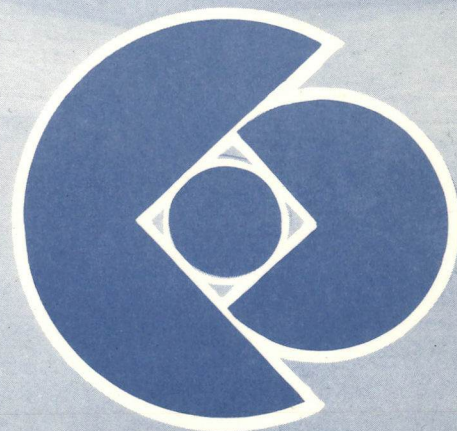


Ex. 1

revista brasileira de cancerologia



R
EX 1

NÃO POSSO SER... B... 01/78

Nº 1/78

PRESIDENTE DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL:

– Gen. Ernesto Geisel

MINISTÉRIO DA SAÚDE

– Ministro: Dr. Paulo de Almeida Machado

SECRETARIA-GERAL

– Secretário: Dr. José Carlos Seixas

SECRETARIA NACIONAL DE PROGRAMAS ESPECIAIS DE SAÚDE

– Secretário: Dr. Humberto Torloni

DIVISÃO NACIONAL DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS

– Diretor: Dr. Alberto Coutinho Filho



EX (6)

Revista Brasileira de Cancerologia

Vol. 28 – Nº 1, Janeiro/Fevereiro, 1978

Fundadores:

Alberto Lima de Moraes Coutinho
Jorge Sampaio de Marsillac Motta
Mario Kroeff
Moacyr Santos-Silva
Sergio Lima de Barros Azevedo

Diretor da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas

Alberto Coutinho Filho

Corpo Editorial:

Adayr Eiras de Araújo – RJ
Adelino José Pereira – SP
Adonis R.L. de Carvalho – PE
Alipio Augusto Camelo – RJ
Antonio Carlos C. Junqueira – SP
Antonio de Oliveira Lima – RJ
Antonio Pedro Mirra – SP
Antonio Pinto Vieira – RJ
Ary Frauzino Pereira – RJ
Ataliba Macieira Bellizzi – RJ
Bertholdo Cruse G. de Arruda – DF
Carlos José Serapião – RJ
Celso Werneck Ribeiro – RJ
Dirceu Martins Vizeu – SP
Djalma de Oliveira – PE
Edmundo Pinto da Fonseca – SP
Geraldo Mattos de Sá – RJ
Hans Heinrich Japp – SC

Hiram Silveira Lucas – RJ
Hugo Caire Farias – RJ
Humberto Torloni – DF
Ivo Carlos Roesler – PE
João Sampaio Goes Júnior – SP
José Aristodemo Pinotti – SP
José Barbosa – SP
José Caetano Caçado – MG
José Ramos Júnior – SP
Josias de Andrade Sobrinho – SP
Luiz Carlos Calmon Teixeira – BA
Mathias O. Rôxo Nobre – SP
Mercês Pontes Cunha – PE
Nísio Marcondes Fonseca – RJ
Romero Bezerra Barbosa – DF
Walter Affonso Carvalho – BA
Walter Corrêa de Souza – RJ

Editores-assistentes:

Romero Bezerra Barbosa
Hebe Quezado de Magalhães

Revisora:

Dra. Corina Desirée da Costa Braga

Representantes:

Associações Nacionais de Controle do Câncer
Universidades e Faculdades de Medicina e Odontologia
Secretarias de Saúde dos Estados
Instituições Médicas Públicas e Privadas

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

A

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

é o órgão oficial da

DIVISÃO NACIONAL DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS

Publicação bimestral de distribuição gratuita às instituições médicas do País e do estrangeiro e aos médicos em geral, de acordo com o critério da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas

Solicita-se permuta com Revistas Médicas

Published bimonthly and distributed free of cost to the medical doctors and institutions in Brazil and abroad in accordance with the established policy of National Cancer Division, Ministry of Health.

Exchange is requested

ENDEREÇO/ADDRESS:

**DIVISÃO NACIONAL DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS
MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

End.: Praça da Cruz Vermelha, 23

Tels.: (021) 231.4110

232.9604

**20.000 RIO DE JANEIRO – RJ
BRASIL**

Índice/Contents

Pág.

RADIOTERAPIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO – OCORRÊNCIA DE FIBROSE ACTÍNICA
NICA DO TECIDO SUBCUTÂNEO / RADIO THERAPY OF CANCER OF THE CERVIX UTERY –
OCCURRENCE OF ACTINIC FIBROSIS IN THE SUBCUTANEOUS TISSUE

Marcos Valdemar Lederman 5

VALOR DA QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO TRATADO
E RECIDIVADO / ROLE OF CHEMOTHERPY IN THE RECURRENCE OF POST-TREATED
AVANCED HEAD AND NECK TUMORS

Marcos Brasilino de Carvalho

Abrão Rapoport

Hilário Romanezi Cagnacci

Paulo Eduardo R.S. Novais

José Magrin

Antônio Sérgio Tava

Nivaldo Tripe

Josias de Andrade Sobrinho 39

CORRELAÇÃO ANÁTOMO-CITO-CLÍNICA DE 249 CASOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS DA
BOCA / MALIGNANT TUMORS OF ORAL CAVITY – CITOLOGICAL, PATHOLOGICAL AND
CLINICAL CORRELATION IN 249 CASES

Walter Correa Souza

E.J. Pereira Andrade

Altair Luiz de Souza

Jayme Leão Gutman

João Ricardo Godoy

Zimar Costa

Benedito Elias Waquim 49

ENSAIOS TERAPÊUTICOS CONTROLADOS EM CÂNCER – METODOLOGIA / CLINICAL
TRIALS CONTROLLED IN CANCER METHODOLOGY

TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO DA "UICC TECHNICAL REPORT SERIES", VOLUME 14, 1974 53

NOTICIÁRIO / NEWS 81

NORMAS PARA COLABORADORES / INFORMATION FOR AUTHORS 83

Esta Revista está indexada na Bibliografia Brasileira de Medicina do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia – IBICT.

Informamos aos A. A. que os resumos de seus trabalhos publicados nesta Revista serão incorporados ao Banco Internacional de Dados de Pesquisa em Câncer – BIDPC.

Este sistema faz parte do Programa Latino-Americano de Informação sobre Pesquisas em Câncer (LACRIP) e funciona segundo Convênio DNC–MS/OPAS–BIREME.

Os trabalhos publicados expressam exclusivamente a opinião de seus autores e não refletem necessariamente a opinião da Revista Brasileira de Cancerologia ou da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas.

*Radioterapia no Câncer do Colo do Útero Ocorrência de Fibrose Actínica no Tecido Subcutâneo **

Marcos Valdemar Laderman**

LEDERMAN, Marcos Valdemar. Radioterapia no Câncer do Colo do útero. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (1): 5-38, — Jan./fev., 1978.

INTRODUÇÃO

Logo após a descoberta dos raios X por Wilhelm C. Röntgen(56), esta radiação começou a ser utilizada em diagnóstico e terapêutica. Emil A. Grubbe(30), em 1896, foi o primeiro a utilizar os raios X com a última finalidade. Como desconhecesse o efeito das radiações sobre os tecidos, sofreu intensa reação nas mãos, ao tratar um caso de carcinoma da mama. Em 1896, Pierre e Marie Curie(31) descobriram o Radium 226, introduzindo-o, em terapêutica, como arma nova e importante.

Nessa época, os cirurgiões passaram a utilizar as radiações no tratamento dos tumores malignos, acreditando atuarem as mesmas por ação cáustica nos tecidos. A falta de bases técnicas e de conhecimentos científicos, quanto ao seu emprego, determinaram o aparecimento de inúmeras e graves complicações que levaram esse processo terapêutico ao descrédito(42).

Inicialmente as doses eram avaliadas pelas reações produzidas na pele e a unidade

correspondente foi denominada "dose eritema". Conforme a intensidade do eritema, calculava-se a dose administrada. A avaliação era de caráter pessoal e, sendo feita a posteriori, suas desvantagens eram flagrantes(12).

Somente em 1928 foi introduzida em Radioterapia a primeira unidade de medida, o "roentgen"*; que media a exposição dos tecidos às radiações(12).

Os progressos nos estudos da "Física Médica", na década de 30, permitiram quantificar, cientificamente, as doses de radiação e estabelecer a relação entre quantidade e

* Tese apresentada para o Concurso de Docência-Livre no Departamento de Radiologia e Radioterapia da F.M.U.S.P.

** Radioterapeuta do Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz

* roentgen = é a quantidade de radiação X ou gama cuja emissão corpuscular associada produz, em 0,001293 gr. de ar, íons que transportam o equivalente a 1 unidade de carga eletrostática de cada sinal (25,29).

efeito biológico, retirando a Radioterapia do seu aspecto empírico(33).

Em 1944, Strandqvist(69) publicou os resultados de suas observações clínicas, relacionando o efeito das radiações sobre os tecidos, assim como a dose com o tempo de administração e a distribuição desta no tempo.

Estes estudos permitiram realizar esquemas de tratamento, não apenas em função da dose, mas do seu fracionamento no tempo total de tratamento.

Com o desenvolvimento da tecnologia nuclear, foram introduzidos na terapêutica os radioisótopos artificiais e, entre eles, o Cobalto radioativo, que permitiu a construção e o emprego dos telecobaltoaplicadores(42).

Pelos estudos radiobiológicos e experimentais "in vivo" e "in vitro", tornaram-se conhecidos os fenômenos da cinética e da recuperação celular, o mecanismo do repovoamento das células e da recuperação tecidual(32). Desses conhecimentos gerais resultou a compreensão de outros fatores que podem influir na radiosensibilidade dos tecidos, entre os quais a oxigenação tecidual(65), as condições da microcirculação(34) e a interferência de agentes químicos no metabolismo celular(28), e outros. Este conjunto de conhecimentos permitiu organizar curvas de "dose-resposta" dos vários tecidos às radiações, facilitando a comparação dos resultados(28). Os resultados seriam mais facilmente compreendidos se o efeito biológico fosse apenas proporcional à dose total administrada. Observações clínicas e experimentais, contudo, demonstram que os resultados terapêuticos dependem também do fracionamento da dose e de sua distribuição no tempo, isto é, os resultados

terapêuticos serão diferentes quando se aplica a dose total de uma só vez, em relação à sua utilização fracionadamente ao longo do tempo(3). Os efeitos serão igualmente diferentes quando se empregam doses elevadas em aplicações intervaladas, comparativamente a outros tipos de associação terapêutica entre dose e tempo(3). Levando em conta essas variáveis, foi possível estabelecer a relação exata entre dose e tempo quanto aos efeitos das radiações sobre os tecidos, tendo Fowler(23), em 1963, concluído que a relação dose-tempo influi na recuperação celular e tecidual.

À lei de Bergonié e Tribondeau(1), segundo a qual a "radiossensibilidade celular é proporcional ao seu grau de diferenciação funcional e morfológica", acrescentaram-se novos conhecimentos sobre o mecanismo da regeneração celular e tecidual, bem como sobre os fatores de sensibilização.

A expressão "razão-terapêutica"(61) foi introduzida para definir a relação entre a dose de tolerância do tecido normal e aquela necessária para erradicar um tecido maligno. É usada como um dos indicadores da escolha do tratamento radioterápico, assim como para orientar eventuais modificações da técnica. Este índice é importante, pois é do conhecimento geral, que as seqüelas nos tecidos normais constituem fator impeditivo da utilização das radiações ionizantes. Assim, o equilíbrio entre as vantagens decorrentes da irradiação do tumor e a conservação dos tecidos normais constitui o ideal técnico da radioterapia(73).

Inúmeras tentativas, baseadas em observações clínicas, têm sido realizadas, visando ao encontro de uma expressão numérica

que possa medir quantitativamente o efeito das radiações sobre os tecidos.

No Congresso do "British Institute of Radiology" (14, 23, 50, 51, 65), em 1962, o termo "relação dose-tempo-fracionamento" foi aceito como índice para a avaliação do efeito terapêutico das radiações. Dentro desse conceito, Ellis (15, 16), correlacionando a dose total programada com as características das fontes emissoras de radiações, o tempo total e, ainda, o seu fracionamento, introduziu o conceito de "Nominal Single Dose": "dose terapêutica equivalente" (37).

Orton e Ellis (52), em 1973, publicaram uma fórmula simplificada da dose terapêutica equivalente criando o "fator TDF". Este expressa em um número simples a relação "tempo-dose-fracionamento". Considerando a dose por aplicação, e o número destas, com a correção dos intervalos entre uma série e outra, torna-se possível calcular, para qualquer tecido, o efeito das radiações. Este fator, embora recentemente introduzido, tem-se mostrado útil no estudo comparativo entre trabalhos sobre Radioterapia. Presta-se para avaliar, de um lado, eficiência terapêutica e, de outro, frequência de seqüelas secundárias no emprego dessa técnica.

No Brasil, o carcinoma do colo do útero constitui-se numa das neoplasias de maior incidência (4, 66). Como é tumor que permite detecção precoce e em larga escala (66), propicia a oportunidade de estudar os pacientes não apenas quanto à sobrevivência, mas igualmente quanto à sua qualidade.

Um dos maiores recursos para o tratamento do carcinoma da cervix é representado pela radioterapia, empregada exclusivamente ou associada a intervenções cirúrgicas, conforme estatísticas nacionais e

internacionais (8, 18, 20, 45, 48, 54, 62).

A modalidade terapêutica mais indicada dependerá de vários fatores e, entre eles, o estadiamento clínico do tumor por ocasião do diagnóstico (10, 11, 64). Por essa razão, é recomendável a padronização da técnica, a ser utilizada, para que, em estudos ulteriores, os resultados possam ser comparados.

Aconselha-se hoje, no tratamento desse tumor, o emprego de telerradioterapia pélvica e da braquiritoterapia intracavitária, que possibilitam administrar as doses indicadas, porém, ainda com graus variáveis de complicações nos órgãos e tecidos pelvianos. Assim, seqüelas decorrentes do tratamento do carcinoma do colo do útero são citadas como complicações dessa terapêutica. A literatura refere-se com mais frequência às complicações ano-retais (7, 43), vaginais (7, 9), do intestino delgado (21, 49), do cólon sigmoide (13, 21), da bexiga (47), dos ureteres (13, 47) e das articulações coxo-femorais (7, 38).

Essas complicações, no entanto, vêm ocorrendo em porcentagens cada vez menores, variando de 2% para os órgãos pélvicos até 30% para as articulações da coxa.

Com o advento de aparelhagem de elevada energia, como os telecobaltoaplicadores e os aceleradores lineares, as reações da pele costumam passar despercebidas, pois o "ponto de equilíbrio eletrônico", ou "ponto de interação máxima", está localizado abaixo da superfície cutânea.

Pouca atenção tem merecido, por parte dos Autores, a ocorrência de seqüelas no tecido subcutâneo do hipogástrio nas portadoras de câncer do colo uterino, tratadas pelas radiações. No entanto, a experiência corrente revela, pelos reexames periódicos

dessas doentes, a ocorrência de porcentagem variável de fibrose do tecido subcutâneo. Acresce que esta complicação não é isenta de morbidez, podendo determinar distúrbios de ordem funcional(57), e ou, de estética(59).

Assim, não se justifica aceitar a seqüela do tecido subcutâneo como ocorrência normal, mesmo em troca de cura clínica de uma neoplasia maligna. Desde que se trate de seqüela é indispensável procurar diminuir sua incidência e atenuar sua morbidez, na busca de uma sobrevivência de melhor qualidade.

O propósito deste trabalho foi:

a) estudar a incidência da fibrose actínica em pacientes irradiadas para tratamento do carcinoma de colo de útero, e sem evidência clínica de recidiva da neoplasia, pelo prazo mínimo de um ano, após a terapêutica;

b) estabelecer relações entre a intensidade do processo fibroblástico secundário em função do "fator TDF";

c) analisar criticamente as diferentes técnicas e esquemas empregados; e

d) sugerir, visando a redução na incidência de fibrose, porém, sem alterar a eficiência terapêutica, esquema de radioterapia mais adequado para o tratamento do carcinoma do colo do útero.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

I – CASUÍSTICA

Foram selecionadas 96 pacientes tratadas no Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz examinadas entre julho de 1971 e julho de 1975.

1. CRITÉRIO PARA A SELEÇÃO DAS PACIENTES:

1. ser portadora de carcinoma plano celular do colo do útero, comprovado por exame histopatológico;

2. ter sido submetida ao tratamento exclusivo pelas radiações ou pela radioterapia pós-operatória;

3. não ter sido submetida a outra forma de tratamento antineoplásico;

4. manter-se sem sinais clínicos de neoplasia pelo prazo mínimo de um ano;

5. constar nos respectivos prontuários as seguintes informações: estadiamento clínico inicial; dados técnicos sobre o planejamento terapêutico e tratamento realizado; reexames de seguimento durante o período de pelo menos um ano.

6. ter sido submetida à telerradioterapia pelo Acelerador Linear, associada ou não à braquiritoterapia intracavitária.

2. MÉTODO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA:

2.1. Critério de "cura clínica"

Foram considerados como "cura clínica" da neoplasia os casos nos quais exames ginecológicos periódicos não evidenciaram sinais clínicos ou laboratoriais de neoplasia em evolução local, regional ou à distância.

2.2. Classificação de fibrose do tecido subcutâneo

No prontuário da doente deve estar mencionada a presença ou a ausência de fibrose do tecido subcutâneo, ao nível da região hipogástrica.

Denominou-se de tecido subcutâneo do hipogástrio àquele situado abaixo da pele e acima do primeiro plano aponeurótico(68), constituindo região facilmente examinada pela inspeção e palpação. Considerou-se como sinal clínico de fibrose actínica o endurecimento palpável no tecido subcutâneo, correspondente à área irradiada.

Como não existe, na bibliografia médica, uma classificação para quantificar os diferentes graus de fibrose, esta será avaliada por critério clínico, independente das alterações microscópicas causadas pelas radiações no tecido subcutâneo, pois estas são praticamente sempre iguais(59), não possibilitando separar os diferentes casos entre si. Tendo em vista este fato, adotou-se neste trabalho a seguinte classificação:

AUSÊNCIA CLÍNICA DE FIBROSE (-);

Fibrose moderada (+) — fixação da pele ao tecido subcutâneo, ausência de retração ou ulceração da pele e de discromias, e discreta sintomatologia local de natureza subjetiva;

Fibrose acentuada (++) — fixação da pele ao tecido subcutâneo, retração da pele com ou sem ulceração, alterações discrônicas e acentuada sintomatologia local.

2.3. Estadiamento Clínico do Câncer do Colo do Útero:

No Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz o estadiamento processou-se segundo critério proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia(71, 74). Visando simplificar as observações e a coleta de dados para este trabalho, essa classificação foi modificada como se segue:

estádio clínico I:

— corresponde aos estádios clínicos I_a e I_b (FIGO)

estádio clínico II:

— corresponde aos estádios clínicos II_a e II_b (FIGO)

estádio clínico III:

— corresponde aos estádios clínicos III_a e III_b (FIGO)

estádio clínico IV:

— corresponde ao estágio clínico IV_a (FIGO)

estádio clínico PO (post operatório):

— no qual são classificadas as pacientes submetidas à ressecção cirúrgica do tumor de colo uterino.

As pacientes que foram submetidas à intervenção cirúrgica exploradora ou diagnóstica são classificadas nos estadiamentos encontrados por ocasião do início do tratamento radioterápico.

3. CLASSIFICAÇÃO DAS PACIENTES SEGUNDO O ESTADIAMENTO CLÍNICO

As 96 pacientes selecionadas foram classificadas em função do estadiamento clínico, por faixas etárias e por cor, e são apresentadas na Tabela I.

TABELA I — Classificação de pacientes de acordo com o estadiamento clínico, e agrupadas segundo a cor e a idade.

Estad. Clinic.	Pacientes						
	cor		faixa etária*				
	br.	pr.	A	B	C	D	E
I	8	1	1	3	5	0	0
II	32	2	9	9	8	5	3
III	24	1	2	8	6	72	2
IV	9	0	0	2	5	2	0
PO	19	0	5	7	6	1	0

* A = 31 a 40 anos; B = 41 a 50 anos; C = 51 a 60 anos;
D = 61 a 70 anos; E = 71 a 80 anos.

II – METODOLOGIA

1. DETERMINAÇÃO DA DOSE

1.1. Cálculo da Dose – tumor

A conduta terapêutica baseia-se no estadiamento clínico e pode ser modificada de acordo com as condições locais ou gerais da paciente. Seguiu-se, neste trabalho, a orientação básica preconizada pelo Manual da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo(67). As doses tumorílicas são as mesmas recomendadas nesse Manual.

Para planejar o tratamento do câncer de colo de útero pelas radiações, torna-se necessário fixar alguns pontos ou plano de referência, nos quais deve-se levar em consideração a dose acumulada em função do tempo de tratamento e do esquema terapêutico. Para esse planejamento são determinados vários locais de referência para o cálculo exato das doses administradas em cada

um desses pontos. Estes são: paredes vaginais, orifício externo do canal cervical, parede ano-retal, paredes vesicais, superfície cutânea e os pontos A e B, descritos por Paterson e cols.(54).

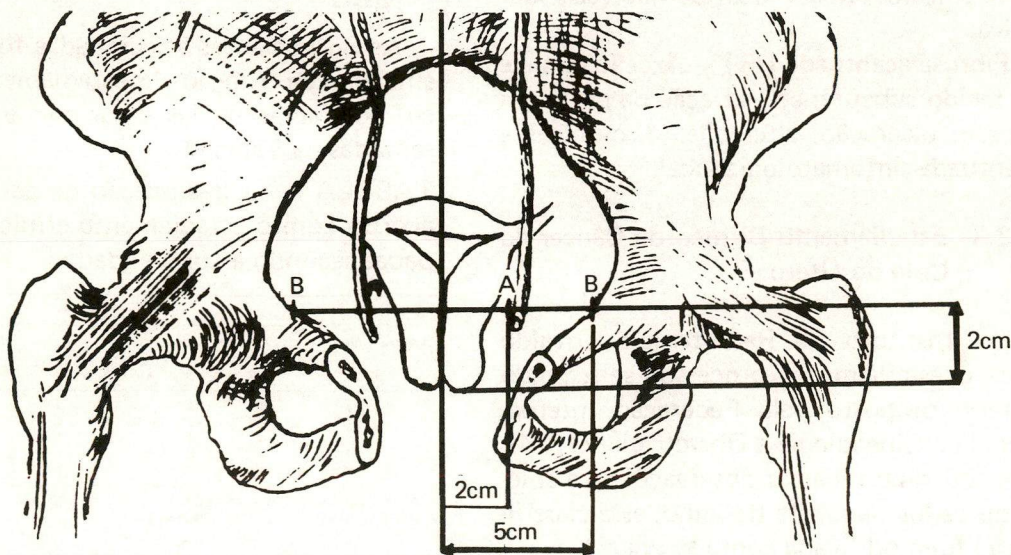
Todavia, para a elaboração deste estudo, serão referidos somente os pontos e planos a seguir convencionados:

Pontos A: – se se considera uma linha mediana sagital, passando pelo orifício externo do canal cervical, os pontos A ficam localizados 2 cm acima do orifício externo do canal cervical e 2 cm lateralmente na linha transversal do plano mediano sagital;

Pontos B: – estes localizam-se no mesmo plano dos anteriores, porém a 3 cm dos mesmos, na direção da parede pélvica, na linha transversal. Os pontos A e B situam-se no plano que passa pela metade do diâmetro ântero-posterior da pelve(5).

Na Figura 1 está representada a localização dos pontos A e B.

Figura 1.— Localização anatômica esquemática dos pontos A e B.



Para efeito deste trabalho, convencionou-se que a dose nos pontos A representa a dose-tumor.

1.2. Cálculo da dose no Tecido Subcutâneo do Hipogástrico

A dose no tecido subcutâneo corresponde à irradiação absorvida no "ponto de equilíbrio eletrônico" ou de "dose máxima", em função da localização das "portas de entrada" do feixe de radiações. Neste trabalho, convencionou-se que o plano de absorção máxima situa-se a 1cm abaixo da superfície da pele, pois de acordo com a energia de radiação utilizada, a este nível, se localiza o ponto de equilíbrio eletrônico.

Os cálculos são feitos em unidades de dose absorvida para determinado plano e anotados em "rads"*; quer para um sistema de dose total final, quer de dose/dia ou dose/aplicação.

A medida do diâmetro ântero-posterior da pelve (DAP), que, no adulto, tem variações relativamente pequenas, permite avaliar indiretamente a espessura da camada do tecido subcutâneo(63). Deste modo, na maior parte dos casos, o aumento do diâmetro ântero-posterior da pelve se faz à custa do acúmulo do tecido gorduroso da parede abdominal, aumento que representa a espessura do tecido subcutâneo.

2. MÉTODO DE TRATAMENTO

2.1. Aparelhagem Utilizada

A calibração das fontes emisoras processou-se de acordo com o protocolo preconizado pela "Hospital Physicists Association" (72).

De modo geral, os planejamentos técnicos são realizados com o auxílio do "simulador de tratamentos", projetado pelo Departamento de Física do Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz(75).

Neste trabalho empregou-se o acelerador linear Clinac 4 Varian EE.UU., instalado em 1971(36).

Para a braquirradioterapia intracavitária foram utilizadas fontes de Co-60 devidamente calibradas. Até o ano de 1973, utilizou-se o método semelhante ao "sistema de Manchester". Posteriormente, utilizou-se o método denominado "carga diferida", no qual as cargas radioativas são introduzidas depois de colocados e fixados os aplicadores ginecológicos especiais e avaliadas as doses a serem utilizadas. O controle da posição dos aplicadores é realizado mediante radiografia ântero-posterior e de perfil(44).

2.2. Técnicas de Tratamento

Podem ser classificadas em sete grupos as várias técnicas utilizadas no tratamento das pacientes desta série.

2.2.1. P — RAM — Pa

Telerradioterapia utilizando "portas de entrada" paralelas e opostas (P), feixe de radiação perpendicular ao plano hipogástrico, abrangendo a pelve, estando a paciente em decúbito dorsal.

A dose administrada no ponto A é de 4.000 rads em quatro semanas de tratamen-

* rad — é definido como a dose de radiações equivalente a 100 erg/g (25, 29).

to, sendo a dose diária 200 rads no tumor em cinco aplicações por semana.

As "portas de entrada" ou os "campos de tratamento" são alternados diariamente.

Após o intervalo ou o descanso de 15 dias, procede-se à segunda fase do tratamento, que consiste na braquiritoterapia intracavitária (RAM). A dose administrada nesta segunda fase é de 3.000 a 4.000 rads nos pontos A, somando-se esta dose à administrada pela telerradioterapia. O tempo de tratamento varia de acordo com a carga radioativa. Em média, a duração deste tratamento é de 70 horas.

Após uma semana de intervalo, adminis-

tra-se, ao nível dos pontos B (Pa — paramétrio), dose necessária para se atingir 6.000 a 8.000 rads.

As demais minúcias técnicas são bem conhecidas, no entanto, deve-se acentuar a necessidade de proteger a região correspondente aos pontos A, cuja dose programada já foi atingida pela associação da telerradioterapia da fase (P) mais a aplicação da segunda fase (RAM).

Na terceira fase, as aplicações são administradas na dose diária de 200 rads tumor, durante cinco dias por semana, alternando-se os campos anterior e posterior. A técnica acima descrita é representada na Figura 2.

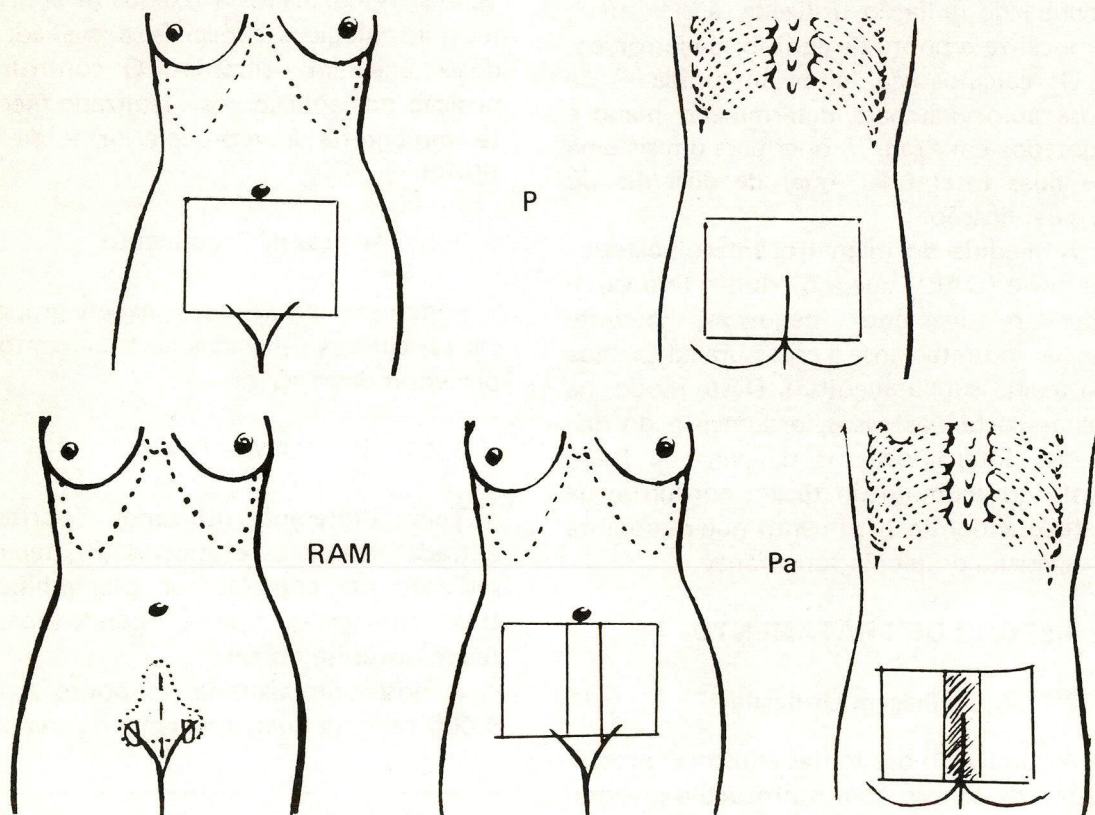


Figura 2 — Representação esquemática do plano de tratamento P — RAM — Pa (vide texto).

2.2.2. 3C – RAM – Pa

Na primeira fase, irradia-se a cavidade pélvica, com dose acumulada no plano mediano, estando a paciente em decúbito dorsal. Os campos de irradiação são um anterior, perpendicular ao hipogástrico e dois laterais, direito e esquerdo, horizontais (3C). As "portas de entrada" são alternadas, diariamente. A dose/dia no tumor é de 200 rads, e a dose total de 4.000 rads.

Os campos laterais são localizados com filtro em cunha para que sua superposição com o campo anterior produza adequada distribuição da dose no tumor.

Após 15 dias de repouso, procede-se à segunda fase do tratamento, que consiste na braquiritoterapia intracavitária (RAM). A Figura 3 (RAM) mostra a posição dos aplicadores. Estes indicam o formato da curva de isodose que passa pelos pontos A.

Da Figura 3 consta ainda a representação dos campos de entrada utilizados na terceira etapa, que consiste na complementação para irradiação dos paramétrios. A região central dos campos em hachurado representa os blocos de chumbo utilizados para a proteção da região compreendida entre os pontos A, já devidamente irradiada na etapa RAM.

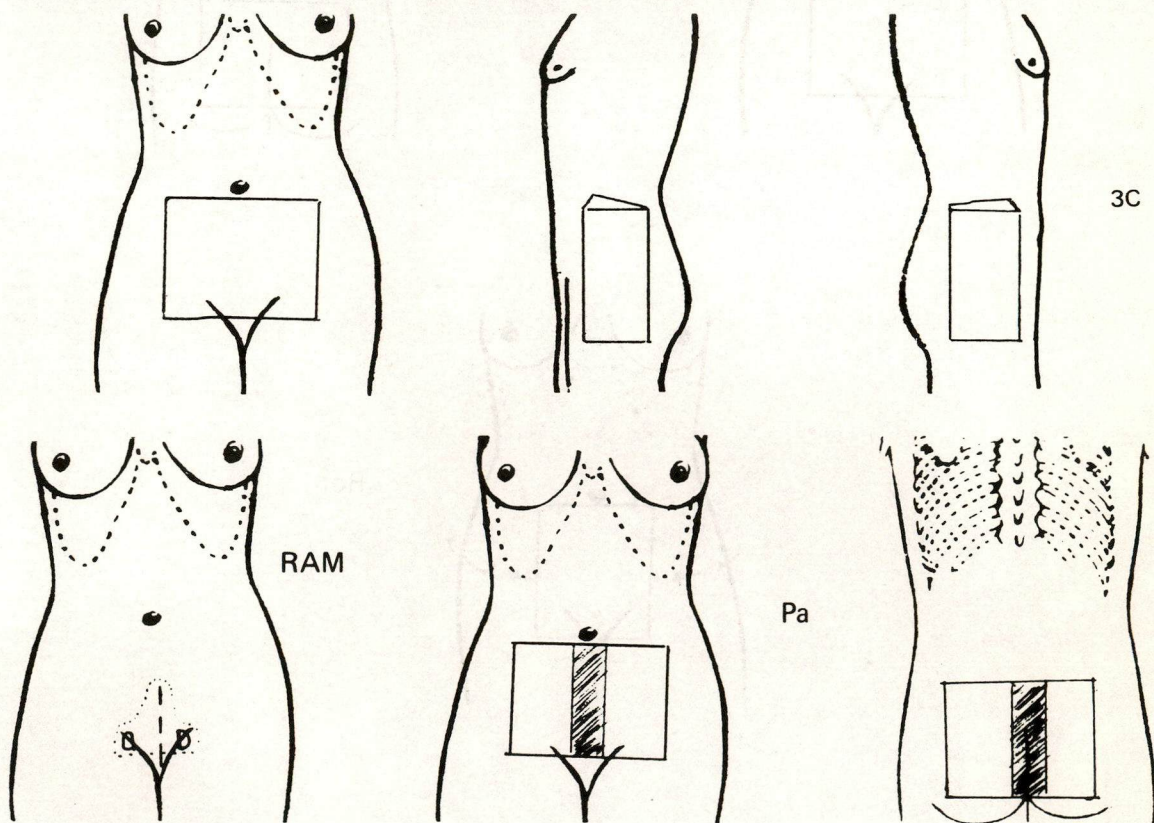


Figura 3 – Representação esquemática do plano de tratamento da técnica 3C – RAM – Pa (vide texto).

2.2.3. Técnica P – Rot

Utiliza-se esta modalidade técnica quando, por motivos de ordem clínica local, a aplicação intracavitária (RAM) não pode ou não deve ser realizada. A primeira etapa é a de paralelos e opostos (P) e, a segunda, a da

técnica rotatória. Nesta, com a paciente em decúbito dorsal, é localizado o campo anterior e o centro de rotação levado ao meio do DAP. A unidade gira em torno desse ponto. Nesta etapa a dose do ponto A é levada a 7.000 rads. Esta técnica está representada na Figura 4.

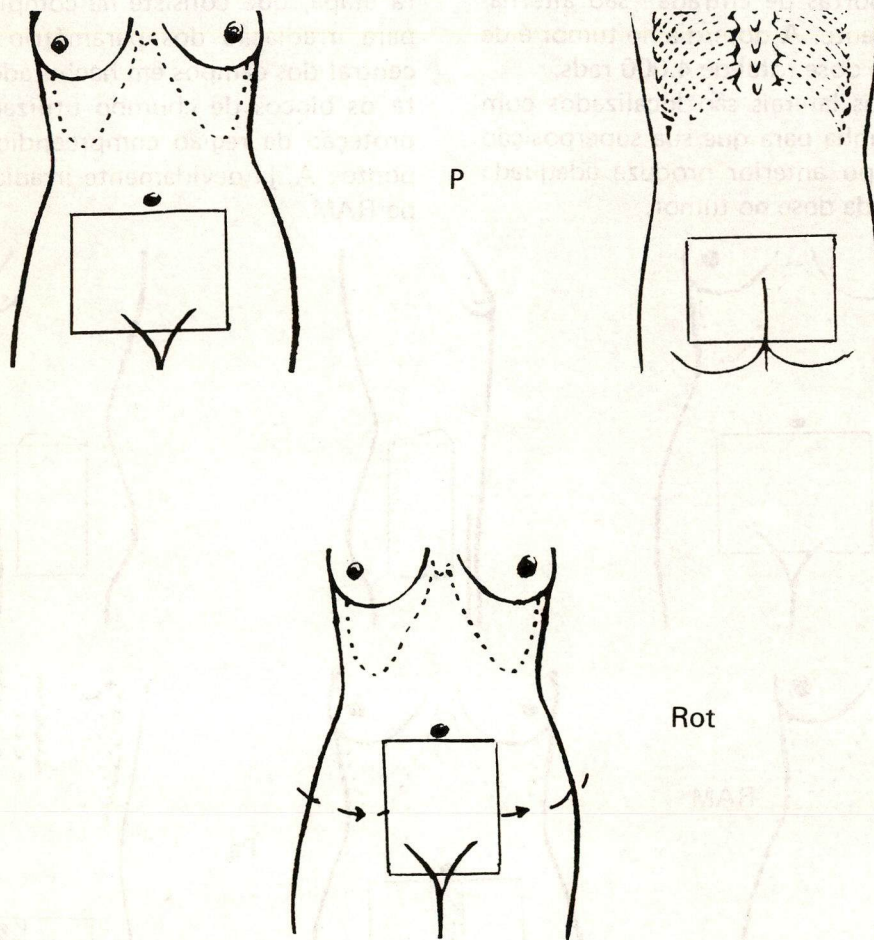


Figura 4 – Representação esquemática do plano de tratamento da técnica P – Rot (vide texto).

2.2.4. Técnica 3C – ROT

Nesta técnica são utilizadas as etapas 3C e Rot, descritas previamente. Esta técnica está esquematizada na Figura 5.

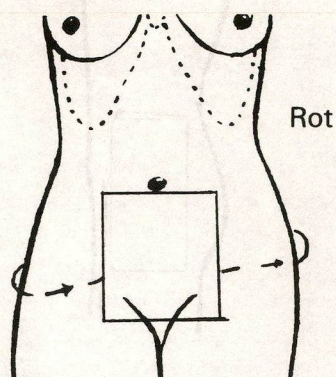
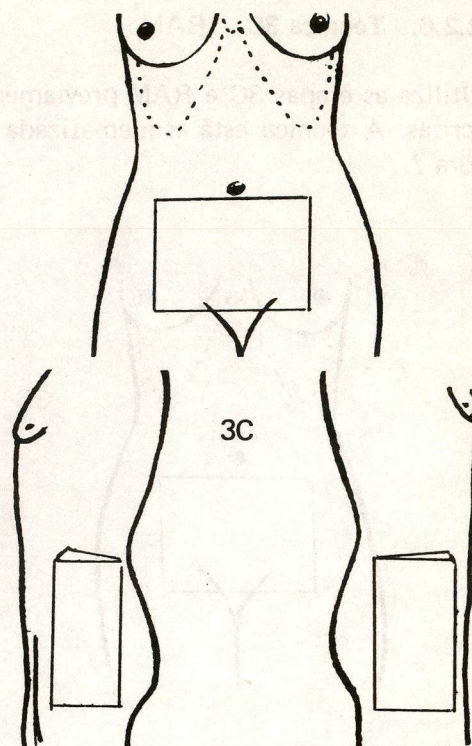


Figura 5 – Representação esquemática do plano de tratamento pela técnica 3C – Rot (vide texto).



2.2.5. Técnica P – RAM

Utiliza as etapas P e RAM, descritas previamente. A Figura 6 mostra esquematicamente esta técnica.

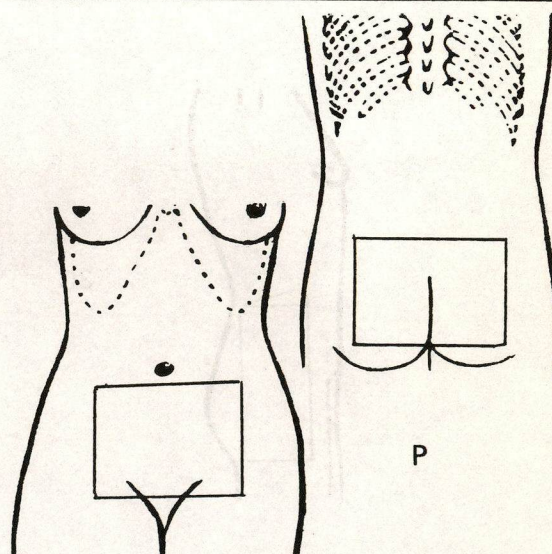
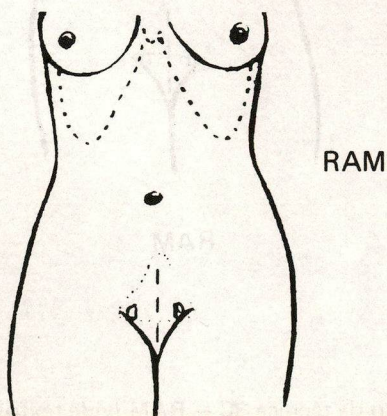


Figura 6 – Representação esquemática do plano de tratamento pela técnica P – RAM (ver texto).

2.2.6. Técnica 3C – RAM

Utiliza as etapas 3C e RAM previamente descritas. A técnica está esquematizada na Figura 7.

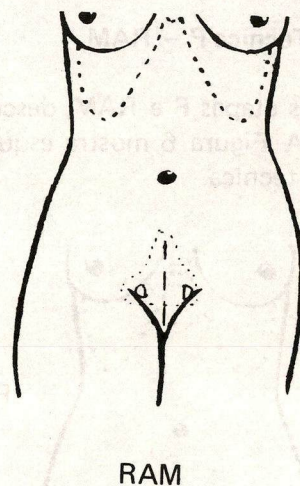
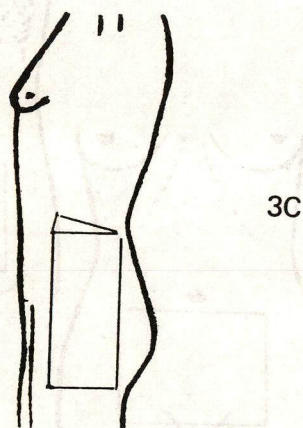
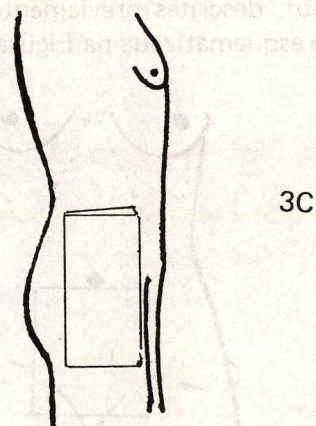
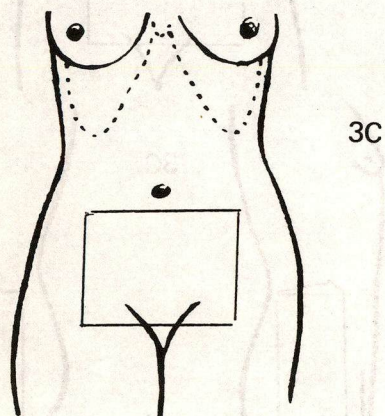


Figura 7 – Representação esquemática do plano de tratamento da técnica 3C – RAM (vide texto).

2.2.7. Técnica 3C – P

Esta técnica tem sido empregada quando, por motivos e condições de natureza clínica, não é possível outra alternativa. As etapas 3C e P foram previamente descritas.

A Figura 8 representa esquematicamente esta técnica.

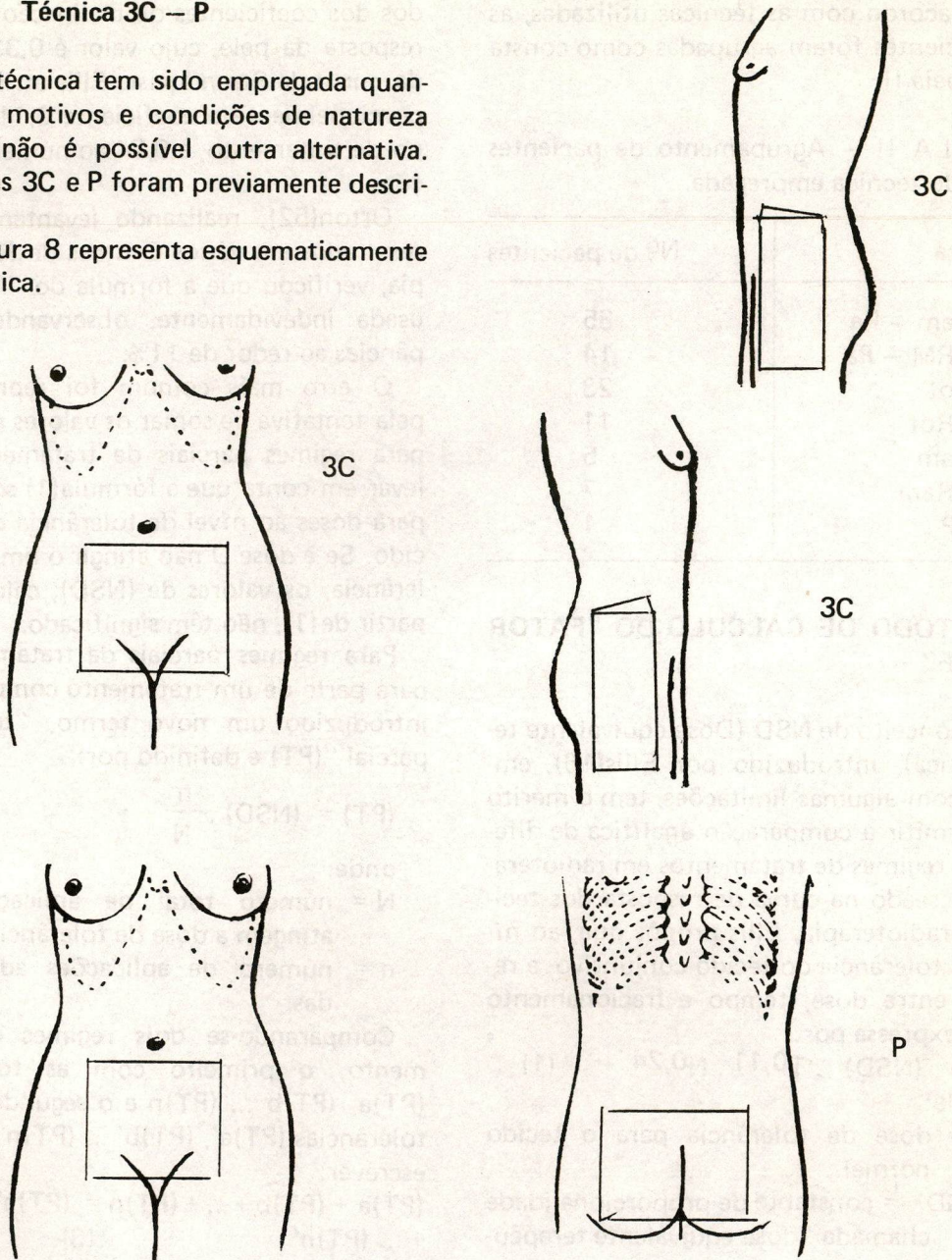


Figura 8 — Representação esquemática do plano de tratamento pela técnica 3C – P (vide texto).

De acordo com as técnicas utilizadas, as 96 pacientes foram agrupadas como consta na Tabela II

TABELA II — Agrupamento de pacientes segundo técnica empregada.

Técnica	Nº de pacientes
P — Ram — Pa	35
3C — RM — Pa	14
P — Rot	23
3C — Rot	11
P — Ram	5
3C — Ram	7
3C — P	1

3. MÉTODO DE CÁLCULO DO "FATOR TDF"

O conceito de NSD (Dose equivalente terapêutica), introduzido por Ellis(16), embora com algumas limitações, tem o mérito de permitir a comparação analítica de diferentes regimes de tratamentos em radioterapia. Baseado na curva de resposta dos tecidos à radioterapia, Ellis propôs que, ao nível de tolerância do tecido conjuntivo, a relação entre dose, tempo e fracionamento fosse expressa por:

$$D = (\text{NSD}) \cdot T^{0,11} \cdot N^{0,24} \quad (1)$$

onde:

D = dose de tolerância para o tecido normal

(NSD) (= constante de proporcionalidade chamada "dose equivalente terapêutica")

T = tempo total de tratamento

N = número de aplicações

Os coeficientes 0,11 e 0,24 foram obti-

dos dos coeficientes de inclinação da curva resposta da pele, cujo valor é 0,33, obtido da curva de Strandqvist. Ellis atribuiu proporcionalmente o coeficiente 0,11, ao tempo de tratamento, e 0,24 ao número de frações.

Orton(52), realizando levantamento de resultados em vários Centros de Radioterapia, verificou que a fórmula do "NSD" foi usada indevidamente, observando discrepâncias ao redor de 11%.

O erro mais comum foi representado pela tentativa de somar os valores de (NSD) para regimes parciais de tratamento, sem levar em conta que a fórmula(1) só é válida para doses ao nível de tolerância de um tecido. Se a dose D não atingir o limite de tolerância, os valores de (NSD), calculados a partir de(1), não têm significado.

Para regimes parciais de tratamento ou para parte de um tratamento completo, foi introduzido um novo termo, "tolerância parcial" (PT) e definido por:

$$(\text{PT}) = (\text{NSD}) \cdot \frac{n}{N} \quad (2)$$

onde:

N = número total de aplicações que atingem a dose de tolerância

n = número de aplicações administradas.

Comparando-se dois regimes de tratamento, o primeiro com as tolerâncias (PT)_a, (PT)_b ... (PT)_n e o segundo com as tolerâncias (PT)_{a'}, (PT)_{b'} ... (PT)_{n'}, pode-se escrever:

$$(\text{PT})_a + (\text{PT})_b + \dots + (\text{PT})_n = (\text{PT})_{a'} + (\text{PT})_{b'} + \dots + (\text{PT})_{n'} \quad (3)$$

de tal forma que os valores das "tolerâncias parciais" podem ser somados, sendo analiticamente independentes do valor de (NSD), como se mostrará a seguir.

Se D é a dose total, d, a dose por aplicação e N, o número de aplicações, $D = N \cdot d$

Analogamente, o tempo total T pode ser escrito como $T = X \cdot N$, onde X é uma função do número de aplicações por semana.

Substituindo-se os valores, de D e T, na fórmula(1), obtém-se:

$$N = \left[\frac{(\text{NSD})}{d} \cdot X^{0,11} \right]^{1,538} \quad (4)$$

Se se substituir o valor de N, fornecido em(4), na fórmula(2) obtém-se:

$$(\text{PT}) = n \cdot (\text{NSD})^{-0,538} \cdot d^{1,538} \cdot X^{-0,169} \quad (5)$$

Estes valores de PT, substituídos na equação (3), nos permitem cancelar o fator $(\text{NSD})^{-0,538}$ presente em ambos os membros da expressão. Desta maneira, torna-se possível a comparação de regimes de tratamento sem a necessidade de se calcular o valor específico do (NSD) a nível de doses de tolerância.

A equação(5) pode ser reescrita na forma:

$$(\text{PT}) = (\text{NSD})^{-0,538} \cdot (\text{TDF}) \cdot 10^3 \quad (6)$$

onde:

$$(\text{TDF}) = n \cdot d^{1,538} \cdot X^{-0,169} \cdot 10^{-3} \quad (7)$$

10^{-3} = fator de escala

Substituindo os valores de (6) na expressão (3), após cancelamentos dos fatores comuns em ambos os membros da expressão, tem-se:

$$(\text{TDF})_a + (\text{TDF})_b + \dots + (\text{TDF})_n = (\text{TDF})_a' + (\text{TDF})_b' + \dots + (\text{TDF})_n'$$

de tal forma que a soma das "tolerâncias parciais" se resume na soma dos "fatores (TDF)" para diferentes tratamentos par-

ciais, e pode-se, assim, obter, como resultado final, um único "fator (TDF)", representativo do regime completo de tratamento.

Os valores dos "fatores (TDF)", para vários regimes de tratamento, foram calculados por Orton e Ellis(52), e apresentados em tabelas, utilizadas neste trabalho.

O conceito do "fator (TDF)" aplica-se, também, à braquiritoterapia, quando se considera o tempo de tratamento em função da "taxa de dose" ou "ritmo de dose", ao invés do número de aplicações. Estes valores do "fator TDF" foram calculados por Orton(53) e apresentados em tabelas, que também foram utilizadas, neste trabalho.

O valor do "fator (TDF)" total de um tratamento é calculado pela soma dos valores dos "fatores (TDF)" parciais de cada uma de suas etapas. Quando entre uma etapa e a seguinte ocorre um intervalo de tempo sem tratamento (interrupção do tratamento), os "fatores (TDF)" correspondentes são corrigidos, usando-se as tabelas dos "fatores de decaimento"(52).

Os "fatores TDF" foram calculados para o tumor, considerado como o plano que contém os pontos A, e para o tecido subcutâneo do hipogástrico, considerado como o plano situado a 1cm de profundidade abaixo da pele, na parede anterior do abdômen.

Quando utilizadas técnicas de tratamento com doses diárias fixas em um determinado plano e doses variáveis em outro plano, torna-se necessário calcular e corrigir os valores do "fator TDF" em função desta variação de dose por aplicação, no plano considerado.

O cálculo dos valores do "fator TDF", para situações com doses variáveis em um plano e fixas no outro, foi processado pelo critério descrito por Wilson(77) e Ellis(17).

Os fatores de obtenção dos valores correspondentes ao "fator (TDF)" encontram-se na Tabela III. Nela estão representados os valores do "fator TDF", em função do diâmetro ântero-posterior e das doses-dia no subcutâneo do hipogástrio, em regime de tratamento com dose/dia fixa de 200 rads e dose total de 4.000 rads no tumor, correspondendo o "fator TDF" no tumor a 66 utilizando-se somente uma porta de entrada, por dia e de modo alternado, com acelerador linear de 4 Mev.

RESULTADOS

1. PACIENTES TRATADAS

Os dados a serem analisados foram tabulados de acordo com a técnica de tratamento utilizada, e contém o número do prontuário da paciente, o diâmetro ântero-posterior da pelve (DAP cm), a dose em rads no tumor (Dose tu) e no tecido subcutâneo do hipogástrio (Dose sub), os valores calculados do "fator TDF" no ponto A (TDF tu) e no tecido subcutâneo do hipogástrio (TDF sub), assim como a avaliação clínica de fibrose actínica do tecido subcutâneo do hipogástrio (fib. sub). Os sinais -, + e ++ indicam, respectivamente, a ausência ou o grau de fibroses presentes.

Tabela III – Valores do "fator TDF" no subcutâneo, para uma porta de entrada "por dia"

DAP (cm)	Dose dia sub. **** (rads)		TDF sub. ***
	P. Entr. Ant. *	P. Entr. Post. **	
15	272	134	70
16	280	132	72
17	288	128	74
18	296	124	76
19	306	120	78
20	314	116	81
21	324	112	83
22	334	110	86
23	342	104	87
24	354	102	90
25	364	98	94
26	376	96	94

* P. Ent. Ant. = Porta de entrada Anterior

** P. Ent. Post. = Porta de entrada Posterior

*** TDF sub.: "fator TDF" calculado no plano do tecido subcutâneo do hipogástrio

**** Dose dia sub.: Dose, no tecido subcutâneo do hipogástrio.

Tabela IV — Pacientes tratadas pela técnica P — RAM — Pa
Resultados observados em cada paciente

Nº do Pront.	DAP (cm)	Dose sub.	TDF tu.	TDF sub.	Fib. sub.
3322	19	6.000	163	112	—
3438	19	6.000	174	112	+
3518	20	6.000	141	115	—
3568	24	6.000	179	128	+
3569	24	6.000	169	127	+
3628	24	6.000	174	128	+
3648	25	6.000	179	123	++
3705	20	6.000	140	115	++
3711	21	6.000	174	118	+
3725	21	6.000	157	118	+
3742	21	6.000	174	118	+
4381	16	7.000	183	113	+
4473	15	6.000	163	103	—
4730	17	7.000	174	109	—
4908	18	6.000	174	112	+
4976	18	6.000	174	112	—
5066	16	6.000	174	109	—
5079	16	6.000	174	109	—
5222	29	6.000	174	139	++
5473	18	6.000	149	102	—
5601	20	7.000	174	115	++
5604	17	7.000	169	128	++
6082	14	6.000	139	93	—
6155	21	6.000	141	118	+
6217	21	6.000	148	118	+
6409	27	6.000	174	136	++
6497	18	6.000	174	112	—
6550	18	6.000	174	112	—
6625	21	6.000	189	118	+
6764	22	6.000	174	122	+
6873	20	6.000	122	100	—
7905	24	6.000	148	128	++
8336	26	7.000	174	148	++
9041	21	6.000	174	118	+
10069	18	6.000	174	102	—

1.1. Pacientes tratadas pela Técnica P – RAM – Pa

Trinta e cinco pacientes foram tratadas pela técnica descrita como P – RAM – Pa, quatro classificadas no estadiamento clínico I, 16 no II e 15 no III.

Por esta técnica, todas as pacientes receberam a dose tumor de 8.000 rads (tabela IV).

1.2. Pacientes tratadas pela Técnica 3C – RAM – Pa

Quatorze pacientes foram tratadas por esta técnica, três compreendidas no estadiamento clínico I, sete no II e quatro no III. Todas receberam a dose de 8.000 rads no tumor (Tabela V).

Tabela V – Pacientes tratadas pela técnica 3C – RAM – Pa
Resultados observados em cada paciente

Nº do Pront.	DAP (cm)	Dose sub.	TDF tu.	TDF sub.	Fib. sub.
7044	20	6.000	174	109	–
7224	24	6.000	174	101	–
7226	19	6.000	174	85	–
7300	22	5.000	149	74	–
7322	20	6.000	175	91	–
7389	22	5.500	174	84	–
7616	24	5.000	147	102	–
8036	22	6.000	143	112	++
8509	20	6.000	174	99	–
8782	18	6.000	174	90	–
8833	16	6.000	125	90	–
8941	21	7.000	174	95	–
9268	21	6.000	174	100	–
9321	22	6.000	174	94	–

1.3. Pacientes tratadas pela Técnica P – Rot

Vinte e três pacientes foram tratadas por esta técnica, 14 compreendidas no estágio

clínico PO, duas no II, uma no III e seis no IV.

Onze pacientes receberam a dose de 6.000 rads no tumor e 12, a dose de 7.000 rads no tumor (Tabela VI).

Tabela VI — Pacientes tratadas pela técnica P — Rot
Resultados observados em cada paciente

Nº do Pront.	DAP (cm)	Dose sub.	TDF tu.	TDF sub.	Fib. sub.
3417	25	5.000	99	108	—
3435	24	5.500	115	120	+
3712	16	5.000	99	89	—
3978	18	5.500	115	93	—
4169	19	5.000	99	89	—
4227	18	5.000	99	87	—
4239	20	5.000	99	98	—
4771	22	6.000	109	106	+
5234	20	5.500	115	98	+
5338	26	5.500	99	111	+
5507	18	5.500	115	102	+
5928	24	5.500	115	127	+
5975	22	4.000	85	83	—
6034	17	5.000	99	93	—
6141	19	6.000	109	95	—
6218	21	5.500	109	04	+
6295	21	5.700	115	119	+
6368	18	5.000	99	94	—
6412	30	5.500	109	117	+
6485	20	5.000	99	92	—
6738	20	4.500	99	92	—
10141	22	5.500	115	105	—
10195	20	5.000	99	98	—

1.4. Pacientes tratadas pela Técnica 3C — Rot

Onze pacientes foram tratadas por esta técnica, quatro compreendidas no estadia-

mento clínico PO, duas no I, duas no II, uma no III e duas no IV.

Seis pacientes receberam a dose de 6.000 rads no tumor e cinco a dose de 7.000 rads no tumor (Tabela VII).

Tabela VII – Pacientes tratadas pela técnica 3C – Rot
Resultados observados em cada paciente

Nº do Pront.	DAP (cm)	Dose sub.	TDF tu.	TDF sub.	Fib. sub.
7104	23	5.500	114	98	–
7285	18	4.500	99	85	–
7298	24	5.000	99	87	–
7394	18	5.500	107	81	–
7545	21	5.500	115	93	–
7592	17	5.000	111	87	–
7654	22	5.000	99	90	–
8176	21	5.000	99	87	–
8351	21	5.000	99	70	–
8377	22	5.000	111	70	–
9300	17	5.000	99	70	–

1.5. Pacientes tratadas pela Técnica P – RAM

Cinco pacientes foram tratadas por esta

técnica, três pacientes compreendidas no estadiamento clínico II e duas no III. Todas as pacientes receberam a dose de 8.000 rads no tumor (Tabela VIII).

Tabela VIII – Pacientes tratadas pela técnica P – RAM
Resultados observados em cada paciente

Nº do Pront.	DAP (cm)	Dose sub.	TDF tu.	TDF sub.	Fib. sub.
3925	16	4.600	128	109	+
6054	20	5.200	134	102	–
6746	24	4.600	128	109	+
6804	24	5.000	174	111	+
8031	19	4.000	141	82	–

1.6. Pacientes tratadas pela Técnica 3C – P

Por esta técnica uma paciente compre-

endida no estadiamento clínico III foi tratada, tendo recebido a dose de 7.000 rads no tumor (Tabela IX).

Tabela IX – Paciente tratada pela Técnica 3C – P
Resultado

Nº do Pront.	DAP (cm)	Dose sub.	TDF tu.	TDF sub.	Fib. sub.
8504	20	7.000	15	77	–

1.7. Pacientes tratadas pela Técnica 3C – RAM

Sete pacientes foram tratadas por esta técnica, uma compreendida no estadiamen-

to clínico PO, quatro no II, uma no III e uma no IV.

Duas pacientes receberam a dose de 6.000 rads no tumor e cinco a dose de 8.000 rads no tumor (Tabela X).

Tabela X – Pacientes tratadas pela técnica 3C – RAM
Resultados observados em cada paciente

Nº do Pront.	DAP (cm)	Dose sub.	TDF tu.	TDF sub.	Fib. sub.
7039	30	4.500	150	96	–
7507	21	6.000	166	101	–
7586	23	4.000	101	60	–
8051	9	4.000	135	70	–
8139	30	3.000	141	70	–
8716	22	4.000	99	55	–
8895	18	5.500	140	81	–

2. INCIDÊNCIA DE FIBROSE NO TECIDO SUBCUTÂNEO DO HIPOGÁSTRIO

Verificou-se a presença de fibrose actínica em 34 das 96 doentes, (35,4%).

De acordo com a classificação adotada quanto à intensidade fibroblástica, as pacientes podem ser assim agrupadas:

- a) fibrose acentuada (++) – oito casos
- b) fibrose moderada (+) – 26 casos ()

3. INCIDÊNCIA PERCENTUAL DE FIBROSE EM FUNÇÃO DOS VALORES DO "FATOR TDF SUBCUTÂNEO"

Correlacionando-se os casos com fibrose do tecido subcutâneo com os valores do

"fator TDF sub.", agrupados por faixas, obtém-se a incidência percentual (Tabela XI).

Com esses resultados obtém-se a curva de "dose resposta", que permite verificar a ocorrência de fibrose no tecido subcutâneo,

em função do "fator TDF" (Figura 9).

Verifica-se que para valores "TDF sub" iguais ou menores que 110 a ocorrência de fibroses foi 11,7%, quatro em 34 doentes e para valores acima de 111 a incidência de fibrose foi de 88,28%.

Tabela XI – Incidência percentual de fibrose no tecido subcutâneo no hipogástrico, em função do "fator TDF sub."

TDF sub.	Pacientes		Incidência percentual
	total	com fibrose	
< 80	9	0	0.0
81 – 90	17	0	0.0
91 – 100	19	1	5.2
101 – 105	11	2	18.1
106 – 110	6	1	16.6
111 – 115	13	9	69.2
116 – 120	10	10	100.0
> 121	11	11	100.0

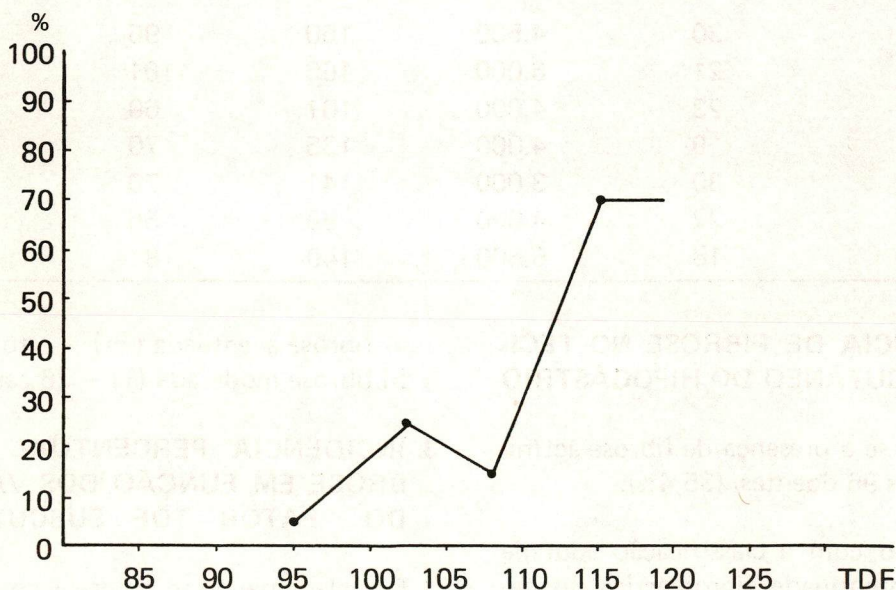


Figura 9 – Curva mostrando a variação percentual de incidência de seqüelas, em função do "fator TDF sub."

4. INCIDÊNCIA PERCENTUAL DE FIBROSE EM FUNÇÃO DAS DOSES NO SUBCUTÂNEO

Estabelecendo-se a relação entre o valor das doses em rads recebidas pelo tecido subcutâneo com a incidência da fibrose, e agrupando-se as pacientes de acordo com as

doses recebidas no subcutâneo, determina-se a incidência percentual de fibroses (Tabela XII).

Com esses resultados obtém-se a curva de "dose-resposta" que permite relacionar a ocorrência de fibrose no tecido subcutâneo, com a dose (Fig. 10).

Tabela XII — Incidência percentual de fibroses do subcutâneo do hipogástrio em função das doses totais recebidas pelo subcutâneo

Dose subcutânea (rads)	Pacientes		Incidência percentual
	total	com fibrose	
4.000	6	0	0.0
4.000	5	1	20.0
5.000	19	1	5.2
5.500	16	8	50.0
6.000	43	20	46,5
7.000	7	4	57.1

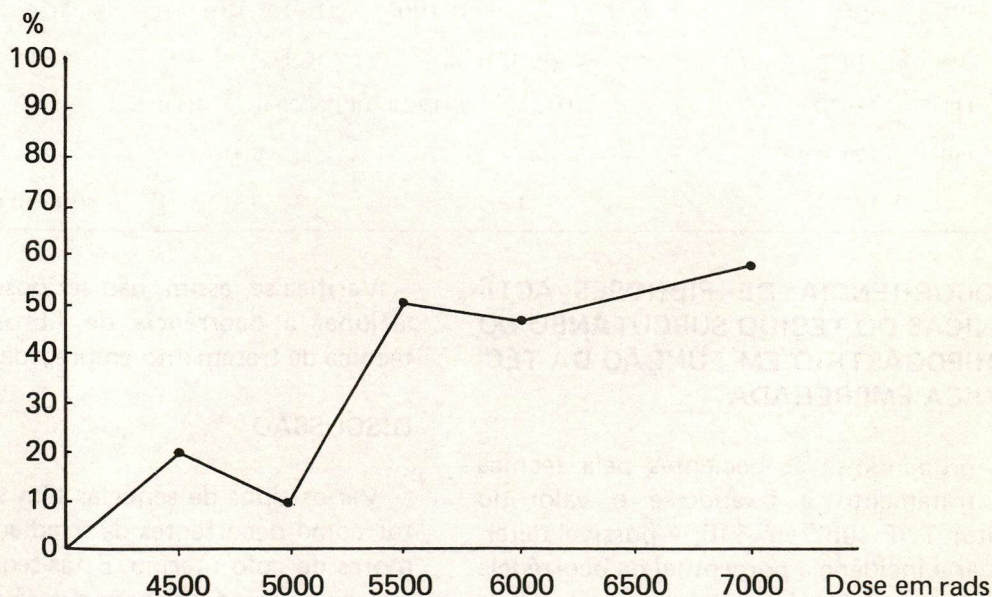


Figura 10 — Curva mostrando a variação percentual de incidência de seqüelas em função da dose recebida pelo tecido subcutâneo.

Assim, verificou-se a ocorrência de fibrose em 32 pacientes dentre 66 (48%), que receberam dose no tecido subcutâneo acima de 5.500 rads.

5. OCORRÊNCIA DE FIBROSE NO TECIDO SUBCUTÂNEO EM FUNÇÃO DO DAP E DOS VALORES DO "FATOR TDF SUBCUTÂNEO"

Agrupando-se as pacientes, por faixas de

valores de "fator TDF sub." e distribuindo-as em função do diâmetro ântero-posterior, verifica-se a ocorrência de fibroses, em função de ambos os valores (Tabela XIII).

Verifica-se que, em geral, para um mesmo diâmetro ântero-posterior da pelve, a incidência de fibrose no subcutâneo aumenta com a elevação dos valores do "fator TDF".

Tabela XIII – Fibrose relacionada com DAP (cm) e "fator TDF sub."

TDF sub	Nº PACIENTES													
	(cm)	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	>25
< 80					1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	3(-)	1(-)				1(-)
81 - 90			3(-)	1(-)	5(-)	3(-)		1(-)	3(-)		1(-)			
91 - 100	1(-)			1(-)	2(-)	1(-)	7(-)1(+)	3(-)	1(-)	1(-)				1(-)
101 - 105		1(-)			2(-)1(+)		1(-)	1(-)1(+)	1(-)		2(-)			
106 - 110			2(-)	1(-)			1(-)		1(+)		1(+)	1(-)		
111 - 115			1(+)		3(-)1(+)	1(-)1(+)	1(-)2(++)		1(++)		1(+)			1(+)
116 - 120								8(+)			1(+)			1(+)
> 121					1(++)				1(+)		4(+)	1(++)	1(++)	3(++)

6. OCORRÊNCIA DE FIBROSES ACTÍNICAS DO TECIDO SUBCUTÂNEO DO HIPOGÁSTRIO EM FUNÇÃO DA TÉCNICA EMPREGADA

Agrupando-se as pacientes pela técnica de tratamento e fixando-se o valor do "fator TDF sub" em 110, é possível determinar a incidência porcentual da ocorrência de fibroses do tecido subcutâneo para cada técnica de tratamento utilizada (Tabela XIV).

Verifica-se, assim, não ser possível correlacionar a ocorrência de fibroses com a técnica de tratamento empregada.

DISCUSSÃO

Vários tipos de seqüelas têm sido descritos como decorrentes da irradiação dos tumores do colo uterino. Estas seqüelas estão sempre relacionadas com a dose administrada, com a técnica e esquemas de tratamento utilizados(21, 39).

Tabela XIV – Incidência percentual de fibroses de acordo com a técnica utilizada e os valores do "fator TDF".

Técnica de Tratamento	Pacientes tratadas					
	TDF < 110			TDF > 110		
	sem fib.	com fib.	%	sem fib.	com fib.	%
P – RAM – Pa	8	0	0,0	5	22	81,5
3C – RAM – Pa	13	0	0,0	0	1	100,0
P – Rot	14	4	22,0	0	5	100,0
3C – Rot 11	11	0	00,0	0	0	0,0
P – RAM	3	1	25,0	0	1	100,0
3C – RAM	7	0	0,0	0	0	0,0
3C – P	1	0	0,0	0	0	0,0

Em geral, o carcinoma plano celular do colo uterino requer, para seu controle terapêutico, doses elevadas de radiação, que alcançam níveis ao redor de 8.000 rads, calculadas nos principais pontos de referência (10, 11, 20).

Paterson e Parker(55), em 1937, introduziram em Radioterapia o chamado "Método de Manchester" para tratamento do câncer do colo e do corpo de útero. Nesta técnica, as doses foram estabelecidas em "roentgens", tendo como ponto de referência os chamados pontos A e B. Este método, mais tarde, foi aperfeiçoado por Todd(31) e cols., que estabeleceram regras apropriadas e organizaram tabelas para facilitar o cálculo das doses. Organizaram, também, as curvas de isodose para o estudo percentual da distribuição das doses em determinado volume pélvico. Atualmente,

no tratamento do câncer do colo do útero emprega-se a associação da telerradioterapia externa e da braquiritradioterapia intracavitária(48, 20, 45, 54), procurando-se evitar que os órgãos críticos sofram danos ou seqüelas graves. As reações ou complicações de pequena gravidade constituem riscos geralmente aceitos(35).

No tratamento de cada caso é obrigatório obedecer-se aos mais rigorosos princípios da técnica. No tratamento do câncer do colo do útero pela técnica P – RAM – Pa, obtém-se boa proteção das articulações coxo-femorais e da região ânus-retal(20). Pela técnica 3C – RAM – Pa, a proteção das articulações coxo-femorais é pouco adequada(38), ao passo que a proteção da região ânus-retal pode ser considerada satisfatória.

De modo geral, nos tratamentos baseados no conceito da "razão-terapêutica", as seqüelas, geralmente pouco freqüentes, se justificam quando se considera que o objetivo final é a cura clínica de uma neoplasia maligna.

Atualmente, com o advento dos aparelhos de supervoltagem, como os telecobaltoaplicadores e os aceleradores lineares, a pele é geralmente poupada.

O conhecimento da tolerância tecidual é indispensável, a fim de orientar adequadamente um tratamento. Assim, adota-se classificar os tecidos em radiosensíveis e radiorresistentes, em função da sua tolerância(58). Considera-se como **tolerância** de um tecido às radiações a propriedade de recuperar-se dos efeitos produzidos, de tal forma que, após determinado prazo, as alterações funcionais e anatômicas sejam compatíveis com a função normal do tecido(37, 58).

Por **sensibilidade** de um tecido considera-se a maior ou menor vulnerabilidade de seus elementos, em função quantitativa das doses administradas(37, 58).

Partindo de observações clínicas foram construídas tabelas, que classificam os tecidos em função do seu maior ou menor grau de sensibilidade. Estas tabelas facilitam a escolha de técnica radioterápica, determinando para cada tecido normal a dose de tolerância e, para cada tipo de neoplasia, a dose-tumor. Entre as várias tabelas organizadas, a mais completa é a de Rubin(61).

Os órgãos e os tecidos, cuja radiosensibilidade não deve ser ultrapassada, denominam-se "órgãos ou tecidos críticos" e aquela sensibilidade é limitante quanto à dose considerada (dose-tumor letal) para determinado tipo de neoplasia(55). Como de-

corrência deste conceito, surgiram as denominações de tumores radiorresistentes e tumores radiosensíveis.

Tumor radiorresistente é aquele para cuja destruição são necessárias doses acima da tolerância das estruturas normais de vizinhança(60). **Tumor radiosensível** é aquele que pode ser destruído por doses bem toleradas pelos tecidos vizinhos(60).

No tecido subcutâneo os efeitos biológicos são intensos, podendo ocasionar seqüelas tardias. Estas, embora de pequena gravidade, modificam a qualidade da sobrevivência, produzindo distúrbios de maior ou menor intensidade; são incomôdas para os doentes, em virtude de perturbações locais de natureza estética e/ou funcional. Ademais, as fibroses do tecido subcutâneo estão sujeitas a processos inflamatórios e a infecções. Estas são rebeldes aos tratamentos clínicos e, por vezes, exigem terapêutica cirúrgica. A estas alterações, ainda, juntam-se as de natureza psico-emocional.

No material estudado, a incidência de fibrose subcutânea do hipogástrico em um grupo de 96 pacientes foi de 34 casos (35,4%). Em oito (8,3%), a fibrose foi classificada como de intensidade acentuada, independentemente da técnica empregada.

Quando se analisa a Tabela XII, que correlaciona a incidência da fibrose com a dose total, verifica-se que as doentes submetidas a doses de 5.500 rads ou acima, desenvolveram *fibroses actínicas em 48% dos casos.

Procurando-se informações utilizando somente o critério de dose total no tecido subcutâneo, omitem-se dados sobre o seu fracionamento, assim como do tempo total de tratamento. Desta forma, as informações serão inadequadas, não servindo como parâ-

metro isolado para estudos comparativos entre os vários regimes terapêuticos.

O conceito de "dose terapêutica equivalente" tem real valor na apreciação dos resultados em radioterapia. Sua fórmula original suscitou discussões e críticas em relação aos valores numéricos apresentados. Vários trabalhos experimentais(6, 19, 22, 26) e teóricos(41) foram publicados e, no entanto, seu conceito básico não foi modificado(27). Dos estudos realizados surgiram novas fórmulas matemáticas, aperfeiçoando a expressão original. Entre as modificações propostas para substituí-la, está o "fator TDF", cujo valor é analisado na presente investigação. A fórmula que introduz essa expressão permite avaliar e comparar, através de números simples, vários esquemas terapêuticos, além de correlacionar os efeitos biológicos das radiações em função de tempo, dose e fracionamento adotados.

Quando se analisa a Tabela XI, verifica-se que a incidência de fibrose foi de 88.2%, nas doentes cujos valores de "fator TDF" no subcutâneo foram iguais ou maiores do que 111. Quando os valores do "fator TDF" subcutâneo foram iguais ou menores de 110, essa incidência foi menos elevada. Pode-se, assim, fixar em 110 o valor do "fator TDF" como nível a partir do qual o aparecimento da fibrose actínica do tecido subcutâneo do hipogástrio é mais comum.

Na Tabela XIII observa-se que nas pacientes com idêntico diâmetro ântero-posterior, a incidência de fibrose se eleva na proporção em que aumentam os valores do "fator TDF". Seis casos de fibrose acentuada, verificados em oito doentes, incidiram nas pacientes cujos valores do "fator TDF" no subcutâneo foram superiores a 121.

Pela Tabela XIV verifica-se que, indepen-

dentemente da técnica empregada, a incidência de fibrose actínica do tecido subcutâneo ocorre em função dos valores do "fator TDF". Assim, em 29 de 34 casos, a fibrose ocorreu em doentes cujo valor do "fator TDF" foi maior do que 110, e em apenas cinco, dentre 62 com valor menor que 110.

Fletcher(20) refere incidência de fibrose do tecido subcutâneo do hipogástrio, quando este tecido recebe doses acima de 5.500 rads e recomenda a técnica de irradiação da pelve pela telerradioterapia em campos paralelos e opostos, de forma que as duas "portas de entrada" sejam irradiadas no mesmo dia de tratamento, a fim de evitar as seqüelas.

Os dados fornecidos pela Tabela XI servem para demonstrar o valor do "fator TDF" para o estudo da tolerância de um tecido, comparativamente ao critério da dose total. Esta opinião é reforçada quando se constroem curvas de "dose-resposta" de um tecido às radiações(28).

A simples comparação da Figura 9 com a Figura 10 permite concluir que a expressão "dose em rads" não é suficiente para determinar a tolerância de um tecido às radiações.

Poucos trabalhos publicados mencionam a ocorrência de seqüelas em função do tratamento, quando analisadas sob o critério do "fator TDF", em virtude da recente introdução deste conceito. Dentre estes trabalhos, um se relaciona a lesões da mandíbula(76), outro à pele(70). Há, entretanto, publicações nos quais o "fator TDF" foi utilizado para a avaliação da resposta terapêutica e da tolerância dos tecidos normais(2).

O emprego do critério do "fator TDF"

permite, em alguns tipos de tumor, avaliar a resposta terapêutica pela modificação da técnica e do esquema terapêutico; possibilita, também, aumentar a dose no tumor sem ultrapassar a tolerância dos tecidos normais. Por outro lado, o critério do "fator TDF" tem sido utilizado em técnicas especiais no tratamento do câncer da bexiga(40).

No tratamento pelas radiações do carcinoma do colo uterino, o método mais empregado, nesta série, foi P — RAM — Pa. Este método facilita a reprodutibilidade diária das condições técnicas do tratamento; as reações sistêmicas são conhecidas e, em geral, bem toleradas(24, 35).

Já a técnica 3C — RAM — Pa apresenta o inconveniente de ter reprodutibilidade mais difícil, podendo ainda determinar seqüelas nas articulações coxo-femorais(38). Neste esquema terapêutico as reações sistêmicas costumam ser menos acentuadas.

Em determinadas circunstâncias, a braquirradioterapia intracavitária pode ser desaconselhada ou mesmo contra-indicada, como, por exemplo, na radioterapia pós-operatória, ou quando as condições locais não permitem a aplicação intracavitária adequada dos elementos radioativos. Nestes casos utiliza-se a técnica rotatória(46).

Os esquemas habituais de tratamento radioterápico recomendam doses de 1000 rads por semana, administrados em cinco dias seguidos. Para a braquirradioterapia intracavitária, recomenda-se o emprego de fontes radioativas de baixa energia, devendo a dose prescrita ser administrada em cerca de 70 horas.

Fletcher(20), ao recomendar a utilização de duas "portas de entrada" em telerradioterapia, no mesmo dia de tratamento, o

fez em função da dose no tecido subcutâneo calculada em rads.

Na presente série pode-se comparar a incidência de fibrose no tecido subcutâneo em função da dose total e do "fator TDF". A análise comparativa das Figuras 9 e 10 permite afirmar que a utilização do "fator TDF", para determinar a tolerância das regiões críticas, oferece maior precisão que o critério da dose total, em rads.

Dessa forma, sem modificar em linhas gerais a técnica anteriormente utilizada, aplicando o critério da equivalência do "fator TDF" e diminuindo apenas seus valores, pode-se conseguir redução na incidência de fibrose do tecido subcutâneo, sem diminuir a dose administrada no tumor.

Considerando-se que a fibrose do tecido subcutâneo constitui seqüela indesejável, é recomendável a utilização do cálculo pelos valores do "fator TDF" nos planejamentos terapêuticos.

Para tratamento do carcinoma do colo do útero, sem modificar o tempo de tratamento e a dose total no tumor, basta modificar o regime terapêutico, irradiando as "portas de entrada" no mesmo dia de tratamento, diminuindo desse modo os valores do "fator TDF" no tecido subcutâneo.

Mantendo a dose-tumor, pode-se construir a Tabela XV, baseada no "fator TDF" ao nível do tecido subcutâneo. Para os devidos cálculos, levam-se em consideração o DAP da pelve, a dose-dia no subcutâneo do hipogástrio, sendo esquema de tratamento com dose-dia fixa de 200 rads e dose total de 4.000 rads no tumor. O "fator TDF" tumor é igual a 66, utilizando-se as 2 portas de entrada por dia de tratamento, com acelerador linear de 4MeV.

Tabela XV: — Valores do "fator TDF sub.", para 2 "portas de entrada" por dia.

CAP (cm)	Dose dia sub. (rads)	TDF sub.
15	203	66
16	206	67
17	208	69
18	210	71
19	213	72
20	215	74
21	218	75
22	222	77
23	223	78
24	228	81
25	231	83
26	236	85

Comparando os valores constantes da Tabela III com os da Tabela XV, verifica-se que as doses-tumor foram mantidas e que os valores do "fator TDF sub" diminuíram em cerca de 10%, o que explica a diminuição da fibrose.

Entre dois tipos de tratamento equivalentes, deverá merecer prioridade aquele que apresentar o menor valor do "fator

TDF". De acordo com esta norma de conduta, procuramos introduzir modificações técnicas que diminuíssem o valor do "fator TDF" no tecido subcutâneo, sem alterar a eficiência terapêutica. Com essa finalidade irradiamos as duas "portas de entrada" no mesmo dia de tratamento, ao invés de alterná-las, mantendo a mesma dose-tumor de 200 rads, diariamente.

CONCLUSÕES

A fibrose actínica do tecido subcutâneo do hipogástrio ocorreu em 34 de 96 pacientes (35,4%) de carcinoma do colo do útero, tratadas pelas radiações, doentes estas que se mantiveram sem sinais clínicos e ginecológicos de neoplasia evolutiva, durante pelo menos um ano.

Os presentes resultados indicam que o "fator TDF" se constitui no parâmetro mais objetivo para a previsão da ocorrência de seqüelas, no subcutâneo do hipogástrio.

Há elevação exponencial da incidência de fibrose, quando se ultrapassa o valor 110 para o "fator TDF", no subcutâneo.

Variações em torno de 10% do valor limite do "fator TDF" são significativas na previsão da ocorrência de seqüelas. A passagem do valor 120 para 105 corresponde à queda de 100% para 20% na incidência de seqüelas.

Anotações em função da dose medida em rads, no subcutâneo, não são significa-

tivas para a previsão da ocorrência de fibrose actínica, quando comparadas com anotações em função do "fator TDF"

Verifica-se que, para uma mesma espessura do tecido subcutâneo do hipogástrio, à medida que os valores do "fator TDF" aumentam, a ocorrência de fibrose se eleva.

Verifica-se, também, que não é possível correlacionar a ocorrência de fibrose actínica no subcutâneo do hipogástrio com as técnicas de tratamento empregadas.

A escolha de uma determinada técnica

de tratamento não se subordina, exclusivamente, ao cálculo do "fator TDF". É importante, no entanto, escolhida a técnica, que seja feito o cálculo do "fator TDF", não só para o tumor mas, também, para os tecidos normais vizinhos.

Baseados nesses dados deve-se irradiar as pacientes com câncer do colo do útero, utilizando diariamente todas as "portas de entrada", conseguindo-se uma redução do valor do "fator TDF", para o subcutâneo do hipogástrio.

SUMMARY

It is well known today that radiotherapy is the most efficient method of treatment of the carcinoma of the cervix. It is usually accepted also that the incidence of some sequels is justifiable as soon as it be kept in the lowest level possible.

Trying to find out if this has correlation with the incidence of hypogastrium subcutaneous fibrosis, in the cervix carcinoma treatment, 96 patients treated at Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz were analysed. The incidence of fibrosis was

related to treatment technics, tumor dose and TDF factor.

The results indicated that TDF factor is the only one that can be directly related to the incidence of this sequels. The critical value for TDF factor was formed as 110, and any increase on it elevates the fibrosis incidence by a factor of 5.

It is recommended finally that the TDF calculation should be utilized as the main factor in the selection of the several parameters involved in this kind of treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. BERGONIE, J. & TRIBONDEAU, L. — Interprétation de quelques resultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. C. R. Acad. Sci. 143: 983—985, 1906.
02. BERRY, R.J.; WIERNIK, G. & PATTERSON, T.J.S. — Skin tolerance to fractionated X irradiation in the pig — how good a predictor is the NSD formula? Brit. J. Radiol. 47: 185—190, 1974.
03. BOTSTEIN, C. — Periodic fractionation of treatment. Progress in Radiation Therapy 2: 84—93, 1962.
04. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (REG. CAN. S. PAULO) — Incidência de câncer no Município de São Paulo, 1969 — 1975.
05. BRITISH INSTITUTE OF RADIOLOGY — Depth dose for use in radiotherapy. Brit. J. Radiol. Suppl. 10, 1961.

06. BROWN, J.M. & PROBERT, J.C. — Long time recovery of connective tissue after radiation. *Radiology* 108: 205–207, 1973.
07. BUCHLER, A.D. & KLINE, J.C. — Radiation reactions in cervical cancer therapy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 111: 745–750, 1971.
08. BUSCHKE, F. & PARKER, R. Cancer of the female genitalia. In: *Radiation Therapy in Cancer Management*. New York, Grune & Stratton, 1972, p. 270–293.
09. CHAU, P.M.; FLETCHER, G.H.; RUTLEDGE, F.N. & DOOD, G.D. — Complications in high whole pelvis irradiation in female pelvic cancer. *Am. J. Roentg.* 87: 22–40, 1962.
10. COLE, M.P. — Radiotherapy for cervical cancer — Radium In: EASSON, E.C., ed. — *Cancer of the Uterine Cervix*. London, W.B. Saunders Co., 1973, p. 37–52.
11. COLE, M.P. — Radiotherapy for cervical cancer — X — rays. In: EASSON, E.C., ed. — *Cancer of the Uterine Cervix*. London, W.B. Saunders, Co., 1973, p. 53–76.
12. DEELEY, T.J. & HALE, B.T. — The past seventy-five years in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 46: 906–909, 1973.
13. EINHORN, N. — Frequency of severe complication after radiation therapy for cervical carcinoma. *Acta Radiol.* 14: 42–48, 1975.
14. ELLIS, F. — Fractionation and dose rate. *Brit. J. Radiol.* 36: 153–162, 1963.
15. ELLIS, F. — Dose, time and fractionation. A clinical hypothesis. *Clin Radiol.* 20: 1–7, 1969.
16. ELLIS, F. — Nominal standard dose and the ret. *Brit. J. Radiol.* 44: 101–108, 1971.
17. ELLIS, F.; SORENSEN, A. & LESCRENIER, C. — Radiation therapy schedules for opposing parallel fields and their biological effects. *Radiology* 111: 701–707, 1974.
18. FICHARDT, T. & JANSEN, C.R. — Cancer of the cervix uteri. Is there a “best method” for its management? *Med. Proceedings* 16: 247–252, 1970.
19. FISCHER, J.J. & FISCHER, D.B. — The determination of time dose relationships from clinical data. *Brit. J. Radiol.* 44: 785–792, 1971.
20. FLETCHER, G.H. — Squamous cell carcinomas of the uterine cervix. In: *Textbook of Radiotherapy*. 2nd, Phil, Lea & Febiger, 1973, p. 620–665.
21. FLETCHER, G.H. & CHASSAGNE, D. — Causes possibles de recto sigmoidites et de sigmoidites survenant après radiothérapie pour cancer du col. *J. Radiol. Eletrol. Med. Nucl.* 49: 639–641, 1968.
22. FOWLER, J.F. — Experimental animal results relating to time-dose relationships in radiotherapy and the “ret” concept. *Brit. J. Radiol.* 44: 81–90, 1971.
23. FOWLER, J.F. — Dose time relationships in radiotherapy and the validity of cell survival curve models. *Brit. J. Radiol.* 36: 163–173, 1963.
24. FRANCIOSI, V.P. — Tumores de colo de útero. *Rev. Med. (São Paulo)* 53: 139–146, 1969.
25. FRANCIOSI, V.P. & LEDERMAN, M.V. — Noções físicas de Radioterapia. *Rev. Med. (São Paulo)* 53: 99–106, 1969.
26. HAGEMANN, R.F. & CONCANNON, J.P. — Time/dose relationships in abdominal irra-

- diation: a definition of principles and experimental evaluation. *Brit. J. Radiol.* 48: 545–555, 1975.
27. HALL, E.J. — Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 45: 81–97, 1972.
28. HELLMAN, S. — Cell kinetics, models and cancer treatment. Some principles for the radiation oncologist. *Radiology* 114: 219–223, 1975.
29. HENDEE, W.R. — Radiation dose. In: *Medical Radiation Physics*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970, p. 169–184.
30. HEWITT, H. Rationalizing radiotherapy: some historical aspects of the endeavour. *Brit. J. Radiol.* 46: 917–925, 1973.
31. JOHNS, H.E. & CUNNINGHAM, J.R. — Radium and radium dosage. In: *The Physics of Radiology*. 3rd ed., Illinois, Charles C. Thomaz, 1969, p. 471–531.
32. KALLMAN, R.F. — Methods for the Study of Radiation Effects on Cancer Cells. Manuscripto, 1975, a ser publicado.
33. KAPLAN H.S. — Radiobiology's contribution to Radiotherapy: Promise or mirage? Failla Memorial Lecture. *Radiat. Research* 43: 460–476, 1970.
34. LAJTHA, L.G. & OLIVER, R. — Some radiobiological considerations in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 34: 252–257. 1961.
35. LEDERMAN, M.V. — Reações orgânicas ao tratamento radioterápico. *Rev. Med. (São Paulo)* 53: 163–164, 1969.
36. LEDERMAN, M.V. & VIZEU, D.M. — Installation, operation and maintenance of the L.A. Clinac 4 at Instituto de Radioterapia Osvaldo Cruz. *Proc. 1^o Conf. Latino Americana de Física em Medicina e Proteção Radiológica*, São Paulo, 1972.
37. LEDERMAN, M.V. — Estudo da dose terapêutica equivalente em tratamentos radioterápicos de meduloblastoma. *Rev. Bras. Cancerologia* 1: 15–40, 1973 (Tese, Fac. Med. USP, 1972).
38. LEDERMAN, M.V.; BARRETO LINS, J.R.; MONTENEGRO, R.B. & MIOLA, U.J. — Cervix cancer treatment — Coxo femoral sequela. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics* suppl. 1: 144, 1976.
39. LEE, K.H.; KAGAN, A.R. & NORMAN, A. — Analysis of dose, dose-rate and treatment time on the production of injuries by radium treatment for cancer of the uterine cervix. *Brit. J. Radiol.* 49: 430–440, 1976.
40. LITTBRAND, B. & EDINYR, F. — Preliminary results of bladder carcinoma irradiated with low individual doses and a high total dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics* 1: 1059–1062, 1976.
41. LIVERSAGE, W.E. — A critical look at the ret. *Brit. J. Radiol.* 44: 91–100, 1971.
42. MANTELL, B.S. — The technical aspects of radiotherapy. In: *HOPE STONE, H.F. — Radiotherapy in Modern Clinical Practice*. London, Crosby Lookwood, 1976, p. 1 – 23.
43. MANZIONE, A. — Retite actínica por irradiação do carcinoma do colo uterino. São Paulo, 1972 (Tese de Doutorado, FMUSP).
44. MIOLA, U.J. & VIZEU, D.M. — Construção e uso de um aplicador tipo "Afterloading" para o tratamento do câncer do colo de

- útero. Proc: 2ª Conf. Latino Americana de Física Médica e Proteção Radiológica, Brasil, 1975.
45. MOSS, W. T.; BRAND, W.N. & BATTIFORA, H. — The cervix in Radiation Oncology, 4th ed. — Saint Louis, C.V. Mosby Co., 1973, p. 408–453.
46. MOTT, T.J.; MOULD, R.F. & NEWTON, K.A. — Experience in the treatment of carcinoma of the cervix using a rotational technique. Brit. J. Canar. 29: 66–71, 1974.
47. NAGELL, J.R. Jr.; PARKER, J.C. Jr.; MARUYAMA, Y.; UTLEY, J & LUCKETT, P. — Bladder or rectal injury following radiation therapy for cervical cancer. Amer. J. Obstetr. Gynecol. 119: 727–732, 1974.
48. NELSON, J.H. Jr. — Uterine cervix. In: HOLLAND, J.F. & FREI, E. III. Cancer Medicine. Phil. Lea & FEBIGER, 1973 p. 1733–1743.
49. NEWMAN, A.; KATSARIS, J. & BLENDIS, L.M. — Small bond injury following pelvic irradiation: A common complication of Radiotherapy. GUT 14: 826, 1973.
50. NIAS, A.H.W. — Some comparisons of fractionation effects by erythema measurements on human skin. Brit. J. Radiol. 36: 183–187, 1963.
51. OLIVER, R. — Theoretical implications of cell survival data in relation to fractionated radiotherapy treatments. Brit. J. Radiol. 36: 178–182, 1963.
52. ORTON, C.G. & ELLIS, F. — A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy Brit. J. Radiol. 46: 529–533, 1973.
53. ORTON, C.G. — Time dose factors (TDFs) in brachytherapy. Brit. J. Radiol. 47: 603–607, 1974.
54. PATERSON, R. — The uterine cervix. In: The Treatment of Malignant Diseases by Radiotherapy, 2nd ed, London, Edward Arnolds Publishers, 1963, p. 337–363.
55. PATERSON, R. — General Principles. In: The treatment of Malignant Diseases by Radiotherapy. 2nd ed, London Edward Arnolds Publishers, 1963, p. 1–18.
56. REGATO, J.A. — Wilhelm Conrad Roentgen. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics 1: 133–139, 1975.
57. ROBBINS, S.L. — Lesões por agentes químicos e físicos. In: Patologia. 2ª ed. — Rio de Janeiro, Guanabara Koogan SA, 1969, p. 210–234.
58. RUBIN, P. & CASARETT, C.W. Radiation histopathology. In: Clinical Radiation Pathology. Phil. W.B. Saunders Co., 1968. p. 38–62.
59. RUBIN, P. & CASARETT, C.W. — Skin and adnexa. In: Clinical Radiation Pathology. Phil. W.B. Saunders, Co., 1968, p. 62–120.
60. RUBIN, P. & CASARETT, C.W. — Radiopathologic basis of the modification of radiation response. In: Clinical Radiation Pathology. Phil. W.B. Saunders, Co., 1968, p. 894–934.
61. RUBIN, P. & PULTER, C. — Principles of radiation oncology and cancer radiotherapy. In: RUBIN, P. — Clinical Oncology for Medical Students and Physicians. 4th ed N. York of Rochester, 1974, p. 66–87.
62. RUDOLPH, J. — Cancer of the female genital tract. In: RUBIN, P. Clinical Oncology for

- Medical Students and General Physicians. 4th ed. N. York, Univ. of Rochester, 1974, p. 217-230.
63. RUSSEL, J.G.B. & RICHARDS, B. — A review of pelvimetry data. *Brit. J. Radiol.* 44: 780-784, 1971.
64. RUTLEDGE, F.N. & FLETCHER, G.H. — The role of surgery in irradiation therapy for cervical cancer. In: FLETCHER, G.H. — *Textbook of Radiotherapy*. Phil. Lea & Febiger, 1966, p. 474-484.
65. SAMBROOK, D.K. — Clinical aspects of fractionation and dose time relationships. *Brit. J. Radiol.* 36: 174-177, 1963.
66. SAMPAIO GOES Jr. J. — O problema do câncer de útero no Brasil. *MIN. SAÚDE — Cancer of the Uterus in Developing Areas*. Brasil, Editora do Min. Saúde, 1973, p. 49-58.
67. SÃO PAULO, FAC. MEDICINA — Manual de Regulamentos e Rotinas. *CLÍNICA GINECOLÓGICA DO DEPTO. OBST. GINECOLOGIA.*, São Paulo, Hospital das Clínicas, 1975.
68. SPALTHOLZ, W. — Músculos Abdominais. In: *Atlas de Anatomia Humana*. R. Janeiro. — Guanabara Koogan S.A. 1956, fig. 144-a 145-146.
69. STRANDQUIST, M. — Studien ueber die kumulative wirkung den Roentgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol. suppl.* 55: 1-300, 1944.
70. TURESSON, I & NOTTER, C. — Skin reactions after different fractionation schedules giving the same cumulative radiation effect. *Acta Radiol.* 14: 475-484, 1975.
71. U.I.C.C. — *TNM Classification of Malignant Tumours*, 2nd. Genève, 1974.
72. U.K. — The Hospital Physicist Association. A code of practice for the dosimetry of 2 to 35 MV X-rays and Caesium-137 and Cobalt-60 Gamma-ray beam. *Phys. Med. Biol.* 1: 1-8, 1969.
73. U.S.A. — Research Plan for Radiation Therapy. *Comittee for Radiation Oncology Studies*. A.C.R. 1975.
74. U.S.A. — Clinical Staging for Carcinoma of the Uterus. *American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting*, Washington, 1972.
75. VIZEU, D.M. — Simuladores em Radioterapia. Um luxo ou uma necessidade? *Rev. Assoc. Bras. Físicas em Medicina.* 13: 3-5. 1976.
76. WANG, C.C. & DOPPKE, K. — Osteoradionecrosis of the temporal bone. Consideration of Nominal Standard Dose. *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Physics* 1: 881-884, 1976.
77. WILSON, C.S. & HALL, E.J. — On the advisability of treating all fields at each radiotherapy session. *Radiology* 98: 419-423, 1971.

Valor da Quimioterapia no Câncer Avançado da Cabeça e Pescoço

Marcos Brasilino de Carvalho (*)
Abrão Rapoport (*)
Hilário Romanezi Cagnacci (**)
Paulo Eduardo R.S. Novais (**)
José Magrin (**)
Antônio Sérgio Fava (**)
Nivaldo Trippe (***)
Josias de Andrade Sobrinho (****)

CARVALHO, Marcos Brasilino et al. *Valor da Quimioterapia no Câncer Avançado da Cabeça e Pescoço Tratado e Recidivado*. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (1): 39 – 48, Jan./Fev., 1978.

RESUMO

Os autores, através do estabelecimento de um Ensaio Clínico para lesões avançadas da cabeça e pescoço, procuram comparar os resultados obtidos com o emprego da poliquimioterapia (Bleomicina, Vincristina e Ametopterin) e da monoquimioterapia (Bleomicina). Demonstram que o predomínio de lesões epiteliais diferenciadas, ao lado do tratamento prévio, tanto pelas irradiações, quanto pelas demais armas antineoplásicas, limitam o emprego e justificam resultados remissivos de pequeno valor estatístico.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços da farmacologia oncológica e do aumento constante dos recursos terapêuticos, ainda é muito desconcertante a verificação da ineficácia da terapia em relação ao câncer avançado da cabeça e pescoço, sendo difícil ao oncologista considerar o paciente fora de possibilidade de tratamento. Considerando-se que 50 a 60% dos pacientes com câncer da cabeça e pescoço já comparecem à primeira consulta fora de possibilidade de tratamento(7), e que ainda pacientes em número significativo foram previamente tratados pela cirurgia e radioterapia, o que limita a ação dos quimioterápicos, tais fatos justificam o em-

prego das mais variadas associações quimioterápicas, as quais visam melhorar a sobrevivência destes pacientes.

O paciente portador de câncer avançado é muito mais do que um problema médico, um problema social, principalmente se a patologia neoplásica que apresenta estiver

-
- (*) Cirurgião do Departamento de Cirurgia da Cabeça e Pescoço da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.
(**) Residente da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.
(***) Radioterapeuta da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.
(****) Diretor do Departamento de Cirurgia da Cabeça e Pescoço da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.

confinada às vias aerodigestivas superiores. A deformidade física, a dor produzida pela compressão de troncos nervosos, o odor fétido que exalam os tumores necrosados, as hemorragias produzidas pela ruptura de vasos importantes infiltrados pela neoplasia, são problemas comuns ao oncologista e que trazem grande angústia e desconforto ao paciente, ao lado dos distúrbios respiratórios e digestivos que levam o paciente ao óbito por insuficiência respiratória e caquexia neoplásica.

As terapêuticas mal orientadas e falhas, com recidivas tumorais, infelizmente ainda são freqüentes em nosso meio, e quando esses desafortunados chegam às mãos do especialista, as possibilidades de tratamento são muito reduzidas e o prognóstico praticamente fechado, sendo então rotulados como fora de possibilidades terapêuticas, e devolvidos à origem, legados à sua própria sorte. É exatamente para este paciente marginalizado, que uma tentativa de remissão tumoral se impõe através da quimioterapia, conferindo-se ao doente avançado uma sobrevivência mais longa e de melhor qualidade.

MATERIAL E MÉTODO

No Departamento de Cirurgia da Cabeça e Pescoço da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil, 67 pacientes portadores de câncer avançado da Cabeça e Pescoço, previamente tratados, foram subdivididos em dois grupos, segundo o Setor de Trials da U.I.C.C. (União Internacional Contra o Câncer)(2). Por se tratar de pacientes já tratados anteriormente, não foi possível classificá-los segundo o T.N.M., sendo o Grupo A submetido a tratamento exclusivo pela Bleomicina e o Grupo B pela Bleomici-

na associada à Vincristina e Ametopterina. O estabelecimento deste ensaio clínico teve o seu início em agosto de 1974 e o seu término em agosto de 1976, tendo todos os pacientes um seguimento de 12 meses no mínimo. Dos 67 casos tratados, 55 eram do sexo masculino e 12 do feminino, sendo que houve o predomínio da 4ª década neste grupo de pacientes. (Tabela I)

No que diz respeito à localização, em vários casos a lesão primária era tão extensa que a sua localização primária obrigou-nos a exames reiterados. Dos 67 pacientes, 2 deles foram excluídos por não terem um seguimento mínimo de 12 meses. (Tabela II)

Com relação à histopatologia da lesão primária, houve o já conhecido predomínio das lesões epiteliais e, dentre estas, o carcinoma espinocelular em 86,15% dos casos. (Tabela III)

Quanto ao tratamento prévio, todos os pacientes haviam sido tratados anteriormente pela cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou pela associação destas armas terapêuticas. (Tabela IV)

Quanto à metodologia do ensaio clínico, os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo posteriormente excluídos 2 pacientes devido ao fato de não terem sido previamente tratados por armas efetivamente antineoplásicas. Assim:

I — Grupo A (32 pacientes), com administração de Blenoxane (15 mgs) duas vezes por semana até à toxicidade.

II — Grupo B (31 pacientes), com administração de Blenoxane conforme o grupo anterior, associado ao Ametopterina na dose de 5 mgs por dia, por via oral, durante 5 dias, com intervalo de 3 semanas, e à Vin-

cristina, na dose de 1 mg no 1º dia do ciclo, repetida a cada 3 semanas.

Os pacientes foram incluídos em um ou outro grupo pela ordem de chegada à Instituição, e sendo obedecidos os seguintes parâmetros do Setor de Trials da U.I.C.C.(2)

1 — Pacientes tratados previamente pela cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou associação destas armas.

2 — Pacientes incluídos pela ordem de chegada em um ou outro grupo.

3 — Todos os pacientes tiveram um seguimento mínimo de 12 meses.

4 — Controle hematológico antes da inclusão no ensaio e durante os ciclos quimioterápicos, visando mais diretamente o emprego do Ametopterin e Vincristina em face da mielotoxicidade.

5 — Avaliação periódica da função pulmonar tanto clínica quanto radiológica, em virtude das alterações clássicas descritas pelo emprego da Bleomicina(3, 4).

6 — Entre um ciclo e outro de quimioterapia, fizemos uma avaliação objetiva da redução tumoral, sendo considerada como resposta objetiva a diminuição maior ou igual a 50% da lesão inicial.

7 — Todos os pacientes tinham diagnóstico prévio através da histopatologia da lesão recidivada.

Quanto às doses empregadas, para o Grupo A, a Bleomicina foi empregada em média de 435 mgs, sendo que apenas 5 pacientes receberam doses menores que 300 mgs. No Grupo B, a dose média de Bleomicina foi de 375 mgs. Quanto ao Ametopterin, empregamos 5 mgs por dia, durante 5 dias, com intervalo de 21 dias, enquanto empregamos a Bleomicina. O mesmo foi adotado em relação à Vincristina, na dose de 1 mg no 1º dia do ciclo, a cada 21 dias.

Para este grupo, a Bleomicina foi empregada em média por 100 dias, enquanto que no Grupo A a média foi de 117 dias.

RESULTADOS E COMPLICAÇÕES

Dos 32 pacientes submetidos à Monoquimioterapia (Grupo A), 21 apresentaram resposta favorável ao tratamento, com redução do volume tumoral, sendo que o tempo de remissão da moléstia variou de 30 a 330 dias, com tempo médio de 117 dias. 11 dos pacientes deste grupo não apresentaram nenhuma resposta ao tratamento quimioterápico.

Do Grupo B, de pacientes submetidos à Poli-quimioterapia, 20 apresentaram redução do tumor, com período de remissão de 30 a 300 dias, e tempo médio de 100 dias.

Quanto às complicações, o emprego da Bleomicina, em doses superiores a 300 mgs, somente caracterizou efeito colateral (insuficiência respiratória) em 1 paciente. Tivemos 1 caso onde chegamos à dose de 900 mgs, sem qualquer complicação. Da tabela 7, percebemos que as complicações não foram muito graves, sendo reversíveis com a descontinuidade da quimioterapia, não tendo se verificado episódios de fibrose pulmonar habitualmente ocorridos quando do emprego da Bleomicina(3, 5).

No que diz respeito à evolução, no total dos dois grupos, esta foi ao óbito em $16/63 = 24,90\%$ no decurso da quimioterapia ou logo após o seu término, sendo o tempo médio de 60 dias entre o início e o fim do tratamento quimioterápico (Tabela V). Já nos pacientes onde ocorreu resposta favorável, a sobrevivência mínima foi de 120 dias, sendo que no Grupo A a melhora

objetiva foi de 15,60% e no Grupo B foi de 22,50% (Tabela VI).

DISCUSSÃO

A Bleomicina, um antibiótico conhecido como sendo um quimioterápico de fase, tem segundo Bruce e cols.(1) a sua ação potencializada quando associada aos outros quimioterápicos. Baseados nesta premissa, procuramos, através de um Ensaio Clínico, avaliar as diferenças obtidas quando do seu emprego isolado e associado a outras substâncias antineoplásicas. Anteriormente, o emprego da Bleomicina nos casos tratados, quer pela cirurgia, quer pela radioterapia, mostrou ser de pouca eficácia, apesar de caracterizar resultado de remissão de algum significado(4).

Procuramos, neste trabalho, associar num dos grupos, três quimioterápicos: Bleomicina (com atuação específica S), Ametopterin (específico para a fase G₁) e a Vincristina (para a fase pré-mitótica). No outro grupo, optamos pela Bleomicina isoladamente. Percebemos que, apesar das diferentes localizações topográficas (Tabela II), o predomínio das lesões escamosas foi acentuado quando comparado às demais lesões epiteliais (Tabela III). Este fato por si só justificaria o emprego da Bleomicina, que tem uma atuação voltada para estas lesões(6).

Quanto aos casos submetidos ao ensaio clínico, 43 (64,18%) já haviam sido tratados previamente pelas irradiações, o que por si só limita a ação dos quimioterápicos

(Tabela IV). Portanto, além das diferentes terapêuticas que antecederam o tratamento antitumoral, convém salientar que todos os pacientes eram portadores de lesões extensas e avançadas.

No que diz respeito aos resultados, o grupo A, que recebeu a Monoquimioterapia com Bleomicina, quando comparado ao Grupo B, que foi tratado pela associação da Bleomicina, Vincristina e Ametopterin, a redução do volume tumoral ao lado do tempo médio de remissão da moléstia não tiveram diferenças significativas (Tabela VII).

Com relação ao tempo de óbito nos dois grupos, sem levarmos em conta o esquema quimioterápico e sim a existência ou não de resposta objetiva à terapêutica, percebemos da tabela VI que, nos casos sem resposta ao tratamento, o óbito foi mais precoce, o que justifica concluirmos que o tratamento remissivo retarda objetivamente o óbito dos pacientes e com resultados subjetivos apreciáveis com melhora do apetite, aumento de peso, etc.

Quanto aos resultados obtidos, se compararmos 15,60% e 22,50% para os grupos A e B, respectivamente, e de 19% de redução tumoral como resposta global num tempo médio de 100 dias, concluímos que os resultados conferidos por ambos os esquemas ainda são insatisfatórios (Tabela VI).

Finalmente, no que concerne às complicações (Tabela VII) estas foram de significado pequeno para os dois grupos, reversíveis com a parada do emprego dos quimioterápicos.

CONCLUSÕES

- 1 — O emprego da associação de anti-blásticos não confere, até o presente estágio, diferenças de sobrevivência de importância quando comparadas ao seu emprego isolado no câncer avançado da cabeça e pescoço (22,50% e 15,60%, respectivamente).
- 2 — O predomínio de lesões epiteliais dife-

renciadas, em neoplasias da cabeça e pescoço, limita o emprego dos anti-blásticos.

- 3 — As complicações advindas do uso da quimioterapia, no câncer avançado da cabeça e pescoço, são de valor reduzido, o que por si só justifica o seu emprego.

SUMMARY

The authors present the results obtained through a Clinical Trial between polichemotherapy (Bleomycin, Vincristine and Ametopterin) and monochemotherapy

(Bleomycin). Both groups, with a follow up of 12 months, registered a medium of objective results of 100 days. The complications were not significant.

BIBLIOGRAFIA

01. BRUCE, W.R.; MECKER, B.E.; VALERIALE, F.A.: — Comparison of the Sensivity of Normal Hematopoietic and Transplanted Lymphoma Colony Forming Cells to Chemotherapeutic Agents Administered in Vivo. 3. Nat. Cancer Inst., 37: 233–239, 1966.
02. Controlled Therapeutic Trials in Cancer: U.I.C.C. Technical Report Series. Volume 14, Geneva, 1974.
03. GALMARINI, F.C.; ABULAFIA, J.; EPSZTEIN, D. — Nuestra experiencia con el uso de la Bleomicina en Tumores de Cabeza y Cuello. Forum Internacional sobre Bleomicina. Edit. UMEZAWA, H.; ISHIKAWA, T.; KRAKOFF, I., Guanabara, 1971.
04. ISHIKAWA, T.; NAKANO, I. — Bleomycin Treatment of the Tumors of the Penis and Scrotum. J. Urol., 102: 699–707, 1969.
05. KRAKOFF, I. — Clinical Experience with Bleomycin. Forum Internacional sobre Bleomicina. Edit. UMEZAWA, H.; ISHIKAWA, T.; KRAKOFF, I., Guanabara, 1971.
06. RAPOPORT, A.; ANDRADE SOBRINHO, J.; SECCO JR. J.; CUBERO, J.D. — A Bleomicina no Tratamento do Câncer da Cabeça e Pescoço. Rev. Bras. Cir. Cab. Pesc., 2: 69–83, 1975.
07. RAPOPORT, A.; CARVALHO, M.B.; ANDRADE SOBRINHO, J.; MARTINS FONTES, C.E. — Poliquimioterapia Versus Monoquimioterapia no Câncer Avançado da Cabeça e Pescoço., Rev. Bras. Cancerol. 6: 31–40, 1976.

QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DA CABEÇA E PESCOÇO TRATADO E RECIDIVADO

TABELA - I

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE - 1977

FAIXA ETÁRIA	
IDADE	Nº DE PACIENTES
MENOS DE 30 ANOS	1
30 A 40 ANOS	8
40 A 50 ANOS	19
50 A 60 ANOS	18
60 A 70 ANOS	15
70 A 80 ANOS	2
MAIS DE 80 ANOS	2
TOTAL	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO****TABELA – II****DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977**

LOCALIZAÇÃO	Nº DE CASOS
LÍNGUA, SOALHO E GENGIVA I	21
REGIÃO AMIGDALINA E ÁREA RETROMOLAR	13
LÂGIOS	4
SEIOS PARANASAIS	2
RINOFARINGE	2
OROFARINGE	2
HIPOFARINGE	4
LARINGE	6
REGIÃO PAROTÍDEA	1
PELE DA CABEÇA E PESCOÇO	8
METÁSTASE CERVICAL DE TUMOR PRIMÁRIO OCULTO	2
TOTAL	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO**

TABELA – III

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

HISTOLOGIA	Nº DE CASOS
CARCINOMA ESPINO CELULAR	56 (86,15%)
CARCINOMA INDIFERENCIADO	6 (9,23%)
CARCINOMA BASOCELULAR	2 (0,03%)
CARCINOMA CILINDROMATOSO	1 (0,01%)
T O T A L	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO**

TABELA – IV

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

TRATAMENTO PRÉVIO	Nº DE CASOS
RADIOTERAPIA	43 (64,18%)
QUIMIORRADIOTERAPIA	7 (10,04%)
CIRURGIA + RADIOTERAPIA	9 (13,44%)
QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL	3 —
CIRURGIA	2 —
CRIOTERAPIA	1 —
T O T A L	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO – ÓBITO**

TABELA – V

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

SEM RESPOSTA AO TRATAMENTO			COM RESPOSTA AO TRATAMENTO		
> 30 DIAS	30 < 60 DIAS	60–120 DIAS	< 120 DIAS	120–180 DIAS	180–270 DIAS
7	3	1	1	2	2

QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DA CABEÇA E PESCOÇO TRATADO E RECIDIVADO

TABELA – VI

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

RESPOSTA AO TRATAMENTO

GRUPO A (MONOQT)	MELHORA OBJETIVA	MELHORA SUBJETIVA	INALTERADO	PIORA	TOTAL DE PACIENTES
	5(15,06%)	2	14(43,06%)	11(34,03%)	32
GRUPO B (POLIQT)	7(22,05%)	4	9(29,00%)	11(35,04%)	31
TOTAL	12(19,00%)	6	23(36,00%)	22(34,00%)	63

* 2 "FOLLOW UP" PERDIDOS

QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
OPERADO E RECIDIVADO – EFEITOS COLATERAIS

TABELA – VII

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

ESQUEMA SINTOMAS	GRUPO A (MONOQT)	GRUPO B (POLIQT)
FEBRE	7	5
PRURIDO CUTÂNEO	5	4
ALOPÉCIA	2	4
NÁUSEA, VÔMITO	–	3
RUSH CUTÂNEO	1	11
ESTOMATITE	1	–
EDEMA DE MÃOS	2	–
MAL-ESTAR GERAL	1	3
ARTRALGIA	–	1
DISPNÉIA	–	1
TONTURA, VERTIGEM	–	2

Correlação Anátomo-Cito-Clínica de 249 Casos de Neoplasias Malignas da Boca

Walter Correa Souza (*)
E.J. Pereira Andrade (**)
Altair Luiz de Souza (***)
Jayme Leão Gutman (***)
João Ricardo Serta (***)
Raimunda Godoy (***)
Zimar Costa (***)
Benedito Elias Waquim (****)

WALTER Correa Souza et alii. **Correção Anátomo-Cito-Clínica de 249 Casos de Neoplasias Malignas da Boca.** Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (1): 49-52, Jan./Fev., 1978.

RESUMO

Os autores evidenciam o valor de emprego da Citologia exfoliativa na detecção do Câncer da Boca, estabelecendo correlação anátomo-cito-clínica em 249 casos estudados, que apresentem um percentual de 85,5% de correlacionamento diagnóstico. Consideram a Citologia um meio coadjuvante de grande valor no diagnóstico do Câncer Bucal e que pode ser empregado no controle das lesões iniciais, no controle dos pacientes submetidos a cirurgias extensas, em pacientes irradiados ou tratados pela quimioterapia, nos pacientes que se recusam a fazer biópsia, mas que de maneira alguma pode substituir o exame histopatológico, que será sempre obrigatório.

HISTÓRICO

As primeiras notícias do emprego da citologia oral exfoliativa, no diagnóstico do câncer, datam de 1860 (Beale e Miler). Porém, o seu maior emprego se deu após os estudos publicados em 1949, por Morisson, Montgomery e Von Haam.

No trabalho publicado em 1962, Von Haam mostrou que em 122 casos de carcinoma epidermoide o diagnóstico citológico foi positivo em 97,5. Sandler, Uniker, King, Hayes e colaboradores sustentavam a tese de que a citologia oral exfoliativa era método bastante sensível no diagnóstico precoce

do câncer da boca, todavia, a citologia só veio a se desenvolver após a publicação do trabalho de George Papanicolau, em 1943, equacionando o diagnóstico das neoplasias nas classes conhecidas e que servem de norma até os dias de hoje.

O propósito do nosso trabalho é evidenciar o valor inestimável da citologia exfoliativa, na detecção do câncer da boca, pois 95% das neoplasias que aí se situam são carcinomas epidermoides.

(*) Chefe da Seção de Estômato-Odontologia
(**) Sub-Chefe da Seção de Estômato-Odontologia
(***) Assistentes
(****) Residente

Na Secção de Estômato-Odontologia, do Instituto Nacional de Câncer, o emprego da citologia no diagnóstico oral data de 1962, porém, só passando a ser feito como rotina, a partir de 1967, após a instalação do Ambulatório Preventivo Oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Estabeleceu-se uma técnica padrão para a colheita, que consistia na retirada do material com auxílio de uma espátula de madeira, sendo o mesmo levado à lâmina e o esfregaço feito num só sentido e fixado imediatamente, em solução de partes iguais de álcool e éter e colocado em frasco apropriado.

Não foi feita qualquer anti-sepsia da boca, antes da colheita do material. Nos casos de falso negativo, nem sempre foi possível se repetir a citologia, dando sempre maior ênfase ao exame histopatológico, resultado definitivo, desde que correlacionado com a clínica.

RESULTADOS

Num total de 249 casos, objeto deste estudo, foram obtidos os seguintes resultados:

1. Patologia positiva e citologia classe V (conclusivo)	58
2. Patologia positiva e citologia classe IV (sugestiva)	81
3. Patologia positiva e citologia classe III (suspeita)	56
4. Patologia positiva e citologia classes I e II (falso negativo)	33
5. Patologia negativa e citologia positiva (falso positivo)	14
6. Patologia positiva e citologia insuficiente 0 (zero)	07
	<u>249</u>

O percentual do correlacionamento foi de 85,5, excluindo os 7 casos de material insuficiente.

Os falsos negativos que representam 13% dos casos e que se aproximam dos estudos de outros autores, a nosso ver, ocorreram, principalmente, devido à inadequada colheita de material na fase inicial deste trabalho. Em 7 casos considerados falsos positivos, foram repetidas as biópsias, confirmando-se em 5 casos tratar-se de carcinoma. Não foi possível repetir todas as biópsias, devido os pacientes não terem retornado à Secção.

DISCUSSÃO

As maiores dificuldades que contribuíram para maior ou menor índice de erros, foram as colheitas de material do lábio, em vista do seu ressecamento, prejudicando a fixação do material, como também a falta de experiência na colheita do mesmo, o que concorreu decididamente para o número de resultados falsos negativos. Contudo, à medida que a prática desse exame foi se repetindo, sanada essa deficiência, os resultados correlacionados com a histopatologia se aproximaram consideravelmente.

Para alguns autores, o esfregaço oral, notadamente do lábio e gengivas, não apresenta a mesma riqueza de elementos celulares que ocorre na citologia do colo de útero.

Em 14 casos ocorreu negatividade do exame histopatológico com citologia positiva, classe IV e, num caso, foi feito diagnóstico do melanoma, o que foi confirmado, posteriormente, pelo exame histopatológico da peça cirúrgica.

CONCLUSÕES

1 — A citologia não é um meio definitivo de diagnóstico das lesões malignas da boca, mas é um meio coadjuvante de grande valor.

2 — A citologia exfoliativa, por ser um exame rápido, indolor, exangue, sem contra-indicações e de fácil obtenção de material, pode ser empregada no diagnóstico das lesões iniciais, ainda sem uma evidência clínica de câncer, bem como no controle dos pacientes submetidos a grandes cirurgias e

em pacientes irradiados ou tratados pela quimioterapia.

3 — A citologia pode ser usada no controle das lesões multicêntricas ou extensas, determinando melhor local para ser feita a biópsia. E, finalmente, nos casos em que, por alguma razão, haja contra-indicação da biópsia, ou em que o paciente se recuse a se submeter à mesma, a citologia deve ser indicada.

SUMMARY

The authors have studied the value of exfoliative cytology in the detection of oral carcinoma, in 294 cases. They present a correlation of positive findings of 85,5% of the total.

In this work, they show that cytology is a valuable coadjuvant in the diagnosis of cancer of the mouth. It can be used in the control of initial lesions, in patients who

have suffered extensive surgery, or who have been treated by radiotherapy or chemotherapy, and in those who refuse to undergo surgery.

They claim, nevertheless, that cytology by no means may substitute histopathology examinations which they feel must be compulsory.

BIBLIOGRAFIA

01. ALLEGRA, S.R., Bröderick, P.A. and Corvise, N.: Oral Cytology Seven Year Oral Cytology Screening Program in the State of Rhode Ysland.
02. ANDRADA, Pereira, E.J. e Cardeman, L.: A prevenção Oral com Citologia Exfoliativa. Rev. Bras. de Odontologia, 170: 166—168, jul. 1971.
03. ANDRADA, Pereira, E.J.: Importância da Prevenção Oral. Prev. Hosp. 5: 45—46 Ago. 1970.
04. DOKUMOV, Stoyan I and Spasov, Spas A.: A comparison of oral and vaginal smears in women with normal menstrual cycles. Acta Cytologica, 14(1): 31—4, Jan. 1970.
05. GRAYSON, Ruth. Oral cancer, early detection by cytology report, of 1.000 cases from a group of dentists in New Jersey. Acta Cytologica 13(9): 502—5, Set. 1969.
06. HAJDU, Steven I., and Savino N.: Cytologic Diagnosis of Malignant Melanoma. Acta Cytologica, 17(4): 320—6. Jul. 1973.
07. TYLER C. Folsom, Sealte, Wash, Charles P.

- White, Rockville, Louis Nromen, Henry F. Canby, Washington, and George E. Carrington.
Bethesda: Oral enfoliative study, Oral surgery. Oral medicine and Oral Pathology: 33 (1): 61-71. Jan. 1972.
08. KOSS, Leopold G.: Oral cavity, larynx, nasopharynx and paranasal sinuses. In diagnostic cytology. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1968 p. 386-403.
09. MONTGOMERY, P.W. and E. von Haam: Study of Exfoliative cytology in Patient with Carcinoma of Oral Mucosa, Journal of Dental Research, 30: 308, 1951.
10. SANDLER, H.C.: Morphological Characteristics of Malignant cells from mouth Lesions. Acta Cytologica, 9: 282, 1965.
11. SANDLER, H.C.: Oral exfoliative cutology, for detection of early smalls cancer. Acta Cytologica, 4: 355-8, 1962.
12. SILVERMAN, S., Jr., H. Becks, and S.M. Farber: Diagnostic Value of intraoral Cytology, Jornal of Dental Research, 37: 195, 1958.
13. VON HAAM, E.: The Historical Background of Oral Cytology. Acta Cytologica, 9:270, 1965.

Ensaio Terapêuticos Controlados em Câncer - Metodologia

Comissão de Oncologia Clínica

Presidentes:

1970 - 1973 - Prof. Pierre Denoix (França)

1973 - 1974 - Dr. A.C. Junqueira (Brasil)

1974 - 1978 - Dr. A.C. Junqueira (Brasil)

Membros do Comitê de Ensaio Terapêuticos Controlados em Câncer:

Prof. D. Schwartz (Presidente) - França

Dr. R. Flamant (Secretário) - França

Prof. P. Armitage - Inglaterra

Dr. A.M. Garin - U.R.S.S.

Prof. E.A. Gehan - E.U.A.

Dr. J.L. Hayward - Inglaterra

Dr. G.A. Higgins - E.U.A.

Dr. J.F. Holland - E.U.A.

Dr. K. Magnus - Noruega

Dr. R. Saracci - Itália

Tradução e adaptação: Dr. H. Torloni

Comitê de Revisão:

Dr. Adayr E. Araújo
Diretor do Instituto Nacional de Câncer
- Rio de Janeiro;

Dr. Hiram S. Lucas
Vice-Diretor do Instituto Nacional de Câncer
- Rio de Janeiro;

Dr. A.C. Junqueira
Fundação Antonio Prudente - São Paulo;

Dr. J.B. da Silva Nete
Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

INTRODUÇÃO

O uso de protocolos terapêuticos já existentes e a formulação de novos ensaios clínicos vêm despertando interesse em centros oncológicos e em vários grupos no Brasil.

O protocolo terapêutico é um documento científico, normativo e instrutivo que visa, através de ensaios clínicos, aumentar e melhorar a qualidade da sobrevivência dos pacientes e, se possível, obter a remissão completa e permanente da doença.

A formulação e a utilização de protocolos terapêuticos, em câncer, constitui trabalho de pesquisa científica de grande envergadura e complexidade, exigindo por parte das entidades interessadas uma perfeita integração e coordenação de equipes multidisciplinares das seguintes áreas: cirurgia, oncologia clínica, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, farmacologia, anatomia patológica, laboratório clínico, radio-diagnóstico, bio-estatística e computação.

A aplicação de protocolos terapêuticos deve ser feita em instituições especializadas

somente e quando existam as seguintes condições:

- recursos humanos qualificados;
- infra-estrutura física adequada;
- instalações e equipamentos especializados;
- número de pacientes suficiente para estudos isolados ou ensaios clínicos cooperativos;
- recursos financeiros suficientes para:
 - 1 — obtenção de drogas anti-blásticas e outros medicamentos indispensáveis para o ensaio clínico;
 - 2 — pagamento de salários do pessoal médico e paramédico que participará do projeto ou projetos;
- capacidade operacional para a execução de todo o projeto.

Ao publicar este trabalho, a Divisão Nacional de Câncer, como órgão normativo na luta contra o câncer no País, deseja não só enfatizar o valioso trabalho da União Internacional Contra o Câncer, e em particular da Comissão de Oncologia Clínica, através da contínua e dinâmica atuação do Comitê de Ensaios Terapêuticos, e que vem sendo atualizada periodicamente na base dos resultados e experiências adquiridas, mas também:

- divulgar as normas e procedimentos básicos, e essenciais, para a realização ou formulação de protocolos terapêuticos;
- alertar os colegas oncologistas sobre os pré-requisitos, regras e outras informações a serem seguidas pelas instituições interessadas;
- evitar dispersão de esforços e de recursos materiais, que possam eventualmente ocorrer pela não-observância das normas recomendadas; tal disper-

são viria impedir estudos de comparabilidade dos resultados com trabalhos realizados em outros centros e/ou outros países.

1. ENSAIOS CLÍNICOS

Os progressos na terapia anti-câncer progridem somente através de novos tipos de tratamento. Estes tratamentos podem envolver o uso de novas drogas, novas técnicas, novas combinações ou novos métodos de aplicação. Antes que qualquer terapia seja usada no homem, devem ser ultrapassadas as fases de testes laboratoriais, tanto *in vitro* como em animais. Se bem que essenciais, estas fases permitem apenas uma orientação quanto à eficácia terapêutica e à toxicidade para o tratamento em seres humanos.

1.1. Estudos preliminares em seres humanos

A utilização de uma nova droga em seres humanos é sempre uma etapa tentativa e deve ser experimentada em um número restrito de pacientes. No desenvolvimento de novas drogas, os estudos farmacológicos experimentais em animais devem ser seguidos de estudos farmacológicos em pacientes, que, em regra geral, são voluntários. A finalidade destes estudos é conhecer o metabolismo da nova droga, bem como estudar as várias formas de administração.

1.2. Estudos e ensaios quanto à toxicidade e eficácia (Fase I e Fase II)*

No estudo de uma nova droga, utilizam-se, em geral, vários ensaios clínicos e limitados

* E. A. Gehan, J. Chron. Dis., 13:346-353, 1961

a pequenos grupos de pacientes. A distinção entre fase I e fase II deve ser feita, se bem que muitas vezes tais limites não sejam muito claros.

Fase I: é uma pesquisa experimental para descobrir um esquema terapêutico não excessivamente tóxico e que possa ser usado em trabalhos posteriores. Esta fase é, em geral, realizada de maneira informal, com um pequeno grupo de casos, com diferentes esquemas, até que se encontre um esquema terapêutico que seja tolerado pela maioria dos pacientes.

Fase II: é um ensaio feito para selecionar e saber se um determinado esquema é suficientemente eficaz e merece maiores estudos. Nesta fase, devem ser usados doentes em estádios iniciais da doença, para mostrar se há ou não resposta terapêutica. O número de pacientes é bastante pequeno, porém suficiente para não excluir drogas que possuam grau moderado de eficácia.

Para os testes tanto da fase I como da fase II têm-se utilizado casos de leucemia aguda e pacientes com vários tipos de tumores sólidos. Estes últimos são geralmente usados na fase I, porque, tendo, em geral, medula óssea e quadro hematológico normais, permitem uma boa vigilância toxicológica.

1.3. Ensaio comparativos (Fase III)

São estudos experimentais, planejados, a fim de comparar a eficácia relativa de diferentes tratamentos ou de diferentes esquemas de doses do mesmo tratamento. Quando se estudam apenas dois tratamentos, um grupo de casos em geral recebe o tratamento experimental, enquanto o segundo grupo de pacientes recebe o melhor método de

tratamento existente. Para permitir rigorosa comparabilidade, é **essencial** que os dois grupos de pacientes recebendo um ou outro tratamento sejam comparáveis sob **todos os aspectos**, exceto na forma de tratamento usado. Somente a rigorosa seleção dos pacientes que ingressam no protocolo terapêutico permitirá comparabilidade na avaliação dos resultados, durante e após o término do estudo.

2. COMPARABILIDADE DOS PACIENTES EM ENSAIOS COMPARATIVOS

2.1. Seleção de pacientes para o estudo

É importante prevenir e evitar a entrada de pacientes que não preencham os requisitos de seleção, sem o que não haverá comparabilidade de resultados.

Os métodos para seleção de pacientes são:

- método histórico;
- comparação de resultados entre dois ou mais hospitais;
- randomização.

2.1.1. O método histórico

Consiste em, a partir de uma data pré-fixada, tratar em forma consecutiva pacientes com o novo método terapêutico. O grupo controle é composto de pacientes tratados durante período anterior, também pre-determinado. Este método apresenta dificuldades, pois no grupo controle podem ocorrer variações nas modalidades terapêuticas, por exemplo, introdução de novos equipamentos, novas técnicas radioterápicas, melhoria nos métodos de diagnóstico, alteração dos critérios para tratamentos

específicos, etc. Pode também ocorrer a possibilidade de incluir-se casos muito avançados no grupo controle.

Em muitos tipos de câncer, a diferença de prognóstico entre pacientes, em vários estádios da doença, é tão grande quanto a que se possa esperar dos resultados comparativos entre os dois métodos terapêuticos.

Quando se conhecem as características principais que podem influenciar o prognóstico, é possível comparar os casos tratados (grupo de estudo), durante um período, com aqueles casos (grupo controle) tratados num período anterior.

O método histórico pode ser usado quando não há muitos fatores intervenientes, permitindo-se, desta forma, a comparação de cada par de casos (um do grupo de estudo e um do grupo controle). Também deve-se levar em conta que os fatores a serem comparados devem ser objetivos e que o período de observação para o grupo controle não seja muito remoto. Aconselha-se, para avaliar o resultado terapêutico, comparar um caso do grupo de estudo com 2 ou mais casos do grupo controle.

A eficácia do novo tratamento será medida pela diferença entre a média das respostas dos pares de casos do grupo controle e a resposta dos pacientes no grupo de estudo; a diferença no par do grupo controle deverá ser muito pequena.

Este enfoque permite apenas uma indicação tentativa da diferença quanto à eficácia da terapia proposta, porque os pacientes dos dois grupos podem diferir sistematicamente, segundo fatores prognósticos que ainda desconhecemos.

O método histórico é útil se se quiser avaliar apenas uma resposta grosseira sobre um novo tratamento e quanto existir so-

mente pequeno número de casos para o ensaio clínico.

2.1.2. Método de comparação entre dois hospitais

A comparação de resultados entre dois hospitais, onde, em geral, são usados diferentes tipos de tratamento, sofre também os mesmos tipos de erro que no método histórico, além de outros fatores que podem falsear os resultados. Diferenças no atendimento global do paciente, existência ou não de técnicas adequadas de transfusão, tipos de enfermagem, etc. podem diferir entre os grupos nos dois hospitais.

2.1.3. Pacientes que recusam o tratamento

Tais pacientes não podem servir como grupo controle pelas seguintes razões:

- por não receberem obrigatoriamente o mesmo tratamento do grupo controle;
- por sua recusa, não são comparáveis com o grupo em estudo, em relação aos fatores de prognóstico.

2.1.4. Método da randomização

As falhas sistemáticas acima descritas são eliminadas quando se usa o método da randomização, onde cada paciente tem a mesma chance de entrar num ou noutro grupo. Isto se obtém através do uso de números randomizados, e, em especial, da "Tabela de Permutação em Randomização" (*)

Para obter uma equalização aproximada do número de casos em cada grupo, a randomização é algumas vezes balanceada, de

* W. G. Cochran & G. M. Cox, *Experimental Designs* (tables 15.6 - 15.9), Wiley & Sons, New York, 1957.

tal forma que um número consecutivo de casos (4, 6 ou 8) entre em cada um dos 2 grupos. Uma vez que a randomização garante apenas a comparabilidade da **média** dos pacientes, é importante verificar se os pacientes são comparáveis em relação com as suas características prognósticas conhecidas.

Há vários outros métodos para colocar pacientes nos dois grupos que não são, na realidade, uma randomização: escolher letras do alfabeto para pacientes, seleção alternada de casos, seleção de acordo com a data de entrada (par — ímpar), data de nascimento, etc.

Os adeptos destes métodos acham-nos muito convenientes, uma vez que diminuem o risco de usar uma característica do doente que poderia estar ligada ao estágio da enfermidade. Porém, o uso destes métodos permitiria ao médico saber de antemão em que grupo iria entrar o seu caso e, desta forma, escolher o grupo de tratamento.

Nenhum dos métodos acima tem vantagem sobre o método da randomização, sendo tão ou mais complicados que a randomização correta.

A randomização é o único método que permite a obtenção de grupos comparáveis sob todos os aspectos, exceto na forma de tratamento.

A randomização é um aspecto essencial em qualquer estudo nas fases II ou III.

2.2. Controle e acompanhamento dos pacientes durante o estudo

Este item se refere aos cuidados que devem ter os responsáveis diretos pelo ensaio, a fim de manter a comparabilidade dos grupos.

Se o médico tem preferência por um tipo de tratamento, ele poderá manter os seus casos em maior período de tratamento, mesmo em presença de toxicidade, na esperança de obter uma resposta. Isto pode falsar o resultado em favor do tratamento preferido pelo médico. Para evitar este tipo de erro, deve-se sempre solicitar a opinião de um colega, alheio ao tipo de tratamento, a fim de avaliar a toxicidade apresentada pelo caso e mudar a dosagem ou mesmo eliminá-lo do ensaio clínico.

A comparabilidade dos dois grupos também pode ser prejudicada quando o médico ou o paciente sabem a que grupo pertencem. Realmente, este conhecimento prévio permite que um grupo receba tratamento especial, o que certamente influenciará a evolução da doença; por exemplo, pode haver diferenças no tratamento de infecções intercorrentes, tratamento de problemas hematológicos, etc.

Para evitar todos esses fatores de erro, são propostas as seguintes soluções:

- o ensaio clínico "cego";
- o ensaio clínico "duplo-cego".

No ensaio clínico "cego", o paciente ignora a que grupo pertence.

No ensaio clínico "duplo-cego", nem o médico, nem o paciente sabem a que grupo pertencem. Este último método é o mais seguro, para evitar os fatores de erro acima mencionados, porém, as seguintes explicações se fazem necessárias: em alguns casos, a toxicidade ou os efeitos secundários (por exemplo, leucopenia), produzidos pela droga em teste, são tão grandes, comparados com a droga do grupo controle, que o caráter "cego" passa a ter pouco ou nenhum valor. A redução da dose pode diminuir a

toxicidade, porém, isto leva à redução da possível eficácia do tratamento.

Deve-se evitar, sempre que possível, a diminuição da dosagem da droga em teste. Neste caso, é melhor evitar o método "duplo-cego". Noutros casos, como na comparação de métodos cirúrgicos ou radioterápicos, é impossível realizar o ensaio "duplo-cego".

Em praticamente todos os tipos de câncer, o critério para suspender o tratamento ou determinar a toxicidade pode ser baseado na avaliação quantitativa do estado geral do paciente.

Quanto mais objetivos forem os critérios para aumentar ou reduzir a dosagem, ou retirar o paciente do ensaio, menor a necessidade de ensaios "cego" ou "duplo-cego".

2.3. Avaliação dos pacientes no fim do ensaio clínico

A uniformidade na avaliação da resposta e da toxicidade é obtida graças ao uso de critérios objetivos e periódicos, tais como:

- sobrevivida;
- incidência de recidivas e/ou metástase(s)
- época de aparecimento da recidiva e/ou metástase(s)
- período de remissão.

Nos ensaios clínicos que envolvem várias instituições, a avaliação à resposta terapêutica de cada caso deve ser feita por um grupo, ou pelo chefe do grupo, a fim de uniformizar os mesmos critérios de resposta para todos os pacientes.

Quando a avaliação do resultado se baseia em critérios subjetivos, tais como alívio da dor, é aconselhável que tal avaliação seja feita por médico ou médicos que desconhe-

çam a que grupo pertencem os casos. É o método da "avaliação cega dos casos".

3. NÚMERO ADEQUADO DE CASOS PARA ENSAIOS CLÍNICOS

3.1. Ensaio com amostragem fixa

O número de pacientes em cada grupo deve ser suficiente, para permitir:

- avaliação das diferenças de resposta ou outra medida da mesma entre os grupos, através do "índice de resposta";
- aplicação de testes estatísticos que permitam determinar, através deste ensaio, diferenças estatisticamente significativas.

É necessária uma estreita colaboração entre o médico e o estatístico, antes de decidir-se o número de casos a entrar no estudo, em ambos os grupos.

Como é raro encontrar-se um médico com conhecimentos estatísticos suficientes para determinar tais pré-requisitos, aconselha-se usar vários grupos de especificações. Os números para sortear os pacientes variam em função do número de pacientes necessários para o estudo.

Quando o objetivo do estudo é determinar diferenças de eficácia de tratamento entre dois grupos e obter estimativas precisas da eficácia, usa-se um número fixo de pacientes em cada grupo.

3.2. Ensaio seqüenciais

Quando o objetivo é escolher rapidamente o melhor entre dois tipos de tratamento (sem se preocupar com os seus efeitos), usa-se o método seqüencial. Em tal tipo de

ensaio, a inclusão de pacientes adicionais depende da análise cumulativa dos dados já existentes. A metodologia dos ensaios seqüenciais acha-se descrita nos trabalhos de Armitage e Cornfield(*).

Nestes tipos de estudo, o aspecto ético é de crucial importância, pois o médico é confrontado com a opção de tratar casos com terapia menos eficiente e deseja suspender o estudo tão logo possa demonstrar a diferença entre os dois tipos de tratamen-
to.

3.3. Ensaios terapêuticos cooperativos

Ao se calcular, estatisticamente, o número aproximado de casos necessários num ensaio clínico, verifica-se que o número de casos existentes em cada instituição, num período determinado, é menor que o exigido para o estudo. Nestes casos, usa-se somar material de outras instituições.

Em vários países foram criados grandes grupos cooperativos, que estudam diversos tipos de câncer, sendo alguns destes de caráter internacional. Estes tipos de projetos cooperativos permitem a entrada rápida de pacientes nos ensaios em estudo. Tais estudos requerem, no entanto, excelente coordenação e criação de um órgão central, com espaço, pessoal e suporte estatístico adequado (ver item 5).

4. PROTOCOLOS E PRONTUÁRIOS NECESSÁRIOS PARA ENSAIOS CLÍNICOS

4.1. O protocolo

O protocolo é um documento que descreve a finalidade, justificativas, metodolo-

gia de tratamento e outros detalhes da pesquisa. Os elementos que compõem um protocolo acham-se descritos no Anexo I.

O protocolo deve conter os seguintes elementos:

- objetivos específicos primários e secundários, bem definidos. O protocolo deve pelo menos alcançar todos os objetivos primários;
- indicação se o ensaio é referente à fase I, II ou III;
- razões para levar a cabo o ensaio clínico ou pré-clínico;
- mencionar os resultados, ou questões ainda em aberto, em relação a protocolos similares em andamento ou já terminados.

O protocolo deve não só enfatizar "o que" propõe, mas também "o porquê" do protocolo proposto.

O protocolo deve também especificar:

- tipo de câncer a ser estudado;
- tipo de pacientes;
- pré-requisitos (por exemplo: idade, sexo, tratamentos anteriores, etc.);
- métodos de diagnóstico a serem usados ou aceitos;
- métodos de estadiamento (TNM, critérios histológicos, etc.);
- critérios para exclusão de casos (por exemplo, apesar de ser elegível para estudo, por residir longe, dificultando o seguimento, o paciente é excluído do mesmo).

O esquema terapêutico deve ser descrito em linhas gerais, porém, com detalhes sobre os métodos de administração das drogas e as medidas a serem tomadas quando se encontrarem evidências de toxicidade nos pacientes (exemplo: critérios para redução ou suspensão das drogas).

O protocolo deve conter os critérios para avaliação dos efeitos do tratamento em cada paciente.

Os seguintes parâmetros têm sido usados para avaliar os resultados em ensaios clínicos:

- percentagem de redução do tamanho do tumor;
- remissão completa (definida, como desaparecimento de todos os sinais e sintomas da doença);
- tempo decorrido até o aparecimento da recidiva e/ou metástase(s);
- tempo de sobrevivência;
- proporção de pacientes que sobrevivem um determinado tempo após o tratamento.

O protocolo deve também incluir as bases experimentais e as considerações estatísticas que determinaram a escolha de um determinado esquema. Por exemplo, o protocolo deve indicar o número de pacientes necessários ou uma indicação de como o ensaio será analisado seqüencialmente. Também deverá incluir detalhes referentes à randomização e indicação se o estudo é de tipo "cego" ou "duplo-cego", ou, ainda, se haverá uma "avaliação cega dos casos".

O protocolo é por definição um documento completo e não deve, sob este aspecto, estar dependendo de outros protocolos no que tange à definição das respostas, maneira de ministração dos tratamentos, etc.

O protocolo deve identificar de forma precisa o tratamento a ser ministrado e, no caso das drogas, citá-las por nome ou fórmula. As razões para exclusão de casos devem ser descritas. Outros elementos devem também ser descritos: tempo de demora para entrada de um caso; tempo

para o "follow-up" e sistemas de relatórios para o mesmo.

Nos casos de ensaios clínicos cooperativos, deve-se incluir a lista dos principais pesquisadores, os chefes de grupo e o coordenador geral. Os métodos para coordenação dos resultados do estudo, detalhes referentes ao ensino dos questionários ou formulários, também devem fazer parte integrante das instruções contidas no protocolo.

Finalmente, deve-se cuidar dos aspectos relacionados com a publicação dos resultados dos estudos. Deve-se esclarecer aos participantes as condições, inclusive as regras pelas quais os participantes poderão ou não publicar, separadamente, alguns resultados. As recomendações gerais sobre o assunto se encontram no Anexo II.

4.2. Formulários

A preparação dos formulários a serem adotados no protocolo é uma parte importante do ensaio clínico. Os formulários devem prever o registro de informações sobre os pacientes, antes, durante e após o término do ensaio clínico.

4.2.1. Seleção de pacientes para o ensaio clínico

Um formulário simples ou uma folha deve ser preparada para registrar todos os pacientes com o tipo de câncer a ser estudado, indicando se têm ou não condições de serem incluídos no estudo. Em caso de rejeição, devem ser indicadas as razões de tal exclusão. Isto permitirá, a qualquer momento, um estudo dessas razões e sua frequência. Também permitirá, por ocasião da

análise dos dados, definir a população de pacientes selecionados para o estudo, e permitir uma comparação com a população geral portadora do mesmo tipo de câncer que está sendo estudado no protocolo.

4.2.2. Formulários dos pacientes incluídos no ensaio clínico

As fichas devem, em geral, ser preparadas visando codificação imediata e fácil computorização. Estas fichas devem incluir as informações básicas do paciente (sobrenome, nome, data de nascimento, hospital onde se realiza o tratamento, nome do médico responsável, etc.), além de informações qualitativas e quantitativas sobre fatores conhecidos ou suspeitos de terem importância para avaliação prognóstica. As fichas devem ser desenhadas de maneira a permitir registro de dados clínicos e laboratoriais e uma avaliação periódica e imediata de qualquer caso em qualquer momento do estudo. Detalhes em ordem cronológica do tratamento realizado deverão ser dados. A ficha deverá também incluir elementos para avaliar a resposta de toxicidade. Fichas adicionais podem ser usadas para incluir outros detalhes, tais como achados operatórios ou exame histológico.

4.2.3. Fichas de seguimento

Estas fichas devem prever o registro das seguintes informações:

- resposta terapêutica;
- duração da resposta terapêutica;
- resumos dos resultados do tratamento nos casos excluídos do ensaio.

Informações sobre a resposta e a duração da resposta devem ser registradas com a frequência prescrita no protocolo.

4.2.4. Estudos pilotos

As exigências e o número de documentos a serem preparados para a condução de um ensaio clínico são de tal ordem que se recomenda preceder o mesmo de um ensaio piloto, onde se poderão testar todos os elementos e documentos a serem incluídos no protocolo e permitir um ensaio clínico em condições mais realistas.

5. A ORGANIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS EM CÂNCER

O ensaio clínico controlado é uma importante pesquisa clínica e envolve, para o médico, tarefas que **não estão geralmente incluídas nos trabalhos de rotina**. É um trabalho de pesquisa e, como tal, **exige recursos financeiros e tempo suficiente para sua boa execução**.

A colaboração do estatístico é essencial nos ensaios clínicos em câncer. O estatístico deve participar de todas as fases da experiência, como membro integrante da equipe. Em particular, ele deve auxiliar no preparo do protocolo, aconselhando sobre a formulação do estudo, contribuindo a decisão sobre a factibilidade do mesmo, bem como aceitando a responsabilidade pela seção relativa à parte estatística. Ele também analisará e interpretará os resultados da experiência conforme esta vai prosseguindo, fará a análise final dos dados disponíveis e ajudará no preparo dos relatórios.

Os ensaios clínicos cooperativos com vários grupos de investigadores envolvem sérios problemas organizacionais. É necessário que os principais pesquisadores formem um comitê que seja responsável, con-

juntamente, pela condução da experiência, e que o presidente esteja preparado a destinar alta prioridade às suas tarefas. Em seguida, deverão ser realizadas reuniões regulares, em que sejam discutidos os problemas relacionados com o protocolo e as análises dos resultados durante o projeto.

Em cada centro deve haver uma pessoa responsável pelo controle da inclusão de pacientes no ensaio, o preenchimento de formulários e o respeito aos procedimentos estabelecidos no protocolo. Em algumas instituições, essas tarefas podem ser desempenhadas por um administrador, em outras, por uma secretária com experiência. Deverão ser estabelecidos procedimentos de como editar as informações para o computador, a fim de corrigir possíveis dados ou informações incorretas. Além disso, a época do recebimento dos formulários deve ser controlada de tal modo que possam ser preparadas listas dos formulários atrasados para os pesquisadores faltosos. Haverá necessidade de um coordenador de estudos para: distribuir os protocolos e as instruções correspondentes; centralizar os dados coletados; conferir a homogeneidade dos pacientes e verificar se os procedimentos corretos estão sendo seguidos nos diversos centros. **O coordenador de estudos deverá conferir todos os formulários de tratamento**, conforme o protocolo e visando a fornecer informações necessárias durante o estudo. O coordenador é responsável, junto com o estatístico, pelo fornecimento de relatórios sobre o estudo, em intervalos regulares. O coordenador deverá ter um bom secretariado.

É preciso reconhecer que experiências clínicas cooperativas requerem a participação de numeroso pessoal profissional e

que, muitas vezes, testes de laboratório, assim como dados clínicos, são necessários com muito maior freqüência do que quando se trata de pacientes que não participam do protocolo. Igualmente, o coordenador de estudos e o estatístico necessitam de equipe suficiente para o desempenho das suas tarefas. **O ensaio clínico é um empreendimento custoso, devendo dispor de apoio financeiro adequado antes do início do estudo.**

Finalmente, deve-se levar em conta que o ensaio clínico pode gerar outros projetos adicionais e que não estão necessária e diretamente relacionados aos casos em estudo. Por exemplo, podem ser feitos estudos sobre fatores, ou combinações de fatores prognósticos que se relacionem à probabilidade de resposta e de sobrevida dos pacientes. Igualmente, poderão ser feitas análises a longo prazo da sobrevida de grupos de pacientes, a fim de verificar se a sobrevida está melhorando com o tempo.

6. OS ASPECTOS ÉTICOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS

Os problemas éticos surgem sempre que se decide experimentar novos métodos de terapia, ou quando se decide randomizar pacientes ou, ainda, quanto à escolha do tempo para suspender ou continuar, num estudo comparativo, o ensaio clínico. Todos os médicos admitem que o progresso da terapia anticancerosa exige uma contínua experimentação de novos métodos em seres humanos. Os riscos desconhecidos e inevitáveis que podem advir do tratamento podem ser aceitos desde que os benefícios esperados excedam os riscos. (*)

Quando o médico não está convencido

de que um dos tratamentos é melhor que outro para determinado paciente, admite-se perfeitamente que a randomização é processo ético.

Em tal situação, em verdade, e pode ser discutido, o médico tem a obrigação moral de usar os métodos de tratamento existentes, de forma a obter informações sobre os méritos relativos desses tratamentos, de maneira tão eficiente quanto possível. Caso contrário, se o médico tiver atitude casual, isso pode levar a resultados de difícil e confusa interpretação.

Alguns médicos, por acreditarem que sua obrigação é primariamente para com o paciente, não concordam com os princípios de investigação científica aqui descritos. Por exemplo, alguns médicos jamais admitem a randomização de seus pacientes. Outros, se não totalmente contra a randomização, não desejam que se faça a randomização em circunstâncias ou casos especiais, por acreditarem que um dos esquemas terapêuticos é inferior ao outro. Tais escrupulos devem ser respeitados.

Quando o médico não está seguro se deve ou não participar de um ensaio randomizado, os seguintes pontos devem ser submetidos à sua consideração:

1 — em qualquer outro método de estudo comparativo se requer também experimentação com doentes e com menor certeza de que resultados satisfatórios possam ser obtidos. Neste caso, o paciente correrá riscos sem que necessariamente se possam avaliar os benefícios;

2 — quando se compara um novo método com um pré-existente, sem estudos devidamente controlados, pode sempre haver uma preferência subjetiva por um dos tratamentos. Nestes casos, é geralmente im-

possível decidir objetivamente qual a melhor terapêutica, sem que se façam suposições discutíveis. Os pontos de vista de outros médicos e seus motivos, frequentemente, revelam diferenças de opinião, sem que estas sejam fundamentadas cientificamente;

3 — uma vez estabelecidas as regras a serem seguidas no protocolo, todos os participantes devem respeitá-las e segui-las à risca. Seria a mesma coisa se se decidisse um determinado tipo de cirurgia num paciente e o cirurgião, ao fazê-la, não a executasse com toda proficiência e capacidade, somente por ser diferente da maneira habitual com que a costuma executar.

Por todas estas razões é que, com poucas exceções, se utiliza um sistema de randomização indicado no item 2. A não observância das regras prescritas nos protocolos aceitos pelos médicos também constitui uma falta de ética.

Finalmente, os protocolos terapêuticos devem respeitar os códigos de ética nacionais e internacionais.

Em trabalhos de nível internacional, deve-se levar em consideração o Código de Ética sobre experiências em seres humanos, aprovado pela Associação Médica Mundial em 1964, e conhecido como "Declaração de Helsinki".

Um dos pontos mais debatidos nos protocolos refere-se à obtenção do consentimento do paciente ou de seus parentes. Este princípio é e deve ser respeitado, desde que seja em benefício do paciente. Sobre este assunto os costumes próprios de cada país devem ser respeitados. Alguns países têm costumes, leis ou códigos de ética regulamentando experimentação em seres humanos. Por exemplo, existem leis

bem definidas a este respeito feitas pelo **Food and Drug Administration**, nos Estados Unidos da América, e pelo **Medical Research Council**, na Inglaterra. Tais exemplos deveriam ser seguidos nos países que ainda não possuem legislação ou salvaguarda adequada sobre a matéria. Enquanto não existirem tais instrumentos legais, os ensaios clínicos devem respeitar os padrões de ética da comunidade ou país onde são realizados.

Cabe ainda mencionar outro problema ético. Pode ocorrer, por exemplo, durante um ensaio clínico ainda não terminado, que um tipo de tratamento parece dar melhores resultados que outro. Durante a realização deste ensaio podem surgir fortes razões para suspendê-lo. Neste caso, a "técnica de análise seqüencial" pode oferecer regras para a suspensão, garantindo, de alguma forma, que os resultados sejam conclusivos. Apesar de não eliminar completamente as dificuldades éticas, estas regras de suspensão garantem que um tratamento comprovadamente inferior será suspenso em fase relativamente precoce. É essencial que o ensaio não seja suspenso sem que se respeitem tais normas, senão todo o trabalho pode representar perda de tempo e esforços.

7. NOVAS TENDÊNCIAS NA METODOLOGIA

A metodologia dos ensaios clínicos não é um exercício estático. Praticamente, todo ensaio clínico gera novos problemas quanto à formulação, conduta, análise, interpretação e também soluções, que podem ser úteis para outros ensaios clínicos. Muitos dos conhecimentos práticos obtidos dessas experiências são mencionados em simpósio

(*International Journal of Cancer*, 8:541 – 545, 1971) ou em artigos científicos ou livros.

Os detalhes dos métodos estatísticos podem ser encontrados em numerosos livros de bio-estatística.

Os progressos na metodologia estatística, de especial interesse para o planejamento e análise de ensaios clínicos, são freqüentemente publicados em revistas médicas especializadas. Uma revisão desses tópicos encontra-se nas seguintes publicações:

- M.J.R. Healy and R. Saracci, Report of a Symposium sponsored by the UICC on principles and practice in clinical trials. *Int. J. Cancer*, 8:541 – 545, 1971.
- P. Armitage and E.A. Gehan, Statistical methods for the identification and use of prognostic factors. *Int. J. Cancer*, 13:16 – 36, 1974.
- F.J. Anscombe, Sequential medical trials *J. Am. Statistical Assoc.*, 58:365 – 383, 1963.
- P. Armitage, Sequential medical trials: some comments on F. J. Anscombe's paper. *J. Am. Statistical Assoc.*, 58:384 – 387, 1963.
- S.J. Cutler, The role of hypothesis testing in clinical trials *J. Chron. Dis.* 19:857 – 882, 1966.
- D. Schwartz and J. Lellouch, Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J. Chron. Dis.*, 20:637 – 648, 1967.
- E.A. Gehan, Some important statistical concepts in planning clinical investigations. In the proceedings of the Symposium on Statistical Aspects of Protocol Design, San Juan, Puerto Rico, December 1970, pp. 13 – 25. *Clinical*

Investigations Branch, National Cancer Institute, N.I.H. Bethesda, Maryland, 20014 (United States).

— J. Lellouch and D. Schwartz, L'essai

thérapeutique: Etique individuelle ou étique collective?

Rev. Inst. Int. Statist., 39:127 — 136, 1971.

PARTE I

Anexo I

Itens que devem constar num protocolo

01. Introdução e antecedentes científicos para o estudo.
02. Objetivos do estudo.
03. Seleção.
04. Formulação do estudo.
05. Programas de tratamento.
06. medidas a serem tomadas em caso de

}	resposta
}	não-resposta
}	toxicidade
07. Dados clínicos e laboratoriais necessários ao estudo.
08. Critérios para avaliação do efeito do tratamento.
09. Considerações estatísticas.
10. Consentimento para participar do estudo.
11. Formulários e fichas.
12. Referências bibliográficas
13. Coordenador ou pesquisador responsável.

Anexo II

Recomendações gerais para apresentação dos relatórios de ensaios clínicos randomizados(*)

A análise de um certo número de ensaios

* Preparado pelo Dr. M. Auriche do Núcleo Central do Bureau de Informações.

clínicos controlados permitiu as seguintes observações:

1. TÍTULO DO RELATÓRIO

O título usado não permite, muitas vezes, identificar qual o tipo de ensaio clínico e às vezes nem mesmo saber se se trata de um ensaio clínico.

2. SUMÁRIO

Quando existe, muitas vezes omite pontos importantes, o que obriga a leitura de todo o relatório para se encontrar os resultados essenciais e até os aspectos metodológicos usados.

3. RELATÓRIOS

Freqüentemente são escritos em estilo descritivo e complicado, de difícil interpretação. Em muitos relatórios faltam partes importantes de informações, tais como:

- descrição detalhada dos pacientes que entraram no estudo;
- data da fase ativa do estudo;
- data da análise;
- número de pacientes excluídos do estudo e motivos para a exclusão;
- esquema de randomização;
- testes estatísticos de significância das diferenças encontradas;
- outras.

Em vista dos achados acima, recomendam-se as seguintes normas a serem utilizadas nos relatórios clínicos randomizados:

- Ao terminar o ensaio clínico comparativo, fazer um relatório sumarizando os principais resultados do estudo, sejam eles negativos ou positivos. Deve-se ressaltar que mesmo os resultados negativos devem ser publicados, podendo, nestes casos, o relatório ser mais breve.
- Em estudos, quando se obtêm resultados positivos, pode-se publicar relatório preliminar, o que poderá modificar o método de tratamento do tumor em estudo. Estes relatórios preliminares devem ser tão sucintos quanto possível.
- Ao escrever um relatório, respeitar as mesmas normas de um trabalho científico a ser publicado, permitindo, desta forma, que o leitor possa captar o máximo de informações úteis, no menor tempo possível e sem muito esforço. Com esta finalidade:

1. O sumário deverá permitir ao leitor julgar rapidamente e com certeza se deve ou não continuar a leitura do relatório global;
2. O relatório completo deve permitir ao leitor a verificação das conclusões e se as mesmas repousam sobre bases suficientes. Deve-se, portanto, incluir no relatório informações adequadas que permitam uma avaliação do protocolo, da conduta e dos resultados.

Desta forma, qualquer publicação de resultados de ensaios clínicos comparativos deve especificar os seguintes pontos:

1. O TÍTULO

Além do tipo de tumor e de tratamento a estudar, o relatório deve indicar:

- 1.1. Se se trata de ensaio clínico comparativo randomizado;
- 1.2. Se se trata de apresentação de resultados;
- 1.3. Se se trata de um relatório preliminar ou final.

2. O SUMÁRIO

Qualquer relatório deve estar acompanhado de um sumário contendo pelo menos os seguintes dados:

- 2.1. Principais características dos pacientes selecionados para o estudo;
- 2.2. Breve e esquemática descrição dos tratamentos comparados;
- 2.3. Critérios de avaliação;
- 2.4. Resultados principais e conclusões tanto em relação aos efeitos do tratamento como da toxicidade.

3. O RELATÓRIO

A fim de satisfazer os pré-requisitos acima mencionados, deve-se fazer uma descrição clara e objetiva dos seguintes itens:

3.1. Fundamentos e Formulação do Ensaio Clínico

Por ocasião do planejamento, surgem questões sobre o tratamento da doença em estudo e que ainda não foram devidamente esclarecidas. Essas questões, bem como a formulação adotada, não só para respondê-las, como de todo o protocolo, devem ser claramente descritas.

3.2. Informações Gerais:

- Cálculo do número necessário de pacientes;

- Número de pacientes que realmente entraram no estudo;
- Número de pacientes excluídos e as razões;
- Número de pacientes existentes para a análise;
- Número e localização dos centros participantes;
- Data de entrada do primeiro paciente;
- Data de entrada do último paciente (quando se trata de protocolo com número limitado);
- Data da análise.

Algumas revistas médicas indicam a data de recebimento do trabalho, princípio este que deveria ser seguido por todas as publicações.

3.3. Características dos Pacientes

3.3.1. Critérios para aceitação:

- A doença deve ser claramente descrita (estadiamento);
- Limites de idade;
- Sexo;
- Etc.

3.3.2. Critérios para rejeição de casos:

- Previsão de tempo de sobrevida muito curto;
- Tratamento atual ou anterior, incompatíveis com os tratamentos propostos no ensaio clínico;
- Doenças intercorrentes;
- Etc.

3.3.3. Controle das características dos pacientes:

Quando há randomização, há comparabi-

lidade entre os pacientes nos vários grupos de tratamento. Contudo, deve-se tomar cuidado para que os pacientes não sejam diferentes quanto aos fatores que influenciam o prognóstico (idade, sexo, gravidade da doença, etc.)

3.3.4. Controle das Características dos pacientes não incluídos na análise:

Os pacientes não incluídos na análise devem ser comparáveis aos analisados, no que diz respeito aos fatores que influenciam o prognóstico.

3.4. Métodos de Tratamento

Incluir descrição clara e objetiva, se possível acompanhada de um diagrama, dos métodos e tratamento usados. Não esquecer de indicar qual o tratamento-padrão (controle). Incluir também os tratamentos complementares pertinentes a cada grupo e acompanhados de sua descrição.

3.5. A randomização

3.5.1. Descrever o método de randomização usado (tabela de números de randomização, estratificação, etc).

3.5.2. Especificar o momento da randomização em relação a outros tratamentos que o paciente venha a receber, tais como: cirurgia, radioterapia. A randomização deve ser feita o mais próximo possível do início de uma das terapias randomizadas. Por exemplo, num

estudo onde se comparam 2 (duas) técnicas quimioterápicas pós-cirúrgicas, os pacientes devem ser randomizados **depois e não antes** da cirurgia.

3.6 Critérios de Avaliação

Devem ser selecionados antes do início do ensaio clínico e ser claramente descritos no relatório. Se for usado um método particular para avaliar o tamanho do tumor, o relatório deve conter informações suficientes e detalhadas para que outro pesquisador possa usar outro sistema se assim o desejar.

3.7. Os resultados

Escrever os resultados obtidos com cada critério. Estatísticas descritivas devem ser fornecidas indicando, por exemplo, a percentagem de pacientes que tiveram uma resposta bem definida para cada tratamento; curvas indicando a duração do intervalo livre da doença, no grupo controle e no grupo tratado; a percentagem de casos com sobrevida de 3 ou 5 anos e outros parâmetros similares. Também deve ser fornecida uma estimativa da variabilidade de cada estatística, tal como o erro-padrão da percentagem dos pacientes que responderam, ou o erro-padrão de um valor médio. Se houver resultados inesperados, descrevê-los claramente no relatório, porém, separando-os dos resultados dos critérios principais de avaliação.

3.8. Os métodos de análise

Em qualquer ensaio clínico comparativo, exceto nos ensaios pragmáticos, a hipótese

de não existir diferença real na eficácia ou toxicidade dos tratamentos deve ser verificada e os resultados incluídos no relatório. Os métodos de análise devem ser especificados para cada critério: método clássico (comparação de percentuais, testes de X^2 , análises de variação), análises seqüenciais com riscos seletivos, etc.

O nível de significância selecionado deve ser mencionado. Quando o resultado de um teste indicar ausência de significância estatística ao nível de 5%, isto não deve ser necessariamente interpretado como se não existisse diferença entre os tratamentos. Em amostragens pequenas ou moderadas, somente grandes diferenças na eficácia serão estatisticamente significativas no nível de 5%. Para tais tipos de amostragens seria interessante estabelecer o valor mínimo da diferença entre os tratamentos que pudessem ser detectados ao nível de significância de 5%.

3.9. Conclusões

4. OBSERVAÇÃO

Os tópicos acima mencionados constituem o mínimo que se deve incluir no relatório de um ensaio clínico comparativo. Deve-se realizar todos os esforços para que o relatório seja conciso e claro tanto quanto possível.

5. CUSTOS

Finalmente, é aconselhável incluir no relatório informações sobre os custos do ensaio clínico, tais como:

- Tempo empregado pelo pessoal médico e paramédico que participou do estudo;
- Salários;
- Outras despesas;

- Valor de auxílios recebidos;
- Etc.

Os elementos acima mencionados parecem nunca ter sido publicados até o presente.

I — REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS RELACIONADAS AO TEXTO:

01. E.A. Gehan, The Determination of the number of patients required in a preliminary and a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J. Chron. Dis.*, 13: 346—353, 1961.
02. W.G. Cochran and G.M. Cox, *Experimental Designs*. (Tables 15.6, 15.9). Wiley & sons, New York, 1957.
03. P. Armitage, *Sequential Medical Trials* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1960.
04. J. Cornfield, A Bayesian test of some classical hypotheses with applications to sequential clinical trials *J. Am. Statistical Assoc.*, 61: 577—594, 1966.
05. Council for International Organization of Medical Sciences. Evaluation of drugs: whose responsibility? Provisional record CIOMS/RT3/VR, Paris, 1968.
06. P. Armitage and E.A. Gehan, *Statistical methods for the identification and use of prognostic factors*. *Int. J. Cancer*, 13: 16—36, 1974.
07. F.J. Anscombe, *Sequential medical trials* *J. Am. Statistical Assoc.*, 58: 365—383, 1963.
08. S.J. Cutler, *The role of hypothesis testing in clinical trials* *Biometrics Seminar J. Chron. Dis.*, 19: 857—882, 1966.
09. D. Schwartz and J. Lellouch, *Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials* *J. Chron. Dis.*, 20: 637—648, 1967.
10. J. Lellouch and D. Schwartz, *L'essai thérapeutique: Ethique individuelle ou éthique collective?* *Rev. Inst. Int. Statist.*, 39: 127—136, 1971.
11. E.A. Gehan, *some important statistical concepts in planning clinical investigations*. In the proceedings of the Symposium on Statistical

Aspects of Protocol Design, San Juan, Puerto Rico, December 1970, pp. 13–25. Clinical Investigations Branch, National Cancer Institute, N.I.H., Bethesda, Maryland 20014 (United States).

12. P. Armitage, Sequential medical trials: some comments on F.J. Anscombe's paper

J. Am. Statistical Assoc., 58: 384–387, 1963.

II – OUTRAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE INTERESSE:

01. UICC Technical Report Series. Vol. 7: Controlled Therapeutic Trials Edited by R. Flamant, Geneva, 1970.

02. Übersicht – UICC Technical Report Series Vol. 7: Kontrollierte Klinisch Versuche Herausgegeben von R. Flamant – Übersetzt von H. Berndt Arch. Geschwulstforsch., 39(2): 169–172, 1972.

03. UICC Technical Report Series. Vol. 8: Controlled Therapeutic Trials in Cancer Edited by R. Flamant, Geneva, 1972.

04. UICC Technical Report Series. Vol. 8: Controlled Therapeutic Trials in Cancer – Supplement Edited by R. Flamant, Geneva, 1973.

05. M.J.R. Healy and R. Saracci, Report of a symposium sponsored by the UICC on principles and practice in clinical trials. Int. J. Cancer, 8:541–545, 1971.

06. R. Flamant, Welcome from the International Union Against Cancer (UICC) Cancer Chemother, Rep., Part 3, 4(2): 9–14, 1973.

III – BIBLIOGRAFIA ADICIONAL, OBTIDA ATRAVÉS DO SISTEMA MEDLARS – CONVÊNIO DNC/DIREME – 1977 –

AU – Peto R; Pike MC; Armitage P; Breslow NE; Cox DR; Howard SV

AU – Mantel N; Mepheron K; Peto J; Smith PG

AA – Oxford Univ., Oxford, England

TI – DESIGN AND ANALYSIS OF

RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT. II. ANALYSIS AND EXAMPLES.

SI – CATH/77/06803

SO — Br J Cancer; 35(1): 1—39, 1977

LA — ENG

AB — Methods for the analysis of randomized clinical trials to compare the duration of survival among different groups of patients are described. Included are the general principles of randomized trials, a definition of the trial time for each patient, the life table, the logrank test and logrank significance levels, prognostic factors and their use in refining treatment comparisons, methods of data collection and bad methods of analysis, subdividing the follow-up period, assessment by separate causes of death and other end points, the duration of remission, and combining information from different trials. Examples are drawn from the immunotherapy of acute leukemia and MRC myelomatosis trials. Also included is an example of a clinical trial analysis using hypothetical data and a discussion of methods of recording data for computer analysis and of testing for prognostic trends with respect to explanatory variables. (18 refs)

AU — Cerny V; Andrysek O; Konig J

AA — Onkologicky ustav pre Slovensko, 881 02 Bratislava, Heydukova 10, Czechoslovakia

TI — PRINCIPLES OF CLINICAL TRIALS OF NEW CYTOSTATICS IN THE COMECON COUNTRIES.

SI — CATH/77/06663

SO — Cas Lek Cesk; 115(12): 1377—1379, 1976

LA — SLO

AB — In Eastern Europe, oncological research has recently been organized and coordinated; one problem under consideration is experimental and clinical chemotherapy. Five areas of this problem are being considered: experimental screening of new drugs, tumor resistance to cytostatics in experimental systems and under clinical conditions, standardization of the methodology of clinical studies in Phases I (tolerance) and II (effectiveness), polychemotherapy of carcinoma of the stomach, lungs and breast in Phase III (clinical use) and teratogenic and mutagenic effects of chemotherapy. Guidelines for unifying the methods and criteria used in preclinical drug screening research are outlined, followed by descriptions of methods and criteria to be used in conducting and evaluating clinical research in the three phases. In clinical research, only patients with advanced forms of disease are to be used. For research in Phase III (clinical use), different drug combinations are to be tested in three types of cancer: breast carcinoma (vincristine + methotrexate + fluorafur + cyclophosphamide or di-iodobenzo — TEPA or dibromodulcitol), stomach carcinoma (fluorafur; fluorafur + fluorouracil; fluorafur + fluorouracil + cyclophosphamide or dibromodulcitol) and spinocellular bronchial carcinoma (vincristine + methotrexate + cyclophosphamide or cidifos or nitrosomethylurea). Periodic evaluation and publication

of results are planned, as well as the coordination of efforts in education on oncology. (4 refs)

AU — Levitt SH; McHugh RB

AA — Dept. Therapeutic Radiology, Box 494, Mayo Memorial Bldg., Univ. Minnesota, Minneapolis, MN 55455

TI — RADIOTHERAPY IN THE POSTOPERATIVE TREATMENT OF OPERABLE CANCER OF THE BREAST. PART I. CRITIQUE OF THE CLINICAL AND BIOMETRIC ASPECTS OF THE TRIALS.

SI — CATH/77/06592

SO — Cancer; 39(2, Suppl): 924-932, 1977

LA — ENG

AB — A critique of the clinical and biometric aspects of five clinical trials, distinct temporally and geographically, in which patients underwent surgery with or without postoperative irradiation for breast cancer is presented. The original conclusion resulting from an analysis of the data from these trials was that an increased mortality in early breast cancer is correlated with the routine use of local postoperative radiotherapy. The clinical and design aspects of the five trials that generated data leading to the above conclusion are criticized in terms of the following inadequacies: an extreme diversity of the study populations was a potential source of invalidity in the application of the Mantel-Haenszel statistical technique to the data generated; the therapeutic treatments being compared (surgery

vs surgery and postoperative radiation) were not identical from trial to trial; the stratification of patients according to characteristics that correlate with prognosis was not consistent between the trials; strict adherence to the principle of randomized allocation was not maintained in all of the trials; and a variety of patient exclusions following admittance were found among the trials. In addition, problems of interpretation in the data analysis are pointed out. (no refs)

AU — Peto R; Pike MC; Armitage P; Breslow NE; Cox Dr; Howard SV

AU — Mantel N; McPherson K; Peto J; Smith PG

AA — Radcliffe Infirmary, Oxford, England

TI — DESIGN AND ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT II ANALYSIS AND EXAMPLES.

SI — ICDB/77/14722

SO — Br J Cancer; 35(1): 1-39, 1977

LA — ENG

AB — Part I of this report appeared in the previous issue (Br J Cancer (1976) 34, 5845), and discussed the design of randomized clinical trials. Part II now describes efficient methods of analysis of randomized clinical trials in which we wish to compare the duration of survival (or the time until some other untoward event first occurs) among different groups of patients. It is intended to enable

- physicians without statistical training either to analyse such data themselves using life tables, the logrank test and retrospective stratification, or, when such analyses are presented, to appreciate them more critically, but the discussion may also be of interest to statisticians who have not yet specialized in clinical trial analyses. (18 Refs) (Author Abstract)
- AU – Peto R; Pike MC; Armitage P; Breslow NE; Cox DR; Howard SV
- AU – Mantel N; McPherson K; Peto J; Smith PG
- AA – Radcliffe Infirmary, Oxford, England
- TI – DESIGN AND ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT. I. INTRODUCTION AND DESIGN.
- SI – CATH/77/05215
- SO – Br J Cancer; 34(6): 585–612, 1976
- LA – ENG
- AB – The design of clinical trials for cancer therapies is explained in terms that allow the physician not trained in statistics to prepare data for later analysis (statistical analysis techniques are to be explained in Part II). Topics discussed are the number of patients required in a trial, how to select treatment schedules for comparison, the meaning of the "P-value", the relationship between the P-value and the number of patients required in the trial, how to use prior opinion and knowledge to help design the trial, how to interpret null results, how to allocate treatments, how to use controls, techniques of patient randomization and allocation, how to deal with exclusions, withdrawals, losses, and deviations from treatment, how to avoid bias, when to analyze and publish results, and ethical considerations. Trials which are first analyzed when very small are the most likely to be misleading. It is helpful to avoid analysis until dozens of deaths have occurred. (15 refs)
- AU – Young RC
- AA – No affiliation given
- TI – DESIGN OF CLINICAL TRIALS (MEETING ABSTRACT).
- SI – CATH/77/04134
- SO – Natl Cancer Inst Monogr; (42): 188–189, 1975
- LA – ENG
- AB – A summary is given of a discussion of the design of clinical trials for ovarian carcinoma that covered four general areas: criteria for stratification in an ongoing trial, surgical intervention in ovarian carcinoma, application of radiotherapy, and the impact of chemotherapy. Important features with regard to stratification included histologic type and grade, surgical staging, extent of disease remaining after surgical intervention, previous treatment, and performance status. Decision related to surgical intervention may be aided by trials evaluating omentectomy in early

stages of disease. The area of bulk resection is said to be important but not yet totally clarified. Radiotherapeutic management of Stage I disease was discussed, and ongoing trials should help determine whether prophylactic radioisotopic therapy would be the approach of choice. Possible alternatives include the use of a combination of both isotopes and lower abdominal radiotherapy, or the use of immunoadjuvant materials such as Corynebacterium parvum. For Stage II disease, a combination of some other modality along with pelvic or lower abdominal radiotherapy might be appropriate. Definition of the best chemotherapy regimen for advanced disease is extremely important; ongoing trials should allow determination of the best regimen and its application in earlier stages of disease. Until better results with other combinations are obtained, intermittent alkylating agents should be used in the earlier adjuvant setting; primary therapy with these agents is appropriate prior to use of any new drug. The extent of activity of nonalkylating agents should also be studied; those showing some activity in ovarian carcinoma include adriamycin, cytembena, progestogens, platinum, hexamethylmelamine, 5-fluorouracil, and methotrexate, and these might be tested for activity in combination with alkylating agents. (no refs).

AU — Peto R; Pike MC; Armitage P; Bres-

low NE; Cox DR; Howard SV

AU — Mantel N; McPherson K; Peto J; Smith PG

AA — Radcliffe Infirmary, Oxford, England

TI — DESIGN AND ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT I INTRODUCTION AND DESIGN.

SI — ICDB/77/10764

SO — Br J Cancer; 34(6):585-612, 1976

LA — ENG

AB — The Medical Research Council has for some years encouraged collaborative clinical trials in leukaemia and other cancers, reporting the results in the medical literature. One unreported result which deserves such publication is the development of the expertise to design and analyse such trials. This report was prepared by a group of British and American statisticians, but it is intended for people without any statistical expertise. Part I, which appears in this issue, discusses the design of such trials; Part II, which will appear separately in the January 1977 issue of the Journal, gives full instructions for the statistical analysis of such trials by means of life tables and the logrank test, including a worked example, and discusses the interpretation of trial results, including brief reports of 2 particular trials. Both parts of this report are relevant to all clinical trials which study time to death, and would be equally relevant to

clinical trials which study time to other particular classes of untoward event: first stroke, perhaps, or first relapse, metastasis, disease recurrence, thrombosis, transplant rejection, or death from a particular cause. Part I, in this issue, collects together ideas that have mostly already appeared in the medical literature, but Part II, next month, is the first simple account yet published for non-statistical physicians of how to analyse efficiently data from clinical trials of survival duration. Such trials include the majority of all clinical trials of cancer therapy; in cancer trials, however, it may be preferable to use these statistical methods to study time to local recurrence of tumour, or to study time to detectable metastatic spread, in addition to studying total survival. Solid tumours can be staged at diagnosis; if this, or any other available information in some other disease is an important determinant of outcome, it can be used to make the overall logrank test for the whole heterogeneous trial population more sensitive, and more intuitively satisfactory, for it will then only be necessary to compare like with like, and not, by chance, Stage I with Stage III. (Author Abstract)

AU — Lustbader ED; London WT; Blumberg BS

AA — The Institute for Cancer Research, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania 19111

TI — STUDY DESIGN FOR A HEPATITIS B VACCINE TRIAL.

SI — ICDB/76/17085

SO — Proc Natl Acad Sci USA; 73(3): 955-959, 1976

LA — ENG

AB — A short-time trial of small sample size for an evaluation of the hepatitis B vaccine is proposed and designed. The vaccine is based on the premise that antibody to the surface antigen of the hepatitis B virus is protective against viral infection. This premise is verified by using the presence of the surface antigen as the marker of infection and comparing infection rates in renal dialysis patients who had naturally acquired antibody to patients without antibody. Patients with antibody have an extremely low risk of infection. The probability of remaining uninfected decreases at an exponential rate for patients without antibody, implying a constant risk of infection at any point in time. The study design described makes use of this time independence and the observed infection rates to formulate a clinical trial which can be accomplished with a relatively small number of patients. This design might be useful if, in preliminary studies, it is shown that the vaccine produces antibody in the patients and that protection against hepatitis B virus would be beneficial to the patients.

AU — Sancho H

- AA – Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
- TI – SOME GENERAL PRINCIPLES TO EVALUATE THE RESULTS OF NEW THERAPY IN CANCEROLOGY.
- SI – ICDB/75/02670
- SO – Panminerva Med; 17(5/6): 160–162, 1975
- LA – ENG
- AB – When assessing the efficacy of one method of treatment over another for cancer patients, it is necessary to apply a study design made of the steps discussed below. The first step entails laboratory investigations, which must be conducted both in vitro and on animals. The second step involves preliminary clinical trials, performed on a few individuals and permits, among other things, the definition of the techniques, the effects of new treatments in humans, and a first estimate of toxicity. The third step includes phase I and II trials to determine if therapy is toxic (phase I) and effective (phase II). The last step involves controlled clinical trials. Phase III trials are complex and are composed of the formulation of the problem, the criteria of assessment, the choice of patients suitable to enter in the trial, the treatment program, methods of relegating which patient to which group, the number of patients required, experimental design, and analysis of the results. It is stressed that close cooperation is needed between the statistician and the physician in the preparation of protocols as well as in the continued interpretation of the results, with the most important phase of such collaboration being the conference before the trial starts.
- AU – Wiernik PH
- AA – Sect. Med. Oncol., NCI, Baltimore Cancer Res. Cent., Baltimore, Md.
- TI – CYTARABINE: THERAPEUTIC TRIALS AND EDITORIAL STANDARDS.
- SI – CATH/75/*4608
- SO – Ann Intern Med; 83(4): 578, 1975.
- LA – ENG
- AB – Longer-term and larger studies of the effectiveness of cytarabine for the treatment of acute myeloblastic leukemia yield remission-rates lower than the first-reported rate (** 1 50%). To avoid future difficulties in interpreting therapeutic trials, the writer suggests that authors adhere to the following guidelines: include the pts who experience "early death" in the evaluation; separate nonlymphocytic leukemia pts from others; state the range, median age, and number of pts over 60; separate previously-treated from untreated pts; state the number of pts entering therapy with serious infections; and describe all techniques (e. g. transfusion, isolation) used. (11 refs)
- AU – Armitage P; Block JB; Saracci R
- TI – REPORT OF THE SCIENTIFIC MEETING ON SOME DEVELOPMENTS IN THE METHODO-

- LOGY OF CONTROLLED CLINICAL TRIALS IN CANCER.
- SI — CATH/75 *0527
- SO — Int J Cancer; 14(5): 576–579, 1974
- LA — ENG
- AB — Suggestions for the improvement of experimental design and analysis of data in controlled clinical trials in cancer are suggested. Survival duration is an awkward variable statistically because some patients may still be living at the time of data analysis. When 2 or more treatment groups are compared it is often cumbersome to construct survivorship tables separately for each group, and this procedure often leaves doubt as to how the results should be compared. Methods for such comparisons are summarized. Since computer analysis is common, it is advantageous to have general programs available with flexible input and output specifications. It is pointed out that a large number of evaluative studies are still being done without adequate controls, and many over-optimistic results are due to large sampling variations inherent in small groups of observations. The advantages and disadvantages of randomized allocation of treatments to patients is discussed. (14 refs)
- AU — Young RC; De Vita VT
- AA — Med. Br., Natl. Cancer Inst., Bethesda, Md.
- TI — THE DESIGN OF CLINICAL TRIALS IN THE THERAPY OF OVARIAN CARCINOMA.
- SI — CATH/75/*0400
- SO — Am J Obstet Gynecol; 120(8): 1012–1024, 1974
- LA — ENG
- AB — The occurrence and treatment, and the structure of clinical trials for ovarian carcinomas is reviewed. With a three fold increase in incidence in 40 yr, and a constant death rate despite new techniques, there is a need for adequate management of new clinical trials. The importance of early diagnosis and uniform staging is stressed. This data can be obtained from clinical, roentgenographic, and cytological examination, or after laparotomy. Ovarian carcinomas are classed as serous cystadenocarcinomas (48% incidence), undifferentiated adenocarcinomas (16%), endometrioid adenocarcinomas (14%), mucinous cystadenocarcinomas (11%), mesonephroid adenocarcinomas (5%), or malignant germinal cell tumors (6%). The 5 yr survival rate was correlated with staging and the use of surgical resection, surgery/radiotherapy, and surgery/chemotherapy. In 1 series of 17 pts with stage 1 ovarian carcinomas, treated with chlorambucil, po, after surgery, the 5 yr survival rate was 94%, but in another series the 5 yr survival rate for stage 3–4 pts was only 7%. The survival rates for > 5 yr for stages 1–4 after surgery only, were 67 1%, resp, and for surgery with radiotherapy, 60 7%, resp. Chemotherapy

has been reported using adriamycin, procarbazine, cytamabena, porfiro-mycin, mithramycin, cytosine arabinoside, actinomycin D, and 17 α -hydroxy-19-norprogesterone-17-n-caproate. The criteria for setting up meaningful clinical trials are discussed, since median survival rates currently for radiotherapy and chemotherapy are comparable, and the need for optimum therapy for the treatment of ovarian carcinoma is stressed. (37 refs)

- AU — Rolland JC; Lebas E; Lamagnere JP; Grenier B
- TI — THE EVOLUTION OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN, METHODOLOGY FOR STATISTIC ANALYSIS OF THE OUT-COME OF THE DISEASE.
- SI — CATH/74/01719
- SO — Ouest Med; 26(18): 1871-1883, 1973
- LA — FRE
- AB — Sixty children were hospitalized for symptoms of acute leukemia; their cases, which cover 14 yr, consisted of lymphoblastic (34), myeloblastic (15), and undifferentiated (11) types. Retrospective review of the patient analyzed the epidemiologic, clinical, and hematologic characteristics with a particular focus on their prognostic consequence. The most significant data are the cytologic type, the precocity, and accuracy of the therapeutic protocol. The statistical comparison of paired life tables followed a technique derived from

non-parametric Willcoxon's test. That method, which may handle small samples, is particularly suitable to compare the outcome of 2 clinical or therapeutic groups of patient (11 refs).

- AU — Mathe G; Kenis Y
- AA — Inst. Cancer Immunogenet., Villejuif, France
- TI — LOGISTICS OF THERAPEUTIC TRIALS: EXAMPLE OF CANCEROLOGY.
- SI — CATH/73/02945
- SO — Biomedicine; 18(3): 181-184, 1973
- LA — ENG
- AB — Clinical trials of experimental drugs are described in relation to medical ethics, with cancer therapy as an example. Drug trials may be classified according to the goal of the trial or according to the methodology used; in the latter case, they are divided into phases (ranging from 1-4). Medical ethics are important in Phase 1, when a drug is advanced from preclinical studies of tolerance in animals to the first clinical trial. Essential rules are that only one patient must be given the drug to limit risk; the patient must be conscious, capable of giving informed consent, and have nothing to lose, and possibly something to gain, from the trial. The dosage must not exceed one-tenth of the LD (10) for animals, and $m^{**}2$ body surface is considered the extrapolation unit. A scheme for the presentation of results of Phase 2 trials is

- presented. This classifies results according to 2 parameters, condition of tumor and condition of patient. Comparative trials (Phase 3) are justified only when the difference in efficiency between the 2 treatment methods is considered small. After the drug enters general use (Phase 4), the general practitioner should be more attentive to the population selected for a test and to the toxic effects of the drug than to the results proclation for a limited length of time may be misleading. (13 refs)
- AU — Zelen M
 AA — State Univ. N.Y., Buffalo
 TI — KEYNOTE ADDRESS ON BIOS-
 TATISTICS AND DATA RETRIE-
 VAL.
 SI — CATH/73/02553
 SO — Cancer Chemother Rep [3]; 4(2):
 31-42, 1973
 LA — ENG
 AB — Planning of prospective clinical
 trials for bronchogenic carcinoma is
 discussed, emphasizing performance
 status and histology as prognostic
 variables for extensive disease;
 phase II trials; and quality control
 of data and statistical methodology.
 Performance status includes infor-
 mation on median survival of exten-
 sive disease patients receiving single
 drug therapy (cyclophosphamide,
 hexamethylmelamine, streptozoto-
 cin, urea, 1-(2-chloroethyl)-3-
 cyclohexyl-1-nitroso-, NSC —
 45388, and dibromodulcitol). (no
 refs)
- AU — Pasternack BS
 AA — Dept. Environ. Med., N.Y. Univ.
 Sch. Med., New York
 TI — SAMPLE SIZES FOR CLINICAL
 TRIALS DESIGNED FOR PATI-
 ENT ACCRUAL BY COHORTS.
 SI — CATH/73/00772
 SO — J Chronic Dis; 25(12): 673-681,
 1972
 LA — ENG
 AB — A procedure has been developed,
 and tables presented, for estimating
 sample size requirements in the
 planning stage of a clinical trial in
 which patients are to enter the
 study in cohorts rather than simul-
 taneously. The use of the tables is
 illustrated in two studies involving
 chronic disease. One deals with the
 planning of a clinical trial in pati-
 ents with Stage I or II Hodgkin's
 disease treated with radiation
 and/or chemotherapy; the other
 involves the planning of a currently
 ongoing 5-yr study designed to
 evaluate use of 5-fluorouracil as
 adjuvant chemotherapy in the sur-
 gical treatment of colorectal cancer.
 (21 refs)
- AU — Bergsagel D
 AA — Ontario Cancer Inst., Toronto,
 Canada
 TI — PROPOSED GUIDELINES FOR
 PROTOCOL STUDIES.
 SI — CATH/68/01800
 SO — Cancer Chemother Rep; 1 (1, pt3):
 17-39, 1968
 LA — ENG
 AB — Protocols for Phase I, II and III
 clinical trials of alkylating agents in

patients with multiple myeloma, solitary plasmacytoma, Waldenstrom's

macroglobulinemia and other plasm cell neoplasms are outlined.

27 - SCHMID, H. J. - *Multiple Myeloma*. New York: McGraw-Hill, 1973.

28 - *Sample Sizes for Clinical Trials Designed for Patient Accrual by Cohorts*. - *CATH. 03673*

29 - *Chronic Disease*. - *CATH. 03673-681*

30 - *ENG*

31 - *ENG*

32 - *ENG*

33 - *ENG*

34 - *ENG*

35 - *ENG*

36 - *ENG*

37 - *ENG*

38 - *ENG*

39 - *ENG*

40 - *ENG*

41 - *ENG*

42 - *ENG*

43 - *ENG*

44 - *ENG*

45 - *ENG*

46 - *ENG*

47 - *ENG*

48 - *ENG*

49 - *ENG*

50 - *ENG*

51 - *ENG*

52 - *ENG*

53 - *ENG*

54 - *ENG*

55 - *ENG*

56 - *ENG*

57 - *ENG*

58 - *ENG*

59 - *ENG*

60 - *ENG*

61 - *ENG*

62 - *ENG*

63 - *ENG*

64 - *ENG*

65 - *ENG*

66 - *ENG*

67 - *ENG*

68 - *ENG*

69 - *ENG*

70 - *ENG*

71 - *ENG*

72 - *ENG*

73 - *ENG*

74 - *ENG*

75 - *ENG*

76 - *ENG*

77 - *ENG*

78 - *ENG*

79 - *ENG*

80 - *ENG*

81 - *ENG*

82 - *ENG*

83 - *ENG*

84 - *ENG*

85 - *ENG*

86 - *ENG*

87 - *ENG*

88 - *ENG*

89 - *ENG*

90 - *ENG*

91 - *ENG*

92 - *ENG*

93 - *ENG*

94 - *ENG*

95 - *ENG*

96 - *ENG*

97 - *ENG*

98 - *ENG*

99 - *ENG*

100 - *ENG*

101 - *ENG*

102 - *ENG*

103 - *ENG*

104 - *ENG*

105 - *ENG*

106 - *ENG*

107 - *ENG*

108 - *ENG*

109 - *ENG*

110 - *ENG*

111 - *ENG*

112 - *ENG*

113 - *ENG*

114 - *ENG*

115 - *ENG*

116 - *ENG*

117 - *ENG*

118 - *ENG*

119 - *ENG*

120 - *ENG*

121 - *ENG*

122 - *ENG*

123 - *ENG*

124 - *ENG*

125 - *ENG*

126 - *ENG*

127 - *ENG*

128 - *ENG*

129 - *ENG*

130 - *ENG*

131 - *ENG*

132 - *ENG*

133 - *ENG*

134 - *ENG*

135 - *ENG*

136 - *ENG*

137 - *ENG*

138 - *ENG*

139 - *ENG*

140 - *ENG*

141 - *ENG*

142 - *ENG*

143 - *ENG*

144 - *ENG*

145 - *ENG*

146 - *ENG*

147 - *ENG*

148 - *ENG*

149 - *ENG*

150 - *ENG*

151 - *ENG*

152 - *ENG*

153 - *ENG*

154 - *ENG*

155 - *ENG*

156 - *ENG*

157 - *ENG*

158 - *ENG*

159 - *ENG*

160 - *ENG*

161 - *ENG*

162 - *ENG*

163 - *ENG*

164 - *ENG*

165 - *ENG*

166 - *ENG*

167 - *ENG*

168 - *ENG*

169 - *ENG*

170 - *ENG*

171 - *ENG*

172 - *ENG*

173 - *ENG*

174 - *ENG*

175 - *ENG*

176 - *ENG*

177 - *ENG*

178 - *ENG*

179 - *ENG*

180 - *ENG*

181 - *ENG*

182 - *ENG*

183 - *ENG*

184 - *ENG*

185 - *ENG*

186 - *ENG*

187 - *ENG*

188 - *ENG*

189 - *ENG*

190 - *ENG*

191 - *ENG*

192 - *ENG*

193 - *ENG*

194 - *ENG*

195 - *ENG*

196 - *ENG*

197 - *ENG*

198 - *ENG*

199 - *ENG*

200 - *ENG*

Noticiário/News

CONCURSOS DE CITOPATOLOGIA E CITOTECNOLOGIA

Por ocasião do VIII Congresso Brasileiro de Citologia, que será realizado no Rio de Janeiro, de 13 a 18 de março de 1978, haverá Concurso para obtenção do Título de Especialista em Citopatologia (Médicos) e Prova de Suficiência em Citotecnologia (Técnicos).

Banca Examinadora do Concurso de Citopatologia – 1978

Presidente:	Dra. ILSA PRUDENTE MARTINS	(BA)
Membros:	Dr. ALFREDO MORAES	(PR)
	Dr. J. PROLA	(RS)
	Dr. BASILIO	(RJ)
	Dr. R. CASANOVA	(SP)
	Dr. ELY CHAVES	(PB)

Banca Examinadora do Concurso de Citotecnologia – 1978

Presidente:	Dra. MERCÊS PONTES CUNHA	(PE)
Membros:	Dra. DOROTÉIA FERLIN	(RS)
	Dra. EVANIRA DANTAS	(BA)
	Dr. FERNANDO MIZIARA	(DF)
	Dra. MARGARIDA MORAES	(SP)
	Dra. NORMA MEIRELES	(RJ)

INFORMAÇÕES: Aos interessados no Concurso de Citopatologia serão fornecidas informações pela Dra. Ilsa Prudente Martins (Rua João das Botas, nº 14 – 5º andar – sala 507 – Salvador), e, aos interessados no Concurso de Citotecnologia, as informações serão dadas pela Dra. Mercês Pontes Cunha (Rua das Graças, 262 – Recife).

Normas para Colaboradores da Revista Brasileira de Cancerologia

A Revista Brasileira de Cancerologia, publicação bimestral, é editada pela Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas e visa a publicar artigos inéditos sobre temas de Oncologia ou afins. Os trabalhos deverão ser enviados a Dr. Romero Bezerra Barbosa, Editor assistente da Revista Brasileira de Cancerologia – Ministério da Saúde – Bloco 11 – 3º andar – Brasília – Distrito Federal.

Os artigos apresentados para publicação serão submetidos a parecer do Corpo Editorial, que dispõe de plena autoridade para decidir sobre a conveniência do acolhimento da matéria apresentada.

A Revista Brasileira de Cancerologia não devolve os originais de trabalhos recebidos, mesmo os que não forem publicados. Reserva-se o direito de, através do Corpo Editorial, fazer modificações necessárias ao enquadramento do artigo às normas da Revista.

Os artigos assinados são de responsabilidade técnica e administrativa exclusiva do autor.

Somente com a autorização escrita da Direção Científica da Revista poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, artigos publicados na Revista Brasileira de Cancerologia.

Os trabalhos deverão ser redigidos de acordo com o "GUIA PARA REDAÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS DESTINADOS À PUBLICAÇÃO", publicado pela UNESCO, isto é, deverão trazer: título conciso e explícito, nome do autor (ou dos autores) e da instituição a que pertence, introdução, materiais e métodos, resultados, comentários, resumo e referências bibliográficas.

Texto: O texto do artigo em duas vias (original e uma cópia) não deverá exceder a 20 páginas datilografadas em papel formato ofício, numa só face, com espaço duplo, deixando margem de 2,5 cm, no mínimo, de cada lado. Todas as páginas deverão ser numeradas.

Os artigos devem ser escritos em língua portuguesa obedecendo à ortografia vigente no País. Os artigos escritos em língua estrangeira devem ser acompanhados da respectiva tradução para o português apresentada pelo autor.

Resumo: Todo trabalho deve ser acompanhado de um resumo em português e outro em inglês, podendo acrescentar-se, a critério do autor, resumos em francês e alemão. O resumo de, no máximo, 150 palavras, deve conter os seguintes elementos: a) experiências ou pesquisas realizadas; b) resultados encontrados; c) conclusão.

Ilustrações: As ilustrações podem constar de gráficos, tabelas, desenhos (feitos a nanquim) e fotografias (cópias em papel brilhante), não devendo ser coladas. Anotar no verso, a lápis, o número da figura, o título do artigo e o lado de cima da ilustração.

Legendas: As legendas das ilustrações devidamente numeradas devem ser enviadas em folha anexa.

Bibliografia: Todo o trabalho deve ser acompanhado, no final, de uma bibliografia, que deverá se restringir aos trabalhos consultados que contenham as idéias básicas utilizadas pelo autor para desenvolver sua argumentação.

As referências bibliográficas devem ser ordenadas alfabeticamente de acordo com o sobrenome dos autores e numeradas consecutivamente, referindo-se no texto o número correspondente. Devem ter as indicações necessárias à perfeita identificação da obra referenciada.

Na numeração das notas de rodapé, usa-se o número alto, tanto no texto quanto no rodapé. No texto, o número da nota deve ser colocado logo depois da pontuação que encerra a citação.

As citações de artigos de revistas devem conter os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es) (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome), título completo do artigo, nome da Revista (abreviação para citação), número do volume em algarismos arábicos, número do fascículo entre parênteses, páginas inicial e final do artigo referenciado, local e ano de publicação.

Exemplo: BUCHSBAUM, Herbert J., Lymphangitis Carcinomatosis Secondary to Carcinoma of Cervix. *obstet. Gynecol.* 36(6): 850-60, dec. 1970.

As citações de livros devem indicar: nome(s) do(s) autor(es), título do livro, número da edição, local (cidade), editora, ano, volume (quando houver mais de um). Quando a obra tem dois autores, mencionam-se ambos, na ordem em que aparecem na publicação, ligados por & (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome).

Exemplo: GOLIGHER, J.C., *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 2. ed. London, Gassell, 1967.

Se a citação for de capítulo de livro, a indicação deverá ser assim: autor(es) do capítulo, título do capítulo "in" nome do editor, título do livro (sublinhado), número da edição, local (cidade), editora, ano, indicação do capítulo, páginas inicial e final.

Exemplo: ROWSON, K.E.K. & JONES, H.M., Herpes Simplex Type 1 and Type 2 Antibody Levels in Patients with Carcinoma of the Cervix or Larynx IN P.M. BRIGGS G. de — THÉ & L. N. PAYNE, *Incogenis and Herpesviruses*, IARC Scientific Publications nº 2, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1972, 428-431.

Em caso de mudança de endereço preencha e remeta-nos este cartão.

Ao

Instituto Nacional de Câncer

Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas

Serviço de Programação e Orientação Técnica – SPOT

Praça da Cruz Vermelha, 23

20.000 – Rio de Janeiro – Brasil

Remetente:

Nome

Endereço

Cidade

Estado CEP



ARTES GRÁFICAS RONIL LTDA.
RCL/Br 405 - Bloco B - Laje 30/26 - Tel.: 244-0284 - Brasília - DF

