

EX. 2

ISSN 0034-7116

Out/Nov/Dez - 1999

- Sociedade Brasileira de Cancerologia
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
- Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
- Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
- Sociedade Brasileira de Enfermagem Oncológica
- Setor de Radioterapia - Colégio Brasileiro de Radiologia



INCA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

45
nº 4

Revista Brasileira de Cancerologia

Órgão Oficial do Instituto Nacional de Câncer



FAF
Fundação Ary Frauzino
Para Pesquisa
e Controle do Câncer

A close-up photograph of a hand with a white manicure touching a dark blue surface. A dotted line of white triangles runs horizontally across the top of the image, starting from the left edge and ending near the word 'VIDA'.

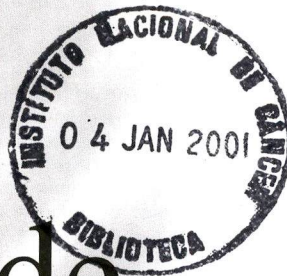
VIDA

SEM CÂNCER DE MAMA

*Faça o auto-exame
mensalmente*

UM TOQUE

Revista Brasileira de Cancerologia



ISSN 0034-7116

Out/Nov/Dez - 1999

Volume 45 - nº4

Direção Geral
Jacob Kligerman

Editor Chefe
Luiz Eduardo Atalécio

Editor Executivo
Pedro Luiz Fernandes

Conselho Editorial

Ademar Lopez (SP)
Alfredo Guarischi (RJ)
Antonio G. Nascimento (USA)
Antonio Sergio Petrilli (SP)
Artur Katz (SP)
Beatriz Camargo (SP)
Benedito Valdecir de Oliveira (PR)
Cesar G. Victora (RS)
Edjane Faria de Amorim (RJ)
Eduardo Faerstein (RJ)
Ernani Saltz (RJ)
Gilberto Schwartzmann (RS)
Haroldo Juaçaba (CE)
Heloisa de Andrade Carvalho (SP)
Herbert Praxedes (RJ)
James Freitas Fleck (RS)
Jayme Marsillac (RJ)
João Paulo K. Matushita (BH)
Joel Francisco Gonçalves (RJ)
José Carlos do Valle (RJ)
Juvenal Antunes Filho (RJ)
Luis Souhami (Canadá)

Luiz Paulo Kowalski (SP)
Marcelo Gurgel da Silva (CE)
Marcos F. Moraes (RJ)
Maria Gaby Rivéro de Gutiérrez (SP)
Maria Isabel Satler Pinel (RJ)
Mario A. Eisenberger (USA)
Marise Souto Rebelo (RJ)
Matti Aapro (Itália)
Milton Rabinowits (RJ)
Nestor Piva (SE)
Nils Gunnar Skare (PR)
Oswaldo Gionnotti Filho (SP)
Paulo Eduardo R. dos Santos Novaes (SP)
Regina Moreira Ferreira (RJ)
Renato Luiz Amaral (RS)
Ricardo Pasquini (PR)
Ricardo Renzo Brentani (SP)
Sergio Edgar Allan (RJ)
Sergio Luiz Farias (SP)
Silvia Regina Brandalise (SP)
Stella Aguinagua (USA)
Vivian Rumjanek (RJ)

Filiado a
Associação Brasileira
de Editores Científicos



Revisor
Carlos André Oighenstein

Secretária
Pilar Schlaepfer Prado



A Revista Brasileira de Cancerologia (ISSN 0034-7116) é uma publicação do Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde.

É editado um volume anual dividido em quatro números.

Impresso no Brasil.

Endereço editorial:

Instituto Nacional de Câncer
Coordenadoria de Ensino e Divulgação Científica
Revista Brasileira de Cancerologia
Rua do Rezende, 128
20231-092 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: (21) 242-1122 Ramal 2396
Fax.: (21) 221-7983
Internet: <http://www.inca.org.br/rbc/index.html>
E-mail.: rbc@inca.org.br

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

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

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

A Revista Brasileira de Cancerologia (Rev. Bras. Cancerol.) está indexada no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) - Periodicidade trimestral e distribuição gratuita - ISSN - 0034-7116.

Revista Brasileira de Cancerologia

©1987 Instituto Nacional de Câncer.

Projeto Gráfico:

Imagemaker Programação Visual
Tel.: (21) 233-7790

Produção, Impressão e Acabamento:

IMPRINTA Gráfica e Editora Ltda.
Rua João Romariz, 285 - Ramos
21031-700 - Rio de Janeiro - RJ

Editorial

Editorial

5

DESAFIOS PARA A ONCOLOGIA BRASILEIRA NO NOVO MILÊNIO

Challenges the Brazilian Cancer Medicine in the New Millennium

Jacob Kligerman

Diretor Geral do Instituto Nacional de Câncer

General-Director of the Brazilian National Cancer Institute

Artigos

Articles

Seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo: uma questão ainda indefinida de custo-benefício

7

Routine follow-up of breast cancer patients; still an undefined question regarding cost-benefit

Sergio Luiz Faria

Lesões da bexiga e do cólon de ratos wistar submetidos à carcinogênese química de duas etapas

13

Bladder and colon lesions in wistar rats submitted to a two-stage chemical carcinogenesis

Alexandra Procópio Bononi

Camila da Silva Caetano

Noeme de Souza Rocha

Susie Vieira de Oliveira

Daisy Maria Fávero Salvadori

João Lauro Viana de Camargo

3

Programa de detecção do câncer do colo uterino de Campinas e região; 1968-1996

25

Cancer screening program in the Campinas area: 1968-1996

Luiz Carlos Zeferino

Abimael Martins Costa

Maria Gabriela L. D'Ottaviano Morelli

Julia Tambascia

Kazue Panetta

José Aristodemo Pinotti

O exame ginecológico para a prevenção do câncer cérvico-uterino: relações de gênero expressas pela clientela

35

The gynaecological test done to prevent cervical cancer: gender relations expressed by the client

Prof^a. Dr.^a Regina Lúcia Mendonça Lopes

Prof^a. Dr.^a Normélia Maria Freire Diniz

M.Sc. Solange Maria dos Anjos Gesteira

Marcia Ediméia Costa de Matos

Sônia Lorena Soeiro Argôllo

Ana Shirley Maranhão dos Santos

Orlane Ribeiro Reis

45

Negação e estigma em pacientes com câncer de mama

Denial and stigma in patients diagnosed with breast cancer

Alberto Manuel Quintana

Luis Humberto R. Santos

Irene L. T. Russowsky

Leila Regina Wolff

53

Cistadenocarcinoma papilífero de epidídimo: relato de caso e revisão de literatura

Papillary cystadenocarcinoma of the epididymis: a case report and literature review

Rogério L. Eisele

Ângela N. Gordan

Maira C. Siqueira

Patrícia Carla C. M. Quessada

Kazuhiro Ito

57

Cuidados paliativos: Aspectos filosóficos

Palliative care: philosophical aspects

Fermin Roland Schramm

4

65

Eventos

Events

67

Novo endereço da RBC:

Endereço eletrônico da RBC:

68

Atualização Científica

Abstracts

89

Normas para publicação

Publishing instructions

Desafios Para a Oncologia Brasileira no Novo Milênio

Challenges the Brazilian Cancer Medicine in the New Millennium

Indubitavelmente, a Oncologia tem sido uma das áreas médicas que mais evolui e mobiliza a sociedade, em qualquer parte do mundo. Isto porque, controladas as doenças agudas como causas básicas de morte, a Medicina passou a ter como desafio o controle de doenças crônico-degenerativas, entre as quais predominam as cardíco-vasculares e os cânceres.

Considerando-se as macro-especialidades terapêuticas dos cânceres, os seguintes aspectos exemplificam de que forma a Medicina tem enfrentado esse desafio. A evolução da cirurgia em geral, e especialmente da cirurgia oncológica, observada da Segunda Grande Guerra para cá, não teria sido possível sem o concurso de quatro grandes áreas médicas: a anestesiologia, a antibioticoterapia, a hemoterapia e os cuidados intensivos.

Por sua vez, os avanços contínuos permitiram fazer da antibioticoterapia e da hemoterapia um dos esteios de uma verdadeira revolução que se verificou nas duas últimas décadas. Na prática oncológica, pode-se citar, como exemplos, a sua participação no salto qualitativo do tratamento das leucemias agudas, que teve aumentados os seus índices de cura total, especialmente entre as crianças, e no transplante de medula óssea.

E foi com base em células leucêmicas que se iniciou todo o conhecimento que hoje se tem, e se aplica, sobre a quimioterapia, que se baseia em sensibilidade e resistência das células tumorais, e normais, a medicamentos antineoplásicos. Por seu lado, a radioterapia, estabelecida como método terapêutico desde o século XIX, evolui, continuamente, em termos de equipamentos e técnicas.

Nos anos sessenta, as pesquisas apontavam para uma solução imunológica para o tra-

tamento do câncer, que, até hoje, ainda não apresentou resultados definitivos. Nos anos noventa, deparamo-nos com um nível mais ainda detalhado dessa solução, que é a genética dos tumores.

A progressiva identificação de substâncias e genes relacionados a diagnósticos de câncer tem também permitido a identificação de mecanismos de ação de medicamentos antineoplásicos, que atuam cada vez mais de forma seletiva. De modo que se pode prever que, para cada tipo de tumor, ou mesmo de indivíduo doente, passe a se dispor de um medicamento específico de um determinado marcador, ou receptor, tumoral.

Por outro lado, a identificação de genes prognósticos de risco de câncer, em indivíduos anatômica e fisiologicamente saudáveis, traz o desafio de se determinar quais deles realmente adoecerão, necessitando, portanto de serem “tratados” (entre aspas, porque o seu tratamento consistiria da correção do desvio genético detectado, buscando-se evitar o surgimento do tumor). Também, como decidir, medicamente, sobre como tratar, ou não tratar, indivíduos “marcados” para desenvolver, em maior ou menor intervalo de tempo, determinadas neoplasias malignas? Se código genético e engenharia genética foram expressões que povoaram o imaginário humano a partir dos anos 50, aconselhamento genético e terapia gênica poderão vir a ser, em pouco tempo mais, uma rotina na realidade humana da pós-decodificação genética.

O quanto tudo isso se multiplicará, em termos da necessidade de identificação de parentes com risco igual, de novas atitudes individuais e coletivas diante dos cânceres e de recursos financeiros, exigirá novas visões e mé-

todos de cálculos e de administração em saúde. Some-se a tudo isso, o que a crescente complexidade de procedimentos exigirá das instalações institucionais e da especialização dos recursos humanos para executá-los.

Assim, o que se vai requerer de mudança de paradigmas torna-se também previsível, inclusive quanto ao desenvolvimento de novos parâmetros e métodos de avaliação, individualização e replicação de resultados.

Para o Brasil, um dos grandes desafios a mais será o de conciliar, de forma equânime, os novos conceitos e técnicas científicas disponíveis com as expectativas individuais e coletivas, com a incorporação tecnológica necessária à sua aplicação e com a possibilidade de sua real utilização.

Isto, num país em que cerca de 80% do sistema de saúde, inclusive a assistência oncológica, são financiados por recursos públicos; que ainda não incorporou adequadamente a prevenção e detecção do câncer como

rotina, posto que o sistema é eminentemente terapêutico e a recuperação da saúde é tida como um bem de mercado; e em que o direito constitucional reza igualdade numa sociedade ainda mergulhada em agudas situações de desigualdades e injustiça sociais.

Um desafio superável, se legisladores, administradores, poder judiciário, produtores, fornecedores, prestadores, médicos e doentes levarem a si a responsabilidade para com a discussão e condução de impasses e dilemas que permeiam decisões que dizem respeito a toda a sociedade.

JACOB KLIGERMAN

Diretor Geral

Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde

Seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo: uma questão ainda indefinida de custo-benefício.

Routine follow up of breast cancer patients: still an underfined question regarding cost-benefit

Sergio Luiz Faria(*)

Resumo

A forma de seguimento de pacientes com câncer da mama é assunto controverso. Há enorme variação entre profissionais sobre quais exames solicitar e a periodicidade das consultas. Do ponto de vista de controle loco – regional, deve-se orientar a paciente para o auto-exame das mamas e consultas a cada 4 a 6 meses com mamografia anual, formando um conjunto de orientações consensual e eficiente. O aspecto menos definido refere-se à pesquisa de metástases hematogênicas de rotina em pacientes tratadas, curadas e assintomáticas. Este assunto tem sido recentemente discutido com opiniões bem antagônicas. Aparentemente, a solicitação de vários exames de laboratório e radiológicos de rotina consegue fazer diagnósticos de falha um pouco mais precocemente, mas não há mudança na sobrevida. A solicitação destes exames de rotina tem um custo alto, quando se leva em conta o enorme número dessas pacientes ansiosas e as próprias pacientes em um estudo randomizado dizem preferir um seguimento mais distante ou quando sintomáticas. Pelo menos dois estudos com pacientes assintomáticas seguidas com exames usuais de rotina, versus seguimento mais orientado por queixas, mostram que a sobrevida foi igual. Para pacientes que não participam de estudos prospectivos, a maioria dos casos, o seguimento com exame clínico e solicitação de exames basicamente quando os sintomas exigirem é uma boa alternativa quando se considera custo/benefício.

PALAVRAS CHAVE: seguimento : câncer da mama

(*)Médico oncologista especialista em radioterapia do Serviço de Radioterapia do Convênio Hospital Dr. Mário Gatti com a PUC de Campinas-SP.

Professor de Oncologia do Dpto Clínica Médica da FCM PUCC.

Endereço: Hospital Dr. Mário Gatti, Radioterapia

Av. Prefeito Faria Lima 240 - CEP 13036-902 Campinas-SP

Fone: 019-772-5817 - FAX : 019-272-5795 - e-mail: avo@correionet.com.br

Abstract

The best way to follow up treated breast cancer patients with no symptoms is still undefined. Concerning distant metastases, requesting several routine tests of which 99% will be normal stresses patients, cost a lot of money and has no proven. On the other side, an assessment of the breast, either the treated or the opposite one, with yearly mammography and physical exam is useful, and may improve survival. The article discusse this issue.

Key words: breast cancer; follow up

Introdução

Um aspecto prático importante, mas cuja orientação tem sido vagas, é sobre a necessidade de e como seguir pacientes com câncer da mama após tratamento curativo do tumor primário, particularmente os casos que fizeram mastectomias. Qualquer câncer pode recidivar, loco – regionalmente ou à distância, meses ou anos após o tratamento primário. Isto ocorre quando células tumorais malignas são deixadas viáveis ao redor do tumor primário para serem detectadas clinicamente ou pela maioria dos exames radiológicos disponíveis. Se cada duplicação celular demorar alguns dias é fácil compreender porque metastases à distância ou recidivas locais podem aparecer meses ou anos após o tratamento primário (1).

O câncer da mama tem pelo menos duas características que têm importante relação com o seguimento : 1) é o câncer mais comum na mulher, inclusive no Brasil, e isso pode ter como consequência congestionamentos em consultas médicas e altos custos em exames pós terapia: 2) O câncer da mama com metástase hematogênica não tem cura (2).

A forma de seguimento (quais exames pedir e de quanto em quanto tempo) varia de maneira diametralmente oposta entre médicos (3, 4). Existe alguma padronização nos casos que participam de grandes estudos prospectivos e randomizados, que são maioria mesma em países desenvolvidos, mas quase nenhuma nos casos que são tratados fora destes estudos. Esta certamente é a regra para a maior parte dos casos de câncer da mama no Brasil.

Considerando estes fatos, é útil discutir sobre como e quando deve ser feito o seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo, particularmente nos dias de hoje,

onde mesmo nos Estudos Unidos, onde a medicina é tradicionalmente cara, tem sido um tema central em seus Congressos de Oncologia tem sido o problema do custo – benefício.

Objetivo do Seguimento

Entre inúmeros importantes objetivos no seguimento de pacientes com câncer da mama, após terapia primária, (como avaliar sobrevida, toxicidade, etc..), os dois mais importantes têm sido realizar um diagnóstico precoce : 1) de uma recidiva local ou um novo tumor primário e 2) de uma disseminação metastática assintomática.

1. Recidiva local ou novo tumor primário:

Pacientes que já tiveram um câncer de mama têm risco maior que a média de ter um segundo câncer e deveriam seguir a recomendação de fazer uma mamografia anual. Se estas mamografias forem bem feitas e avaliadas por especialistas treinados, diagnósticos precoces são feitos com maior frequência (2). Mamografias e outros exames com intervalo menor que um ano não têm se mostrado úteis (5). Nos casos de câncer da mama tratados de forma conservadora, com preservação o objetivo é detectar a recidiva precocemente. Esta paciente poderá então ser submetida a nova ressecção local ou mastectomia sem comprometer significativamente a sobrevida (7). A orientação é que se faça mamografia anual, mas o aspecto mais importante é o exame clínico feito pelo oncologista e o auto exame feito pela própria paciente após orientação apropriada. As recidivas locais após mastectomias radicais, com ou sem radioterapia, são mais raras (da ordem de 3% a 5%) e o seu prognóstico

não é tão bom quando o das recidivas locais após o tratamento conservador (8). O exame clínico e auto exame feito pela própria paciente são práticos e muito eficientes neste diagnóstico de falha local – regional ou de segundo tumor primário.

2. Disseminação metastática assintomática: com o fim de identificar precocemente um eventual foco tumoral hematogênico nos sítios mais comuns, vários exames têm sido solicitados de rotina, mesmo sem nenhuma queixa da paciente. Não há padronização sobre orientação, e hoje isto é tópico de grande controvérsia. Seguimentos cheios de exames radiológicos e laboratoriais demoram, custam caro, podem provocar uma ansiedade desnecessária e não está provado seu valor na a sobrevida final.

É preciso ter em conta que nem todo exame é feito com a mesma qualidade (9), muitos exames têm uma especificidade baixa (10) e, na última década, tem sido cada vez mais questionada a relação custo – benefício desta prática, principalmente na Europa (10, 11). Além disso, não há prova definitiva de que uma detecção mais precoce da falha esteja relacionada a uma sobrevida mais longa (2, 12). Emocionalmente, toda vez que pacientes fazem exames de seguimento, a grande maioria passa uma considerável dose de ansiedade e nervosismo (13).

Estes aspectos levantaram a proposta de avaliação dos exames mais comuns no seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo estando assintomáticas. Em geral, fora do contexto de estudos clínicos prospectivos randomizados, poucos exames (se algum) podem se justificar baseado nas informações de avaliações retrospectivas disponíveis (2).

História e Exame físico:

“Apesar da tecnologia disponível para detectar doença recorrente, a história e exame físico ainda continuam ser os mais importantes, simples, baratos e eficientes métodos de detecção. A literatura confirma seu valor na faixa entre 65% e 85% dos casos (14, 15). Para tanto é indispensável que a paciente seja seguida por um oncologista que saiba ser capaz de suspeitar e identificar recorrência precoce. Lembro-me de vários casos de câncer da mama que,

por falta de orientação, passaram por neurologistas, ortopedistas, reumatologistas e outros profissionais que não conseguiram num primeiro momento fazer o simples diagnóstico de metástase, que qualquer médico com conhecimento da história natural da doença faria facilmente. Sintomas e sinais é que devem justificar a solicitação de exames específicos. A extensa avaliação radiológica e de laboratório, feita de rotina em pacientes assintomáticos, conseguirá detectar doença metastática em um número muito pequeno de pacientes.

Raio X Tórax:

Cerca de 25% dos casos de câncer da mama tem como primeira apresentação de metástase o tórax. O raio – x de rotina, apesar de eficiente nesta detecção, não tem mostrado qualquer impacto favorável ou aumentado a sobrevida (11).

A Tabela 1 mostra um resumo de um estudo prospectivo feito na Itália com mais de 1200 pacientes com câncer da mama tendo a metade feito exames clínicos laboratoriais com índice de positividade baixo embora esses testes sejam comumente solicitados”. (12).

Hemograma e plaquetas não oferecem na prática qualquer informação em relação à situação do câncer, depois de terminado todos os tratamentos adjuvantes. Seria excepcional diagnosticar algum envolvimento de medula óssea por estes exames.

Marcadores tumorais são a forma ideal de monitorar câncer e vários têm sido estudados para câncer da mama (12, 19). Um marcador largamente usado e considerado o mais sensível para câncer da mama é o CA 15-3, mas o seu papel é controverso. A começar pelo valor considerado de corte (“cut-off”) de 30 ou 40 U/ml, que varia entre estudos (22, 23). O seu valor pode estar aumentado em câncer da mama (21). A especificidade é alta (95%) mas sensibilidade é baixa (30%), fazendo com que o CA 15-3, segundo diferentes autores, “não seja considerado útil em distinguir pacientes com câncer de mama”(22) ou “de valor limitado no diagnóstico de câncer de mama (24), ou não é um fator prognóstico independente na determinação da sobrevida (23).

O CEA (antígeno carcinoembrionário) é menos sensível que CA 15-3 e tem sido publicado que marca de 10% a 50% dos casos de câncer de mama, em geral tumores mais avançados

dos (26). Muitas condições benignas podem elevar o CEA, além de outros tumores malignos (25).

Conclusão

O câncer de mama é doença muito comum no mundo ocidental e uma das neoplasias mais incidente no Brasil em números absolutos (27). Isto quer dizer que todos os números ligados a câncer da mama são grandes : consultas, exames e procedimentos.

Poucos centros fazem estudos prospectivos e randomizados pois estes são muitos caros, complexos, exigem um enorme número de pacientes tratadas de forma igual e longo seguimento, para que conclusões convincentes possam ser tiradas. Assim, fora do contexto destes estudos, o seguimento de pacientes, com câncer da mama e assintomática, tem como maior objetivo o diagnóstico precoce da falha local ou um segundo tumor primário da mama. Para este objetivo os procedimentos mais importantes são história e o exame físico, e deveriam ser feitos a cada 4 a 6 meses nos primeiros 2 a 3 anos. Nem há tempo para maiores mudanças quando os exames são feitos em intervalos menores.

A solicitação de exames laboratoriais e radiológicos de rotina (fora mamografia anual), em pacientes assintomáticos tem sido questionada em todo mundo pois seguimentos cheios de exames custam caro, costumam provocar uma ansiedade desnecessária nas pacientes e não está provado seu valor na sobrevida final. No último curso de atualização da Escola Européia de Oncologia feito no Brasil, em junho de 1996, foi claramente sugerido que o seguimento da pacientes fora de estudos clínicos fosse feito com exames solicitados quando houver

justificativa(28).

Considerando que das 80 escolas de medicina do Brasil apenas 10% tem um Serviço de Radioterapia dentro do Hospital Escola, e que em muitos hospitais onde se opera câncer da mama não são feitas quimio e radioterapia, a situação típica no Brasil (e não a exceção) é que pacientes sejam tratadas em diferentes lugares e não numa única instituição. Isto faz com que sejam seguidas nos diferentes serviços onde foram tratadas, cada um com sua característica. Há um estudo randomizado, feito na Inglaterra, comprando o seguimento feito pelo médico generalista com o médico oncologista, tomando-se como pontos de avaliação o tempo de diagnóstico de falha, ansiedade e deterioração da qualidade de vida. Tal estudo mostra que não houve diferenças entre dois grupos (13). Há outro estudo, também inglês, onde pacientes com câncer da mama são orientadas e depois randomizadas sobre como farão o seguimento. Em ambos os grupos, 2 vezes mais pacientes expressaram a preferência em reduzir o seguimento (29).

O Serviço de Radioterapia do convênio do Hospital Dr. Mário Gatti com PUCCAMP recebe pacientes não só da PUC, mas de outras escolas médicas que não têm radioterapia (como as Faculdades de Medicina de Bragança Paulista – SP e Pouso Alegre – MG), além de dezenas de pequenas serviços situados nas cidades vizinhas. Como é impossível uma padronização mínima neste grupo heterogêneo de serviços encaminhantes temos visto de tudo : diferentes procedimentos cirúrgicos , diferentes seqüências no uso da quimioterapia (antes, durante ou depois da cirurgia ou radioterapia), e uma enorme variação na forma de seguimento destes casos, quando não a falta total seguimento. Nesta realidade adotamos a orientação de acompanhar os casos basicamente com

Tabela 1. Impacto do seguimento clínico radiológico periódico para detecção precoce de metástase de câncer da mama em pacientes assintomáticas, comparadas com pacientes cujos exames foram solicitados quando houve queixa, em estudo randomizado feito na Itália (15).

	Grupo que fez exames	Grupo controle
Nº de pacientes	622	621
Recidivas detectadas		
* óssos	84	53
* pulmão e pleura	28	18
* outros sítios	52	54
Sobrevida em 5 anos	80,9%	80,2%

exame físico e história , sem pedir exames de forma regular a pacientes assintomáticas. Mamografias anuais são enfatizadas e solicitadas apenas quando podem ser feitas em serviços com selo de qualidade do CBR (9).

As pacientes são orientadas para, em caso de qualquer nódulo estranho ou uma dor persistente, procurar a qualquer hora o serviço e consultas podem ser agendadas por telefone rapidamente. Se assintomáticas são orientadas para vir ao Serviço a cada 6 meses para detecção de falha local ou segundo tumor primário, e também para contabilizar complicações e sobrevida que é a única forma de se ter uma avaliação local e crítica do nosso trabalho (30-32).

Referências Bibliográficas

1. Bakemeier RF. Principles of medical oncology and cancer chemotherapy. In: Rubin P: Clinical Oncology for Medical Students and Physicians . Published By ACS, Rochester NY, 1978, p 43
2. Harris JR, Morrow M., Norton L. Malignant Tumors of the Breast. In: Devita VT, Hellmann S. Rosenberg AS. Cancer , Principles and Practice of Oncology. 5th Ed, Philadelphia, Lippincott- Raven , 1997, p 1557
3. Sharpira DV, Urban N A minimalist policy for breast cancer surveillance JAMA 1991; 265:380-2
4. Wetheimer MD. Against minimalism in breast cancer follow-up. JAMA 1991, 265:396-7
5. Kennedy M. Adeloff M. Management of locally recurrent breast cancer Cancer 1993; 71: 2395 – 2401
6. Harris JR, Hellman S. Conservative surgery and radiotherapy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC et al. Eds Breast Diseases;; Philadelphia, JB Lippincott, 1987, p 229
7. Perez CA , Taylor ME Breast : Stage Tis, T1 and T2 Tumors. In Perez CA and Brady LW: Principles and Practice of Radiation Oncology, 3rd Ed, Philadelphia , Lippincott-Raven, 1998, p 1269
8. Faria SL , Torres MTT. Câncer da Mama: In: Salvajoli JV, Faria SL e Souami L: Radioterapia . Ed Medsi , Rio de Janeiro, 1998.
9. Duarte DL. Rastreamento de câncer no Brasil. Editorial. Radiol Bras 1996; 29: V-VI
10. Ojeda MB, Alonso MC, Bastus R et al. Follow up of breast cancer stage I and II. Na analysis of some common methods. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23:419-23.
11. Ciatto S, Pacini P, Andreoli C et al. Chest X ray survey in the follow up of breast cancer patients Br. J Cancer 1989; 60:102-5
12. Galindo EG, Buzdar AU. Avaliação de pacientes em seguimento após tratamento in: Faria SL Leme LHS e Oliveira Fo, Já Câncer da mama, Diagnóstico e Tratamento , Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1994, p 197
13. Grunfeld E, Mant D et al. Routine follow up breast cancer primary care: a randomised trial. Br Med J 1996; 313:665-9
14. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaloy S et al. . Follow up of breast cancer patients stage I – II: a baseline strategy. Eur J Cancer 1993; 29^A:992-7
15. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A et al. Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. JAMA 1994; 2761 : 1593-1600
16. Pedrazzini A, Gelber R. Isley M et al. First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4:389-94.
17. Loprinzi C. It is now the age to define the appropriate follow up primary breast cancer patients J Clin Oncol 1994; 12:881-7
18. Holli K, Hakama M. Effectiveness of routine and spontaneous follow up visits for breast cancer Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25-251-4

19. Lee YTN. Biochemical and hematological tests in patients with breast carcinoma. Correlations with extent of disease, sites of release prognosis. *J. Surg Oncol* 1985; 29:242-8
20. Pandya KJ, Mc Faden ET al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group Adjuvant Chemotherapy Trials for Breast Cancer. *Cancer* 1985;55:202-5
21. O'Hanlon DM, Kerin MJ et al. A prospective evaluation of CA 15-3 in stage I carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995; 180:210-12
22. Giai M, Roagna R et al. TPS and CA 15-3 serum values as guide for treating and monitoring breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996; 16(2): 875-81
23. Tampellini M, Berruti A et al. Relationship between Ca 15-3 levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br J Cancer* 1997; 75(5): 698-702
24. Eskelinen M, Kotaja V et al. Serum tumor markers CEA, AFP, CA 15-3, TPS in the post surgical follow up of breast cancer. *Anticancer Res* 1997; 75(5): 698-702
25. Colomer R, Ruibal A et al. Circulating Ca 15-3 serum levels in the post surgical follow up of breast cancer patients and in non malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13(2): 123-33
26. Esteban JM, Felder B et al. Prognostic relevance of CEA and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Cancer* 1994;74: 1575-83
27. O problema do câncer no Brasil. 4ª edição, Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, INCA, 1997
28. Ciatto S. Aula sobre "Seguimento das pacientes com câncer da mama" European School of Oncology, Curso de atualização, Florianópolis-SC, Junho, 1996.
29. Gulliford J, Opuma M et al. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study. *Br. Med J* 1997; 314:174-7
30. Faria SL, Amalfi C. Tratamento Conservador do Câncer da Mama: Resultados de 148 Pacientes em 88 meses de Seguimento Mediano. *J Bras Ginecol* 1993; 103(3): 63-66
31. Faria SI, Schlupp WR, Chiminazzo JrH, Oliveira Fo JÁ. Dissecção da axila no câncer da mama: um enfoque conservador. *Rv. Paul Med* 1989; 107(2): 75-82
32. Faria SI, Chiminazzo Jr H. Radioterapia no Tratamento Conservador do Câncer da mama: Técnicas, Complicações, Resultados Cosméticos. *Radiol Bras* 1985; 18(3): 216-220.

Lesões da bexiga e do cólon de ratos wistar submetidos à carcinogênese química de duas etapas¹

Bladder and colon lesions in wistar rats submitted to a two-stage chemical carcinogenesis

Alexandra Procópio Bononi², Camila da Silva Caetano², Noeme de Souza Rocha³, Susie Vieira de Oliveira⁴, Daisy Maria Fávero Salvadori⁵, João Lauro Viana de Camargo⁵

Resumo

Este estudo descreve as lesões morfológicas da bexiga e em cólon em ratos Wistar, de ambos os sexos, submetidos a um teste alternativo para a identificação de cancerígenos químicos. Desenvolvido por pesquisadores japoneses em ratos Fischer 344 machos, em 1996, este teste foi adotado, com algumas modificações, pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), como fonte de evidência de carcinogenicidade química. Os animais foram separados em seis grupos, um deles o controle não-tratado. Os grupos 2, 3 e 4 sofreram iniciação multi-orgânica da carcinogênese pelo tratamento sequencial com N-dietilnitrosamina (DEN, 100 mg/kg i.p.), N-metil-N-nitrosouréia (MNU, 80 mg/kg i.p.), N-butil-N-(4-hidroxibutil)nitrosamina (BBN 0,05 % via água de beber, semanas 1 e 2), dimetil-hidrazina (DMH, 160 mg/kg, s.c.) e dihidroxi-propil-nitrosamina (DHPN 0,1% via água de beber, semanas 3 e 4). A promoção da carcinogênese foi estabelecida à partir da 6a. semana, pela mistura, na ração, de 0,05% fenobarbital (grupos 3 e 5) ou 0,01% 2-acetilaminofluoreno (2-AAF, grupos 4 e 6), até o final do experimento, na 30a. semana. Na bexiga, a lesão vesical mais relevante foi a hiperplasia papilífera/nodular (HPN), particularmente nos grupos machos iniciados e promovidos para a carcinogênese. No cólon, ocorreram focos de criptas aberrantes (FCA), adenomas e adenocarcinomas. As neoplasias do cólon ocorreram em todos os grupos iniciados de ambos os sexos, mas aumento significativo da incidência de adenocarcinomas só ocorreu nos machos promovidos por 2-AAF. Os resultados indicam que a iniciação da carcinogênese foi efetiva nos animais tratados e documentam o padrão de lesões que ocorre na bexiga e cólon de ratos Wistar.

PALAVRAS-CHAVES: cancerígenos químicos, teste alternativo, ratos Wistar, bexiga, cólon

¹Trabalho premiado na Sessão de Temas Livres, 5º Congresso Latino-Americano de Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese Ambiental, Curitiba, PR, 1998. Apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processos de Iniciação Científica No. 97/02605-2 (A.P.B.) e 97/2615-8 (C.S.C.).

²Acadêmica do 6º ano do Curso de Medicina; ³Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu, SP; ⁴Departamento de Biologia, UEFS, Feira de Santana, BA; ⁵Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, UNESP, Botucatu, 18618-000, SP. Fone (014) 820 6238; Fac-símile: (014) 821 2348. E-mail: decam@fmb.unesp.br.

Abstract

This study describes the morphologic lesions that occur in the urinary bladder and colon of Wistar rats submitted to an alternative medium-term multi-organ assay for chemical carcinogenesis. Developed by Japanese researchers with the Fischer 344 rat strain, in 1996 the bioassay was adopted by the Brazilian Agency for the Environment (IBAMA) as a source of evidence of chemical carcinogenicity. The animals were allocated to six groups, one of them the non-treated control group. Groups 2, 3 and 4 were initiated for carcinogenesis with N-diethylnitrosamine (DEN, 100 mg/kg i.p.), N-methyl-N-nitrosourea (MNU, 80 mg/kg i.p.), N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN 0.05 % drinking water, weeks 1 and 2), dimethylhydrazine (DMH, 160 mg/kg, s.c.) and dihydroxi-propyl-nitrosamine (DHPN 0.1% drinking water, weeks 3 e 4). Promotion of carcinogenesis was accomplished by phenobarbital 0.05% (groups 3 and 5) or 0.01% 2-acetilaminofluorene (2-AAF, groups 4 and 6) mixed in the diet. In the urinary bladder, the most relevant lesion found was the papillary/nodular hyperplasia, which was significantly more frequent in both male groups initiated and promoted for carcinogenesis. Lesions in the colon included aberrant crypt foci (ACF), adenomas and adenocarcinomas. Neoplasia occurred in every male and female group initiated for carcinogenesis, but a significant incidence of adenocarcinomas occurred only in males also promoted by 2-AAF. The results indicate that the initiation of carcinogenesis was effective in the treated groups and document the lesion patterns that occur in the urinary bladder and colon of Wistar rats.

Key-word: chemical carcinogens, alternative bioassay, Wistar rats, colon, urinary bladder.

Introdução

A grande quantidade e variedade de substâncias introduzidas no mercado desde o início deste século, e a preocupação com a saúde pública e integridade do meio ambiente tornaram indispensável a análise sistemática da toxicidade destas substâncias, inclusive de seu potencial cancerígeno. O método experimental padrão para detecção da carcinogenicidade dos agentes químicos é o teste de longa duração *in vivo*, com roedores^(1,2). O ensaio leva cerca de cinco anos para a obtenção de seus resultados, dos quais durante dois anos os animais são mantidos em biotério. São usadas duas espécies de roedores, em geral ratos e camundongos, e três doses da substância teste, totalizando cerca de 800 animais por substância testada, incluindo os grupos controle. Os animais são expostos à substância teste, e só a ela, durante quase toda a sua vida. Devido a sua duração prolongada, alta complexidade operacional (biotério e recursos técnicos especializados) e elevado custo final, é duvidoso que este teste venha a ser adotado oficialmente em países como o Brasil, como fonte de evidência da carcinogenicidade de agentes químicos. De fato, nenhum laboratório o executa em nosso país, e não há qualquer perspectiva de que venham a fazê-lo em futuro próxi-

mo^(3,4).

Face as dificuldades de execução do teste de longa duração, tornou-se necessário o desenvolvimento de testes alternativos, mais rápidos e menos onerosos que o convencional. Dentre estes, destaca-se um teste de média duração para carcinogênese em múltiplos órgãos, proposto por pesquisadores japoneses⁽⁵⁻⁷⁾. Diferente do teste de longa duração, este ensaio possui duração máxima de trinta semanas de manutenção dos animais em biotério, utiliza apenas o rato macho e é baseado no conceito de carcinogênese de duas etapas: iniciação e promoção^(8,9). Como na etapa de iniciação treze diferentes órgãos são iniciados para a carcinogênese, o teste é denominado "teste de carcinogênese em múltiplos órgãos". Por questão de simplicidade, é também denominado "DMBDD", iniciais dos cinco agentes genotóxicos utilizados para a iniciação da carcinogênese. O ensaio DMBDD tem mostrado forte consistência biológica, i.e., seus resultados mostram concordância com os dos testes de longa duração^(6,7,10). Em 1996, reconhecendo as dificuldades do país na execução do teste de longa duração, o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) adotou oficialmente o teste DMBDD como fonte de evidência do potencial cancerígeno de substâncias químicas⁽¹¹⁾.

Isto foi realizado com várias adaptações ao protocolo original, como a adoção da linhagem de ratos Wistar no lugar do Fischer 344, e o uso de animais fêmeas. Recentemente, a Agência Internacional de Pesquisas sobre o Câncer (IARC), reconheceu que testes alternativos, como o teste de média duração em múltiplos órgãos, são apropriados para a identificação de cancerígenos químicos em roedores⁽¹²⁾.

Nosso laboratório tem desenvolvido estudos^(13,14) para aumentar o conhecimento das lesões específicas que ocorrem na linhagem Wistar submetida ao protocolo DMBDD, o que é importante para a padronização e difusão deste ensaio, e em uma linhagem diferente da Fischer 344. O estabelecimento deste teste no Brasil contribuirá para o aumento da competência nacional em carcinogênese química, com reflexos positivos na pesquisa e no apoio às agências governamentais responsáveis pelo registro e regulamentação de substâncias^(3,4). No presente trabalho são apresentadas as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas que ocorrem no cólon e bexiga de ratos Wistar de ambos os sexos submetidos ao protocolo DMBDD.

Material e métodos

Animais e ambiente de experimentação

Ratos Wistar, machos e fêmeas, com seis semanas de idade, fornecidos pelo TECPAR (Curitiba, PR), foram mantidos em gaiolas de polipropileno (5 animais/gaiola), forradas com maravalha autoclavada. O ambiente da sala foi controlado a 22 ± 2 °C, com umidade relativa do ar de $55 \pm 10\%$ e ciclos de luz (12 h claro/escuro) e de exaustão do ar ambiente (4/4 hs) previamente estabelecidos.

Durante todo o período experimental, os animais receberam ração basal peletizada (Nuvilab CR – 1, Nuvital Nutrientes Ltda, Curitiba – PR) e água filtrada *ad libitum*. Além disso, foram submetidos a inspeções diárias de viabilidade e pesados individualmente, a cada semana, ao longo do experimento.

Agentes químicos

Agentes iniciadores da carcinogênese: N-dietil-nitrosamina (DEN), N-metil-N-nitrosouréia (MNU) e dimetil-hidrazina (DMH), foram adquiridos da Sigma Chemical

Co. (St. Louis, MO); N-butil-N-(4-hidroxibutil)nitrosamina (BBN) e dihidroxipropil-nitrosamina (DHPN), foram adquiridos respectivamente da Tokyo Kasei Industries Co. (Tokyo) e da Nacalai Tesque Inc. (Kyoto).

Agentes promotores da carcinogênese: Fenobarbital (PB; Tokyo Kasei Industries Co., Tokyo) e 2-acetaminofluoreno (2-AAF; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), foram utilizados, respectivamente, como modelos de cancerígeno não-genotóxico e genotóxico^(7,15).

Delineamento experimental

Foram constituídos seis grupos experimentais (Figura 1). O grupo 1 (Controle Negativo) recebeu somente ração comercial durante todo o experimento. Os grupos 2, 3 e 4 foram tratados com DEN (injeção única de 100 mg/kg i.p., no início do experimento), MNU (quatro injeções de 40mg/kg i.p.) e BBN a 0,05% na água de beber, nas duas primeiras semanas e DMH (quatro injeções de 40mg/kg s.c.) e DHPN 0,1% na água de beber, nas duas semanas seguintes. À partir da quinta semana, e até o final de experimento, os grupos 3 e 5 foram tratados com os agentes promotores PB a 0,05% e os grupos 4 e 6, com 2-AAF a 0,01%, ambos os agentes incorporados à ração. Na 30ª semana, os animais foram anestesiados com éter sulfúrico e sacrificados por secção da veia cava, após abertura da cavidade abdominal.

Coleta, fixação e processamento do material

No momento da necropsia, a bexiga e o cólon foram retirados e processados, da seguinte maneira: A) Bexiga - ligada no colo, inflada por injeção intraluminal de 1 ml de formalina tamponada a 10%, removida da carcaça e imersa no mesmo fixador. Após fixação, as bexigas foram divididas longitudinalmente ao meio e cada metade cortada em quatro, totalizando oito fitas. B) Cólon - após a ligadura das extremidades, o órgão foi inflado com injeção intraluminal de formalina tamponada a 10%. Após fixação, foram coletados segmentos das porções proximal, média e distal, com cerca de 3 cm de comprimento cada. Após abertura longitudinal pela borda mesentérica, estes fragmentos foram distendidos em papel de filtro e imersos no mesmo fixador. Os fragmentos de bexiga e cólon foram submetidos a

processamento histológico e corados por hematoxilina-eosina (HE).

Análise histopatológica

As lesões da mucosa urotelial foram classificadas à microscopia óptica como⁽¹⁶⁻¹⁸⁾: a) hiperplasia simples (HS), b) hiperplasia papilífera/nodular (HPN) e c) papiloma. As lesões colônicas foram classificadas como⁽¹⁹⁻²⁰⁾: a) focos de criptas aberrantes (FCA), b) adenoma e c) adenocarcinoma, tendo sido registrada a topografia de ocorrência da lesão, segundo o segmento proximal, médio ou distal do cólon comprometido.

Análise estatística

Para comparação dos pesos corpóreos entre os grupos foi usado o teste de Kruskal Wallis⁽²¹⁾. As incidências (número da animais com lesão/grupo) de lesões vesicais e colônicas foram comparadas entre os grupos tratados e seus respectivos controles pelo teste de Goodman para comparação entre proporções⁽²²⁾.

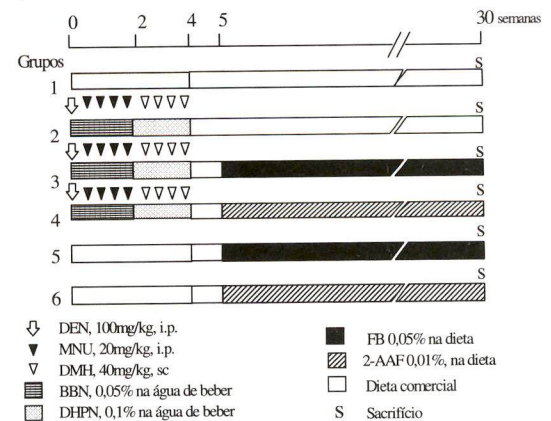


FIGURA 1 - Delineamento do teste de média duração para detecção da carcinogenicidade de compostos químicos em múltiplos órgãos.

Resultados

Observações gerais

Os animais adaptaram-se bem às condições do experimento, não tendo sido verificadas alterações da ingestão das rações experimentais ou de água (*dados não apresentados*). Todos os grupos ganharam peso ao longo das 30 semanas de experimento (Tabelas 1 e 2). Dentre os machos, o grupo DMBDD+2-AAF foi o que ganhou menos peso, cerca de 20% menos que o respectivo controle.

TABELA 1. Pesos corpóreos (média \pm desvio padrão) de ratos wistar machos tratados pelo protocolo DMBDD e/ou com promotores da carcinogênese.

	Nº efetivo De animais	Peso corpóreo Inicial (g)	Peso corpóreo Final (g)	Ganho de peso Absoluto (g)	Ganho de peso Relativo (%)
Controle Negativo	5	143 \pm 12	371 \pm 21	228 \pm 19	---
DMBDD	14	154 \pm 14	391 \pm 47	236 \pm 44	---
DMBDD+FB ^a	12	147 \pm 14	387 \pm 93	240 \pm 47	+2
DMBDD+2-AAF ^a	12	142 \pm 12	331 \pm 62*	190 \pm 63*	-19
FB ^b	10	147 \pm 12	429 \pm 38	282 \pm 29	+24
2-AAF ^b	10	142 \pm 13	381 \pm 25	239 \pm 21	+5

^aForam comparados ao DMBDD; ^bForam comparados ao Controle Negativo. *p<0,05.

TABELA 2. Pesos corpóreos (média \pm desvio padrão)* de ratos Wistar fêmeas tratadas pelo protocolo DMBDD e/ou com promotores da carcinogênese.

	Nº efetivo De animais	Peso corpóreo Inicial (g)	Peso corpóreo Final (g)	Ganho de peso Absoluto (g)	Ganho de peso Relativo (%)
Controle Negativo	5	129 \pm 8	294 \pm 29	166 \pm 28	---
DMBDD	15	127 \pm 10	264 \pm 22	137 \pm 20	---
DMBDD+FB ^a	11	122 \pm 8	248 \pm 17	124 \pm 16	-10
DMBDD+2-AAF ^a	14	132 \pm 9	255 \pm 23	129 \pm 21	-6
FB ^b	7	126 \pm 11	293 \pm 14	162 \pm 14	-2
2-AAF ^b	10	125 \pm 13	273 \pm 16	149 \pm 14	-10

Os grupos não diferem de seus respectivos controles. ^aForam comparados ao DMBDD;

^bForam comparados ao Controle Negativo.

Lesões uroteliais na bexiga

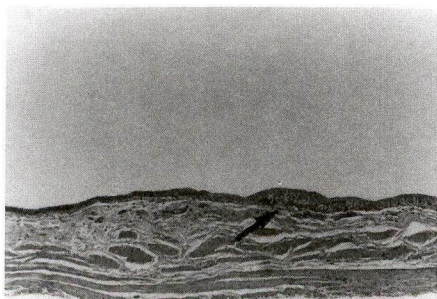


Figura 2 - Hiperplasia simples (HS): aumento focal da espessura do urotélio, por aumento do número de camadas de células epiteliais (seta) (Hematoxilina-eosina, 125X).

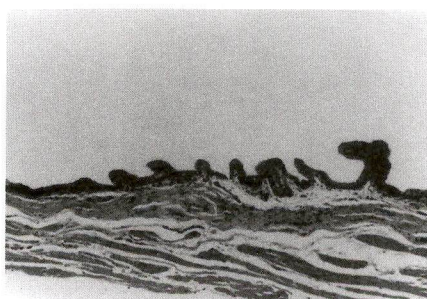


Figura 3 - Hiperplasia papilífera/nodular (HPN): projeções papilíferas digitiformes, constituídas por eixo conjuntivo vascularizado revestido por urotélio normal ou hiperplásico. Neste campo não é observado o componente "nodular" deste tipo de lesão (Hematoxilina-eosina, 125X).

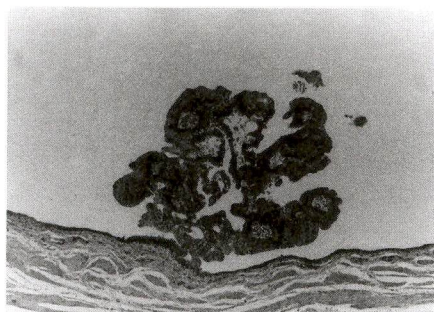


Figura 4 - Papiloma Urotelial: lesão exofítica complexa, com pedículo delgado, constituída por eixos conjuntivo-vascularizados ramificados, revestidos por urotélio hiperplástico (Hematoxilina-eosina 125X).

As Figuras 2 a 4 mostram as lesões encontradas no urotélio dos animais dos diferentes grupos iniciados com o protocolo DMBDD. Em ambos os sexos, a lesão mais freqüente (Tabelas 3 e 4) foi a hiperplasia simples (HS), não ocorrendo diferenças significativas entre as incidências de cada grupo. A hiperplasia papilífera/nodular (HPN) ocorreu de modo variável nos animais iniciados de ambos os sexos, sendo sua incidência significativamente maior nos machos iniciados e promovidos com FB e 2-AAF. Papilomas ocorreram raramente, tendo sido registrados nos grupos DMBDD+2-AAF em ambos os sexos, e no grupo DMBDD, nas fêmeas. Não foram observados carcinomas uroteliais. No conjunto, os dados indicam que a carcinogênese urotelial foi iniciada pelo tratamento DMBDD em ambos os sexos.

TABELA 3. Incidência¹ de ratos Wistar machos com lesões uroteliais na bexiga, após tratamento com protocolo DMBDD e/ou com promotores da carcinogênese.

	Nº efetivo De animais	Hiperplasia Simples (%)	HPN ² (%)	Papiloma (%)
Controle Negativo	6	1 (17) ^a	0 ^a	0
DMBDD	23	9 (39) ^a	0 ^a	0
DMBDD+FB	24	14 (58) ^a	7 (29) ^b	0
DMBDD+2-AAF	12	8 (67) ^a	3 (25) ^b	1 (8)
FB	10	2 (20) ^a	0 ^a	0
2-AAF	10	3 (30) ^a	1 (10) ^{ab}	0

¹Nº de animais com lesão por grupo; índice (a,b) diferentes diferem entre si significativamente (p<0,5%). ²HPN: Hiperplasia papilífera/nodular.

TABELA 4. Incidência¹ de ratos Wistar machos com lesões uroteliais na bexiga, após tratamento com protocolo DMBDD e/ou com promotores da carcinogênese.

	Nº efetivo De animais	Hiperplasia Simples (%)	HPN ² (%)	Papiloma (%)
Controle Negativo	9	4 (44) ^a	0 ^a	0
DMBDD	24	19 (75) ^a	5 (21) ^a	1 (4)
DMBDD+FB	23	14 (61) ^a	3 (13) ^a	0
DMBDD+2-AAF	14	13 (93) ^a	3 (21) ^a	2 (14)
FB	4	3 (75) ^a	0 ^a	0
2-AAF	8	6 (75) ^a	1 (13) ^a	0

¹Nº de animais com lesão por grupo; índice (a,b) diferentes diferem entre si significativamente (p<0,5%). ²HPN: Hiperplasia papilífera/nodular.

Lesões da mucosa do cólon

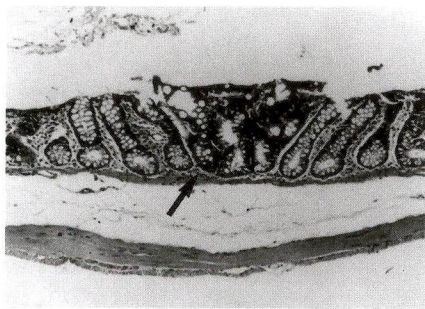


Figura 5 - Foco de criptas aberrantes (FCA, seta): foco com criptas hiperplásicas, deslocando estruturas vizinhas, constituído por células basofílicas, padrão displásico, (Hematoxilina-eosina 125X).

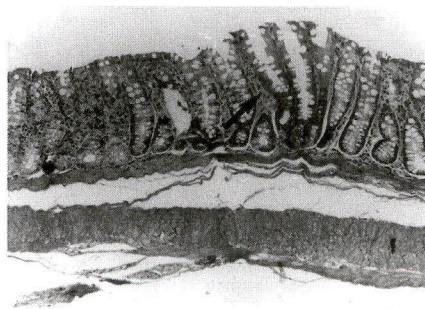


Figura 6 - Foco de criptas aberrantes (FCA, seta): foco com criptas hiperplásicas, tortuosas, com excesso de células caliciformes, distorcendo a estrutura da mucosa e fazendo proeminência para luz intestinal (Hematoxilina-eosina, 125X).



Figura 7 - Adenocarcinoma invadindo a camada muscular da mucosa (seta), em rato Wistar do grupo DMBDD+2-AAF (Hematoxilina-eosina, 80X).

As Figuras 5 a 7 mostram as lesões encontradas no cólon. As mais freqüentes (Tabelas 5 e 6) em ambos os sexos foram os FCA. Nos machos, FCA foram registrados inclusive no grupo Controle Negativo, de modo que as incidências nos outros grupos não diferiram significativamente daquele grupo. Nas fêmeas, FCA ocorreram em incidência aumentada nos grupos iniciados (DMBDD, DMBDD+FB, DMBDD+2-AAF) e naquele só tratado com 2-AAF, quando comparados ao grupo Controle Negativo. Adenomas e adenocarcinomas foram encontrados em ambos os sexos, nos grupos iniciados (DMBDD) e nos iniciados e promovidos (DMBDD+FB e DMBDD+2-AAF). Independentemente do sexo e do tratamento, estes tumores ocorreram nos segmentos médio e distal do cólon, não tendo sido observada qualquer neoplasia no segmento proximal. Histologicamente, eram de padrão tubular, bem diferenciado. O grupo DMBDD+2-AAF macho apresentou incidência significativamente maior de adenocarcinomas em relação ao Controle Negativo e aos grupos tratados somente com os agentes promotores. Nas fêmeas, não foram registradas diferenças significativas entre os grupos. No geral, o desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas nestes grupos indica que a iniciação da mucosa colônica com o tratamento DMBDD foi efetiva, em ambos os sexos.

As Figuras 8 e 9 apresentam as incidências de FCA nos diferentes segmentos de cólon, em machos e fêmeas, respectivamente. Nos machos, FCA ocorreram nos três segmentos, em incidência variada e independente do tratamento. Nas fêmeas, houve tendência de os FCA predominarem nos segmentos médio e distal, embora também ocorressem, de modo variado, no segmento proximal.

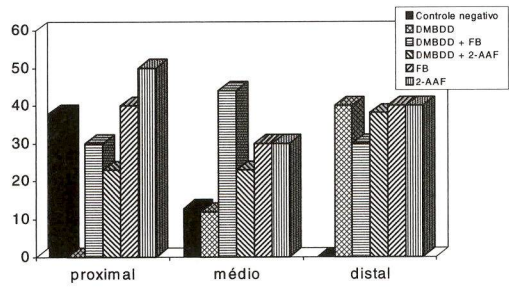


Figura 8 - Distribuição da incidência (percentual de animais com lesão) de focos de criptas aberrantes (FCA) nos segmentos proximal, médio e distal do cólon de ratos Wistar machos tratados com iniciadores ou promotores da carcinogênese.

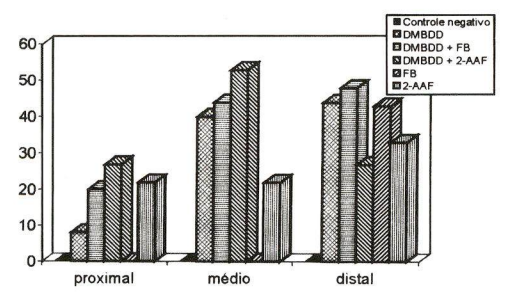


Figura 9 - Distribuição da incidência (percentual de animais com lesão) de focos de criptas aberrantes (FCA) nos segmentos proximal, médio e distal do cólon de ratos Wistar machos tratados com iniciadores ou promotores da carcinogênese.

TABELA 5. Incidência¹ de ratos Wistar machos com lesões na mucosa colônica, após tratamento com protocolo DMBDD e/ou com promotores da carcinogênese.

	Nº efetivo De animais	FCA ² (%)	Adenoma (%)	Adenocarcinoma (%)
Controle Negativo	9	4 (50) ^a	0	0 ^a
DMBDD	25	12 (48) ^a	4 (16)	3 (12) ^{ab}
DMBDD+FB	27	16 (59) ^a	4 (15)	5 (19) ^{ab}
DMBDD+2-AAF	13	7 (54) ^a	0	6 (46) ^b
FB	10	5 (50) ^a	0	0 ^a
2-AAF	10	7 (70) ^a	0	0 ^a

¹Nº de animais com lesão por grupo; índice (a,b) diferentes diferem entre si significativamente (p<0,5%). ²FCA: focos de cripta aberrantes.

TABELA 6. Incidência¹ de ratos Wistar fêmeas com lesões na mucosa colônica, após tratamento com protocolo DMBDD e/ou com promotores da carcinogênese.

	Nº efetivo De animais	FCA ² (%)	Adenoma (%)	Adenocarcinoma (%)
Controle Negativo	10	0 ^a	0 ^a	0 ^a
DMBDD	25	18 (72) ^b	2 (8) ^a	4 (16) ^a
DMBDD+FB	25	21 (84) ^b	1 (4) ^a	2 (8) ^a
DMBDD+2-AAF	15	10 (67) ^b	1 (7) ^a	3 (20) ^a
FB	7	3 (43) ^{ab}	0 ^a	0 ^a
2-AAF	9	6 (67) ^b	0 ^a	0 ^a

¹Nº de animais com lesão por grupo; índice (a,b) diferentes diferem entre si significativamente (p<0,5%). ²FCA: focos de cripta aberrantes.

Discussão

O presente estudo documenta as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas que ocorrem na bexiga e cólon de ratos Wistar de ambos os sexos submetidos ao ensaio alternativo de média duração para carcinogênese em múltiplos órgãos (ensaio DMBDD). Este ensaio baseia-se na idéia de que tecidos previamente iniciados

para a carcinogênese têm incidência aumentada de lesões pré-neoplásicas e de neoplasias quando são expostos a agentes que promovem a proliferação dos clones de células iniciadas^(8,9) e, neste sentido, está estruturado para identificar agentes promotores da carcinogênese⁽³⁻⁷⁾. Por isso, o protocolo adotado pelo IBAMA estabelece que sejam constituídos grupos controles positivo da promoção, expostos ao fenobarbital sódico (FB) ou ao 2-

acetilaminofluoreno (2-AAF), dependendo da substância-teste ser, respectivamente, não-geotóxica ou geotóxica⁽¹¹⁾. Estes agentes são reconhecidos promotores da carcinogênese no rato, sendo que o FB tem como órgão-alvo direto o fígado, e o 2-AAF, o fígado, a bexiga, a tiróide, o estômago, os rins e as glândulas de Zymbal⁽¹⁰⁾. Para o entendimento do presente trabalho, que enfocou especificamente a bexiga e o cólon, deve ser lembrado que só o 2-AAF tem a bexiga como órgão-alvo, e nenhum dos dois agentes promotores positivos têm ação promotora reconhecida sobre a carcinogênese do cólon. Portanto, não deve ser esperada ação promotora evidente do FB sobre os dois órgãos estudados e do 2-AAF sobre o cólon. A relevância deste estudo está na descrição e registro das lesões que ocorrem naqueles órgãos, em animais de grupos controle positivos e negativos que são sistematicamente analisados, quando o ensaio DMBDD é executado. As lesões que ocorrem nos demais órgãos destes animais também foram analisadas, e estão apresentadas em outro trabalho⁽¹³⁾.

Os resultados indicam que a iniciação DMBDD foi efetiva nos órgãos estudados, que desenvolveram incidências variáveis de lesões pré-neoplásicas e neoplasias (Tabelas 3 à 6). Deve ser assumido que, embora os outros agentes utilizados no protocolo de iniciação – DEN, MNU e DHPN – possam ter exercido alguma influência, a iniciação da carcinogênese na bexiga e cólon dependeu da BBN e da DMH que têm, respectivamente, estes órgãos como alvos de sua genotoxicidade⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

As lesões registradas na bexiga – HS e HPN – constituem um contínuo de lesões associadas ao desenvolvimento de neoplasias uroteliais. Isto têm sido verificado em diferentes modelos de carcinogênese vesical, com uma ou mais etapas de carcinogênese química⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. O encontro destas lesões nos animais iniciados de ambos os sexos indica que a carcinogênese urotelial estava ocorrendo, independente do tipo de agente promotor a que foram expostos (FB ou 2-AAF). Como o 2-AAF é um agente geotóxico para o urotélio vesical^(10,18), é compreensível o encontro de papilomas nos grupos iniciados e promovidos com este agente. A hiperplasia simples (HS) revelou-se menos relevante que a HPN como marcadora da carcinogênese, pois ocorreu em incidência variada e similar em todos os grupos, inclusi-

ve nos grupos Controle Negativo e nos não-iniciados, tratados só com FB ou com 2-AAF. A HPN, no entanto, ocorreu particularmente nos grupos iniciados, nos quais foram encontrados os poucos papilomas verificados neste estudo. Em trabalhos anteriores^(23,24) já havíamos registrado que ratos da linhagem Wistar são relativamente resistentes à agressão por agentes químicos exógenos e não desenvolvem lesões uroteliais em quantidade tão expressiva como os Fischer 344, nos quais o protocolo DMBDD foi originalmente padronizado^(5-7,10). A relativa escassez de lesões uroteliais não permitiu, por exemplo, discriminar significativamente entre os efeitos promotores do FB e do 2-AAF sobre a mucosa vesical, embora o segundo agente seja um reconhecido cancerígeno geotóxico, que tem a bexiga entre seus principais órgãos-alvo⁽¹⁰⁾.

A carcinogênese no cólon do rato também está relativamente bem documentada e parece ocorrer principalmente segundo a seqüência FCA-adenomas-adenocarcinomas^(20,25,26), particularmente nos segmentos médio e distal do cólon^(19,26). No homem, esta alteração morfológica também é considerada como marcadora de futuro desenvolvimento neoplásico na mucosa colônica⁽²⁷⁾. É provável, que a via FCA-adenoma-adenocarcinoma de desenvolvimento neoplásico tenha ocorrido no presente estudo, pois os três tipos de lesão foram verificados nos animais iniciados, e nos iniciados e promovidos, em ambos os sexos. A ocorrência de neoplasias benignas e malignas no cólon dos animais iniciados, independente de terem sido tratados ou não com os promotores, indica que a iniciação foi efetiva e que o processo de carcinogênese estava ocorrendo nestes animais.

O entendimento do papel dos FCA como lesão pré-neoplásica neste estudo deve ser feito de modo cauteloso. Esta lesão ocorreu em incidência variada e relativamente alta, inclusive nos machos dos grupos Controle Negativo e nos tratados somente com os promotores FB e 2-AAF (Tabelas 5 e 6). Embora esteja referido que os FCA predominam nos segmentos médio e distal de ratos Wistar machos⁽¹⁹⁾, esta distribuição preferencial não foi verificada no presente estudo (Figura 8). Nas fêmeas, houve tendência das lesões predominarem nos segmentos médio e distal, mas esta distribuição não foi consistente (Figura 9). De fato, a distribuição de FCA foi difusa e irregular ao lon-

go do cólon nos animais de ambos os sexos, nos diferentes grupos. Como os grupos Controle Negativo e os tratados somente com FB e 2-AAF não foram iniciados, e nenhum dos dois agentes promotores têm o cólon como órgão-alvo reconhecido, é possível que os FCA encontrados sejam de origem espontânea, já que, no final do experimento, os animais eram adultos, com cerca de 8 meses de vida. Assim, o conjunto de observações sugere que não é possível assumir os FCA como marcadores absolutos do processo de carcinogênese intestinal, neste trabalho.

A elevada incidência de FCA verificada pode ser devida à metodologia empregada, que foi a verificação histológica. Em geral, o estudo da frequência de FCA é feito sob estereoscópios, em cólons corados com azul de metileno^(19,26). Esta abordagem semi-macroscópica pode, eventualmente, subestimar o número de lesões pré-neoplásicas em determinada amostra. Além disso, os FCA são muito heterogêneos quanto a sua natureza e morfologia^(19,25,26), tal como é demonstrado nas Figuras 5 e 6. É interessante observar que todos os adenocarcinomas encontrados neste estudo, em ambos os sexos, localizavam-se nos segmentos médio e distal do

cólon. Existe a possibilidade, dependendo do segmento do cólon onde se desenvolvem, de que alguns subtipos de FCA estejam ligados à carcinogênese, mas outros subtipos, não. Para o esclarecimento de quais subtipos histológicos de FCA têm relevância para o desenvolvimento neoplásico na mucosa colônica, faz-se necessária a realização de estudos bem delineados e especificamente voltados para este objetivo.

Concluindo, o presente estudo indica que o protocolo DMBDD é efetivo para desencadear a carcinogênese na bexiga e cólon de ratos Wistar de ambos os sexos. Na bexiga, a hiperplasia papilífera/nodular documenta este processo e pode ser utilizada como um parâmetro no teste de média-duração para carcinogênese de múltiplos órgãos, particularmente nos animais machos. No cólon, os focos de cripta aberrantes, por serem abundantes e variados, não devem ser considerados marcadores absolutos da carcinogênese. Pelo fato de constituírem um grupo de lesões similares, mas de natureza variada^(19,26), deverão ter seu significado biológico melhor esclarecido, para uso adequado como parâmetro no ensaio DMBDD com ratos Wistar.

Referências Bibliográficas

1. IARC - Long-term and short-term assays for carcinogens. A critical appraisal. Editors R, Montesano, H. Bartsh, H. Vanio, J. Wilbourn and H. Yamasaki, eds. *IARC Scientific Publications No. 83*, Lyon, p. 1-46, 1986.
2. CHHABRA, R.S.; HUFF, J.E.; SCHWERTZ, B.S. and SELKIEK, J.- An overview of prechronic and chronic toxicity/carcinogenicity experimental study designs and criteria used by the National Toxicology Program. *Environ. Health Perspect.*, 86: 313-321, 1990.
3. de CAMARGO, J.L.V.; de OLIVEIRA, M.L.C.S.; ROCHA, N.S. & ITO, N. - A detecção de substâncias cancerígenas em estudos experimentais. *Rev. Bras. Cancerol.*, 40 (1): 21-30, 1994.
4. de CAMARGO, J.L.V.; SALVADORI, D.M.F.; ROCHA, N.S.; BARBISAN, L.F.; RIBEIRO, L.R. - The detection of chemical carcinogens in alternative, accelerated bioassays. *Ciência e Cultura*, no prelo.
5. ITO, N.; IMAIDA, K.; TSUDA, H. et al. - Wide-spectrum initiation models: possible applications to medium-term multiple organ bioassays for carcinogenesis modifiers. *Jpn. J. Cancer Res.*, 79 (4): 413-417, 1988.
6. SHIRAI, T.; HIROSE, M.; ITO, N. - Medium-term bioassays in rats for rapid detection of the carcinogenic potential of chemicals. In: McGregor DB, Rice JM, and Venitt S, eds. The use of short- and medium-term tests for carcinogens and data on genetic effects in carcinogenic hazard evaluation. *IARC Scientific Publications No. 146*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, p. 251-272, 1999.
7. ITO, N.; SHIRAI, T.; HASEGAWA, R. - Medium-term bioassays for carcinogens. In: Vainio, H, Magee PN, McGregor DB and McMichael AJ, eds. Mechanisms of carcinogenesis in risk assesment. *IARC Scientific Publications No. 116*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, p. 345-380, 1992.

8. PITOT, H. C. & DRAGAN, Y. P. - Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB J.*, 5: 2280-2286, 1991.
9. PITOT, H. C. - The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72: 962-970, 1993.
10. HAGIWARA, A.; TANAKA, H.; IMAIDA, K. et al. - Correlation between medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay data and long-term observation results in rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 84 (3): 237-245, 1993.
11. BRASIL - Instituto Brasileiro do Meio-Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Portaria Normativa nº 84 de 15 de outubro de 1996, *Diário Oficial da União* Nº203 Seção 1, p. 21358-21366, de 18 de outubro de 1996.
12. IARC - Consensus Report. In: McGregor DB, Rice JM and Venitt S. The use of short- and medium-term tests for carcinogens and data on genetic effects in carcinogenic hazard evaluation. *IARC Scientific Publications No. 146*, p. 1-18, 1999.
13. ROCHA, N.S. - Padronização morfológica de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas em *Rattus norvegicus* (Wistar) submetidos ao protocolo de carcinogênese de média duração em múltiplos órgãos. *Tese de Doutorado*, Curso de Pós Graduação em Patologia, Faculdade de Medicina, UNESP, Botucatu, 95 pp., 1998.
14. SPINARDI, A.L.T.; KANENO, R.; RODRIGUES, M.A.M.; SALVADORI, M.F.; ROCHA, N.S.; BARBISAN, L.F.; RIBEIRO, L.R.; de CAMARGO, J.L.V. - Natural killer activity in a medium-term multi-organ bioassay for carcinogenesis. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90: 1-7, 1999.
15. FUKUSHIMA, S.; HAGIWARA, A.; HIROSE, M. et al. - Modifying effects of various chemicals on preneoplastic and neoplastic lesion development in a wide-spectrum organ carcinogenesis model using F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 82(6): 642-648, 1991.
16. FUKUSHIMA, S.; HASHIWARA, G.; OGISO, T. et al. - Promoting effects of various chemicals in rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-nitroso-N-butyl(4-hydroxybutyl)amine. *Food Chem. Toxic.*, 21: 59-68, 1983.
17. COHEN, S. M. - Multistage carcinogenesis in the urinary bladder. *Food Chem. Toxic.*, 23:521-28, 1985.
18. FUKUSHIMA, S.; MUTAI, M.; HASEGAWA, R. et al. - Enhancing effects of carcinogens or promoters on bladder carcinogenesis in rats. *J. Toxicol. Pathol.*, 4: 159-164, 1991.
19. PARK H-S.; GOODLAD R.; WRIGHT N. - The incidence of aberrant crypt foci and colonic carcinoma in dimethylhydrazine-treated rats varies in a site-specific manner and depends on tumor histology. *Cancer Res.*, 57: 4507-4510, 1997.
20. WHITELEY, L.O.; HUDSON, L.; PRETLOW, T.P. - Aberrant crypt foci in the colonic mucosa of rats treated with a genotoxic and nongenotoxic colon carcinogen. *J. Toxicol. Pathol.*, 24: 681-89, 1996.
21. ZAR, J.H. - *Biostatistical Analysis*. 2a. ed. Englewood Cliffs. Prentice Hall, 718, 1984.
22. CAMPOS, H. - *Estatística Experimental Não-Paramétrica*. 4ª. ed., Piracicaba, FEALQ, 349, 1983.
23. OLIVEIRA, M.L.C.S.; ROCHA, N.S.; FUKUSHIMA, S.; de CAMARGO, J.L.V. - Absence of promoting potential of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in rat urinary bladder carcinogenesis induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine and uracil. *Teratogenesis Carcinog Mutagen*, 15: 191-199, 1995.
24. de OLIVEIRA, S.V.; de CAMARGO, J.L.V.; CARDOSO, P.R.; PADOVANI, C.R.; FUKUSHIMA, S. - Effects of uracil calculi on cell growth and apoptosis in the BBN-initiated Wistar rat urinary bladder mucosa. *Teratogenesis Carcinog Mutagen*, no prelo.

25. CHANG, W.W.L. - Histogenesis of colon cancer in experimental animals. *Scand. J. Gastroenterol.*, 19 (suppl. 104): 27-43, 1984.
26. BIRD, R.P. - Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Cancer Lett.*, 93: 55-71, 1995.
27. BOUZORENE H.; CHAUBERT P.; SEELTAG W.; BOSMAN, F. T.; SARAGA, E. - Aberrant crypt foci in patients with neoplastic and nonneoplastic colonic disease. *Human Pathol.*, 30 : 66-71, 1999.

Programa de detecção do câncer do colo uterino de Campinas e Região: 1968-1996

Cancer screening program in the Campinas area : 1968-1996

Luiz Carlos Zeferino¹, Abimael Martins Costa¹, Maria Gabriela L. D'Ottaviano Morelli²
Julia Tambascia³, Kazue Panetta¹, José Aristodemo Pinotti⁴

Resumo

O Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino (PCCCU) de Campinas e região foi iniciado em 1968, por iniciativa do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, integrando a Universidade com as unidades da rede básica de saúde. O Programa foi expandido para 47 municípios da região e conta com vários centros de complexidade secundária e terciária, que servem de referência para o PCCCU. Com base nos dados do Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, foi estimada a cobertura do Programa em 1996. Os resultados mostraram que a cobertura foi maior que 20% em 21% dos municípios, maior que 15% em 53% dos municípios e menor que 10% em 15% dos municípios. Concluímos que a cobertura está baixa na quase totalidade dos municípios. Como os dados disponíveis referem-se apenas aos serviços públicos, a cobertura real deve ser maior devido a participação dos serviços privados, que em alguns municípios chegou a atender cerca de 50% da população.

Palavras chave: neoplasia do colo uterino, prevenção, cobertura.

Abstract

The Cervical Cancer Screening Program in the Campinas area began in 1968 by the initiative of the Obstetrics and Gynecology Department of the School of Medical Sciences, Campinas State University (UNICAMP), integrating the University with community health services. The program has expanded for 47 cities in the Campinas area, counting today with several centers of secondary and tertiary care, that are references for the Program. Based on the data from the Cytopathology Laboratory of UNICAMP, the screening coverage in 1996 was estimated. The results showed that the screening coverage was higher than 20% in 21% of the cities, it was higher than 15% in 53% of the cities and it was lower than 10% in 15% of the cities. We concluded that the screening coverage is low in most of the cities. Considering that the available data is from public health services, it's possible that the coverage should be higher due the participation the private services, which assist around 50% of the population of some cities.

Key words: cervical neoplasia, prevention, screening.

¹Professor Assistente Doutor - DTG/FCM/UNICAMP, ²Pós-Graduada, DTG/FCM/UNICAMP, ³Médica citopatologista do Laboratório de Citopatologia do CAISM/UNICAMP, ⁴Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia /DTG/FCM/UNICAMP.

Área de Oncologia - Departamento de Tocoginecologia (DTG)/Faculdade de Ciências Médicas (FCM) e Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino

UNICAMP/CAISM/Diretoria Executiva - Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária "Zeferino Vaz"

13.083-970 - CAMPINAS - SP - Fone: (019) 788-7325 e 788-7554 Fax(019) 289-5935.

Histórico

É importante recuperar a história de programas que se iniciaram há algumas décadas para que se possa melhor compreender a sua trajetória e seu momento mais atual. É o caso do Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino de Campinas (PCCCU), onde parte de sua história é relatada no livro “Programa de Controle de Câncer Cérvico-Uterino”, de PINOTTI & ZEFERINO⁽¹⁾, editado em 1987. Este Programa foi idealizado em 1965 e operacionalizado em 1968, por iniciativa do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), com assessoria da Organização Panamericana de Saúde. O modelo, desde o início, estabeleceu a descentralização da coleta de material para o exame de Papanicolaou e centralização do Laboratório de Citopatologia. Acordos foram firmados entre a UNICAMP e os Centros de Saúde da Prefeitura Municipal de Campinas e do Estado de São Paulo, além de outras entidades afins terem sido convidadas a participar. Na implementação da descentralização da coleta de material, tornou-se fundamental a delegação da realização desse procedimento para profissionais paramédicos, que foram treinados pela Universidade. As razões fundamentais da centralização do Laboratório de Citopatologia foram o controle de qualidade dos exames e a possibilidade e a necessidade de se dispor de um arquivo central, base fundamental para os estudos epidemiológicos que seriam desenvolvidos, assim como para se certificar da continuidade do atendimento das mulheres com exame alterado.

Dois tipos de resistência tiveram que ser vencidas. Uma foi desencadeada pelos médicos e era de caráter corporativo, uma vez que discordavam do envolvimento de profissionais não-médicos e da centralização do laboratório. A outra foi desencadeada pela Universidade, muito relacionada com a sua tradição de um papel prioritariamente de ensino e de pesquisa, afastado de um atendimento de demanda na área de saúde.

Progressivamente, o PCCCU foi se estendendo para municípios da região, ficando a UNICAMP como referência para realizar os exames de Papanicolaou e atender as mulheres que tiveram um exame alterado. Para tal, foi necessário aumentar progressivamente a sua

capacidade assistencial. Porém, em 1984 já não era mais possível atender com agilidade todas as mulheres referidas, devido à expansão das atividades, que no período de 1980-84 havia mais que dobrado o total de exames realizados (Figura 1).

Como consequência, em 1985 a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) contratou e treinou médicos e equipou alguns Centros de Saúde de Campinas e região para realizar exames colposcópicos e outros procedimentos diagnósticos e terapêuticos em nível ambulatorial. Iniciava-se o processo de descentralização da assistência de nível secundário ou de média complexidade para atender as mulheres com exames alterados. Transferia-se para os municípios a responsabilidade de oferecer a estas mulheres assistência complementar, ficando a UNICAMP como retaguarda para os casos que não tinham resolutividade no âmbito municipal. Em 1983, na UNICAMP, foi criado o Centro de Controle de Câncer Ginecológico e Mamário, que incorporou e ampliou o Laboratório de Citopatologia. Posteriormente, em 1986, foi inaugurado o Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), que incorporou o Laboratório e as atividades assistenciais de apoio ao PCCCU.

Estadualização do programa

Em 1987 iniciou-se a municipalização dos serviços de saúde no Estado de São Paulo e a SES-SP assumiu a coordenação do controle do câncer do colo uterino. Seguiu-se um período em que foram feitos grandes investimentos. Em todo o Estado foram implantados 20 novos laboratórios públicos de citopatologia e 17 tiveram a sua capacidade ampliada, sendo três na região de Campinas. Aproximadamente 4.900 profissionais de enfermagem foram treinados para coletar material para o exame de Papanicolaou e 177 referências ambulatoriais foram identificadas ou implantadas para atender as mulheres com exames alterados. Através do Programa de Oncologia da SES-SP foram constituídos ou identificados 44 centros hospitalares para diagnóstico e tratamento dos casos mais avançados, identificados como Centro de Câncer (CECAN), que atuavam como referências secundárias e terciárias para o PCCCU. Esta rede de serviços compunha o sistema público de saúde, que naquele período era identificado como Sistema Unificado e Des-

centralizado de Saúde (SUDS). Em 1989, a SES-SP reviu a organização deste Programa e estabeleceu um conjunto de ações, tendo sido definida a periodicidade bienal para os controles e a faixa etária de 25 a 60 anos para a população-alvo, ainda que apenas em 1991 foi oficialmente publicada em Diário Oficial (Resolução SS-68, de 8/3/91)⁽²⁾.

Em 1988 foi desenvolvido um sistema estadual de informação para o Programa de Controle do Câncer do Colo Uterino, que coletava dados de todo o Estado. Este sistema foi operacionalizado a partir de 1989 e, conseqüentemente, os outros sistemas de informação regionais existentes, como o do Laboratório de Citopatologia da UNICAMP, foram desativados. Infelizmente, em 1992 foi desativado o Sistema da SES-SP, o que tem dificultado muito o acompanhamento e a avaliação mais detalhada do Programa.

A Tabela 1 mostra a evolução dos totais de exames de Papanicolaou realizados no Estado de São Paulo, entre 1986 e 1990, incluindo os realizados pelo setor privado. O total de exames no setor público praticamente quadruplicou. É importante destacar que houve aumento também dos exames realizados pelo setor privado, o que atribuímos às atividades educativas e informativas através de todos os meios de comunicação, incluindo telenovelas de grande audiência. As coberturas para o Estado de São Paulo nos anos de 1989 e 1990 foram também calculadas considerando-se a periodicidade bienal no setor público, adotada a partir de 1989. Todavia, esse percentual não é real, pois exige que todas as mulheres que realizaram exames em 1988 não o fizeram em 1989, o que sabemos não ser verdadeiro. A mesma observação é válida para 1990. Como não é possível confirmar essa possibilidade, a cobertura real ficou entre 19% e 25% em 1989 e entre 20% e 28% em 1990⁽³⁾.

Ao longo da década de 90, vários laboratórios públicos encerraram suas atividades e outros foram municipalizados. Muitos municípios contrataram serviços da rede privada para fazer exames de Papanicolaou. As referências terciárias consolidaram-se e as referências secundárias progressivamente foram se descentralizando e se viabilizando, ainda que parcialmente, em muitos municípios.

Situação mais atual

Entre 1987 a 1990, período em que o Estado assumiu a coordenação do Programa, foram criados três laboratórios na macro-região de Campinas. Conseqüentemente, vários municípios que enviavam exames para o Laboratório do CAISM deixaram de fazê-lo, porém o total de exames realizados manteve-se estável porque houve aumento das atividades no âmbito dos municípios remanescentes. Em 1992 e 1993, o CAISM atendeu temporariamente a vários municípios, fora da região de Campinas, que não tinham para onde enviar os exames de Papanicolaou devido ao fechamento de alguns laboratórios. Em 1996, 47 municípios da região de Campinas enviaram seus exames para a UNICAMP, tendo sido realizados 147.317 exames de Papanicolaou (Figura 1).

Com o processo de descentralização das atividades do PCCCU, os municípios da região de Campinas foram progressivamente adquirindo resolutividade, sendo que alguns assumiram a assistência de complexidade terciária. A Figura 2 ilustra diferentes modalidades existentes de organização hierárquica do PCCCU. CECAN são hospitais que integram a Onco-rede do SUS do Estado de São Paulo e, portanto, são referências para o diagnóstico e tratamento das neoplasias malignas e estão credenciados a realizar procedimentos de alta complexidade em câncer. O CAISM é o principal CECAN da região de Campinas para neoplasias ginecológica e mamária. Observa-se que alguns municípios ainda encaminhavam as mulheres com exames citológicos alterados diretamente para um CECAN, enquanto outros tem maior resolutividade.

Análise da cobertura do programa em 1996

Como no Brasil faltam informações sobre as atividades de programas de controle do câncer do colo uterino, entendeu-se oportuno apresentar e fazer algumas análises sobre a cobertura por município, que através do Sistema Único de Saúde (SUS), realizaram seus exames citológicos no Laboratório de Citopatologia do CAISM. Também esta análise permite compreender melhor a abrangência do PCCCU na região de Campinas. Assim, calculou-se a cobertura populacional por município para o ano de 1996,

com base no número de exames realizados (Tabela 2). Foram excluídos os exames oriundos dos ambulatórios de referência secundária, pois neste nível não se trata mais de detecção. Também foram excluídos os exames realizados nos ambulatórios do Hospital de Clínicas e do CAISM da UNICAMP, pois nestes casos não era possível identificar a cidade de origem no banco de dados.

Para o cálculo da cobertura tomou-se a população feminina com 20 anos ou mais, ainda que a norma vigente estabelecesse 25 anos para início dos controles, pois aproximadamente 15% das mulheres que realizaram exames estavam na faixa etária de 20-24 anos.

A Tabela 2 mostra o total de exames por município, que somaram 137.773 exames exclusivamente para detecção do câncer do colo uterino, dos quais 1.380 tiveram resultados anormais. Mostra ainda as taxas de cobertura no ano de 1996, sobre o qual destacamos:

- ▶ apenas 21% dos municípios tiveram mais de 20% de cobertura;
- ▶ 53% dos municípios tiveram mais de 15% de cobertura;
- ▶ 15% dos municípios tiveram menos de 10% de cobertura;
- ▶ Os municípios com as cinco maiores taxas de cobertura foram: Paulínia (51,6%); Holambra (47%); Aguaí (28%); Santa Cruz da Conceição (24,8%); São José do Rio Pardo (23,7%);
- ▶ As cinco menores taxas de coberturas foram: Pirassununga (5,9%); Lindóia (6,3%); Araras (7%); Cosmópolis (7,5%); Conchal e Leme (9,7%).

A análise destes dados demonstra claramente que a cobertura está baixa para a quase totalidade dos municípios, uma vez que o ideal seria atingir 80%. Como sabemos, estes controles são realizados de forma oportunística, ou seja, a maioria ocorre no momento em que a mulher procura os serviços por qualquer outro motivo, que não seja fazer o exame de Papanicolaou (BRENNER, 1996)⁽⁴⁾. Assim, muitas mulheres repetem estes exames em intervalo menor do que as normas estabelecem, enquanto outras provavelmente nunca o fazem. Como consequência, o impacto na redução da mortalidade será menor do que o possível de ser obtido através de um programa com controles organizados.

Teoricamente, se considerarmos as normas vigentes no Estado de São Paulo, em 1996, que estabeleciam controles bienais no grupo etário 25-60 anos, e se nenhuma mulher fizesse mais de um exame em dois anos, esta cobertura poderia até dobrar (Resolução SS-68 de 8/3/91)⁽²⁾. Da mesma forma, se fossem adotadas as normas do Ministério da Saúde ⁽⁵⁾ que estabelecem controles trienais, teoricamente poderia triplicar, porém não é o que ocorre na prática. Estas considerações procedem porque países escandinavos adotam periodicidade de controles variando de três a cinco anos e a Organização Mundial de Saúde entende que não é necessário fazer controles com intervalo menor de três anos, o que não corresponde a nossa realidade. A diferença principal é que em países como a Finlândia esta periodicidade é seguida de forma mais sistemática e regular, o que otimiza os recursos com resultados significativamente melhores (SIGURDSSON, 1993)⁽⁶⁾.

A cobertura estimada nesta análise deve ser menor do que a real para muitos municípios, pois a base de dados refere-se apenas aos exames do SUS realizados no Laboratório Citopatologia do CAISM, o que torna necessário fazer duas considerações. A primeira é que os exames realizados pelos centros de saúde de alguns municípios podem ter sido encaminhados para laboratórios privados e não para o CAISM e, portanto, não foram considerados. A segunda é que muitos destes municípios têm grande percentual de sua população assistida e financiada através de serviços privados. Há evidências de que o número de exames de Papanicolaou realizados pelos serviços privados em muitos municípios é maior do que os realizados pelo SUS (SOARES et al., 1993)⁽⁷⁾. NASCIMENTO et al. (1996)⁽⁸⁾ realizou um estudo com objetivo de estimar a cobertura real do controle do câncer do colo uterino no município de São Paulo, através de seleção randomizada de domicílios. Seus resultados mostraram que 41% das mulheres realizaram um exame no último ano, o que pode ser considerado um percentual alto. Há uma diferença importante entre este estudo e a análise que ora fazemos, pois a metodologia adotada pelo primeiro incluiu todas as mulheres que fizeram exame de Papanicolaou, pelos serviços públicos e particulares, enquanto que o segundo incluiu apenas os dados do Laboratório do CAISM, que correspondeu apenas aos serviços públicos.

Outro estudo realizado pela Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, em 1988, em mulheres de 15 a 49 anos, mostrou que 33% haviam realizado o exame de Papanicolaou no último ano (PINOTTI et al., 1990)⁽⁹⁾. Todavia, é necessário considerar que este estudo selecionou domicílios em regiões de população potencialmente clientes dos serviços públicos, porém também incluiu todas as mulheres que fizeram exames nos serviços privados. Considerando o conjunto de municípios, 9,4 por mil exames realizados tiveram como resultado alguma forma de neoplasia intraepitelial ou invasora do colo uterino. A frequência de exames alterados variou de 2,7 a 19,4 por mil, respectivamente, para os municípios de Santo Antonio do Jardim e Tapiratiba. Esta grande variabilidade não pode ser explicada simplesmente por diferenças na prevalência de lesões precursoras entre as populações destes municípios. Estatisticamente é esperado que haja grande variação na frequência de exames alterados nos municípios com pequena população ou que fizeram um número muito baixo de exames. Um outro aspecto muito importante, e que seguramente está presente, é que a técnica de colheita em municípios com baixa frequência de exames alterados, pode não incluir amostra do canal cervical, que tem como consequência maior número de exames

falsos-negativos (ALONS-VAN KORDELAAR & BOON, 1988)⁽¹⁰⁾.

As taxas de exames alterados em dois estudos com população da Holanda foram 5,4 e 8,0 por mil (ELIAS et al., 1983⁽¹¹⁾; GRAAF et al., 1988⁽¹²⁾), num estudo na Tailândia foi 12,5 por mil e no Chile 14,3% por mil (CHOU & CHEN, 1989⁽¹³⁾; DABANCENS, 1989⁽¹⁴⁾). As taxas para população holandesa foram as mais baixas, possivelmente devido à ação dos programas de controle que já teriam mais de duas décadas, e as taxas da Tailândia e do Chile foram mais altas do que a média global obtida no programa de Campinas, que foi 9,4 por mil.

Concluimos que o PCCCU realizou um número expressivo de exames de Papanicolaou em 1996, o que foi conseqüente a sua contínua expansão desde a sua implantação. Todavia, a cobertura populacional é baixa na maioria dos municípios e as evidências são de que os controles não seguem uma periodicidade regular como estabelecem as normas vigentes. Além da expansão, ainda necessária deste Programa, seria imprescindível avaliar a qualidade da técnica de colheita e que estratégias fossem implementadas para otimizar as suas ações, priorizando o atendimento às mulheres em função da idade e com intervalos regulares e não inferior a três anos.

Tabela 1. Exames citológicos realizados pelos laboratórios públicos e privados e cobertura do controle do câncer do colo uterino no Estado de São Paulo no período entre 1986-1990.

Ano	População Alvo	Laboratórios Públicos	Laboratórios Privados	Cobertura Estimada (%)
1986	8.797.462	226.600 (1)	510.480 (2)	8,38 (a)
1987	9.075.014	442.292 (4)	704.440 (5)	12,64 (a)
1988	9.367.901	643.315 (4)	898.400 (3)	16,46 (a)
1989	9.677.230	845.982 (4)	1.000.323 (3)	19,07 (a) 25,73 (b)
1990	10.004.075	894.982 (4)	1.113.809 (6)	20,08 (a) 28,54 (c)

Fontes:

1. Laboratório Adolfo Lutz - São Paulo.
2. Associação dos Patologistas do Estado de São Paulo – APESP.
3. Projeto de Desenvolvimento de Anatomia Patológica, Citologia e Implantação e Acompanhamento de Registro Tumoral da SES – SP.
4. Fundação Oncocentro de São Paulo – FOOSP.
5. Informação não disponível. Para efeito de cálculo foi estimado como a média aritmética dos quantitativos do total de exames realizados entre 1986 e 1988.
6. Informação não disponível. Os quantitativos foram estimados aplicando-se o mesmo percentual de variação entre os anos de 1988 e 1989 sobre o total de exames realizados em 1989.

Observações:

- a) Percentual estimado de mulheres (população-alvo) que fizeram um exame de Papanicolaou no ano.
- b) Foi introduzido o controle bienal nos serviços públicos integrados ao SUDS. Portanto, considerou-se que as mulheres controladas pelo SUDS em 1988 não o foram em 1989. Base de cálculo: cobertura do setor privado em 1989 (10,34%), mais cobertura do SUDS em 1988-projetada para a população de 1989 (6,65%), mais cobertura do SUDS em 1989 (8,74%). Percentual estimado de mulheres (população-alvo) que fizeram um exame de Papanicolaou no ano de 1990.
- c) Base de cálculo: cobertura do setor privado em 1990 (11,13%) mais cobertura do SUDS em 1989 projetada para população de 1990 (8,46%), mais cobertura do SUDS estimado para 1990 (8,95%).

Tabela 2. Cobertura (%) e frequência (por mil) de exames alterados do PCCCU em 1996

Município	Exames realizados	Exames alterados (por 1000 exames)	População Alvo	Cobertura (%)
Aguai	2121	4,7	7505	28
Águas da Prata	463	10,8	2211	20,9
Águas de Lindóia	568	7,0	4026	14,1
Americana	8299	6,4	53211	15,6
Amparo	2666	10,8	16891	15,8
Andradas	1222	6,5	8612	14
Araras	1933	7,2	27308	7
Artur Nogueira	1146	7,8	5972	19,1
Caconde	532	3,7	5091	10,4
Campinas	42992	8,6	296470	14,6
Casa Branca	783	3,8	7712	10,1
Conchal	554	3,6	5669	9,7
Cordeirópolis	448	-	2748	16,3
Cosmópolis	2846	6,6	11542	7,5
Divinolândia	425	7,0	3567	11,9
Elias Fausto	503	7,8	3370	15
Engenheiro Coelho	638	9,3	2012	32
Esp. Santo Pinhal	1851	3,7	12268	15,1
Holambra	812	6,1	1710	47
Hortolândia	5550	7,3	26512	21
Indaiatuba	4491	12	33154	13,5
Itapira	2829	7,7	18898	15
Itobi	227	8,8	1993	11,4
Leme	2073	2,4	21426	9,7
Lindóia	88	4,6	1399	6,3
Mococa	3186	6,3	18411	17,3
Mogi Guaçu	7074	7,2	32151	22
Mogi Mirim	3999	6,9	21673	18,5
Monte. Alegre do Sul	325	3,1	1760	18,4
Monte Mor	1496	4,6	7457	19,9
Nova Odessa	1933	3,1	12149	15,9
Paulínia	5916	12,4	11456	51,6
Pedreira	1960	14,7	9316	21
Pirassununga	1139	9,5	19041	5,9
Santa Bárbara D'Oeste	4710	8,7	47164	9,9
Santa Cruz Conceição	229	13	920	24,8
Santo Antônio Jardim	369	2,7	1714	21
São João da Boa Vista	4380	6,8	23661	8,5
São José do R. Pardo	3438	8,1	14471	13,7
São Sebastião da Gramma	537	9,3	3532	15,2
Serra Negra	778	6,4	7397	10,5
Socorro	1262	8,7	10.479	12
Tambau	735	16,3	6179	11,8
Tapiratiba	567	19,4	3556	15,9
Valinhos	4447	6,7	23081	19,2
Vargem Grande do Sul	1037	5,7	10288	10
Vinhedo	1338	10,5	11121	12

Figura 1. Total de exames citológicos realizados por ano no período de 1968 a 1996

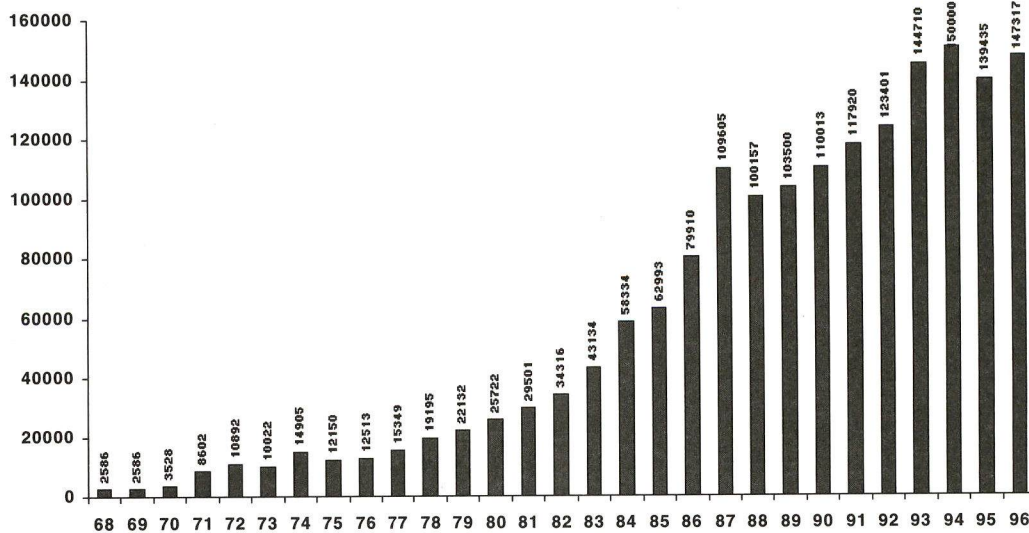
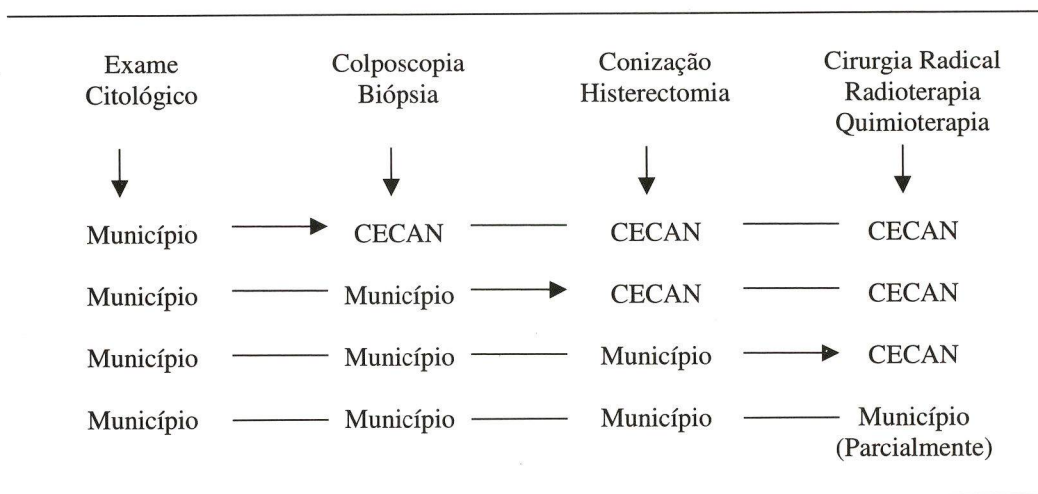


Figura 2 - Diferentes níveis de resolutividade dos municípios no Programa de Controle de Câncer do Colo Uterino da região de Campinas

Níveis de Resolutividade



- CECAN: hospitais que integram a Onco-rede do Estado de São Paulo, credenciados para realizar procedimentos de alta complexidade em Oncologia.

Referências Bibliográficas

1. PINOTTI, J. A.; ZEFERINO, L. C. - Programa de controle de câncer cérvico uterino. Campinas: Editora da UNICAMP, 63 p., 1987.
2. SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. RESOLUÇÃO SS-68, de 8/3/91. Aprova norma técnica para prevenção do câncer cérvico uterino na atenção primária. São Paulo: Diário Oficial do Estado, p.23, 1991.
3. SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. CADAIS. PROJETO DE ONCOLOGIA. Programa de prevenção do câncer do colo uterino. Relatório de Atividades. São Paulo: 55p., 1991.
4. BRENNAN, S. M. F. - Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com neoplasia cervical. Campinas, 1996 (Dissertação de Mestrado- Universidade Estadual de Campinas).
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA NACIONAL DE PROGRAMAS ESPECIAIS DE SAÚDE. Controle do câncer cérvico-uterino e de mama. Série A: Normas e manuais técnicos, 1993, 28p.
6. SIGURDSSON, K. - Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland., 1964-1991. *Int J Cancer*, 54: 563-570, 1993.
7. SOARES, R.R.S.; BRUMINI, R.; HIDALGO, G.S. - Laboratórios de anatomia e de citopatologia no Estado de São Paulo: diagnóstico da situação 1988-89. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde: CADAIS-CEBRETAP, 97 p, 1993.
8. NASCIMENTO, C. M.; ELUF-NETO, J.; REGO, R. A. - Cobertura do teste de Papanicolaou no município de São Paulo e características das mulheres que realizaram o teste. *Bol. Oficina Sanit Panam.*, 121:491-501, 1996.
9. PINOTTI, J.A.; FAUNDES, A.; HARDY, E. E.; SIMÕES, I.R.; OSIS, M.J.D.; SOUZA, T.R.; et al. - Avaliação da assistência ginecológica no Estado de São Paulo. *Rev Ginecol Obstet*, 1:7-21, 1990.
10. ALONS-VAN KORDELAAR, J.J.M. & BOON, M.E. - Diagnostic Accuracy of Squamous Cervical Lesions Studied in Spatula-Cytobrush Smears. *Acta Cytologica*, 32:801-804, 1988.
11. ELIAS, A.; LINTHORST, G.; BEKKER, B.; VOOIJS, P. G. - The significance of Endocervical Cells in Diagnosis of Cervical Epithelial Changes. *Acta Oncologica*, 27:225-229, 1983.
12. GRAAF, Y.V.D.; VOOUS, P. G.; ZIELHUIS, G. A. - Population Screening for Cervical Cancer in the Region Nijmegen: The Netherlands 1976-1985. *Gynecologic Oncology*, 30:388-397, 1988.
13. CHOU, P. & CHEN, A.V. - Mass Screening for Cervical Cancer in Taiwan From 1974 to 1984. *Cancer*, 64:962-968, 1989.
14. DABANCENS, A. - Tasas Estandarizadas de Patologia Cervical Preclinica obtenida por el Programa de Control Precoz de Cancer Cervico-Uterino, en la Area Metropolitana de Santiago. *Rev. Chil Obstet Ginecol*, 54:217-224.

**Novo endereço editorial
da
Revista Brasileira de Cancerologia**

**Instituto Nacional do Câncer
Coordenadoria de Ensino e Divulgação Científica
Rua do Rezende, 128 - Centro
20231-092 - Rio de Janeiro - RJ
Brasil
Tel.: (21) 242-1122 ramal 2396
Fax: (21) 221-7983
Email: rbc@inca.org.br**

RBC

Visite o nosso site:
www.inca.org.br/rbc/index.html

O exame ginecológico para a prevenção do câncer cervico-uterino: relações de gênero expressas pela clientela¹

The gynaecological test done to prevent cervical cancer: gender relations expressed by the client¹

Prof^ª. Dr.^ª Regina Lúcia Mendonça Lopes², Prof^ª. Dr.^ª Normélia Maria Freire Diniz³, M.Sc. Solange Maria dos Anjos Gesteira⁴, Marcia Ediméia Costa de Matos⁵, Sônia Lorena Soeiro Argôllo⁶, Ana Shirley Maranhão dos Santos⁷, Orlane Ribeiro Reis⁸

Resumo

A incidência do câncer cérvico-uterino tem aumentado em todos os grupos sociais. Nos últimos 20 anos, essa neoplasia foi responsável pelos maiores índices de mortalidade entre as mulheres brasileiras. Para 1998, foi feita uma estimativa de 21.725 novos casos e 6.815 óbitos. O objeto deste estudo são as relações de gênero expressas pela cliente submetida ao Papanicolaou, cuja demanda foi espontânea. O objetivo é compreender o impacto da construção das relações de gênero e sua influência na demanda voluntária ao exame. A entrevista semi-estruturada, foi feita com mulheres que buscaram o 15º Centro de Saúde, localizado em Salvador-BA. Utilizando para análise o referencial de gênero e de prevenção do câncer, foi possível identificar cinco categorias, que expressam características da relação de poder entre o profissional e a cliente durante a dinâmica do exame. Concluiu-se que os programas assistenciais não consideram a dimensão que valoriza as questões de gênero e que, apesar da importância dada pelas mulheres ao exame, as mesmas não o incorporam como de rotina em suas vidas adultas.

Palavras-chave: exame ginecológico; câncer cérvico-uterino; relações de gênero

¹ Pesquisa concluída e apresentada ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade Federal da Bahia (PIBIC - CNPq) e no 8 th International Congress on Women's Health Issues (Saskatoon-Canadá, 1997).

² Prof^ª. Adjunta da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia -EEUFBA.- Dr^ª em Enfermagem - UFRJ. Coord. da Pesquisa e do Grupo de Estudos sobre Saúde da Mulher - GEM. Coordenadora do Projeto Integrado de Pesquisa "Programa Integrado de Prevenção do Câncer Cérvico-uterino e de Mama - UFBA e Centro Integrado de Controle do Câncer" - CNPq

³ Prof^ª. Adjunta da EEUFBA.- Dr^ª em Enfermagem - EPM. Pesquisadora do GEM. Integrante do Projeto Integrado

⁴ Prof^ª. Adjunta da EEUFBA. Mestra em Enfermagem. Pesquisadora do GEM. Integrante do Projeto Integrado

⁵ Enfermeira. Aluna da Residência em Saúde Coletiva (ISC-UFBA). Bolsista de Aperfeiçoamento do CNPq. Integrante do GEM

⁶ Prof^ª Auxiliar da EEUFBA. Mestranda de Enfermagem da EEUFBA. Integrante do Projeto

⁷ Enfermeira. Aluna da Residência em Saúde Coletiva (ISC-UFBA). Integrante do Projeto

⁸ Enfermeira. Aluna do Curso de Especialização em Enf. Obstétrica da EEUFBA. Integrante do Projeto.

Endereço para Correspondência: Márcia Edimeia Costa - Rua Henrique Dias, 323 CS: 10 - Cep: 40423-000 - Bonfim - Salvador/Bahia.

Abstract

Cervical cancer's incidence has been increasing in all social groups. In the last 20 years, it has been responsible for the highest death rates among Brazilian women. There was an estimate of 21.725 new occurrences with 6.815 deaths for 1998. The projection for 1997 forelaw an increase of 3% in relation to 1996. The object of this study are the gender relations expressed by the client who has a spontaneous demand for Pap smear. The objective is to understand the impact of the construction of gender relations and its influence in the spontaneous demand to Pap Smear. The semi-structural interview was used to clients who went to the 15th Health Center, located in Salvador – Bahia. Using for analysis the referential of gender and cancer prevention was possible to identify five categories which express characteristics of the powerful relation between the professional and the client during the test and its dynamic. Assistencial programs don't ponder on a dimension that values gender aspects, and despite the importance given to the exam by the clients, women don't considered the test in the routine of cancer prevention.

Key words: gynaecological test; cervical cancer; gender relations

Introdução

O câncer cérvico-uterino constitui-se em um sério problema de saúde pública em nosso país, pois segundo levantamentos estatísticos realizados pelo Ministério da Saúde, apesar da tecnologia disponível para diagnóstico precoce, sua incidência tem demonstrado aumento significativo em todas as camadas sociais e regiões geo-econômicas. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, o câncer cérvico-uterino, juntamente com o de mama, representa a neoplasia de maior índice de mortalidade entre as mulheres com idade superior a 15 anos. Segundo a estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, há para 1998 um registro de 21.725 novos casos e de 6.815 óbitos. ⁽¹⁾

O Hospital Aristides Maltez, principal órgão assistencial da Liga Bahiana Contra o Câncer, localizado em Salvador / Bahia, com base nos dados do registro hospitalar no período de 1991-1994, destaca que o percentual de 37.7 para o câncer cérvico-uterino, o coloca como o mais freqüente entre as mulheres atendidas. No referido período, foram diagnosticados 2.194 casos, destes 55.8% em estadiamento clínico III. ⁽²⁾

Diante da gravidade dos fatos, a prevenção tornou-se um imperativo para os governos de vários países, inclusive o brasileiro, que, através de políticas sociais, propõe programas assistenciais para a saúde da população feminina.

O Programa de Saúde Materno-Infantil (PSMI),

implantado nos anos 70, segundo COSTA⁽³⁾ e o CONSELHO ESTADUAL DE DIREITOS DA MULHER⁽⁴⁾ objetivava a proteção à saúde e o bem-estar do conceito, reforçando, assim, a valorização da função reprodutora da mulher. O Ministério da Saúde, em resposta a reivindicações de vários segmentos da sociedade, repensou sua política na área materno-infantil e apresentou, em 1983, como proposta a ser discutida com profissionais de saúde e com organizações feministas, o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM) que buscava atender as demandas das mulheres em todas as fases da vida. Assim, objetivando reduzir a morbi-mortalidade feminina através da garantia de melhores condições de saúde, do aumento da cobertura e da resolutividade dos serviços, priorizou o desenvolvimento de quatro ações de saúde, dentre elas, a assistência clínico-ginecológica, com ênfase na prevenção e no diagnóstico precoce do câncer cérvico-uterino.

A prevenção do câncer cérvico-uterino baseia-se no rastreamento da população sintomática e assintomática, identificação das portadoras de lesões, diagnóstico dos graus dessas lesões e tratamento adequado. A colpocitologia, técnica possibilitada pelo exame ginecológico, como método de prevenção secundária e de diagnóstico, possibilita a descoberta do câncer cérvico-uterino em seus estágios iniciais, permitindo tratamento a baixo custo e elevado percentual de cura. Tem, portanto, quando realizado precocemente e incorporado como de rotina na vida adulta, eficácia na redução da incidência do câncer cérvico-uterino e da morbi-

mortalidade das suas portadoras. ⁽⁵⁾
 Estudos realizados por FERRIGNO & FARIA⁽⁶⁾ prevêem que 7.7% das mulheres recebem a cobertura em programas governamentais no Brasil. Levantamentos realizados pela Coordenação de Programas de Controle de Câncer - INCa (1994) estimam que, em 1989, a cobertura não ultrapassou 8% das mulheres com idade acima de 20 anos. Assim, há um grande distanciamento do estabelecido pela Organização Mundial de Saúde para o obtenção de impacto epidemiológico na frequência e na distribuição do câncer cérvico-uterino, ou seja, uma cobertura de 85% da população feminina de risco. Caso essa cobertura fosse alcançada, a mortalidade por câncer cérvico-uterino seria reduzida em 90%.

TADDE⁽⁷⁾ afirma que apenas 10% das unidades públicas de saúde desenvolvem atividades de controle do câncer cérvico-uterino e critica pré-julgamentos, como o dos profissionais que afirmam que o não comparecimento para a realização do exame ou para a obtenção dos resultados é determinado pela ignorância da mulher.

Autores como BLESCH & PROHASKA⁽⁸⁾ e FERRIGNO & FARIA⁽⁶⁾ apontam como possíveis barreiras, fatores como: a vergonha; o sentimento de que o exame não lhe é adequado; o não reconhecimento como sendo integrante do grupo de risco; o medo do exame; o desconhecimento da importância do exame; a omissão dos profissionais; a objeção por parte do companheiro; o temor à doença; a inatividade sexual; e o nível sócio-econômico-cultural.

Estudiosos e autores de renome nacional como CANELLA⁽⁹⁾ e MALDONADO & CANELLA⁽¹⁰⁾ abordam o mundo da mulher. Este que a mobiliza quando determinada circunstância expõe aspectos íntimos de sua sexualidade e, que denotam fortes influências de educação familiar, formal e religiosa, assim, como de nossa cultura patriarcal, como o que ocorre na dinâmica da consulta ginecológica.

Tais influências favorecem para que as mulheres expressem sentimentos negativos relativos aos seus genitais. O mesmo ocorre em relação aos odores dessa área, que são por muitas mulheres considerados vergonhosos e repugnantes. Assim, todas as secreções passam a ser sinais de infecção, e a mulher considera-se, muitas vezes, como portadora de leucorréia.

A dinâmica da consulta envolve fatores que interferem na relação profissional-mulher, quais sejam: a horizontalidade e a nudez; o desconforto pelo uso do instrumental; a cobrança do relaxamento; o medo do desconhecido; e a falta de orientação antecipatória. Tais fatores foram explorados por MAGEE⁽¹¹⁾, ginecologista americana, que traz relatos de suas vivências enquanto cliente.

FARIAS & REIS⁽¹²⁾ e MALDONADO & CANELLA⁽¹⁰⁾ abordam a consulta ginecológica e o aspecto da sexualidade. A situação de ter exposta a genitália e de tê-la observada e manipulada por profissional, em geral, do sexo masculino, a ansiedade e as fantasias fazem com que o simbolismo sexual exista por parte da cliente e do profissional. Esse fato é, via de regra, suavizado pelo uso do lençol e do bômbô, pela permanência de profissional do sexo feminino na sala, pelo rodízio de médico ou pela realização de exames em conjunto, assim como, também, pela presença da mãe, amiga ou do companheiro.

Ocorre, assim, situação que envolve sexo e gênero, e entenda-se que o sexo refere-se, segundo RIOS & GÓMEZ⁽¹³⁾, aos atributos que são determinados pelas características biológicas do homem e da mulher, e que gênero, as qualidades de masculinidade e de feminilidade que têm uma gênese cultural. De acordo com Scott,⁽¹⁴⁾ “gênero é uma forma primeira de significar as relações de poder, ou melhor, é um campo primeiro no seio do qual ou por meio do qual o poder é articulado”. O conceito valoriza a construção social de feminino/masculino e a dimensão do poder existente nas relações entre homens e mulheres.

Relações de gênero é uma construção cultural e social, e, como tal representa um processo contínuo da produção dos lugares de poderes do homem e da mulher em cada cultura e sociedade. ⁽¹⁵⁾

A condição de poder e de subordinação é percebida por XAVIER et al.⁽¹⁶⁾ como inerente a campos da existência da mulher: legislação e costumes, política, educação, saúde ... Temos como exemplo disso o sistema de assistência à saúde da mulher, que, influenciado pela cultura patriarcal, apresenta relações difíceis e conflitantes entre uma clientela passiva, subordinada e a figura autoritária do médico.

CANELLA et al. ⁽¹⁷⁾, ao abordarem a situação do médico como controlador da sexualidade, trazem a imagem do profissional, dono do saber, sendo essa posição facilmente aceita por

ambas as partes. Essa dominação do homem é reforçada quando, na relação médico-cliente, ela assiste a seu corpo ser manipulado de forma, muitas vezes, inescrupulosa e desrespeitosa. Com o propósito de compreender a vivência da mulher no cotidiano assistencial da realização do exame ginecológico para a prevenção do câncer cérvico-uterino, LOPES⁽¹⁸⁾ defendeu a tese de doutorado em enfermagem intitulada “O avesso da prevenção do câncer cérvico-uterino: o ex-sistir feminino sob a ótica da enfermagem”, tendo a fenomenologia como referencial metodológico e o pensamento filosófico de Martin Heidegger, fato este que justifica a utilização da hifenação de palavras. A autora pôde apreender que o profissional, advogando que o exame é indolor, de baixo custo, rápido, gratuito..., considera-o como obrigatoriedade e não compreende que a ação de prevenir não envolve somente a sua vontade. Assim, exerce a assistência preventiva de modo autoritário. Pode, também, considerar que a mulher não tem a compreensão da prevenção como uma antecipação positiva e isso implica na dificuldade de ver o exame como necessário. Nesse movimento, teme o procedimento e não compreende que a prevenção envolve a compreensão do que pode vir a surgir como problema ginecológico e não apenas, o câncer como doença grave e fatal. PAÍVA⁽¹⁹⁾ apresentou relatório de pesquisa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica intitulado “Relações de gênero nas práticas de atenção à saúde da população feminina de Salvador”, como parte integrante do “Projeto Norte-Nordeste de Estudo e Capacitação em Saúde da Mulher, Menina e Adolescente”. Na tentativa de analisar como as relações sociais de gênero se esboçam nas práticas de atenção à saúde da mulher, a autora procurou identificar se as mulheres notavam alguma diferença entre homens e mulheres profissionais de saúde. Em análise dos depoimentos, foi observado que as mulheres preferem ser atendidas por outras mulheres. Justificam a necessidade de serem ouvidas e a possibilidade de diálogo, visto que sentem-se mais a vontade para questionar e aprender com alguém da sua identificação. O presente estudo tem como objeto as relações de gênero expressas pela cliente submetida a exame ginecológico para a prevenção do câncer cérvico-uterino. Objetivou compreender o impacto da construção das relações de

gênero e sua influência na demanda espontânea ao exame de caráter preventivo. Neste sentido, aprofundou estudos anteriores que ressaltavam as relações de gênero e o poder nas práticas assistenciais à saúde da mulher.

Metodologia

Estudo de natureza qualitativa, utilizou a técnica de entrevista semi-estruturada, dirigida à clientela feminina do 15º Centro de Saúde Eduardo Araújo, localizado em Salvador-BA, cuja demanda espontânea envolveu a realização do exame ginecológico para a prevenção do câncer cérvico-uterino. Cabe ressaltar que a escolha do local para a coleta dos depoimentos, foi determinada por ser essa unidade, campo de estágio de alunas de graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia, que cursam a disciplina “Enfermagem na Atenção a Saúde da Mulher I”, fato este que facilita e fortalece a relação entre a Universidade e o Serviço.

O desenvolvimento deste Projeto de Pesquisa deu-se no Distrito Sanitário Docente-Assistencial Barra/Rio Vermelho. Este distrito tem como característica ser docente-assistencial, ou seja, é um tipo especial de sistema local de saúde que conta com a participação ativa da Universidade nas atividades de integração, ensino, pesquisa e prestação de serviços vinculada ao Sistema Único de Saúde. Geograficamente, abrange desde o bairro do Campo Grande até trechos da Orla Marítima (Pituba), contando com uma população de 311.608 habitantes, segundo o Censo de 1991 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas.

Segundo LÜDKE & ANDRÉ⁽²⁰⁾ a pesquisa qualitativa nasce das ciências sociais por trabalhar com diversas opiniões, valores, crenças, atitudes e emoções, de acordo com a realidade social vivida pelos indivíduos pesquisados. As informações obtidas não podem ser quantificadas, pois se tratam de ações e relações humanas com seus próprios significados. De acordo com os esses autores, a entrevista foi utilizada devido à interação que ela proporciona entre o(a) entrevistado(a) e o(a) pesquisador(a), podendo este(a) perceber as expressões, hesitações e sinais não-verbais demonstrados pelo(a) entrevistado(a). Defendem que a modalidade semi-estruturada se desenrola a partir de um roteiro básico, mas que

não precisa ser rigidamente seguido, o que permite que o(a) entrevistador(a) faça, no desenvolver da entrevista, as alterações necessárias de acordo com o depoimento.

As entrevistas foram realizadas nos meses de junho e julho de 1997. O critério para seleção das depoentes foi já ter realizado exame preventivo com profissional do sexo masculino e feminino. A entrevista foi dirigida solicitando os seguintes aspectos / questionamentos:

1. Relate livremente suas experiências em exame ginecológico para a prevenção do câncer cervico-uterino.

2. Informe se ocorreu a realização do exame com profissionais de diferentes formações (médico, enfermeiro ou auxiliar de enfermagem).

3. Como foi a realização do exame com profissionais do sexo feminino e masculino?

4. Há diferença em relação ao sexo do profissional, no que diz respeito ao tratamento oferecido?

5. Como se sente quando atendida por profissionais de sexos distintos?

As entrevistas foram gravadas, após autorização das depoentes. Em outro momento, os relatos foram ouvidos e transcritos na íntegra. Foram selecionados trechos das entrevistas e, a partir daí, construídas as categorias de análise, baseadas no referencial teórico de gênero e de prevenção do câncer.

Apresentação e Análise dos Resultados.

A partir da análise das 31 (trinta e uma) entrevistas, foram selecionados trechos que ilustram as categorias apresentadas a seguir, que expressam características da relação entre o profissional e a cliente, na dinâmica do exame.

▶ **Quando a relação de poder se expressa através da onipotência do profissional, são delegadas pelas clientes, decisões sobre a própria saúde, ou ocorre a busca de outro profissional que possibilite o relacionamento de forma igualitária.**

“... Foi logo direta (expressão de raiva): “- Tire a roupa!”. Durona: “- Deita aí!”. Mandou eu botar a perna lá e, pronto...”

“... Eu pedi para fazer o exame preventivo, aí ele falou: - Aqui eu digo o que você tem

que fazer, e não você diz o que eu devo fazer! Mesmo assim, fiquei com muita raiva. Ele disse que ia perguntar primeiro o que eu estava sentindo, para depois passar o remédio. Aí ele passou, por que achava que eu estava com uma inflamação. Eu disse a ele que tinha tido menino e ainda não tinha feito o preventivo. Ele passou um remédio para mim e meu marido, depois mandou que eu voltasse para passar o preventivo...”

“... Nunca me falaram sobre o câncer de útero, mandam eu fazer o preventivo, mas, nunca me explicam. Às vezes eu quero saber qualquer coisa, mas ele não diz...”

“... Eu gosto de fazer o exame preventivo. Para mim é normal. O médico nunca me falou para que serve o exame preventivo... Vejo passar na televisão ou leio nos cartazes do posto...”

MALDONADO ⁽²¹⁾ enfatiza a existência de tipos distintos de dinâmicas utilizadas na relação com a clientela, que denunciam a onipotência do profissional. No primeiro tipo, o profissional fica cada vez mais engrandecido, idealizado e onipotentemente infalível. Por sua vez, a clientela fica cada vez mais insignificante e dependente, transferindo sua força, autonomia e capacidade de tomar decisões. Num outro tipo, a clientela tenta contornar o problema da onipotência, dicotomizando a percepção da figura do médico. Num terceiro tipo, rebela-se contra a *aura de mistério*, quando percebe que os questionamentos são autoritários e rigidamente rebatidos. Tem como resposta, a busca a outro profissional com quem possa se relacionar de forma mais igualitária. Sobre a situação da dominação, LAURO ⁽²²⁾ ao abordar as redes do conceito de gênero tecidas no contexto da saúde, refere que o mundo social exerce poder sobre as mulheres, o que leva a registrar em seus corpos não apenas um modo de estar e de ser, mas todo um programa de percepção.

▶ **A realização do exame tem como motivação a obrigatoriedade de cuidar do corpo.**

“... Eu não me sinto a vontade em realizar o exame ginecológico. O bom seria que não pudesse fazer, mas como não tem outro jeito, a gente vai. Porque se tem um problema grave a gente fica se culpando, aí meu Deus eu

devia ter ido..."

"... Eu não me sinto a vontade nem com homem nem com mulher quando vou fazer o exame preventivo e ginecológico. Eu vou fazer porque não tem jeito."

É ressaltado por D'OLIVEIRA & LUIZ⁽²³⁾ a vergonha, como primeira restrição em relação ao exame ginecológico, seguida da dor e do medo, associados a situação de ter que "passar pelo médico". A vivência da mulher, inclui o cuidar do corpo mediante submissão à dor, ao medo e à vergonha. As autoras lembram que em caso de recusa, esta não é uma opção livre e consciente de aceitação do risco à não realização do exame, mas sim a única saída quando a vergonha é maior que o dever. O caráter "preventivo" do exame é encarado como uma revisão geral, que assegura a manutenção da saúde, sempre duvidosa. O exame ginecológico assume um papel de "juiz" do genital feminino, e a expectativa da descoberta de alguma patologia contrasta com a calma e a tranquilidade necessárias para enfrentar o procedimento.

A orientação profissional sobre o exame ginecológico como uma obrigatoriedade implícita nos modelos de atendimento, leva-nos a refletir sobre a afirmativa de OLIVEIRA⁽¹⁵⁾ que comenta que controlar o corpo da mulher não significa eliminá-la, mas sim atentar para que nada escape ao controle.

► **O tabu e a vergonha referentes ao exame ginecológico, se expressam através de desconhecimento, estranheza e insatisfação em relação ao próprio corpo.**

"... Eu tenho vergonha é do meu corpo que é cheio de estrias e celulite, não dele. Um profissional não vai olhar se é grande ou pequeno, não vai olhar nada, ele é um médico que está ali para lhe examinar, eu acho que não tem maldade nenhuma na mente dele..."

A identidade feminina pode ser influenciada pela não exploração do próprio corpo pelas mulheres⁽¹⁶⁾. Certas mulheres por não gostarem de sua imagem corporal, aterrorizam suas vidas, em busca do corpo perfeito. CHIESA⁽²⁴⁾ (1996) considera que a mudança deste conceito está relacionada a minimização da influência ideológica de aceitação de um padrão idealizado, que contribui para a auto-desvalorização da personalidade.

WIJIMA & ARESKOG-WIJIMA⁽²⁵⁾ ressaltam que, popularmente, há o emprego de palavras

que denotam sentimentos negativos relativos aos genitais femininos. Quando esses são mencionados cientificamente, reduzem-se ao termo vagina, omitindo outras partes sensíveis, o que sugere uma repressão cultural à sexualidade feminina.

Observa-se que a inquietação higiênica leva muitas mulheres da região Nordeste a fazerem a raspagem freqüente dos pelos pubianos, como garantia diante da eventualidade de uma consulta ginecológica de urgência, evitando constrangimento a elas por uma possível recusa dos profissionais em atendê-las em virtude da não realização da tricotomia.⁽¹⁶⁾

Portanto, nesta categoria, o tabu e a vergonha relativos ao exame estão relacionados ao preconceito abordado por SAFFIOTI⁽²⁶⁾. Este, não científico, veicula ideias falsas, ilegítimas, e discriminatórias, que preservam as relações de poder.

► **O comportamento do profissional ao saber ouvir e ao falar sem imposições e/ou mentiras, determina o estabelecimento de um relacionamento empático com as clientes.**

"... é que todos os médicos têm que se tornarem amigáveis, eles têm que mostrar que me respeita, que me entende. Então, uma conversa, uma brincadeira, uma piada, tudo isso faz com que a pessoa se sinta mais relaxada, se sinta bem, à vontade..."

"... Às vezes a gente tava conversando com ela o problema e ela conversando com atendente, a mulher que chamava o paciente, não tava dando atenção ao que a gente estava falando. Tudo isso pesa na vida de um paciente, no que está sentindo, que às vezes quer explicar ao médico. Às vezes a gente fica até inibida em falar as coisas que está sentindo, porque sabe que não vai dar atenção, sabe que não vai adiantar, que é jogar tempo fora, jogar conversa fora! É isso."

O processo de comunicação prima pela visão do outro como um todo, sem esquecer que os gestos, as expressões faciais, o modo de falar, o silêncio ... podem estar denunciando nervosismo, medo e ansiedade.

CANELA⁽⁹⁾, a partir de sua ampla experiência com a clientela ginecológica, afirma que o bom relacionamento médico-cliente impõe uma abertura que dá segurança a ambos, favorecendo para que as informações necessárias ao di-

álogo sejam verdadeiras e aprofundadas, observando-se as limitações existentes na prática médica.

O fato de se tratar de um ser humano deve bastar, segundo SAFFIOTI ⁽²⁶⁾, para que a ele se confira toda a dignidade. A autora afirma ainda que uma relação verdadeira, alimentada pela troca, pelo dar e pelo receber, só é estabelecida entre iguais, não cabendo os papéis de dominador e de dominado.

► **A preferência atual em ser atendida por profissional do sexo masculino ou feminino é determinada pelo prévio tratamento humanitário dispensado.**

“... No meu caso é diferente. Acho que os homens têm mais paciência, se interessam mais em fazer o exame. Na maioria das vezes, acho as mulheres mais grossas, elas brigam muito (deu uma risada). Quando fiz exame com homem, me senti bem à vontade, sem constrangimento nenhum. Quando foi mulher, me senti um pouco incomodada, não tive total liberdade como tive com homem, senti desconforto total. A maioria das mulheres que eu fui, achei muito indelicada...”

“... Eu prefiro mais o homem do que a mulher. Porque ele, eu acho que o homem atende a mulher muito bem do que... do que a mulher atende a outra... Parece que a mulher é mais agressiva... Se eu for num médico, se eu for num hospital e tiver uma ginecologista... eu não me atendo...”

FARIAS & REIS ⁽¹²⁾ entendem que *“ a relação médico-cliente não pode ser entendida de modo parcial. Médico e cliente. estão inseridos no contexto, assim, transferência e contra-transferência são fenômenos que ocorrem permanentemente nesse encontro independente do sexo do profissional, quando o mesmo se coloca tecnicamente competente, porém igualitariamente humano.”*

Nas relações estabelecidas no trabalho, como ressalva KERGOAT ⁽²⁷⁾ a relação entre os sexos é ativa no local de trabalho, enquanto a relação de classe aí não se esgota, mas é ativa na relação com o corpo. A autora reforça que tanto as relações sociais de sexo como as relações de gênero indicam que a dimensão sexual é parte integrante do social, e deve ser assim levada em conta.

Considerações Finais

Foi possível perceber como o relacionamento profissional - cliente é fundamental na demanda espontânea para a realização do exame para prevenção do câncer cérvico-uterino. Quando o profissional advoga que o exame é indolor, de baixo custo, rápido, gratuito..., considera-o obrigatório, não importando-se com os aspectos psicológicos e as questões de gênero envolvidas na consulta. Os aspectos individuais, quando considerados pelo profissional, favorecem a espontaneidade na relação. Quando este nível é atingido, forma-se um vínculo capaz de proporcionar uma melhor compreensão das queixas e dúvidas das clientes, bem como de outros aspectos emergentes na consulta. Foi observado que o diálogo é condição fundamental para trabalhar os tabus que negativam a prática do exame, pois, existem fortes influências da educação familiar, religiosa e da cultura patriarcal que condenam a sexualidade feminina e reprimem a descoberta e a exploração da genitália, fazendo com que as mulheres criem sentimentos negativos em relação ao seu corpo e a exposição do mesmo.

O PAISM propõe novas formas de relacionamento entre profissionais de saúde e as usuárias, relacionamento este que deve estar baseado no respeito mútuo. Considerar as mulheres como cidadãs dotadas de direitos e como um ser integral, onde a história do corpo está ligada à história da vida, constitui a base para o estabelecimento dessa relação. Considerar-se que é necessário dar o tempo e a possibilidade para que as mulheres expressem com profundidade o que estão sentindo, possam fazer perguntas e esclarecer dúvidas. ⁽²⁸⁾

As investigações de gênero e de saúde não se reduzem ao conhecimento de indicadores de enfermidades que afetam única e totalmente a um gênero, nem tampouco se limita a buscar o nexo empírico da patologia feminina com fatores sociais correlacionados, mas devem explicitar como intervêm as condições e relações de gênero no processo de determinação da saúde-enfermidade. Cabe considerar que essas relações se modificam historicamente e que apresentam distintas expressões nos diversos grupos humanos de uma sociedade. ⁽²⁹⁾

Com base no estudo concluiu-se que as ações profissionais dirigidas à mulher não consideram a dimensão que valoriza as questões de gênero e que, apesar da importância dada pe-

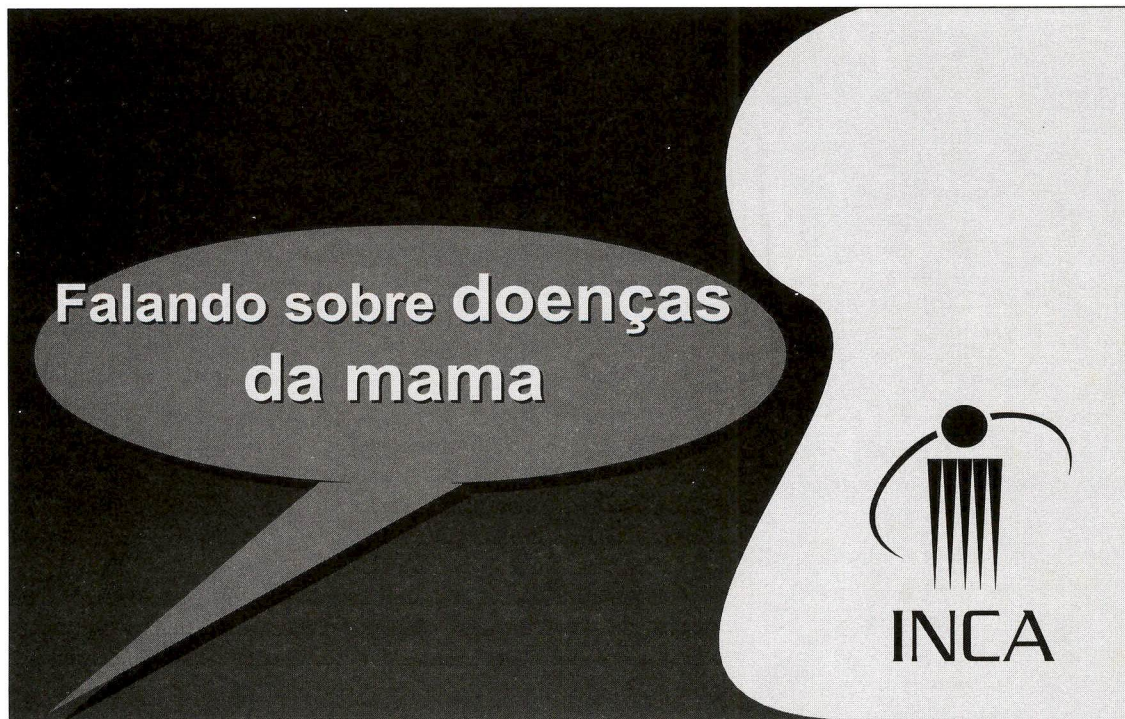
las mulheres ao exame preventivo, as mesmas não estão conscientes de sua importância para a prevenção do câncer cérvico-uterino não o realizando com a periodicidade e frequência

correta, o que leva ao aumento da incidência e prevalência pois, na maioria das vezes, quando detectada a neoplasia, esta encontra-se em fases avançadas, impossibilitando assim, a cura.

Referências Bibliográficas

1. _____. - Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco. *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer / Coordenação de Programas de Controle de Câncer, 1998.
2. SILVA, E. S. et al. - *Registro Hospitalar de Câncer: Hospital Aristides Maltez 1991 a 1994*. Liga Bahiana Contra o Câncer, Salvador, 1995.
3. COSTA, A. M. - Saúde da mulher; estórias e inquietações. In: *A mulher e a saúde. Cadernos do Núcleo de Estudos e Pesquisas sobre a Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais*, 5: 7-82, 1988.
4. CONSELHO ESTADUAL DOS DIREITOS DA MULHER. - *Os serviços de saúde: o que as mulheres querem*. Rio de Janeiro, 1986, p.1-12. (mimeo).
5. LOPES, R.L.M.; SOUZA, I.E.O. - Prevenção do câncer cérvico-uterino: desafio para todos. *Femina*, 23(5): 463-467, 1995.
6. FERRIGNO, R.; FARIA, S.L.C.O. - Prevenção do câncer cérvico-uterino: perfil das mulheres com câncer invasor. *Rev Bras Cancerol*, 38 (1): 29-23, 1992.
7. TADDE, E. - Estratégias de integração de assistência à saúde da mulher. Ações de controle do câncer cérvico-uterino e de mama no Brasil: situação atual e estratégias para a expansão. *Rev Bras Cancerol*, 31(3): 189-190, 1985.
8. BLESCH, K.S.; PROHASKA, T.R. - Cervical cancer screening in older women. *Cancer Nursing*, 14 (3): 141-147, 1991.
9. CANELLA, P.R.B. - Ensino e relação médico-cliente em enfermagem de ginecologia. *Rev Bras Ginecol e Obstet*, 1(4): 152-158, 1979.
10. MALDONADO, M. T.; CANELLA, P.R.B. - *A relação médico-cliente em ginecologia*. 2ª ed. São Paulo: Roca, 1988, p.35-36.
11. MAGEE, J. - O exame ginecológico visto do outro lado da mesa. *Femina*, 16(12): 1124-1128, 1988.
12. FARIAS, L.N.; REIS, I.C.F. - O ginecologista e a cliente. *Femina*. 13(3), 221-224, 1985.
13. RIOS, R.L.; GÓMEZ E. - *A mulher face à saúde e ao desenvolvimento: um enfoque alternativo*. Brasília: Theasurus. 1993.
14. SCOTT, J. - Gênero: uma categoria útil de análise histórica. In: *Gender and the Politics of History*. New York: Columbia University Press. 1988-1991. (Trad. Por SOS-Corpo, Recife, p.5-6,14-17).
15. OLIVEIRA, E.M. de - Gênero, saúde e trabalho: um olhar transversal. In: *Trabalho, Saúde e Gênero na Era da Globalização*. Eleonora Menicucci de Oliveira (org.). Goiânia: AB, 1997.
16. XAVIER, D. et al. - Questões feministas para a ordem médica: o feminismo e o conceito de saúde integral. In: *Mulher, saúde e sociedade no Brasil*. Petrópolis: Vozes, 1989, p.204-223.
17. CANELLA, P.R.B. - O médico como controlador da sexualidade. *Rev Bras Sexol Hum*, 2(2): 133-151, 1991.
18. LOPES, R.L.M. - *O avesso da prevenção do câncer cérvico-uterino: o ex-sistir feminino sob a ótica da enfermagem*. Tese (Doutorado). Escola de Enfermagem Anna Nery. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1996.

19. PAIVA, M.S. - *Relações de gênero nas práticas de atenção à saúde da população feminina em Salvador*. (cópia xerografada).
20. LÜDKE, M.; ANDRÉ, M.E.D.A. A entrevista. In: *Pesquisa em Educação: abordagens qualitativas*. São Paulo: EPU, 1986.
21. MALDONADO, M. T. - A ilusão de onipotência na relação médico-cliente. *Femina*, 6(4), 1978.
22. LAURO, G.L. - Nas redes do conceito de gênero. In: *Gênero e saúde*. Maria Júlia Lopes (org.). São Paulo: Artes Médicas, 1996.
23. D'OLIVEIRA, A.F.P.L.; LUIZ, O.C. - Do outro lado do espelho: as mulheres e o exame ginecológico. In: Fonseca R.M.G.S., *Mulher e cidadania na nova ordem social*. São Paulo: Núcleo de Estudos da Mulher e Relações Sociais de Gênero (NEMGE/USP), 129 - 148, 1996.
24. CHIESA, A.M. - Mulher, corpo e agravo à saúde: do ingênuo ao crítico através do conhecimento. In Fonseca, R.M.G.S., *Mulher e cidadania na nova ordem social*. São Paulo: Núcleo de Estudos da Mulher e Relações Sociais de Gênero (NEMGE/USP), 129 - 150, 1996.
25. WIJIMA, K, ARESKOG-WIJIMA, B. Women's experiences of their genitals as an important aspect of their meetings with gynaecologists. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. Linköping, 6: 133-141, 1987.
26. SAFFIOTI, H.I.B. - *O poder do macho*. São Paulo: Moderna, 1987.
27. KERGOAT, D. - Relações sociais de sexo e divisão sexual do trabalho. In: *Gênero e saúde*. Maria Júlia Lopes (org.). São Paulo: Artes Médicas, 1996.
28. ÁVILA, M.B. - *PAISM: um programa de saúde para o bem estar de gênero*. 2ªed. Recife: S.O.S. Corpo, 1995.
29. BREILH, J. - *El genero entrefuegos: inequidad y esperanza*. Quito: CEAS, Centro de Estudios y Asesoría en Salud, 1996. (mimeo.)



O Instituto Nacional de Câncer - INCA lançou, em CD-ROM, *Falando sobre doenças da mama*, uma obra integrada ao Programa de Prevenção e Controle do Câncer de Mama e que tem como finalidade ampliar o conhecimento sobre aos aspectos epidemiológicos, técnicos e operativos de profissionais multiplicadores na área da saúde.

Falando sobre doenças da mama já era disponível em forma de livreto e disquete.

Para maiores informações, contate:

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância do Câncer
CONPREV

Rua dos Inválidos, 212 2º andar
20231 -020 Centro Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021) 221 6652 Fax: (021)221 7006
Email: conprev@inca.org.br

Negação e estigma em pacientes com câncer de mama*.

Denial and stigma in patients diagnosed with breast cancer

Alberto Manuel Quintana¹; Luis Humberto R. Santos², Irene L. T. Russowsky³, Leila Regina Wolff⁴.

Resumo

Este trabalho parte da afirmação da existência concomitante de um corpo biológico e um corpo psicológico. A partir dessa concepção, busca-se analisar as dinâmicas geradas pelo diagnóstico de câncer de mama e pela mastectomia na busca da compreensão de como essa doença e o referido tratamento afetam a imagem corporal das doentes, considerando-se o lugar especial que o seio ocupa no universo de representações femininas. No trabalho são visualizados também os mecanismos que as pacientes utilizam como tentativas de lidar com as angústias, bem como as modificações que os mesmos desencadeiam em suas vidas e as repercussões no tratamento.

Na seqüência são analisados os diferentes tipos de reação frente à confirmação do diagnóstico de câncer de mama, tanto por parte da paciente como do seu círculo familiar, o qual é também afetado e tem portanto, um papel relevante na construção das diferentes representações da doença.

Palavras-chave: câncer de mama; negação; psico-oncologia.

Abstract

This paper stems from the affirmation of a concomitant existence of a biological and a psychological body. Based on this concept, the dynamics generated by the breast cancer diagnosis and by mastectomy are analyzed in an effort of psycho-oncology to understand how this illness and its treatment affect the women's body image, considering that the breast has a special place in the universe of women's representations. The mechanisms that the patients use as attempts to deal with their anxieties as well as the changes that they cause in women's lives and repercussions of the treatment are also focused in this paper.

Furthermore, the different kinds of reactions that the patient and her family have to the breast cancer confirmation are analyzed. The patient's beloved ones are also affected and have, therefore, an important role in building the different illness representations.

Key words: breast cancer, denial, psycho oncology.

¹ Psicólogo, Dr. em Ciências Sociais (Antropologia), Mestre em Psicologia Clínica, Prof. Adjunto do Departamento de Psicologia da UFSM.

² Médico, Radioterapeuta, Mestrando em Ginecologia-Obstetrícia, Prof. Auxiliar III do Departamento de Cirurgia da UFSM.

³ Enfermeira, Especialista em Enfermagem Obstétrica e Neonatológica, enfermeira do HUSM-UFSM.

⁴ Enfermeira, Mestre em Enfermagem em Saúde Pública, Profa. Assistente do Departamento de Enfermagem da UFSM.

* Este trabalho foi realizado com apoio das instituições CNPq Proc. 108.063/98-4; FAPERGS Proc. 98/50338.8 e 98/1815-6.

Endereço para correspondência: UFSM, Departamento de Psicologia, Rua M. Floriano Peixoto 1750 - 3º Andar - Centro - Santa Maria - RS - CEP 97015-372.

Introdução

O corpo biológico somente pode ser percebido através de seus representantes, os quais constituem o que vamos aqui denominar “corpo psicológico”. De fato, sobre o substrato formado pelo corpo anatômico se constrói a imagem corporal. Quando uma pessoa diz *o meu corpo* é a essa imagem que ela está se referindo. Tal imagem pode possuir pontos em comum com o corpo biológico, porém nunca se reduzirá a ele.

Por ser o corpo orgânico o alicerce onde se apoia a imagem corporal, as modificações daquele terão efeito sobre essa imagem. Essas mudanças podem ser simbolizadas e integradas na imagem que o sujeito tem de seu corpo sem produzir grandes alterações; porém quando as modificações biológicas são relevantes, como no caso de uma cirurgia mutiladora, acarretarão também uma modificação na imagem corporal.

Um dos aspectos que nos propomos a pensar aqui são os processos que acontecem quando essa mutilação orgânica ocorre num lugar determinado do corpo feminino: a mama. De fato, a principal terapêutica para o câncer de mama, a mastectomia, remete inevitavelmente à perda de uma parte do corpo anatômico, noutras palavras, à “mutilação” da mama. No entanto, este órgão, como qualquer outro, somente se pode fazer presente ao sujeito, ou seja, ser pensado, por meio de seus representantes psíquicos. A equipe médica tem a seu encargo a retirada da mama sobre a qual, entretanto, vai estar superposto o seio, lugar privilegiado das representações de “feminilidade”, “sexualidade” e “maternidade” para a mulher.

Vemos então que, quando lidamos com o corpo ou com a sexualidade, nos deparamos, irremediavelmente, com construções psíquicas, representações.

A existência conjunta de dois corpos, um biológico e um psicológico, fica bem simbolizada pelas denominações “mama” e “seio”. A equipe médica comunica à paciente que ela deve retirar a “mama”, enquanto a paciente recebe a comunicação de que vai perder o “seio”, que é algo mais que um *órgão glandular, em número de dois ou mais, característico dos mamíferos, e que na fêmea produz o leite, sendo normalmente atrofiado no macho*⁽¹⁾.

Se o corpo orgânico é o suporte sobre a qual se assentam as diferentes imagens que consti-

tuem a imagem corporal, qualquer alteração profunda no mesmo, que impeça a sustentação dessas representações vai gerar um desequilíbrio no corpo psicológico. Na tentativa de escaparem da angústia produzida por esse desequilíbrio, investida essa que produz, no entanto, graves conseqüências, é comum às mulheres com câncer de mama negarem as modificações corporais.

Assim, a aceitação de uma intervenção cirúrgica não depende somente da modificação da anatomia do sujeito, mas do fato de colocar em jogo a modificação da imagem que o mesmo possui de seu próprio corpo e com a qual é, por vezes, muito mais difícil lidar.

Para começar, devemos pensar naquelas representações que, por força de processos culturais, estão mais presentes na representação do seio. Em nossa sociedade e, principalmente, em grupos populares, dar à luz é visto como a grande realização feminina, podendo, em muitos casos, compensar imaginariamente a sensação de incompletude, presente em todos os seres humanos. Com efeito, através do filho, as mulheres desses grupos “superariam”, no seu imaginário, a sua castração.

Por outro lado, devemos considerar também o lugar que o seio ocupa na vida da mulher. Logo após o nascimento, a relação mãe-bebê é fortemente estreita. Com o passar do tempo, a tendência é que exista uma individualização do bebê e, com isso uma progressiva separação da mãe. No início desse processo, na medida em que a ruptura mãe-filho acontece, o seio se constitui no objeto por meio do qual a mãe estabelece contato com seu bebê e lhe proporciona não somente alimento, como também prazer. Assim, o seio vai ser o meio privilegiado das trocas simbólicas da mãe com seu filho, trocas de importância fundamental na estruturação do psiquismo da criança⁽²⁾.

Na imagem corporal das mulheres, o seio, além de um sinônimo de maternidade, constitui-se, ainda, num símbolo de feminidade. Se, por épocas, o seio era percebido por seus aspectos quase que exclusivamente maternais, atualmente ele é valorizado também, por seus aspectos de feminilidade. De fato, em nossa sociedade, na construção do corpo feminino, os seios apresentam-se como um dos alicerces sobre o qual se assenta a imagem da mulher. Dessa forma, ao extirpar a mama, produz-se uma mudança na imagem corporal da mulher, o que, por sua vez, acarreta uma diminui-

ção de sua auto-estima, determinando sentimentos de insegurança⁽³⁾.

Esses sentimentos de inferioridade e temor à rejeição estão relacionados com a não-aceitação dessas mudanças orgânicas, que obrigam tais mulheres a modificar o seu corpo psicológico. Ainda que tenha, no corpo biológico, o seu ponto de apoio, a imagem corporal é construída em função do olhar do outro; noutras palavras, ela responde à imagem que um outro significativo tem do sujeito, neste caso, a mulher.

Por esta razão, por ser a imagem corporal uma forma de relação com um outro significativo, sua modificação sempre provocará fortes resistências. Contudo, nos casos de mastectomia, defrontamo-nos com um fator agravante: essas modificações se contrapõem, diretamente, à concepção social de maternidade e feminidade arraigadas em nossa sociedade e que fazem parte, portanto, do corpo psicológico de grande parte das mulheres.

Somam-se a isso o ressurgimento de idéias de castração que levam essas mulheres a se sentirem mutiladas sexualmente. Ao afastarem-se do ideal de mulher, sua auto-estima decai, o que as induz a julgarem-se incapazes de satisfazer sexualmente seus parceiros. Nascimento⁽⁴⁾ afirma que a retirada do seio gera uma forte interferência tanto na vida afetiva como sexual das mulheres. Além do desconforto da doença, surge, paralelamente, um sentimento de culpa em relação a seus companheiros por não se considerarem as mulheres ideais para eles. Concomitantemente, aparece o medo de serem abandonadas, na medida em que seu parceiro procure uma mulher mais saudável.

Com efeito, pode-se afirmar que a mastectomia ameaça as imagens corporais e as experiências erógenas dessas mulheres. Assim, com o abalo de sua feminidade, fica comprometida sua confiança na capacidade de poder gratificar e propiciar experiências positivas, tanto a seu companheiro como a seus filhos⁽²⁾.

Material e Métodos

Neste trabalho usamos o conceito de “representações sociais” como forma de aproximação do fenômeno a ser estudado, uma vez que as representações são dinâmicas, sendo constituídas tanto de elementos históricos, como de situações atuais. Elas são *conhecimentos*

sociais que situam o indivíduo no mundo e, situando-o, definem sua identidade social - o seu modo de ser particular, produto de seu ser social⁽⁵⁾.

Portanto, neste trabalho, o que estamos procurando não é uma verdade a ser alcançada mas significações a serem compreendidas. Significações que nos possibilitem, ainda que não sejam consideradas como as únicas possíveis, criar caminhos para pensar a reconstrução da realidade nas mulheres com câncer de mama. Levando estes aspectos em consideração optamos pela técnica de “entrevistas semi-estruturadas”.

As entrevistas, num total de doze, eram solicitadas a pacientes que procuravam atendimento no setor de mastologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM-UFMS) e também a mulheres que participavam do grupo RENASCER do referido hospital. No primeiro momento era explicado o trabalho que pretendia-se desenvolver, assim como solicitada a permissão para gravar durante a entrevista. As fitas eram posteriormente transcritas e analisadas de acordo com a metodologia de “Análise de discurso”^(6,7).

Nas entrevistas se procurou estabelecer um diálogo o mais descontraído possível. Inicialmente, solicitamos que a pessoa entrevistada falasse sobre si mesma, sobre sua vida, sobre os acontecimentos que ela acredita-se relevantes. Assim, através desse tipo de instrumento, procuramos obter as informações durante o desenvolvimento da conversa, sem cair numa enquete do tipo “pergunta-resposta”.

Resultados e Discussão

As considerações feitas anteriormente ficam expressas na resistência que as mulheres com câncer de mama apresentam para aceitar a mastectomia. A mesma é mais temida do que a própria morte, como podemos observar no seguinte relato:

É difícil mesmo da gente aceitar e dizê e guardá na cabeça que tá doente, com essa doença, é muito difícil. Barbaridade, credo! Ai, no começo assim... quando eu recebi aquela notícia eu disse pra minha filha assim: ai, eu acho que eu preferia morrer do que tirá a mama, eu disse pra ela. Ela ficô apavorada de eu dizê isso, né?.

Com efeito, aqui a morte física se constituiria numa defesa contra a ferida narcísica que implica a retirada do seio. Esse recurso extremo visto, como forma de afastar-se do conflito que a mutilação do seio representa, é muito utilizado pelas pacientes logo após receberem o diagnóstico. Contudo, isso não significa que na maioria dos casos esteja presente a idéia de um suicídio ativo, mas representa sim, o desejo de não realizar o tratamento e, com isto, vir a falecer de câncer. Aliás, a estreita ligação existente entre o câncer de mama e a mastectomia como forma de tratamento seria um dos responsáveis, porém não o único, pelo retardo na procura de atendimento médico após detectar-se um nódulo no seio⁵.

Um outro fator relacionado a esse é a representação de câncer como uma sentença de morte. *Uma vez com câncer, vai-se morrer de câncer.*

Pelo exposto fica evidente que essas mulheres, ao depararem-se com o diagnóstico de câncer de mama, defrontam-se com o sentimento de portar uma doença identificada como incurável e cujo tratamento passa preferencialmente pela mutilação de uma parte do corpo fundamental para sua identidade feminina. Isso as obriga a constatar a sua fragilidade, o seu desamparo, constituindo uma situação traumática.

Para poder superar o traumatismo, faz-se necessário que as pacientes consigam reconstruir o seu universo simbólico. Elas precisam integrar esta nova situação a seu universo psíquico. Assim, ao vincular essa vivência de morte em diversas cadeias associativas, podem encontrar um novo sentido a sua vida, reconstruindo sua imagem corporal e sua auto-estima.

Negação (recusa) da doença

Contudo, nem sempre é possível, às mulheres com câncer de mama, conseguir realizar essa reconstrução de sentido. Nestes casos é comum que aconteça negação da doença através da qual *se revela à consciência, individual ou coletiva, o insuportável, o inominável, o irrepresentável, o inimaginável, o primitivo, mas que, apesar de tudo, existe*⁽⁸⁾.

Podemos observar que tal negação tem graduações que vão desde a paciente que rejeita totalmente a existência da doença e, como consequência, se afasta do tratamento, até aqueles

casos em que a paciente lança mão do mecanismo de defesa conhecido como recusa (renegação), no qual sabe que tem câncer mas, mesmo assim, continua acreditando que se trata de um outro tipo de patologia. Tudo se passa como se, por meio da indiferença ou do terror, a paciente não pudesse pensar sobre o que lhe está acontecendo.

Essa negação pode tomar várias formas:

1) **Rejeição total:** nestes casos, como já dissemos, a não aceitação de sua condição impede a realização de qualquer tipo de tratamento. Com efeito, as pacientes somente recorrem ao atendimento alguns anos após o diagnóstico ou o reconhecimento do nódulo. Nesse instante as modificações corporais não deixam outra alternativa na medida que o corpo real se impõe com toda sua força.

Eu fazia os exames, a gente vê que dizem que tem que fazer, ne? Então eu notei uns caroços bem pequenininhos. Ai eu deixei passar, pois se a gente vai tratar depois aquilo vira doença. Mais depois de um tempo [quatro anos], esses carozinho começaram a crescer e tomaram conta. Isso cresceu assim no peito. No braço dava uma dor que descia até a mão.

2) **Evitar de nomear o câncer:** evitar falar sobre ele e, inclusive, a rejeição de pronunciar seu nome são uma constante neste tipo de pacientes. De fato, elas, via de regra, se referem ao câncer de maneiras alusivas como: *aquela doença, essa coisa ruim*; ou por meio da descrição de sua sintomatologia sem explicitar a doença. Isso também foi constatado por Télis⁽⁹⁾ em seu trabalho com pacientes com câncer avançado.

O depoimento que se segue nos mostra a concepção de que o reconhecimento do câncer, a sua nomeação, fortaleceria o mesmo.

Me disseram que estava doente, que tinha essa coisa. Não falo o nome senão ele vem. Uma vizinha tinha também câncer no seio, ela iniciou o tratamento em Porto Alegre e os médicos disseram que tinha pouco tempo de vida. Ai ela foi embora prá casa, não fez tratamento nenhum e agora está boa.

Daí a idéia mágica de eliminar a doença por meio do procedimento de não pensar nela, o que também fica bem expresso no seguinte ditado popular: *Quem procura acha.*

1) Aceitar que tem câncer mas continuar acreditando que o diagnóstico está errado: aqui a paciente tem o conhecimento de que tem câncer, porém continua acreditando que possa não tê-lo. Essa dupla crença, onde se exprime a ignorância e o conhecimento daquilo que está acontecendo, surge, freqüentemente, quando as pacientes, ao sentirem a presença de um nódulo por meio da apalpação ou, após terem recebido o diagnóstico, manifestam: *Eu ainda não acredito; Não pode ser; Não posso acreditar que seja câncer*⁽⁸⁾.

Eu passei a mão assim, e táva tomando banho, né? E eu senti aquilo ali, eu digo: ai, meu Deus, que será isso aqui? E fiquei pensando, né? Terminei de tomá o banho e fiquei pensando, pensando... Quê que pode sê... Aí, eu pensei, isso aqui só pode sê da batida, de outra coisa não tem, né?

A paciente se encontra na encruzilhada entre aceitar o que está acontecendo com ela, juntamente com a angústia que esse conhecimento significa, ou se refugiar num mundo imaginário.

É, às vezes eu penso assim,: será que é verdade, será que não é... Aí eu acho que não é verdade.

E eu fico assim pensando. Ai, mas eu acho que não é câncer que eu tenho, acho que não é... digo que não é, que não é e não é.

Esta última forma, muito freqüente, de se relacionar com o conhecimento da doença, é denominada “recusa” ou “renegação” e pode ser encontrada, como vimos, em diversas situações. Todas essas situações têm, no entanto, algo que as atravessa: a impossibilidade de lidar com o quantum de angústia que o diagnóstico desperta e, portanto, a necessidade de excluir essa informação. Contudo, por ter a negação total um preço muito alto a pagar -a própria vida- em alguns casos chega-se a uma formação de compromisso singular onde ficam condensadas as duas crenças opostas. Isso se

evidencia quando uma paciente, ao comparecer à consulta para receber o resultado da biópsia, comunica ao médico: *Faça o que tenha que fazer, mas não me diga nada.* Quando a paciente solicita que não se lhe diga nada é porque ela já sabe o que é. Vemos então, que a paciente aceita a necessidade do tratamento e, portanto, implicitamente a doença mas simultaneamente se recusa a tomar conhecimento do que acontece consigo.

O mesmo processo podemos visualizar, ainda que de uma forma mais elaborada, quando os sintomas são atribuídos a uma batida no peito. Várias são as pacientes que consideram uma batida sofrida anteriormente como a causa do nódulo no seio. Consideramos essa explicação uma das formas que tomaria o mecanismo de recusa pois, se por um lado a batida seria a causa do câncer no seio, por outro, considera-se que a batida não originou um nódulo mas um “caroço”, um “galo”, produto de uma pancada que, ainda causando dor, seria inofensivo e desapareceria com o passar do tempo.

Poderia ser um... pelo, da batida que eu dei ali, né? E claro aquilo ali é só pra mentir pra mim própria, que não é nada grave, nem coisa ruim, nem nada.

A recusa da doença através de sua atribuição a um traumatismo pode ficar fortalecida pela entrevista que as pacientes realizam no seu primeiro contato no setor de mastologia, onde são inquiridas sobre a ocorrência de alguma batida no seio. De fato, essa pergunta pode ser entendida, pelas pacientes, como indicativo de que o nódulo pode ser de uma origem outra que não o câncer.

Em algumas pacientes a recusa da doença e a falta de angústia ficam manifestas quando o motivo principal de preocupação é deslocado de sua doença para um outro fato. Com efeito, a angústia aparecia vinculada a um filho dependente de drogas, a uma divergência com o marido em função de uma viagem, etc.

Essa falta da angústia também foi relatada por Janiaux, que associa tal fenômeno àquelas pacientes que rejeitam o tratamento. Essas pacientes manifestariam indiferença ou terror, mas nunca angústia, a qual sempre estaria presente no outro, *esse outro que de certa forma assistia à sua destruição*⁽¹⁰⁾.

Consideramos que um quantum de angústia é um bom sinal da aceitação do tratamento, pois

é através desse sentimento que o sujeito vai ser mobilizado a proteger o seu corpo. Já em situações em que a angústia não apareça, podemos estar frente a um caso de negação da doença de uma forma direta ou através de mecanismos onipotentes de reparação. Na primeira situação, temos o afastamento do tratamento e, na segunda, o risco de que, na medida em que essa reparação imaginária não possa ser sustentada, sobrevenha um estado de depressão. Além disso, esta última forma de negação estabelece uma exigência de perfeição da equipe médica, o que poderia dificultar seu trabalho.

A negação da perda do seio pode estar encoberta pela exigência, feita por algumas pacientes, de somente realizar a mastectomia se a mesma estiver acompanhada de uma cirurgia de reconstrução do seio. Ainda que essa seja uma técnica válida para diminuir o impacto da retirada da mama, também pode-se constituir numa forma de negação da perda do seio através de uma reparação mágica. Isso leva a paciente a uma negação maníaca por meio da fantasia de que a cirurgia reparadora vai anular os efeitos da mastectomia saindo do ato cirúrgico num estado igual ao que entrou. Tal posição por parte da paciente pode determinar que, após a intervenção cirúrgica, ao verificar que ficaram marcas em seu corpo e que seu seio não é o mesmo, sendo a intervenção perceptível, ela se depare com o fracasso de sua fantasia onipotente de reparação, desencadeando-se, a partir dali, um processo depressivo.

Vemos, então, como as diversas formas de negação complicam o tratamento, uma vez que, ao não aceitar a presença do nódulo, as pacientes demoram a procurar ajuda⁽¹¹⁾.

Como assinalamos anteriormente, o seio se constitui, em nossa sociedade, num dos principais emblemas femininos, de modo que a sua perda acarreta o desmoronamento da auto-estima, pois, via de regra, a mastectomia passa a ser vista como a confirmação da castração no corpo da paciente.

O conhecimento dos mecanismos expostos cobram importância no atendimento às pacientes com câncer de mama, pois as mesmas lançam mão do mecanismo de negação como forma de recusa ao tratamento, uma vez que, ou não admitem a gravidade, ou simplesmente não reconhecem sua existência. Isso fica evidenciado na demora em procurar um tratamento, fenômeno facilmente observável e que traz

como consequência a redução da probabilidade de cura⁽⁴⁾.

Assim, através da negação a paciente pode viver num mundo de fantasia onde existiria a ilusão de imortalidade. Contudo, o preço a pagar é muito alto: a redução drástica do tempo de vida.

Dessa forma, podemos dizer que, por meio das diversas formas de negação, a experiência da doença fica afastada da fala da sujeito, constituindo-se num cisto desvinculado de qualquer contexto associativo. Daí se desprende a necessidade de criar procedimentos que venham a dificultar o estabelecimento desse mecanismo de negação. Consideramos ser esta uma das principais tarefas da equipe de apoio a mulheres com câncer de mama.

O grupo familiar

O processo de negação da doença não deve ser atribuído unicamente a um mecanismo psíquico individual. De fato, dele participam tanto fatores sociais como familiares. Dentre os últimos podemos observar que, de maneira geral, não se permite que a paciente se queixe de sua situação. Não se aceita a condição de gravidade de sua doença, exigindo-lhe que acredite que “*Não é nada*”; que “*logo vai passar*”.

A minha filha... ela é muito de mim, barbaridade! É coisa assim, muito apegada comigo e... então, ela fica preocupada, fica nervosa, fica atacada também, né? Às vezes eu converso um pouquinho com ela, já chora. No fim a gente não pode conversá muito porque eu começo a chorá, aí ela sai, né?.

Não, eu gostaria que dissesse também pra eles [familiares] que não é uma doença contagiosa, que pode dá... assim... conversá assim com as pessoa ou que não tem problema nenhum, né? Não fica...

Em casa quando eu choro assim eles [os familiares] já ficam bravos comigo, me ralham, me ... Eles dizem: tu chora e deixa a gente triste, não pode te ajudar, fica chorando des-se jeito.

A doença reduz o familiar à impotência, de frontando-o com a sua própria castração em

dois sentidos. Por um lado, o coloca na situação de aceitar a proximidade da morte de seu ser querido sem nada poder fazer para evitá-lo, o que o leva a se deparar com suas próprias limitações; e, por outro, a ameaça de morte da paciente o obriga a conviver com a possibilidade de sua própria morte.

Além dos fatores acima mencionados, deve-se levar em conta que a mastectomia, ao produzir uma amputação real no corpo da paciente, remete a uma situação de castração. Contudo, não é somente sobre a paciente que isso vai ter repercussões. A extirpação da mama de sua cônjuge vai colocar o marido de frente com sua própria angústia de castração, o que pode dificultar a aceitação da cirurgia por parte da esposa. Partindo do pressuposto que a mastectomia vai se constituir num processo conflituoso também para o cônjuge é necessário atenuar tal processo como forma de facilitar a elaboração da perda na paciente, pois é muito freqüente que o marido se torne cúmplice, quando não iniciador, do processo de negação da perda do seio de sua companheira. Inicialmente o parceiro pode recusar-se a falar, a compartilhar com ela suas angústias e, posteriormente, pode não participar do processo cirúrgico, negando-se a acompanhar sua parceira nas consultas, recusando-se finalmente, a ver a “cicatriz”, a marca de uma “ausência”. Vemos então que, se bem é verdade que a perda do seio afeta a sexualidade dessas mulheres, é também necessário admitir que ela não está desligada da sexualidade de seu marido, que também é afetada. Portanto, ainda que a cirurgia aconteça em apenas um dos cônjuges, os dois se encontram envolvidos no processo e, desta forma, ambos devem ser tratados, uma vez que, como vimos, a não aceitação por parte do esposo favorece os mecanismos de negação da paciente.

Com efeito, quanto mais o parceiro participa das decisões a serem tomadas e faz-se presente após a cirurgia, mais terá capacidade para prestar apoio a seu cônjuge. Já aqueles maridos que não se integram nas diferentes fases do tratamento da mulher terão mais dificuldades de prestar auxílio a mesma⁽¹²⁾.

A negação da doença como forma de se defrontar com a morte é um fenômeno que também se apresenta na família da paciente. Os familiares podem não aceitar que a paciente conte suas angústias e seus temores com a desculpa de que querem dar-lhe ânimo e evitar que

pense *bobagens*. Porém, por baixo do manto de proteção de um ente querido, muitas vezes se oculta o próprio temor do familiar de reconhecer que qualquer um, inclusive ele, pode ser acometido pelo câncer. De fato, existe uma proximidade entre a atitude do paciente que nega sua doença: *Não pode ser; Não acredito que seja câncer*; e a família que se nega a aceitar a doença da paciente. A quem realmente o familiar tenta convencer quando diz: *Não é nada? Com efeito, há uma grande semelhança entre o Não acredito que possa ser câncer do paciente e o Não é nada da família.*

Eu comecei a falar o que os médicos me tinham dito mas eles não deixaram termina. Ai eles conversavam: 'não, mas não é assim, (...) isso não deve sê nada ...

Desse modo, em muitas situações as pacientes se sentem inibidas a falar sobre a sua situação, suas fantasias e seus temores. Porém, ao começar a censurar suas falas, os temas tabus vão-se infiltrando nos assuntos mais diversos. Família e paciente sabem o diagnóstico, ambos têm temores, fantasias e angústias, porém nenhum fala para o outro com a intenção de evitar o seu sofrimento. Cria-se então uma situação onde várias pessoas evitam e escondem um segredo que “é de conhecimento de todos”. Assim, a cada dia que passa, os silêncios vão substituindo os diálogos até tornar a comunicação quase impossível, levando, muitas vezes, as pacientes isolarem-se com sua dor.

Na dinâmica familiar da paciente com câncer de mama, devemos considerar também a existência de uma particularidade em relação aos familiares da linha feminina materna e que Volich⁽²⁾ denominou “herança mórbida”. Com efeito, o câncer de mama está ligado a fatores genéticos, o que significa que o diagnóstico positivo numa mulher da família indica uma maior probabilidade de que suas filhas e netas possam vir a ter a mesma doença. Isso, em algumas pacientes, pode levar a um sentimento de culpa ao se responsabilizarem por um legado imaginário de morte a suas descendentes, o que, por vezes, pode colaborar no estabelecimento de processos depressivos.

Vemos então que cabe à família um papel fundamental na rede de apoio à paciente. Contudo, para conseguir realizar essa tarefa, ela deve superar seus próprios temores, coisa que por vezes não é fácil numa sociedade onde a negação da morte é uma imposição.

Referências Bibliográficas

1. FERREIRA, A. B. de H. -*Novo dicionário da língua portuguesa*. 14^a. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1499, 1975.
2. VOLICH, R. M. -Câncer de mama, entrelinhas, entranhas... Perspectivas Psicanalíticas. *Pulsional*, 107: 16-25, 1998.
3. WANDERLEY, K. S. -Aspectos psicológicos do câncer de mama. In: CARVALHO, M. M. (Coord). *Introdução à Psiconcologia*. São Paulo: Editorial Psy II, 95-102, 1994.
4. NASCIMENTO, M. G. R. -A natureza das relações objetais em mulheres com câncer de mama. In: ROOSEVELT, M.S. C. (Coord). *Da morte: Estudos brasileiros*. Campinas, SP: Papirus, 51-78, 1991.
5. SPINK M. J. -*O conhecimento no cotidiano: as representações na perspectiva da psicologia social*. São Paulo: Brasiliense, 311, 1995.
6. LAVANDERA, B. R. -*Curso de lingüística para el analisis del discurso*. Buenos Aires: Bibliotecas Universitarias, 163, 1990.
7. ORLANDI, E. P. -*Discurso e leitura*. São Paulo: Cortez, 118, 1993.
8. VOLICH, R. M. -Psicanálise e oncologia: a arte do impossível. *Pulsional*, 107, 3-9, 1998.
9. TÉLIS, C. M. T. -Comportamento psicológico de pacientes com câncer avançado. In: ROOSEVELT, M. S. C. (Coord). *Da morte: Estudos brasileiros*. Campinas, SP: Papirus, 105-118, 1991.
10. JANIAUX, J. -Eu não quero me tratar: Um enigma. *Pulsional*, 107: 37-42, Março 1998.
11. KRYNSKI, S. -Reações Psicológicas e Psicopatológicas Relacionadas à Cirurgia da Mama. *Boletim do Centro de Estudo de Psiquiatria e Psicologia*, 2: 59-65, 1986.
12. ABEICHE, A. M. & BLOCHTEIN, C. A. -Mastectomia: Abordagem do Papel do Cônjuge. *AMRIGS* (Associação Médica do Rio Grande do Sul), 29: 126-9, 1985.

Cistadenocarcinoma papilífero de epidídimo

Relato de caso e revisão da literatura¹

Papillary cystadenocarcinoma of the epididymis

A report of a case and literature review¹

Rogério L. Eisele², Ângela N. Gordan³, Maira C. Siqueira³, Patrícia Carla C. M. Quessada³, Kazuhiro Ito⁴.

Resumo

Frente a extrema raridade de se encontrar carcinomas no epidídimo, bem como a importância clínico-patológica do seu reconhecimento para o prognóstico e a terapêutica adequados, apresentamos um caso de cistadenocarcinoma papilífero de epidídimo, além de revisão da escassa literatura a respeito. Paciente de 39 anos com aumento de volume da bolsa escrotal à direita há 8 anos indolor, submetido à orquidopididimectomia total ipsilateral, que revelou achados morfológicos e imunohistoquímicos característicos de um cistadenocarcinoma papilífero de epidídimo do tipo epitélio ovariano.

Palavras-chaves: epidídimo - cistadenocarcinoma papilífero - imunohistoquímica - epitélio do tipo ovariano.

Abstract

Considering not only the fact that carcinomas of the epididymis are extremely uncommon lesions but also the clinical- pathologic importance of their diagnosis aiming the proper treatment and prognosis, we describe a case of papillary cystadenocarcinoma of the epididymis and a review of the scarce literature available. A 39-year-old man presented with a painless right scrotum swelling of 8 years duration. A radical right orchidopididymectomy was performed and pathological examination showed morphological and immunohistochemical findings of a papillary cystadenocarcinoma of the epididymis with ovarian-like type epithelium.

Key Words: epididymis - papillary cystadenocarcinoma - immunohistochemistry - ovarian-like epithelium.

¹ Trabalho realizado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário de Londrina Av. Robert Koch, 60 CEP 86038350 Vila Operária, Londrina - PR.

² Médico Patologista

³ Internas de Medicina - 6° ano

⁴ Professor Adjunto em Anatomia Patológica

Introdução

Os tumores primários do epidídimo são raros e geralmente benignos. Dentre eles, os tumores adenomatóides são os mais comuns e ocorrem mais comumente na terceira e quarta décadas de vida. São tipicamente lesões sólidas, assintomáticas e se originam de qualquer região do epidídimo, podendo também ocorrer no cordão espermático e no ducto ejaculatório no homem, e na mulher nas tubas uterinas e no útero.

Tumores testiculares e paratesticulares derivados do epitélio ovariano são muito raros e o tipo histológico mais frequente é o seroso (1). Algumas vezes esses tumores têm aparência de vários tumores ovarianos do tipo epitelial, incluindo o seroso, mucinoso, endometrióide, de células claras e de Brenner. A maioria se comporta como tumor benigno. Outros tumores nessa região incluem leiomioma, leiomiossarcoma, hemangioma e linfoma maligno. Os tumores derivados do epitélio ovariano, provavelmente têm origem Mülleriana, porém, podem recapitular todos os tipos de

carcinomas ovarianos. Os carcinomas de epidídimo são extremamente raros e têm aparência microscópica de adenocarcinoma ou carcinoma indiferenciado e são associados com mau prognóstico. Os locais de desenvolvimento são, mais comumente, na túnica testicular, epidídimo e menos frequentemente no próprio testículo (2).

Histórico

M.C. 39 anos, masculino, branco, natural de São Paulo. Paciente com nódulo em bolsa escrotal direita há 8 anos, de 0,5 cm, indolor. Há um ano apresenta aumento de volume da região. Na ultrassonografia de bolsa escrotal, apresentou hidrocele à direita e três áreas de maior ecogenicidade localizadas na cabeça do epidídimo direito. Epidídimo esquerdo sem alterações. As dosagens de alfa fetoproteína e antígeno prostático específico foram normais. Na primeira cirurgia foi submetido a epididimectomia à direita, foi ressecado um nódulo do epidídimo de 2x1,5x1 cm, de superfície irregular, de tonalidade acastanhada com áreas esbranquiçadas.

Anatomia patológica

A microscopia, revelou proliferação epitelial maligna, exibindo arquitetura papilífera, com áreas sólidas, células com citoplasma amplo, claro, núcleo vesiculoso e nucléolos evidentes (figura 1). A impressão inicial foi de um carcinoma papilífero e o espécime foi enviado para melhor definição através de estudo imunohistoquímico:

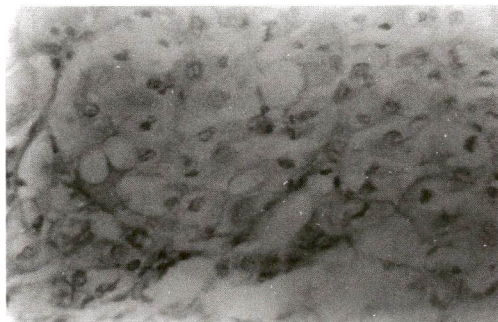


Figura 1. À microscopia, células com citoplasma amplo, claro, núcleo vesiculoso e nucléolos evidentes.



Figura 2. Macroscopicamente, vê-se nódulo na cabeça do epidídimo, medindo 1,5 x 1 cm, bem delimitado e testículo preservado.

PAINEL DE ANTICORPOS	RESULTADOS
35βH11 (citoceratina de baixo PM)	Positivo
34βE12 (citoceratina de alto PM)	Positivo focalmente
Citoceratina 20	Negativo
Citoceratina 7	Positivo
Vimentina	Positivo
CEA (antígeno carcinoembrionário)	Positivo
Tireoglobulina	Negativo

Trata-se de um cistadenocarcinoma com corpos psamomatosos e áreas onde as células tumorais se dispõem em arranjos papilíferos e sólidos. A neoplasia é composta por células atípicas, com citoplasma amplo e frequentemente claro, além de núcleos vesiculosos. Tais características, juntamente com outros achados morfológicos e imunohistoquímicos, são semelhantes aos cistadenocarcinomas papilíferos ovarianos. O diagnóstico foi concluído como **cistadenocarcinoma papilífero de epidídimo do tipo epitélio ovariano**.

Posteriormente, foi realizada a orquidopididimectomia à direita. O espécime retirado constituiu-se de testículo, epidídimo e canal espermático, medindo o conjunto 12 x 4,5 x 3 cm. Aos cortes vê-se nódulo amarelado na cabeça do epidídimo medindo 1,5 x 1 cm, bem delimitado, testículo preservado, sem invasão macroscópica e microscópica (figura 2). O paciente encontra-se assintomático desde então.

Discussão

Devido a raridade de se encontrar carcinomas primários do epidídimo do tipo papilífero, foi necessário fazer diagnóstico diferencial com metástase de outros carcinomas, principalmente o de tireóide.

O presente caso, trata-se de um cistadenocarcinoma papilífero do epidídimo com características morfológicas e imunohistoquímicas semelhantes aos

cistadenocarcinomas papilíferos ovarianos. Devido as áreas com predomínio de células claras, classificaríamos essa neoplasia como cistadenocarcinoma de células claras.

Clinicamente, os cistadenocarcinomas serosos papilíferos ocorrem em homens jovens e de meia-idade semelhante a este caso em que o paciente é do sexo masculino e tem 39 anos (3). Tipicamente se apresentam como massas testiculares que podem estar associadas à hidrocele. Os tumores envolvem tanto a túnica vaginal como a albugínea, mas mais comumente, o pólo superior do testículo, particularmente na sua junção com o epidídimo (4).

Conclusão

Os tumores testiculares e paratesticulares semelhantes aos cistadenocarcinomas papilíferos ovarianos são extremamente raros. Do ponto de vista clínico-patológico o seu reconhecimento tem importância para o prognóstico e terapêutica, que neste caso a indicada é a orquidopididimectomia (5). O diagnóstico e conduta adequados e precoces podem evitar possíveis metástases que ocorrem mais tardiamente nestes tipos de tumor (6).

Referências Bibliográficas

1. NICTOLIS, M.; TOMMASONI, S.; FABRIS, G.; PRAT, J. Intratesticular serous cystadenoma of borderline malignancy. A pathological, histochemical and DNA content study of a case with long -term follow-up. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*, vol 423, n.3, p. 221-225, June, 1993.
2. NISTAL, M.; REVESTIDO, R.; PANIAGUA, R. Bilateral mucinous cystadenocarcinoma of the testis and epididymis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v.116, n.12, p.1360-1363, December, 1992.
3. JONES, A.M.; YOUNG, R.H.; SRIGLEY, J.R.; SCULLY, R.E. Paratesticular serous papillary carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, n.19, p.1359-1365, 1997.
4. KAMIYA, M.; EIMOTO, T. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. *Pathol.Res. Pract.*, n.186, p. 680-684, 1990.
5. YOUNG, R.H.; SCULLY, R.E. Testicular and paratesticular tumors and tumor-like lesions of ovarian common epithelial and mullerian types. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 86, n.2, p.146-152, August, 1986.
6. BLUMBERG, H.M.; HENDRIX, L.E. Serous papillary adenocarcinoma of the tunica vaginalis of the testis with metastasis. *Cancer*, n.67, p.1450-1453, July, 1991.
7. CALDER, C.J.; GREGORY, J. Papillary cistadenoma of the epididymis. A report of two cases with na immunohistochemical study. *Histopathology*, n. 23, p.89-91, 1993.
8. KRAGEL, P.J.; PESTANER, J.; TRAVIS, W.D.; LINEHAN, W.M.; FILLING-KATZ, M.R. Papillary cystadenoma of the epididymis. A report of three cases with lectin histochemistry. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, n.114, p.672-675, 1990.
9. PRICE, E.B. Papillary cistadenoma of the epididymis. *Archives of Pathology*, n.91, p.456-470, 1971.
10. SALM, R. Papillary carcinoma of the epididymis. . *Archives of Pathology* , n.97, p.253-259, 1969.
11. TSUDA, H.; FUKUSHIMA, S.; TAKAHASHI, M.; HIKOSAKA, Y.; HAYASHI, K. Familial bilateral papillary cystadenoma of the epididymis. Report of three cases in siblings. *Cancer*, v.37, p. 1156-1163, 1979.
12. GANEM, J.P. ; et al.: Primary adenocarcinoma of the epididymis: case report and review of the literature. *Urology*, v.52 (5), p. 904-908, nov., 1998.
13. Yu, C.C.; et al.: Papillary cistadenocarcinoma of the epididymis: a case report and review of the literature. *Urology*, v.147 (1), p.162-165, Jan, 1992.
14. WANG, T.Y.; et al.: Primary adenocarcinoma of the epididymis: report of a case. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 45 (2), p. 132-142, Feb., 1990.

Cuidados paliativos: aspectos filosóficos*

Palliative care: philosophical aspects

Fermin Roland Schramm**

Introdução: O contexto da discussão

Os altos custos do tratamento de pacientes fora de possibilidades terapêuticas têm se tornado um sério problema para os sistemas sanitários, inclusive no Brasil.

Isto deve-se principalmente à tomada de consciência das sociedades atuais de que os recursos naturais e humanos são finitos - mesmo em situação de rápido progresso técnico e científico - e escassos frente ao crescimento comparativamente mais rápido das demandas de indivíduos e populações.

Tal tomada de consciência inscreve nossa época naquela que o bioeticista norte-americano Daniel Callahan chamou de “cultura dos limites”, a qual configuraria a terceira fase da história da medicina, que viria após uma primeira fase - chamada de *fase dos cuidados* - caracterizada pela baixa resolutividade, e a segunda - chamada de *fase da cura* - caracterizada pela rápida incorporação técnico-científica e pela alta resolutividade.²

O tratamento paliativo faz parte desta terceira fase - que chamarei de *fase dos limites* - e que pode ser vista como uma síntese “crítica” das fases anteriores, visto que recupera características da cultura milenar dos cuidados - em reação aos reais ou supostos defeitos da medicina de alta tecnologia em situações limites como é aquela do doente terminal) - e - embora não seja contrária à tecnologia médica *per se* - se preocupa com o assim chamado reducionismo “cientificista” aplicado à complexa relação entre pacientes, pessoal médico e equipe, Estado e Sociedade.

Neste sentido, pode-se supor que a importân-

cia relativa cada vez maior assumida pelos cuidados paliativos representaria o indício da emergência de uma nova preocupação com a humanização da prática médica, caracterizada pela *simpatia* (“sentir junto com o outro”) e a *empatia* (“sentir no lugar do outro”) dos médicos e dos demais membros da equipe com seus pacientes.

Entretanto, esta preocupação se dá numa situação de conflitos de interesses e de aumento dos custos, considerados cada vez mais “pesados” para os relativamente minguados orçamentos sanitários, cujos responsáveis devem batalhar pela obtenção de seus recursos no contexto de outras exigências e prioridades igualmente legítimas, tais como a educação, a segurança, o comércio, a moradia, dentre outros.

Assim sendo, embora o direito à saúde seja garantido porque inscrito - como no caso brasileiro - na Constituição, tal direito se torna *de facto* relativo porque dependente do conjunto de recursos efetivamente disponíveis, e é por isso que o campo da saúde é um dos mais conflituosos e polêmicos nas sociedades atuais.

O aumento de custos e os conseqüentes conflitos de interesses são conseqüência de uma série de fatores interligados, dentre os quais pode-se destacar:

a) a transição epidemiológica, caracterizada pelo aumento da esperança de vida das pessoas e o conseqüente envelhecimento da população que, no caso do Brasil, o torna “um país jovem de cabelos brancos”³;

* Palestra proferida por ocasião da 1ª jornada de cuidados paliativos e dor do Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro de 25 a 27 de novembro de 1999

** PhD. Pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz e consultor em bioética do Instituto Nacional do Câncer.

b) a transição tecnocientífica e biotecnocientífica, caracterizada pelos avanços nas técnicas diagnósticas e terapêuticas, inclusive na terapia intensiva;

c) o imaginário médico, caracterizado – como afirmam seus críticos – pelo sentimento da assim chamada “onipotência médica”, responsável pela obstinação terapêutica, que implica o duplo efeito da tentativa de curar e do aumento do sofrimento.

Por isso, se a fase da medicina científica permitiu, por um lado, estender a vida orgânica, isso se deu, em algumas situações, em detrimento de uma qualidade de vida aceitável e digna. De fato, pacientes portadores de neoplasias não suscetíveis de cura, são tratados utilizando-se procedimentos que sabidamente em nada vão contribuir para a melhora da qualidade da sobrevida⁴, mas que se tornam excessivamente caros para os cofres públicos e os bolsos privados.

No mundo ocidental, é a partir dos anos 70 que começa a difundir-se a necessidade de encarar os problemas relativos às últimas fases da vida e ao morrer com um novo olhar. Inicialmente, pela crítica do tabu da morte, feita argumentando que o morrer deveria tornar-se objeto de uma livre e franca discussão pública, da mesma forma como se abordam os problemas do viver. Em seguida, abordando a moralidade do suicídio assistido e da eutanásia sem preconceitos.

Para o bioeticista Peter Singer, isso marcaria o colapso da ética tradicional do Ocidente, fundamentada no *princípio da sacralidade de vida humana*, e indicaria a transição rumo a uma ética baseada no *princípio da qualidade de vida*, do qual decorreria o direito das pessoas decidirem, de forma autônoma, como melhor viver e morrer.⁵ É por isso que o direito de “morrer com dignidade” veio assumir uma importância cada vez maior no imaginário ocidental.

Contudo, esta transição paradigmática da ética vem causando confusão e conflitos. No que irei apresentar a seguir, pretendo esclarecer, do ponto de vista da bioética, os argumentos em jogo nesta complexa problemática, na esperança de que ela sirva para ulteriores aprofundamentos do debate, que considero indispensáveis para tomadas de decisão esclarecidas.

“Cuidados Paliativos”, “Dor” e “Sofrimento”

Para começar é preciso definir os termos “cuidados paliativos”, “dor” e “sofrimento”, pois muitos conflitos surgem de mal-entendidos sobre o sentido das palavras que se utilizam num debate. Em seguida, deve-se ver a realidade concreta à qual tais termos se referem. Por fim, temos que apresentar as implicações morais de tal realidade.

Cuidados paliativos

Os “cuidados paliativos” são o conjunto de cuidados relativos a pacientes fora de possibilidade terapêutica e a seu entorno familiar ou afetivo, oferecidos por equipes multiprofissionais, quando tais pacientes não respondem mais, de maneira satisfatória, às tentativas de cura e sua esperança de vida fica significativamente reduzida. Os cuidados paliativos se tornam portanto a única alternativa viável à cura e o objetivo se torna então o de cuidar da pessoa doente, por meio do controle dos sintomas que o paciente considera difíceis de suportar.

Conforme à filologia, a palavra “paliativo” deriva do latim *pallium*, que significa, em sentido próprio, “coberto com capa” e, em sentido figurado, “dissimulado”. Assim sendo, quando as causas de uma doença não podem ser removidas e o doente não pode mais ser curado, os sintomas são “encobertos” através de tratamentos específicos como, por exemplo, a analgesia nos quadros algícos, a qual não cura propriamente, mas “cuida”, aliviando a dor do paciente.

Dor e sofrimento

A “dor” é algo primário, objetivo, dependente da fisiologia humana, que qualquer médico a princípio deve eliminar, pois é esta a tarefa que lhe é outorgada pela deontologia que legitima sua profissão, codificada no Juramento Hipocrático. Neste sentido, pode-se dizer que, do ponto de vista existencial, *a dor é sem sentido*.

O “sofrimento”, por sua vez, é uma consequência da dor pois é causado por esta e depende não tanto da fisiologia humana mas de sua psicologia e cultura, isto é, de sua personalidade. O sofrimento pode ser elaborado, tolerando-o ou não, tornando-o, por exemplo, meio de for-

talecimento do caráter, de ascese espiritual ou até de gozo. Do ponto de vista existencial, *o sofrimento tem portanto sentido*.

Por isso – como escreve o médico e bioeticista Miguel Kottow – “A terapia analgésica se refere à dor, ao passo que o sofrimento se trata ou elabora por outros meios”.⁶

Caráter holístico dos cuidados paliativos

Entretanto, a expressão “cuidados paliativos” refere-se a uma realidade humana mais ampla que a mera sintomatologia, visto que a dor física é somente um dos motivos do sofrimento que aflige o paciente portador de neoplasias em estado avançado.

De fato, a expressão refere-se não só ao aspecto físico ou orgânico, mas também aos aspectos psicológicos, sociais e, para alguns – como Cicely Saunders, que propôs a expressão “dor total” – espirituais.⁷ Em suma, os cuidados paliativos referem-se ao paciente em sua totalidade e não somente à doença ou à ausência desta, e é por isso outros autores os caracterizam como uma prática holística.⁸ Deste ponto de vista “holístico”, tanto a dor quanto o sofrimento entrariam de direito em seu campo de preocupação.

Assim sendo, os cuidados paliativos implicam em quatro tipos de atividades:

- 1) aliviar o paciente de sua dor e de outros fatores de estresse ou sofrimento;
- 2) acompanhá-lo psicologicamente e fornecê-lo, quando desejado, o conforto espiritual necessário para poder enfrentar em paz a última etapa de sua “viagem”;
- 3) fornecer um sistema de suporte para ajudar o paciente a ter, dentro do possível, uma vida ativa e criativa a mais satisfatória possível, que possibilite o exercício de sua autonomia pessoal e o sentimento de auto-estima;
- 4) propiciar um sistema de suporte para seu entorno familiar ou afetivo.

Isso faz com que os doentes terminais precisem, muitas vezes, de mais cuidados que os doentes curáveis, razão pela qual pode-se afirmar que os cuidados paliativos constituem “cuidados intensivos para doentes terminais”.⁹

O que acabamos de apresentar refere-se a um tipo ideal de “cuidados paliativos”, e a realidade poderá ser outra, dependendo não só dos recursos disponíveis, mas também dos valores e das prioridades vigentes numa determinada sociedade, assim como do “caráter” e da sensibilidade do paciente, do médico e dos outros membros da equipe.

Portanto, num sentido estrito, parece que a prática dos cuidados paliativos se refere essencialmente à dor, não ao sofrimento, visto que a decisão de aceitar ou não o sofrimento é uma decisão de quem sofre, a ser tomada no contexto da relação médico-paciente, de seu entorno e, evidentemente, da disponibilidade de recursos.

Mas, graças aos progressos da medicina analgésica, o médico pode senão eliminar pelo menos diminuir, de maneira sensível, a dor, sem “apagar” a consciência. Entretanto, o controle insuficiente da dor em mais da metade dos pacientes crônicos, por um lado, e a reticência de muitos médicos em prescrever os analgésicos mais eficazes por medo do risco de causar dependência ou acelerar a morte em seus pacientes, tornam o conjunto “dor-sofrimento” um objeto de controvérsias filosóficas e sociais.

Em particular, os cuidados paliativos fazem parte de uma estratégia compreensiva de controle do câncer. Já o tratamento “curativo” por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia deve quase sempre ser agressivo para ter sucesso, o que pode implicar no assim chamado fenômeno do “duplo efeito” da terapia.

O duplo efeito da terapia e suas implicações morais

A situação de “duplo efeito” é patente quando o tratamento se aplica a doentes fora de possibilidade de cura, visto que, neste caso, entra-se no domínio da “obstinação terapêutica”. Esta, associada causalmente ao assim chamado sentimento de “onipotência médica”, é criticada pelas suas conseqüências negativas, visto que, contrariamente às “boas intenções” e ao sentimento “paternalista” do médico, este estaria de fato infringindo os “sagrados” princípio da tradição hipocrática: o *princípio de não maleficência* e o *princípio de beneficência*.

Assim sendo, a obstinação em curar é criticada enquanto não corresponderia à boa prática

médica nem aos melhores interesses do paciente, e a possibilidade de substituí-la com a prática “mais razoável” dos cuidados paliativos tornar-se-ia portanto crucial.

O argumento moral de regra utilizado é de que prolongar a vida não constituiria *per se* uma justificação suficiente, ou uma razão cogente, do ponto de vista do paciente, se isso implicar numa qualidade de vida reduzida para o tempo que lhe resta ou após ponderação dos custos e benefícios para o paciente e seu entorno.

Isso cria toda uma série de dificuldades de ordem teórica e prática, sobretudo tendo em conta a ampliação potencial do campo dos cuidados, requerida pela sensibilidade contemporânea, que alguns moralistas, talvez com uma certa razão, definem como “hedonista” e outros, também com suas razões, definem como “indolor”. A principal questão de ordem moral, neste caso, é a de saber quem terá acesso a tais cuidados se é verdade – como acredita Callahan – que vivemos numa cultura dos limites, e se é verdade também – como acredito – que vivemos numa sociedade profundamente injusta.

Rumo a uma sociedade indolor?

Para a sensibilidade contemporânea do mundo ocidental, essencialmente laico e secular, tanto a dor quanto o sofrimento são encarados cada vez mais como sendo sem razão e sem sentido, portanto um mal a ser legitimamente evitado e combatido.

Por isso, afirma-se que este fim justificaria a princípio qualquer meio lícito disponível, inclusive os analgésicos mais potentes, os quais podem, entretanto, além de aliviar a dor, abreviar a própria vida, transformando tais meios em polêmicos instrumentos de eutanásia.

A concepção imaginária de uma vida e uma sociedade indolores, que alguns autores caracterizam como um verdadeira “mudança gestáltica” (*gestaltic switch*), foi certamente possível graças a profundas transformações sociais e culturais, advindas a partir do Pós-Guerra, sintetizadas por Norberto Bobbio pela expressão “a era dos direitos”. Mas também graças aos avanços da medicina e da farmacologia, assim como à emergência de uma percepção “holística” do doente na prática clínica, visto não mais como mero portador de doença mas como uma pessoa integral que sofre física, psíquica, social e espiritualmente, e que, portanto, tem o direito

de subtrair-se a tal condição (é este, aliás, o sentido profundo da célebre e controvertida definição de *saúde* dada pela OMS nos anos 70 como “completo bem-estar físico, psíquico e social”).

É claro que isso não implica na supressão de fato de dor e sofrimento, visto que o Homem ainda está submetido à sua condição de precariedade e de mortalidade. Entretanto, e apesar disso, dor e sofrimento não são mais vistos, de forma consensual, como valores fundamentais e absolutos de nosso estar-no-mundo, mas sim como valores que são produtos de escolhas pessoais social e historicamente situadas. É isso que determina a “mudança gestáltica” de nossa civilização, caracterizada pela busca da assim chamada “qualidade de vida”.

Tudo isso corresponde, no âmbito da filosofia moral, ao surgimento, a partir dos anos 60-70, do campo das éticas aplicadas e da bioética.

Bioética dos cuidados paliativos

A bioética é atualmente a mais desenvolvida das éticas aplicadas, com crescente penetração na academia, nos hospitais e nos institutos de pesquisa, mas ela surgiu inicialmente como um movimento sociocultural de reforma dos valores e dos costumes das sociedades ocidentais, junto com a assim chamada “cultura dos direitos” que introduziu na medicina a discussão sobre os “direitos do paciente” frente ao assim chamado “paternalismo médico”.

A bioética é entendida tradicionalmente como “ética da vida”, mas esta definição é imprecisa e desnorteante pois não capta o sentido de transformação da sensibilidade contemporânea e da preocupação com o bem-estar em todas as suas dimensões (mesmo que isso não implique automaticamente na eliminação de fato de todas as formas de mal-estar).

Assim sendo, a sensibilidade contemporânea exige que se conceba, mais apropriadamente, a bioética como “ética da qualidade da vida”, preocupada com a promoção do bem estar, da dignidade humana e dos direitos e deveres fundamentais.

Em particular, as questões relativas às últimas fases da vida e ao *como* morrer têm se tornado objeto de uma nova reflexão tanto em âmbito médico quanto em âmbito filosófico.

Com efeito, em ambos existe um consenso crescente em afirmar que quando o ato terapêutico não consegue mais atingir o obje-

tivo consistente em restaurar a saúde, tratar para curar pode tornar-se um ato inútil e, mais do que isso: o ato terapêutico pode sim prolongar a vida, mas prolonga de fato também o sofrimento e a agonia do próprio paciente. A tal ponto que o bioeticista Maurizio Mori pôde chamá-la de “condição infernal”, na qual “para o paciente [seria] melhor não existir (morrer) do que continuar a existir”.¹⁰

Agora, a tradição médica pressupõe uma ética deontológica que implica em pelo menos dois deveres:

a) *sanare infirmos*, isto é, reprimir a saúde eliminando a doença para devolver pelo menos a integridade física ao paciente;

b) *sedare dolorem*, isto é, aliviar a dor e o sofrimento do doente.

Conforme ao *ethos* médico tradicional, quando os dois deveres entram em conflito, dever-se-ia escolher o dever de “sanar”.

Mas – como vimos – o “sanar” pode implicar, sobretudo nos casos de obstinação terapêutica em doentes fora de possibilidade de cura, em infringir os próprios princípios hipocráticos da não maleficência (*primum non nocere*) e da beneficência (*bonum facere*), visto que a consequência do “sanar” é um aumento da dor, isto é, algo que a sensibilidade contemporânea considera *prima facie* como um mal.

Surge então a licitude moral de parar o que é julgado fútil – prolongar a vida a qualquer custo – e de intensificar os esforços capazes de propiciar a melhor qualidade de vida possível (ou talvez a menos ruim possível) afim de respeitar o direito de todo humano em morrer com dignidade e, sobretudo, em paz.

Em outros termos, se é verdade – como afirma a ética tradicional – que o médico tem a dupla responsabilidade de preservar a vida e eliminar o sofrimento, na situação particular, representada pelo fim da vida do doente terminal, aliviar dor e sofrimento torna-se mais importante do que preservar a vida, visto que esta pode tornar-se um verdadeiro martírio. É neste sentido que deve-se entender a mudança de paradigma moral da prática médica, cuja prioridade lexical é agora reservada ao *sedare dolorem*, não mais ao *sanare infirmos*.

Agora, isso é mais fácil de ser dito do que praticado, pois cabe ao médico avaliar clinicamente – isso faz parte de sua competência – e

decidir quando a preservação da vida se torna inútil e é melhor “deixar” que a morte aconteça, da maneira menos traumática possível. Esta decisão clínica não é sempre evidente pois implica também em crenças e valores do próprio médico, e sobretudo no “envolvimento” emocional do médico, cuja gestão é sempre problemática.

De fato, o envolvimento emocional parece fazer parte da própria relação médico-paciente, sendo um elemento necessário para a obtenção da confiança do paciente. Por outro lado, tal envolvimento pode prejudicar o distanciamento necessário para se tomar a decisão mais razoável possível. A verdadeira “arte médica” consistirá portanto na justa dosagem de envolvimento e distanciamento, adaptados à situação específica, mesmo que isso implique na frustração de ver seu paciente morrer. Aliás, embora muitas legislações ainda sejam relutantes (não sem um certa razão “prudencial”) em admitir que o médico possa em alguns casos optar prioritariamente por *sanare dolorem*, cresce a consciência de que ele não tem a obrigação de preservar a vida a qualquer custo, se isso implicar em mais dor e sofrimento do paciente e, sobretudo, na perda de sua dignidade pessoal e auto-estima. Por isso, o legislador parece cada vez mais sensível à concepção de que a vida deva ser preservada somente até o ponto em que ela é de fato sustentável para o próprio paciente e seu entorno, visto que as prioridades podem mudar quando o paciente está visivelmente morrendo, isto é, quando estar-se-ia de fato prolongando não a vida mas sim o morrer. Neste caso, *a questão relevante não é mais a de tratar ou não tratar, mas sim a de como tratar!*

Em suma, a emergência desta nova sensibilidade moral indica, no caso do paciente terminal, uma transição paradigmática da prioridade absoluta atribuída à cura (de fato impossível) para a prioridade *prima facie* atribuída aos cuidados, em particular, aos cuidados paliativos. É por isso que as pessoas começam a afirmar seu direito de escolher como morrer e o problema de “morrer com dignidade” adquire uma importância crescente na opinião pública. No meu entender, é nesse contexto sociocultural que deve situar-se a discussão sobre a moralidade dos cuidados paliativos.

Considerações Finais

Mas, afinal, dor e sofrimento têm sentido?

A questão, como todas as questões enfrentadas pela bioética, é evidentemente polêmica. O filósofo Emmanuel Lévinas, para quem a distinção pertinente, do ponto de vista do sentido, não é entre dor e sofrimento, mas entre *minha* dor e sofrimento e a dor e o sofrimento do *outro*, escreveu:

“Que no seu fenômeno próprio, intrinsecamente, o sofrimento seja inútil, seja ‘por nada’, é o mínimo que dele se possa dizer. Sem dúvida, este fundo in-sensato que a análise parece sugerir é confirmado por situações empíricas da dor (...). Bastaria, por exemplo, extrair da crônica médica certos casos de dores tenazes ou rebeldes, as nevralgias e as ‘lombalgias’ intoleráveis que resultam de lesões de nervos periféricos, e as torturas por que passam certos pacientes atingidos por tumores malignos”.¹¹ Para Lévinas, este “sofrer por nada” levanta um problema ético fundamental: o escândalo do mal, logo o dever moral de evitá-lo ou pelo menos de aliviá-lo, sobretudo quando a sofrer é o outro. O sofrimento do outro é justamente o objeto da cura e dos cuidados médicos e de suas equipes.

Mas quem é este “outro”? Na terminologia de Lévinas, o outro é qualquer outro, o qual, enquanto outro, deve ser o sujeito, objeto incondicional de meu cuidado. *Mutatis mutandis* esta fenomenologia se aplica à relação médico-paciente, na qual entretanto se impõe cada vez mais o valor da autonomia do paciente, o que o torna a princípio competente para decidir o que é, para ele, um bem, e se aceita ou não um determinado tipo de tratamento. Isso levanta, evidentemente, toda uma série de questões que não são só de ordem moral, mas também clínicas.

É sobre este “dever” que se baseia a recente redescoberta, por parte da bioética, da prioridade lexical dos cuidados paliativos sobre a assim chamada “obstinação terapêutica”, frente à dor e ao sofrimento de doentes terminais. Com efeito – como vimos – a obstinação terapêutica pode, em alguns casos, reverter-se em maleficência para os pacientes, tornando o ato moralmente paradoxal, visto que *salvar a vida do paciente acaba em prejudicar a qualidade de vida do próprio paciente*.

Entretanto, a medicina dos últimos tempos tem mudado profundamente. Pela primeira vez em

sua história milenar, ela tem que lidar com uma tecnologia que torna possível intervir no começo e no fim da vida de maneira nunca vista antes.

Ao mesmo tempo, o surgimento de uma nova sensibilidade, de novos valores e novas exigências das pessoas, assim como a transformação do *ethos* tradicional, está mudando não só a relação médico-paciente mas também o próprio papel da medicina na sociedade.

Tudo isso leva a acaloradas discussões sobre os princípios e valores que deveriam guiar nossas ações, em particular, discussões sobre o agir dos médicos e sobre os valores que orientam sua “arte de curar/cuidar”.

De fato, o *ethos* médico foi guiado por longo tempo pelo assim chamado “vitalismo médico”, segundo o qual é dever do médico fazer sempre e em qualquer circunstância todo o possível para prolongar a vida e afastar a morte.

Esta regra tem suas vantagens pois pode servir para proteger o médico de eventuais dúvidas e erros. E isso porque o princípio axiológico subjacente afirma que a vida orgânica é sempre algo bom e a morte sempre algo ruim ou, melhor dito, o pior dos males. Portanto, o dever embasado neste princípio impõe ao médico de fazer sempre todo o possível para prolongar a vida e postergar a morte, independente das conseqüências em termos de dor e sofrimento para o paciente.

É possível que quando esta regra de conduta surgiu fosse plenamente justificada, visto que a morte era quase sempre prematura e imprevisível. Mas hoje a situação é outra, pois nem sempre a morte é prematura ou imprevisível, mas chega após uma vida plena e longa, ou após um sofrimento prolongado, ao término dos quais seja preferível morrer, pois sobreviver pode acabar no martírio.

É por isso que para a bioética laica e secular, fundamentada na prioridade lexical da “qualidade de vida” sobre a “sacralidade da vida”, o doente terminal pode legitimamente escolher de morrer sem ter que enfrentar obrigatoriamente tal martírio.

Referências Bibliográficas

1. CALLAHAN, D. 1987. *Setting limits. Medical goals in an aging society*. New York, Simon & Schuster
2. VERAS, R. 1994. *País jovem de cabelos brancos*. Rio de Janeiro, Relume-Dumará
3. WHO. 1990. *Cancer pain relief and palliative care report. WHO technical report series, n. 804*. Geneva, World Health Organization; WHO. 1995. *The use of essential drugs: six report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series, n. 850*. Geneva.
4. SINGER, P. 1996. *Rethinking Life & Death. The Collapse of Our Traditional Ethics*. New York, St. Martin's Griffin.
5. KOTTOW, M. 1997. Consideraciones bioéticas en torno al dolor, *El Dolor*, 5(21): 29-31, p. 30. Asociación Chilena para el Estudio del Dolor, Santiago de Chile.
- 6 - SAUNDERS, C. 1984. *The management of terminal disease*, 2nd ed. London, Edward Arnold.
7. TWYLCROSS, R. 1998. "Palliative care". In: *Encyclopedia of Applied Ethics*, vol. 3, p. 419-433.
8. TWYLCROSS, 1998, *op. cit.*, p. 420.
9. MORI, M. 1999. Dal vitalismo 'medico alla moralità dell'eutanasia, *Bioetica. Rivista interdisciplinare*, VII(1): 109-123, p. 114. Ed. Zadig, Milão.
10. LÉVINAS, E. 1997. "O sofrimento inútil" In *Entre nós. Ensaio sobre a alteridade*. Petrópolis, Ed. Vozes, pp. 128-142, p. 130.

O PROBLEMA DO CÂNCER NO BRASIL

4ª Edição



Ministério
da
Saúde



O Instituto Nacional de Câncer - INCA lançou a 4ª edição de *O Problema do Câncer no Brasil*.

Nesta edição o texto foi enriquecido com a epidemiologia específica de cânceres prevalentes no Brasil e dos tumores de crianças e adolescentes; inclui os dados mais recentes de registros de câncer de base populacional e de base hospitalar brasileiros; disserta mais detalhadamente sobre a sobrevida dos pacientes, o estadiamento dos tumores e os custos dos tratamentos; teve atualizados dos dados de mortalidade de 1988 para 1994; pela primeira vez, divulga dados de mortalidade brasileiros ajustados por idade; e já incorporou a estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil calculada para 1997.

Para maiores informações, contate:

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância do Câncer
CONPREV

Rua dos Inválidos, 212 2º andar
20231 -020 Centro Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021) 221 6652 Fax: (021)221 7006
Email: conprev@inca.org.br

1999**outubro****IX CURSO DE ATUALIZAÇÃO EM MASTOLOGIA**

01 e 02 de outubro

Sorocaba

Faculdade de Medicina

Tel: (015) 231-5254/ 231-5556/ 231-5557

3º SIMPÓSIO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DOS EX-RESIDENTES MÉDICOS DO INCA

AERINCA

13 a 14 de outubro

Auditório Nobre Moacyr Santos Silva

8º andar – Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro – RJ

Tel: (021) 242-1122 ramal 2406 ou 2412

Fax: (021) 242-2310

CÂNCER DE PRÓSTATA

18 de outubro

Ass. Med. Hosp. Samaritano

Oncad – Grupo de Cirurgia Oncológica

São Paulo – SP

Tel: (011) 3824-5161

II SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE MASTOLOGIA e

I Curso Avançado em Cirurgia de Mama

27 a 29 de outubro

Hospital de Clínicas

Porto Alegre - RS

Plenarium Org. Congressos

Fax: (051) 311-2578/ 311-9456

novembro**XXVII CONGRESSO BRASILEIRO DE UROLOGIA**

14 a 18 de novembro

Riocentro – Rio de Janeiro – RJ

JZ Congressos

Tel: (021) 286-2846

Fax: (021) 537-9134

e-mail: br-uro99@jz.com.br

www.jz.com.br-uro99.htm

CURSO AVANÇADO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICAPublicação do Registro Hospitalar de Câncer
Pediátrico

16 a 19 de novembro

Hospital A.C. Camargo

R. Prof. Antonio Prudente, 211

Tel p/ informações: (011) 242-5098

II WORKSHOP DE EDITORES CIENTÍFICOS

17 a 19 de novembro

Petrópolis – RJ

Tel: (24) 233-6003/ 233-6115

Fax: (24) 231-5595/ 233-6165

www.info.br/abec/

JORNADA CIENTÍFICA COMEMORATIVA40 anos da 33ª Enfermaria da Sta. Casa de
Misericórdia do Rio de Janeiro

22 e 23 de novembro

Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Tel: (021) 220-0660/ 220-1028

26th ANNUAL SCIENTIFIC MEETING CLINICAL ONCOLOGICAL SOCIETY OF AUSTRALIA

24 a 26 de novembro

Clinical Onc. Soc. of Australia

Sydney, Australia

Fax: +61 2 935 6451

dezembro**15th ASIA PACIFIC CANCER CONGRESS**

05 a 08 de dezembro

15th APCC Secretariat,

Cancer Inst., (W/A),

Madras, India

Fax: +91 44 491 2085

XV ASIA PACIFIC CANCER CONFERENCE (APCC)

12 a 15 de dezembro

Chennai (Madras), India

Cancer Institute (WIA) (Annexe)

18, Sardar Patel Road

Chennai – 600 036, India

Tel: 91 44 2350131/ 91 44 2350241

Fax: 91 44 4912086

e-mail: Canist@md2.vsnl.net.in

2000

fevereiro

SEGUNGO ENCUESTRO IBEROAMERICANO DE REVISTAS CULTURALES

7 A 9 de fevereiro
Casa de las Americas
Calle 3ra. Esq. G El Vedado
La Habana 4 CP 10400
Cuba
Tel: 552706 al 9
Fax: 334554/ 327272
e-mail: casa@artsoft.cult.cu

março

CÂNCER UROLÓGICO

9º Simpósio Biental
31 de março a 2 de abril
Maksoud Plaza Hotel
Salvador – BA
Tel: (011) 212-5436/ 816-1039
Fax: (011) 210-7517

maio

1st INTERCONTINENTAL CONGRESS OF PATHOLOGY

01 a 06 de maio
Ilha da Madeira – Portugal

agosto

1st INTERDISCIPLINARY WORLD CONGRESS ON SPINAL SURGERY

27 de agosto a 01 de setembro
Bundesalle 56
D-10715 Berlin – Alemanha
+49 30 8445 25 31
e-mail: neurochirurgie@medizin.fu-berlin.de

setembro

UICC INTERIM COUNCIL MEETING

05 a 07 de setembro
International Union Against
Cancer (UICC), Geneve, Switzerland
Fax: +41 22 809 18 10
e-mail: direction@uicc.ch

UICC CONFERENCE ON CANCER CONTROL ISSUES IN THE YEAR 2000

08 a 09 de setembro
Dr. G. P. Murphy, Cancer
Res. Center, Northwest
Hosp. Pacific Northwest
Cancer Foundation
Seattle, WA, USA

UICC CANCER CONTROL ASSESSMENT MEETING

Did the year 2000 measure up?
Seattle, Washington

novembro

16º CONGRESSO BRASILEIRO DE CITOPATOLOGIA

01 a 05 de novembro
Belo Horizonte – MG

XV CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA

26 a 30 de novembro
Salvador - BA

Prezado leitor,

Devido a grande demanda por e-mail solicitando sites de interesse para a Oncologia, informamos que ao acessar a home page do INCA - www.inca.org.br – é oferecido em “*outros links sobre câncer*” o acesso a várias instituições.

No caso de pesquisas bibliográficas, seguem alguns sites de interesse para o leitor:

Referência:

Pills

Medicina: ciência e arte

Jun/Jul/Ago – Ano II/número 6 - 99

www.coiera.com/aimd.thm

ms.ie.org/websin/text.html

www.aids.gov.br

www.pitt.edu/HOME/GHnet-p.html

www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed

www.healthgate.com

www.bireme.br

ejournals.cic.net

www.pediatrics.org.br

www.cardiosource.com

www.immune.com/allergy/index.html

www.epub.org.br/informaticamedica/

www.americanheart.org/Scientific/statements



Atualização Científica

Responsável
Luiz Eduardo Atalécio

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

Instituto Nacional de Câncer
Coordenadoria de Ensino e Divulgação Científica
Revista Brasileira de Cancerologia
Rua do Rezende, 128
20231-092 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: (21) 242-1122 Ramal 2396
Fax.: (21) 221-7983
Internet: <http://www.inca.org.br/rbc/index.html>
E-mail.: rbc@inca.org.br

Endereço para remessa do material:

Nome Completo: _____

Endereço: _____

Número: _____ Aptº, sala, grupo etc: _____

CEP: _____

Cidade: _____

Estado: _____

Desejo receber separata dos artigos assinalados:

Trabalhos nº:	<input type="checkbox"/> 29/01	<input type="checkbox"/> 29/02	<input type="checkbox"/> 29/03	<input type="checkbox"/> 29/04	<input type="checkbox"/> 29/05
	<input type="checkbox"/> 29/06	<input type="checkbox"/> 29/07	<input type="checkbox"/> 29/08	<input type="checkbox"/> 29/09	<input type="checkbox"/> 29/10
	<input type="checkbox"/> 29/11	<input type="checkbox"/> 29/12	<input type="checkbox"/> 29/13	<input type="checkbox"/> 29/14	<input type="checkbox"/> 29/15
	<input type="checkbox"/> 29/16	<input type="checkbox"/> 29/17	<input type="checkbox"/> 29/18	<input type="checkbox"/> 29/19	<input type="checkbox"/> 29/20
	<input type="checkbox"/> 29/21	<input type="checkbox"/> 29/22	<input type="checkbox"/> 29/23	<input type="checkbox"/> 29/24	<input type="checkbox"/> 29/25

Atualização Científica

29/01 - *Clinical Oncology* (1998) 10: 297-300

Paclitaxel and Cisplatin as Salvage Treatment in Patients with Non-seminomatous Germ Cell Tumour Who Failed to Achieve a Complete Remission on Induction Chemotherapy

S. A. Tjulandin, D. A. Titov, V. V. Breder, N. J. Sidorova, A. J. Popov, D. Z. Kupchan and A. M. Garin
N. N. Blokhin Cancer Research Centre of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy as salvage treatment in patients with non-seminomatous germ cell tumour. Sixteen patients with histologically proven germ cell tumour, measurable disease and/or elevated serum tumour makers were eligible for the protocol. All patients had previously not achieved a complete remission (CR) to platinum-based induction chemotherapy and cytoreductive surgery. The treatment consisted of paclitaxel 175-225 mg/m² as a 3-hour infusion, followed by cisplatin 100 mg/m², repeated every 3 weeks for up to four cycles. Seven patients achieved a marker-positive partial remission (PR) by the end of the cisplatin-based induction chemotherapy; the remainder had disease progression at the start of the paclitaxel plus cisplatin treatment. One (6%) CR and 3 (19%) PRs were achieved, with an overall response rate of 25% (90% confidence interval 7-43). The duration of the CR is currently 9+ months; two PRs lasted 2 months. One patient with a PR has been lost to follow-up. During a median follow-up of 8 months (range 1-11), 12 patients died from the disease progression. The median survival for the whole group was 7 months. Toxicity was moderate, with neutropenia grade 3 occurring in 29% of patients, thrombocytopenia grade 1-3 in 29%, creatinine >130 mmol/l in 36%, peripheral neuropathy grade 1-2 in 50%, and nausea and vomiting in 43%.

Paclitaxel plus cisplatin showed modest activity, with an overall response rate of 31% in patients with poor prognosis who had not achieved a CR on induction chemotherapy.

29/02 - *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1144-1153

Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for locally advanced Cervical Cancer

Peter G. Rose, M.D., Brian N. Bundy, Ph.D., Edwin B. Watkins, M.D., J. Tate Thigpen, M.D., Gunther Deppe, M.D., Mitchell A. Maiman, M.D., Daniel L. Clarke-Pearson, M.D., and Sam Insalaco, M.D.

Background and Methods On behalf of the Gynecologic Oncology Group, we performed a randomized trial of radiotherapy in combination with three concurrent chemotherapy regimens — cisplatin alone; cisplatin, fluorouracil, and hydroxyurea; and hydroxyurea alone — in patients

with locally advanced cervical cancer. Women with primary untreated invasive squamous-cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, or adenocarcinoma of the cervix of stage IIB, III, or IVA, without involvement of the para-aortic lymph nodes, were enrolled. The patients had to have a leukocyte count of at least 3000 per cubic millimeter, a platelet count of at least 100,000 per cubic millimeter, a serum creatinine level no higher than 2 mg per deciliter (177 mmol per liter), and adequate hepatic function. All patients received external-beam radiotherapy according to a strict protocol. Patients were randomly assigned to receive one of three chemotherapy regimens: 40 mg of cisplatin per square meter of body-surface area per week for six weeks (group 1); 50 mg of cisplatin per square meter on days 1 and 29, followed by 4 g of fluorouracil per square meter given as a 96-hour infusion on days 1 and 29, and 2 g of oral hydroxyurea per square meter twice weekly for six weeks (group 2); or 3 g of oral hydroxyurea per square meter twice weekly for six weeks (group 3).

Results The analysis included 526 women. The median duration of follow-up was 35 months. Both groups that received cisplatin had a higher rate of progression-free survival than the group that received hydroxyurea alone ($P < 0.001$ for both comparisons). The relative risks of progression of disease or death were 0.57 (95 percent confidence interval, 0.42 to 0.78) in group 1 and 0.55 (95 percent confidence interval, 0.40 to 0.75) in group 2, as compared with group 3. The overall survival rate was significantly higher in groups 1 and 2 than the group 3, with relative risks of death of 0.61 (95 percent confidence interval, 0.44 to 0.85) and 0.58 (95 percent confidence interval, 0.41 to 0.81), respectively.

Conclusions Regimens of radiotherapy and chemotherapy that contain cisplatin improve the rates of survival and progression-free survival among women with locally advanced cervical cancer.

29/03 - *British Journal of Cancer* (1999) 81 (7), 1228 - 1233

Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults

EV Kane¹, R Cartwright¹, J Parker¹ and G Morgan²

¹ Leukaemia Research Fund Centre for Clinical Epidemiology at the University of Leeds, 30 Hyde Terrace, Leeds LS2 9LN, UK; ² Department for Haematology, Algernon Firth Building, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK

Summary Self-reported smoking histories were collected during face-to-face interviews with 807 patients with acute leukaemia and 1593 age- and sex- matched controls. Individuals who had smoked regularly at some time during their lives were more likely to develop acute leukaemia than those who had never smoked (odds ratio (OR) = 1.2, 95% confidence interval (CI) 1.0-1.4). The association was strongest for current smokers, defined here as smoking 2 years before diagnosis (OR = 1.4, 95% CI 1.1-1.7). With respect to the numbers of years smoked, risk estimates were raised in all groups except those who had smoked for fewer than 10 years. Similarly, the odds ratio decreased as the number of years 'stopped smoking' increased, falling to one amongst those who had given up smoking for more than 10 years. No significant linear trends were found, however, with either the numbers of years smoked or the numbers of years stopped smoking. and no significant differences were found between AML and ALL.

The genetics of transitional cell carcinoma: progress and potential clinical application

M. A. KNOWLES

ICRF Cancer Medicine Research Unit, St. James's University Hospital, Leeds, UK

Our understanding of the genetics of TCC has advanced dramatically during the past few years. Present understanding includes a model for the molecular pathogenesis of the disease and an extensive repertoire of genes and loci known to be genetically altered in TCC, some of which show great promise as predictive markers. This information has been obtained using various approaches which have included the analysis of genes known to be involved in other tumours, and searches for novel genes using techniques to compare bladder tumour and normal genomes. The impetus for these studies is generated by the hypothesis that the phenotype of the bladder cancer cell is determined largely by its genotype. The fruits of such research should include improved methods for diagnosis, prediction of prognosis and disease monitoring and gene targets for the design of novel therapies. This review summarizes current knowledge of the genetics of TCC and describes some examples of the potential clinical utility of this information.

29/05 - *Annals of Oncology* 10:1079-1086, 1999.

CHOP versus MACOP-B in aggressive lymphoma - a Nordic Lymphoma Group randomised trial

M. Jerkeman, ¹ H. Anderson, ² E. Cavallin-Ståhl, ¹ M. Dictor, ³ H. Hagberg, ⁴ A. Johnson, ⁴ S. Kaasa, ⁷ S. Kvaløy, ⁶ C. Sundström & M. Åkerman, ² for the Nordic Lymphoma Group

Departments of ¹ Oncology, ² Cancer Epidemiology, ³ Pathology, Jubileum Institute, Lund University Hospital, Lund; Departments of ⁴ Oncology, Pathology, University Hospital, Uppsala, Sweden; ⁶ Department of Oncology, Norwegian Radium Hospital, Oslo; ⁷ Department of Oncology and Radiotherapy; Palliative Medicine Unit, Trondheim University Hospital, Trondheim, Norway

* See pages 1085-1086 for Appendix

Background: The long-term survival of patients with advanced stage aggressive lymphoma has not improved significantly during the last twenty years. In a randomised trial, the efficacy of MACOP-B, a six-drug weekly chemotherapy regimen, was compared to CHOP, the current standard regimen, in terms of overall and failure-free survival, toxicity and health related quality of life.

Patients and methods: Four hundred five patients with aggressive lymphoma, stage II-IV, age 18-67, were randomised to receive either 12 weeks of MACOP-B or 8 courses of CHOP over

24 weeks. Special emphasis was put in the definition of Ann Arbor stage in extranodal disease. A subset of 95 patients also entered a quality of life study, based on the EORTC QLQ C30.

Results: Thirty-one patients were ineligible. Among the remaining 374 patients, the median age was 52 years. According to the age-adjusted International Prognostic Index, 37% were 'high-intermediate' or 'high-risk' patients. No difference could be demonstrated, either in overall survival (60% at five years in the MACOP-B group and 59% in the CHOP group) or in failure-free survival (47% at five years with MACOP-B and 44% with CHOP). In terms of quality of life, physical function and global quality of life were more impaired in patients receiving MACOP-B, who also exhibited more non-haematological toxicity.

Conclusion: No superiority of MACOP-B compared to CHOP could be demonstrated. CHOP remains the treatment of choice in low-risk patients. At present, intensified or experimental treatment should be reserved for high-risk disease.

29/06 - *BJU International* (1999), 84 795-798

How is follow-up after transurethral prostatectomy best performed?

R. PURI, A. SMALING and S. N. LLOYD
St. James's University Hospital, Leeds, UK

Objective To evaluate the role of the nurse practitioner (NP) in screening patients for potential discharge after routine transurethral prostatectomy (TURP) or bladder neck incision (BNI) where, although urologists continue to follow such patients, the trend is away from clinic attendance.

Patients and methods The NP telephoned 70 patients 4 weeks after surgery; information about expected post-operative problems, change in symptoms and the need to visit their general practitioner (GP) was recorded. A doctor then saw all patients in a clinic 3 months after TURP or BNI.

Results Complete records were available for 66 patients (TURP 56, BNI 10). Four weeks after their operation. 39 (59%) patients still had one or more significant symptoms but only nine (23%) had consulted their GP. After a telephone interview the NP considered that 38 of the 66 patients were fit to be discharged. At the 3-month outpatient appointment, 37 of these 38 patients were subsequently discharged. Of the remaining 29 patients, 15 (seven with carcinoma of the prostate and eight with significant symptoms) were given follow-up appointments.

Conclusions The persistence of significant symptoms in 12% of patients 3 months after TURP justifies the follow-up of all patients. A telephone interview by the NP at one month is recommended. This could result in safe discharge of more than half the patients and allow follow-up of those who need specialist input.

Cost-effectiveness of faecal occult blood screening for colorectal cancer: results of the Nottingham trial

David K. Whynes*

School of Economics, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK

Colorectal cancer is a major cause of mortality in most industrialised countries. In the USA, 6% of the population will develop the disease during their life-times and 40% of these will die as result of it. Around 140 000 new cases are registered each year [1]. In the European Union during the 1980s, annual deaths from colorectal cancer amounted to around 85 000 [2]. Indeed, the disease is the second leading cause of cancer death in both Western Europe and North America [3]. As with many cancers, risk increases with age.

In the case of two other cancers, breast and cervix, programmes of mass population screening have been adopted as instruments of public health policy in many industrialised countries. In each of these cases, it would appear that the decision-makers concerned felt that the extra costs of screening were more than outweighed by the benefits of early detection and treatment of the disease. Now, equivalent arguments are emerging with respect to colorectal cancer.

Clinical benefits of stabilisation with second line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer

Bernadette Henry ^a, Yves Becouarn ^b, Pierre Aussage ^a

^a ARCOS (Analyses et Recherches en Economie de la Santé), 31 Rue Ernest Renan, 92130 Issy les Moulineaux, France

^b Institut Bergonié, 180 rue Saint-Genès, 33076 Bordeaux cedex, France

The options available to treat metastatic colorectal cancer have been expanded recently by the appearance of potent drugs for second line chemotherapy. These have produced sizeable objective responder rates and a generally higher rate of stabilisation. The clinical value of achieving stabilisation in these patients is not well understood. A multi-centre, prospective, descriptive study was undertaken to evaluate health status in 80 patients suffering from metastatic colorectal cancer who were receiving second line chemotherapy. The health-related quality of life (HRQOL) profile and evolution in different health states were compared. Results showed that patients who stabilise on treatment have a very similar profile to that of responders, in contrast to patients whose disease progresses. The different dimensions of HRQOL either improve or remain stable in a higher percentage of patients who have stabilised than in those whose disease has progressed. Lengths and costs of hospital admissions for toxicity or cancer complications are almost three

times as high in patients who have progressed as in those who remain stable, which, in turn, are similar to those seen for responders. Stabilisation is shown to be a beneficial result of treatment, not only for the patient but also for the community.

29/09 - *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 32 (1999) 45-48

Lung cancer radiation treatment in the elderly

Alessandro Gava*

Radiotherapy Department, Treviso Hospital, Treviso, Italy

More than 900 000 new cases of lung carcinoma are diagnosed every year in the world, making this malignancy one of the major health problems in western countries [1-3] and more than one third of lung carcinomas occur after 70 years of age [4,5]. Lung cancer represents the most common smoking-related cause of mortality and the percentage of lung cancer in the elderly is expected to increase within the next decade not only as a consequence of increased life expectancy in the general population but also because a great amount of people started smoking in the 1940s and 1950s; those who were still young at the time will have more pack-years than those who started at an older age, therefore, the incidence will continue to increase and especially in older people. [6,7]

As elderly patients with lung cancer undergo radical treatment less frequently than younger patients, the age represents an important clinical parameter in order to make any therapeutic decisions [8-11]. However, it has recently been shown that when the clinical selection is accurate, both the clinical outcomes and the therapy-related toxicity exhibited by elderly patients undergoing standard treatment, are similar to those observed in younger subjects [12,13]. Radiotherapy (both radical and palliative) is the most widely used treatment in elderly patients with non small cell lung cancer [13,14], and when combined with chemotherapy plays an important role also in the management of small cell lung cancer.

29/10 - *British Journal of Cancer* (1999) 81 (7), 1099-1102

BRCA1, BRCA2 and their possible function in DNA damage response

Z Kote-Jarai and RA Eeles

Cancer Genetics Team, Institute of Cancer Research, 15 Cotswold Road, Sutton, Surrey SM2 5NG, UK

The recognition of DNA damage and DNA repair responses are coupled to transcriptional events. This coupling evolved in mammalian cells in order to stimulate DNA repair processes, induce

additional repair mechanisms, activate checkpoint functions or apoptosis. In order to repair, recover and survive, mammalian cells must recognize DNA damage and consequently they require the introduction of specific genes and proteins. Some universal, and possibly some other tissue-specific, signal transduction pathways lead to the activation of key transcription factors which then regulate downstream molecular events in the damage response. The regulation of DNA damage repair at the transcriptional level could be a primary response and thus altered gene expression may offer the first detectable molecular events in the process of DNA damage control. BRCA1 and BRCA2 both have transcriptional activator functions and are part of a big nuclear protein complex, which may act as a molecular sensor and signal transducer. The role of the p53 gene in DNA damage response is well established and recently it has been reported that both BRCA1 and BRCA2 gene products actively interact with TP53. Also, there are several studies demonstrating altered damage response in cells mutated for BRCA1 or BRCA2. Clearly, there is a role or perhaps more than one role for the BRCA1 and BRCA2 genes in DNA damage response, but the real question is where to place their action in this very elaborate multistep pathway?

It is estimated that 10% of breast cancer patients develop the disease due to the presence of a breast cancer predisposition gene (Easton and Peto, 1990). Nearly half of these patients are thought to have a mutation in the breast cancer predisposition genes, BRCA1 or BRCA2. The recent isolation of BRCA1 (Miki et al, 1994) and BRCA2 (Wooster et al, 1995) simulated intensive scientific interest. Although a large amount of information is now available, including nucleotide sequence, mutation spectrum, cellular localization and protein structure, the molecular pathway in which BRCA1 and BRCA2 is involved in response to DNA damage remains to be elucidated.

29/11 - *Cancer Treatment Reviews* 1999; 25:259-270

New approaches to systemic treatment of melanoma

S. Chowdhury, M. M. Vaughan and M. E. Gore

Melanoma Unit, Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London SW3, UK

Metastatic melanoma is an incurable condition with a median survival of about 6 months. Chemotherapy can result in objective tumour responses but only in a minority of cases and remissions are short-lived, 3-6 months. DTIC is the most active single agent with response rates of 15-20% and although combination chemotherapy can result in higher response rates there is no response duration or survival advantage. Phase II studies have suggested that combining chemotherapy with biological response modifiers may result in higher response rates, in the order of 50% and the results of two large randomized trials investigating this approach are awaited. Adjuvant trials currently focus on interferon and/or vaccine strategies. Further data are required before any adjuvant treatment can be regarded as standard.

Melanoma is becoming an increasingly common disease. In 1995 an estimated 32 100 individuals developed melanoma and 7200 died of this disease in the United States (1). No other tumour is increasing faster in the number of new cases diagnosed. The reasons for this dramatic increase remain unclear, but probably result from a combination of a increased exposure to sunlight, increased amounts of ultraviolet B irradiation reaching the Earth's surface and earlier detection of melanoma.

Fortunately most patients are diagnosed early and surgical treatment of early melanomas results in cure rates of at least 90%. Once vertical invasion is established, there is a rapid decrease in cure rates. Patients with a thick primary melanoma (>4mm) or melanoma metastatic to regional lymph nodes are at high risk of relapse and have a mortality rate of 50-90%.

There have been two large overviews of survival in stage IV melanoma. In 1995 the John Wayne Cancer Institute reported data on 1521 patients who were seen between 1971 and 1993 (2). The median survival of their patients was found to be 7.5 months. A more recent meta-analysis of 5392 patients in 74 studies demonstrated a very similar median survival of 7.9 months (3). Both studies included patients treated with both chemotherapy and biotherapy, and overall survival did not appear to be appreciably different from untreated patients.

These figures highlight the need for better systemic intervention to treat metastatic disease and also effective adjuvant therapy to prevent recurrence and the development of systemic metastases. We review here the current and future prospects for systemic treatment with particular emphasis on the use of biological therapy.

29/12 - *Cancer Treatment Reviews* 1999; 25: 279-291

Current options in treatment of anthracycline-resistant breast cancer

N. Kröger, W. Achterrath, S. Hegewisch-Becker, K. Mross, A. R. Zander

Bone Marrow Transplantation, Dept of Oncology and Hematology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg Germany

Breast cancer is a chemosensitive tumour and anthracyclines are one of the most active cytotoxic agents in chemotherapy treatment. Failure after anthracycline-containing chemotherapy is a poor prognostic factor because of low response rate to salvage chemotherapy. Several factors like P-glycoprotein mediated drug resistance (MDR-I or MRP), glutathione or amplification of topoisomerase II have been found to be involved in anthracycline resistance. No clear benefit for patients treated with 'resistance-modifier' agents like verapamil, dexverapamil or quinidine has yet been demonstrated. Most clinical studies with non-cross resistant cytotoxic agents are lacking a strict definition of anthracycline resistance. A strict definition of anthracycline resistance implies progressive disease during anthracycline chemotherapy. Among the cytotoxic drugs only 5-Fluorouracil (given as 24 h continuous infusion with folinic acid) and the taxanes produce more

than 20% objective remission (RR) in case of anthracycline resistance, whereas the highest response rate was reported for docetaxel (32-57%). Only few randomized studies were performed: docetaxel showed higher anti-tumor activity than methotrexat/5-FU (RR:42% vs 19%, $P < 0.001$) or mitomycin/vinblastine (RR:30% vs 12%; $P < 0.001$) and treatment with paclitaxel (175mg/m²) was in favour to mitomycin (RR 17% vs 6%). In combination chemotherapy most activity have been reported for paclitaxel plus high-dose 5-fluorouracil (given as 24 h continuous infusion with folinic acid) (RR:58%) or for docetaxel plus cisplatin (RR:46%). High-dose regimens with growth factor stem cell support seems to be active in anthracycline-resistant disease but the toxicity is considerable. In conclusion, the taxanes, especially docetaxel as single agent or paclitaxel plus high-dose 5-FU, are the most promising therapeutic options in treatment of anthracycline resistant disease. Further clinical phase II/III studies in breast cancer should include exact definition of anthracycline pretreatment and resistance.

29/13 - Bull Cancer 1999; 86 (10) : 829-841

Standards, Options and Recommendations: concomitant radiochemotherapy for cancer of the cervix: a critical analysis of the literature and update of SOR

The "Standards, Options and Recommendations" (SOR) project, started in 1993, is a collaboration between the National Federation of the French Cancer Centres (FNCLCC), the 20 French Cancer Centres (CRLCC) and specialists from French public universities, general hospital and private clinics. The main objective is the development of clinical practice guidelines to improve the quality of health care and outcome for cancer patients. The methodology is based on literature review and critical appraisal by a multidisciplinary group of experts, with feedback from specialists in cancer care delivery. Objectives: To update, according to the methodology of SOR, the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with cancer of the cervix, and in particular, the place of concomitant radiochemotherapy. Methods: Data have been identified by a literature search using Medline (to April 1999) and the personal reference lists of experts. Once the guidelines were defined, the document was submitted for review to independent national and international reviewers and to the medical committees of the CRLCC. Results: The principle recommendations concerning the place of radiochemotherapy in the treatment of cancer of the cervix are: 1) the available data shows a significant increase in local control (level of evidence A) and of overall survival (level of evidence B1) following concomitant radiochemotherapy as compared to radiotherapy alone or the combination of radiotherapy-hydroxyurea. For stages IB, IIA, proximal IIB with bad prognostic factors (tumour size greater than 4 cm and/or invasion of pelvic nodes and/or microscopic invasion of the parametrium) and without lumbo-aortic nodal invasion, concomitant radiochemotherapy can be considered as standard treatment. This benefit is less clear for stages distal IIB, III et IVA without para-aortic nodal invasion (level of evidence C) and must be confirmed (expert agreement); 2) the toxicity of radiochemotherapy is essentially haematologic and gastrointestinal (level of evidence B1) and is greater than that of radiotherapy alone (level of evidence B1); 3) these results have been obtained by the combination of chemotherapy based on cisplatin alone, or in combination with 5FU. Although of equal benefit, the toxicity of the cisplatin/5FU/hydroxyurea combination was greater than of cisplatin alone in a trial comparing the two protocols. A significantly longer survival

grater than of cisplatin alone in a trial comparing the two protocols. A significantly longer survival have also been obtained by the combination of chemoradiation and adjuvant chemotherapy with epirubicin (level of evidence C). These results must be confirmed; 4) the exact means of delivering the chemotherapy has not been clearly established. In fact, in these trials, some protocols use cisplatin weekly at a dose of 40 mg/m² and others every three or four weeks at doses ranging from 50 to 75 mg/m². Subsequent randomised studies are likely to establish optimal schema for the delivery of chemotherapy when combined with external radiotherapy and brachytherapy.

29/14 - *British Journal of Haematology*, 1999, 107, 220-234

The Continuing Challenge of Treatment for Non-Hodgkin's lymphoma in Children

The philosophy of treatment in children's cancers has changed steadily over past 10-15 years as it has become apparent that in many tumour types the chance of cure is very high. One example is non-Hodgkin's lymphoma (NHL). In the early 1980s the focus of effort was to try to improve outcome in those patients with non-localized disease in whom standard CHOP-type regimens or more complex multiagent acute lymphocytic leukaemia (ALL) type protocols were of limited value. As will be described later, the stratification of treatment based on histological and subsequently immunophenotypic characteristics and the ability to significantly escalate the doses of chemotherapy transformed the outcome, particularly in B-cell NHL. Currently, as much effort is applied to reducing the early and late sequelae of such treatments as to reducing the relapse rates in the small percentage that fail first-line therapy (Magrath, 1997; Philip et al, 1996; Sandlund et al, 1996). With increased success in the commoner NHL subtypes, interest and effort has been directed towards the less common variants. These are not only biologically intriguing but have thrown up a whole new range of management problems. Their rarity has been a real stimulus to international collaboration which is a prerequisite to improve the understanding of these conditions and optimizing therapy.

29/15 - *Clinical Oncology* (1999) 11 : 295-302

Management of Neuroendocrine Tumours

N. S. Reed

Beatson Oncology Centre, Western Infirmary, Glasgow, UK

Neuroendocrine tumours (NET) represent a collection of anatomically diverse tumour types derived from common cell lines and unified by the secretion of neuropeptides, whose excess secretion may give rise to distinctive clinical syndromes. They arise from diffuse neuroendocrine cells found in the brain and the pituitary gland, and in sympathetic nervous tissue in the torax,

abdomen and pelvis, as well as the entire gut and pancreas. Other common sites include the adrenals, the lungs and the thyroid gland. They may also rarely be found in the ovary, cervix, uterus, prostate and oesophagus. Furthermore most of these tumours contain somatostatin receptors (SSTR); the ability to demonstrate these can be diagnostic as well as therapeutic value. These tumours were previously referred to as APUDomas [1,2], because of their characteristic of amine precursor uptake and decarboxylation (APUD), but they are now more correctly referred to as NET. Differentiation between benign and malignant tumours is difficult histologically; clinical behaviour is the only reliable determinant. This article concentrates on those tumours that behave in a malignant fashion.

29/16 - *Clinical Oncology* (1999) 11: 303-320

Stereotactically Delivered Cranial Radiation Therapy: A Ten-Year Experience of Linac-Based Radiosurgery in the UK

E. Sims, D. Doughty, E. Macaulay, N. Royle, C. Wraith, R. Darlison and P. N. Plowman

St Bartholomew's Hospital, London, UK

Abstract. In 1989, linear accelerator (linac)-based cranial stereotactic radiotherapy ('radiosurgery') was introduced in the UK at St Bartholomew's Hospital; a new, relocatable stereotactic frame was first used at the same time, allowing fractionated stereotactic radiotherapy. In the first decade of clinical practice using this technology, some 200 patients with blood vessel tumours/malformations have been treated, together with another 200 suffering from other conditions. The usefulness of this technique for cerebral arteriovenous malformations (AVM) has been demonstrated, and also a significant cure rate for AVM of >3 cm diameter (which is larger than for those previously reported after treatment on the gamma unit), albeit attended by a higher complication rate. The epilepsy associated with AVM is much improved by successful radiotherapy. The usefulness of radiosurgery for glomus tumours has been confirmed and new data published on the efficacy of the technique for haemangioblastoma, with new radiation therapy strategies designed for patients with von Hippel-Lindau disease. The acoustic neuroma treatment results have included improvements in hearing (a result not reported in the gamma unit literature), which are ascribed to the lower internal dose gradient within the target volume. Fractionation will, it is argued, also lead to sparing of the special sensory cochlear nerve. The risks of radiosurgery to the brainstem for chordoma of the mid-clivus are reduced by using a 'spacer' technique for the prepontine space. For meningiomas involving the cavernous sinus, conventionally fractionated radiotherapy is recommended when the meningeal base diameter exceeds 3.0 cm and radiosurgery (utilizing fractionation where appropriate) is advised for smaller lesions. Thus far, radiosurgery indications for pituitary adenomas have been restricted to recurrences after conventional radiotherapy, usually those in the cavernous sinus. In therapy for recurrent craniopharyngioma, it is argued that fractionation delivered via the relocatable frame will be important, particularly when the disease envelops the optic chiasma. For semicystic/semisolid craniopharyngiomas, the stereotactic delivery of colloidal yttrium-90 into a cystic element is useful, while stereotactic radiosurgery is delivered to the solid component. Staff at this centre

consider that radiosurgery for low-grade gliomas, perhaps as boost therapy after conventional fractionation, is worthy of more research. We have been extremely selective in the use of radiosurgery for brain metastases (2% of patients, compared with about 30% in some Gamma Knife units), but future indications may become broader, probably using it as a booster technique after whole-brain conventionally-fractionated radiotherapy. Positron emission tomography scanning, co-registered with magnetic resonance imaging, allows the 'boost' concept in radiosurgery to become a sophisticated and accurate reality. Post-radiosurgical sequelae have been placed within a standard framework classification. New observations are being made with regard to subacute reactions: late-responding intrinsic and extra-axial tumours may swell in the subacute period, prior to shrinkage, and be attended by symptomatic surrounding brain oedema.

29/17 - *British Journal of Cancer* (1999) 81 (5), 760-768

Evaluation of rodent-only toxicology for early clinical trials with novel cancer therapeutics

DR Newell¹, SS Burtles², BW Fox³, DI Jodrell⁴ and TA Connors⁵

¹Medical School, University of Newcastle, Newcastle, UK; ²Drug Development Office, Cancer Research Campaign, 10 Cambridge Terrace, Regent's Park, London NW1 4JL, UK; ³Deceased; ⁴ICRF Medical Oncology Unit; Western General Hospital, Edinburgh, UK; ⁵School of Pharmacy, University of London, UK

This paper is dedicated to the memory of and achievements of Brian Fox

Summary Preclinical toxicology studies are performed prior to phase I trials with novel cancer therapeutics to identify a safe clinical starting dose and potential human toxicities. The primary aim of this study was to evaluate the ability of rodent-only toxicology studies to identify a safe phase I trial starting dose. In addition, the ability of murine studies to predict the quantitative human toxicology of cancer therapeutics was studied. Data for 25 cancer drugs were collated for which the preclinical routes and schedules of administration were either the same (22/25), or closely matched. The maximum tolerated dose/dose lethal to 10% of mice (MTD/LD₁₀) was identified for 24 drugs, and in patients the maximum administered dose (MAD) was associated with dose-limiting toxicity (DLT) in initial clinical trials with 20 compounds. In addition, for 13 agents, the toxicity of the drug at one-tenth the mouse MTD/LD₁₀ was also investigated in rats, following repeated administration (20 doses). A phase I trial starting dose of one-tenth the mouse MTD/LD₁₀ (mg m⁻²) was, or would have been, safe for all 25 compounds. With the exception of nausea and vomiting, which cannot be assessed in rodents, other common DLTs were accurately predicted by the murine studies (i.e. 7/7 haematological and 3/3 neurological DLTs). For two of the 13 drugs studied in rats, repeated administration of one-tenth the mouse MTD/LD₁₀ was toxic, leading to a reduction in the phase I trial starting dose; however, one-tenth the mouse MTD/LD₁₀ was 2.6 (range 0.2-16) and the median ratio of the clinical starting dose to the MAD was 35 (range 2.3-160). In contrast, in 13 subsequent phase I trials with 11 of the initial 25 drugs, the median ratio of the clinical starting dose to the MAD was 2.8 (range 1.6-56), emphasizing

the value of early clinical data in rapidly defining the dose range for therapeutic studies. For all 25 drugs studied, rodent-only toxicology provided a safe and rapid means of identifying the phase I trial starting dose and predicting commonly encountered DLTs. This study has shown that the routine use of a non-rodent species in preclinical toxicology studies prior to initial clinical trials with cancer therapeutics is not necessary.

29/18 - *Annals of Oncology* 10: 1145-1161, 1999

High-dose chemotherapy: Is it standard management for any common solid tumor?

M. MacNeil^{1,3} & E. A. Eisenhauer²

¹Hoffman-LaRoche fellow; ²NCIC Clinical Trials Group, Queen's University, Kingston, Ontario;

³Current address; BC Cancer Agency, Vancouver Island Cancer Centre, Victoria, British Columbia, Canada

High-dose chemotherapy with stem-cell support had as its basis the observation of dose-response relationships for many chemotherapeutic agents in laboratory models. The rationale to explore high-dose treatment in the clinic was further enhanced by several retrospective reviews in the 1980s which suggested delivered dose intensity of treatment was an important determinant of patient outcome. The availability of hematopoietic growth factors and technologic advances in the efficiency of stem-cell collection and administration have made the evaluation of exploring high-dose therapy safe and feasible. However, real question remain regarding the apparently superior results of this treatment in the management of solid tumors. This paper reviews the results of high-dose chemotherapy in breast, ovarian and small cell lung cancers. Firstly the evidence for a dose-response relationship to chemotherapeutic agents in the 'standard' dosage range is examined. Secondly results of non-randomized and, where available, randomized trials of high-dose chemotherapy (HDCT) with stem-cell support are summarized and finally conclusions regarding the weight of the evidence for use of HDCT as 'standard' treatment are given. In home of these tumors is there sufficient evidence from randomized trials to consider HDCT a standard to be offered to all patients with a given stage of disease. The apparent benefit of HDCT seen in phase II trials could well be explained by such phenomena as stage shifts and patient selection. Many randomized trials in ovary and breast cancer are either ongoing or presented only as abstracts so final results must be awaited to quantify the benefit, if any of HDCT. It is acknowledged, however, that some practitioners already utilize this treatment. We speculate about the differences in philosophical approaches to cancer treatment which might contribute to early acceptance of novel therapies in the absence of adequate randomized data.

A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex®) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer

D. A. Vorobiof,¹ U. R. Kleeberg,² R. Perez-Carrion,³ D. J. Dodwell,⁴ J. F. R. Robertson,⁵ L. Calvo,⁶ M. Dowsett⁷ & G. Clack⁸

¹Sandton Oncology Centre, Sandton, South Africa; ²Haematology/Oncology Clinic, Hamburg, Germany; ³Hospital La Princesa, Madrid, Spain; ⁴Cookridge Hospital, Cookridge, Leeds; ⁵City Hospital, Nottingham, UK; ⁶Hospital Juan Canatejo, La Coruna, Spain; ⁷Academic Department of Biochemistry, Royal Marsden Hospital, London; ⁸AstraZeneca Pharmaceuticals, Alderley Park, UK

* See page 1224 for lists of participating investigators

Background: This study provides a direct randomized comparison of a new-generation, non-steroidal aromatase inhibitor, anastrozole (Arimidex®), with a steroidal aromatase inhibitor (formestane) with respect to oestrogen (oestradiol, oestrone, and oestrone sulphate) suppression and tolerability.

Patients and methods: Sixty postmenopausal women with advanced breast cancer were randomized to receive either anastrozole 1 mg once daily orally (n = 29), or formestane 250 mg once every two weeks by intramuscular injection (n = 31). Treatment was continued until progression of disease or withdrawal from the study. The primary endpoints of this study were oestradiol suppression and tolerability. The secondary endpoints included oestrone and oestrone sulphate suppression. All laboratory analyses were conducted 'blind' of the randomized drug treatment.

Results: Anastrozole produced a greater and more consistent suppression of oestradiol levels compared with formestane. Based on two- and four-week measurements, the mean fall from baseline (pre-dose) in oestradiol level was 79% and 58% in the anastrozole and formestane groups, respectively (P = 0.0001). After four weeks of treatment, oestrone and oestrone sulphate levels were also suppressed to a greater extent by anastrozole compared with formestane (oestrone: 85% versus 67%, respectively, P=0.0043; oestrone sulphate: 92% versus 67%, respectively, P=0.0007). No statistical differences were seen between the two drugs in the incidence of adverse events.

Conclusions: Anastrozole provides a more consistent and significantly more effective suppression of oestradiol compared with formestane. Similar results were observed for oestrone and oestrone sulphate. The clinical significance of these differences in total oestrogen suppression remains to be established.

Paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin in non-resectable non-small-cell lung cancer

J. B. Sørensen,¹ L. E. Stenbygaard,² P. Dombernowsky² & H. H. Hansen¹

¹Department of Oncology, Finsen Centre, National University Hospital/Rigshospitalet;

²Department of Oncology, Herlev University Hospital, Copenhagen, Denmark

Background: Paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin are each active in non-small-cell lung cancer (NSCLC), and with different modes of action. Hence, a phase II study combining these drugs were conducted.

Patients and methods: Treatment was paclitaxel 110 mg/m² and cisplatin 60 mg/m² day 1 and 15, with gemcitabine 800 mg/m² day 1, 8, and 15, every four weeks. Patients had previously untreated NSCLC, measurable disease, age 18-70 years, performance status \leq 2, and no brain metastases.

Results: Among 49 patients, 6 (group 1) received chemotherapy as described above, while 43 patients (group 2) did not receive gemcitabine day 8. In group 1, all experienced grade 4 neutropenia and four achieved a partial response (67%). In group 2, neutropenia grade 4 occurred in 58%, with one episode of febrile neutropenia and no toxic death. No other grade 4 toxicities occurred, while grade 3 toxicity occurred with respect to thrombocytopenia (9%), nausea/vomiting (12%), neurotoxicity (12%), and nephrotoxicity (7%). There were 3 complete and 20 partial responses (response rate 54%, 95% confidence limits 38%-69%), median response duration 29 weeks (range 10-66+), median time to progression 28 weeks (range 4-66+), median survival 46 weeks (4-89+) and one-year survival rate 42%.

Conclusion: This regimen of paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin has neutropenia as dose limiting toxicity, but septicemic episodes were rare and toxic death did not occur. The regimen appears safe and with a noteworthy activity both in terms of response rate, time to progression, and survival.

Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database

N. Dhedin,¹ S. Giraudier,² P. Gaulard,³ H. Esperou,⁴ N. Ifrah,⁵ M. Michallet,⁶ N. Milpied,⁷ B. Rio,⁸ J. Y. Cahn,⁹ L. Molina,¹⁰ J. L. Laporte,¹¹ F. Guilhot¹² and M. Kuertz²

for the Société Française de Greffe de Moelle ¹Department of Clinical Haematology, Hôpital

Pitié Salpêtrière, Paris, ²Department of Clinical Haematology, and ³Department of Pathology, Hôpital Henri Mondor, Créteil, ⁴Department of Haematology-BMT, Hôpital Saint Louis, Paris, ⁵Department of Clinical Haematology, CHR, Angers, ⁶Department of Clinical Haematology, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, ⁷Department of Clinical Haematology, Hôpital de l'Hotel Dieu, Nantes, ⁸Department of Clinical Haematology, Hôpital de l'Hotel Dieu, Paris, ⁹Department of Haematology, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, ¹⁰Department of Haematology, Hôpital A. Michallon, Grenoble, ¹¹Department of Haematology, Hôpital Saint Antoine, Paris, and ¹²Department of Haematology, Hôpital la Milétrie, Poitiers, France.

The place of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) remains controversial. We conducted a retrospective study of French experience in allografting NHL between 1984 and 1994. To improve the homogeneity of the study population, cases of low-grade, Burkitt and lymphoblastic NHL were excluded. 73 patients were included in the analysis. Median age at transplantation was 35 years (range 9-61 years); 64 patients were in stage IV and 45 had bone marrow involvement at diagnosis. At the time of transplantation, 46 patients had sensitive disease (25 in complete remission: CR).

The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates were 41% and 40% respectively at 5 years (median follow-up of survivors 90 months). The probability of disease progression was 30% at 5 years, and only one relapse occurred after 15 months. 32 patients died of transplantation-related complications. In multivariate analysis, pretransplant complete remission was the main factor associated with longer survival (OS at 60 months of 76% among the 25 patients in CR at transplant and of 23% among the 48 patients not in CR at transplant). Neither acute nor chronic graft-versus-host disease (GvHD) influenced the relapse rate.

In conclusion, in this high-risk population the overall results of allogeneic BMT were encouraging, despite a high transplant-related mortality rate. We believe this procedure should be studied further in prospective controlled trials.

29/22 - *Breast Cancer Research and Treatment* 56: 133-143. 1999

Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer

S. Pyrhönen¹, J. Ellmén², J. Vuorinem³, M. Gershanovich⁴, T. Tominaga⁵, M. Kaufmann⁶, and D. F. Hayes⁷

¹Department of Oncology and Radiotherapy, Turku University Central Hospital, Turku, Finland; ²Orion Corporation, Orion Pharma, Clinical R & D, Oncology Turku, Finland; ³Orion Corporation, Orion Pharma, Biostatistics, Turku, Finland; ⁴N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia; ⁵Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan; ⁶Universitäts-Frauenklinik, Frankfurt am Main, Germany; ⁷Lombardi Cancer Center, Room E504, Research Building, NW, Washington, DC, USA

Meta-analysis of all clinical data was conducted to compare toremifene 40-60 mg/day (TOR) with tamoxifen 20-40 mg/day (TAM) in postmenopausal women with estrogen receptor (ER) positive or ER unknown advanced breast cancer and assess factors predicting treatment outcome. Data from five randomized parallel group studies (all studies) were combined. Efficacy variables were the response rate in all studies and also the time to treatment failure and survival in the three major studies (pivotal studies).

Of the 1421 patients, 725 received TOR and 696 TAM. Response rates were 24.0% and 25.3%, respectively ($p = 0.675$) with 95% confidence interval (95% CI) for the difference -5.3 to 3.4 . Of the 1157 patients in the pivotal studies, 75% had progressed and 50% expired. Median treatment times were 4.9 months in TOR and 5.3 months in TAM groups ($p = 0.762$, hazard ratio 0.98 with 95% CI 0.87-1.11). Median survival times were 31.0 (TOR) and 33.1 (TAM) months ($p = 0.758$, hazard ratio 0.98 with 95% CI 0.83-1.15). All results are consistent with the criteria of statistical equivalence between TOR and TAM. More patients in TAM (20%) than in TOR (14%, $p = 0.007$) discontinued the treatment prematurely but overall the treatments were well tolerated. As the treatments were equally effective all data were analyzed together for predictive factors. High tumor ER concentration, long disease free time, soft tissue metastases, few metastatic sites, and good performance status all independently predicted longer survival ($p < 0.001$). Previous adjuvant tamoxifen predicted shorter survival ($p = 0.008$). Objective response to treatment or disease stabilization for at least 12 months both predicted prolonged survival ($p = 0.001$).

TOR 60 mg/day and TAM are equally effective and well tolerated in the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Probability of survival may be predicted based on patient characteristics and on the initial response to the treatment.

29/23 - *Chemotherapy* 1999; 45: 466-476

Ceftriaxone plus Once Daily Aminoglycoside with Filgrastim for Treatment of Febrile Neutropenia: Early Hospital Discharge vs. Standard In-Patient Care

**B.L. Rapoport^a O. Sussmann^b M.V. Herrera^b F. Schlaeffer^c J.C. Otero^d S. Pavlovsky^e
L. Iglesias^f G. Stein^g R. Charnas^h E. Heitlinger^h J. Handschin^h**

^aThe Medical Oncology Centre of Rosebank, Johannesburg, and Department of Medical Oncology, Pretoria Academic Hospital, South Africa; ^bInstituto Nacional de Cancerologia, Bogotá, Colombia; ^cSoroka Hospital, Beer Sheva, Israel; ^dInstituto de Enfermedades Neoplásticas, Lima, Peru; ^eFundaleu Hospitalization and Clinical Research Centre 'Angelica Ocampo', Buenos Aires, Argentina; ^fHospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ^gStatistics for Research SFR Ltd., and ^hF. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

Background: In febrile neutropenic patients, ceftriaxone plus an aminoglycoside is effective for the treatment of infection, while filgrastim reduces the extent and duration of neutropenia. Because the once daily dosing regimen of this combination permits ambulatory treatment, there is a need to test criteria for early hospital discharge. Methods: Hospitalized adult patients with febrile neutropenia (following chemotherapy) considered to be potentially treatable on a follow-up out-patient basis were entered into this open-label, multinational study. Patients received a once daily combination of ceftriaxone for 3-5 days, aminoglycoside for 3-2 days, and filgrastim until the absolute neutrophil count was $\geq 1.0 \times 10^9/l$ for 2 days. Those initially responding to therapy (reduction of fever by $\geq 1^\circ\text{C}$ within 72h, and clinical improvement) were randomized into standard in-patients or follow-up out-patient treatment groups, the latter patients being discharged from hospital early, after meeting defined criteria. Results: 105 patients were enrolled, of whom 21 initial non-responders were not randomized. Efficacy was evaluable in 80 patients. Success (resolution of fever and symptoms, maintained for 7 days after cessation of therapy, and eradication of infecting pathogens) was similar among in-patients (40/42, 95%) and out-patients (34/38, 89%). The duration of hospitalization was shorter for out-patients than in-patients (median of 4 vs. 6 days, respectively). No hospital readmissions were necessary in out-patients. All other efficacy parameters assessed were comparable in both groups, as was tolerability/safety. One potentially drug-related death was reported. Conclusions: Patients who satisfy prospectively defined criteria for early discharge can be treated safely on an out-patient basis with a regimen of once daily ceftriaxone plus an aminoglycoside with filgrastim. In addition to reducing healthcare costs, it may improve patients' quality of life.

29/24 - B. J. U. (1999) 84, 399-404

Preliminary results of the alternating administration of natural interferon- α and recombinant interferon- γ for metastatic renal cell carcinoma

A. FUJII, K. YUI-EN, Y. ONO, H. YAMAMOTO, K. GOHJI* and A. TAKENAKA†

Department of Urology, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, *Osaka Medical Collage, Takatuki, and †Kobe-Seiko Hospital, Kobe, Japan

Objective To evaluate the efficacy and toxicity of the alternating administration of natural (n) interferon (IFN)- α and recombinant (r) IFN- γ for metastatic RCC.

Patients and methods The study comprised 24 patients (median age 60 years, range 42-77), 20 of whom were evaluable for response and all 24 evaluable for toxicity. Initially, nIFN- α was administered subcutaneously on days 1 and 3, and rIFN- γ on day 2, for 1-2 weeks in the evening or at night, both at doses of 3 UM. If this regimen was tolerated, nIFN- α and nIFN- γ were administered at the same doses on days 1, 3 and 5 and on days 2 and 4, respectively.

Results There were three complete remissions and two partial remissions, giving a total response rate of 25%. All responders (complete plus partial remission) had undergone nephrectomy. Multiple lung metastases completely disappeared from four responders. The median and maximum

time to remission in the responders were 2 and 7 months, respectively. The survival time of the responders was significantly longer than that of those not responding (stable and progressive disease, $P = 0.0202$). Toxicities were mostly limited to WHO grades 1 and 2, with grade 3 leucopenia and grade 4 hepatic dysfunction in only one patient each. These toxicities were transient and there were no treatment-related deaths.

Conclusion The alternating administration of nIFN- α and nIFN- γ is an effective treatment for metastatic RCC. This treatment is particularly suitable for patients who have undergone nephrectomy and have lung metastases.

29/25 - *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1154-1161

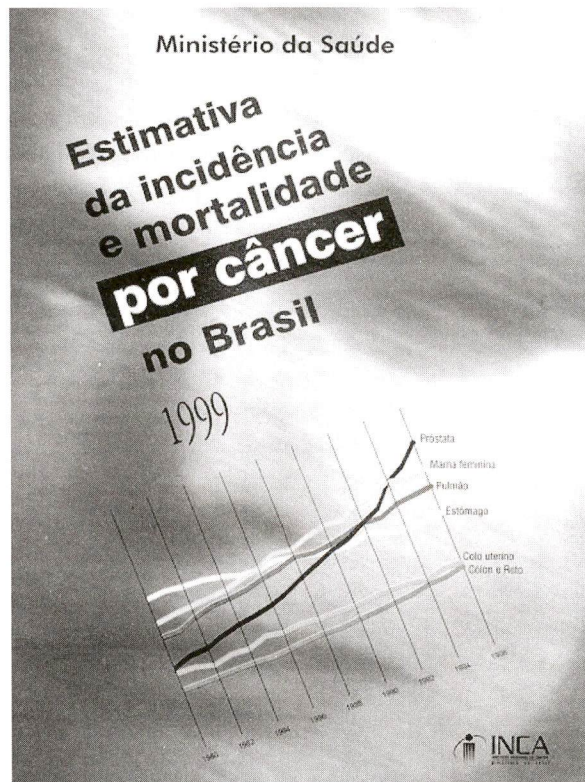
Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma

Henry M. Keys, M.D., Brian N. Bundy, Ph.D., Frederick B. Stehman, M.D., Laila I. Muderspach, M.D., Weldon E. Chafe, M.D., Charles L. Suggs III, M.D., Joan L. Walker, M.D., and Deborah Gersell, M.D.

Background Bulky stage IB cervical cancers have a poorer prognosis than smaller stage I cervical cancers. For the Gynecologic Oncology Group, we conducted a trial to determine whether weekly infusions of cisplatin during radiotherapy improve progression-free and overall survival among patients with bulky stage IB cervical cancer.

Methods Women with bulky stage IB cervical cancers (tumor, ≥ 4 cm in diameter) were randomly assigned to receive radiotherapy alone or in combination with cisplatin (40 mg per square meter of body-surface area once a week for up to six doses; maximal weekly dose, 70 mg), followed in all patients by adjuvant hysterectomy. Women with evidence of lymphadenopathy on computed tomographic scanning or lymphangiography were ineligible unless histologic analysis showed that there was no lymph-node involvement. The cumulative dose of external pelvic and intracavitary radiation was 75 Gy to point A (cervical parametrium) and 55 Gy to point B (pelvic wall). Cisplatin was given during external radiotherapy, and adjuvant hysterectomy was performed three to six weeks later.

Results The relative risks of progression of disease and death among the 183 women assigned to receive radiotherapy and chemotherapy with cisplatin, as compared with the 186 women assigned to receive radiotherapy alone, were 0.51 (95 percent confidence interval, 0.34 to 0.75) and 0.54 (95 percent confidence interval, 0.34 to 0.86), respectively. The rates of both progression-free survival ($P < 0.001$) and overall survival ($P = 0.008$) were significantly higher in the combined-therapy group at four years. In the combined-therapy group there were higher frequencies of transient grade 3 (moderate) and grade 4 (severe) adverse hematologic effects (21 percent, vs. 2 percent in the radiotherapy group) and adverse gastrointestinal effects (14 percent vs. 5 percent). **Conclusions** Adding weekly infusions of cisplatin to pelvic radiotherapy followed by hysterectomy significantly reduced the risk of disease recurrence and death in women with bulky stage IB cervical cancers.



O Instituto Nacional de Câncer - INCA lançou a *Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 1999*, que se destina a divulgar o número estimado de casos novos e dos óbitos por câncer que ocorrerão no país em 1999.

As fontes de dados utilizados nos cálculos foram as Estatísticas de Mortalidade do Brasil para os anos de 1980 a 1999, publicação do Ministério da Saúde também disponível na homepage/DATASUS/MS; os censos demográficos brasileiros de 1980, 1991 e a Recontagem Populacional de 1996 e as Estimativas Populacionais Para os Anos Inter-sensitoriais divulgados pelo IBGE; e o Câncer no Brasil - Dados de Registros de Câncer de Base Populacional, volumes I e II, publicados pelo INCA em 1991 e 1995, com os dados atualizados e publicados dos Registros de Câncer Populacional em atividade no Brasil.

Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 1999

está disponível em forma de livreto e no home page do INCA:

<http://www.inca.org.br>

Para maiores informações, contate:

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância do Câncer

CONPREV

Rua dos Inválidos, 212 2º andar

20231 -020 Centro Rio de Janeiro – RJ

Tel.: (021) 221 6652 Fax: (021)221 7006

Email: conprev@inca.org.br

A *Revista Brasileira de Cancerologia - RBC* tem por finalidade publicar trabalhos que contribuam para o conhecimento da Cancerologia e ciências afins. Serão aceitos trabalhos tais como artigos opinião, notas, debates, resenha, tese e informes.

Serão fornecidas cinco separatas de cada trabalho publicado na *RBC*, ao seu Autor responsável.

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia
Coordenadoria de Ensino e
Divulgação Científica
Rua do Rezende, 128 - Centro
20231-092 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel.: (021) 242-1122 ramal 2396
Fax: (021) 221-7983
Email: rbc@inca.org.br

Os textos devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas (laudas) datilografadas, em uma só face, em máquina com tipografia

standard, com espaçamento duplo, em folha de papel tamanho ofício II, com margens laterais uniformes, de forma que cada lauda tenha 30 linhas de 72 caracteres. Na datilografia, não é obrigatória uma margem direita rigorosa, podendo-se, mesmo, optar por não dividir as palavras em sílabas; porém, é fundamental não completar linhas com sinais gráficos alheios ao texto redigido, tais como: barras, aspas etc. As laudas devem ser numeradas consecutivamente, começando pela página de rosto, na sua extremidade superior direita.

Os textos também podem ser digitados no programa *Word 6.0*, espaço 2(dois), na fonte *Times News Roman* e tamanho 12. Os gráficos e tabelas devem ser configurados no programa *Word*. Tanto os textos quanto os gráficos e tabelas deverão ser encaminhados em disquetes 3½ com duas cópias impressas.

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

Página de rosto

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

Resumos

Devem ser apresentados dois resumos: um em Português, ou na Língua original em que o trabalho foi escrito, e o outro em Inglês. Cada resumo deve conter 15 a 20 linhas e vir acompanhado de um máximo de seis palavras-chaves e key words.

Texto propriamente dito

O texto dos trabalhos deverá ser dividido nos principais subtítulos: *Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão*. As subdivisões dessas seções deverão es

tar bem claras, preferencialmente pelo uso de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex.: 1., 1.1, 1.2.1 etc.). Outras modalidades de trabalhos deverão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

Tabelas

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

Ilustrações

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

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

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

Fotos coloridas custarão aos autores o preço dos fotolitos (contato prévio com os editores).

Referências

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

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

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

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

HERSH, E.M.; MAVLIGIT, G.M.; GUTTERMAN, J.U. - Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation in the cancer patient. *Med Clin North Am*, 60: 623-639, 1976.

Livros

ELSEN, H.N. - Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 406, 1974.

Capítulo de livro

WEINSTEIN, L.; SWARTZ, M.N. - Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr. Sodeman WA, eds. Pathologic physiologic: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 457-472, 1974.

The goal of the *Revista Brasileira de Cancerologia - RBC* ("Brazilian Journal of Oncology") is to publish manuscripts that may contribute to the knowledge of Cancer and related fields. There will be accepted papers, articles, opinions, thesis, etc.

There will be given five copies of each published manuscript to its main author.

The manuscripts must have never been published before, and should have been addressed only to RBC. It is not allowed for a manuscript to be forwarded simultaneously to another periodical. Publishing of the manuscripts will depend on the strict observance of RBC's regulations and by decision of its editorial board. Manuscripts that are not accepted will be returned to their authors. Manuscripts accepted and published will become property of RBC, and it is forbidden their publication in other periodicals or their translation to other languages without prior authorization by RBC.

Manuscripts accepted for publication may have their texts slightly modified to perfectly suit RBC's graphical and editorial style, without any alteration of the technical and scientific content. In the case of tables and illustrations previously published by other authors, in other publications, it is up to the author to provide proof of authorization for reproducing them, properly signed by copyright owners.

The manuscripts should be send in two copies to

Revista Brasileira de Cancerologia
Coordenadoria de Ensino e
Divulgação Científica
Rua do Rezende, 128 - Centro
20231-092 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel.: (021) 242-1122 ramal 2396
Fax: (021) 221-7983
Email: rbc@inca.org.br

The texts should be written in Portuguese, English or Spanish. There is a limit of 15 type-written pages on one side only. There should be a double space between the lines. The type

of letter used should be standard, the paper should be A4 type, and the side margins should be aligned, so that each page contains 30 lines with 72 characters each. The right margin does not have to be strictly aligned, and one can choose not to divide words in syllables; one must not complete a line with graphic signs that are not part of the text (bars, quotation marks, etc.) The pages should be numbered consecutively, beginning by the cover page, on the upper right side.

The texts can also be computer-written, using Word 6.0, space 2 between lines, using letter type Times New Roman, size 12. Texts and charts should be sent in diskettes 3.5, along with two printed copies. Each one of the different parts of the paper should begin in a new page, and the paper should be presented in the following order:

Cover Page

In this page, there should be the title of the paper (in its original language and in English), the name of the authors and their professional and academic titles, institution where the paper was done and address. If that paper had been presented in a scientific meeting this should be indicated in a footnote; the same goes in case of sponsorship.

Abstracts

Abstracts should be presented in their original language and in English. Each abstract should have from 15 to 20 lines and a maximum of six key words should be indicated.

Texts

The text should be divided in main subtitles: Introduction, Material and Methods, Results, and Discussion. These subdivisions should be very clear, and it is preferred that Arabic numbers are used, so that hierarchy among the different subtitles is well-established (e.g., 1, 1.1, 1.2; 1.2.1, etc.) Other types of

papers should keep their proper sequence, so that hierarchy of the text is maintained.

Charts and Tables

Each table should be typed in a separated page, numbered consecutively using Arabic numbers, and a title that summarizes its content (e.g., Table 5. Circadian Alterations in Collagenous Fractions in Bones and Cartilage) Its information should be very clear and add to - and not repeat - the text.

Illustrations

All pictures, X-ray plates, drawings, diagrams, EEG results, etc., reproduction of documents (patient charts, lab results etc.), are considered to be an illustration.

For them to be well reproduced, illustrations should come in original (and not photocopies).

In case of drawings, etc., one must use a schöler type paper or other type of paper for technical use, and the drawings should be in black China ink; words, symbols, numbers, etc., that are part of the illustration should be placed on the paper in such a way that it matches accurately that illustration. In the case of pictures, they should be in black and white on a matte paper, with a minimum size of 12 cm X 9 cm. X-ray plates, ultra-sound plates, pictures etc., may receive a mask indicating the best area to be reproduced.

Each illustration should be placed in a page with the legend typed just like the titles of the charts (e.g., Figure 2. Four-day umerus) (PAS; 400X).

In case of colored pictures, the author will have to pay for the photolithography (previous arrangement with the editors is required).

References

They should be listed in the order they are mentioned (in parenthesis) in the text. The title of

journal should be abbreviated according to the Index Medicus. Personal notes, under development or unpublished papers should not be included in the bibliography, but rather mentioned in footnotes.

The RBC follows the Committee of Journal Editors guidelines for bibliographical references, published under the title "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [Annals of Internal Medicine 1982; 96 9part 1): 766-771] and suggest authors to read it in case of questions. Below there are some examples:

Journal articles - list all authors when less than six; if seven or more list the first three and add et.al.

KROEFF,M.- Câncer e gravidez. Sarcoma de parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. Rev.Bras. Cancerol., 1: 31-41, 1947

HERSH,E.M.; MAVLIGIT,G.M.; GUTTERMAN, J.U; Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation in the cancer patient. Med. Clin. North Am., 60: 623-639, 1976

Books

ELSEN,H.N. - Immunology: an introduction to molecular abd cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 406, 1974

Chapter of a book

WEINSTEIN,L; SWARTZ,M.N. - Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman W.A. Jr. Sodeman W.A. Editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 457-472, 1974.

visit **our** site

visit **nosso** site
NA INTERNET NA INTERNET NA INTERNET

Instituto Nacional
de Câncer



INCA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Para maiores informações, contate o:
For more information, please contact:

Instituto Nacional de Câncer

Praça da Cruz Vermelha, nº 23 – Centro
CEP 202230-130 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil
Tel.:55(021) 217-4110/263-8565
Fax:55(021) 242-2420/516-3459

<http://www.inca.org.br>

