
Elevação do Número Absoluto de Eosinófilos sanguíneos após Quimioterapia Antineoplásica, Provável Relação com Melhor Resposta Terapêutica (*)

Gilson L. Delgado (1)
José Octávio H. R. Ferreira (2)
Rodolfo P. Machado de Araújo (1)
José Ramos Jr. (3)

INTRODUÇÃO

A observação da eosinofilia no sangue periférico de pacientes portadores de tumores sólidos malignos é muito pouco comentada na literatura, e, da observação de que existe aumento do número absoluto de eosinófilos após quimioterapia antineoplásica (Qt-an) citam-se somente a camptotecina sódica (2) e a estreptozotocina (6) como capazes de induzir ao fenômeno.

A observação clínico-terapêutica da frequência de eosinofilia com a Qt-an, e tentando fornecer novos dados às funções ainda pouco conhecidas dos eosinófilos, motivaram este estudo retrospectivo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 52 pacientes adultos portadores de tumores sólidos malignos, e sem antecedentes alérgicos ou de verminoses nos exames protoparasitológicos de fezes. Nenhum paciente encontrava-se sob uso terapêutico de corticosteróides ou de outras drogas que alterassem o número absoluto de eosinófilos (1). Também, nenhum era portador de infecção em atividade.

Foram distribuídos em 4 grupos cuja sistemática pode ser observada no Quadro n.º 1, conforme condições que determinem ou não eosinofilias (1).

O Quadro n.º 2 mostra a distribuição numérica das características dos pacientes observados.

O Grupo I consta de pacientes que tiveram um intervalo mínimo de 1 mês entre

a radioterapia e o início da poliquimioterapia antineoplásica.

Os exames hematológicos foram realizados antes e após o primeiro ciclo poliquimioterápico, e os números absolutos de eosinófilos considerados para análise. A segunda contagem era realizada 10 a 15 dias após o último dia do ciclo.

Foi considerado eosinofilia o valor absoluto acima de 240 eosinófilos por mm³ no sangue venoso periférico.

A duração da resposta foi calculada a partir do início da Qt-an. Além da resposta objetiva, foi considerada uma forma subjetiva de avaliação ("resposta adequada"), e que correspondeu à observação da melhora da sintomatologia e do estado geral do paciente, além da classe de resposta do tumor, primário e/ou suas metástases, e que envolve, também, o conceito de remissão subjetiva.

(*) Trabalho realizado na Disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas - P.U.C.S.P., R. Cláudio Manoel da Costa 259, 18100, Sorocaba, S. Paulo.

(1) Médicos, Auxiliares de Ensino;

(2) Acadêmico sextanista, estagiário.

(3) Professor Titular.

QUADRO 1
CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS

GRUPO	Nº PACIENTES	CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS
I	12	Pacientes que receberam radioterapia prévia à Qt-an.
II	15	Pacientes que apresentaram ou apresentam invasão de serosa.
III	6	Pacientes com carcinomas broncogênicos.
IV	19	Pacientes portadores de outros tumores sólidos e não enquadrados nos grupos acima.
Total	= 52	

Foi considerado como "remissão total" o desaparecimento completo da lesão primária e de suas metástases, se existentes. Uma "remissão parcial" correspondeu a uma diminuição maior que 25% do volume tumoral inicial.

O "fracasso" foi a ausência de resposta terapêutica.

Foram considerados "sem evidência de doença" os pacientes tratados com qualquer modalidade terapêutica anterior à quimioterapia atual, e que, por período maior que 6 meses, não apresentaram sinais de recidiva neoplásica.

Os pacientes que não se enquadraram dentro destes parâmetros foram excluídos.

RESULTADOS

A variação do número de eosinófilos antes e após a Qt-an nos diferentes grupos, e a classe de resposta terapêutica observada, pode ser vista na Tabela n.º 1. A incidência de eosinofilia antes da Qt-an, excluída a do grupo I, foi de 46,6% (grupo II), 50% (grupo III) e 52,6% (grupo IV).

Uma análise da significância da elevação do número de eosinófilos após a Qt-an, foi realizada pelo teste de Wilcoxon (12) (χ^2 crítico = 5.99). Os valores de χ^2 encontrados: grupo I = 4.5; grupo II = 17.92*; grupo III = 5.86; grupo IV = 6.03*.

Uma correlação entre a elevação do número de eosinófilos após a Qt-an e a classe de resposta ao tratamento foi realizada.

Foram consideradas 2 classes de evolução: "favorável", que englobou as remissões completas e os "sem evidência de doença", e, "desfavorável", consideradas as remissões parciais e os fracassos.

Essas classes de evolução foram comparadas com a elevação ou não do número de eosinófilos após a Qt-an. Para $p \leq 0.05$, os valores de p encontrados foram: grupo I = 0.016*; grupo II = 0.003*; grupo III = não analisável; grupo IV = 0.188.

Em resumo, uma significativa elevação do número absoluto de eosinófilos no sangue periférico após a Qt-an pode ser observada em todos os tumores sólidos não broncogênicos e naqueles que não sofreram radioterapia prévia.

No que se refere à correlação entre elevação do número de eosinófilos e a melhor classe de responsividade terapêutica, houve positividade no grupo de tumores sólidos com invasão de serosa.

A análise do grupo I (com radioterapia prévia) demonstra que quando há aumento dos eosinófilos após a Qt-an, há, aparentemente, melhor responsividade terapêutica, embora possa ser considerada casual a elevação desse número após a Qt-an.

A correlação entre a elevação do número de eosinófilos e a "resposta adequada" (remissão subjetiva) dos pacientes não foi significativa nos 4 grupos.

Uma correlação entre o número máximo de eosinófilos e a melhor responsividade não foi obtida.

QUADRO Nº 2 — Características dos pacientes classificados quanto à idade, sexo, cor e tipos histológicos de cada grupo. A combinação de quimioterápicos utilizada encontra-se em correspondência com o número de pacientes que foram submetidos à Qt—an remissiva (R) ou "Preventiva" (P).

GRUPO	IDADE MÉDIA (*) (variação)	SEXO (**)	COR (+)	TIPOS HISTOLÓGICOS (§)	QUIMIOTERÁPICOS (§§)
I	56,5 (42-77)	M = 7 F = 5	B = 11 A = 1	CEC cabeça e pescoço = 7 AdenoCa mama = 2 Leiomiossarcoma retroperitônio = 1 AdenoCa reto = 1 Ca papilífero ovário = 1	Mtx+Bleo (7 R) CFM+VCR+Mtx+5-FU (2P) CFM+VCR+Adrm+ActD (R) CRM+VCR+5-FU (R) PAM+Mtx+5-FU (R)
II	56,8 (23-74)	M = 8 F = 7	B = 15	AdenoCa cólon e reto = 6 AdenoCa gástrico = 6 Ca papilífero ovário = 2 Ca bexiga = 1	CFM+VCR+5-FU (3R+3P) CFM+VCR+5-FU (5R+1P) PAM+Mtx+5-FU (2R) CFM+VCR+Adrm (R)
III	65 (54-71)	M = 6	B = 6	Ca broncogênico	HN2+VCR+Adrm+5-FU (AdenoCa) ou HN2+VCR+ Bleo (CEC) — (6 R)
IV	56 (25-78)	M = 8 F = 11	B = 19	CEC cabeça e pescoço = 4 AdenoCa mama = 4 AdenoCa endométrio = 2 Ca papilífero ovário = 1 CEC esôfago = 1 CEC Pênis = 1 CEC colo útero = 1 Corioma = 1 AdenoCa cólon e reto = 2 AdenoCa gástrico = 1	Mtx+Bleo (2 R + 2 P) CFM+VCR+Mtx+5-FU (3 R + 1 P) CFM+VCR+Mtx+5-FU (2R) PAM+Mtx+5-FU (R) CFM+VCR+Mtx+5-FU+ Bleo (R) CFM+VCR+Mtx+5-FU+ (R) CFM+VCR+MTx+5-FU+(R) CFM+Mtx+ActD (R) CFM+VCR+5-FU (2P) CFM+VCR+5-FU (R)

(*) — em anos; (**) — M = masculino, F = feminino; (+) — B = branco, A = amarelo; (§) — CEC = carcinoma espinocelular, Ca = carcinoma; (§§) — CFM = ciclofosfamida; VCR = vincristina; Mtx = metotrexate; 5 - FU = 5 - fluorouracil; Bleo = bleomicina; Act D = actinomicina D; Adrm = adriamicina; PAM = melfalan; HN2 = mostarda nitrogenada.

TABELA Nº 1 — Número absoluto de eosinófilos antes e após a Qt—an, em cada paciente, relacionado à classe de responsividade terapêutica. Os números médios de eosinófilos em cada grupo encontram-se no final das colunas correspondentes.

GRUPO	PACIENTES	ANTES	DEPOIS	CLASSE DE RESPOSTA (*)
I	J.V.P.	240	972	RP
	T.O.	270	348	F
	M.A.A.	192	425	SED
	M.A.	84	410	RP
	J.L.	1.288	1.400	F
	E.P.M.	165	525	F
	F.C.V.	935	2.046	RP
	M.E.L.	79	53	F
	M.M.F.	72	132	RP
	P.C.	240	240	RC
	L.C.D.	432	496	RC
B.P.P.	1.768	1.216	RP	
		X = 567,8	801,4	
II	R.C.P.	140	396	RP
	A.P.R.	220	450	F
	J.C.B.	260	360	RP
	Z.M.L.	0	258	SED
	M.S.M.	30	992	RP
	F.M.	560	672	RP
	E.S.P.	106	336	RP
	E.D.P.	186	310	SED
	J.B.P.	552	1.106	SED
	L.T.	335	332	RP
	M.J.G.	183	210	RP
	A.O.A.	72	146	RP
	J.D.	304	294	RP
R.D.	1.568	1.568	RP	
R.Y.S.	462	399	SED	
		X = 382,9	574,8	
III	R.M.	240	434	RP
	D.S.G.	160	480	RP
	J.O.A.	240	592	RP
	M.P.A.	284	432	SED
	A.L.	510	280	F
	J.M.C.	508	351	F
		X = 323,6	428,1	
IV	J.S.L.	136	552	F
	B.L.A.	636	680	SED
	I.T.D.	84	243	RP
	V.V.C.	86	420	RP
	S.F.	64	364	RC
	L.F.	279	792	SED
	R.G.	240	3.036	RP
	D.T.I.	1.065	1.100	SED
	E.J.	140	264	SED
	A.F.M.	370	1.679	RC
	S.N.	600	675	RC
	A.M.	884	2.130	SED
	M.C.R.	1.395	1.577	SED
	M.A.R.	800	820	RC
	N.H.A.	0	43	SED
	S.N.G.	75	93	SED
H.H.	1.030	375	SED	
Z.L.	456	240	RP	
O.S.N.	0	110	RP	
		X = 576,6	934,3	

(*) — RC =remissão completa; RP =remissão parcial; F =fracasso; SED =sem evidência de doença.

COMENTÁRIO

A incidência de eosinofilia em tumores sólidos sem invasão de serosa e não broncogênicos, previamente a qualquer terapêutica antineoplásica, foi elevada nesta série apresentada (52,6%), sendo pouco comentada na literatura a presença ou ausência de eosinofilias nos pacientes portadores desses tumores sólidos malignos.

A elevação do número absoluto de eosinófilos após a Qt-an pode apresentar valor de prognóstico em alguns grupos de tumores sólidos, como pode ser observado nesta análise.

No grupo de pacientes que receberam radioterapia prévia, a correlação da elevação do número de eosinófilos com melhor responsividade terapêutica não deve depender do próprio tratamento radioterápico, desde que, habitualmente, não se observa esta correlação.

A correlação positiva de melhor responsividade e o aumento do número de eosinófilos somente no grupo II e não no grupo IV, pode depender das características dos pacientes apresentados. Assim, pacientes com invasão neoplásica de serosa que demonstram responsividade terapêutica são numericamente inferiores aos que não apresentam esta invasão, e, nesta casuística, o número de respostas favoráveis é grande, e, portanto, pode ser necessário um número maior de observações no grupo IV para se estabelecer a mesma correlação positiva; o aumento do número de eosinófilos é obtido nos 2 grupos após a Qt-an.

O aumento numérico de eosinófilos no sangue periférico pode ser dependente da presença de proteína estranha na circulação (9) (necrose tumoral). Uma outra hipótese teórica decorre das observações experimentais de Speirs (5,9,10). Este A. considera o eosinófilo sanguíneo como uma das células com a capacidade de "reconhecimento" de antígenos, a "informação" ficando retida nos seus grânulos citoplasmáticos, e sendo transferida a um

histiócito tecidual, por fagocitose dos eosinófilos por estas últimas. Daqui a "informação" partiria para os linfócitos efetores. É reconhecido e demonstrado que os quimioterápicos antineoplásicos "bloqueiam", por diversos mecanismos, a atividade dos histiócitos (3,4,7). Então, o eosinófilo manteria sua proliferação por estímulo antigênico constante (tumoral), porém, não sendo fagocitado nos tecidos, aumentaria seu número no sangue periférico. Existe eosinofilia medular conforme demonstrado em trabalho anterior (5).

A falta de correlação da indução do aumento do número de eosinófilos por Qt-an nos tumores broncogênicos pode ser explicada pela presença de antígenos tumorais que não estimulariam adequadamente a proliferação dos eosinófilos, ou, simplesmente, por uma casuística não analisável.

Estas alterações numéricas dos eosinófilos não devem ser dependentes das injeções dos próprios agentes antineoplásicos, já que, em trabalho anterior (5), nas contagens celulares diárias no sangue periférico foi observado um período de latência, com elevação lenta e gradual dos eosinófilos, em um tempo médio de 7 dias.

Nos pacientes observados, a elevação do número de eosinófilos se manteve por períodos tão longos quanto o de 6 meses ou mais; obviamente, nestes pacientes não houve a suspensão da Qt-an no seu prosseguimento planejado.

E, como relacionar esta elevação do número de eosinófilos e a melhor responsividade terapêutica? Por raciocínio simples, seria dependente de uma maior necrose tumoral pelas drogas. Entretanto, esta resposta também ocorre nos pacientes em tratamento pós-operatório das "micrometástases" (8, 11) (Qt-an "Preventiva"), e, nestas condições, a população celular neoplásica é mínima; a lise de células normais talvez não justifique a melhor classe de resposta. Há

evidências experimentais de que a eosinofilia ocorre quando existe reação lin-

focitária local (14) que é correlacionada a um melhor prognóstico (13).

CONCLUSÕES

1. Nos pacientes portadores de tumores sólidos malignos não irradiados e não broncogênicos, existem eosinofilias pré-tratamento quimioterápico em cerca de 50% dos casos;
2. Nestes pacientes a administração de poliQt-an eleva sensivelmente o número de eosinófilos no sangue periférico;

3. Pelo menos em um grupo de pacientes (os que apresentam invasão neoplásica de serosas, e com diversos tipos histológicos), demonstra-se melhor responsividade terapêutica quando existe elevação do número absoluto de eosinófilos no sangue periférico após a Qt-an.

RESUMO

Foram estudados 52 pacientes adultos e portadores de tumores sólidos malignos, de diversos tipos histológicos, e de localização primária também variada, submetendo-se à poliquimioterapia antineoplásica.

Foram distribuídos em 4 grupos: grupo I (n= 12) — pacientes que receberam radioterapia prévia; grupo II (n= 15) — pacientes com invasão neoplásica de serosa; grupo III (n= 6) — pacientes portadores de carcinomas broncogênicos; grupo IV (n= 19) — pacientes com tumores sólidos que não se enquadram nos grupos anteriores. Nenhum paciente era portador de doença alérgica ou infecciosa, ou verminose, ou estava em uso de medi-

camentos que alterassem o número absoluto de eosinófilos.

A análise estatística demonstrou a elevação do número de eosinófilos após a quimioterapia antineoplásica nos grupos II e IV. Também, foi observado que a elevação do número de eosinófilos correlacionou-se positivamente à melhor responsividade terapêutica à quimioterapia, principalmente no grupo II.

Foram aventadas as prováveis causas do fenômeno, relacionando-as à necrose tumoral e/ou a fatores correspondentes à fase de "reconhecimento" antigênico do complexo processo imunológico em relação às neoplasias.

SUMMARY

ABSOLUTE EOSINOPHIL COUNT ELEVATION AFTER CANCER CHEMOTHERAPY. PROBABLE RELATION WITH THE BEST THERAPEUTIC RESPONSE.

They were studied 52 adults patients with malignant solid tumors who were submitted to cancer chemotherapy.

They were assembled into 4 groups: group I (n= 12) — patients with previous radiotherapy; group II (n= 15) — patients with neoplastic dissemination into serous; group III (n=6) — patients with bronchogenic carcinoma; group IV (n=

19) — patients with solid tumors not classified into the other groups.

No patient had allergic or infectious disease or verminosis, or had taken no drug which changes the absolute eosinophil count.

The statistic analysis showed the absolute eosinophil count elevation after cancer chemotherapy particularly in group II. It is discussed the possible factors of the phenomenon and it was related to be dependent of tumor necrosis and/or immunologic factors.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial aos Drs. Neil Ferreira Novo e Elias Rodrigues de Paiva, Professores-assistentes do Departamento de Medicina Preventiva (Disciplina de Bioestatística) da Escola Paulista de Medi-

cina, e da Disciplina de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas — P.U.C.S.P., Sorocaba, pelos trabalhos estatísticos aplicados neste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMÂNCIO, A. — **Causas de . . .** Rio de Janeiro, Atheneu, 1968.
2. BERGEVIN, P.R., TORMEY, D.C., BLOM, J. — Guide to the use of cancer chemotherapeutic agents. *Mod. Treat.* 9 : 185—273, 1973.
3. BERSTAD, T., LIAVAG, I., TAMSSFOSS, S. — The effects of operative treatment, chemotherapy, and oestrogens on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system. *Acta chir. scand.* 138: 557—561, 1972.
4. CASTALDI, G., ZAVAGLI, G., FIOCCHI, O., TROTTA, F. — Aspetti morfologici dell'azione dei farmaci antimitotici sul sistema reticulo-endoteliale: le cellule istiocitarie giganti. *Haematologica* 54 : 297—237, 1969.
5. DELGADO, G.L., RAMOS JR., J., KALIL, G., FRAGETTI, L.A. — Alterações hematológicas e bioquímicas relacionadas com a evolução clínica e terapêutica antitumoral: ciclofosfamida, em 2 pacientes portadores de artrite reumatóide. Apresentado ao Congresso Brasileiro de Reumatologia, 8^o, Recife, 1970.
6. DU PRIEST, R.W., Jr., HUNTINGTON, M.C., MASSEY, W.H., WEISS, A.J., WILSON, W.L., FLETCHER, W.S. — Streptozotocin therapy in 22 cancer patients. *Cancer* 35 : 358—367, 1975.
7. HERSH, E.M. — Modification of host defense mechanisms. In: Holland, J.F., Frei, E., III ed.: *Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1973. p. 681—699.
8. HOLLAND, J.F. — Prospectus for cancer treatment. *Cancer (suppl.)* 36 : 299—303, 1975.
9. JANNINI, P. — **Interpretação clínica do hemograma**. 6^a ed., 1967.
10. PONZIO, N.M., SPEIRS, R.S. — Lymphoid cell dependence of eosinophil response to antigen. III. Comparison of the rate of two types of memory cells in various lymphoid tissues at different times after priming. *J. Immunol.* 110 : 1363—1370, 1973.
11. SCHABEL, F.M., Jr. — Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 35 : 15—24, 1975.
12. SIEGEL, S. — **Non-parametric statistics for the behavioral sciences**. Tokio, Kogakusha, 1969.
13. SIRTORI, C. — Studi di immunità locale e quadri ultrastrutturale di plasmacellule in tessuti umani normali e tumorali. *Gaslini* 2 : 128—137, 1970.
14. WALLS, R.S., BEESON, P.B. — Mechanism of eosinophilia. VIII. Importance of local cellular reactions in stimulating eosinophil production. *Clin. exp. immunol.* 12: 111—119, 1972.