G3 ou G4 em seis (35%) e plaquetopenia G3 ou G4 em 12 (70%). Episódios de infecção ocorreram em seis pacientes (35%) sendo classificados como G3 ou G4 em três casos. Nesse grupo foi registrado um caso de íleo paralítico, um de extravasamento de droga e outro de icterícia flutuante, que desapareceu espontaneamente. Mais uma vez as toxicidades extramedulares não foram adequadamente avaliadas. Ocorreram três óbitos devido à toxicidade da QT, sendo um deles por síndrome de lise tumoral, um por aspergilose pulmonar e outro por um processo infeccioso sem causa identificada.

#### Consolidação e profilaxia do SNC

A consolidação e a profilaxia do SNC foram bem toleradas nos pacientes do Grupo 1, onde não ocorreu nenhum óbito por toxicidade. Uma paciente apresentou leucopenia G4 associada a pneumonia bacteriana sem outras complicações. Houve também um episódio de plaquetopenia G4. A RT no SNC teve como efeitos colaterais cefaléia, vômitos e alopecia total em todos os pacientes.

No Grupo 2, 11 pacientes foram avaliados para toxicidade. Durante a consolidação foram registrados três óbitos por toxicidade, todos causados por processo infeccioso. Outro evento fatal ocorreu devido a uma hemorragia digestiva secundária à trombocitopenia durante a RT no crânio e neuroeixo. As toxicidades não fatais também foram freqüentes. Plaquetopenia G4 e Leucopenia G4 ocorreram respectivamente em 81% e 72% dos pacientes tratados com AraC em doses intermediárias. Infecção não fatal (classificada como G2) ocorreu em um caso. Entre os seis pacientes que fizeram a profilaxia do SNC com RT em crânio e QT it não foram observados vômitos ou cefaléia, mas alopecia total foi registrada em todos os casos.

#### Manutenção

Apenas três pacientes do Grupo 1 e quatro do Grupo 2 iniciaram a fase de manutenção, desse grupo, um paciente do Grupo 1 e dois do Grupo 2 terminaram essa etapa, o que torna muito difícil a avaliação da toxicidade. No Grupo 1, apenas uma paciente chegou a apresentar leucopenia G3. Essa mesma paciente apresentou

diarréia G2, e mucosite G2 ao longo da manutenção, que durou 24 meses. Os outros dois pacientes recidivaram com menos de três meses de manutenção, não tendo sido registrada qualquer toxicidade G3 ou G4. Entre os pacientes do Grupo 1 houve um caso de neurotoxicidade severa pela VCR, levando à paraplegia. Leucopenia G3 ocorreu em dois pacientes e G4 em outros dois. Infecção associada com leucopenia e necessitando de internação para antibioticoterapia intravenosa ocorreu em três casos. Trombocitopenia G3 ou G4 ocorreu em dois casos. Anemia G4 em um caso. Mucosite Grau 2 foi registrada em uma paciente. Em nenhum dos dois grupos ocorreram óbitos por toxicidade.

#### Recidiva

Entre os quatro pacientes do Grupo 1 que obtiveram RC, três recidivaram (75%) após 4,2, 5,9 e 6,9 meses de sobrevida livre de doença, respectivamente. Em um caso a recidiva ocorreu no SNC e em dois casos na medula óssea. Nenhum desses pacientes obteve uma segunda RC. Entre os 12 pacientes do Grupo 2, cinco recidivaram (41%), todos eles com menos de três meses desde a RC. Três recidivas ocorreram na medula óssea e duas no SNC. Os pacientes que recidivaram no SNC obtiveram uma segunda RC com MADIT e estão em RC a dois e sete meses desde a recidiva. Nenhum paciente com recidiva medular obteve segunda RC.

#### Discussão

Os protocolos mais recentes de tratamento da LLA do adulto têm obtido índices de RC variando de 68% a 88%. Entre os pacientes que obtêm RC a possibilidade de sobrevida livre de doença a quatro anos varia de 29% a 50% e a duração mediana da RC fica entre 21 e 53 meses. O platô da curva de sobrevida livre de doença é atingido entre quatro e cinco anos na maioria dos estudos. Esses dados apontam para um índice de curas entre 25 e 45% para os casos de LLA do adulto [4, 5, 7, 9-12]. Os resultados obtidos em nossa instituição são claramente inferiores aos da literatura internacional, com um índice de curas estimado em 4% para o protocolo de Stein e 13% para o GBTLI85.

A comparação entre os resultados obtidos para o Grupo 1 e o Grupo 2 é bastante dificultada pelas diferenças entre as características pré-tratamento entre os dois grupos. O índice de RC verificado para o Grupo 2 foi superior ao registrado para o Grupo 1 ( $p = 0,01$ ), mas a diferença observada perdeu a significância estatística na análise multivariada. O índice de RC observado para o Grupo 1 foi extremamente baixo, sendo inclusive inferior aos obtidos na literatura com o uso de VCR + PDN isoladas [13]. A maioria das falhas na indu-



ção teve como causa a resistência da doença ao tratamento. No Grupo 2, por outro lado, apenas 9% dos pacientes apresentaram doença refratária, mas o índice de óbitos na indução foi semelhante ao do Grupo 2 e bem superior ao observado na literatura [4, 5, 7, 9, 11].

Uma vez obtida a RC, a possibilidade de se obter sobrevida livre de doença a longo termo não diferiu para os dois grupos. No entanto, o padrão de falhas pós-RC observado para o grupo 1 mostrou um alto índice de recidivas (75%) que ocorreram entre os quatro e sete meses de RC. A consolidação e a profilaxia do SNC foram bem toleradas pelos pacientes, não tendo ocorrido nenhum óbito por toxicidade. No Grupo 2 houve um índice muito elevado de óbitos por toxicidade (33%) todos eles ocorridos durante a consolidação ou profilaxia do SNC. O índice de recidivas foi de apenas 41%, todas ocorridas antes de três meses de RC.

Programas de consolidação intensiva para o tratamento da LLA do adulto têm aparecido com frequência na literatura [4, 5, 7, 8, 11]; no entanto, os dois estudos randomizados que avaliaram a importância dessa abordagem tiveram resultados negativos. Em um trabalho do EORTC [3], a consolidação com AraC e 6TG não aumentou a sobrevida livre de doença em relação ao grupo onde esse tratamento foi omitido. No estudo do CALGB a consolidação com DNB + AraC também falhou em aumentar os índices de SLD em relação ao grupo controle. Por outro lado, é possível que existam subgrupos que se beneficiem da consolidação intensiva. Os protocolos de Linker [4, 12] e do GMALL [14], que empregaram consolidação e intensificação tardia, respectivamente, observaram um melhor prognóstico para os portadores de LLA de células T, com índices de remissão completa contínua (RCC) a cinco anos em torno de 50%, enquanto a RCC para todos os doentes foi de 35%. Em um outro estudo conduzido pela Universidade de Iowa [9], foi empregado um protocolo que omitia a consolidação e utilizava um programa de manutenção moderadamente intensivo com pulsos periódicos de VCR, PDN, BCNU, ADM, ACTD e CPM alternados com o uso da 6 MP e do MTX. Esse grupo também obteve índices de RCC de 35% a cinco anos, mas os pacientes com LLA de células T evoluíram mal com RC mediana de apenas 6,8 meses, contra 74,4 meses para os demais ( $p = 0,001$ ).

Outra questão controversa se refere ao uso do AraC em doses altas ou intermediárias no tratamento da LLA do adulto. Em um estudo retrospectivo do Hospital S. Bartolomeu [15], a incorporação do AraC na dose de 2 g/m<sup>2</sup> 12/12 h x 12 doses ao esquema de indução com L-Asp, ADM, VCR e PDN piorou os resultados do grupo de baixo risco em relação ao tratamento controle. Por outro lado os resultados do grupo de alto risco, que incluía todos os pacientes com mais de 10.000 blastos/

mm<sup>3</sup> no sangue periférico, além dos casos de LLA de células B, T ou nulas, foram bem melhores no grupo que recebeu o AraC em altas doses ( $p = 0,006$ ). Da mesma forma, em estudos não controlados do MDACC (MD Anderson Cancer Center) e GMALL [3], o uso do AraC em altas doses como consolidação em pacientes de mau prognóstico produziu SLD acima de três anos em 30-49% dos casos. Em nosso caso o AraC em doses intermediárias empregado na consolidação apresentou índices proibitivos de toxicidade. Um eventual benefício dessa abordagem em termos de melhora da SLD para nossos pacientes não foi confirmado nesse estudo.

O uso de esquemas de manutenção com múltiplas drogas não teve ainda seu valor comprovado em estudos randomizados, apesar dos bons resultados obtidos pelos protocolos L2-L17 do MSKCC [5] e do HOP-L da Un. de Iowa [9]. Entre nossos pacientes tratados com o GBTL185, apenas um dos quatro casos que iniciaram a manutenção recidivou (25%), mas o reduzido número de casos impede que se tire qualquer conclusão definitiva desses dados.

O valor da profilaxia do SNC em adultos também tem sido questionado. No estudo randomizado [16], conduzido por Omura e cols., a profilaxia do SNC reduziu os índices de recidiva do SNC, mas isso não se refletiu em melhora da sobrevida de longo termo. O melhor esquema de profilaxia do SNC também não está definido. A maioria dos estudos emprega a RT associada à AT it com MTX, mas nos protocolos L-10, L10M e L17 do MSKCC, a profilaxia do SNC foi feita com MTX it isolado, sendo que o índice de recidiva no SNC foi de 4%. Em nossos pacientes tratados com o GBTL185, ocorreram duas recidivas no SNC em 12 pacientes (16%).

## Conclusão

Ressalvadas as limitações referentes à natureza do presente estudo, o uso de um programa de QT agressiva, derivado das experiências favoráveis na LLA da infância, não parece ter trazido benefícios significativos, além de estar associado com índices inaceitáveis de toxicidade. As más condições gerais dos nossos pacientes podem ter contribuído para os baixos índices de RC observados. Os estudos mais recentes apontam para a existência de subgrupos de portadores de LLA com altos índices de cura mesmo com tratamentos menos intensivos [9, 10]. A seleção dos tratamentos de acordo com os fatores de prognóstico na LLA do adulto é uma abordagem que pode aumentar os índices de curas. Infelizmente, a determinação dos grupos de risco parece ser pelo menos em parte dependente da disponibilidade de técnicas para tipagem de linfócitos.



## Agradecimentos:

A Joria Martinho Gonçalves, pela análise estatística dos dados. A Ângela Maria Garcia Vasconcelos, pela edição do texto.

*Apêndice:* significado das abreviaturas de citostáticos empregadas neste estudo: Prednisona (PDN); Dexametasona (Dex); Adriamicina (ADM); Daunoblastina (DNB); Vincristina (VCR); Metotrexate (MTX); 6-Mercaptopurina (6-MP); Citarabina (Arac); Etoposídeo (VP-16); Teniposídeo (VM-26); Ciclofosfamida (CPM); L-Asparaginase (L-Asp).

## Summary

*In a Group of 43 patients aged over 15 years with a diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), there were compared retrospectively the results of the modified Stein protocol (Group 1) and the GBTL185 (Group 2) regimen, a intensive protocol developed for high risk childhood ALL. The Complete Response (CR) rate was better in Group 2 (54% vs. 19%,  $p = 0.01$ ), but this difference had lost statistical significance after a multivariate analysis. Once a CR was obtained, the 4 year disease-free survival was 25% for both groups, but in Group 1 the relapse rate was 75% and in Group 2, the relapse rate was 41% and 33% of the responders died from toxicity of post remission therapy. The 4 years failure free survival (FFS) was 4% for Group 1 (95% confidence interval 0-13%) and 13% for Group 2 (95% confidence interval 0-27%). In our patients, an intensive therapy based in the high risk childhood protocols had failed in improving the cure rates and was associated to prohibitive toxicity rates. New approaches based in risk grouping for adult ALL must be found.*

**Key Words:** acute lymphoblastic leukemia; chemotherapy

## Referências bibliográficas

1. CLAVELL LA, GELBER RD, COHEN HJ et al. Four agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The New Engl J Med* 1986;315(11): 657-663.
2. TUBEGER DG, GILCHRIST GS et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features. *A Children's Cancer Study Group Phase III trial. J Clin Oncol* 1993; 11(3): 527-537.
3. HOELZER DF. Therapy of the newly diagnosed adult with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 17(1): 1166-1172.
4. LINKER CA, LEVIT LJ, O'DONNELL M et al. Improved results of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1987; 69(4): 1242-1248.
5. CLARKSON B, ELLIS S, LITTLE C et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Semin Oncol* 1985; 12(2): 160-179.
6. GAYNON PS, BLEYER WA, ALBO VC et al. Intensive therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting factors. Early conclusion of study CCG-106 by the children's cancer study group. *The Lancet* 1988; 86(17): 921-923.
7. HOELZER D, THIEL E, LÖFFLER H et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984; 64(1): 38-47.
8. STEIN R, FLEXNER JM, COLLINS RD et al. Effective multidrug, multimodality consolidation therapy of adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1982; 49(3): 846-849.
9. RADFORD JE, BURNS CP, JONES MP, GINGRICH RD et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: results of the Iowa HOP-L protocol. *J Clin Oncol* 1989; 17(1): 57-66.
10. ELLISON RR, MICK R, CUTTNER J et al. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 1991; 9(11): 2002-2015.
11. HUSSEIN KK, DAHLBERG S, HEAD D et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation and maintenance chemotherapy. *Blood* 1991; 73(1): 57-63.
12. LINKER CA, LEVITT LJ, O'DONNELL M et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 1991; 78(11): 2814-2822.
13. LISTER TA, WHITEHOUSE JMA, BEARD MEJ et al. Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Br Med Journal* 1978; 1: 199-203.
14. HOELZER D, THIEL E, LÖFFLER H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71(1): 123-131.
15. ROHATINER AZS, BASSAN R, BATISTA R et al. High dose cytosine arabinoside in the initial treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1990; 62: 451-458.
16. OMURA GA, MOFFIT S, VOGLER WR et al. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 1980; 55(2): 199-204.



IACR - 1995 Annual Meeting



# INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES

**1995  
Annual Meeting  
October 30 to November 1**

## Welcome

We welcome the participants of the *International Association of Cancer Registries - 1995 Annual Meeting*. It will be a pleasure to be the host for this important event.

The meeting will be divided into five different topics of interest in cancer registries, as shown in the Provisional Programs of this First Announcement.

The weather in Rio de Janeiro is usually very pleasant during this period of the year. Think seriously about coming to Brazil and attending the *IACR - 1995 Annual Meeting*.

Be sure to come. Send your registration now. We really look forward to being with you.

Prior to this meeting, the Association Latinoamericana de Registros de Cancer - ALARC and the Associação Brasileira de Registros de Câncer - ABRC, will have a five-day Seminar. This Seminar will discuss technical, scientific and business related topics in cancer registries in Latin America.

### Provisional Program

#### Five Scientific Sessions

Each session { One keynote lecture (45 minutes)  
Eight lectures (15 minutes each)

Topics of the lectures

**1<sup>st</sup> Topic:** Cause and Prevention of  
Cancer in  
Developing Countries

- Breast
- Stomach
- Prostate

**2<sup>nd</sup> Topic:** Quality Control in Cancer  
Registries

**3<sup>rd</sup> Topic:** Survival and the Evaluation of  
Treatment for Cancer

**4<sup>th</sup> Topic:** Diet and Cancer

**5<sup>th</sup> Topic:** Childhood Cancer

### Social Events

Monday and Tuesday Night

**Music Inspiration**

**Carnaval Night**

Further detail and prices will be mailed  
by the end of January 1995

### IACR - 1995 Secretariat

Av. Venezuela, 134 bloco A 9<sup>o</sup> andar

Rio de Janeiro - RJ - Brazil

CEP 20081-310

Tel.: 55 - (021) 263-8565

55 - (021) 265-6568

Fax.: 55 - (021) 263-8297



## Atualização Científica - Parte 1/2

Responsáveis:

Parte I: Emília Rebelo Lopes e Tânia Cavalcanti

Parte II: Luiz Eduardo Atalécio

Esta seção tem por objetivo divulgar os resumos dos mais recentes artigos publicados na literatura mundial a respeito da epidemiologia, prevenção, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prognóstico do câncer. Caso o colega deseje receber separatas dos artigos referidos (máximo cinco) assinale suas opções com um X e envie para:

Pro-ONCO/INCa/MS  
Atualização Científica  
Av. Venezuela 134, bloco A, 9º andar  
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ  
Fones: (021) 263-8565, 263-6568, 253-1956  
Fax: (021) 263-8297

Endereço para a remessa do material:

Nome completo: .....  
Endereço: .....  
Número: ..... Ap., sala, grupo, etc.: .....  
CEP: ..... Cidade: ..... Estado: .....

Desejo receber separata dos artigos assinalados:  
trabalhos nº:

Parte I: (Vol. 4, Nº 3, 1994)

01       02       03       04       05       06       07       08  
 09       10

Parte II:

04/02     04/03     04/04     04/05     04/06     04/07     04/08     04/09     04/10  
 05/01     05/02     05/03     05/04     05/05     05/06     05/07     05/08  
 05/09     05/10



## Atualização Científica - Parte I

1 - Austoker J, Sanders D, Fowler G. Smoking and cancer: smoking cessation. *BMJ* 1994; 308: 1478-1482.

### TABAGISMO E CÂNCER: PARAR DE FUMAR

O tabagismo é a mais importante causa isolada de câncer. O risco de desenvolver câncer pode ser reduzido com a interrupção deste vício e diminui consideravelmente após cinco anos de interrupção. O controle do tabagismo deve ocupar uma posição de destaque em qualquer programa seriamente comprometido com a prevenção do câncer. Uma abordagem individual, baseada em cuidados primários de saúde, oferece o potencial de importantes reduções do risco, embora modestas. Muitas pesquisas clínicas randomizadas têm demonstrado a efetividade de várias intervenções para parar de fumar, nos cuidados primários de saúde. Em função das limitações de recursos nesta área, os esforços deveriam se voltar para aqueles indivíduos de maior risco que estão motivados a parar de fumar. Uma estratégia populacional oferece consideráveis vantagens para a abordagem de alto risco na medida em que o potencial para redução da morbidade e mortalidade da população como um todo é muito maior. O governo deve reconhecer sua grande responsabilidade. Exemplo marcante de falha nesta responsabilidade é a persistente recusa em proibir completamente todas as formas de propaganda e promoção do tabaco. Existem nítidas evidências de que esta proibição contribuiria para uma redução na prevalência do tabagismo e, especialmente, na captação de crianças para o vício de fumar.

2 - Smart CR. Screening for cancer of the aerodigestive tract. *Cancer* 1993; 72(3): 1061-1065.

### RASTREAMENTO PARA CÂNCER DO TRATO AERODIGESTIVO

Nos Estados Unidos, o câncer da cavidade oral é a única região do trato aerodigestivo que se presta para rastreamento de rotina da população assintomática acima de 50 anos. Apesar de a incidência e taxa de mortalidade por câncer oral serem, aproximadamente, o dobro das de câncer de colo uterino (30.300 versus 13.500 e 7.950 versus 4.400, respectivamente), o procedimento de um exame ginecológico e de Papanicolaou parece mais aceitável que o exame da boca. A inspeção da cavidade oral deveria ser parte de qualquer exame físico, quer no consultório do dentista, quer no consultório médico, particularmente em pacientes acima de 50 anos, fumantes inveterados e etilistas. Noventa por cento de todos os cânceres de células escamosas surgem no assoalho da boca, na face ventrolateral da língua e no palato mole. A taxa de detecção aumenta, aproximadamente, para 1 por 1.000 entre indivíduos assintomáticos, maiores de 50 anos, para 1 por 200 em grupos de alto risco como fumantes e alcoolistas; e para 1 por 7 entre indivíduos já tratados uma vez por câncer oral. O rastreamento detecta cânceres em estágios iniciais para os quais o tratamento resulta em taxas de sobrevivência mais elevadas. Enquanto não se fizer um estudo de rastreamento randomizado, com o objetivo de avaliar a mortalidade, não se evidenciará o fato de o número de óbitos dos casos/população de onde provêm os casos ser menor nos grupos tratados em fase inicial da doença. No entanto, este fato não tem sido observado com frequência, já que a maioria dos pacientes são diagnosticados em fase avançada da doença, por ocasião do aparecimento dos sintomas, quando se compara com aqueles diagnosticados precocemente, ainda assintomáticos, através de programas de rastreamento. Em estudo realizado, 94% dos pacientes com câncer oral foram vistos por um médico no ano anterior. Na média, o paciente com câncer oral teve 10,7 visitas médicas dentro dos três anos do diagnóstico. Nos Estados Unidos a detecção precoce dos cânceres de laringe e esôfago deveria ter mais base nos sintomas precoces que no rastreamento. Um exame oral de rotina deve ser parte de todo exame físico feito por médico ou dentista. Isto permitirá que o câncer seja detectado mais precocemente e que vidas sejam salvas.



3 - Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. JAMA 1993; 270(13): 1563-1568.

### UMA AVALIAÇÃO COMPREENSIVA DA HISTÓRIA FAMILIAR E RISCO DE CÂNCER DE MAMA. BASE DE DADOS DA POPULAÇÃO DE UTAH

*Objetivo* - O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da história familiar no risco de desenvolver câncer de mama.

*Desenho* - Um estudo de caso-controle foi usado.

*Fontes de Dados* - Para obter uma avaliação abrangente do risco da história familiar utilizamos o Banco de Dados Populacionais de Utah, um banco de dados vinculado, compilado de dados da genealogia de descendentes de famílias mormons pioneiras, dados do Registro de Câncer de Utah e dados de mortalidade do Departamento de Estatística Vital de Utah.

*Pacientes* - Foram incluídas todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama encontradas no banco de dados genealógico e no Registro de Câncer de Utah. Os controles foram mulheres selecionadas da genealogia, e, da mesma forma que os casos, não tinham registro prévio de câncer. Elas foram combinadas com os casos através da idade e local de nascimento.

*Desenvolvimento* - Várias definições de história familiar foram usadas. A variável risco familiar total, desenvolvida para funcionar efetivamente no Banco de Dados Genealógico de Utah, leva em consideração todos os membros da família, seu grau de parentesco com o caso e o espaço de tempo em que eles foram observados para possíveis diagnósticos de câncer.

*Resultados* - Foi observado um aumento três vezes maior no risco de câncer de mama, estimados pela Razão dos Produtos Cruzados, entre aquelas com maior taxa de história familiar (6% de casos) quando comparadas àquelas com mais baixas taxas de história familiar. A Razão dos Produtos Cruzados para mulheres com um parente de primeiro grau com câncer foi de 2,45 (de intervalo de confiança 95% [IC]: 1,84 a 3,06). Caso o parente mais próximo fosse de segundo grau a chance de risco era de 1,82 (IC de 95%; 1,39 a 2,24); se o parente mais próximo fosse de terceiro grau, o resultado para razão de produtos cruzados era de 1,35 (IC 95%: 1,07 a 1,64). Risco ligeiramente maior foi observado se o parente em primeiro grau era a mãe da paciente (Razão dos Produtos Cruzados: 2,44; IC 95%: 1,77 a 3,42); ao se comparar o parentesco com uma irmã (Razão dos Produtos Cruzados: 2,01; IC 95%: 1,66 a 2,43). Entre os casos diagnosticados antes dos 50 anos a existência de diagnóstico de câncer de parentes com idade menor de 50 anos foi o mais importante, enquanto para os casos diagnosticados em idades maiores a experiência de parentes de todas as idades apresentou, a grosso modo, igual importância. Mulheres que desenvolveram câncer de mama contralateral, no período de 3 anos após o diagnóstico, apresentaram 10 vezes mais chances de terem um parente em primeiro grau com câncer que as mulheres sem câncer de mama. Com base na estimativa de risco deste estudo, estimamos que, aproximadamente, 17% a 19% dos casos de câncer de mama na população poderiam ser atribuídos à história familiar. Mulheres que tinham um parente em primeiro grau com câncer de cólon apresentaram risco aumentado de câncer de mama em 30%.

*Conclusões* - Na população estudada, mulheres com história familiar de câncer de mama apresentam risco aumentado para a doença, mesmo quando o parente mais próximo com câncer de mama é um parente de terceiro grau.

4 - Austoker J. Cancer prevention in primary care. BMJ 1994; 308: 1415-1420.

### PREVENÇÃO DO CÂNCER NOS CUIDADOS PRIMÁRIOS DE SAÚDE

A cada ano, no Reino Unido, surgem mais de 300.000 novos casos de câncer e, aproximadamente, 165.000 mortes por esta doença. Atualmente, acredita-se que cerca de 4/5 de todos os casos de cânceres são preveníveis, através dos meios disponíveis. Os programas *A Saúde da Nação* e *a Europa Contra o Câncer* estabeleceram metas e estratégias para a redução do risco de câncer. Uma abordagem com base na população como um todo alcançará maiores reduções em morbidade e mortalidade. Em complementação a isto está a abordagem individual, que pode ter base em cuidados primários e direcionada aos indivíduos de alto risco. A promoção da saúde e o rastreamento nos cuidados primários não são, por si sós, claramente valiosos. Suas efetividades devem ser rigorosa e cientificamente testadas. Além do mais, devido ao limite de tempo e de recursos, a educação para saúde nos cuidados primários deveria focar as intervenções que tenham maior probabilidade de alcançarem maior benefício, tais como ajudar as pessoas a pararem de fumar.



5. Ureda JR. Community intervention. Creating opportunities and support for cancer control behaviors. *Cancer* 1993; 72(3): Suppl: 1125-1131.

### **INTERVENÇÃO COMUNITÁRIA. CRIANDO OPORTUNIDADES E SUPORTE PARA ÁREA COMPORTAMENTAL NO CONTROLE DO CÂNCER**

Muito do potencial para a redução da mortalidade por câncer depende da adoção de novos modelos de comportamento. Tais mudanças demandam a aplicação de ciências comportamentais e sociais. Faz-se necessário um desvio dos modelos reducionistas de causas em direção aos modelos de sistemas multivariados. Decisões e comportamentos são o foco de grande parte da ciência comportamental e social. Determinantes de decisões são limitadas pelos sistemas de controle. Os cuidados de saúde são apenas uma das muitas possíveis influências sobre os sistemas de controle e sua influência é apenas marginal para o comportamento do público em geral. Desta maneira, as intervenções comunitárias, que dirigem determinantes múltiplas dentro de sistemas de controle, necessitam influenciar a maioria dos comportamentos. Os valores das principais crenças parecem mediar psicologicamente os sistemas de controle. Mudanças na hierarquia de valores levam a mudanças de comportamento. As crenças relacionadas a valores pessoais, sociais e praticáveis servem como base de informação para as hierarquias. A ativação das necessidades é um meio fundamental através do qual ocorrem mudanças hierárquicas. As alterações nas sinalizações da importância ambiental também permitem essas mudanças. A experiência, a comunicação persuasiva e valores extraídos do ambiente também podem alterar as hierarquias de valores. A ativação das necessidades, a presença comunitária, a comunicação persuasiva, a facilitação, a inibição e intervenções com base em experiências, são discutidas para o controle do uso do tabaco, mudanças nos hábitos alimentares e mudanças de comportamento para o rastreamento do câncer da mama e do cérvico-uterino. É dada ênfase na forma como o sistema de cuidados com a saúde pode se tornar uma parte do sistema de controle, que influencia o comportamento da comunidade. São levantadas discussões a respeito de implementações de programas de educação comunitária bem sucedidos.

6 - Garglinghouse CJ. Ensuring quality. *Cancer* 1993; 72(3): 1119-1124

### **GARANTINDO QUALIDADE**

Tem sido demonstrado que a qualidade dos procedimentos associados com o rastreamento do câncer de mama e cérvico-uterino estão fortemente relacionados à mortalidade. Conseqüentemente, as políticas públicas para o controle do câncer estão progressivamente transformando as qualidades de um serviço ou de um programa em necessidade básica para a obtenção de fundos e de reembolsos. Este artigo sumariza a existência de legislação relativa à citologia, mamografia e ao rastreamento de câncer de mama e cérvico-uterino, apresenta elementos chaves para as necessidades de garantia de qualidade. O Programa de Controle do Câncer da Mama e Cérvico-Uterino (BCCCP), que é de base federal, apresenta dados preliminares para demonstrar a evolução da garantia de qualidade dos marcadores do BCCCP de Michigan.

7 - Kirkpatrick CS, White E, Lee JAH. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. II Diet, Alcohol and obesity. *American Journal of Epidemiology* 1994; 139(9): 869-880.

### **ESTUDO DE CASO CONTROLE EM MELANOMA MALIGNO NO ESTADO DE WASHINGTON. II DIETA, ÁLCOOL E OBESIDADE**

A ingestão de vitamina A, antioxidantes e outros componentes alimentares foram examinados, quanto à relação com o risco de melanoma maligno, entre 234 casos e 248 controles em três áreas rurais do oeste do estado de Washington. Foram levantados os casos de pessoas diagnosticadas com melanoma entre 1984 e 1987, identificadas através do registro de câncer de Seattle Puget Sound. Os controles obtidos da população identificados através de discagens telefônicas randomizadas foram selecionados ao acaso e estratificados



por idade, sexo e município. Os sujeitos foram entrevistados por telefone e responderam também a um questionário enviado pelo correio sobre hábitos alimentares, fatores demográficos e fatores conhecidamente associados com melanoma. Os sujeitos do estudo foram entrevistados para avaliação sobre seus hábitos alimentares sete anos antes do diagnóstico para os casos e aproximadamente o mesmo período para os controles. Entre os dados sobre 16 nutrientes calculados da ingesta relatada surgiu um achado significativo: a vitamina E, proveniente da dieta, foi inversamente relacionada ao risco de melanoma para o quartil mais alto versus o quartil mais baixo, a razão dos produtos cruzados ajustada para idade, educação e ingesta calórica foi de 0,34 para um intervalo de confiança (IC) de 0,16-0,72;  $p = 0,01$ . Quando a ingesta de nutrientes na alimentação mais vitaminas e suplementos minerais foram considerados, o zinco da alimentação e suplementos foram associados com uma redução do risco de melanoma (para o quartil mais alto versus o quartil mais baixo, a razão dos produtos cruzados ajustada foi de 0,46 para IC 0,24 - 0,91;  $p = 0,01$ ). Não houve evidência de a vitamina A, retinol preformado, ou carotenóides estarem associados com a redução no risco de melanoma, ou que o álcool, ou gorduras polinsaturadas estivessem associados a um aumento no risco. O índice de massa corporal (peso - kg/altura - m<sup>2</sup>) mostrou-se significativamente relacionado com o risco de melanoma; os casos eram mais obesos que os controles (para o quartil mais alto versus o quartil mais baixo a razão dos produtos cruzados ajustados para idade, sexo e educação, foi de 1,90, IC = 1,10 - 3,27;  $p = 0,02$ ). Estes resultados proporcionam suporte limitado para hipótese de os antioxidantes, tais como a vitamina E, ou co-fatores de proteção contra o dano oxidativo, como o zinco, possam ser fatores de proteção para o melanoma e sugerem que o fator obesidade seja medido em futuros estudos sobre melanoma.

8 - Mc Donald CJ. Status of screening for skin cancer. *Cancer* 1993; 72: 1066-70.

#### A IMPORTÂNCIA DO RASTREAMENTO PARA O CÂNCER DE PELE

Desde 1984, a cada mês de maio, a Academia Americana de Dermatologia dos Estados Unidos organiza um Programa Nacional de Prevenção de Câncer de Pele/Melanoma, em que atuam dermatologistas membros da academia e voluntários da Sociedade Americana contra o Câncer. Através de rastreamento livre entre pacientes de hospitais, centros comunitários e feiras de saúde, são alcançados mais de 600.000 indivíduos. Através de suas funções de educação e rastreamento este programa tem sido considerado *um dos melhores exemplos de medicina preventiva nos EUA* e servido de modelo para outros programas de rastreamento em massa. Este artigo revê alguns dos conceitos que orientam o programa de rastreamento conduzido por esta academia, alguns aspectos organizacionais do programa, suas realizações até o momento e possíveis direções futuras.

9 - Macgregor JE, Campbell MK, Mann EMF, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in northeast Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 3088: 1407-1411.

#### RASTREAMENTO PARA NEOPLASIA CÉRVICO-UTERINA INTRA-EPITELIAL NO NORDESTE DA ESCÓCIA MOSTRA UMA REDUÇÃO NA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER INVASIVO, COM AUMENTO CONCOMITANTE DE DOENÇA PRÉ-INVASIVA

*Objetivo* - Avaliar o efeito do rastreamento para neoplasia cérvico-uterina intra-epitelial na incidência e mortalidade por carcinoma invasivo de células escamosas do colo do útero no nordeste da Escócia e para descobrir por que ainda ocorrem casos de câncer invasivo.

*Desenho* - (a) análise de dados dos casos de neoplasia cervical intra-epitelial obtidos do banco de dados de citologia; (b) análise de dados de 612 mulheres com câncer invasivo de células escamosas durante o período de 1968-91, obtidos do registro de câncer e arquivos hospitalares; (c) análise das taxas de mortalidade obtidas dos registros gerais do relatório anual (Escócia); da Divisão de Serviços de Informações do Departamento de Lar e Saúde (Escócia), e de registros locais no período de 1974-91; (d) estudos de caso-controle em 282 casos de câncer invasivo e 108 mortes que ocorreram no período de 1982-91. Os casos foram combinados com dois controles, ambos por idade e pela condição de ter resultado citológico negativo, na ocasião da apresentação do caso.



*Local* - Nordeste da Escócia (região Grampian, Orkney e Shetland)

*Sujeitos* - mulheres (n = 306.608) que tinham sido submetidas aos exames citológicos entre 1960 e 1991.

*Resultados* - Foi observado aumento substancial nos casos de neoplasia cervical intra-epitelial grau III desde 1982. A incidência de câncer invasivo diminuiu desde o início do rastreamento em 1960 e a redução ocorreu, principalmente, nos grupos bem rastreados, entre 40-69 anos. Observou-se aumento em mulheres abaixo de 40 e acima de 70 anos. A maioria das mulheres com doença invasiva entre 1982 e 1991 encontrava-se em estágio I. Destas, metade não foi rastreada, um terço foi mal rastreado, em 11% destas foram encontradas células anormais em exames retrospectivos, 3% tinham recidiva de doença depois do tratamento para neoplasia intra-epitelial grau III, e 3% perderam o acompanhamento. As taxas de mortalidade tinham caído mais notavelmente em mulheres entre 45 e 64 anos, que tinham tido a oportunidade de serem rastreadas por mais de uma vez. Foi detectado preocupante aumento de mortes entre mulheres abaixo de 45 anos. A maioria das mortes (65%) ocorreu entre mulheres não rastreadas. Os estudos de caso-controle mostraram que quanto maior foi o espaço de tempo e a ausência de exame citológico antes da apresentação maior foi o risco de câncer invasivo e de morte.

*Conclusões* - O rastreamento tem sido efetivo para a redução da incidência e mortalidade por câncer cérvico-uterino no nordeste da Escócia. A maioria dos casos e das mortes ocorreram entre mulheres não rastreadas ou entre aquelas que foram submetidas a poucos exames citológicos e com longos intervalos.

10 - Coelho FRG. A prevenção do câncer. Acta Oncológica Brasileira 1994; 14(3): 105-118.

Os fatores que influenciam o desenvolvimento do câncer, desde os seus aspectos históricos, técnicos e políticos são comentados. Realiza-se também revisão bibliográfica de autores brasileiros que têm contribuído para o tema a nível nacional e no estado de São Paulo. Há também uma preocupação em caracterizar de forma racional, científica e econômica os programas de rastreamento prioritários para o Brasil.

A prevenção do câncer é prática e possível mas não tem sido plenamente aplicada. Ela deve ser realizada por políticos conscientes, médicos sensibilizados e pacientes estimulados.



## Atualização Científica - Parte II

04/02 - James A. Martenson Jr., M.D. and Leonard L. Gunderson, M.S. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993; 71: 1736-40.

*Background.* Most therapeutic regimens currently in use for sphincter preservation in anal cancer utilize combined radiation therapy and chemotherapy. To provide a basis for comparison with combined therapy results, an analysis was made of patients with external radiation therapy without chemotherapy.

*Methods.* Eighteen patients with squamous cell, basaloid, or cloacogenic carcinoma of the anal canal were treated with external radiation therapy between January 1, 1980, and December 31, 1989, with the goal of sphincter preservation and cure. Before radiation therapy, five patients had incisional biopsies, two underwent piecemeal removal of the tumor, three had excisional biopsies with positive margins, five had excisional biopsies with negative margins, and three had excisional biopsies with unknown margins. All patients received 45 to 50 Gy in 25 to 28 fractions to the pelvis and perineum, and 16 of the 18 received an additional boost to the primary site to bring the total dose to 55 to 67 Gy in 30 to 38 fractions.

*Results.* With follow-up of 2.5 to 11.2 years in surviving patients, 5-year projected survival and freedom from local recurrence were 94% and 100%, respectively. Two patients required a temporary colostomy because of treatment complications. No patient required a permanent colostomy, or had permanent loss of anal sphincter function as a result of local recurrence or complications.

*Conclusions.* These results, combined with others, suggest that external radiation therapy without chemotherapy is an acceptable alternative to combined radiation therapy and chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993; 71: 1736-40.

04/03 - Jose M. Ramón, Luis Serra, Carlos Cerdó, and Joaquim Oromi. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71: 1731-5.

*Background.* Evidence supports that gastric cancer has an environmental etiology, of which diet appears to be the most important component. The authors examined the effect of diet on the risk of gastric cancer.

*Methods.* A case-control study of dietary factors and gastric cancer was conducted between September 1986 and March 1989 in the Barcelona metropolitan area, Spain. One hundred seventeen cases with histologically confirmed diagnosis of gastric adenocarcinoma were matched by age, gender, and whether they possessed a telephone to 234 community controls. One hundred eighty-eight (80.3%) controls were selected by random-digit telephone and 46 (19.7%) by neighborhood of residence. Information about frequency and amount of consumption of 89 food items in one year was gathered by using a questionnaire, and cases and controls were interviewed in their homes by trained interviewers. Unconditional logistic regression was used for the analysis.

*Results.* Gastric cancer risk rose with increasing intake of smoke and pickled foods (OR 3.67 for upper tertile) and salt (OR 2.11 for upper quartile). Intake of citrus fruits (OR 0.47 for upper tertile) and raw-green vegetables (OR 0.56 for upper quartile) appeared to be protective. Gastric cancer risk was not associated with intake of cereals, rice, total vegetables, and fruits as a whole.

*Conclusions.* These data suggest that high intake of salt and smoked and pickled food may be associated with a high risk of gastric cancer, and this association could be due to intragastric formation of nitrosamines. The negative association with citric and green vegetables consumption to be associated with the inhibition of nitrosation process. *Cancer* 1993; 71: 1731-5.



04/04 - Jeffrey J. Kirshner, James R. Anderson, Barbara Parker, Maurice Barcos, M. Robert Cooper, Linda J. Burns, Bruce A. Peterson and Arlan J. Gottlieb, M.D. Etoposide in combination as first-line chemotherapy for advanced Hodgkin disease. A cancer and leukemia group B study. *Cancer* 1993; 71: 1852-6.

*Background.* In a pilot study. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) incorporated etoposide into primary combination therapy for advanced Hodgkin disease.

*Methods.* Thirty-six evaluable patients were treated with two or three courses of methotrexate, vincristine, prednisone, leucovorin, etoposide, and cyclophosphamide (MOPLEC), and then treated with five to seven additional courses of a known "curative" regimen: nitrogen mustard, vinblastine, prednisone, and procarbazine (MVPP).

*Results.* After treatment with MOPLEC, there were 18 complete responders (44%) and 18 partial responders (50%). One patient had progressive disease and one patient was taken off study after an anaphylactic reaction to etoposide. After completing the entire protocol, 32 patients achieved complete remission (CR) (89%) and 3 achieved partial remission (PR) (8%). Five CR patients have relapsed and three additional patients have died in CR without recurrence. At 36 months, the estimated failure-free survival is 61% and overall survival is 72%.

*Conclusions.* This combination, which includes etoposide, is active for the primary treatment of advanced Hodgkin disease.

04/05 - Paul E. Goss. New perspectives in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Seminars in Oncology* 1992; Vol. 19(6) Suppl.12: 23-30.

Curability of patients with advanced intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma using front-line anthracycline-containing chemotherapy remains disappointingly low. Novel regimens used as salvage therapy for these patients continue to be explored. Ifosfamide has been shown to have significant single-agent activity against non-Hodgkin's lymphoma and its use in various combination produces response rates of 20% to 83% in patients with refractory or relapsing disease. In our study of 32 evaluable patients using dexamethasone/ifosfamide/cisplatin/etoposide as salvage treatment, seven patients (22%) achieved a complete response and 15 (47%) has a partial response, for an overall response rate of 69%. Median duration of response is substantial for patients who achieve a complete response (18 + months), and dexamethasone/ifosfamide/cisplatin/etoposide produces useful palliation in some patients who attain a partial response (16 + months). Gastrointestinal side effects are minimal, with myelosuppression being the dose-limiting toxicity, ifosfamide-containing regimens have now been incorporated either as response adapted consolidation to front-line therapy or integrated with standart front-line treatment. We have divided our patient population by age and are investigating prednisone/etoposide/mitoxantrone as front-line therapy for patients older than 65 years. Patients younger than 65 are now being entered into a front-line, response-adapted, ifosfamide-containing chemotherapy regimen with a view enhancing their curability.

04/06 - Elizabeth B. Claus, Ph.D., Neil Risch, Ph.D., W. Douglas Thompson, Ph.D. and Darryl Carter, M.D. Relationship between breast histopathology and family history of breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 147-53.

*Background.* The relationship between breast cancer histology and a number of epidemiologic risk factors associated with breast cancer was examined in 4071 histologically confirmed breast cancer cases aged 20 to 54 years from the Cancer and Steroid Hormone Study.

*Methods.* The distribution of risk factors, which included a family history of breast cancer, age at onset of breast cancer, laterality, race, age at menarche, age at menopause, history of benign breast disease, parity, number of livebirths and number of stillbirths, and age at first childbirth, were examined by histologic subgroup. To determine whether histology is associated with familial risk of breast cancer, a Cox proportional hazards model was used, modeling time to onset of breast cancer among mothers and sisters.

*Results.* Cases with medullary carcinoma were found to be significantly younger than cases with other tumor types in these data. In addition, medullary carcinoma was reported more frequently among black cases than among white cases. Cases with lobular carcinoma in situ were significantly more likely to have a mother and/or sister affected with breast cancer than cases with other tumor types and were also more likely to be bilateral, although few of these cases were both bilateral and reported a family history of breast cancer. The highest reported rates of benign breast disease occurred in cases with carcinoma in situ (both ductal and lobular) and tubular carcinoma. The remaining risk factors showed no association with histology.

*Conclusions.* The current study clarifies the extent and nature of the relationship between breast cancer histology and epidemiologic risk factors including a family history of breast cancer.



04/07 - By Wendy Demark-Wahnefried, Eric P. Winer and Barbara K. Rimer. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1418-1429.

*Purpose:* Among breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy, weight gain is a common side effect that may decrease quality of life and potentially threaten survival. Weight gain during treatment is a problem that is clinically well appreciated, and one that has been studied by a number of investigators.

*Design:* A literature was conducted to address each of the following issues: (1) the prevalence and magnitude of weight gain in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer, (2) factors that might affect the amount of weight gained, (3) adverse consequences of weight gain, (4) mechanisms potentially responsible for weight gain, and (5) current dietary intervention programs directed toward women receiving adjuvant chemotherapy.

*Results:* Weight gain is associated with a number of adverse effects in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. Weight gains are exaggerated in premenopausal women and women receiving multiagent regimens. Little research has been conducted to investigate the underlying mechanisms that contribute to weight gain in this population.

*Conclusion:* Interventions to prevent weight gain during adjuvant chemotherapy are underway; however, little research has been conducted to investigate the underlying mechanisms of energy imbalance. Although changes in resting metabolic rate, thermogenesis, physical activity, and dietary are all plausible, no firm data exist to support any of these mechanism. There is a need for research that explores the relative contribution of each of these factors to energy imbalance, so that optimally effective interventions can be created and implemented to combat this problem.

04/08 - Allen P. Burke and Renu Virmani. Sarcomas of the great vessels. A clinicopathologic study. *Cancer* 1993; 71: 1761-73.

*Background.* There are few reports comparing the clinicopathologic features of sarcomas of the aorta (SA), sarcomas of the inferior vena cava (SIVC), and sarcomas of the pulmonary artery (SPA).

*Methods.* The authors retrospectively reviewed 11 SA, 16 SIVC, and 16 SPA, and compared clinical, pathologic, and immunohistochemical findings.

*Results.* The mean age at presentation for SA was  $62.3 \pm 17.3$  years versus  $41.3 \pm 17.1$  for SPA; mean age for SIVC was  $49.9 \pm 18.8$ . Nine of 11 SA and 14 of 16 SPA were grossly confined to the lumen, compared with only two SIVC. Luminal sarcomas were classified as poorly differentiated (intimal), angiosarcoma or leiomyosarcoma. Eight SA, 13 SPA, and one SIVC were of the intimal type and were composed of fibroblastic or myofibroblastic cells; five had "storiform" areas typical of malignant fibrous histiocytoma, and all had areas of necrosis. Intimal SPA were more likely myxoid than SA, and osteosarcomatous differentiation was present only in SPA (three cases). Intimal sarcomas were negative for desmin. Factor VIII-related antigen, S-100 protein, and CD34/QBend; all were positive for vimentin and most showed positive cells for smooth muscle actin. One luminal SA one luminal SPA were histologically typical of angiosarcoma. Two SPA, 2SA, and 14 SIVC were predominantly mural, most of which were leiomyosarcoma. The mean survival of intimal SA was poor (5 months), compared with 37 months for SIVC and 23 months for intimal SPA.

*Conclusion.* SA, SPA, and SIVC differ in their clinical presentation and survival. Most SA and SPA sarcomas are aggressive, probably derived from intimal cells that show myofibroblastic differentiation, SIVC are usually derived from medial smooth muscle and are relatively differentiated leiomyosarcomas.



04/09 - Harold M. Maurer, Edmund A. Gehan, Mohan Beltangady, William Crist, Paul S. Dickman, Sarah S. Donaldson, Christopher Fryer, Denman Hammond, Daniel M. Hays, Janice Herrmann, Ruth Heyn, Pat Morris Jones, Walter Lawrence, William Newton, Jorge Ortega, Abdelsalam H. Ragab, R. Beverly Raney, Frederick B. Ruymann, Edward Soule, Melvin Tefft, Bruce Webber, Eugene Wiener, Moody Wharam, Teresa J. Vietti. The intergroup rhabdomyosarcoma study-II. *Cancer* 1993; 71: 1904-22.

*Background:* Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-II. (1978-1984) had the general goals of improving the survival and treatment of children with rhabdomyosarcoma (RMS).

*Methods:* Nine hundred ninety-nine previously untreated eligible patients entered the study after surgery and were randomized or assigned to therapy by IRS Clinical Group (I-IV), tumor site, and histologic type. Outcomes were compared between treatments and with results of IRS-I (1972-1978).

*Results.* Patients in Group I, excluding extremity alveolar (EA) RMS, were randomized to standard vincristine (V), dactinomycin (A), and cyclophosphamide (C) or standard VA. At 5 years, disease-free survival (DFS) and survival (S) rates were similar between VAC and VA (DFS, 80%, 70%,  $P = 0.47$ ; S: 85%, 84%,  $P = 0.73$ ). Patients in group II, excluding EA RMS, received radiation and were randomized to intensive VA or repetitive-pulse VAC. Outcomes were similar for rates of DFS (69%, 74%,  $P = 0.83$ ) and S (88%, 79%,  $P = 0.17$ ). Patients in Group III, excluding certain pelvic tumors, received radiation and were randomized to repetitive-pulse VAC or repetitive-pulse VAdrC-VAC (Adr, Adriamycin [doxorubicin]). Complete remission (CR) rates were close at 74%, 78%, respectively ( $P = 0.32$ ), as were percentages in CR (73%) and S (66%) rates; the latter outcomes were significantly better than IRS-I (CR: 56%,  $P < 0.001$ ; S: 50%,  $P < 0.001$ ) Central nervous system prophylaxis for Group III patients with cranial parameningeal sarcoma increased S rate to 67% from 45% in IRS-I ( $P < 0.001$ ). Patients in Group IV received the same regimens as Group III; the CR rate was 53%, 38% remained in CR and S rate was 27% with and 26% without Adr ( $P = 0.90$ ). At 5 years, S rate for IRS-II, including EA and all pelvic tumors, was 63%: an 8% increase over IRS-I ( $P < 0.001$ ). Outcomes by primary site were as good as, or better than, the IRS-I experience.

*Conclusions.* Combining all Groups and treatments in IRS-II, the major improvement in S rate at 5 years between studies was in nonmetastatic patients (71% for IRS-II versus 63% for IRS-I,  $P = 0.01$ ).

04/10 - David H. Johnson. Recent development in chemotherapy treatment of small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1993; 20(4): 315-325.

Small-cell lung cancer (SCLC) is a common, largely preventable malignancy observed almost exclusively in smokers [1-4]. It has long been recognized that SCLC is a systemic process that is not amenable to cure with surgery or thoracic radiotherapy alone [1-4]. After it was concluded that cyclophosphamide could improve the survival of SCLC patients [5], chemotherapy became an integral part of the routine treatment of this malignancy. Eventually, combination chemotherapy was found to be superior to sequential single agents and is now considered to be the cornerstone of SCLC management [1-4]. A majority of our current knowledge concerning the management of SCLC was gleaned before 1980. Unfortunately, less impressive advances have been made in the overall management of this disease during the last 10 years [2-3]. Partly because of the lack of new agents, the primary focus of clinical research in the 1980s was on strategies designed to enhance the effectiveness of existing antineoplastic agents. Strategies that were explored included the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy, dose escalation, dose-intensity trials, late-intensification chemotherapy, and chronic administration of single-agent etoposide among others. In addition, new strategies of drug discovery have been undertaken to accelerate the identification of agents with novel mechanisms of action. This report will briefly review the results of these research activities.



05/01 - Chandra P. Belani. Multimodality management of regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1993; 20(4): 302-314.

Lung Cancer continues to be the leading cause of the increasing death rate from cancer in the United States. It was estimated by the American Cancer Society [1] that there would be 168,000 new cases of lung cancer in 1992. The 5-year relative survival rate is only 13% in all patients regardless of stage at diagnosis. Non-small-cell lung cancer (NSCLC), which includes the histological squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and large-cell anaplastic carcinoma, comprises 75% to 80% of all lung cancers. The overall cure rate for NSCLC is approximately 10%, and the cure is generally achieved by surgery. Unfortunately, however, less than 15% of all patients and less than 25% of those who present with localized disease are candidates for curative surgical resection. Attempts to screen for earlier curable disease in high-risk populations have not met with success [2]. Early detection is very difficult because symptoms often do not appear until the disease is in advanced stages.

Approximately 40% of the patients who have NSCLC present with disease that is clinically confined to the chest without obvious distant metastases but is nonetheless too extensive to warrant surgical resection. In the international staging system [3], such patients are classified as stage III and are further subdivided into stages IIIA and IIIB. Stage IIIA encompasses T<sub>1</sub> to T<sub>3</sub> primary lesions with not more than ipsilateral mediastinal involvement (N<sub>2</sub>), and in these patients, potential surgical resection can be a part of the combined or multimodality intervention. A small subgroup of stage IIIA who present with T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> disease with chest wall invasions but without hilar or mediastinal node involvement have relatively favorable 5-year survival with surgical therapy and should be considered separately. On the other hand, stage IIIB includes T<sub>4</sub> or contralateral mediastinal lymph node or supraclavicular node (N<sub>3</sub>) involvement and is considered unresectable. The presence of malignant pleural effusion (also T<sub>4</sub>) tends to preclude radiotherapy (RT).

05/02 - Kristin Bjordal\*, Stein Kaasa\*, Arne Masterkaasa. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 28(4): 847-856.

\*Department of Medical Oncology and Radiotherapy, the Norwegian Radium Hospital Institute of Applied Social Research, Oslo, Norway

*Purpose:* To compare health-related quality of life factors in 845 head and neck cancer patients randomized to receive either conventional radiotherapy (2 Gy, 5 days-a-week) or a hypofractionated regimen (2.35 Gy, 4 days-a-week), a follow-up study was carried out 7 to 11 years after treatment in the surviving patients, representing 30% of the original patient number.

*Methods and materials:* The cancer-specific EORTC Core Quality of life Questionnaire (30 item version; the EORTC QLQ-C-30) and a 19 item head and neck cancer-specific questionnaire were mailed to the 245 surviving patients of the trial. The EORTC QLQ-C30 is comprised of six multi-item function scales, three symptom scales, and six single items which assess both symptoms and economic consequences of the disease. Two hundred and four patients (83%) completed the questionnaire. The two groups of patients (N = 103 and N = 101) treated by different fractionating schedules, were comparable with regard to sociodemographic variables, tumor site, treatment variables (including different types of surgical treatment), and secondary primary cancers. Patients in the conventional group had more advanced disease and a higher recurrence rate compared to patients in the hypofractionated group.

*Results:* Unexpectedly, patients in the hypofractionated group, reported similar or better quality of life compared to patients in the conventional fractionated group. Patients in both groups described a high level of symptoms, like dryness in the mouth and mucus production. Clinical and sociodemographic variables did not explain variance in social function, emotional function or fatigue, except for the surgery performed, which significantly influenced the patients' emotional function.

*Conclusion:* Long-term survivors of head and neck cancer reported a high level of disease and treatment related symptoms. Emotional function was significantly influenced by the type of surgical procedure. Strategies for future trials in head and neck cancer should continue to attempt to stress conservative approaches and coordinated adjuvant therapy to maximize local regional control and quality of life. Functional and emotional outcome are important parameters which should prospectively be evaluated in future clinical trials in head and neck cancer.



05/03 - Carlos A. Perez, Henry K. Lee, Anastasios Georgiou, Mary Ann Lockett. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. Radiation Oncology Center, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63108. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1994; 28(4): 811-819.

*Purpose:* The impact of some technical factors on morbidity was analysed in 738 patients with histologically confirmed carcinoma of the prostate treated with definitive irradiation.

*Methods and Materials:* The records of all patients were reviewed, and morbidity of irradiation was evaluated according to severity. All patients were followed up for a minimum of 3 years (median observation, 6.5 years).

*Results:* The most frequent Grade 2 (moderate) intestinal complication was proctitis, which was observed in 5% of the patients, followed by enteritis (1%) and anal-rectal fibrosis or stricture (about 1%). Incidence of Grade 3 (severe) proctitis was less than 1% and small bowel obstruction, 0.2%. One patient developed radiation-induced ileitis complicated with peritonitis, which was fatal. The most frequent Grade 2 urinary complication was urethral stricture (5%) and cystitis with significant symptoms or hematuria (2%). A vesicosigmoid and a rectovesical fistula (.4%) were noted, which required colostomy. One patient with hemorrhagic cystitis (.2%) required an ileal bladder, and two cases of ureteral stricture (.3%) required surgical correction. Most cases of Grade 2-3 intestinal or urinary morbidity appeared within 2-5 years after therapy (8% moderate and 3% severe cumulative intestinal morbidity at 10 years, and 9% and 3%, urinary). The actuarial incidence of rectosigmoid Grade 2 and 3 morbidity was 10% for patients treated to the pelvic lymph nodes and the prostate and 3% for those treated to the prostate only ( $p = 0.04$ ). The difference in urinary morbidity in these two groups of patients was not statistically significant. There was also no significant correlation of morbidity with boost portal size for prostate irradiation. Patients treated with a stationary portal technique that delivered higher doses to the urinary bladder had a significantly greater incidence of urinary morbidity (18% cumulative) compared with patients treated with rotational techniques (5%) ( $p < 0.1$ ). However, patients treated with pelvic fields and rotational techniques had a higher intestinal and rectosigmoid morbidity (11%) than patients treated to the prostate only (5%) ( $p = 0.05$ ). No statistically significant difference in intestinal or urinary morbidity was related to doses of irradiation (60-70 Gy).

*Conclusion:* Volume treated and, to a lesser extent, dose of irradiation at tolerance levels are important factors influencing significant morbidity in patients with carcinoma of the prostate treated with definitive irradiation. With recent advances in three-dimensional (3-D) treatment planning and conformal radiation therapy techniques, it is imperative to precisely determine optimal volumes and doses of irradiation required to achieve the highest local-pelvic tumor control while minimizing morbidity to enhance the role of irradiation in the management of localized carcinoma of the prostate.

05/04 - By Harry W. Herr and Howard I. Scher. Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 975-980.

*Purpose:* This clinical trial evaluated a bladder-sparing strategy using a combined modality approach of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) chemotherapy followed by a partial cystectomy for patients with invasive (T2-4N0M0) bladder cancer.

*Patients and methods:* One hundred eleven surgical candidates received a median of four cycles of neoadjuvant M-VAC. Following treatment, of those with a favorable response to chemotherapy based on cystoscopic examination, 26 underwent a partial cystectomy.

*Results:* Of 26 patients, 17 (65%) are alive beyond 5 years (median, 6.9 years; range, 4 to 8), including 14 (54%) with an intact, functioning bladder. Twelve patients (46%) developed bladder recurrences, which were invasive in five (18%) and superficial in seven (26%). Patients with no (P0) or noninvasive (Pis) tumor in their surgical specimens had a 5-year survival rate of 87% (14 of 16), compared with 30% (three of 10) among patients with residual invasive cancer. The majority of deaths was attributed to preexisting metastases.

*Conclusion:* Neoadjuvant M-VAC chemotherapy permitted bladder-sparing surgery in selected responding patients with invasive bladder neoplasms. The bladder remained at risk for new tumor development, but local recurrences were treated successfully by local therapy or salvage cystectomy.



05/05 - By the Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 960-969.

*Purpose:* Even though fluorouracil (5FU) remains the standard treatment of advanced colorectal cancer, almost 90% of patients treated with 5FU alone do not achieve an objective response to chemotherapy. Biochemical modulation of 5FU by methotrexate (MTX) is an attempt to increase the sensitivity of tumor cells to 5FU. However, despite the inclusion of several hundreds of patients in randomized clinical trials, no definitive evidence is available on the clinical benefit of 5FU/MTX over 5FU alone. A meta-analysis was performed to assess this benefit objectively and quantitatively for tumor response rate and overall survival.

*Design:* The meta-analysis was based on individual data of 1,178 patients included in eight randomized clinical trials comparing 5FU alone with 5FU/MTX. Patient data were provided by all principal investigators. The analyses were performed by an independent secretariat, and then discussed with all collaborators.

*Results:* Tumor response rate was 10% for patients allocated to 5FU alone (complete response [CR] rate, 2%; partial response [PR] rate, 8%) compared with 19% for patients allocated to 5FU/MTX (CR rate, 3%; PR rate, 16%). This difference was highly significant, with an overall response odds ratio (OR) of 0.51 (95% confidence interval [CI], 0.37 to 0.70) ( $P < .0001$ ). Median overall survival times were 9.1 months and 10.7 months in the 5FU-alone and 5FU/MTX groups, respectively. This difference was also statistically significant, with an overall survival OR of 0.87 (95% CI, 0.77 to 0.98) ( $P = .024$ ). Logistic regression model and Cox regression model showed that performance status and randomized treatment were the only two significant predictors of tumor response and survival.

*Conclusion:* It is concluded that the modulation of 5FU by MTX doubles the response rate to 5FU, and yields a small improvement in survival.

05/06 - By Susan G. Urba, Arlene A. Forastiere, Gregory T. Wolf, Ramon M. Esclamado, Patrick W. McLaughlin and Allan F. Thornton. Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 12: 946-953.

*Purpose:* We designed a protocol to evaluate the possibility of organ preservation in patients with advanced, resectable carcinoma of the head and neck. The regimen consisted of intensive chemotherapy followed by radiation therapy alone for patients with good response to treatment. The end points of the study were response rate, organ preservation, toxicity, and survival.

*Patients and methods:* Forty-two eligible patients with carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx, and paranasal sinuses were enrolled. Induction chemotherapy consisted of three cycles of mitoguanine, fluorouracil (5-FU), and high-dose continuous infusion cisplatin. Patients who had a complete response to chemotherapy, or whose tumor was downstaged to T1N1, were treated with definitive radiation therapy, to a total dose of 66 to 73.8 Gy. Patients with residual disease greater than T1N1 underwent surgery and postoperative radiation.

*Results:* The overall response rate to chemotherapy was 84%, with a 43% complete response rate, and a 68% complete response rate of the primary tumor site. Sixty-nine percent of patients (29 of 42) were initially spared surgery to the primary tumor site, and four of these patients (14%) required neck dissection only, after radiation therapy. These tumor sites included oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx, and sinuses. Eventually, five of these patients (17%) required salvage surgery and eight patients (28%) had unresectable or metastatic relapses. With a median follow-up duration of 38.5 months, 36% of all patients have had preservation of the primary tumor site and remain disease-free. The median survival duration is 26.8 months. Toxicity was substantial, with a 70% incidence of grade 3 to 4 granulocytopenia and two septic deaths.

*Conclusion:* Organ preservation without apparent compromise of survival was achieved in patients with selected nonlaryngeal sites of head and neck carcinoma. Larger site-specific trials with less toxic regimens conducted in randomized fashion are required to extend these data.



05/07 - By François Pein, Marie-France Tournade, Jean-Michel Zucker, Maud Brunat-Mentigny, Anne Deville, Patrick Boutard, François Dusol, Jean Claude Gentet, Edouard Legall, Françoise Mechinaud, Emmanuel Plouvier. Etoposide and carboplatin: a highly effective combination in relapsed or refractory Wilms' tumor - a phase II study by the french society of pediatric oncology. J Clin Oncol 12: 931-936.

*Purpose:* Since we had previously demonstrated encouraging efficacy of etoposide in patients with relapsed or refractory Wilms' tumor (WT), the likely synergism between etoposide and platinum compounds prompted us to conduct a phase II study of a combination with carboplatin.

*Patients and methods:* Twenty-six relapsed or refractory WT patients were included in a phase II study of two courses of combination etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/d for 5 days and carboplatin 160 mg/m<sup>2</sup>/d for 5 days, with a 21-days interval between the two courses. Initial stages were (n = 2), II (n = 8), III (n = 6), IV (n = 6), V (n = 3), and unknown (n = 1). Sites of diseases were lung(s) (11 patients), abdomen-pelvis or liver or primary tumor (six patients), and multiple (eight patients). Histology was unfavorable in three of 26 patients.

*Results:* Complete response (CR) was documented in eight patients and partial remission (PR) in 11 (overall response rate, 73%). Stable disease (SD) was observed in five patients and progressive disease (PD) in two. Thrombocytopenia (grade IV) was the major toxicity, and platelet transfusions were required in all but two patients. Grade III anemia and grade III to IV neutropenia were seen in 19 and 23, respectively, of 25 assessable first courses. Venooclusive disease of the liver was fatal in one child who had undergone irradiation to the whole abdomen, 8 weeks before study.

*Conclusion:* Combination etoposide and carboplatin has impressive activity in refractory or relapsed WT at the cost of high-grade hematologic toxicity, especially thrombocytopenia. It is of great interest in second-line therapy, since eight of 26 patients are still alive in continuous CR (median follow-up duration, 40 months; range, 24 to 56). This combination deserves further investigation as first-line or consolidation treatment.

05/08 - By Asa J. Nixon, Donna Neuberg, Daniel F. Hayes, Rebecca Gelman, James L. Connolly, Stuart Schnitt, Anthony Abner, Abram Recht, Frank Vicini and Jay R. Harris. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol 12: 888-894.

*Purpose:* This analysis was performed to clarify the relationship of young age at diagnosis to the pathologic features of the tumor and prognosis in patients with early-stage breast cancer.

*Patients and methods:* We retrospectively analyzed data from 1,398 patients with American Joint Committee on Cancer Staging stage I or II breast cancer treated by breast-conserving therapy between 1968 and 1985. One hundred seven patients were younger than 35 years at the time of diagnosis. The median follow-up duration for the 1,032 survivors was 99 months.

*Results:* Patients younger than 35 years had a significantly higher overall recurrence rate ( $P = .002$ ), as well as a greater risk for developing distant metastases ( $P = .03$ ), when compared with older patients. The cancers in younger patients more commonly showed factors associated with a worse prognosis (including grade 3 histology, lymphatic vessel invasion [LVI], necrosis, and estrogen receptor [ER] negativity) as compared with older patients. In a proportional hazards model that included clinical and treatment-related variables, as well as these pathologic features, age younger than 35 years remained a significant predictor for time to recurrence (relative risk [RR], 1.70), time to distant failure (RR, 1.60), and overall mortality (RR, 1.50).

*Conclusion:* Breast cancer patients younger than 35 years have a worse prognosis than older patients. This difference is only partially explained by a higher frequency of adverse pathologic factors seen in younger patients.



05/09 - Dean G. Sienko, Robert A. Hahn, Elaine M. Mills, Victoria Yoon-DeLong, Carol A. Ciesielski, G. David Williamson, Steven M. Teutsch, Philip J. Klenn, Ruth J. Berkelman. Mammography use and outcomes in a community. The greater lansing ara mammography study. Cancer 1993; 71: 1801-9.

*Background.* Mammography is widely known to reduce morbidity and mortality from breast cancer, but a population-based assessment of mammography use and follow-up of mamography findings has not been reported previously.

*Methods.* An observational, population-based, follow-up study was conducted of all women having mammograms in the Greater Lansing, Michigan, metropolitan area, between June 1987 and June 1988. A total of 17,811 Greater Lansing women participated. The adherence of women to mammography screening guidelines was estimated, and mammography's utility to detect breast cancer was assessed through follow-up review of breast biopsy results.

*Results:* Thirty-seven percent of the expected number of women 35 years of age and older had mammograms. Adherence to screening declined with age, and less than 5% (302 of 6700) of women 55 years of age and older had mammograms. Adherence to screening guidelines declined with age, and less than 5% (302 of 6700) of women 55 years of age and older reporting having annual mammograms. Seventy-six percent of women reported that their physicians prompted the examination. The predictive value of a positive mammogram was 21.9% for women without symptoms and 32,4% for women with symptoms. Mammography's sensitivity and specificity for breast cancer detection were 71% and 98%, respectively.

*Conclusions.* The study highlights the need to target mammography to women 50 years of age and older, underscores the importance of physicians in promoting mammography, and demonstrates the analytic value and limitation of mammography in clinical decision-making.

05/10 - Joel B. Epstein. Treatment of oral Kaposi sarcoma with intralesional vinblastine. Cancer 1993; 71: 1722-5.

*Background.* Kaposi sarcoma (KS) is an acquired immune deficiency syndrome-defining condition in human immunodeficiency virus infection. Oral KS may produce local symptoms and require treatment. Palliation of oral lesions may be achieved with radiation therapy and chemotherapy. This review was conducted to assess the effect of intralesional vinblastine in the management of oral KS.

*Methods:* Patients were referred because of oral KS. Intralesional injection of vinblastine (0.2 mg/ml) was conducted under local anesthesia, and patients were observed to determine the effect of treatment.

*Results.* Forty-two patients with oral KS were treated with intralesional vinblastine. A greater than 50% reduction in the lesions was seen in 74% of patients. The mean duration of response was 3.52 months for all patients. For patients not lost to follow-up and observed until recurrence of the oral lesions, palliation was achieved for a mean of 4.25 months.

*Conclusions.* Effective local palliation of oral KS can be achieved with intralesional injection of vinblastine.



# INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

A *Revista Brasileira de Cancerologia - RBC* tem por finalidade publicar artigos que contribuam para conhecimento sobre a cancerologia e ciências afins. Publica também artigos nas seções Cartas, Informes, Publicações e Notícias, entre outras.

Serão fornecidas 15 separatas de cada trabalho publicado na *RBC* ao seu autor responsável.

Os textos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente à *RBC*, não sendo permitida sua apresentação simultânea em outro periódico. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da revista e da decisão do seu corpo editorial. Os manuscritos não aceitos serão devolvidos ao autor. Os trabalhos aceitos e publicados passarão a ser propriedade da revista, sendo vedada tanto sua reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, assim como sua tradução para outros idiomas, sem prévia autorização do Conselho Editorial da *RBC*.

Os trabalhos aceitos para publicação poderão sofrer pequenas modificações redacionais, para sua perfeita adequação ao estilo editorial-gráfico da revista, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico-científico seja alterado. No caso de o trabalho incluir tabelas e ilustrações previamente publicadas por outros autores e em outros veículos, é da responsabilidade do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos detentores do *copyright* dos mesmos.

Os trabalhos devem ser enviados, em duas vias (um original e uma cópia), para:

Revista Brasileira de Cancerologia  
Pro-ONCO/INCa/MS  
Av. Venezuela, 134, bl. A, 9º andar  
CEP 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Os textos devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas (laudas) datilografadas, em uma só face, em máquina com tipografia *standard*, com espaçamento duplo, em folha de papel tamanho ofício II, com margens laterais uniformes, de forma que cada lauda tenha 30 linhas de 72 caracteres. Na datilografia, não é obrigatória uma margem direita rigorosa, podendo-se, mesmo, optar por não dividir as palavras em sílabas, porém é fundamental não completar linhas com sinais gráficos alheios ao texto redigido, tais como barras, aspas etc. As laudas devem ser numeradas consecutivamente começando pela página de rosto, na sua extremidade superior direita.

Cada componente do trabalho deve iniciar nova lauda, sendo a sua ordem de apresentação a seguinte:

## Página de rosto

Nesta lauda devem constar o título do trabalho, o(s) nome(s) do(s) autor(es) e sua(s) qualificação(ões) profissional(is) e docente(s), além do local de realização do trabalho e seu endereço. Caso o trabalho tenha sido apresentado em reunião científica, isto deve ser indicado no rodapé da lauda; o mesmo se aplica a subvenções, com indicação do patrocinador e do número do processo.

## Resumos

Devem ser apresentados dois resumos: um em português e o outro em inglês, com, no máximo, 300 palavras. Cada um deles deve vir acompanhado de um máximo de 10 unitermos.

## Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais deverá ser dividido nos principais subtítulos: INTRODUÇÃO, MATERIALE MÉTODOS, RESULTADOS e DISCUSSÃO. As subdivisões dessas seções deverão estar bem claras, preferencialmente pelo uso de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex.: 1., 1.1., 1.2.1 etc.). Outras modalidades de artigos deverão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

## Tabelas

Cada tabela deverá ser datilografada em lauda separada, numerada consecutivamente com algarismos arábicos e com um título que defina e identifique, sucintamente, seu conteúdo (p. ex.: Tabela 5. Alterações circadianas nas frações de colágeno em ossos e em cartilagens). Suas informações devem ser suficientemente claras e devem complementar - e não duplicar - o texto.

## Ilustrações

São consideradas ilustrações todas as fotografias, radiografias, desenhos, esquemas, croquis, resultados de eletroencefalogramas etc., reprodução de documentos (fichas médicas, laudos de laboratório etc.), entre outros.

A fim de que sejam bem reproduzidas, as ilustrações devem ser originais (e não fotocópias). No caso de desenhos, esquemas etc., estes devem ser feitos sobre papel shöeller, vegetal ou outro de uso técnico, traçados a nanquim preto; palavras, símbolos, algarismos etc., que componham as ilustrações, devem ser aplicados sobre papel vegetal, que recubra, de modo preciso, as mesmas ilustrações. No caso de fotografias, estas devem ser em preto-e-branco e sobre papel fosco, com pelo menos 12 x 9 cm. Radiografias, ultra-sonografias, fotografias e similares poderão receber uma máscara que indique a melhor área a ser reproduzida.

Cada ilustração deverá ser colada sobre uma lauda cujo rodapé contenha sua legenda, datilografada nos mesmos moldes dos títulos das tabelas (p. ex., Figura 2. Úmero de quatro dias.) (PAS, 400 X).

## Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na ordem em que são citadas (entre colchetes) no texto. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o *Index Medicus*. Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

A *RBC* segue as orientações para elaboração de referências bibliográficas do Comitê de Journal Editors e publicadas sob o nome Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [Annals of Internal Medicine 1982; 96 (part 1): 766-771] e sugere aos autores sua consulta em caso de dúvida. Seguem alguns exemplos:

*Artigos de revista* - listar todos os autores quando seis ou menos; se forem sete ou mais, listar somente os três primeiros e acrescentar *et al.*

Kroell M. Câncer e gravidez. Sarcoma da parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. *Rev Bras Cancerol* 1947; 1: 31-41.

Hersh EM, Mavligil GM, Gutterman JU. Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation in the cancer patient. *Med Clin North Am* 1976; 60: 623-639.

## Livros

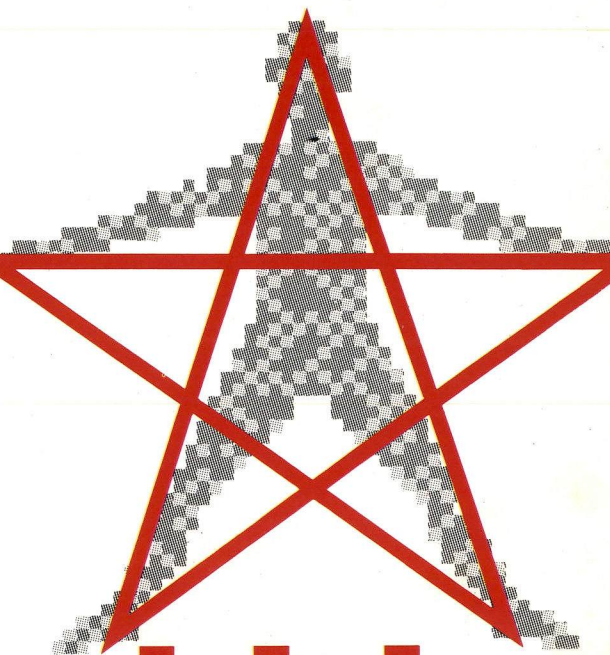
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5<sup>th</sup> ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

## Capítulo de livro

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiologic: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.



*Uma abordagem  
multidimensional  
na quimioterapia  
do câncer*



# **Farmorubicina**

CLORIDRATO DE EPIRUBICINA

- ★ *Elevada eficácia em uso isolado ou em combinação com outros quimioterápicos*
- ★ *Menor cardiotoxicidade*
- ★ *Menor toxicidade global*
- ★ *Maior flexibilidade*

## **Apresentações**

Farmorubicina **10mg**

Farmorubicina **50mg**

  
**Pharmacia**  
Farmitalia



**Em breve a primeira  
Antraciclina por via oral**



**ZAVEDOS<sup>®</sup>**

CLORIDRATO DE IDARUBICINA



**Pharmacia**  
*Farmitalia*

R. Conde de Irajá, 260/3º Andar - Botafogo  
Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22271-020