

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
COORDENAÇÃO CENTRAL DE CURSOS E PUBLICAÇÕES

85



PROGRAMAS ESPECIAIS DE CÂNCER
PROCANCER 2

6169406
5670

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
COORDENAÇÃO CENTRAL DE CURSOS E PUBLICAÇÕES



PROGRAMAS ESPECIAIS DE CÂNCER

PROCANCER 2

RUA MIGUEL LEMOS, 44 CONJ. 301
TEL: (021) 521 3399
22 072 - RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL

F
616.99406
5678p
Proc. 2
MEMOTEC



892

INCA - BIBLIOTECA
MEMÓRIA TÉCNICA
Nº REGISTRO 238/10
EM 27/09/10

BIBLIOTECA DO
I. N. C.
N. 304/83 Data 22.9.83

Regy 238/10
27/09/10

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Departamento de Cancerologia da A M B

Reconhecida de Utilidade Pública Federal
pelo Decreto nº 73 729, de 4 - março- 74

DIRETORIA 1979 - 1983

PRESIDENTE

Jaime de Queiroz Lima

VICE-PRESIDENTES

Ivo Carlos Roesler

Jean Chicre Miguel Bitar

Jayme Brandão de Marsillac

Fernando de Campelo Gentil

Renato Amaral

Sede: Rua Benfica, 604/103 - Tel.: 081/227 0825
Recife - Pernambuco - Brasil

SECRETARIA PERMANENTE

SECRETÁRIO GERAL

Luiz Carlos Calmon Teixeira

SECRETÁRIOS ADJUNTOS

Adonis R. L. de Carvalho

Severino Cortizo

TESOUREIRO

Luiz Sampaio de Araujo

Sede: Rua Humberto de Campos, 11/803
Salvador - Bahia - Brasil

BOLETIM INFORMATIVO

REDATOR

Adonis R. L. de Carvalho

Sede: Rua Benfica, 604/103 - Tel.: 081/227 0825
Recife - Pernambuco - Brasil

COMISSÃO DE ARRECADAÇÃO DE RECURSOS

PRESIDENTE

Rubens Vaz da Costa

Nylton Velloso

Eliseu Caldas Correia

Samuel Gueiros Pessoa

COORDENAÇÃO CENTRAL DE CURSOS E PUBLICAÇÕES

COORDENADOR

Luiz de Oliveira Neves

ASSESSORAS

Esther Nunes Pereira

Maria Berila Conceição

ASSESSOR PARA ASSUNTOS JURÍDICOS

Rui Lima do Nascimento

P R O G R A M A S E S P E C I A I S D E C A N C E R

COMISSÃO DELIBERATIVA:

LUIZ DE OLIVEIRA NEVES
JAYME BRANDÃO DE MARSILLAC
ESTHER NUNES PEREIRA
MAGDA CÔRTEZ RODRIGUES REZENDE
MARIA BERILA CONCEIÇÃO
EVALDO DE ABREU
ONOFRE DE CASTRO
SANDRA FAULHABER

SUPERVISÃO TÉCNICA E ADMINISTRATIVA:

LUIZ DE OLIVEIRA NEVES
ESTHER NUNES PEREIRA
MAGDA CÔRTEZ RODRIGUES REZENDE

COORDENAÇÃO:

SANDRA FAULHABER

COMISSÃO DE ELABORAÇÃO DE PROTOCOLOS:

Quimioterapia:

ALVARO ALBERTO SARAIVA PONTES
GILBERTO LUIZ SANTOS SALGADO
MAGDA CÔRTEZ RODRIGUES REZENDE

Cirurgia:

ARY FRAUZINO PEREIRA
JACOB KLIGERMAN
JOÃO LUIZ CAMPOS SOARES

Radioterapia:

FRANCISCO ALBERTO CAMPANA
SERGIO LANNES VIEIRA

Í N D I C E :

	Página
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
MANUAL DE INSTRUÇÕES:	
- Critérios para Avaliação de:	
Toxicidade Neurológica.....	3
Toxicidade Hematológica.....	3
Toxicidade Geral.....	3
Capacidade Funcional do Paciente.....	4
Respostas.....	4
- Critério para Retirada do Paciente do Estudo.....	4
- Tabela de Avaliação da Superfície Corporal.....	5
- Classificação TNM para:	
Mama.....	6
Côlon e Reto.....	9
Cavidade Oral.....	12
Laringe.....	14
Orofaringe, Nasofaringe e Hipofaringe.....	17
- Classificação de Dukes(modificada) para:	
Côlon e Reto.....	11
- Subsídios Acerca das Drogas Utilizadas no Estudo.....	20
PROTOCOLOS:	
001-M ₁ /80 - TRATAMENTO DO CÂNCER LOCALMENTE AVANÇADO DA MAMA - ESTÁDIO III INOPERÁVEL.....	24
002-M ₂ /80 - TRATAMENTO DO CÂNCER AVANÇADO DA MAMA - ESTÁDIO IV - VIRGEM DE TRATAMENTO OU RECIDIVADO.....	33
003-C/80 - TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE CÔLON - ESTÁDIOS I _b , II e III (UICC) OU DUKES B ^b e C.....	39
004-R/80 - TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE RETO - ESTÁDIOS I _b , II e III (UICC).....	45
005-CP/80 - TRATAMENTO DOS TUMORES MALIGNOS DE CABEÇA E PESCOÇO - CARCINOMA EPIDERMÓIDE - ESTÁDIOS III e IV.....	51

C O N S I D E R A Ç Õ E S G E R A I S .

Os PROGRAMAS ESPECIAIS DE CÂNCER - PROCANCER foram idealizados e instituídos com a finalidade de realizar um trabalho cooperativo de pesquisa em terapêutica de câncer, em âmbito nacional, utilizando uniformidade na metodologia, de modo a conseguir comparabilidade de dos resultados obtidos.

Além deste objetivo principal houve o propósito de demonstrar a possibilidade de instituições brasileiras se integrarem num trabalho em sistema cooperativo, superando os obstáculos comumente existentes.

Na primeira fase do PROCANCER 2 foram assistidos 160 casos de câncer (Mama - 103, Cólon e Reto - 25, Boca - 23, Colo de Útero - 07, Pulmão - 02) seguindo Protocolos terapêuticos utilizando Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia em 26 instituições das várias regiões do país no período de Março de 1978 a Novembro de 1979 quando, por ocasião do IX Congresso Brasileiro de Cancerologia, foi feita a primeira avaliação do programa.

Os estudos referentes a primeira análise permitem concluir que as dificuldades encontradas foram devidas a:

- 1 - Falta de conscientização do pesquisador, habituado a adotar suas próprias decisões e a persistir num tratamento praticamente monodisciplinar;
- 2 - Falta de medicamentos durante o tratamento;
- 3 - Necessidade de maior estímulo ao paciente (amparo psicológico);
- 4 - Necessidade de maior entrosamento entre as diferentes equipes, difícil às vezes até na própria instituição;
- 5 - Problemas de follow-up - seguimento de pacientes.

O programa continua, estando já inscritas para esta segunda fase 18 instituições.

Os participantes da primeira fase já devem estar bem conscientizados da necessidade de serem cumpridas com rigor as recomendações do Programa, dentro da mais séria disciplina de trabalho. Os novos participantes da segunda etapa deverão ter a necessária disposição de seguir estritamente os protocolos estabelecidos para uma sistemática de trabalho cooperativo, sem a qual será impossível obter conclusões quanto aos aspectos clínicos e terapêuticos do programa.

Continuam em estudo os casos de Câncer de Mama, C^olon e Re-
to e Cabeça e Pescoço, conforme os seguintes Protocolos:

- Protocolo N^o 001 - M₁/80 - Tratamento do Câncer Localmente Avançado da Mama - Estádio III - Inoperável.
- Protocolo N^o 002 - M₂/80 - Tratamento do Câncer Avançado da Mama - Estádio IV - Virgem de Tratamento ou Re-
cidivado.
- Protocolo N^o 003 - C/80 - Tratamento do Adenocarcinoma de C^olon - Es-
tádios I_b, II e III (UICC) ou Dukes B e C.
- Protocolo N^o 004 - R/80 - Tratamento do Adenocarcinoma de Reto - Es-
tádios I_b, II e III (UICC).
- Protocolo N^o 005 - CP/80 - Tratamento dos Tumores Malignos de Cabeça e Pescoço - Carcinoma Epidermóide - Está-
dios III e IV.

Foram excluídos do PROCANCER 2 os casos de Câncer de Pul-
mão e de Colo de Útero.

MANUAL DE INSTRUÇÕES

CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE TOXICIDADES

*N E U R O L Ó G I C A

0..Nenhuma

1..Leve.....Fraqueza muscular moderada, parestesia, mialgia, dor mandibular, dor na garganta, insônia, dormência, formigamento e constipação.

2..Moderada.Marcha difícil ou queda dos pés, queda dos punhos, fraqueza muscular grave, paralisia laríngea, paralisia motora extraocular, dor abdominal (grau 2 ou mais), dor generalizada, moderada atrofia, incapacidade para escrever ou abotoar-se, confusão mental moderada.

3..Grave....Atrofia, incapacidade para andar, persistente queda dos punhos e dos pés, íleo paralítico, psicose, desnutrição, alucinação, paralisia.

4..Fatal

**H E M A T O L Ó G I C A

GRAUS	LEUCÓCITOS	PLAQUETAS
0	▷ 4 000	▷ 100 000
1	4 000 - 3 000	100.000 - 75 000
2	2 999 - 2 000	74 999 - 50 000
3	1 999 - 1 000	49 999 - 25 000
4	◁ 1 000	◁ 25 000

G E R A L

1 + Leve

2 + Moderada

3 + Ameaça à vida, porém com possibilidade de recuperação do doente.

4 + Responsabilidade direta ou indireta pela morte do paciente.

*JAMES F. HOLLAND ET ALT

CANCER RESEARCH 33, 1258-1264 June 1973

**O'BRYAN, R. M. ET ALT

CANCER 32:1-8 1973

**CRITÉRIO PARA AVALIAR A CAPACIDADE FUNCIONAL DO PACIENTE
(PERFORMANCE STATUS)**

	Escala de Zubrod	Escala de Karnofsky
0 - Paciente com atividades normais, assintomático ou com sinais e sintomas mínimos.	0	90 — 100
1 - Com sintomas mas em tratamento ambulatorial. Cuida das necessidades pessoais, mas não consegue manter atividades normais de trabalho.	1	70 — 80
2 - Permite controle ambulatorial, necessitando, no entanto, de auxílio nos cuidados pessoais. Permanece menos de 50% do tempo diário acamado.	2	50 — 60
3 - Permanece mais de 50% do tempo diário acamado. Requer assistência constante nos cuidados pessoais.	3	30 — 40
4 - Paciente hospitalizado. Necessita intensos cuidados de suporte.	4	10 — 20

CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTAS

- 1 - REMISSÃO COMPLETA - desaparecimento de todos os sinais e sintomas e de todas as manifestações clínicas (RC).
- 2 - REMISSÃO PARCIAL $\geq 50\%$ - redução maior do que 50% da área tumoral total (determinada pela multiplicação dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis), sem aumento do tamanho de qualquer massa tumoral, ou **aparecimento** de novas lesões (RP $\geq 50\%$).
- 3 - REMISSÃO PARCIAL $< 50\%$ - qualquer diminuição no volume do tumor menor que a atingida pela Remissão Parcial (RP $\geq 50\%$).
- 4 - DOENÇA ESTÁVEL - ausência de evidência de progressão da doença por um período de pelo menos 08 semanas. A duração da doença é marcada do início da terapêutica até evidência de progressão (DE).
- 5 - DOENÇA PROGRESSIVA - aumento maior de 25% do tamanho do tumor primário ou aparecimento de qualquer lesão nova (DP).

CRITÉRIO PARA RETIRADA DE PACIENTE DO ESTUDO

- 1 - Doença progressiva.
- 2 - Toxicidade inaceitável às drogas utilizadas.
- 3 - Recusa em participar de qualquer etapa do curso do tratamento.
- 4 - Aparecimento de outras patologias que impeçam a continuação do tratamento (ex.: hepatite, infarto do miocárdio, etc.).

TABELA DE AVALIAÇÃO DE SUPERFÍCIE CORPORAL EM M²
A PARTIR DA ALTURA (CM) E DO PESO (KG)

PESO EM KG	A L T U R A E M C M																	
	40	45	50	55	60	65	70	75	80	84	90	95	100	105	110	115	120	125
8	0,21	0,23	0,24	0,26	0,27	0,29	0,31	0,32	0,34									
10	0,28	0,30	0,33	0,35	0,37	0,40	0,42	0,44	0,46	0,48	0,50	0,52	0,53					
16			0,39	0,42	0,44	0,47	0,50	0,52	0,54	0,57	0,59	0,62	0,64	0,66	0,69	0,71	0,73	0,76
20							0,56	0,59	0,62	0,64	0,67	0,70	0,72	0,75	0,78	0,80	0,83	0,85
28									0,67	0,70	0,74	0,76	0,79	0,82	0,85	0,88	0,90	0,93
30											0,80	0,83	0,86	0,89	0,92	0,95	0,98	1,01
38												0,92	0,95	0,98	0,01	1,04	1,07	
40														1,04	1,07	1,10	1,14	
48															1,13	1,17	1,20	
60																1,22	1,26	
88																		1,31
PESO EM KG	A L T U R A E M C M																	
	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215
18	0,78																	
20	0,88	0,90	0,92															
28	0,96	0,98	1,01	1,04	1,06	1,09	1,11											
30	0,03	1,06	1,09	1,12	1,15	1,18	1,21											
38	1,10	1,14	1,17	1,20	1,23	1,26	1,29	1,31	1,34									
40	1,17	1,22	1,25	1,27	1,30	1,33	1,35	1,39	1,42	1,44	1,48							
48	1,24	1,27	1,30	1,33	1,36	1,39	1,42	1,45	1,49	1,53	1,56	1,59	1,61					
60	1,29	1,32	1,35	1,39	1,43	1,46	1,50	1,53	1,56	1,59	1,62	1,66	1,70	1,73	1,76			
68	1,34	1,37	1,41	1,45	1,49	1,52	1,55	1,59	1,62	1,66	1,69	1,73	1,76	1,79	1,83			
80	1,38	1,42	1,46	1,50	1,54	1,57	1,61	1,64	1,68	1,72	1,75	1,79	1,82	1,85	1,89	1,92	1,95	
88		1,48	1,52	1,55	1,59	1,63	1,66	1,70	1,74	1,78	1,82	1,85	1,89	1,92	1,96	1,99	2,01	
70			1,56	1,60	1,64	1,68	1,72	1,76	1,80	1,84	1,87	1,90	1,94	1,97	2,01	2,06	2,10	2,14
78			1,62	1,66	1,70	1,74	1,78	1,82	1,86	1,90	1,94	1,98	2,02	2,06	2,10	2,13	2,17	2,20
80			1,66	1,70	1,75	1,79	1,83	1,87	1,91	1,95	1,99	2,03	2,07	2,11	2,15	2,19	2,23	2,27
88				1,75	1,79	1,83	1,88	1,92	1,96	2,00	2,04	2,08	2,12	2,16	2,20	2,24	2,28	2,32
90					1,84	1,88	1,93	1,97	2,01	2,05	2,10	2,14	2,18	2,22	2,26	2,30	2,34	2,37
98						1,93	1,97	2,01	2,06	2,10	2,14	2,18	2,23	2,27	2,31	2,34	2,38	2,42
100							2,02	2,06	2,10	2,15	2,19	2,24	2,28	2,32	2,36	2,40	2,44	2,48
108								2,05	2,10	2,15	2,19	2,24	2,28	2,32	2,37	2,41	2,45	2,50
110									2,19	2,24	2,28	2,32	2,37	2,42	2,46	2,51	2,55	2,59

CLASSIFICAÇÃO TNM PARA MAMA

Classificada - 1972, confirmada - 1978.

REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO

A classificação aplica-se somente ao carcinoma.

É necessária a verificação histológica da doença.

Categoria T: Exame clínico. Mamografia e medidas similares de diagnóstico são admissíveis, mas não obrigatórias. A medida pela mamografia tem preferência sobre a medida tomada pela régua. O método deve ser mencionado.

Categoria N: Exame clínico.

Categoria M: Exame clínico e radiografia.

REGIÕES ANATÔMICAS

- 1 - Papila
- 2 - Porção central
- 3 - Quadrante súpero-interno
- 4 - Quadrante ínfero-interno
- 5 - Quadrante súpero-externo
- 6 - Quadrante ínfero-externo
- 7 - Prolongamento axilar

LINFONODOS REGIONAIS - Os linfonodos regionais são os axilares, supra e infra-claviculares homolaterais.

TNM - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA PRÉ-TRATAMENTO

T - Tumor Primário

Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ"). Carcinoma intra-ductal não infiltrante, ou doença de Paget da papila, sem tumor evidente.

NOTA - A doença de Paget, associada a tumor evidente, é classificada de acordo com as dimensões do tumor.

T0 - Sem evidência de tumor primário.

NOTA - Depressões da pele, retração da papila ou quaisquer outras alterações da pele, exceto aquelas de T4, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem afetar a classificação.

T1 - Tumor com 2cm ou menos, em sua maior dimensão.

T1a - Sem fixação ao fâscia peitoral e/ou ao músculo.

T1b - Com fixação ao fâscia peitoral e/ou ao músculo.

T2 - Tumor maior de 2cm, porém não mais de 5cm, em sua maior dimensão.

T2a - Sem fixação ao fâscia peitoral e/ou ao músculo.

T2b - Com fixação ao fâscia peitoral e/ou ao músculo.

T3 - Tumor com mais de 5cm, em sua maior dimensão.

T3a - Sem fixação ao fâscia peitoral e/ou ao músculo.

T3b - Com fixação do fâscia peitoral e/ou ao músculo.

T4 - Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele.

NOTA - Parede torácica inclui costelas, músculos intercostais e

grande denteado, mas não inclui músculo peitoral.

T4a - Com fixação à parede torácica.

T4b - Com edema, infiltração ou ulceração da pele da mama (incluindo "peau d'orange), ou nódulos cutâneos satélites, limitados à mesma mama.

T4c - Ambas acima.

NOTA - Casos de carcinoma inflamatório deverão ser registrados como um grupo separado.

TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.

N - Linfonodos Regionais.

NO - Linfonodos axilares homolaterais não palpáveis.

N1 - Linfonodos axilares homolaterais móveis.

N1a - Linfonodos considerados como não contendo tumor.

N1b - Linfonodos considerados como contendo tumor.

N2 - Linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a outras estruturas e considerados como contendo tumor.

N3 - Linfonodos supra ou infra-claviculares, considerados como contendo tumor, ou edema do braço.

NOTA - O edema do braço pode ser causado por obstrução linfática: então, os linfonodos podem não ser palpáveis.

NX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar os linfonodos regionais.

M - Metástases à Distância

MO - Sem evidência de metástases à distância.

M1 - Evidência de metástases à distância.

MX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar a presença de metástases à distância.

A categoria M1, pode ser sub-dividida de acordo com as seguintes abreviações:

Pulmonar:.....PUL

Medula Óssea:.....MAR

Óssea:.....OSS

Pleura:.....PLE

Hepática:.....HEP

Pele:.....SKI

Cérebro:.....BRA

Olho:.....EYE

Linfonodos....LYM

Outras:.....OTH

ESTADIAMENTO EM GRUPOS

Estádio	I	-	T1a, T1b	-	NO, N1a	-	MO
Estádio	II	-	T0T1a, T1b	-	N1b	-	MO
			T2a, T2b	-	NO, N1a	-	MO
			T2a, T2b	-	N1b	-	MO
Estádio	IIIa	-	T3a, T3b	-	NO, N1	-	MO
			T1a-b, T2a-b				
			T3a-b	-	N2	-	MO
Estádio	IIIb	-	T1a-b, T2a-b				
			T3a-b	-	N3	-	MO
			T4a-b-c	-	Qualquer N	-	MO
Estádio	IV	-	Qualquer T	-	Qualquer N	-	M1

SUMÁRIO

M A M A	
T1	≤ 2cm
T2	> 2 - 5cm
T3	> 5cm
T4	Extensão à parede torácica/pele
	a. - parede torácica.
	b. - edema pele/infiltração ou ulceração.
	c. - ambas.
N1	Axilar móvel
	a. - não considerado metastático.
	b. - considerado metastático.
N2	Axilar fixo
N3	Supra-clavicular/edema de braço

CLASSIFICAÇÃO TNM PARA CÔLON E RETO
Classificada em 1978.

A classificação clínica proposta pela UICC em 1966 foi retirada. A classificação agora publicada está baseada em um estudo retrospectivo feito pelo AJC (The American Joint Committee For Cancer Staging and End Results Reporting).

REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO

A classificação aplica-se somente ao carcinoma.

É necessário a verificação histológica da doença.

Para Cólon:

- Categoria T: Exame clínico, incluindo laparotomia, radiografia e endoscopia.
Categoria N: Exame clínico, incluindo laparotomia e radiografia.
Categoria M: Exame clínico, incluindo laparotomia e radiografia.

Para Reto:

- Categoria T: Exame clínico, radiografia e endoscopia.
Categoria N: Exame clínico e radiografia.
Categoria M: Exame clínico e radiografia.

REGIÕES ANATÔMICAS

Para Cólon:

- 1 - Ceco
- 2 - Cólon Ascendente
- 3 - Ângulo Hepático
- 4 - Cólon Transverso
- 5 - Ângulo Esplênico
- 6 - Cólon Descendente
- 7 - Cólon Sigmóide

Para Reto:

- 1 - Junção Reto-Sigmóide
- 2 - Reto
- 3 - Canal Anal

LINFONODOS REGIONAIS E JUSTA REGIONAIS

Para Cólon:

Os linfonodos regionais são: os peri-cólicos e os linfonodos localizados ao longo das artérias: íleo-cólica; cólica direita; cólica média e mesentérica inferior.

Os linfonodos justa-regionais são: os para-aórticos e outros linfonodos sub-diafragmáticos intra-abdominais.

Para Reto:

Os linfonodos regionais são: os peri-cólicos e os distais à origem da artéria mesentérica inferior.

Os linfonodos justa-regionais são: os para-aórticos e outros sub-diafragmáticos, intra-abdominais.

TNM - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA PRÉ-TRATAMENTO

- T - Tumor Primário
Tis - Carcinoma pré-invasivo (Carcinoma "in situ")
TO - Sem evidência de tumor primário

- T1 - Tumor limitado à mucosa ou mucosa e submucosa.
 T2 - Tumor com extensão para o músculo ou músculo e serosa.
 T3 - Tumor com extensão além do cólon ou reto, às estruturas imediatamente contíguas.
 T3a - Tumor sem formação de fístula.
 T3b - Tumor com formação de fístula.
 T4 - Tumor estendendo-se além dos órgãos ou tecidos imediatamente adjacentes.
 TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.
 N - Linfonodos Regionais e Justa-Regionais
 NO - Sem evidência de envolvimento de linfonodos regionais.
 N1 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais.
 NOTA- As categorias N2 e N3 não são aplicáveis.
 N4 - Evidência de envolvimento de linfonodos justa-regionais.
 NX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar os linfonodos regionais e/ou justa-regionais.
 M - Metástases à Distância.
 MO - Sem evidência de metástases à distância.
 M1 - Evidência de metástases à distância
 MX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar a presença de metástases à distância.

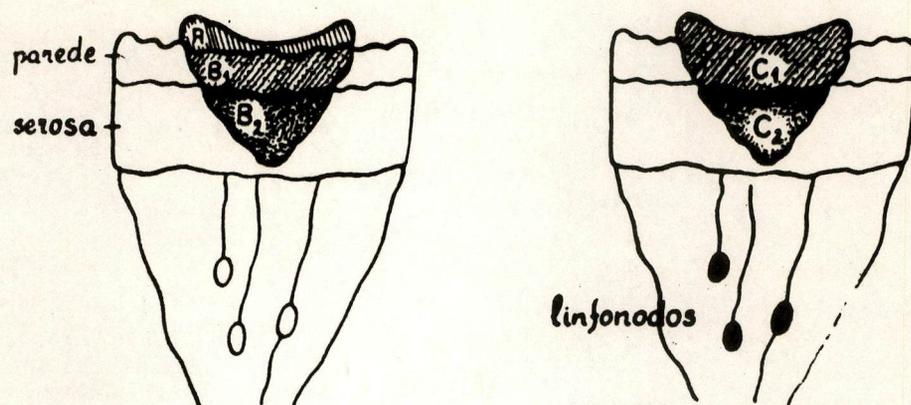
ESTADIAMENTO EM GRUPOS:

Estádio	Ia	- T1	- NO	-MO
Estádio	Ib	- T2	- NO	-MO
Estádio	II	- T3, T4	- NO	-MO
Estádio	III	- Qualquer T	- N1	-MO
Estádio	IV	- Qualquer T	- N4	-MO
		Qualquer T	- Qualquer N	-M1

SUMÁRIO

	C Ó L O N	E	R E T O
T1/pT1	Somente mucosa ou submucosa.		
T2/pT2	Músculo ou serosa.		
T3a/pT3a	Extensão às estruturas contíguas sem fístula.		
T3b/pT3b	Com fístula.		
T4/pT4	Extensão além das estruturas contíguas.		
N1	Regional.		
N4	Justa-Regional		

CLASSIFICAÇÃO DE DUKES (MODIFICADA) PARA CÔLON E RETO



- A = Não Há invasão
- B = Invasão da parede
- B₂ = Invasão da Serosa
- C₁ = B₁ Com metástases glanglionares
- C₂ = B₂ Com metástases glanglionares

CLASSIFICAÇÃO TNM PARA CAVIDADE ORAL

Classificada - 1973, confirmada - 1978.

REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO

A classificação aplica-se somente ao carcinoma.

É necessária a verificação histológica da doença.

Categoria T: Exame clínico e radiografia.

Categoria N: Exame clínico.

Categoria M: Exame clínico e radiografia.

LOCALIZAÇÕES E SUB-LOCALIZAÇÕES ANATÔMICAS

- 1 - Mucosa bucal
 - 1.1 - Superfícies mucosas superior e inferior dos lábios.
 - 1.2 - Superfície mucosa da bochecha.
 - 1.3 - Áreas retromolares.
 - 1.4 - Sulco buco-alveolar, superior e inferior.
- 2 - Alvéolo superior e gengiva.
- 3 - Alvéolo inferior e gengiva.
- 4 - Palato duro.
- 5 - Língua
 - 5.1 - Superfície dorsal e bordos laterais anterior às papilas caliciformes - (2/3 anteriores).
 - 5.2 - Superfície ventral.
- 6 - Assoalho da boca.

LINFONODOS REGIONAIS - Os linfonodos regionais são os cervicais.

TNM - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA PRÉ-TRATAMENTO

- T - Tumor Primário.
- Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ").
- T0 - Sem evidência de tumor primário
- T1 - Tumor de 2cm ou menos em sua maior dimensão.
- T2 - Tumor maior de 2cm, porém não mais de 4cm, em sua maior dimensão.
- T3 - Tumor de 4cm ou mais em sua maior dimensão.
- T4 - Tumor com extensão para osso, músculo, pele antro, pescoço, etc.
- TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.
- N - Linfonodos Regionais
- N0 - Sem evidência de envolvimento de linfonodo regional.
- N1 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais homolaterais móveis.
- N2 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais, contra ou bilaterais móveis.
- N3 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais fixos.
- NX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar os linfonodos regionais.
- M - Metástases à Distância
- M0 - Sem evidência de metástases à distância.
- M1 - Evidência de metástases à distância.
- MX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar a presença de metástases à distância.

ESTADIAMENTO EM GRUPOS

Estádio	I	-	T1	-	NO	-	MO
Estádio	II	-	T2	-	NO	-	MO
Estádio	III	-	T3	-	NO	-	MO
			T1, T2, T3	-	N1	-	MO
Estádio	IV	-	T4	-	NO, N1	-	MO
			Qualquer T	-	N2, N3	-	MO
			Qualquer T	-	Qualquer N	-	M1

SUMÁRIO

CAVIDADE ORAL	
T1	≤ 2cm
T2	> 2 - 4cm
T3	> 4cm
T4	Extensão para osso, músculo etc.
N1	Homolateral móvel.
N2	Contra ou bilateral móvel.
N3	Fixo.

CLASSIFICAÇÃO TNM PARA LARINGE

Classificada - 1972, Confirmada - 1978.

REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO

A classificação aplica-se somente ao carcinoma.

É necessária a verificação histológica da doença.

Os seguintes, são requisitos mínimos para avaliação das categorias T, N e M:

Categoria T: Exame clínico laringoscopia e radiografia.

Categoria N: Exame clínico.

Categoria M: Exame clínico e radiografia.

REGIÕES E LOCALIZAÇÕES ANATÔMICAS

1 - Supraglote

Epilaringe (incluindo zona marginal)

I - Superfície posterior da epiglote supra-hiõide (incluindo a ponta)

II - Prega ari-epiglótica

III- Aritenóide

Supraglote (excluindo epilaringe)

IV - Epiglote infra-hiõide

V - Falsas cordas (faixas ventriculares)

VI - Cavidades ventriculares

2 - Glote

I - Cordas vocais

II - Comissura anterior

III- Comissura posterior

3 - Subglote

LINFONODOS REGIONAIS - Os linfonodos regionais são os cervicais.

TNM - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA PRÉ-TRATAMENTO

T - Tumor Primário

Supraglote

Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ")

T0 - Sem evidência de tumor primário.

T1 - Tumor limitado à região, com mobilidade normal.

T1a - Tumor limitado à superfície laríngea da epiglote, ou prega ari-epiglótica, ou à cavidade ventricular, ou à falsa corda.

T1b - Tumor envolvendo a epiglote e estendendo-se às cavidades ventriculares, ou às falsas cordas.

T2 - Tumor limitado ao laringe, com extensão à localização ou localizações adjacentes, ou à glote, sem fixação.

T3 - Tumor limitado ao laringe, com fixação e/ou outra evidência de infiltração profunda.

T4 - Tumor com extensão direta além do laringe.

TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.

Glote

Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ")

T0 - Sem evidência de tumor primário.

T1 - Tumor limitado à região, com mobilidade normal

T1a - Tumor limitado a uma corda.

T1b - Tumor envolvendo ambas as cordas.

T2 - Tumor limitado ao laringe, com extensão às regiões supraglote-

- te ou subglote, com mobilidade normal ou alterada.
- T3 - Tumor limitado ao laringe, com fixação de uma ou ambas as cordas.
 - T4 - Tumor com extensão direta além do laringe.
 - TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.

Subglote

- Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ")
- T0 - Sem evidência de tumor primário.
- T1 - Tumor limitado à região
 - T1a - Tumor limitado a um lado da região.
 - T1b - Tumor com extensão a ambos os lados da região.
- T2 - Tumor limitado ao laringe, com extensão a uma ou ambas as cordas, com mobilidade normal ou alterada.
- T3 - Tumor limitado ao laringe, com fixação de uma ou ambas as cordas.
- T4 - Tumor com destruição de cartilagem e/ou extensão direta além do laringe.
- TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.

- N - Linfonodos Regionais
 - N0 - Sem evidência de envolvimento de linfonodo regional.
 - N1 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais, homolaterais móveis.
 - N2 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais contra ou bilaterais móveis.
 - N3 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais fixos.
 - NX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar os linfonodos regionais.

- M - Metástases à Distância
 - M0 - Sem evidência de metástases à distância
 - M1 - Evidência de metástases à distância
 - MX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar a presença de metástases à distância

ESTADIAMENTO EM GRUPOS

Estádio	I	- T1	- NO	- M0
Estádio	II	T2	- NO	- M0
Estádio	III	- T3	- NO	- M0
		T1, T2, T3	- N1	- M0
Estádio	IV	- T4	- NO, N1	- M0
		Qualquer T	- N2, N3	- M0
		Qualquer T	- Qualquer N	- M1

SUMÁRIO

L A R I N G E	
	Glote
T1	Limitado/móvel
	a. Uma corda
	b. Ambas as cordas
T2	Extensão à supra ou subglote/móvel
T3	Fixação de corda (s)
T4	Extensão além do laringe
	Supra e Subglote
T1	Limitado/móvel
T2	Extensão à glote/móvel
T3	Fixação de corda (s)
T4	Extensão além do laringe
	Todas Regiões
N1	Homolateral móvel
N2	Contra ou bilateral móvel
N3	Fixo

CLASSIFICAÇÃO TNM PARA OROFARINGE, NASOFARINGE, HIPOFARINGE.

Classificadas - 1978.

As Classificações das três regiões faríngeas publicadas em 1962, foram alteradas.

REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO

A classificação aplica-se somente ao carcinoma.

É necessária a verificação histológica da doença.

Os seguintes são os requisitos mínimos para avaliação das categorias T, N e M:

Categoria T: Exame clínico, endoscopia e radiografia.

Categoria N: Exame clínico.

Categoria M: Exame clínico e radiografia.

REGIÕES ANATÔMICAS, LOCALIZAÇÕES E SUB-LOCALIZAÇÕES

OROFARINGE

O orofaringe estende-se do nível da junção dos palatos duro e mole ao nível do assoalho da valécula.

- 1 - Parede anterior (área glosso-epiglótica)
 - I - Língua posterior às papilas calciformes (base da língua ou terço posterior)
 - II - Valécula
 - III - Superfície anterior da epiglote (lingual)
- 2 - Parede lateral
 - I - Amígdalas
 - II - Fossa amigdaliana e pilares faciais
 - III - Sulco glosso-amigdaliano
- 3 - Parede posterior
- 4 - Parede superior
 - I - Superfície inferior do palato mole
 - II - Úvula

NASOFARINGE

- 1 - Parede postero-superior: estendendo-se do nível da junção dos palatos duro e mole à base do crânio
- 2 - Parede lateral: incluindo a fosseta de Rosenmüller
- 3 - Parede inferior: consiste na superfície superior do palato mole

NOTA - As margens dos orifícios das coanas, incluindo a margem posterior do septo nasal, estão incluídas na fossa nasal.

HIPOFARINGE

- 1 - Junção faringo-esofágico (área pós-cricóide). Estende-se do nível das cartilagens aritenóides e pregas de conexão, à borda inferior da cartilagem cricóide.
- 2 - Seios piriformes. Estende-se da prega faringo-epiglótica à extremidade superior do esôfago. Lateralmente, é limitado pela cartilagem tireóide e medialmente pela superfície da prega ari-epiglótica, e as cartilagens aritenóide e cricóide.
- 3 - Parede posterior da faringe. Estende-se do nível do assoalho da valécula ao nível da junção crico-aritenóideas.

LINFONODOS REGIONAIS - Os linfonodos regionais são os cervicais.

TNM CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA PRÉ-TRATAMENTO

T - Tumor Primário

OROFARINGE

Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ")

T0 - Sem evidência do tumor primário.

T1 - Tumor de 2cm ou menos em sua maior dimensão

T2 - Tumor maior de 2cm, porém não mais de 4cm, em sua maior dimensão.

T3 - Tumor maior de 4cm em sua maior dimensão

T4 - Tumor com extensão para osso, músculo, pele, antro, pescoço etc.

TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.

NASOFARINGE

Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ").

T0 - Sem evidência de tumor primário.

T1 - Tumor limitado a uma região (incluindo tumor identificado de biópsia positiva)

T2 - Tumor envolvendo duas localizações.

T3 - Tumor com extensão à cavidade nasal e/ou orofaringe.

T4 - Tumor com extensão à base do crânio e/ou envolvendo nervos cranianos.

TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.

HIPOFARINGE

Tis - Carcinoma pré-invasivo (carcinoma "in situ").

T0 - Sem evidência do tumor primário.

T1 - Tumor limitado a uma localização.

T2 - Tumor com extensão a uma localização ou região adjacente, sem fixação do hemilaringe.

T3 - Tumor com extensão a uma localização ou região adjacente, com fixação do hemilaringe.

T4 - Tumor com extensão para osso, cartilagem ou tecidos moles.

TX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar o tumor primário.

N - Linfonodos Regionais

N0 - Sem evidência de envolvimento de linfonodo regional.

N1 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais homolaterais móveis.

N2 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais contra ou bilaterais móveis.

N3 - Evidência de envolvimento de linfonodos regionais fixos.

NX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar os linfonodos regionais.

M - Metástases à Distância

M0 - Sem evidência de metástases à distância.

M1 - Evidência de metástases à distância.

MX - Impossibilidade de preenchimento dos requisitos mínimos para avaliar a presença de metástases à distância.

ESTADIAMENTO EM GRUPOS

Estádio	I	- T1	- NO	- MO
Estádio	II	- T2	- NO	- MO
Estádio	III	- T3	- NO	- MO
		T1, T2, T3	- N1	- MO
Estádio	IV	- T4	- NO, N1	- MO
		Qualquer T	- N2, N3	- MO
		Qualquer T	- Qualquer N	- M1

SUMÁRIO

F A R I N G E	
T	Orofaringe
T1	△ 2cm
T2	▽ 2 - 4cm
T3	▽ 4cm
T4	Extensão para osso, músculo, etc.
	Nasofaringe
T1	Uma localização/+biópsia.
T2	Duas localizações.
T3	Extensão para região nasal/orofaringe.
T4	Extensão para cérebro/envolvimento nervos cranianos.
	Hipofaringe
T1	Uma localização.
T2	Extensão para uma localização ou região adjacente sem fixação do laringe.
T3	Com fixação do laringe.
T4	Extensão para osso/pescoço etc.
	Todas regiões
N1	Homolateral móvel.
N2	Contra ou bilateral móvel.
N3	Fixo.

SUBSÍDIOS ACERCA DAS DROGAS UTILIZADAS NO PROCANCER 2.

ENDUXAN, METHOTREXATE, FLUOROURACIL, ONCOVIN, BLENOXANE,
ADRIPLASTINA, CISPLATINUM, MITOMICINA.

INFORMAÇÕES SOBRE AS DROGAS UTILIZADAS NOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

CTX (CICLOFOSFAMIDA) - ENDUXAN - é um agente alquilante polifuncional, não cicloespecífico. Sua toxicidade primária dose-limitante é a granulocitopenia. O efeito mielossupressivo máximo ocorre aproximadamente 10 a 12 dias após a injeção venosa, podendo haver rápida recuperação posterior. Náuseas e vômitos são comuns apesar de não serem, usualmente, limitantes de dose. Na administração venosa, como os nossos esquemas indicam, raramente se observa cistite hemorrágica, a qual pode ser melhor evitada com uma hidratação adequada. Outros efeitos observados são a alopecia, a oligospermia e azoospermia, de caráter reversíveis.

Apresentação e Administração: - frascos contendo 200 ou 1000mg de ciclofosfamida sob a forma de um pó branco que deve ser dissolvido em soro glicosado a 5%. Após colocação do solvente, o frasco deve ser agitado com vigor para que todos os cristais se dissolvam. A droga não deve ser exposta à temperatura acima de 32°C, e, uma vez preparada, a solução deve ser utilizada dentro de 3 horas.

Nestes Protocolos deve ser administrada por via endovenosa, em aproximadamente 300ml de soro glicosado a 5%.

MTX (METHOTREXATE) - METHOTREXATE - é um anti-metabólico, específico da fase S. As mucosas oral e gastrointestinal são muito sensíveis aos efeitos tóxicos da droga e a estomatite figura entre os efeitos colaterais dose-limitantes mais frequentes. A alopecia é menos frequente. Administrado em doses muito altas ou intensivamente por longos períodos pode ser hepatotóxico causando eventual hepatite crônica e cirrose. Pode produzir fibrose pulmonar, complicação no entanto, de baixa ocorrência. Os efeitos tóxicos com doses altas podem ser prevenidos com o uso de ácido folínico (Leucovorin).

Apresentação e Administração: - frascos de 50mg, contendo um pó amarelo para reconstituição com água destilada, soro fisiológico ou soro glicosado a 5%. Pode ser administrado por via venosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal ou sob a forma oral em comprimidos de 2,5mg.

FU (FLUOROURACIL) - FLUOROURACIL - é um anti-metabólico que interfere na formação do ácido tímídico, precursor do DNA. A toxicidade mielossupressora da droga é relativamente moderada, sendo relatados como principais efeitos colaterais anorexia, náuseas e vômitos, diarreia que ocorre com mais frequência que nas drogas anteriores, e mucosi

te. Sinais dermatológicos como alopecia, hiperpigmentação e erupção cutânea podem ocorrer.

Apresentação e Administração: - ampolas de 250mg para administração por via intravenosa ou flaconetes de 250mg para administração oral. Neste Protocolo é utilizada por injeção intravenosa rápida (pulso). Pode ser guardado à temperatura ambiente.

VCR (SULFATO DE VINCRISTINA) - ONCOVIN - é o sal de um alcalóide obtido de uma planta comum, a Pervinca (Vinca rósea), que pode causar uma parada da divisão mitótica. Seu principal efeito colateral é a neurotoxicidade, manifestada por dormência nas extremidades, ausência de reflexos tendinosos, perda do tonus muscular com "queda dos pés" e ptose palpebral, parestesias, dor abdominal, paresia intestinal (obstipação) e diplopia, todas constituindo toxicidades dose-limitantes que podem obrigar a suspensão da droga por longo tempo (às vezes meses).

Apresentação e Administração: - frasco de 1mg que é preparado com o diluente fornecido, para injeção intravenosa, exclusivamente, em vista de ser **extremamente esclerosante** para os tecidos conjuntivos. Uma vez reconstituída, a droga deve ser utilizada dentro de uma semana, guardada em ambiente refrigerado.

BLEO (BLEOMICINA) - BLENOXANE - é um antibiótico cicloespecífico. Em baixas concentrações inibe a divisão celular, em altas concentrações inibe a síntese do DNA. A droga não causa mielossupressão. Frequentemente pode apresentar uma reação tóxica imediata à administração, caracterizada por febre e calafrios. Outras toxicidades como náuseas, vômitos, alopecia e mudanças na pele (prurido, descamação, hiperpigmentação) são menos frequentes. A toxicidade mais frequente manifesta-se para o lado da mucosa do tubo digestivo (estomatite) sendo dose-dependente e, geralmente manifestando-se após dias de utilização diária da droga. É uma complicação que implica em suspensão temporária da droga (até extinção dos sinais de toxicidade). Um efeito tóxico, menos frequente, no entanto, muito mais grave, fatal, é a fibrose pulmonar, que geralmente se manifesta após 300mg de dose total. Deve-se utilizar a droga com cuidado em pneumopatas crônicos, sendo de grande auxílio a avaliação da capacidade vital respiratória prévia e no curso do tratamento. Ao aparecimento de manifestações como dispnéia, tosse seca, fibrose nas bases pulmonares - (ao RX de tórax) deve-se suspender imediatamente a droga e instituir terapêutica adequada.

Apresentação e Administração: - ampolas de 15mg para preparo com soro glicosado a 5%, água destilada ou soro fisiológico. Em nossos Protocolos deve ser utilizada por via endovenosa, há no entanto várias vias para administração: intra-arterial, infiltração local, intra-serosa etc... Uma vez reconstituída perde cerca de 10% de sua atividade em cada 2 semanas.

ADM (ADRIAMICINA) - ADRIBLASTINA - é um produto derivado de um anti-tibiótico com ação antitumoral, a Daunorubicina que, a sua semelhança, atua impedindo a síntese dos ácidos nucleicos. Os efeitos tóxicos incluem alopecia, a qual é reversível, náuseas e vômitos os quais se manifestam imediatamente após sua administração e que podem permanecer por dois ou três dias, febre e flebite. O extravasamento da droga pode provocar necrose local. Manifestações de toxicidade cardíaca são relatadas, mas geralmente ocorrem apenas em pacientes que recebem dose total acima de $450\text{mg}/\text{m}^2$. A mielossupressão pode ser severa, e manifesta seu pico máximo por volta da segunda semana de administração da droga. Após este período a medula geralmente se recupera com rapidez, permitindo nova injeção do medicamento a cada 3 semanas. Em vista da excreção hepática ser dominante, pacientes com disfunção deste órgão necessitam redução ou mesmo suspensão do tratamento. Como a excreção renal é mínima, uma função renal deficiente não constitui contra-indicação para o uso da ADM.

Apresentação e Administração: - frascos de 10 a 50mg contendo um pó vermelho. A droga é estável à temperatura ambiente por um tempo aproximado de 2 anos, e uma vez reconstituída, deve ser usada dentro de 2 horas. Deve ser usada com todos os cuidados para evitar o extravasamento nos tecidos. Aconselha-se pegar veia calibrosa com escalpe de calibre médio (nº 21), deixando correr livremente o soro glicosado a 5%, para certeza de boa permeabilidade. A seguir, sem manipular o braço do paciente coloca-se a droga já diluída, diretamente no frasco de 500ml do soro, deixando então correr livremente. Com estes cuidados tem-se conseguido reduzir a flebite nas veias utilizadas para injeção.

CDDP (CIS DIAMINO DICLORO PLATINUM) - PLATINOL - é o primeiro representante de uma nova série de compostos alquilantes com atividade antitumoral. Constituído por uma molécula de metal pesado (platina) ligada a dois radicais amino e duas moléculas de cloro.

Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas apresenta propriedade de inibição da síntese do DNA em menor grau que do RNA. Pode apresentar acentuada toxicidade renal com elevação sérica da uréia e creatinina nos primeiros 10 dias após seu uso. Ototoxicidade apreciável pode ocorrer para frequência alta (4.000 a 8.000Hz) quando se utilizam doses acima de $60\text{mg}/\text{m}^2$ que pode ser irreversível. Além destas, temos: náuseas e vômitos começando imediatamente ou até 5 dias após a administração. Hiperuricemia, distúrbios eletrolíticos, mielossupressão leve a moderada e reações de hipersensibilidade (em 3% dos pacientes) podem ser observadas.

Apresentação e Administração: - frasco escuro contendo 10mg de CDDP, 19mg de cloreto de sódio, 100mg de manitol e ácido hidrocloreídrico para ajuste de pH. A reconstituição é feita com 10ml de água esterilizada mantendo-se por 24 horas à temperatura ambiente e luminosidade normal. Deve ser armazenado à temperatura de 4 a 8°C em frasco intacto. Seu uso é intra-arterial, endovenoso ou intracavitário seguindo esquema próprio de administração.

MyC (MITOMICINA C) - MITOCIN - é um antibiótico formado por três grupamentos químicos com atividade antineoplásica e que se comporta como um alquilante. Os efeitos tóxicos predominantes são mielossupressão, mal estar geral e perda de peso. Em vista da excreção se dar por via principalmente glomerular, o bom funcionamento desse sistema deve ser observado para que sejam evitadas complicações renais. São descritos ainda toxicidade pulmonar (hemoptise, tosse, dispnéia), febre, anorexia, náuseas, vômitos e alopecia.

Apresentação e Administração: - frasco-ampola contendo 5mg de mitomicina e 20mg de maitol para uso exclusivamente venoso. Seu extravasamento pode causar extensa necrose dos tecidos atingidos.

O produto deve ser guardado à temperatura ambiente e protegido da luz. A solução pronta deve ser conservada no refrigerador, protegida da luz e usada dentro de 7 (sete) dias.

P R O C A N C E R 2

PADRONIZAÇÃO DE CONDUTAS DE TRATAMENTO
COM VISTAS A AVALIAÇÃO DE RESULTADOS

TRATAMENTO DO CÂNCER
LOCALMENTE AVANÇADO DA MAMA
(Estádio III - Inoperável)

PROTOCOLO Nº 001 M₁/80

	Pág.
1 - OBJETIVOS.....	25
2 - FUNDAMENTOS.....	25
3 - SELEÇÃO DE PACIENTES.....	25
4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE.....	26
5 - PLANO DE TRATAMENTO.....	27
6 - CONTROLE DE RESPOSTA.....	30

1 - OBJETIVOS

- 1.1 - Avaliar os tipos de respostas alcançadas com cada uma das duas formas combinadas de tratamento:
 - a - radioterapia + cirurgia + quimioterapia adjuvante.
 - b - quimioterapia + cirurgia + quimioterapia adjuvante.
- 1.2 - Determinar qual das duas formas de tratamento inicial (radioterapia ou quimioterapia) proporcionou melhores condições de operabilidade no câncer da mama localmente avançado.
- 1.3 - Comparar a qualidade da sobrevida durante o tratamento dos dois grupos de pacientes através da avaliação das toxicidades.
- 1.4 - Comparar o intervalo livre de doença e a sobrevida dos dois grupos tratados.

2 - FUNDAMENTOS

Enquanto os estádios I e II são tratados inicialmente pela cirurgia, determinadas formas do estágio III não apresentam condições cirúrgicas. Estas pacientes têm sido submetidas à radioterapia, visando uma regressão da doença que permita sua abordagem cirúrgica. Com o evento da quimioterapia ficou demonstrado, principalmente com a combinação de drogas, que esse método também determina regressão da doença, propiciando ao caso condições de operabilidade.

Neste grupo de pacientes, como a doente é virgem de tratamento e a doença não se estende além dos limites da mama e linfáticos regionais, a grande chance da paciente situa-se realmente na possibilidade de complementação, já que pelo volume da lesão não se espera erradicá-la com a radioterapia ou quimioterapia. Aqui, o objetivo é chegar à maior remissão em tempo mais curto, pois o tratamento complementar é que proporcionará intervalos livres mais duradouros. Baseando-se neste fato é que o esquema de quimioterapia preconizado utiliza a Adriamicina desde o início, sem preocupação de esgotar a dose máxima permitida, em busca de resultados mais imediatos.

3 - SELEÇÃO DE PACIENTES

- 3.1 - São elegíveis pacientes portadoras de câncer da mama estágio III sem tratamento prévio.
- 3.2 - São excluídos os estádios III:
 - 3.2.1 - Com linfonodos supra-claviculares metastáticos.
 - 3.2.2 - Com edema braquial.
 - 3.2.3 - No homem.
 - 3.2.4 - No ciclo grávido-puerperal.
 - 3.2.5 - Bilateral.
 - 3.2.6 - Sarcomas.
- 3.3 - São elegíveis pacientes com contagem absoluta de neutrófilos igual ou superior a $2\ 000/\text{mm}^3$ e contagem de plaquetas de $100\ 000/\text{mm}^3$ ou mais.
- 3.4 - São elegíveis pacientes com idade até 60 anos.
- 3.5 - Pacientes com eletrocardiograma anormal podem entrar no protocolo, mas devem ser rigorosamente acompanhadas. Pacientes com cardiopatia descompensada e doença miocárdica primária, são excluídas.

- 3.6 - São excluídas pacientes com evidência de outras neoplasias (exceto o carcinoma baso-celular), ou patologias im possibilitantes de suportar a sequência do tratamento.
- 3.7 - Somente são elegíveis pacientes com critério de performance graus 0, 1, 2 e 3 (Zubrod).
- 3.8 - A paciente e/ou seu responsável deverão ser orientados sobre o tratamento proposto e suas eventuais complicações.

4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE

É importante que se faça de maneira a mais completa possível. Deve ser feita investigação acurada e minuciosa, com anamnese detalhada e exame físico completo. Todos os dados devem ser registrados no Prontuário da paciente na Instituição e transcritos para a ficha de Protocolo todos aqueles essenciais ao esclarecimento do caso.

4.1 - Avaliação Inicial:

Consta dos exames feitos antes de iniciar o tratamento e compreende:

- 4.1.1 - Confirmação histológica da lesão.
 - 4.1.2 - Anamnese orientada, investigando sobre os sintomas iniciais, fatores predisponentes, o ritmo evolutivo do tumor e estado hormonal (pré ou pós menopausa) etc.
 - 4.1.3 - Exame físico minucioso com descrição detalhada dos parâmetros de avaliação da extensão da doença como:
 - volume da mama, aspecto da pele, diâmetro e fixação do tumor, características dos linfonodos regionais, etc.
 - 4.1.4 - Exames de laboratório: hemograma completo, glicose, uréia, creatinina e fosfatase alcalina. Se indicados, transaminases, bilirubinas, cálcio, ácido úrico e outros que se mostrarem necessários.
 - 4.1.5 - RX de tórax e do esqueleto.
 - 4.1.6 - Cintilografia hepática e do esqueleto quando necessárias, para excluir possibilidade de metástases.
- ##### 4.2 - Avaliação Durante o Tratamento Quimioterápico:
- 4.2.1 - Todos os pacientes serão examinados minuciosamente antes de cada tratamento (imediatamente antes) e farão contagem de leucócitos, plaquetas e determinação do volume globular, avaliando-se as toxicidades de cada droga utilizada e adaptando-se as doses.
 - 4.2.2 - As dimensões e características do tumor (s) devem ser anotadas antes de cada tratamento, assim como aquelas de todos os parâmetros de avaliação da doença.
 - 4.2.3 - Provas de funções hepática e renal serão realizadas de acordo com o caso, a cada curso.
 - 4.2.4 - Estudos radiológicos apropriados devem ser repetidos a cada 3 ciclos e sempre que se fizerem necessários.

5 - PLANO DE TRATAMENTO

As pacientes serão randomizadas de início, podendo cair em dois grupos de tratamento que se iniciam respectivamente por radioterapia ou quimioterapia como se seguem:

5.1 - Tratamento Radioterápico:

5.1.1 - Técnica usada: de FLETCHER - para irradiação das cadeias ganglionares periféricas e da mama.

5.1.2 - Início do tratamento: imediatamente após o diagnóstico.

5.1.3 - Tipo de irradiação: megavoltagem.

5.1.4 - Delimitação dos campos:

- Cadeias Ganglionares Periféricas:

a) Campo supra-clavicular e axilar - deve sofrer uma angulação de 15 graus para evitar irradiação da traquéia e esôfago.

- limite superior - borda inferior da cartilagem tireóide.

- limite inferior - 2º espaço intercostal.

- limite interno - 1cm além da linha médio-esternal, seguindo da altura da fúrcula à borda interna do esternocleido mastóideo homólogo.

- limite externo - incluir toda a axila.

b) Campo axilar posterior - utilizado para complementar a dose no meio da axila.

- limite superior - espinha da omoplata.

- limite inferior - ângulo da omoplata.

- limite interno - incluir o contorno do gradil costal e 1cm do parênquima pulmonar.

- limite externo - incluir axila.

c) Campo da mamária interna - em todas as pacientes com tumor dos quadrantes internos ou com distância entre os campos torácicos, maiores de 18cm.

- limite superior - campo supra-clavicular e axila.

- limite inferior - apêndice xifóide.

- limite interno - linha médio-esternal.

- limite externo - 5cm além da linha médio-esternal.

- Campos Tangentes para a Mama:

A mama e a parede torácica devem ser irradiadas com um par oposto tangencial, utilizando "bolus bags" durante a metade do tratamento nos casos de comprometimento cutâneo.

a) Campo tangencial superior -

- limite interno - linha médio-esternal.

- limite superior - com o campo supra-clavicular.

- limite inferior - incluir toda a mama com margem de 2cm do sulco infra-mamário.

b) Campo tangencial posterior -

- limite externo - linha médio-axilar.

- limite superior - com o campo supra-clavicular.

- limite inferior - incluir toda a mama com margem de 2cm além do sulco infra-mamário.

Quando a distância entre os campos for maior que 18cm deve-se acrescentar o campo da mamária interna.

5.1.5 - Dose - 5 000rads em 5 semanas na mama e nas cadeias ganglionares.

5.2.- Tratamento Quimioterápico:

5.2.1 - Esquema de Quimioterapia de Indução:
Fluorouracil - FU - 500mg/m² - IV - no 1º e 8º dia

Adriamicina - ADM - 50mg/m² - IV - no 1º dia.
Enduxan - CTX - 500mg/m² - IV - no 1º dia.

5.2.2 - O esquema deve ser repetido a cada 3 semanas, dependendo da tolerância hematológica, e as doses de cada curso subsequente devem ser ajustadas baseando-se nos graus de mielossupressão durante o curso anterior. Assim, ver tabela de ajuste de doses:

CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS	CONTAGEM DE PLAQUETAS	DOSE SEGUINTE
1 000 ou mais inferior a 1 000	50 000 ou mais inferior a 50 000	não modificar dose reduzir 1 nível de dose

NÍVEIS DE DOSES	DROGAS MIELOTÓXICAS		
	ADRIAMICINA	ENDUXAN	FLUOROURACIL
NÍVEL-2.....	30.....	300.....	300.....
NÍVEL-1.....	40.....	400.....	400.....
DOSE BÁSICA.....	50.....	500.....	500.....

5.2.3 - Após 4 cursos de quimioterapia (84 dias aproximadamente), a paciente deve ser avaliada quanto ao tipo de resposta alcançada (Ver esquema):

EM DOENÇA EM PROGRESSÃO - ver a possibilidade de radioterapia: se impossível, o caso está suspenso do protocolo. Se possível, irradiar e após, avaliar a possibilidade de cirurgia. Se inoperável, suspender o caso do protocolo. Se operável, manter apenas em observação pós-cirurgia.

EM DOENÇA ESTÁVEL - continuar o tratamento quimioterápico com FAC até progressão da doença ou até obter remissão. Neste caso avaliar a possibilidade de cirurgia. Se operável, operar e continuar com quimioterapia adjuvante. Se inoperável, suspender o caso do protocolo.

perável ver a possibilidade de radioterapia. Se impossível para radioterapia suspender do protocolo. Se possível, irradiar e ver novamente possibilidade de cirurgia. Sendo operável, operar e manter com quimioterapia adjuvante; sendo inoperável, suspender do protocolo.

EM REMISSÃO PARCIAL - avaliar a possibilidade de cirurgia. Se esta for possível, realizá-la de acordo com o protocolo, seguindo com quimioterapia adjuvante. Se inoperável manter Adriamicina até obtenção de resposta que permita a cirurgia e quimioterapia adjuvante ou ver possibilidade de radioterapia, conduzindo como em doença estável inoperável (ver esquema).

EM REMISSÃO COMPLETA - operar de acordo com protocolo e prosseguir com quimioterapia adjuvante.

5.3 - Tratamento Cirúrgico:

5.3.1 - Os casos tratados por radioterapia serão reavaliados para cirurgia que deverá ser realizada 6 a 8 semanas após o término do tratamento radioterápico.

5.3.2 - A avaliação da operabilidade será baseada no critério preconizado por Haagensen.

5.3.3 - O caso será, quando operável, submetido à mastectomia radical clássica.

5.3.4 - O estudo da peça operatória deverá conter as seguintes informações:

- Presença ou ausência de tumor residual na mama e axila

- Havendo tumor residual descrever:

Dimensões

Quadrantes comprometidos

Superfície

Índice de necrose

Grau de Infiltração

Êmbolos linfáticos

Êmbolos sanguíneos

Diferenciação

Invasão da pele

Invasão da aponevrose

Invasão do músculo

Invasão do gradil costal

Linfonodos axilares - nº total e nº de comprometidos:

- Terço inferior

- Terço médio

- Terço superior

Fusão de linfonodos comprometidos

Infiltração de tecido adiposo

- Avaliação histológica da imunidade:

Histiocitose sinusal

Celularidade das áreas paracorticais

Estado dos folículos linfáticos

Infiltração linfoplasmocitária do estroma tumoral.

5.4 - Quimioterapia Adjuvante:

- 5.4.1 - Início: logo que haja cicatrização da ferida operatória e controle das complicações que tiverem ocorrido durante a cirurgia.
- 5.4.2 - Esquema de Quimioterapia para Manutenção:
Enduxan - CTX = 500mg/m² - IV - no 1º dia.
Methotrexate - MTX = 50mg/m² - IV - no 1º e 8º dia.
Fluorouracil - FU = 500mg/m² - IV - no 1º e 8º dia.
- 5.4.3 - O esquema deve ser repetido a cada 3 semanas, (a partir do 8º dia) dependendo da tolerância hematológica, e as doses de cada curso subsequente devem ser ajustadas baseando-se nos graus de mielossupressão durante o curso anterior, de acordo com a tabela de ajuste de dose, página 28.
- 5.4.4 - A medicação quimioterápica adjuvante deve ser mantida por 2 anos, só devendo ser suspensa por interrupção do protocolo em caso de:
- toxicidade incontrolável.
- recidiva da doença ou metástases à distância.
- 5.4.5 - Nada mais propomos após interrupção do protocolo a fim de que o médico orientador do caso tenha liberdade de tentar outras formas de tratamento. É importante dizer, no entanto, que neste caso também se solicitam comunicados periódicos sobre o tratamento que está sendo realizado, respostas alcançadas e tempo de sobrevida.

6 - CONTROLE DE RESPOSTA

- 6.1 - Após seleção do paciente e de acordo com os critérios estabelecidos para tal, o pesquisador em cada instituição envia à Coordenação uma ficha de inclusão no estudo - FICHA Nº 1 que informa qual protocolo está sendo seguido, o diagnóstico anatômico e o histopatológico. Acompanha uma descrição bastante objetiva dos parâmetros de avaliação da doença (clínicos e laboratoriais) o estadiamento da lesão e a sequência de tratamento proposta. Com estes cuidados o caso DEU ENTRADA NO PROTOCOLO.
- 6.2 - As notificações subsequentes se farão a cada semestre, em data pré-fixada, quando o pesquisador enviará à Coordenação a FICHA Nº 2 de comunicação de resultados. Esta consta de: nova descrição dos parâmetros de avaliação da doença; os tratamentos realizados no período, suas respostas e complicações, e a situação atual da paciente. Serão dadas as seguintes informações:
- 6.2.1 - Quanto à Radioterapia:
- Tratamento realizado: doses, tempo.
- Tolerância ao tratamento.
- Resposta alcançada: doença estável (DE), remissão parcial (RP) > ou < 50%, remissão completa (RC) e doença progressiva (DP).
- 6.2.2 - Quanto à Quimioterapia de Indução:
- Tratamento realizado: drogas, doses, intervalos de curso.

- Tolerância ao tratamento.
 - Resposta alcançada: doença estável (DE), remissão parcial (RP) > ou < 50%, remissão completa (RC) e doença progressiva (DP).
- 6.2.3 - Quanto à Quimioterapia Adjuvante:
- Tratamento realizado: drogas, doses, intervalos de curso.
 - Tolerância ao tratamento.
 - Respostas: intervalo livre de doença, recidivas, metástases (locais de aparecimento e datas)
- 6.2.4 - Quanto à Cirurgia:
- Condições de operabilidade após a quimioterapia de indução ou radioterapia.
 - Tratamento realizado: tipo de cirurgia, complicações, etc.
 - Estudo anatomo-patológico da peça operatória.
- 6.2.5 - Em caso de óbito, informar data e causa mortis.

NOTA: Nos casos de suspensão do protocolo solicitamos o envio de comunicados periódicos sobre o tratamento que está sendo realizado, as respostas obtidas e o tempo de sobrevida.

NOTA: Sobre a randomização informamos que não forneceremos tabela para tal, bastando que cada instituição tenha uma relação como exemplificamos, em que os pacientes serão colocados por ordem de entrada no protocolo, frente a um número que indica para qual tratamento inicial foi sorteado.

Ex.: - tratamento nº 1 - radioterapia (prévia à cirurgia)
 tratamento nº 2 - quimioterapia (prévia à cirurgia)

Nº do Tratamento	Nº de Matrícula no Protocolo	Nome do Paciente	Data de:	
			Entrada no prot.	Saída do prot.
1	1	Amélia Alves		
2	2	Manoela dos Santos		
1	3	Jussara Silva		
2	4	Antônia de Moraes		
1	5	Valéria Ferreira		
2	6	Maria das Neves		
1	7	M ^a das Dores Silva		
2	8			
1	9			
2	10			
1	11			
2	12			
1	13			
2	14			
...	...			

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO COM F A C	AVALIAÇÃO DE RESPOSTA POS QUIMIOTERAPIA	TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	QUIMIOTERAPIA COM F A C	TRATAMENTO CIRÚRGICO	QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE COM C M F	SEGUIMENTO
F A C (4 CURSOS)	DP - doença em progressão	Impossível Rxt Rxt		Inoperável Operável		SUSPENSO DO PROTOCOLO CONTROLE
	DE - doença estável	Impossível Rxt Rxt	manter FAC	Operável Inoperável	Quimioterapia	SUSPENSO DO PROTOCOLO
	RP - remissão parcial		manter FAC	Operável Inoperável Operável Inoperável	Quimioterapia Quimioterapia	SUSPENSO DO PROTOCOLO
	RC - remissão completa	Impossível Rxt Rxt		Inoperável Operável	Quimioterapia	

**TRATAMENTO DO CÂNCER
AVANÇADO DA MAMA
(Estádio IV - Virgem de Tratamento ou Recidivado)**

PROTOCOLO Nº 002 M₂/80

	Pág.
1 - OBJETIVOS.....	34
2 - FUNDAMENTOS.....	34
3 - SELEÇÃO DE PACIENTES.....	34
4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE.....	35
5 - PLANO DE TRATAMENTO.....	36
6 - CONTROLE DE RESPOSTA	37

1 - OBJETIVOS

- 1.1 - Avaliar o grau de resposta alcançada neste grupo de pacientes utilizando uma composição de dois esquemas de quimioterapia: FAC + 5 Drogas.
- 1.2 - Conhecer a qualidade da sobrevida com o regime proposto.
- 1.3 - Conhecer o tempo de sobrevida do grupo.

2 - FUNDAMENTOS

A quimioterapia tem se tornado bastante eficaz no tratamento do câncer metastático da mama, especialmente combinações contendo Adriamicina, com a qual se descrevem remissões em torno de 70% das pacientes. O percentual de pacientes que vai à remissão completa, no entanto, é inferior a 20% e nem neste grupo se pode falar em cura. É do conhecimento de todos que pacientes tratadas com quimioterapia não mantêm os índices de remissão alcançados após interrupção do tratamento, a não ser que seja possível complementação através da cirurgia e ou radioterapia.

No grupo em questão, como geralmente os casos já são operados e/ou irradiados com recidiva, ou apresentam metástases para órgãos de difícil alcance (fígado, pulmões, pleura, ossos, etc) por estas armas, nova irradiação ou cirurgia é quase sempre impossível e eles ficam à mercê dos resultados alcançados com a quimioterapia e as pequenas manutenções de resposta que ela proporciona.

O plano de quimioterapia empregado neste estudo consiste do uso alternado de FAC e 5 Drogas, dois esquemas com resultados conhecidos, visando prolongar a utilização da Adriamicina.

3 - SELEÇÃO DE PACIENTES

- 3.1 - São elegíveis pacientes portadoras de câncer de mama estágio IV.
- 3.2 - São elegíveis pacientes com qualquer padrão ou extensão de recidiva, ou qualquer padrão ou extensão de doença metastática que surja em doente previamente tratada pela cirurgia, e ou radioterapia e ou hormonioterapia.
- 3.3 - São inelegíveis pacientes com extensão da doença para o sistema nervoso central.
- 3.4 - Somente são elegíveis pacientes com doença mensurável.
- 3.5 - Estado hematológico compatível com os tratamentos propostos: contagem absoluta de granulócitos igual ou superior a $2\ 000/\text{mm}^3$ e contagem de plaquetas de $100\ 000/\text{mm}^3$ ou mais.
- 3.6 - Não incluir pacientes tratadas previamente com as drogas propostas pelo protocolo.
- 3.7 - Pacientes com mais de 65 anos devem ser avaliadas cuidadosamente e as doses ajustadas desde o início, especialmente o Methotrexate e a Vincristina.
- 3.8 - São inelegíveis pacientes com outras neoplasias (exceto carcinoma baso-celular) ou patologias impossibilitantes de suportar a sequência do tratamento.

- 3.9 - A paciente e/ou seu responsável deverão ser orientados sobre o tratamento proposto e as eventuais complicações previstas.

4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE

É importante que se faça de maneira a mais completa possível. Deve ser feita investigação acurada e minuciosa, com anamnese detalhada e exame físico completo. Todos os dados devem ser registrados no Prontuário da paciente na Instituição e transcritos para a ficha do Protocolo todos aqueles essenciais ao esclarecimento do caso.

4.1 - Avaliação Inicial:

Consta dos exames feitos antes de iniciar o tratamento e compreende:

- 4.1.1 - Confirmação histológica da lesão.
- 4.1.2 - Anamnese orientada, investigando sobre os sintomas iniciais, fatores predisponentes, o ritmo evolutivo do tumor, tratamentos prévios com respectivos resultados, intervalo livre de doença e estado hormonal (pré ou pós menopausa) etc.
- 4.1.3 - Exame físico minucioso com descrição detalhada dos parâmetros de avaliação de extensão da doença como:
 - volume da mama, aspecto da pele, recidivas em plastrão, diâmetros e fixação do tumor, características dos linfonodos regionais e sinais e sintomas de metástases à distância etc.
- 4.1.4 - Exames de laboratório, hemograma completo com contagem de plaquetas, glicose, uréia, creatinina, fosfatase alcalina. Se indicados: dosagens de transaminases, bilirubinas, cálcio, ácido úrico e clearance da creatinina na urina de 24 Hs.
- 4.1.5 - RX de tórax e do esqueleto.
- 4.1.6 - Cintilografia hepática e do esqueleto se possível e quando indicadas.
- 4.1.7 - Laparoscopia e biópsia hepática quando indicadas.
- 4.1.8 - Biópsia de medula óssea quando possível.

4.2 - Avaliação Durante o Tratamento:

- 4.2.1 - Todas as pacientes serão examinadas minuciosamente antes de cada curso de quimioterapia e farão contagem de leucócitos, plaquetas e determinação do volume globular.
- 4.2.2 - As dimensões e características do tumor (s) devem ser anotadas antes de cada tratamento, assim como todos os parâmetros de avaliação da doença.
- 4.2.3 - Provas de funções hepática e renal serão realizadas de acordo com o caso.
- 4.2.4 - Náuseas e vômitos não constituem indicação para redução da dose, devendo o tratamento ser sintomático.
- 4.2.5 - Estudos radiológicos apropriados devem ser repetidos de acordo com o caso e sempre que necessário para avaliar a modificação dos parâmetros.

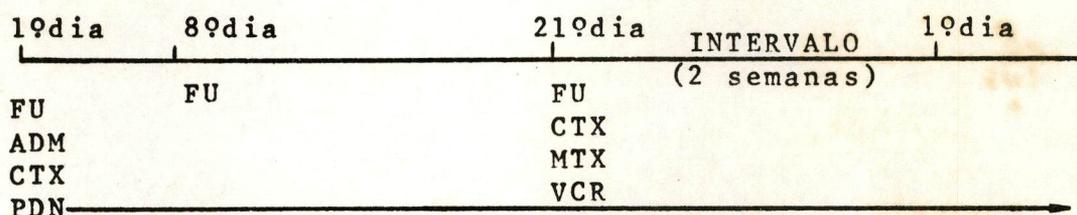
5 - PLANO DE TRATAMENTO

Em todas as pacientes o tratamento se inicia por um esquema de quimioterapia constituído pela associação de dois esquemas clássicos, o FAC e as 5 Drogas (originalmente COOPER, modificado por Dr Moacyr Santos Silva), já utilizadas na primeira fase do estudo do PROCANCER 2

5.1 - Esquema de Quimioterapia - FAC + 5 Drogas

Fluorouracil - FU = $500\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - no 1º, 8º e 21º dia.
 Adriamicina - ADM = $50\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - no 1º dia.
 Enduxan - CTX = $500\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - no 1º e 21º dia.
 Methotrexate - MTX = $40\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - no 21º dia
 Oncovin - VCR = $1\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - no 21º dia (dose máxima
 2mg/dia)
 Prednisona - PDN = $15\text{mg}/\text{m}^2$ - VO - diariamente

5.2 - Gráfico



5.3 - O esquema deve ser repetido a cada 2 semanas, dependendo da tolerância hematológica, e as doses de cada curso subsequente devem ser ajustadas baseando-se nos graus de mielossupressão máxima durante o curso anterior. Assim, ver tabela de ajuste de doses:

CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS	CONTAGEM DE PLAQUETAS	DOSE SEGUINTE
1 000 ou mais	50 000 ou mais	não modificar dose
inferior a 1 000	inferior a 50 000	reduzir 1 nível de dose

NÍVEIS DE DOSES	DROGAS MIELOTÓXICAS		
	ADRIAMICINA	ENDUXAN	FLUOROURACIL
NÍVEL -2.....	30.....	300.....	300
NÍVEL -1.....	40.....	400.....	400
DOSE BÁSICA.....	50.....	500.....	500

5.4 - Após 2 cursos de quimioterapia (70 dias aproximadamente), a paciente deve ser reavaliada com vistas à manutenção ou não do esquema. Este foi o tempo determinado para considerá-la resistente ou não ao esquema. Em caso de doença estável ou qualquer grau de remissão, o esquema

deve ser mantido enquanto estas situações permanecerem. Se a doença é considerada em evolução o caso é suspenso do protocolo. Se há resposta, o esquema é mantido até esgotar a dose de ADM ou até que haja doença em evolução.

NOTA: Após esgotar a dose de ADM ($450\text{mg}/\text{m}^2$) o tratamento pode ser mantido com as outras drogas até doença em evolução. Neste momento o protocolo não mais limita o tratamento para que o médico tenha liberdade de tentar outras formas terapêuticas, quer através de quimioterapia ou hormonioterapia, ou apenas pelo controle de sintomas. É no entanto importante dizer que neste caso também se solicitam comunicados periódicos sobre o tratamento que está sendo realizado, respostas e tipo de sobrevida alcançada.

6 - CONTROLE DE RESPOSTA

- 6.1 - Após seleção da paciente e de acordo com os critérios estabelecidos para tal, o pesquisador em cada instituição envia à Coordenação de Protocolos a ficha de inclusão no estudo - FICHA Nº 1 que informa qual protocolo está sendo seguido, o diagnóstico anatômico e o histopatológico. Acompanha uma descrição bastante objetiva dos parâmetros de avaliação da doença (clínicos e laboratoriais), o estadiamento da lesão e o tratamento proposto. Com estes cuidados o caso DEU ENTRADA NO PROTOCOLO.
- 6.2 - As notificações subsequentes se farão a cada semestre e em data pré-fixada, quando o pesquisador enviará à Coordenação a FICHA Nº 2 de comunicação de resultados. Esta consta de: nova descrição dos parâmetros de avaliação da doença; os tratamentos realizados no período, suas respostas e complicações; e a situação atual do paciente. Serão dadas as seguintes informações:
 - 6.2.1 - Tratamento realizado: drogas, doses, intervalos de curso.
 - 6.2.2 - Tolerância ao tratamento.
 - 6.2.3 - Respostas: doença estável (DE), remissão parcial (RP) $>$ ou $<$ 50%, remissão completa (RC), doença progressiva (DP) (descrever o tipo de recidiva e ou metástases), óbito (causa mortis)

CÂNCER AVANÇADO DE MAMA
(Estádio IV ou recidivado pós cirurgia
e ou Radioterapia)

QUIMIOTERAPIA
(esquema único)

(2 cursos)

REAVALIAR

DOENÇA ESTÁVEL
REMISSÃO PARCIAL
REMISSÃO COMPLETA

MANter
QUIMIOTERAPIA

DOENÇA EM
EVOLUÇÃO

SUSPENDER
DO
PROTOCOLO

TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE
C Ó L O N
(Estádios I_b, II e III (UICC) ou Dukes B e C)

PROTOCOLO Nº 003 C/80

	Pág.
1 - OBJETIVOS.....	40
2 - FUNDAMENTOS.....	40
3 - SELEÇÃO DE PACIENTES.....	40
4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE.....	40
5 - PLANO DE TRATAMENTO.....	41
6 - CONTROLE DE RESPOSTA.....	42

1 - OBJETIVOS

- 1.1 - Conhecer o tipo de resposta obtida com a forma combinada de tratamento (cirurgia + quimioterapia).
- 1.2 - Comparar os dados relativos a intervalo livre de doença e tempo de sobrevida dos pacientes tratados com cirurgia isolada, com os dados análogos dos dois grupos submetidos a cada um dos esquemas de quimioterapia adjuvante propostos.
- 1.3 - Mediante os resultados obtidos, julgar se o benefício alcançado é compensatório, face ao acréscimo de toxicidade provocado pela quimioterapia adjuvante.

2 - FUNDAMENTOS

O índice de cura com a cirurgia isolada nos estádios Dukes A e B é bastante elevado. Para Dukes A, 5 anos de sobrevida são encontrados em mais de 95% dos casos. Para Dukes B estes índices caem para 65% e no estádio Dukes C o intervalo livre de doença médio, é de apenas 16 semanas, enquanto a média de 5 anos é de somente 30%. Assim, a tentativa de uma terapêutica adjuvante justifica-se nos dois últimos estádios, visando alargar o intervalo livre de doença.

3 - SELEÇÃO DE PACIENTES

- 3.1 - Pacientes portadores de adenocarcinomas.
- 3.2 - Pacientes com idade inferior a 70 anos.
- 3.3 - Lesão estadiada como Estádios I_b, II e III (conforme TNM) ou Dukes B e C (classificação^b de Dukes).
- 3.4 - Casos virgens de tratamento. Cirurgias de descompressão como sigmoidostomia, cecostomia, ileostomia, transversostomia, etc em pacientes com obstrução intestinal e tratamentos clínicos para melhora do estado geral são necessários, e não invalidam a participação no grupo.
- 3.5 - Condições mínimas de estado geral, de acordo com critério de Zubrod: igual ou em melhores condições que o grau 3 de Zubrod.
- 3.6 - Sem evidência de outras neoplasias (exceto o carcinoma baso-celular) ou patologias impossibilitantes de suportar a sequência do tratamento.

4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Deve ser feita investigação acurada e minuciosa, com anamnese detalhada e exame físico completo. Todos os dados devem ser registrados no Prontuário do paciente na Instituição e transcritos para a ficha do Protocolo todos aqueles essenciais ao esclarecimento do caso.

4.1 - Avaliação Prévia

Consta dos exames feitos antes do início do tratamento e compreende:

- 4.1.1 - Anamnese orientada, investigando os sintomas iniciais da doença, assim como os fatores predisponentes, hábitos de vida e antecedentes patológicos.

- 4.1.2 - Exame físico minucioso com descrição detalhada de todos os sinais da doença como:
 - presença de massa abdominal e suas características.
 - descrição de cadeias linfáticas etc.
 - 4.1.3 - Exames de laboratório: hemograma, glicose, creatinina, ácido úrico, fosfatase alcalina, proteinograma, transaminases, elementos anormais e sedimentos urinários, parasitológico de fezes.
 - 4.1.4 - Exames radiológicos: RX de tórax em PA e perfil, clister opaco, urografia excretora.
 - 4.1.5 - Exame proctológico com endoscopia: retossigmoidoscopia ou colonoscopia, quando possível.
 - 4.1.6 - Dosagem do antígeno carcino-embriônico quando possível.
- 4.2 - Avaliação Durante o Tratamento:
- Ao início de cada curso de quimioterapia.
- 4.2.1 - Exame físico minucioso para detecção de qualquer sinal de recidiva ou expansão da doença.
 - 4.2.2 - Hemograma completo, uréia, creatinina, fosfatase alcalina.
 - 4.2.3 - RX de tórax a cada 3 meses, ou quando se fizer necessário.
 - 4.2.4 - Análise detalhada dos sinais de toxicidade decorrentes do tratamento (leucopenia, depressão da série vermelha, alterações gastrintestinais, etc).
 - 4.2.5 - Dosagem do antígeno carcino-embriônico a cada 3 meses, ou quando se fizer necessário.

5 - PLANO DE TRATAMENTO

- 5.1 - Cirurgias Propostas:
- Hemicolectomia direita
 - Hemicolectomia esquerda

Requisitos mínimos:

- 5.1.1 - inventário da cavidade abdominal.
- 5.1.2 - avaliação macroscópica da extensão do tumor para auxiliar no estadiamento (Dukes ou TNM).
- 5.1.3 - ligadura prévia dos pedículos vasculares.
- 5.1.4 - laqueadura do cólon acima e abaixo do tumor.
- 5.1.5 - proteção do tumor com compressas.
- 5.1.6 - cirurgia em monobloco centrípeta.
- 5.1.7 - ressecção do grande epíplon.
- 5.1.8 - linfadenectomia para-aórtica e pélvica nos tumores de cólon esquerdo quando as cadeias linfáticas regionais estiverem comprometidas.
- 5.1.9 - estudo da peça operatória:
 - fotografia da peça.
 - determinação do tipo histológico.
 - estudo dos linfonodos.
 - estadiamento (Dukes ou TNM).

5.2 - Tratamento Adjuvante:

5.2.1 - Início - se possível 15 dias após a cirurgia ou quando houver cicatrização da ferida operatória e controle de complicações que ocorrerem.

5.2.2 - Esquema de Tratamento - são propostos 2 esquemas de tratamento opcionais, a saber:

- Esquema nº 1 - Fluorouracil isolado:
 - Fluorouracil - $600\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 7 dias, durante 3 meses, a seguir,
 - Fluorouracil - $600\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 14 dias, durante 6 meses.
 - Fluorouracil - $600\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 21 dias, durante 15 meses.

- Esquema nº 2 - F A M (modificado):
 - FU - $600\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - a cada 7 dias.
 - ADM - $30\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - a cada 28 dias.
 - My-C - $10\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - a cada 56 dias.

NOTA:- os intervalos de Fluorouracil deverão ser ajustados da mesma maneira que para o esquema nº 1.

-a cada 7 dias durante os 3 primeiros meses.

-a cada 14 dias durante os 6 meses seguintes.

-a cada 21 dias durante os últimos 15 meses.

- após utilização da dose útil de ADM ($450\text{mg}/\text{m}^2$) esta deve ser suspensa, continuando-se a administrar as outras duas drogas até completar 2 anos.

5.2.3 - A medicação quimioterápica adjuvante está programada para manter-se durante 2 anos, só devendo ser suspensa em caso de:

- toxicidade inaceitável.
- recidiva da doença ou metástases à distância.

6 - CONTROLE DE RESPOSTA

6.1 - Após seleção do paciente de acordo com os critérios estabelecidos para tal, e realizada a cirurgia proposta pelo protocolo, o pesquisador em cada instituição envia à Coordenação a ficha de inclusão no estudo, FICHA Nº 1, que informa qual protocolo está sendo seguido, o diagnóstico anatômico e o histopatológico. Consta da mesma uma descrição da cirurgia realizada, do estudo da peça operatória, do estadiamento da lesão e o esquema de quimioterapia proposto para tratamento adjuvante. Com este procedimento o caso DEU ENTRADA NO ESTUDO.

6.2 - As notificações subsequentes se farão a cada semestre e em data pré-fixada, quando o pesquisador enviará à Coordenação a FICHA Nº 2 de comunicação de resultados. Esta consta de: nova descrição dos parâmetros de avaliação da doença, os tratamentos realizados no período; suas respostas e complicações; e a situação atual do paci-

ente. Serão dadas as seguintes informações sobre as res-
postas ao tratamento.

6.2.1 - Após Cirurgia:

REMISSÃO COMPLETA (RC) - quando, ao inventário da cavidade abdominal, não permanecer doença após o ato cirúrgico e ao exame anátomo-patológico, os limites cirúrgicos se mostrarem livres de comprometimento tumoral.

REMISSÃO PARCIAL (RP) - quando o inventário da cavidade abdominal mostrar que permaneceu doença residual ou que ao exame anátomo-patológico os limites cirúrgicos mostravam-se comprometidos.

6.2.2 - Durante Quimioterapia Adjuvante:

- Sem evidência de doença em evolução: quando não houver sinais de recidiva da doença ou metástases à distância ou seja, enquanto o paciente permanecer sem evidência de doença.
- Doença progressiva (DP): qualquer evidência de recidiva da lesão ou metástases.

ADENOCARCINOMA DE CÓLON
(TNM - UICC: Estádios I_b, II e III)

CIRURGIA

QUIMIOTERAPIA
ADJUVANTE

Esquema 1

F U isolado

(opcional)

Esquema 2

FU + ADM + My-C

TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE
R E T O
(Estádios I_b, II e III (UICC))

PROTOCOLO Nº 004 R/80

	Pág.
1 - OBJETIVOS.....	46
2 - FUNDAMENTOS.....	46
3 - SELEÇÃO DE PACIENTES.....	46
4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE.....	46
5 - PLANO DE TRATAMENTO.....	47
6 - CONTROLE DE RESPOSTA.....	49

1 - OBJETIVOS

- 1.1 - Conhecer o tipo de resposta obtida com as formas combinadas de tratamento (cirurgia + quimioterapia adjuvante e radioterapia + cirurgia + quimioterapia adjuvante).
- 1.2 - Comparar os dados relativos a intervalo livre de doença e tempo de sobrevivência dos pacientes tratados com cirurgia isolada com os dados análogos dos dois grupos submetidos a cada um dos esquemas de quimioterapia adjuvante.
- 1.3 - Mediante os resultados obtidos, julgar se o benefício alcançado é compensatório, face ao acréscimo de toxicidade provocado pela associação da radioterapia e quimioterapia.

2 - FUNDAMENTOS

A radioterapia pré-operatória vem elevando os índices de sobrevivência dos casos tratados em relação àqueles em que só foi feita cirurgia, sendo esta a razão pela qual num dos grupos de pacientes, apesar dos possíveis efeitos desagradáveis da irradiação sobre os órgãos pélvicos, esta modalidade de tratamento é aconselhada.

A utilização da quimioterapia adjuvante visa o controle de metástases à distância não pouco frequentes nesta patologia. Nos últimos anos, a quimioterapia utilizada no tratamento da doença avançada, tem mostrado que o Fluorouracil usado como droga isolada tem se apresentado útil, em 15 a 20% dos casos. Muitas associações de drogas tem sido tentadas desde então e atualmente a associação de Fluorouracil + Adriamicina + Mitomicina tem se mostrado superior ao Fluorouracil isolado.

3 - SELEÇÃO DE PACIENTES

- 3.1 - Pacientes portadores de adenocarcinomas (diagnóstico de biópsia por saca-bocado).
- 3.2 - Pacientes com idade inferior a 70 anos.
- 3.3 - Lesão estadiada como I_b, II e III (TNM - UICC).
- 3.4 - Casos virgens de tratamento. Cirurgias de descompressão como colostomia (sigmóide alta), fora dos campos a serem irradiados e tratamento de apoio visando melhorar o estado clínico antes do tratamento proposto, são necessários e não invalidam a participação no programa.
- 3.5 - Condições mínimas de estado geral, de acordo com critério de Zubrod: igual ou em melhores condições que o grau 3 de Zubrod.
- 3.6 - Sem evidência de outras neoplasias (exceto o carcinoma baso-celular), ou patologias impossibilitantes de suportar a sequência de tratamentos.

4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Deve ser feita investigação acurada e minuciosa, com anamnese detalhada e exame físico completo. Todos os dados devem ser registrados no Prontuário do paciente na Instituição e transcritos para a ficha de Protocolo todos aqueles essenciais ao esclarecimento do caso.

4.1 - Avaliação Prévia:

Consta dos exames feitos antes do início do tratamento e compreende:

- 4.1.1 - Anamnese orientada, investigando os sintomas iniciais da doença, assim como os fatores predisponentes, hábitos de vida e antecedentes patológicos.
- 4.1.2 - Exame físico minucioso com descrição detalhada de todos os sinais da doença como:
 - presença e características de massas tumorais no reto e ou abdominais.
 - descrição de cadeias linfáticas de drenagem, visando o estadiamento da lesão.
- 4.1.3 - Exames de laboratório: hemograma, glicose, creatinina, ácido úrico, fosfatase alcalina, proteinograma, transaminases, elementos anormais e sedimentos urinários, parasitológicos de fezes.
- 4.1.4 - Exames radiológicos: RX de tórax em PA e perfil, e clister opaco salvo contra-indicações.
- 4.1.5 - Exame proctológico com endoscopia e biópsia.
- 4.1.6 - Dosagem do antígeno carcino-embriônico quando possível.

4.2 - Avaliação Durante o Tratamento:

- 4.2.1 - Exame físico minucioso para detecção de qualquer sinal de recidiva da doença.
- 4.2.2 - Hemograma completo, uréia, creatinina, fosfatase alcalina.
- 4.2.3 - RX de tórax a cada 3 meses, ou quando se fizer necessário.
- 4.2.4 - Análise detalhada dos sinais de toxicidade decorrentes do tratamento (leucopenia, depressão da série vermelha, alterações gastrintestinais, etc)
- 4.2.5 - Dosagem do antígeno carcino-embriônico a cada 3 meses, ou quando se fizer necessário.

5 - PLANO DE TRATAMENTO

A escolha do primeiro tratamento é opcional entre radioterapia seguida de cirurgia ou cirurgia exclusiva (em ambos os casos é feita quimioterapia adjuvante).

5.1 - Radioterapia Prévia à Cirurgia:

- 5.1.1 - Delimitação dos campos:
 - Superiormente: borda da terceira vértebra lombar.
 - Inferiormente: incluindo o períneo.
 - Lateralmente: 2cm para fora da linha íleo pec_tínea.
- 5.1.2 - Dose:
 - 4 000rads em 4 semanas com megavoltagem, em campos paralelos opostos anterior e posterior.

5.2 - Cirurgia:

- 5.2.1 - Será realizada como primeiro tratamento ou 4 a 6 semanas após o término da radioterapia.
- 5.2.2 - Avaliação prévia ao tratamento cirúrgico: clínica-laboratorial, radiografia do tórax em PA e perfil, urografia excretora, exame proctológico com endoscopia e biópsia.
- 5.2.3 - Requisitos mínimos no ato operatório:
- inventário da cavidade abdominal.
 - ligadura dos pedículos vasculares do reto-sigmoide.
 - linfadenectomia para-aórtica e pélvica quando houver linfonodos comprometidos no exame de congelação.
 - associação de pan-histerectomia aos itens anteriores, na mulher, com ressecção da parede posterior da vagina, nos tumores circulares ou da parede anterior do reto.
 - ressecção ampla da pele peri-anal.
 - ressecção ampla dos elevadores do ânus.
 - estudo da peça operatória - fotografia - descrição dos níveis de invasão, estudo dos linfonodos das cadeias linfáticas comprometidas.
- 5.2.4 - No homem - amputação abdomino-perineal (operação de Milles).
- 5.2.5 - Na mulher - esvaziamento pélvico posterior, com ressecção da parede posterior da vagina, nos casos de tumores da parede anterior e circular. Milles clássico nos demais casos.

5.3 - Quimioterapia Adjuvante:

- 5.3.1 - Início - quando houver cicatrização da ferida operatória e controle das complicações que ocorrerem.
- 5.3.2 - Esquema de Tratamento - são propostos 2 esquemas de tratamento opcionais, a saber:
- Esquema nº 1 - Fluorouracil isolado.
Fluorouracil - 600mg/m² a cada 7 dias, durante 3 meses, a seguir,
Fluorouracil - 600mg/m² a cada 14 dias, durante 6 meses.
Fluorouracil - 600mg/m² a cada 21 dias, durante 15 meses.
 - Esquema nº 2 - F A M (modificado).
FU - 500mg/m² - IV - a cada 7 dias.
ADM - 30mg/m² - IV - a cada 28 dias.
My-C - 10mg/m² - IV - a cada 56 dias.

NOTA:- os intervalos do Fluorouracil deverão ser ajustados da mesma maneira que para o esquema nº 1.

-a cada 7 dias durante os 3 primeiros meses.

-a cada 14 dias durante os 6 primeiros meses.

- a cada 21 dias durante os últimos 15 meses.

- após utilização da dose total de ADM (450 mg/m²) esta deve ser suspensa, continuando-se a administrar as outras duas drogas até completar 2 anos.

- 5.3.3 - A medicação quimioterápica adjuvante está programada para manter-se durante 2 anos, só devendo ser suspensa em caso de:
- toxicidade inaceitável.
 - recidiva da doença ou metástases à distância.

6 - CONTROLE DE RESPOSTA

6.1 - Após seleção do paciente e de acordo com os critérios estabelecidos para tal, o pesquisador em cada instituição envia à Coordenação a ficha de inclusão no estudo, FICHA Nº 1 que informa qual protocolo está sendo seguido, o diagnóstico anatômico e o histopatológico. Acompanha uma descrição bastante objetiva dos parâmetros de avaliação da doença (clínicos e laboratoriais) o estadiamento da lesão e a sequência de tratamento proposta. Com estes cuidados o caso DEU ENTRADA NO PROTOCOLO.

6.2 - As notificações subsequentes se farão a cada semestre e em data pré-fixada, quando o pesquisador enviará à Coordenação a FICHA Nº 2 de comunicação de resultados. Esta consta de: nova descrição dos parâmetros de avaliação da doença; os tratamentos realizados no período; suas respostas e complicações, e a situação atual do paciente. Serão dadas as seguintes informações sobre as respostas ao tratamento:

6.2.1 - Após Cirurgia:

REMISSÃO COMPLETA (RC) - quando, ao inventário da cavidade abdominal, não permanecer doença após o ato cirúrgico e ao exame anátomo-patológico os limites da peça operatória mostrarem-se livres de comprometimento tumoral.

REMISSÃO PARCIAL (RP) - quando o inventário da cavidade abdominal mostrar que permaneceu doença residual, ou quando ao exame anátomo-patológico, os limites da peça operatória mostrarem-se comprometidos.

6.2.2 - Após Radioterapia:

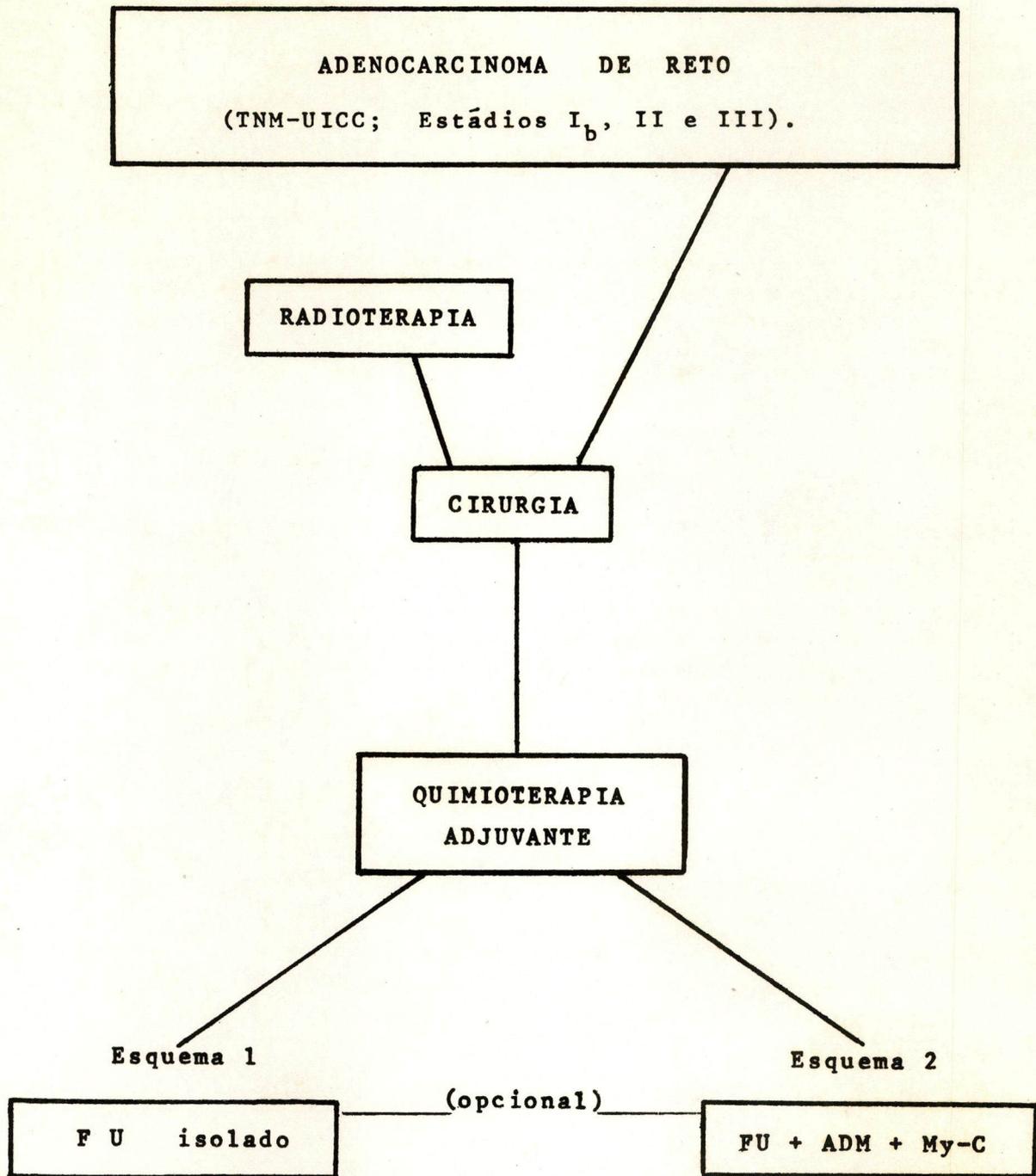
REMISSÃO COMPLETA (RC) - quando não houver sinais de doença ao toque retal.

DOENÇA RESIDUAL - quando houver sinais de doença ao toque retal ou adenomegalias.

6.2.3 - Durante Quimioterapia Adjuvante:

- Sem evidência de doença em evolução - quando não houver sinais de recidivas da doença ou metástases à distância, ou seja, enquanto o paciente permanecer sem evidência de doença.

- Doença progressiva - qualquer evidência de recidiva da lesão ou metástases.



**TRATAMENTO DOS TUMORES MALIGNOS
DE CABEÇA E PESCOÇO
(Carcinoma Epidermóide - Estádios III e IV)**

PROTOCOLO Nº 005 CP/80

	Pág.
1 - OBJETIVOS.....	52
2 - FUNDAMENTOS.....	52
3 - SELEÇÃO DE PACIENTES.....	53
4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE.....	53
5 - PLANO DE TRATAMENTO.....	54
6 - CONTROLE DE RESPOSTA.....	57

1 - OBJETIVOS

- 1.1 - Conhecer o tipo de resposta obtida com as formas combinadas de tratamento (quimioterapia + cirurgia + radioterapia + quimioterapia adjuvante).
- 1.2 - Conhecer o tipo de resposta obtida com os dois esquemas de quimioterapia propostos para tratamento inicial.
- 1.3 - Determinar se a administração de quimioterapia de início, pode converter pacientes inoperáveis em operáveis.
- 1.4 - Determinar se a longo prazo o intervalo livre de doença foi aumentado ou não com as formas combinadas de tratamento.
- 1.5 - Determinar os efeitos histopatológicos da quimioterapia nos tumores de Cabeça e Pescoço.
- 1.6 - Determinar a toxicidade e efeitos colaterais das duas formas combinadas de tratamento.
- 1.7 - Avaliar o tempo de sobrevida.
- 1.8 - Concluir sobre a eficácia do tratamento considerando o intervalo livre de doença, o acréscimo ou não de toxicidade e o tempo de sobrevida.

2 - FUNDAMENTOS

Nos últimos anos não se tem conseguido resultados significativos no prolongamento da sobrevida nos estágios finais do carcinoma epidermóide de Cabeça e Pescoço, apesar do aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas com a radicalidade que a cada dia elas mais permitem, assim como dos avanços das técnicas de irradiação. Por esta razão, as formas combinadas de tratamento com a contribuição da quimioterapia, vem sendo gradativamente mais exploradas. Desde o advento do uso do Methotrexate isolado nos tumores de Cabeça e Pescoço, que pelo estudo de Livingston e Carter mostrou índice de remissão em torno de 44%, várias drogas tem se mostrado, em menor grau, úteis no tratamento desses tumores, enquanto apenas os esquemas com combinações de drogas atingem resultados semelhantes ou levemente superiores. Paralelamente, vem-se observando que os resultados com drogas isoladas e esquemas combinados são menos favoráveis após radioterapia e recidivas cirúrgicas, justificando o uso da quimioterapia como tratamento inicial.

Há cerca de 4 anos, dois hospitais do Rio de Janeiro, o Instituto Nacional de Câncer e o Hospital de Oncologia do INAMPS, vêm utilizando uma combinação de Vincristina, Ciclofosfamida, Methotrexate e Bleomicina. Este esquema já utilizado na primeira fase do estudo do PROCANCER 2, tem mostrado resultados superiores àqueles conseguidos com o Methotrexate isolado, e com toxicidade bastante tolerável. Observou-se no entanto, que devido ao fato de o esquema utilizar uma droga dose-limitante como é o caso da Bleomicina, tem emprego limitado, alcançando remissões que dificilmente são mantidas com as drogas disponíveis. Assim, é de extrema importância a continuidade do tratamento com cirurgia e ou radioterapia buscando resultados mais definitivos.

A substituição opcional da Ciclofosfamida por Cisplatinum é uma tentativa de melhorar ainda mais os resultados e testar

comparativamente os dois esquemas. Estudos recentes tem mostrado que o Cisplatinum quando dado em doses elevadas e intermitentemente mostra índices de remissão superiores aos do Methotrexate isolado, mesmo pós-radioterapia e quimioterapia prévia. Da mesma forma que as drogas precedentes, é utilizado por tempo limitado.

OBS.: Sua colocação em forma opcional se prende ao fato de que a maioria das instituições não dispõem da droga.

3 - SELEÇÃO DE PACIENTES

O paciente para tratamento nesse grupo de estudos deve preencher os seguintes requisitos:

- 3.1 - Diagnóstico de carcinoma epidermóide de Cabeça e Pescoço incluindo linfoepitelioma. Excluir lábio e tumores de pele.
- 3.2 - Lesão mensurável estadiada como estádios III e IV, segundo TNM revisado em 1978 (ver manual de instruções), exceto padrões de metástases além do loco-regional.
- 3.3 - Casos operáveis ou não, passíveis ou não de radioterapia, virgens de tratamento especializado (cirurgia ou radioterapia ou quimioterapia).
- 3.4 - Tempo provável de sobrevida de mais de 8 semanas.
- 3.5 - Estado hematológico compatível com os tratamentos propostos: contagem absoluta de granulócitos igual ou superior a $2\ 000/\text{mm}^3$ e contagem de plaquetas de $100\ 000/\text{mm}^3$ ou mais.
- 3.6 - Função renal e hepática compatíveis com o uso de drogas tóxicas a esses sistemas (creatinina sérica inferior a $1,5\text{mg}\%$).
- 3.7 - Condições mínimas de estado geral, de acordo com critério de Zubrod: igual ou em melhores condições que o grau 3 (ver manual de instruções).
- 3.8 - Pacientes com idade inferior a 70 anos.
- 3.9 - Sem evidência de outras neoplasias (exceto carcinoma baso-celular) ou patologias impossibilitantes de suportar a sequência de tratamento.
- 3.10 - O paciente e/ou seu responsável deverão ser orientados sobre o tratamento proposto e as eventuais complicações.

4 - AVALIAÇÃO DO PACIENTE

É importante que se faça de maneira a mais completa possível. Deve ser feita investigação acurada e minuciosa, com anamnese detalhada e exame físico completo. Todos os dados devem ser registrados no Prontuário do paciente na Instituição e transcritos para a ficha do Protocolo todos aqueles essenciais ao esclarecimento do caso.

4.1 - Avaliação Inicial:

Consta dos exames feitos antes do início do tratamento e compreende:

- 4.1.1 - Confirmação histológica da lesão.

- 4.1.2 - Anamnese orientada, investigando os sintomas iniciais da doença, assim como fatores predisponentes, hábitos de vida e antecedentes patológicos.
 - 4.1.3 - Exame físico minucioso com descrição detalhada dos parâmetros de avaliação da extensão da doença como:
 - aspectos da lesão primária: tamanho, bordo, base, consistência, coloração, exsudato.
 - descrição de cadeias de linfonodos: localização, níveis, tamanho, fixação, consistência, características da pele suprajacente, etc.
 - 4.1.4 - Exames de laboratório: hemograma completo, glicose, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, transaminases e clearance da creatinina se necessário.
 - 4.1.5 - RX de tórax em PA e perfil e dos seios da face e mandíbula quando indicados.
 - 4.1.6 - Avaliação da capacidade vital respiratória sempre que possível (visando a toxicidade pulmonar pela Bleomicina).
 - 4.1.7 - Documentação fotográfica da lesão quando possível.
- 4.2 - Avaliação Durante o Tratamento:
- Ao início de cada curso de quimioterapia.
- 4.2.1 - Exame físico minucioso com descrição detalhada das modificações ocorridas nos parâmetros de avaliação da doença.
 - 4.2.2 - Hemograma completo, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, transaminases.
 - 4.2.3 - R do tórax a cada mês enquanto estiver sendo administrada a Bleomicina.
R de seios da face e da mandíbula quando indicados, enfatizando as modificações ocorridas durante o tratamento.
 - 4.2.4 - Análise detalhada dos sinais de toxicidade decorrentes do tratamento (leucopenia, depressão da série vermelha, estomatite, etc.)
 - 4.2.5 - Avaliação da capacidade vital respiratória após cada curso.

5 - PLANO DE TRATAMENTO

- 5.1 - Todos os pacientes com carcinoma epidermóide de Cabeça e Pescoço excluindo lábio e lesões da pele, classificados como estádios III e IV, são qualificados como operáveis e inoperáveis, sendo importante notificar o tipo de cirurgia indicada nesta ocasião.
- 5.2 - O tratamento se fará, para qualquer grupo, iniciando por quimioterapia, num total de 3 cursos, seguidos de reavaliação com vistas à cirurgia, radioterapia e quimioterapia adjuvante. Durante a cirurgia é imprescindível a análise por congelação das bordas da peça cirúrgica, visando o comprometimento ou não das margens. É importante assinalar esta conduta, que é básica, já que a ressecção incompleta pós-operatória implicará em modificações do esquema terapêutico pós-operatório.

5.3 - São propostos dois esquemas de quimioterapia de indução cuja escolha será feita pelo pesquisador, não sendo exigida randomização. A razão desta não exigência, se prende ao fato de um dos esquemas utilizar o Cisplatino, droga nem sempre disponível.

5.3.1 - Quimioterapia de Indução:

Esquema Nº 1: CTX + MTX + VCR + BLEO

CTX = Enduxan - $400\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - no 1º e 10º dia de cada curso

MTX = Methotrexate - $15\text{mg}/\text{m}^2$ - IV ou IM - no 1º e no 10º dia de cada curso.

BLEO = Bleomoxane - 5mg (dose dia) - IV em 500ml de soro glicosado, correndo durante 3 horas, do 1º ao 10º dia de cada curso.

VCR = Vincristina - 2mg (dose dia) - IV - no 18º dia

BLEO = Bleomoxane - 30mg (dose dia) - IV em 500ml de soro glicosado, correndo durante 3 horas, tendo início 6 horas após a VCR.

Esquema Nº 2: CDDP + MTX + VCR + BLEO

CDDP = Cisplatino - $80\text{mg}/\text{m}^2$ - IV - no 1º dia de cada curso

MTX = Methotrexate - $15\text{mg}/\text{m}^2$ - IV ou IM - no 1º e 10º dia de cada curso.

BLEO = Bleomoxane - 5mg (dose dia) - IV - em 500ml de soro glicosado, correndo durante 3 horas, do 1º ao 10º dia de cada curso.

VCR = Vincristina - 2mg (dose dia) - IV - no 18º dia

BLEO = Bleomoxane - 30mg (dose dia) - IV - em 500ml de soro glicosado, correndo durante 3 horas, tendo início 6 horas após a VCR.

Cuidados na administração do CDDP neste estudo:

1 - Soro glicofisiológico - 1 000ml - IV - correr durante 2 horas antes de iniciar o CDDP.

2 - Manitol (20%) - IV - correr 50ml, 15 minutos antes do CDDP.

Manitol (20%) - IV - correr os 200ml restantes em concomitância com o CDDP, mantendo durante 4 horas.

3 - CDDP - $80\text{mg}/\text{m}^2$ - em 1 000ml de soro glicofisiológico + KCL - 30mEq - IV - correr em 2 horas.

NOTAS: - A dose de Bleomicina no 18º dia do 2º curso será reduzida para 15mg em ambos os esquemas.

- No 3º curso de quimioterapia não se faz aplicação das drogas do 18º dia.

- Cada curso será repetido 1 semana após o 18º dia, ou seja, no 25º dia do curso.

5.4 - Após cada curso, e depois de terminados os 3 cursos de quimioterapia de indução, o paciente deve ser reavaliado pelo cirurgião e determinado o grau de resposta como se segue:

- remissão completa.....operável
- remissão completa.....inoperável
(quando pelo local da lesão não há indicação de cirurgia)
- remissão parcial.....operável
- remissão parcial ou
doença estável.....inoperável
- doença em evolução.....operável
- doença em evolução.....inoperável

5.5 - Os pacientes em remissão completa serão operados e reclassificados de acordo com os achados anátomo-patológicos, quanto à presença ou não de doença residual na peça operatória. Se não for encontrada doença residual na peça, a remissão completa é considerada VERDADEIRA e a complementação será feita apenas por 6 cursos de quimioterapia de manutenção. No grupo em que foi encontrada doença residual na peça, a remissão completa é considerada FALSA, e a conduta a seguir vai diferir se os limites cirúrgicos estavam livres ou não de comprometimento neoplásico. Em caso de limites livres, propõem-se radioterapia seguida de quimioterapia de manutenção - 6 cursos.

Se os limites cirúrgicos estiverem comprometidos, propõem-se da mesma forma radioterapia, mas a quimioterapia de manutenção deve prolongar-se por 1 ano.

5.6 - Os casos que forem clinicamente à remissão completa, mas pela localização da lesão ou por outras intercorrências não têm indicação de cirurgia, irão à radioterapia, seguindo-se 6 cursos de quimioterapia adjuvante.

5.7 - Os casos que apenas atingiram remissão parcial, mas têm condições cirúrgicas serão operados e reavaliados de acordo com o achado anátomo-patológico, podendo ter-se duas opções: ou a lesão foi totalmente ressecada não ficando doença nos limites da peça operatória, ou ficou doença residual nos limites da peça. Em ambos os casos a programação complementar consta de radioterapia e quimioterapia de manutenção por mais 1 ano.

5.8 - Nos casos considerados em remissão parcial ou doença estável inoperáveis, a reavaliação se faz quanto a possibilidade ou não de radioterapia. Quando o tratamento radioterápico estiver indicado e houver remissão completa, a quimioterapia de manutenção é proposta para ser realizada durante 1 ano. Se a remissão foi incompleta, permanecendo doença em atividade, novamente deve ser avaliada a possibilidade de cirurgia. Se operável, independente do achado quanto aos limites cirúrgicos, a quimioterapia de manutenção deve prolongar-se até que a doença passe a evoluir ou por tempo limitado de 1 ano. Se inoperável a quimioterapia com o esquema de manutenção deve ser mantida até doença em evolução.

Se não for possível o tratamento radioterápico, a quimioterapia de manutenção pode ser instituída até progressão da doença.

5.9 - Se a doença evoluir durante os 3 cursos de quimioterapia, avalia-se a possibilidade de radioterapia. Após irradiados, os casos que entrarem em remissão completa farão quimioterapia de manutenção durante 1 ano. Aqueles que tiverem remissão incompleta farão quimioterapia até progressão da doença.

Os casos em que não houver resposta, assim como aqueles em que foi impossível fazer radioterapia em vista da extensão da doença, serão suspensos do Protocolo.

5.10 - Se após os 3 cursos de quimioterapia a doença mostra-se em evolução, mas ainda há possibilidade de cirurgia, o caso é suspenso do protocolo e tratado de acordo com a indicação cirúrgica.

5.11 - O esquema proposto para manutenção é único:

CTX + MTX + VCR + ADM

CTX = Enduxan - $400\text{mg}/\text{m}^2$
MTX = Methotrexate - $30\text{mg}/\text{m}^2$
VCR = Vincristina - 1mg
ADM = Adriamicina - $30\text{mg}/\text{m}^2$

Todas as drogas serão administradas por via intravenosa e no 1º dia do curso.

Os cursos serão repetidos a cada 28 dias.

Quando a dose total de Adriamicina atingir $500\text{mg}/\text{m}^2$ a droga deve ser suspensa e as doses de Enduxan e Methotrexate aumentadas para:

CTX - $600\text{mg}/\text{m}^2$
MTX - $50\text{mg}/\text{m}^2$
VCR - 1mg

5.12 - Comentários sobre Cirurgia:

Por ocasião da avaliação inicial o paciente deverá ter, quando possível, a lesão demarcada com azul de toluidina ou desenhada em gráficos, a fim de acompanhar-se a modificação dos parâmetros de avaliação da doença e ao final do tratamento quimioterápico manter a lembrança dos limites da extensão da lesão pré-tratamento.

Este cuidado é necessário, pois a cirurgia deve abranger os limites da lesão inicial, mesmo em casos de resposta completa. O ato cirúrgico deverá sempre ser acompanhado por biópsia per-operatória, visando margens livres de doença.

Em casos de lesão de alto risco com pescoço negativo é admissível o esvaziamento cervical modificado (supra-omóhióideo), bem como em casos de linfonodos medianos e submentonianos. Nos demais casos o esvaziamento cervical será radical.

6 - CONTROLE DE RESPOSTA

6.1 - Após seleção do paciente e de acordo com os critérios estabelecidos para tal, o pesquisador em cada instituição envia à Coordenação uma ficha de inclusão no estudo - FICHA Nº 1 que informa qual protocolo está sendo seguido,

o diagnóstico anatômico e o histopatológico. Faz parte da mesma uma descrição bastante objetiva dos parâmetros de avaliação da doença (clínicos e laboratoriais) o estadiamento da lesão e a sequência de tratamento proposta. Com estes cuidados o caso DEU ENTRADA NO PROTOCOLO.

6.2 - As notificações subsequentes se farão a cada semestre e em data pré-fixada, quando o pesquisador enviará a Coordenação a FICHA Nº 2 de comunicação de resultados. Esta consta de: nova descrição dos parâmetros de avaliação da doença; tratamentos realizados no período; suas respostas e complicações; e a situação atual do paciente. Serão dadas as seguintes informações:

6.2.1 - Quanto à Radioterapia:

- Tratamento realizado: doses, tempo.
- Tolerância ao tratamento.
- Resposta alcançada: doença estável (DE), remissão parcial (RP) \geq ou \leq 50%, remissão completa (RC) e doença progressiva (DP).

6.2.1 - Quanto à Quimioterapia de Indução:

- Tratamento realizado: drogas, doses, intervalos de curso.
- Tolerância ao tratamento.
- Resposta alcançada: doença estável (DE), remissão parcial (RP) \geq ou \leq 50%, remissão completa (RC) e doença progressiva (DP).

6.2.3 - Quanto à Quimioterapia Adjuvante:

- Tratamento realizado: drogas, doses, intervalos de curso.
- Tolerância ao tratamento.
- Respostas: intervalo livre de doença, recidivas, metástases (locais de aparecimento e datas).

6.2.4 - Quanto à Cirurgia:

- Condições de operabilidade após a quimioterapia de indução ou radioterapia.
- Tratamento realizado: tipo de cirurgia, complicações, etc
- Estudo anatomo-patológico da peça operatória.

6.2.5 - Em caso de óbito, informar data e causa mortis.

NOTA: Nos casos de suspensão do protocolo solicitamos o envio de comunicados periódicos sobre o tratamento que está sendo realizado, as respostas obtidas e o tempo de sobrevivência.

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO	AVALIAÇÃO DE RESPOSTA PÓS QUIMIOTERAPIA (avaliação clínica)	TRATAMENTO CIRÚRGICO	AVALIAÇÃO DA PEÇA OPERATÓRIA	TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	QUIMIOTERAPIA DE MANUTENÇÃO	SUSPENSO DO PROTOCOLO	
QUIMIOTERAPIA 3 cursos	Remissão Completa Operável	Cirurgia	REMISSÃO COMPLETA VERDADEIRA sem doença residual na peça operatória.		6 cursos		
			FALSA REMISSÃO COMPLETA (doença em atividade na peça operatória.) LIMITES CIRÚRGICOS LIVRES	Rxt	6 cursos		
			FALSA REMISSÃO COMPLETA (doença em atividade na peça operatória.) LIMITES CIRÚRGICOS COMPROMETIDOS	Rxt	durante 1 ano		
	Remissão Completa Inoperável			Rxt	6 cursos		
	Remissão Parcial Operável	Cirurgia	REMISSÃO PARCIAL toda a lesão foi ressecada	Rxt	durante 1 ano		
			REMISSÃO PARCIAL a lesão não foi totalmente ressecada				
	Remissão Parcial ou Doença Estável Inoperável			(impossível radioterapia)	Quimioterapia até progressão da doença		
				REMISSÃO COMPLETA	Rxt	durante 1 ano	
				DOENÇA RESIDUAL		Quimioterapia até progressão da doença	
			(inoperável)			durante 1 ano ou até progressão da doença	
			Cirurgia				
	Doença em Evolução Inoperável				(impossível radioterapia)		SUSPENSO
				Rxt			
			REMISSÃO INCOMPLETA		até progressão da doença.		
			REMISSÃO COMPLETA		durante 1 ano		
			SEM RESPOSTA			SUSPENSO	
Doença em Evolução Operável						SUSPENSO	

616.9
S6
PRO
MEM