

- 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

R



**INCA**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Coordenação de Programas  
de Controle de Câncer (Pro-Onco)

Ex. 1



44  
—  
nº 1

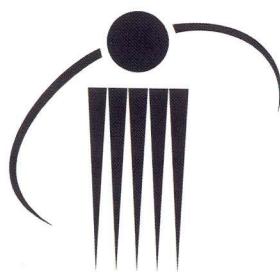
# Revista Brasileira de Cancerologia

Órgão Oficial do Instituto Nacional de Câncer



visit our  
site

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



**INCA**  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

<http://www.ibase.org.br/~incancer>

Instituto Nacional  
de Câncer

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

# Revista Brasileira de Cancerologia

Jan/Fev/Mar - 1998

Volume 44 - nº 1

Ex. 1

## Direção Geral

Marcos Moraes

## Editor Chefe

Luiz Eduardo Atalécio

## Editor Associado

Pedro Luiz Fernandes

## Conselho Editorial

Ademar Lopes (SP)  
Alfredo Guarischí (RJ)  
Antonio G. Nascimento (USA)  
Antonio Sergio Petrilli (SP)  
Artur Katz (SP)  
Beatriz de Camargo (SP)  
Benedito Valdecir de Oliveira (PR)  
Cesar G. Victora (RS)  
Edijane Faria de Amorim (RJ)  
Eduardo Faerstein (RJ)  
Ernani Saltz (RJ)  
Eugenio Del Vigna Filho (MG)  
Fani Job (RS)  
Gilberto Schwartzmann (RS)  
Haroldo Juçaba (CE)  
Heloisa de Andrade Carvalho (SP)  
Herbert Praxedes (RJ)  
James Freitas Fleck (RS)  
Jayme Marsillac (RJ)  
João Paulo K. Matushita (MG)  
Joel Francisco Gonçalves (RJ)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Luis Souhami (Canadá)  
Luis Paulo Kowalski (SP)  
Marcelo Gurgel da Silva (CE)  
Marcos F. Moraes (RJ)  
Maria Gaby Rivero de Gutiérrez (SP)  
Maria Izabel Sathler Pinel (RJ)  
Mario A. Eisenberg (USA)  
Mario A. Brock (Alemanha)  
Marise Souto Rebelo (RJ)  
Matti Aapro (Itália)  
Milton Rabinowitz (RJ)  
Nestor Piva (SE)  
Nils Gunnar Skare (PR)  
Osvaldo Giannotti 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 Faria (SP)  
Silvia Regina Brandalise (SP)  
Stella Aguinaga (USA)  
Vivian Rumjanek (RJ)

Filiado à  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



1



**Revisor**  
Carlos André Oighenstein

## Secretárias

Angelique Leal Molasso Campos  
Pilar Schlaepfer Prado



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

Endereço Editorial:  
Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)  
Av. Venezuela, 134 - bloco A - (9º andar)  
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ  
Tels.: (021) 263-8565  
Fax: (021) 516-3459  
Internet: <http://www.ibase.org/~incancer/rbc/index.html>  
E-mail: rbc@venus.rdc.puc-rio.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 (copyright) incluem os direitos exclusivos para produzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagens ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida ou 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.

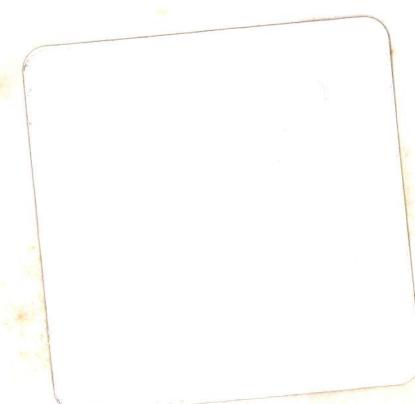
2

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

Revista Brasileira de Cancerologia  
© 1987 Instituto Nacional de Câncer

**Projeto Gráfico**  
Imagemaker Programação Visual  
Tel.: (021) 233-7790

**Produção**  
 **CIDADE - Editora Científica Ltda.**  
Tels.: (021) 240-4578 - 240-4728 - 262-4764  
Telefax: (021) 262-5462



**Impressão e acabamento**

 **editora gráfica serrana ltda.**  
Tels.: (024) 237-0055



---

## Editoriais

Editorials

### Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 1998

Statistics on cancer in Brazil - 1998

*Marcos F. Moraes*

5

### Revista Brasileira de Cancerologia - 1947/1997

*Luiz Eduardo Atalecio*

*Pedro Luiz Fernandes*

7

---

## Artigos

Articles

### Quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado: Estudo comparativo entre dois esquemas terapêuticos com intensificação de doses

Primary chemotherapy in locally advanced breast cancer: comparative trial of two regimens with dose intensification

*Maurício Magalhães Costa*

*Jesus Cárdenas*

*Aura Erazo*

*Cacilda Furtado*

*Roberto Calmon*

*Jacir Luiz Balen*

11

3

### Análise da porcentagem da DNA ploidia de células em fase S, determinada por citometria de fluxo e outras variáveis prognósticas em carcinomas primários de mama

The analysis of DNA ploidy and the percentage of S phase cells determined by flow cytometry and prognostic in primary breast carcinomas

*Edison Mantovani Barbosa*

25

### Complicações pós-operatórias nas laringectomias totais: um estudo retrospectivo

Postoperative complications in total laryngectomies: a retrospective study

*Namie Okino Sawada*

*Márcia Maria Fontão Zago*

*Cristina Maria Galvão*

*Elaine Ferreira*

*Elizabeth Barichello*

35

**Tumor carcinóide do rim -  
relato de caso e revisão da literatura**

43

Carcinoid tumor of the kidney. Report of a case and literature review

*Sabas Carlos Vieira  
Wilson Bacheaga Júnior  
Fernando Augusto Soares  
Victor Eduardo Arrua Arias  
Ademar Lopes*

**Primary splenic angiosarcoma: case report and  
literature review**

51

Angiossarcoma primário de baço: relato de caso e revisão da literatura

*Luis Fernando Venegas  
Paula Raffin Pohlmann  
Alexsandra Lima Balbinot  
Eduardo Schuck  
Carla T.M. de Oliveira  
Klaus J. Frank  
Carlos F. Dillemburg  
Mário S.B. da Costa  
Luis Fernando R. Rivero  
Antonio C.K. Pütten*

4

---

**Informes**

57

Reports

---

**Eventos**

61

Events

---

**Atualização Científica**

63

Abstracts

---

**Normas para publicação**

89

Instructions Publishing

# Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 1998

## *Statistics on cancer in Brazil – 1998*

Em fevereiro deste ano, o Instituto Nacional de Câncer – INCA lançou o quarto número consecutivo da *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil*, como mais uma etapa da consolidação do Sistema Nacional de Informação Sobre o Câncer que o Ministério da Saúde vem implantando há exatos dez anos. O trabalho dessa projeção anual deriva do Programa Nacional de Implantação de Registros de Câncer, que, no momento, soma 13 registros de base populacional (RCBP) e 36 registros hospitalares (RHC), em todo o país.

Através dos anos, tem-se verificado uma melhoria progressiva dos dados dos RCBP, especialmente por causa da maior especialização dos seus profissionais e pelo intercâmbio internacional e entre os diversos Registros, para o qual o INCA corre com muito diligência e orgulho. Por sua vez, os RHC têm também melhorado os seus processos e métodos, resultando em melhores dados hospitalares coletados pelos respectivos RCBP. Isto sem contar com o Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM, do Ministério da Saúde, que já dispõe de uma série histórica de 20 anos, o que muito contribui para aumentar a confiabilidade dos seus dados.

Em que pese todo o anteriormente considerado, os dados dos RHC, RCBP e SIM são e serão sempre do passado, e o dos Registros, geograficamente restritos. Assim, a estimativa, ao extrapolar os dados, não só permite atualizá-los como ainda aumentar a sua abrangência, regionalizando-os e nacionalizando-os. Por seu lado, o cálculo de taxas serve para padronizar e os dados permitir a sua comparabilidade entre as diversas regiões.

A análise dos 269.000 casos novos e das 107.950 mortes por câncer estimados para 1998 no Brasil (dos quais, respectivamente, 128.295 e 58.070 entre os homens e 140.705 e 49.880 entre as mulheres) remete-nos às seguintes observações:

Mama, colo do útero, estômago e pulmão serão as quatro localizações tumorais mais comuns tanto em incidência (34%) como em mortalidade (37%).

Exceto pela Região Sul, a única que terá o câncer de pulmão como o de maior incidência, a mulher brasileira adoecerá mais e morrerá menos de câncer do que o homem. As relações numéricas entre os dados demonstram o motivo desta diferença: para os cânceres de mama e do colo uterino, as proporções entre o número de casos novos e o de óbitos estimados são, respectivamente, 4,5 e 3,1; já tanto para o câncer de estômago (que incide e mata 1,9 vezes mais os homens) como para o de pulmão (que incide 3,0 vezes e mata 2,8 vezes mais também entre eles), a relação entre o número de casos novos e de mortes é 1,5. Em outras palavras, os homens brasileiros serão acometidos por tumores mais letais.

A maioria dos óbitos ocorrerá, predominantemente, a partir dos 40 anos de idade, entre as mulheres, e dos 50 anos, entre os homens, podendo-se deduzir, facilmente, as consequências nefastas que essas mortes trarão às famílias desses homens e mulheres, que morrerão relativamente jovens, em termos psicológicos, sociais e financeiros.

Pela comparação entre as estimativas regionais, alguns aspectos ganham relevância.

A Região Norte, com uma estimativa de 2.300 casos novos, apresentará a maior taxa de incidência do câncer do colo uterino (46,8/100.000 mulheres). Já o Nordeste, com seus 8.210 casos, terá uma taxa de 37,9. Por seu lado, a Região Sul, com seus 3.300 casos novos, computará uma taxa (29,6) maior que os 6.390 casos daí de taxa (20,0) à Região Sudeste. A Região Centro-Oeste, porém, com 1.525 casos estimados, apresentará uma taxa de 32,5 casos novos por 100.000 mulheres.

Relativamente ao câncer de mama, as diferenças regionais são igualmente desconcertantes. A taxa de incidência deste câncer na Região Nordeste (40,5) será semelhante à do Sudeste (40,3). Já o Sul, com seus 8.250 casos novos, contra os 12.885 do Sudeste e 8.770 do Nordeste, apresentará a maior taxa nacional (74,0). As regiões Norte e Centro-Oeste terão as menores taxas (respectivamente, 22,0 e 36,4).

Os 6.210 casos estimados de câncer prostático, na Região Sudeste, corresponderão a uma taxa menor do que a dos 1.105 casos esperados no Centro-Oeste (20,2 *versus* 23,3/100.000 homens).

Na Região Sul, o câncer de pulmão apresentará a mais alta taxa entre os homens (58,6), quase quatro vezes maior do que nas demais regiões, e entre as mulheres (17,5). A sua taxa de câncer de estômago, entre homens e mulheres, só não será maior do que as do Norte e Nordeste, aproximando-se destas, porém entre os homens (20,0 *versus*, res-

pectivamente, 25,6 e 25,3). Ao Sul também corresponderão as mais altas taxas de câncer intestinal e de esôfago, tanto entre os homens (respectivamente, 23,6 e 18,4) e entre as mulheres (respectivamente, 25,7 e 7,5).

Na Região Centro-Oeste, as maiores taxas de incidência serão as dos cânceres de próstata, entre os homens (23,3), e de mama (36,4), entre as mulheres.

Embora outras comparações sejam possíveis, as feitas até aqui já demonstram a importância de se dispor, regionalmente, tanto do número absoluto de casos novos como das taxas de incidência, para o planejamento regional, em termos da priorização, implantação e avaliação de programas de controle e de serviços assistenciais.

Atentando-se para as neoplasias malignas que serão mais prevalentes e mortais no Brasil, em 1998, ou seja, de mama, colo uterino, estômago, pulmão, cólon/reto, próstata e esôfago, observa-se que a maioria delas deriva ou da agressão direta a órgãos que mantêm comunicação com o meio externo ou que sofrem um estímulo hormonal constante, cíclico (mamas) ou contínuo (próstata). Está-se querendo dizer, com esta observação, que são tumores previsíveis e que podem ser, quando não prevenidos, detectados em fases mais precoces, com a que se alterariam os dados de incidência e mortalidade, em anos futuros.

Marcos F. Moraes  
Diretor-Geral do Instituto Nacional de Câncer  
e-mail: moraes@inca.puc-rio.br

# Apresentação\*

**A** *Revista Brasileira de Cancerologia* aparece para satisfazer dispositivo de lei, reflexo certamente de uma necessidade médico-social em nosso meio.

O Decreto que instituiu o Serviço Nacional de Câncer, com atribuições em todo território brasileiro, no que diz respeito às atividades anticancerianas em geral, determina a edição de uma revista de cancerologia.

Por motivos alheios à vontade da direção do S.N.C., só agora, com o presente número, é atendida essa determinação. A campanha Nacional contra o Câncer passa a possuir deste modo um órgão apropriado à difusão de suas atividades científicas e educacionais.

A *Revista Brasileira de Cancerologia*, entre seus objetivos principais, tem o de tornar conhecidos os trabalhos elaborados na S.N.C. Visa ainda interessar mais de perto a classe médica no grande problema, levando periodicamente aos clínicos e cirurgiões, o fruto da experiência do S.N.C., onde, desde alguns anos, um grupo de profissionais cultiva a especialidade e trabalha em prol do aperfeiçoamento dos meios de diagnóstico e tratamento de doença tão complexa, mas tão cheia de interesse humano e científico.

Levando em considerações no domínio da cancerologia, como principalmente difundindo noções básicas e essenciais aos práticos, no que tange ao diagnóstico precoce da doença, cumprirá a *Revista Brasileira de Cancerologia* tarefa de grande alcance médico-social, cooperando desse modo na Campanha Nacional Contra o Câncer.

Quando todos os clínicos se compenetrarem de que a chave do problema do câncer está no diagnóstico precoce da doença e orientarem seus doentes no sentido de uma terapêutica especializada, oportuna e adequada, a mortalidade descerá enormemente.

*A Revista Brasileira de Cancerologia*, além de contar com seu corpo de redação, composto dos médicos do Serviço Nacional de Câncer, espera ter a colaboração dos profissionais pertencentes às Instituições Anticancerosas já incorporadas à Campanha Nacional Contra o Câncer, bem como a dos sócios da Sociedade Brasileira de Cancerologia e a de todos os cientistas que de algum modo se interessam pelo importante problema.

7

## REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROGIA

- Órgão oficial do Serviço Nacional de Câncer -

(Decreto-lei n.º 3.643, de 2-941, art. 4 § 1)



Diretor Geral - Mário Kroeff

Diretor Responsável - Sérgio Azevedo

Diretor de Redação - Moacyr Santos Silva

### Redatores Permanentes

Alberto Lima de Moraes Coutinho	- Cirurgião - Chefe de Clínica
Amador Corrêa Campos	- Cirurgião
Antonio Pinto Vieira	- Radioterapeuta
Egberto Moreira Penido Burnier	- Cirurgião
Evaristo Machado Netto Junior	- Radiologista
Francisco Fialho	- Patologista
João Bancroft Vianna	- Cirurgião
Jorge Sampaio de Marsillac Motta	- Cirurgião
Luiz Carlos de Oliveira Junior	- Cirurgião
Mário Kroeff	- Cirurgião - Diretor do S.N.C.
Moacyr Santos Silva	- Internista
Osvaldo Júdice Machado	- Radioterapeuta
Sérgio Lima de Barros Azevedo	- Internista - Chefe do S.O.C.
Sinval Augusto Lins	- Internista
Turíbio Braz	- Cirurgião

Volume I Setembro, 1947 Número 1

defesa do público contra tão nefasto inimigo do gênero humano. É problema de profundo alcance médico-social, exigindo a participação de todos que estiverem em condições de sentir e compreender a gravidade da ameaça que hoje traz apreensiva toda a humanidade.

Assim, as páginas da R.B.C. ficam abertas a qualquer movimento em prol da educação do público, alertaçoão do indivíduo, estudo da doença e melhora das técnicas de tratamento.

Mário Kroeff.

\* Transcrição da *Revista Brasileira de Cancerologia*  
I (1): 5-6, 1947

# Revista Brasileira de Cancerologia

## - 1947/1997

A Revista Brasileira de Cancerologia (RBC) completou, com o último número de 1997, 50 anos de existência. Desde sua criação, a RBC tem por objetivo agrupar em uma publicação de circulação nacional todo tipo de informação relacionada ao câncer tanto do Brasil quanto do exterior. Do editorial pioneiro do prof. Mário Kroeff até os dias de hoje verificamos que o câncer constitui, no nosso meio, um problema de saúde pública devendo a sua morbidade e mortalidade. Apesar de todo o investimento feito nas últimas quatro décadas em recursos humanos e incorporação de tecnologia de ponta, verificamos que a incidência e mortalidade dos cânceres mais prevalentes no nosso meio têm se mantido inalteradas, quando não com ligeira elevação<sup>(1,2)</sup>. Ainda hoje a prevenção e o diagnóstico precoce constituem exceção e não a rotina dos nossos procedimentos.

A RBC, consciente de que parte do problema se deve a falta de informação tem procurado dar, a sua contribuição, divulgando o que há de mais atual não só quanto a terapêutica mas também em outras áreas tais como epidemiologia, pesquisa básica, psicologia, auxílio ao doente terminal entre outras, que compõem hoje a moderna oncologia. Este objetivo tem requerido muito esforço, paciência e determinação tendo em vista as dificuldades pelas quais nosso sistema de saúde e o nosso país tem passado.

Apesar dos obstáculos, verificamos que ao longo dos anos foi possível implementar melhorias na qualidade da RBC, que passou de uma fase experimental nas primeiras décadas, quando a cancerologia nacional engatinhava, para um rigor científico maior nos anos 70 e 80. A década de 90 tem sido o que poderíamos denominar de uma terceira fase, onde conseguimos a nossa independência financeira, através da Fundação Ary Frauzino, e uma infra-estrutura administrativa que nos permitiu dar à RBC uma face profissional e maior agilidade.

Paralelo ao lado administrativo estamos, progressivamente, aperfeiçoando a parte científica com a melhoria quantitativa e qualitativa dos artigos que nos chegam e uma maior aceitação

dentro da comunidade científica nacional. Esta melhoria se deve ao que se constitui a parte mais importante da RBC, o seu Conselho Editorial. Composto com o que há de mais representativo nas várias áreas da oncologia, o Conselho Editorial da RBC é atuante, dinâmico e capaz, tendo respondido sempre as nossas inúmeras solicitações. Isto nos permitiu publicar um número maior e melhor de artigos, sermos aceitos pelos profissionais de saúde, bibliotecas de hospitais gerais e especializados além de universidades. Nos últimos anos conseguimos ampliar este universo atingindo as universidades e hospitais especializados dos países de língua espanhola e sermos aceitos pelo LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências de Saúde). Acreditamos que mais do que as áreas de penetração e sua tiragem de 3.000 exemplares por número, nosso objetivo maior será a divulgação do que há de mais atual na oncologia para os profissionais da área de saúde que estão em contato com pacientes com câncer.

Aos nossos leitores mais do que a prioridade que vem sendo mantida há meio século, temos a preocupação de enviar o que há de melhor dentro da nossa área.

### Referências Bibliográficas

1. *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil*. Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco), Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 1997.
2. *O Problema do câncer no Brasil - 4<sup>a</sup> edição*, revisada e atualizada. Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco), Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 1997.

Luis Eduardo Atalécio

Editor Chefe

Pedro Luiz Fernandes

Editor Associado

<http://www.ibase.org/~incancer/rbc/index.html>

e-mail: rbc@venus.rdc.puc-rio.br

 **informação**  
O poder da informação:  
estratégias de comunicação

 **educação**  
Educar: aprender a prevenir

 **bioética**  
Para onde vai a pesquisa no Brasil  
na era do neoliberalismo?

 **meio ambiente**  
Consciência pela saúde ambiental:  
caminho para a prevenção



9

# III CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DO CÂNCER

Estratégias de Controle de Câncer: Perspectivas para o Século XXI

**Data: 20, 21 e 22 de agosto de 1998**

**Local: UERJ - Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Inscrições e informações: Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro**

**Tel.:(021) 263-8568 Fax.(021)516-3459 E-mail: evaldo@antares.com.br**

**Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar - cep 20081-310**

ORGANIZAÇÃO



INCA

PARTICIPAÇÃO



PATROCÍNIO



**Prezados amigos e colegas,**

Nos dias 20, 21 e 22 de agosto de 1998, o Rio de Janeiro estará sediando o 3º Congresso Brasileiro de Prevenção de Câncer. O momento será bastante oportuno, pois logo após estará também acontecendo o XVII *International Cancer Congress* (UICC) nesta cidade.

No Brasil, o câncer é a segunda causa de morte por doença. Considerando que os tipos de câncer responsáveis pelos maiores índices de incidência e mortalidade são justamente aqueles passíveis de prevenção e diagnóstico precoce, torna-se fundamental uma ampla discussão sobre as estratégias para se chegar ao seu controle. É com este intuito que organizamos este congresso, onde estarão presentes profissionais e estudantes de graduação das diversas áreas de interesse.

Assim, o Instituto Nacional de Câncer e a Universidade do Estado do Rio de Janeiro - organizadores do evento - contam com a presença de vocês, na certeza de que o mesmo será, a exemplo dos dois anteriores, um fórum importante para discutir e tornar realidade as ações de prevenção do câncer no Brasil.

**Evaldo de Abreu**  
Presidente do Congresso

### **Programação do Congresso**

	<b>Dia 20/08/98 13:00 – 16:45 hs</b> <b>MEIO AMBIENTE</b>	<b>Dia 21/08/98 9:00 – 11:45 hs</b> <b>EDUCAÇÃO</b>	<b>Dia 21/08/98 14:00 – 16:45hs</b> <b>INFORMAÇÃO</b>	<b>Dia 22/08/98 9:00 – 12:15 hs</b> <b>BIOÉTICA</b>
<b>Teatrão</b>	<b>Solenidade de Abertura</b> <b>Conferência Principal -</b> Consciência pela saúde ambiental: caminho para a prevenção  <b>Sessão Coordenada -</b> Impacto ambiental e a interação com fatores ambientais e genéticos na gênese do câncer	<b>Conferência Principal -</b> Educar: aprender a prevenir  <b>Sessão Coordenada -</b> O tabagismo como principal fator de risco para o adoecimento	<b>Conferência Principal -</b> O poder da informação: estratégias de comunicação  <b>Sessão Coordenada -</b> Padrões gerais e tendências na incidência e mortalidade por câncer no Brasil	<b>Sessão Coordenada -</b> A assistência à saúde frente aos avanços tecnológicos?  <b>Conferência Principal -</b> Para onde vai a pesquisa no Brasil na era do neoliberalismo?  <b>Solenidade de Encerramento</b>
<b>Teatro Noel Rosa</b>	<b>Sessão Coordenada -</b> Sociedade contemporânea e seus hábitos alimentares - estratégias nutricionais	<b>Sessão Coordenada -</b> Atuação consciente para prevenção dos fatores de risco do câncer	<b>Sessão Coordenada -</b> Sistemas de informação sobre câncer – estrutura, importância e treinamento	<b>Sessão Coordenada -</b> Qualidade nos serviços de saúde
<b>Capela</b>	<b>Sessão Coordenada -</b> Comportamento humano - fatores determinantes ou associados?	<b>Sessão Coordenada -</b> A ação dos multiplicadores na prevenção do Câncer	<b>Sessão Coordenada -</b> Informação e comunicação – base para programas de educação e prevenção do câncer	<b>Sessão Coordenada -</b> Investimento na área da pesquisa - mercado consumidor x desenvolvimento técnico-científico
<b>Auditorio 11</b>	<b>Sessão Coordenada -</b> Risco ocupacional - proteção e segurança	<b>Sessão Coordenada -</b> Promoção da saúde para prevenção do câncer de boca	<b>Sessão Coordenada -</b> Sistemas de vigilância para o câncer	<b>Sessão Coordenada -</b> Prevenção - investimento com resultados econômicos
<b>Subsolo-capela</b>	8 hs - Inscrições e credenciais			

\* 11:45 - 14:00 - Intervalo para almoço

# Quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado: Estudo comparativo entre dois esquemas terapêuticos com intensificação de doses

## *Primary chemotherapy in locally advanced breast cancer: Comparative trial of two regimens with dose intensification*

Maurício Magalhães Costa<sup>1</sup>, Jesus Cárdenas<sup>2</sup>, Aura Erazo<sup>3</sup>, Cacilda Furtado<sup>4</sup>, Roberto Calmon<sup>5</sup>, Jacir Luiz Balen<sup>4</sup>

### Resumo

Realizou-se um estudo clínico prospectivo, fase III, multicêntrico, aberto, aleatório e comparativo. Foram avaliadas 60 pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, estádio IIIA, divididas em dois grupos. As pacientes foram submetidas à quimioterapia primária, com ou sem intensificação de dose, por quatro ciclos, e à cirurgia.

Utilizou-se o protocolo FEC 50 no Grupo A (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>) e o FEC 100 no Grupo B (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>).

Foram analisados, durante a quimioterapia, o estado geral, variação ponderal, alopecia, alterações digestivas, hematológicas e cardiotoxicidade. Após a quimioterapia avaliou-se a resposta tumoral clínica e, na peça cirúrgica, a resposta anatomo-patológica.

A resposta clínica objetiva (resposta completa e resposta parcial) nos grupos A e B foi 93% e 96%, respectivamente. Os resultados foram similares, porém no Grupo B houve um percentual maior de respostas clínicas completas.

Avaliou-se a doença residual no sítio primário e nos linfonodos axilares. No Grupo A houve 4 (13%) casos de resposta anatomo-patológica completa, 12 (40%) de tumor residual microscópico e 14 (47%) de tumor macroscópico. No Grupo B ocorreram 10 (33%) casos de resposta anatomo-patológica completa, sete (23%) de tumor residual microscópico e 13 (44%) de tumor macroscópico.

Concluiu-se que a quimioterapia primária proporcionou resposta clínica e anatomo-patológica maior no grupo com intensificação de dose. A toxicidade, tolerável e reversível, foi mais acentuada no grupo de altas doses.

**Palavras-chave:** câncer de mama localmente avançado; quimioterapia primária; intensificação de dose

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ.

Trabalho laureado pela Academia Nacional de Medicina com o Prêmio Mme. Durocher 1997.

1 - Doutor em Ginecologia pela UFRJ. Responsável pelo Setor de Oncologia Ginecológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ; 2 - Serviço de Oncologia Clínica - Colima - México; 3 - Serviço de Oncologia Clínica - Universidade do México; 4 - Centro de Pesquisas em Oncologia - Santa Catarina; 5 - Chefe do Serviço de Oncologia Clínica - HUCFF-UFRJ; 6 - Professor Adjunto e Doutor em Ginecologia - UFRJ. Responsável pelo Setor de Mastologia - IG-UFRJ.

Endereço para correspondência: Maurício Magalhães Costa - Centro Médico Sorocaba - Rua Sorocaba, 464/401 - 22271-110 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ

## Abstract

A prospective clinical trial, phase III, multicentric, open, comparative and randomized, was performed. Sixty patients with locally advanced breast cancer, stage IIIA, were divided in two groups and submitted to primary chemotherapy, with and without intensification of doses, for 4 cycles and surgery.

*It has been used regimen FEC 50 in arm A (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) and FEC 100 in arm B (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>).*

*It has been cyclically analyzed: the performance status, weight change, hair loss, digestive and hematologic disorders and cardiotoxicity. After the primary chemotherapy, the clinical objective response rate and pathological response in the surgical specimens were evaluated.*

*The clinical response (complete + partial response) was 93% in arm A and 96% in arm B. There was a higher proportion of complete responses in arm B.*

*The residual tumor was analyzed in the surgical specimens. In arm A there were 4 (13%) complete pathological responses, 12 (40%) microscopic residual tumor and 14 (47%) macroscopic. In arm B there were 10 (33%) complete pathological responses, 7 (23%) microscopic residual tumor and 13 (44%) macroscopic.*

*It has been concluded that the primary chemotherapy with intensification of doses promoted higher clinical objective and pathological response rates. The toxicity, reversible and tolerable, was more intense in the arm of high doses.*

**Key words:** locally advanced breast cancer; primary chemotherapy; dose intensification

12

## Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres dos países desenvolvidos, representando aproximadamente 32% dos casos de cânceres femininos nos EUA, com uma estimativa de 184.000 novos casos por ano<sup>(2)</sup>. Essa alta incidência também tem sido demonstrada em alguns países da América Latina. No Brasil corresponde a 15,1% dos casos de cânceres femininos e estimou-se 28.310 novos casos em 1997<sup>(5)</sup>.

O câncer de mama pode se apresentar de várias formas, desde lesões subclínicas até tumores localmente avançados ou metastáticos. A taxa de sobrevida em cinco anos, considerando todos os estádios, é de 83%. Essa taxa varia de maneira inversamente proporcional à extensão da doença. Nas lesões iniciais é 96%, regionais 75% e nas avançadas 20%<sup>(2)</sup>.

O câncer de mama localmente avançado (CMLA) ou em estádio III é uma forma de apresentação da doença em que encontramos tumores volumosos, geralmente maiores que 5 cm, envolvimento extenso dos linfonodos regionais, comprometimento direto da pele ou da parede torácica e sem metástases à distâ-

cia<sup>(34)</sup>. Nos países desenvolvidos, 10% a 15% dos casos de câncer de mama são diagnosticados nessa forma<sup>(2)</sup>. No Brasil, 40% das pacientes registradas nos centros hospitalares de câncer apresentam-se no estádio III da doença<sup>(5, 31)</sup>.

No câncer de mama localmente avançado há uma alta incidência de metástases subsequentes, atingindo quase 70% das pacientes. A maioria das pacientes tratadas, com cirurgia ou radioterapia apresenta curto intervalo livre de doença e sobrevida (20%)<sup>(8)</sup>.

Desde 1970, a terapêutica combinada de cirurgia, radioterapia e quimioterapia anti-neoplásica vem sendo empregada nas pacientes com câncer de mama<sup>(10)</sup>. Nos CMLA a estratégia geralmente recomendada é a quimioterapia primária (QP), seguida de cirurgia, radioterapia, ou ambas, e terapia sistêmica adjuvante. Sessenta a noventa por cento das pacientes respondem com mais de 50% de redução tumoral, e 10% a 20% têm remissão clínica completa<sup>(4)</sup>. Aproximadamente 70% têm regressão no estadiamento<sup>(4)</sup>. Hortobagyi<sup>(16)</sup> e Bonadonna<sup>(4)</sup> demonstraram que a resposta clínica e anatomo-patológica à quimioterapia primária é o principal fator

prognóstico para os casos de CMLA e deve orientar a terapia sistêmica adjuvante.

O emprego da quimioterapia primária ou pré-operatória oferece um excelente modelo biológico para avaliar a sensibilidade do tumor primário à terapia sistêmica<sup>(6)</sup>. Do ponto de vista clínico, isto oferece uma possibilidade de se utilizar drogas com base na resposta *in vivo*. Paralelamente, a quimioterapia precoce age em eventuais micrometástases, o que diminui a possibilidade de resistência a múltiplas drogas e proporciona melhores condições de operabilidade<sup>(10)</sup>.

Vários esquemas de poliquimioterapia foram utilizados em pacientes portadoras de CMLA. As combinações com antraciclina, geralmente associadas a agente alquilante e antimetabólito, mostraram-se as mais úteis devido à rápida redução tumoral. Os principais fatores limitantes têm sido a toxicidade cardíaca e hematológica<sup>(11)</sup>.

O desenvolvimento de drogas ativas e menos tóxicas tem permitido a utilização de quimioterapia com maior intensidade de dose. As altas doses determinam aumento nas taxas de resposta objetiva e remissão completa, causando efeitos colaterais toleráveis<sup>(17, 21, 23)</sup>.

A epirubicina é uma antraciclina de segunda geração que apresenta uma atividade antitumoral similar à doxorubicina, porém com menor toxicidade<sup>(13)</sup>. Estudos clínicos comparativos e *in vitro* demonstraram que a toxicidade hematológica da epirubicina é menor que a da doxorubicina em doses equimolares<sup>(24)</sup>, assim permitindo a administração de epirubicina em maiores doses. A cardiotoxicidade da doxorubicina é dose-cumulativa e tende a se manifestar após 550mg/m<sup>2</sup>; na epirubicina somente é observada após 1.000mg/m<sup>2</sup><sup>(8, 19)</sup>.

A dose convencional de epirubicina em esquemas combinados é 50 a 70mg/m<sup>2</sup>. O protocolo FEC tradicional prevê doses de 5-fluorouracil (500mg/m<sup>2</sup>), epirubicina (50mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamida (500mg/m<sup>2</sup>)<sup>(35)</sup>.

Recentemente, doses altas de epirubicina vêm sendo preconizadas em estudos pilotos com a finalidade de identificar a dose limite onde se consiga um efeito terapêutico máxi-

mo, com uma toxicidade tolerável, sem o uso de fatores de crescimento hematopoietico<sup>(48)</sup>. Os resultados iniciais têm indicado uma dose máxima, como agente único, de 120mg/m<sup>2</sup> cada três semanas. Em esquemas combinados, a dose máxima recomendada é 100mg/m<sup>2</sup> cada três semanas<sup>(35)</sup>.

A redução tumoral à quimioterapia primária é o principal fator prognóstico do câncer de mama localmente avançado, dentro de um enfoque terapêutico multidisciplinar<sup>(23)</sup>. Entendemos que é desejável o estabelecimento de um protocolo clínico que combine drogas sinérgicas em doses terapêuticas máximas que exerçam seu efeito com toxicidade tolerável e boa qualidade de vida.

A hipótese do estudo é que o aumento em 100% da dose de epirubicina, em um esquema convencional de quimioterapia primária, resultará em um maior número de respostas clínicas objetivas (completa e parcial) e respostas anatomo-patológicas, dentro de uma toxicidade tolerável.

O presente estudo tem por objetivo comparar prospectivamente, em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado operável (IIIA), a eficácia de dois esquemas de quimioterapia primária com intensificação de doses, epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> *versus* 100 mg/m<sup>2</sup> associada a 5-fluorouracil e ciclofosfamida. A avaliação será baseada na resposta clínica objetiva, na resposta anatomo-patológica da peça cirúrgica e na toxicidade.

## Materiais e métodos

### Descrição do estudo

No período de 1993 a 1996 foi realizado um estudo prospectivo, fase III, multicêntrico, aberto, aleatório e comparativo entre dois grupos paralelos de pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado, estádio IIIA, submetidas a quimioterapia primária. O Grupo A recebeu quatro ciclos de quimioterapia com epirubicina em doses convencionais e o Grupo B epirubicina em altas doses, ambos em associação ao 5-FU e ciclofosfamida (FEC 50 e FEC 100). Posteriormente foram submetidas a tratamento cirúrgico. As pacientes foram tratadas nos Serviços de Ginecologia e Oncologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Fi-

Iho - UFRJ, Centro de Pesquisas em Oncologia de Santa Catarina (CEPON), Centro Oncológico de Colima - México e Hospital Central 20 de Novembro - Cidade do México.

Depois de fornecerem consentimento informado, por escrito, de acordo com protocolo submetido às comissões de ética das instituições, foram incluídas pacientes que satisfizeram aos seguintes critérios:

1. diagnóstico cito/histopatológico de carcinoma ductal de mama
2. idade menor que 65 anos
3. nenhum tratamento prévio
4. estado geral, segundo avaliação Escala de Zubrod - ECOG 0,1 ou 2
5. tumor de mama estádio IIIA e maior que 5 cm (T3, N0-2,M0)
6. sem evidências clínicas, laboratoriais e por imagem de metástases a distância
7. ausência de alterações hematológicas, renais e hepáticas avaliadas pelos valores basais de hemoglobina  $> 10\text{ g/dl}$ , leucócitos  $> 4.000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ , creatinina  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  e bilirrubina  $< 1,2 \text{ mg/dl}$
8. ausência de cardiopatia e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) maior que 50%
9. capacidade social e intelectual de seguir protocolo de tratamento

Todas as pacientes foram submetidas à avaliação clínica, laboratorial e por imagens. Foram informadas das etapas do tratamento e de seus efeitos colaterais. A avaliação inicial foi:

1. História clínica: avaliação do índice de Zubrod (ECOG)
2. Exame físico
3. Exames laboratoriais: hemograma, provas de função hepática e renal e E.A.S.

4. Inventário radiológico: mamografia, RX de tórax e esqueleto quando houver lesões suspeitas pela cintilografia óssea

5. Cintilografia óssea

6. Ultra-sonografia abdominal

7. Avaliação cardiológica: Eletrocardiograma, Fração de ejeção ventricular esquerda pela ecografia

Após a avaliação inicial e preenchimento dos critérios de inclusão, as pacientes foram inseridas, aleatoriamente, por ordem de chegada, em um dos dois grupos do estudo, A e B.

Esquemas de tratamento quimioterápico:

**Grupo A**

5-fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1
epirubicina	50 mg/m <sup>2</sup> dia 1
ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1

**Grupo B**

5-fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1
epirubicina	100 mg/m <sup>2</sup> dia 1
ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> dia 1

O tratamento quimioterápico foi administrado em nível ambulatorial por um corpo de enfermagem treinado e sob supervisão médica permanente. As medicações foram infundidas em veias periféricas. As doses foram individualizadas e calculadas de acordo com a área de superfície corporal em m<sup>2</sup>.

Os regimes foram repetidos a cada três semanas, por quatro ciclos. Antes de cada novo ciclo foi feita uma avaliação da resposta clínica objetiva e laboratorial.

A avaliação da resposta clínica objetiva foi feita através da multiplicação dos dois maiores diâmetros do tumor, calculando-se a área tumoral. Classificou-se a resposta clínica em completa, parcial, estável ou progressão, de acordo com a OMS<sup>(29)</sup>.

A toxicidade das drogas quimioterápicas pode determinar alterações temporárias que necessitem de redução da dose ou adiamento da aplicação até a normalização

dos índices laboratoriais e/ou clínicos. Utilizou-se, como critério de avaliação da toxicidade, a tabela de toxicidade do NIH (*National Institutes of Health - USA*). No grau de toxicidade 0 ou 1 foi administrada a dose prevista. No grau 2 foi reduzida a dose em 50% e nos graus 3 e 4 o ciclo foi adiado até normalização clínica e laboratorial. Em caso de persistência da toxicidade por mais de 15 dias, o paciente era excluído do estudo.

Três semanas após o quarto ciclo de quimioterapia foi feita a última avaliação da resposta clínica e laboratorial. Repetiu-se a avaliação cardiológica.

As pacientes foram encaminhadas para tratamento cirúrgico.

O Serviço de Anatomia Patológica verificou, nas peças cirúrgicas, o tamanho do tumor residual e número de linfonodos comprometidos pela neoplasia.

### **Descrição do grupo**

O grupo de estudo foi composto de 60 pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado operável, estádio IIIA (T3,N0-2,M0), com tempo de evolução da doença de dois a 60 meses, sendo uma média de 13 meses.

A faixa etária do grupo variou entre 27 e 65 anos, com uma média de 48,1 anos. Quanto ao padrão menstrual, 34 (57%) estavam na pré-menopausa e 26 na pós-menopausa (43%).

O tamanho tumoral variou de 5 a 18 cm em seu maior diâmetro, tendo uma média de 8 cm. A área tumoral variou de 17,5 a 231 cm<sup>2</sup>, tendo em média 63,2 cm<sup>2</sup>.

O inventário de metástases foi negativo em todas as pacientes. Segundo o estadiamento TNM, 3 (5%) pacientes foram classificadas em T3N0M0, 22 (37%) em T3N1M0 e 35 (58%) em T3N2M0.

A avaliação clínica inicial evidenciou todas as pacientes em bom estado geral e atividade normal (ECOG 0). A avaliação cardiológica demonstrou ausência de cardiopatias e a fração de ejeção ventricular esquerda va-

riou de 56 a 84% com uma média de 60%. Os índices hematológicos iniciais foram normais. A hemoglobina inicial média foi de 13,7 g/dL, variando de 10,1 a 16,8 g/dL. A contagem de leucócitos média foi 6.500 / mm<sup>3</sup>, variando de 4.500 a 9.800/ mm<sup>3</sup> e a de plaquetas média foi 261.000 / mm<sup>3</sup>, variando de 139.000 a 437.000 / mm<sup>3</sup>.

A avaliação das funções renal e hepática foi feita pela dosagem sorológica de uréia, creatinina, transaminase oxalacética (TGO) e pesquisa de elementos anormais e sedimentos na urina. A uréia média inicial foi 19,3 mg/dL, a creatinina média foi 0,8 mg/dL, a TGO foi 25,8 U/L e os EAS foram normais.

### **Análise estatística**

A análise estatística baseou-se nos seguintes testes<sup>(23)</sup>:

- O teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney foram utilizados na comparação de médias entre os dois grupos.
- O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher; quando o teste do qui-quadrado não pôde ser avaliado, foram aplicados nas comparações de proporções.

O critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

### **Resultados**

As 60 pacientes incluídas neste estudo clínico cumpriram os quatro ciclos de quimioterapia primária dentro do período estabelecido. Não houve evasões.

O estado geral, avaliado pela escala de Zubrod (ECOG), manteve-se durante o tratamento em níveis satisfatórios. No Grupo A (FEC 50), em 25 casos (84%), os índices pré-terapêuticos não se alteraram durante a quimioterapia e em cinco casos (16%) passaram a ECOG 1. No Grupo B (FEC 100), houve alteração em 17 pacientes (57%), sendo que 13 (43%) para ECOG 1 e 4 (14%) para ECOG 2.

A variação ponderal, durante a terapêutica, ocorreu em 46 pacientes (76%), sendo que em 25 (41%) houve ganho de peso e em 21 (35%) perda. No Grupo A, houve ganho de peso em nove casos (30%), perda em 11

(36%) e estável em 10 (34%). No Grupo B, ganharam peso 16 pacientes (53%), perderam peso 10 (34%) e 4 (13%) ficaram estáveis.

Foram administrados 240 ciclos de quimioterapia primária. Não houve adiamentos. Houve redução da dose por toxicidade clínica ou laboratorial em 34 ciclos (14%) de 16 pacientes. No Grupo A não houve redução de doses. No Grupo B houve redução da dose por um ciclo em três pacientes (10%), dois ciclos em oito (27%) e por três ciclos em cinco (17%).

Avaliavam-se, em cada ciclo quimioterápico, os níveis de hemoglobina, plaquetas e leucócitos. Também foram avaliadas a uréia, creatinina e transaminase glutamil-oxaloacética inicial e após o 4º ciclo.

Os níveis basais de hemoglobina caíram após o primeiro ciclo. No Grupo A a média variou de 13,6 a 12,2 g/dl. No Grupo B de 13,9 a 11,9 g/dl (p=0,25).

Os níveis de leucócitos diminuíram durante a quimioterapia primária. No Grupo A a média variou de 6.100/mm<sup>3</sup> a 4.300/mm<sup>3</sup> do 1º ao 4º ciclo. No Grupo B de 6.800/mm<sup>3</sup> a 3.700/mm<sup>3</sup> do 1º ao 4º ciclo (p=0,05\*).

A média de plaquetas variou de 261.450 a 131.066/mm<sup>3</sup>, sendo que no Grupo A de

272.000 a 136.800/mm<sup>3</sup> e no Grupo B de 250.900 a 125.300/mm<sup>3</sup> (p=0,03\*).

Os níveis médios de uréia e TGO variaram do 1º ao 4º ciclo, no Grupo A, de 19,7 a 28,4 mg/dl e 27,1 a 30,5 U/l, respectivamente. No Grupo B a uréia variou de 19,1 a 25,3 mg/dl e TGO de 24,6 a 29,3 mg/dl (p=0,4 e p=0,16). A creatinina manteve níveis médios de 0,8 mg/dl em ambos os grupos durante os quatro ciclos (p=0,23).

Os resultados dos valores das médias dos índices hematológicos estudados durante os quatro ciclos de quimioterapia, nos dois grupos, estão demonstrados conforme a Tabela 1.

Na avaliação cardiológica pós-quimioterapia as médias de FEVE foram 57,9% no Grupo A e 52,2% no Grupo B (p=0,005\*). Houve redução em 90% dos casos, sendo em 80% do Grupo A e em 100% do Grupo B. A FEVE diminuiu abaixo de 50% em oito casos (13%), sendo dois (6%) no Grupo A e 6 (20%) no Grupo B. Houve 22 alterações inespecíficas do eletrocardiograma, nove (30%) no Grupo A e 13 (43%) no Grupo B, tais como: alterações da repolarização ventricular, taquicardia e extra-sístoles ventriculares (Tabela 2). As alterações da FEVE e ECG não tiveram manifestações clínicas.

Tabela 1 - Resultados médios da hemoglobina, leucócitos e plaquetas nos dois grupos

Valores médios	FEC 50 média	DP	FEC 100 média	DP	p
Hemoglobina	12,8	*1,04)	12,8	(1,09)	0,25
Leucócitos	5.100	(0,65)	4.800	(1,30)	0,05*
Plaquetas	181.070	(21.900)	175.000	(22.000)	0,03*

DP - Desvio-padrão

\*Significativo

Tabela 2 - Avaliação cardiológica, pós-quimioterapia, nos dois grupos

Grupo	FEVE média	DP	Redução	FEVE < 50%	Alteração ECG
A	57,9% (6,6)		24 (80%)	2 (6%)	9 (30%)
B	52,2% (4,6)		30 (100%)	6 (20%)	13 (43%)

p = 0,005\*

Todas as pacientes foram submetidas a mastectomia radical após os quatro ciclos de quimioterapia primária, preferencialmente nos 30 dias seguintes ao quarto ciclo. As pacientes evoluíram bem no pós-operatório e o tempo de internação variou de dois a seis dias, sendo uma média de 3,9 dias no Grupo A e quatro dias no Grupo B.

Alterações digestivas (náuseas, vômitos, mucosite e diarréia) e alopecia foram freqüentes. Náuseas e vômitos ocorreram em 68,7% dos ciclos. No Grupo A houve 35 (29%) casos leves, 44 (36,6%) moderados e dois (1,6%) acentuados. No Grupo B 28 (23,3%) leves, 42 (35%) moderados e 14 (11,6%) acentuados ( $p=0,02^*$ ). Mucosite ocorreu em 19 (15,8%) ciclos, sendo 17 (14,1%) leves e dois (1,6%) moderados. No Grupo A houve cinco (4,1%) casos de mucosite leve. No Grupo B ocorreram 12 (10%) casos de mucosite leve e dois (1,6%) moderadas ( $p=0,04^*$ ). Diarréia foi observada em sete ciclos, sempre na forma leve, sendo três no Grupo A e quatro no Grupo B.

No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta clínica completa, 24 (80%) de resposta parcial e dois (7%) de doença estável (Figura 1). No Grupo B ocorreram oito (27%) casos de resposta completa, 21 (70%) de resposta parcial e 1 (3%) de doença estável (Figura 2). Em ambos os grupos não houve progressão de doença ( $p=0,39$ ).

No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta patológica completa, 12 (40%) de tumor residual microscópico e 14 (47%) de tumor macroscópico. No Grupo B ocorreram 10 (33%) casos de resposta anatopatológica completa, sete (23%) de tumor residual microscópico e 13 (44%) de tumor macroscópico (Figuras 3 e 4) ( $p=0,14$ ).

O tamanho tumoral variou, no Grupo A, de 0 a 8 cm, com uma média de 3,3 cm. A área tumoral média foi de  $13,3 \text{ cm}^2$  e o número médio de linfonodos 3,4. No Grupo B o tamanho tumoral foi de 0 a 5 cm, com uma média de 2,2 cm ( $p=0,02^*$ ). A área tumoral média foi  $7,8 \text{ cm}^2$  ( $p=0,04^*$ ) e o número médio de linfonodos 1,2 ( $p=0,01^*$ ) (Tabela 3).

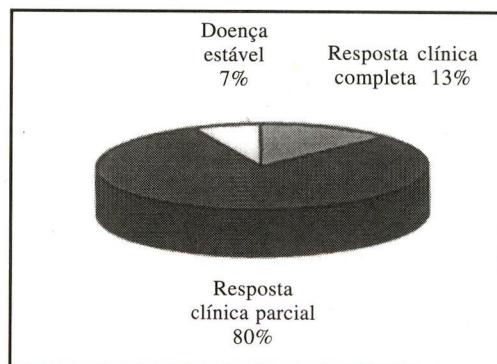


Figura 1 - Resposta clínica objetiva - FEC 50

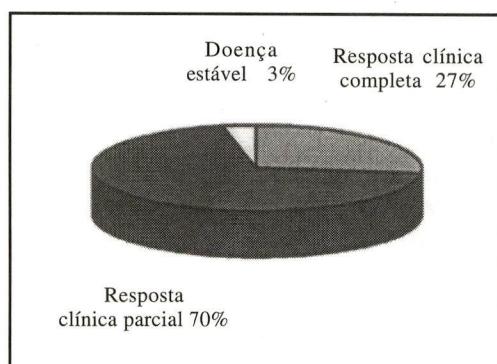


Figura 2 - Resposta clínica objetiva - FEC 100

17

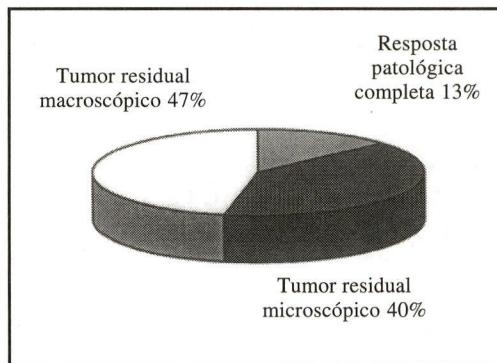


Figura 3 - Resposta anatomopatológica - FEC 50.

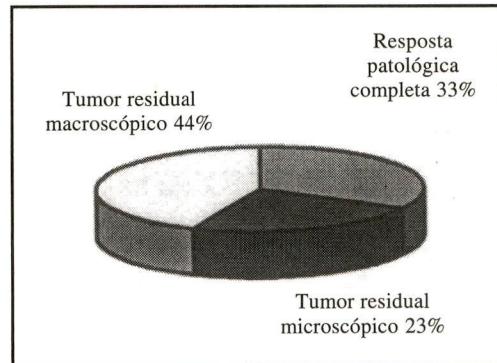


Figura 4 - Resposta anatomopatológica - FEC 100.

A resposta clínica objetiva nem sempre correspondeu a uma resposta anatomo-patológica equivalente. Houve correlação correta em 52 casos (86%). No Grupo A houve equivalência em dois casos de resposta completa e 24 de resposta parcial. Ocorreram diferenças em duas respostas completas e duas parciais. No Grupo B houve correlação adequada em sete respostas completas e 19 parciais. Ocorreram diferenças em três parciais e uma completa (Tabela 4).

### Discussão

As pacientes incluídas em nosso estudo sabiam que eram portadoras de câncer de mama localmente avançado e que apresentavam alto risco de desenvolver doença sistêmica. Discussões francas e suporte emocional permitiram que as 60 pacientes mantivessem-se motivadas e cumprissem o tratamento clínico e cirúrgico. Em nosso grupo de estudo não houve evasões e todas completaram o tratamento programado.

Young et alii<sup>(35)</sup> relataram que menos de 10% das pacientes apresentaram alteração significativa do índice de Zubrod como resultado da administração de FEC. Este fato permitiu que a maioria das mulheres continuasse suas atividades domésticas e laborativas nor-

mais. Marschner et alii<sup>(24)</sup> verificaram, em estudo comparativo de FEC doses convencionais *versus* altas doses, que no grupo FEC 50 o índice de Zubrod permaneceu estável em 71% dos casos, piorou em 11% e melhorou em 18%. No grupo FEC 100, permaneceu estável em 56%, piorou em 24% e melhorou em 20%. Não houve diferença estatística significativa nos grupos.

Em nosso estudo houve alteração do índice em 22 pacientes (36%), sendo que cinco (8%) no Grupo A e 17 (28%) no Grupo B. As mudanças foram leves, 18 ECOG 1 (cinco no Grupo A e 13 no Grupo B) e 4 ECOG 2 (quatro no Grupo B), não havendo alterações significativas como ECOG 3 e 4. A maioria, 38 pacientes (64%), manteve seu estado geral inicial inalterado (ECOG 0). Esses dados sugerem que as pacientes toleraram bem o tratamento e continuaram suas atividades habituais.

A mielossupressão induzida por esquemas citotóxicos com epirubicina consiste basicamente de leucopenia, que é relacionada a dose e reversível. Anemia e trombocitopenia são raras. Ganzina<sup>(13)</sup> demonstrou a recuperação do nadir em aproximadamente 21 dias. Estudos com doses de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>

Tabela 3 - Resposta anatomo-patológica do tamanho e área tumoral nos dois grupos

Resposta anatomo-patológica	Grupos		A		B		p
			DP		DP		
Área tumoral média		13,3 cm <sup>2</sup>	(13,5)	7,8 cm <sup>2</sup>	(7,3)	0,04*	
Tamanho tumoral médio		3,3 cm	(1,9)	2,2 cm	(1,7)	0,02*	
Número de linfonodos		3,4	(3,7)	1,2	(1,5)	0,01*	

DP - Desvio-padrão

p - Nível de significância

\* - Significativo

Tabela 4 - Correlação resposta clínica e resposta anatomo-patológica nos dois grupos

Resposta anatomo-patológica	Resposta clínica		Completa		Parcial	
	Grupos	A	B	A	B	
Completa		2	7	2	1	
Parcial		2	3	24	19	

evidenciaram níveis de nadir médio, no 10º ao 14º dia, de 3.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> e 200.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. A redução da dose de quimioterapia foi necessária em 8,8% dos casos e apenas 3% das pacientes apresentaram leucopenia moderada e severa (graus 3 e 4).

Marschner et alii<sup>(24)</sup> realizaram um estudo prospectivo de 300 pacientes portadoras de câncer de mama metastático, comparando FEC 50 *versus* FEC 100. Encontraram um grau de toxicidade hematológica maior no grupo de alta dose. A maioria das pacientes recuperou os níveis hematológicos após 21 dias. Houve 36 episódios de leucopenia febril, sendo 26 no grupo de alta dose e 10 no grupo de dose convencional. Apenas quatro pacientes necessitaram de hemotransfusão.

Foram avaliados, em cada ciclo de quimioterapia, os níveis de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas. No Grupo A, os valores médios foram hemoglobina 12,8 g/dl, leucócitos 5.100 /mm<sup>3</sup>, neutrófilos 57,6% e plaquetas 181.070/mm<sup>3</sup>. No Grupo B, foram hemoglobina 12,8 g/dl, leucócitos 4.800/mm<sup>3</sup> e plaquetas 175.000/mm<sup>3</sup>.

A avaliação em cada ciclo evidenciou uma diminuição progressiva dos valores hematológicos médios. No Grupo A, a hemoglobina variou do 1º para o 4º ciclo de 13,6 para 12,2 g/dl, leucócitos de 6.100 para 4.300/mm<sup>3</sup> e plaquetas de 272.000 para 136.800/mm<sup>3</sup>. No Grupo B, a hemoglobina passou de 13,9 para 11,9 g/dl, leucócitos de 6.800 para 3.700/mm<sup>3</sup> e plaquetas de 250.000 para 125.000/mm<sup>3</sup>.

No Grupo A os índices hematológicos mantiveram-se em níveis satisfatórios e não houve necessidade de redução ou adiamento das doses de quimioterápicos. O Grupo B apresentou maior grau de mielossupressão, havendo redução das doses em 34 ciclos (28%) de 16 pacientes (53%). Neste Grupo a toxicidade hematológica foi leve para moderada (graus 1 e 2), não havendo casos de forma severa (graus 3 e 4), e a contagem média de leucócitos foi 4.800/mm<sup>3</sup>. Não houve necessidade de hemotransfusão, assim como não foram diagnosticados casos de infecções oportunistas.

Apesar do Grupo B manifestar mielossupressão mais acentuada e freqüente que o Grupo A, os índices médios mantiveram-se em níveis toleráveis, as alterações foram temporárias, reversíveis e não levaram a situações clínicas de risco de vida.

A maioria dos pacientes submetidos à quimioterapia com epirubicina apresenta náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas, que podem, porém ser minimizadas pela associação de antieméticos. Ganzina et alii<sup>(13)</sup> verificaram que 53% dos pacientes tratados com diferentes doses de FEC (máximo 100 mg/m<sup>2</sup>) apresentaram náuseas e vômitos, sendo que em apenas 7% houve toxicidade severa. Aproximadamente 11% apresentaram mucosite graus 3 e 4, em somente 1,3%. Não houve diferença estatística significativa nas diferentes doses.

Em nosso estudo as alterações digestivas foram freqüentes. Náuseas e vômitos ocorreram em 68,7% dos ciclos. No Grupo A houve 79 ciclos (66%) com náuseas e vômitos leves ou moderados (graus 1 e 2) e apenas dois (1,6%) severos que determinaram redução na dose. No Grupo B houve 84 ciclos com episódios eméticos, sendo 70 (58%) nas formas leves e moderadas e 14 severas (11,6%), que levaram à redução da dose no ciclo seguinte. Os dados demonstraram um número equivalente de episódios de emese nos dois grupos, porém no Grupo B houve um maior percentual de formas severas.

A mucosite manifestou-se em 19 ciclos, sendo que no Grupo A houve cinco (4,1%) casos de mucosite leve e no Grupo B ocorreram 12 (10%) formas leves e duas (1,6%) moderadas. Encontramos um maior número de mucosites, assim como maior intensidade, no grupo de altas doses.

A diarréia foi a manifestação digestiva menos freqüente, ocorrendo depois de apenas seis ciclos e sempre de forma leve.

Vários agentes quimioterápicos estão relacionados com a cardiototoxicidade. As manifestações clínicas variam desde efeitos agudos e reversíveis até miocardiopatia crônica. Os agentes mais comumente associados

são os antracíclicos, principalmente a doxorubicina e a epirubicina. O principal fator de risco para amioardiopatia induzida pelos antracíclicos é a dose cumulativa. Estudos estabeleceram como dose limite de segurança para doxorubicina e epirubicina, 550 mg/m<sup>2</sup> e 1.000 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

A cardiototoxicidade pode ocorrer em doses cumulativas baixas, particularmente, em pacientes previamente tratadas com outras antraciclinas, irradiadas no mediastino ou portadoras de cardiopatia.

Nielsen et alii<sup>(30)</sup> verificaram, em um estudo prospectivo de dose cumulativa de epirubicina e cardiotoxicidade, que em níveis abaixo de 500 mg/m<sup>2</sup> não houve anormalidades cardíacas, houve 2% delas entre 500 e 1.000 mg/m<sup>2</sup> e 35% acima de 1.000 mg/m<sup>2</sup>. Minow et alii<sup>(26)</sup> constataram uma incidência de cardiotoxicidade de 8 a 10% em doses cumulativas de epirubicina de 800 a 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

A fração de ejeção ventricular esquerda tem se mostrado um bom método preditivo da função cardíaca pela sua sensibilidade, praticidade e baixo custo. A dose limite inferior de segurança é 50%. Allen et alii<sup>(1)</sup> demonstraram que reduções nos níveis basais maiores que 20% estão associadas com maior risco de insuficiência cardíaca e devem determinar suspensão do tratamento citotóxico.

Homesley et alii<sup>(15)</sup> avaliaram a fração de ejeção ventricular esquerda em pacientes usuárias de epirubicina e verificaram que em doses cumulativas abaixo de 500 mg/m<sup>2</sup> não houve reduções em seus níveis. Em doses acima de 500 mg/m<sup>2</sup> houve redução de 10% na FEVE em 9% dos pacientes. Valores abaixo de 50% e associados com insuficiência cardíaca só foram encontrados em doses cumulativas maiores que 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

O *Italian Multicentre Breast Study With Epirubicin*<sup>(19)</sup> verificou alterações eletrocardiográficas em 12% das pacientes usuárias de epirubicina. A maioria das anormalidades foram taquicardia sinusal e mudanças no segmento ST.

A FEVE média pré-quimioterapia foi 66,2% e 65,9%, nos grupos A e B, respectivamente.

Houve redução nos níveis de FEVE em 90% dos casos, sendo 80% no Grupo A e 100% no Grupo B. As médias pós-quimioterapia foram 57,9% (Grupo A) e 52,2% (Grupo B). Em apenas oito casos (13%) a FEVE esteve abaixo do normal, sendo dois (6%) no Grupo A e seis (20%) no Grupo B. Nas outras pacientes as reduções de FEVE foram menores que 20%.

Comparando os achados iniciais e os pós-quimioterapia, houve alterações inespecíficas ECG de 22 pacientes, sendo 9 (30%) no Grupo A e 13 (43%) no Grupo B. As mais freqüentes foram alterações da repolarização ventricular, taquicardia e extra-sístoles.

A toxicidade cardíaca, em nosso estudo, foi comparável à publicada previamente na literatura. As alterações da FEVE e ECG foram mais freqüentes e intensas no Grupo B, porém não tiveram manifestações clínicas e não determinaram interrupção no tratamento.

A resposta à quimioterapia primária é um importante fator prognóstico nas taxas de intervalo livre de doença e sobrevida global em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado<sup>(23)</sup>. Buzdar et alii<sup>(6)</sup> verificaram nas pacientes que alcançaram resposta completa ou parcial um prognóstico melhor que o das com resposta menor ou progressão de doença. Nos casos em que a axila tornou-se, histopatologicamente, negativa para neoplasia, houve melhor prognóstico, e a sobrevida foi comparável ao estádio I. O maior número de linfonodos comprometidos aumentou o risco de recidiva.

Bonadonna et alii<sup>(4)</sup> desenvolveram estudos com quimioterapia primária em câncer de mama e verificaram, nas pacientes que alcançaram resposta patológica completa, uma taxa de sobrevida global, em cinco anos, de 88%. Nos casos de resposta parcial, a taxa foi 63% e nas respostas menores (estável e progressão), 34%.

Vários esquemas terapêuticos têm sido tentados, com diferentes agentes citotóxicos, em pacientes com CMLA. Os protocolos, geralmente usando antracíclicos, apresentam taxas de resposta objetiva de 60 a 90% e

sobrevida global média, em cinco anos, de 38%<sup>(6, 8)</sup>. Morrow et alii<sup>(27)</sup> verificaram resposta objetiva em 77% dos casos. Jacquillat et alii<sup>(20)</sup> em 71%, sendo resposta completa (RC) em 30% e resposta parcial (RP) em 41% ( $p < 0,005$ ). Calais et alii<sup>(7)</sup> encontraram resposta objetiva em 60,8% sendo RC em 20,2% e RP em 40,6%. Valagussa et alii<sup>(33)</sup> obtiveram resposta total em 62%, sendo completa em 7% e parcial em 55%. A sobrevida global também foi influenciada pela associação de quimioterapia primária. Shanta et alii<sup>(32)</sup> verificaram no grupo tratado com quimioterapia pré-operatória uma sobrevida global em cinco anos de 60,6% e no grupo não tratado, 47,5%. Resultados semelhantes foram publicados por Hortobagyi<sup>(16)</sup> e Bonadonna<sup>(4)</sup>.

A redução tumoral, avaliada pela resposta anatomo-patológica, é um fator prognóstico mais importante que a resposta clínica. Bonadonna et alii<sup>(4)</sup> verificaram que quando não há evidência de tumor no sítio primário ao exame histopatológico, o prognóstico é excelente, principalmente se os linfonodos axilares também forem negativos. Feldman et alii<sup>(9)</sup> observaram, em um grupo de pacientes sem doença residual na peça cirúrgica, um intervalo livre de doença (ILD) significativamente maior que no grupo com doença residual. O grupo sem doença residual teve um ILD de 61 meses, enquanto o outro grupo teve uma média de 22 meses.

McCready et alii<sup>(25)</sup> demonstraram que a presença e o número de linfonodos metastáticos é um dos mais importantes fatores prognósticos associados com sobrevida e o ILD após quimioterapia primária para CMLA. Fisher et alii<sup>(10)</sup> verificaram, em casos de CMLA tratados exclusivamente com cirurgia, uma média de 12% das pacientes com linfonodos negativos. Fracchia et alii<sup>(11)</sup> encontraram, em 25% das pacientes tratadas com quimioterapia pré-operatória, ausência de metástases em linfonodos axilares.

A ausência de comprometimento linfonodal esteve significativamente associada com a resposta clínica e anatomo-patológica. Isto sugere que a redução de metástases em linfonodos axilares acompanha a redução do tumor primário e que o prognóstico dos casos de CMLA de-

pende mais da quantidade de tumor residual após a quimioterapia primária do que do tamanho inicial do tumor<sup>(6, 23)</sup>.

Avaliou-se em cada ciclo o tamanho e a área tumoral. Classificou-se a resposta ao tratamento de acordo com as normas da OMS em completa, parcial, doença estável e progressão da doença. No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta clínica completa, 24 (80%) de resposta parcial e dois (7%) de doença estável. No Grupo B ocorreram oito (26%) casos de resposta completa, 21 (70%) respostas parciais e um (4%) doença estável. A resposta clínica objetiva (RC + RP) nos Grupos A e B foi 93% e 96%, respectivamente. Os resultados foram similares, porém no Grupo B, que fez uso de altas doses, houve um percentual maior de respostas clínicas completas.

As peças cirúrgicas foram encaminhadas para avaliação anatomo-patológica e verificou-se a doença residual no sítio primário e nos linfonodos axilares. No Grupo A houve quatro (13%) casos de resposta patológica completa, 12 (40%) de tumor residual microscópico e 14 (27%) de tumor macroscópico. No Grupo B ocorreram 10 (33%) casos de resposta patológica completa, sete (23%) de tumor residual microscópico e 13 (44%) de tumor macroscópico.

O tamanho e a área tumoral média no Grupo A foi 3,3 cm e 13,3 cm<sup>2</sup>, respectivamente. No Grupo B foi 2,2 cm e 7,8 cm<sup>2</sup>. O número médio de linfonodos comprometidos foi 3,4 no Grupo A e 1,2 no Grupo B.

Esses achados confirmam a impressão clínica de maior resposta tumoral ao esquema quimioterápico com intensificação de dose.

O exame físico, isoladamente, revela-se pouco confiável no acompanhamento e avaliação da resposta tumoral aos agentes citotóxicos. A ausência de massa palpável após a quimioterapia não é evidência confiável de ausência de doença, assim como o que se palpa muitas vezes não é mais o tumor, mas, sim, uma área de fibrose. Feldman et alii<sup>(9)</sup> encontraram uma correlação pobre entre a resposta clínica e a anatomo-patológica, onde apenas 50%

dos pacientes com resposta clínica completa eram livres da doença sob critério histopatológico. Freitas Jr. et alii<sup>(12)</sup> determinaram a acurácia do exame clínico em 86% com sensibilidade de 93% e especificidade de 29%.

Moskovic et alii<sup>(28)</sup> compararam a mamografia ao exame clínico como método de avaliação da resposta tumoral à quimioterapia primária. Verificaram uma correlação adequada em 79% dos casos e constataram persistência de microcalcificações e densidade mamária como principais obstáculos à avaliação. Gilles et alii<sup>(14)</sup> empregaram a ressonância nuclear magnética como método de avaliação da resposta tumoral à terapia primária. Os resultados iniciais foram encorajadores e demonstraram boa correlação entre imagem e resposta histopatológica.

Em nosso estudo, avaliamos a resposta clínica e a anatomo-patológica sem o auxílio de métodos de imagem. Houve correlação correta em 52 casos (86%). No Grupo A houve equivalência em dois casos de resposta completa e 24 de resposta parcial. Ocorreram diferenças em duas respostas completas e duas parciais. No Grupo B houve correlação adequada em sete respostas completas e 19 parciais. Ocorreram diferenças em três parciais e uma completa. Os resultados foram coerentes com a literatura e não houve diferença significativa nos dois grupos. Os cinco casos falsos-negativos e os três falsos-positivos recomendam a verificação histopatológica rotineira do sítio primário do tumor.

Desde que a quimioterapia primária foi introduzida no tratamento do câncer de mama localmente avançado, houve um inegável benefício nos resultados clínicos e um importante passo na direção de cirurgias menos mutilantes. A perspectiva de preservação da integridade de seu corpo é o principal fator motivador, entre as mulheres, para campanhas educativas de prevenção e diagnóstico precoce do câncer de mama.

Novas modalidades terapêuticas como quimioterapia primária e seqüencial com intensificação de doses têm determinado modificações nos resultados clínicos e, consequentemente, na terapêutica cirúrgica. A reinfu-

são de células hematopoiéticas primordiais autólogas coletadas da medula óssea, sangue periférico ou ambos possibilita a elevação das doses de agentes citotóxicos até níveis de doses limites de toxicidade não hematológica e permitem doses máximas de transplante, o que abre uma grande perspectiva de cura para nossas pacientes.

## Referências Bibliográficas

1. Allen, A. - The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol*, 19: 529-42, 1992.
2. American Cancer Society - Cancer facts and figures - 1996. Atlanta, American Cancer Society, 1996.
3. Bland, K.I. (ed) - Management strategies for the care of advanced primary and metastatic breast cancer. W. B. Saunders Company. *Surg Oncol Clin North Am.*, Vol 4, No. 4, October 1995.
4. Bonadonna, G.; Valagussa, P.; Brambilla, C. et alii - Response to primary chemotherapy increases rates of breast preservation and correlates with prognosis (abstract 230). *Proc. Am Soc Clin Oncol*, 13:107, 1994.
5. Brasil - Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Pro-Onco. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Pro-Onco, 1996, 13 p.
6. Buzdar, A.U.; Marsha, D.M.; Hortobagyi, G.N. et alii - Is chemotherapy effective in reducing the local failure rate in patients with operable breast cancer ? *Cancer*, 65: 394-9, 1990.
7. Calais, G.; Berger, C.; Descamps, P.; Chavet, S. et alii. - Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy , surgery and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3cm. *Cancer*, 74(4): 1283-8, 1994.
8. Carter, S.K. - Principles of cancer therapy. New York: McGraw-Hill Book, 1982.
9. Feldman, L.D.; Hortobagyi, G.N.; Buzdar, A.U.; Frederick, A. et alii. - Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*, 46: 2578-81, 1986.

10. Fisher, B. - The evolution of paradigms for the management of breast cancer. A personal perspective. *Cancer Res*, 52: 2371, 1992.
11. Fracchia, A.A.; Evans, J.F.; Einsenberg, B.L. - Stage III carcinoma of the breast. A detailed analysis. *Ann Surg*, 192: 705-10, 1980.
12. Freitas Jr., R.; Paulinelli, R.; Queiroz, G.; Jorge, E.A.; Ribeiro, L.F. et alii. - Avaliação da resposta do câncer de mama localmente avançado em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. *Rev Bras Mastol*, 6(3): 119-25, 1996.
13. Ganzina, F.; Di Pietro, N.; Magni, O. - Clinical toxicity of 4-epi-doxorubicin (epirubicin). *Tumori*, 71: 233-40, 1985.
14. Gilles, R.; Guinebretière, J.M.; Toussaint, C.; Spielman, M. et alii. - Locally advanced breast cancer contrat enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*, 191(3): 633-8, 1994.
15. Homesley, H.D.; Harry, D.S.; Hoogstraten, B.; Franklin, E.W. - Randomized comparison of cisplatin plus epirubicin or doxorubicin for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 15: 129-34, 1992.
16. Hortobagyi, G.N. - Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer*, 66: 1387-91, 1990.
17. Hortobagyi, G.N. - Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer*, 74(Suppl. 1): 416-23, 1994.
18. Hryniuk, W.M.; Bush, H. - The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2: 1281-7, 1984.
19. Italian Multicentre Breast Study With Epirubicin. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v. fluorouracil, doxorubicin and cy-clophosphamide in advanced breast cancer: Italian multicentre trial. *J Clin Oncol*, 6: 976-82, 1988.
20. Jacquillat, C.; Weil, M.; Auclerc, G. et alii. - Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancer. A study of 205 patients, In SALMON, S.E. (ed) *Adjuvant therapy of cancer V*. Orlando, Grune & Stratton, 1987, p 403-409.
21. Koscielny, S.; Tubiana, M.; Le Mg. et alii. - Breast cancers: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*, 49: 709-15, 1984.
22. Magalhães Costa, M.; Novais Dias, E.; Salvador Silva, H. M.; Figueira, A. - *Câncer de mama para ginecologistas*. Rio de Janeiro, Revinter, 1994.
23. Magalhães Costa, M. - Quimioterapia primária em câncer de mama localmente avançado. Tese de Doutorado defendida no IG-UFRJ em maio de 1997.
24. Marschner, N.; Kreienberg, R.; Souchon, U.; Eggeling, R.; Voigtman, K.; Kaplan, E.; Nagel, G. - Evaluation of the importance and relevance of dose intensity using epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: Interim analysis of a prospective randomized trial. *Semin Oncol*, 21(1 Suppl. 1): 10-16, 1994.
25. McCready, D.R.; Hortobagyi, G.N.; Kau, S.W. et alii. - The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg*, 124: 21-5, 1989.
26. Minow, R.A.; Benjamin, R.S.; Gottlieb, J.A. - Adriamycin cardiomyopathy - overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother Rep*, 6: 195-201, 1975.
27. Morrow, M.; Braverman, A.; Thalmo, W. et alii. - Multimodal therapy for locally advanced breast cancer. *Arch. Surg.*, 121: 1291-6, 1986.
28. Moskovic, E.C.; Mansi, J.L.; King, D.M.; Murch, C.R.; Smith, I.E. - Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. *Clin. Radiol.*, 47(5): 339-44, 1985.
29. Murad, A.; Katz, A. - *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.
30. Nielsen, D.; Hansen, O.P. - Dombernowsky. Epirubicin cardiac toxicity in patients with advanced breast cancer. Abstract no. 437. *Ann Oncol* 3(Suppl. 5): 114, 1992.
31. Registro Hospitalar de Câncer: Dados do Hospital do Câncer do INCA: Pro-Onco, 1<sup>a</sup>ed, 1991.

32. Shanta, V.; Krishnamurthi, S. - Preoperative multimodal therapy for locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Clin On-col*, 3(3): 137-40, 1991.
33. Valagussa, P.; Zambetti, M.; Bonadonna, G. - Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 15: 137, 1990.
34. Yeatman, T.J.; Bland, K.I. - Staging of breast cancer. *In: Blank, K.I., Copeland, E.M.(eds). The Breast*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991, p313-30.
35. Young, C.W. - Clinical toxicity of epirubicin. *In: Cuna, G.R. (ed). Advances in Clinical Oncology*. EDIMES -ITALY. 1989.

# Análise da porcentagem da DNA ploidia e de células em fase S, determinada por citometria de fluxo e por outras variáveis prognósticas em carcinomas primários de mama

## *The analysis of DNA ploidy and the percentage of S phase cells determined by flow cytometry and other prognostic variables in primary breast carcinomas*

Edison Mantovani Barbosa<sup>1</sup>

### Resumo

Analisaram-se a DNA ploidia e a porcentagem de células em fase S, determinadas por citometria de fluxo, em biópsias de 69 carcinomas mamários. Outras variáveis prognósticas foram estudadas: 1. clínicas (raça, idade, estado menstrual, estadiamento, tamanho do tumor e a avaliação dos linfonodos axilares); 2. histológicas (comprometimento metastático dos linfonodos axilares, embolização de células neoplásicas em vasos linfáticos e sanguíneos, grau de diferenciação histológica, número de mitoses e necrose tumoral); 3. bioquímicas (receptores de estradiol e progesterona). Cotejaram-se estas variáveis com o estudo da DNA ploidia e porcentagem de fase S.

25

Notou-se haver uma associação significativa entre a DNA diploidia em pacientes com idade acima de 50 anos, tumores de tamanho ou igual a 2,0 cm, receptores de estradiol e receptores de progesterona. Observou-se também uma associação significativa entre a porcentagem de fase S >7,15 e pacientes na pré-menopausa, receptores de estradiol negativo e comprometimento metastático linfonodal. Constatou-se que as pacientes com tumores classificados como DNA aneuplóides, com fase S maior que 7,15, apresentaram metástases mais freqüentes e sobrevida menor que aquelas com tumores DNA diplóides e fase S menor que 7,15.

Sob o ponto de vista do prognóstico pode-se constatar a importância do estudo do DNA, particularmente para o grupo pN0. Verificou-se a viabilidade de esta técnica ser realizada em nossa rotina para o estudo prognóstico do câncer de mama.

**Palavras-chave:** câncer de mama; citometria de fluxo; proliferação celular; conteúdo de DNA; prognóstico.

Trabalho desenvolvido no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer e na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Oncologia.

1 - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (São Paulo - SP).

Resumo da dissertação de mestrado defendida em 1995 na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob orientação da Prof. Dra. Maria Mitze Brentani.

Endereço para correspondência: Edison Mantovani Barbosa - Rua Estados Unidos, 822 - 01427-002 - São Paulo - S.P.

## Abstract

*This study shows the content analysis of DNA ploidy and the percentage of S phase cells determined by flow cytometry and other prognostic variable in 69 specimens of breast carcinomas. A significant association between DNA ploidy and the tumor size, estrogen and progesterone receptors, was noticed. Also another association was identified between the percentage of S phase and menstrual status, estrogen receptors, and axillary node metastases. Tumors classified as DNA aneuploid, with S phase bigger than 7.15 presented more metastasis and smaller survival compared to DNA diploid tumors and S phase lower than 7.15. According to the prognostic point of view, the importance of the DNA study was demonstrated privately for the axillary node negative group.*

**Key words:** *breast cancer; flow cytometry; cell proliferation; DNA content; prognosis*

## Introdução

No Brasil, o câncer de mama representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina em cidades do Sul e Sudeste (Porto Alegre e São Paulo) e a segunda em algumas cidades do Nordeste (Recife e Fortaleza). No Estado de São Paulo este tipo de câncer atingiu um coeficiente de mortalidade de 11,7 por 100.000 mulheres<sup>(1,2)</sup>.

Já há algum tempo, determinados fatores clínico-morfológicos têm sido utilizados como sinalizadores das características evolutivas dos diferentes carcinomas mamários. No entanto, sabe-se hoje que as manifestações clínicas locais do câncer de mama, na realidade, só representam a fase tardia de um longo e silencioso período de proliferação celular, iniciado muitos anos antes de o diagnóstico clínico ser possível.

A partir do final do século passado, determinados parâmetros morfológicos passaram a contribuir como referência básica para a avaliação do prognóstico destas pacientes; entretanto, o alto grau de subjetividade de sua interpretação passou a representar a principal barreira para sua ampla aceitação<sup>(3,4)</sup>. Embora a expressão metastática dos linfonodos axilares continue representando o melhor marcador prognóstico para o câncer de mama, devemos ressaltar que 30% das pacientes com ausência de linfonodos metastáticos (N0) irão apresentar recorrência e morte em 10 anos de seguimento, o que evidencia a deficiência deste fator como marcador isolado<sup>(5)</sup>. Recentemente, os estudos têm se concentrado em alguns indicadores prognósticos biológicos, particularmente aqueles correlacionados com a proliferação celular, como é o caso do estudo da DNA ploidia e da

porcentagem de células em fase S por citometria de fluxo.

A detecção da aneuploidia está diretamente relacionada à ocorrência de perda ou ganho de DNA, resultante de importantes mutações cromossômicas<sup>(6,7)</sup>. Quanto ao estudo da porcentagem de células em fase S, ele representa a expressão da quantificação das células concentradas na fase S do ciclo de reprodução celular, ou seja, corresponde ao momento da replicação do DNA. Este marcador tem sido reconhecido como um importante sinalizador da proliferação celular por inúmeros autores<sup>(8)</sup>.

O principal objetivo deste estudo é realizar a análise da DNA ploidia e da porcentagem de células em fase S determinada por citometria de fluxo, e compará-las a outras variáveis prognósticas clássicas em carcinomas primários de mama de pacientes brasileiras; até o momento, não dispomos de estudo semelhante em nossa literatura.

## Material e métodos

Analisamos os dados clínicos, morfológicos e bioquímicos de 69 pacientes portadoras de câncer de mama primário e estabelecemos suas relações de dependência com a quantificação do DNA. Todas as pacientes eram brancas, do sexo feminino e submeteram-se a tratamento cirúrgico, sendo oito (11,6%) mastectomias do tipo Halsted, 46 (66,6%) mastectomias do tipo Patey e 15 (21,8%) quadrantectomias. Todas as cirurgias foram precedidas de biópsia incisional ou excisional e exame histopatológico de congelação.

A idade da população estudada variou de 32 a 83 anos, sendo que 23 (33,3%) mulheres

estavam na pré-menopausa e 46 (66,6%) na pós-menopausa. Consideramos como pré-menopausadas as pacientes que apresentaram-se amenorréicas há pelo menos um ano da data considerada. Quanto ao estadiamento (TNM-UICC-1989) oito (11,6%) foram classificadas como estádio I, 17 (24,6%) como estádio IIA, 20 (29,0%) como IIB, 17 (24,6%) como IIIA e sete (10,2%) como IIIB.

As pacientes tiveram um seguimento médio de 27 meses e a confirmação da recorrência foi obtida através de exames histopatológicos, radiológicos ou ultra-sonográficos.

## Métodos

As amostras dos tumores foram colhidas no momento do ato cirúrgico e imediatamente dissecadas para remover os focos de tecido gorduroso associados; a seguir realizamos o congelamento e o armazenamento dos fragmentos em nitrogênio líquido.

Utilizamos a coloração de hematoxilina e eosina nos cortes do material fixado, para determinar o tipo histológico dos tumores. Foram considerados para este estudo apenas os tumores ductais infiltrativos (classificação histológica dos tumores mamários - OMS)

Os estudos microscópicos foram realizados por pelo menos dois patologistas, com o objetivo de diminuir a subjetividade da interpretação.

Consideramos a seguinte classificação para o estudo do número de mitoses: escasso, quando foram detectadas até 5 mitoses por 10 campos de grande aumento; moderado, de 5 a 10 mitoses por 10 campos, e abundante quando encontramos mais de 10 mitoses por 10 campos.

Para o estudo do grau de diferenciação histológica utilizamos a classificação de Bloom e Richardson (1957), levando-se em consideração os aspectos morfológicos da formação tubular, alterações nucleares e hiper-cromatismo nuclear.

A análise da embolização vascular e linfática e da presença de necrose foi realizada por simples constatação da sua presença ou ausência à microscopia óptica.

A dosagem bioquímica dos receptores de estradiol e progesterona foi realizada atra-

vés do clássico método do carvão-dextrana (DCC) conforme metodologia descrita previamente por Brentani (1981).

Consideramos positivos os valores de referência para os receptores de estradiol (RE) quando a concentração máxima foi maior ou igual a 10,0 fMol/mg de proteína; e 20,0 fMol/mg de proteína para os receptores de progesterona (RP).

Em todos os ensaios, foram realizados controles de população DNA diplóide com linfócitos obtidos no sangue periférico de doadores humanos considerados clinicamente normais.

No que se refere à análise da DNA ploidia e à porcentagem de células em fase S realizada por citometria de fluxo, empregamos a técnica descrita por Vindelov (1990) e utilizamos apenas material a fresco para este estudo. Para esta análise empregamos o citômetro de fluxo EPICS-Profile II. A análise da ploidia e da fração de células em cada fase do ciclo celular foi realizada utilizando-se o programa de computador Multicycle (Phoenix Flow-Systems) San Diego, Ca. USA.

Consideramos para este estudo o padrão de distribuição de DNA classificado em DNA diplóide e DNA aneuplóide, e como critério de definição do ponto de corte (alta ou baixa) da porcentagem de células em fase S, a mediana dos valores encontrados<sup>(7,15)</sup>.

## Resultados

No que se refere à quantificação do DNA nas células neoplásicas, foram estudadas através da citometria de fluxo uma média de 22.059 células por amostra de tumor, com um coeficiente médio de variação (CV) do pico G1 diplóide de 4,72.

O índice de DNA apresentou uma média de 1,43 (desvio-padrão = 0,39) sendo que 28 (43,1%) dos tumores foram classificados como DNA diplóide e 37 (56,9%) como DNA aneuplóide.

Os resultados referentes à análise da DNA ploidia em relação aos fatores prognósticos estão apresentados na Tabela 1, onde pode-se observar uma relação estatisticamente significativa com a idade, tamanho do tumor, receptores de estradiol e progesterona e fase S.

Tabela 1 - Resultado da análise estatística da DNA ploidia em relação aos fatores analisados.

Fatores analisados	DNA Ploidia		$\chi^2$	p
	DNA Diploide	DNA Aneuplóide		
Idade			4,94	0,033
≤ 50	8 (28,6)	22 (59,5)		
> 50	20 (71,4)	15 (40,5)		
Tamanho			7,26	0,026
≤ 2,0	9 (32,1)	4 (10,8)		
> 2,0 £ 5,0	16 (57,2)	23 (62,2)		
> 5,0	3 (10,7)	10 (27,0)		
Estado menstrual			0,08	0,782
pré-menop.	8 (28,6)	11 (29,7)		
pós-menop.	20 (71,4)	26 (70,3)		
Recep. de estradiol				
≤ 10	5 (17,9)	21 (56,8)		
> 10	23 (82,1)	16 (43,2)		
Recep. de progest.			6,83	< 0,01
≤ 20	9 (32,1)	25 (67,6)		
> 20	19 (67,9)	12 (32,4)		
Comp. metas. axilar			0,15	0,703
pN(-)	14 (50,0)	19 (51,4)		
pN(+)	14 (50,0)	18 (49,6)		
Emb. linfática			0,15	0,704
sim	8 (28,6)	10 (27,0)		
não	20 (71,4)	27 (73,0)		
Emb. sanguínea			0,00	0,952
sim	6 (21,4)	7 (18,9)		
não	22 (78,6)	30 (81,1)		
Número de mitoses			2,85	0,241
escasso	10 (35,7)	11 (29,8)		
moderado	15 (53,6)	17 (45,9)		
abundante	3 (10,7)	9 (24,3)		
Grau de dif.			0,13	0,937
grau alto (GI)	5 (17,9)	5 (13,5)		
grau interm. (GII)	17 (60,7)	21 (56,8)		
grau baixo (GIII)	6 (21,4)	11 (29,7)		
Necrose			0,48	0,486
sim	15 (53,6)	22 (59,5)		
não	13 (46,4)	15 (40,5)		
Fase S			7,39	< 0,01
≤ 7,15	19 (82,6)	9 (39,1)		
> 7,15	4 (17,4)	14 (60,9)		

Nas pacientes com idade superior a 50 anos, os tumores apresentaram-se DNA aneuplóides em 59,5% dos casos e DNA diplóides em 40,5%, enquanto para o grupo com idade inferior a 50 anos o inverso ocorreu, predominando os tumores diplóides (71,4%) em relação aos aneuplóides (28,6%) ( $p=0,033$ ).

Tumores menores que 2,0 cm apresentaram-se, em sua maioria, diplóides (32,1%), enquanto os maiores que 5,0 cm eram majoritariamente aneuplóides (27,0%) ( $p=0,026$ ).

Quanto à expressão de receptores hormonais com a DNA ploidia, percebemos que os tumores mais indiferenciados não expressavam receptores de estradiol e progesterona, e eram predominantemente DNA aneuplóides (RE = 56,8% - RP = 67,6%), enquanto aqueles que expressavam estes receptores mostraram-se mais DNA diplóides (RE = 82,1% - RP = 67,9%) ( $p < 0,01$ ).

Outra interessante correlação obtida neste estudo foi a da DNA ploidia com a porcen-

tagem de células em fase S, onde observamos que os tumores DNA diplóides têm fase S menor (82,6%), enquanto os DNA aneuplóides possuem fase S maior (60,9%) ( $p < 0,01$ ).

A DNA ploidia apresentou, ainda, uma tendência de correlação sem significado estatístico com o número de mitoses (DNA diplóide e mitoses escassas), o grau de diferenciação (GI/DNA diplóide e GIII/DNA aneuplóide) e necrose tumoral (presente/DNA aneuplóide). A DNA ploidia não mostrou qualquer correlação com estado mens-

trual, comprometimento metastático axilar e embolizações linfática e sanguínea.

De forma semelhante, estabelecemos a correlação da porcentagem de fase S com os fatores descritos e observamos uma correlação estatisticamente significativa entre o estado menstrual, o receptor de estradiol e comprometimento axilar (Tabela 2). Pacientes pré-menopausadas possuíam maior síntese de DNA (fase S = 7,15), enquanto pacientes pós-menopausadas apresentaram tumores com menor síntese de DNA (fase S = 7,15); ( $p = 0,041$ ).

Tabela 2 - Resultado da análise estatística da porcentagem de fase S em função dos outros fatores estudados.

Fatores analisados	% Fase S		$\chi^2$	p
	$\leq 7,15$ N (%)	$> 7,15$ N (%)		
Idade			1,31	0,25
$\leq 50$	8 (32,0)	13 (52,0)		
$> 50$	17 (68,0)	12 (48,0)		
Tamanho			1,77	0,413
$\leq 2,0$	8 (32,0)	4 (16,0)		
$> 2,0 \leq 5,0$	14 (56,0)	17 (68,0)		
$> 5,0$	3 (12,0)	4 (4,0)		
Estado menstrual			4,16	0,041
pré-menop.	6 (24,0)	13 (52,0)		
pós-menop.	19 (76,0)	12 (48,0)		
Recept. de estradiol			4,50	0,033
$\leq 10$	4 (16,0)	12 (48,0)		
$> 10$	21 (84,0)	13 (52,0)		
Recep. de progest.			1,30	0,254
$\leq 20$	16 (64,0)	12 (48,0)		
$> 20$	9 (36,0)	13 (52,0)		
Comp. metast. axilar			5,20	0,023
pN(-)	15 (60,0)	7 (28,0)		
pN(+)	10 (40,0)	18 (72,0)		
Emb. linfática			0,99	0,320
sim	8 (32,0)	4 (16,0)		
não	17 (68,0)	21 (84,0)		
Emb. sanguínea			0,12	0,733
sim	5 (20,0)	6 (24,0)		
não	20 (80,0)	19 (76,0)		
Número de mitoses			0,76	0,685
Escasso	9 (36,0)	12 (48,0)		
Moderado	9 (36,0)	7 (28,0)		
Abundante	7 (28,0)	6 (24,0)		
Grau de dif.			1,03	0,596
grau alto (GI)	6 (24,0)	7 (28,0)		
grau interm. (GII)	17 (68,0)	14 (56,0)		
grau baixo (GIII)	2 (8,0)	4 (16,0)		
Necrose			0,74	0,390
sim	13 (52,0)	16 (64,0)		
não	12 (48,0)	9 (36,0)		

Os tumores com fase S = 7,15 correlacionaram-se mais com aqueles que não expressaram receptores de estradiol (52,0%); já aqueles com fase S = 7,15 apresentaram maior correlação com os receptores positivos (84,0%;  $p = 0,033$ ). Em relação ao comprometimento metastático axilar houve correlação maior com tumores de fase S = 7,15 (72,0%), enquanto as axilas negativas se correlacionaram mais com tumores de fase S = 7,15 (60,0%;  $p = 0,023$ ).

Comparando-se a fase S com a idade não se observou significado estatístico no tamanho do tumor, na embolização linfática, no grau de diferenciação e necrose tumoral. Não houve correlação estatística da fase S com o receptor de progesterona, embolização sanguínea a número de mitoses.

No que se refere ao seguimento destas pacientes, observamos que, naquelas com axila negativa (pN0), predominaram os tumores DNA aneuplóides com porcentagem de fase S maior que 7,15. Da mesma forma, os óbitos estiveram relacionados com tumores aneuplóides com porcentagem de fase S maior que 7,15, independente do comprometimento metastático axilar (Tabela 3).

## Discussão

A exemplo de outras neoplasias malignas, o câncer de mama é caracterizado pela proliferação incontrolável das células que sofreram alterações hereditárias ou adquiridas em seu genoma. Sabemos que certas particularidades decorrentes da heterogenicidade celular do tumor podem originar comportamentos clínicos inesperados dependentes do tipo de modificação genética ocorrido nas células tumorais. Tais situações particulares nos forçam a pensar em condutas terapêuticas individualizadas, e para tanto é fundamental conhecermos melhor os tumores a serem tratados, através de novos fatores prognósticos.

A quantificação do conteúdo de DNA, realizada por citometria de fluxo, tem sido reconhecida como um importante indicador prognóstico para o câncer de mama<sup>(9-11)</sup>. Por este método de análise, podemos obter basicamente dois tipos de informação: a quantidade de DNA existente nos núcleos das células tumorais (DNA ploidia) e a distribuição porcentual das células ao longo das diferentes fases do ciclo celular (fase S).

Tabela 3 - Seguimento das pacientes em 27 meses.

	Metástase	Óbito	DNA Ploidia	(%) Fase S	Axila
Caso 47	pulmonar	não	diplóide	3,5	0/30
Caso 33	pulmonar	não	diplóide	6,0	0/23
Caso 16	óssea	não	diplóide	0	1/23
Caso 35	óssea	não	diplóide	6,2	1/30
Caso 6	óssea	não	diplóide	5,8	4/28
Caso 17	pulmonar	não	aneuplóide	7,0	0/25
Caso 43	óssea	não	aneuplóide	11,1	0/22
Caso 8	óssea+hep.+pulm.	sim	aneuplóide	14,9	0/16
Caso 3	hepática	sim	aneuplóide	17,1	0/12
Caso 41	óssea+pulmonar	sim	aneuplóide	17,4	0/32
Caso 14	óssea	não	aneuplóide	13,2	2/10
Caso 21	óssea	não	aneuplóide	10,5	4/32
Caso 24	óssea	não	aneuplóide	20,7	7/24
Caso 49	óssea	não	aneuplóide	7,8	10/30
Caso 48	óssea+hep.+pulm.	sim	aneuplóide	15,5	12/35
Caso 22	óssea	não	aneuplóide	27,4	15/21
Caso 39	óssea+hepática	não	aneuplóide	12,3	41/42

Do ponto de vista prático, os padrões de distribuição da quantidade de DNA das células dos carcinomas mamários podem ser divididos em DNA diplóides e DNA aneuplóides<sup>(12,13)</sup>.

No nosso estudo, encontramos 56,9% de DNA aneuploidia e 43,1% de DNA ploidia, enquanto observamos na literatura porcentagens que variam de 53,5 a 70,0%<sup>(14-17)</sup>.

A freqüência de DNA aneuploidia mostrou-se dependente da idade da paciente, como podemos observar na tabela 1. Estas observações são superponíveis àquelas publicadas por Taylor et al. em 1983, Dinçol et al. em 1994 e Beerman et al. em 1990.

Diversos estudos têm demonstrado um aumento da freqüência de DNA aneuploidia em carcinomas de maior tamanho, justificado pela maior instabilidade genética das células neoplásicas e pela maior heterogenicidade celular presente<sup>(19-22)</sup>. Em concordância com estas publicações, o nosso estudo demonstrou uma correlação com significância estatística ( $p = 0,0026$ ) entre o DNA ploidia e o diâmetro tumoral. (Tabela 1) Sabemos hoje que tanto a expressão dos receptores hormonais quanto as modificações de estrutura e da quantidade do DNA espelham alterações biológicas das células neoplásicas; entretanto, a relação entre estes dois aspectos tem sido controvertida na literatura<sup>(22-26)</sup>.

Observamos uma relação com significância estatística quando correlacionamos a DNA aneuploidia a taxas não significativas de expressão dos receptores hormonais, assim como a DNA diploidia com os tumores receptores hormonais considerados positivos.

A quantificação do DNA comparada ao comprometimento linfonodal metastático não mostrou qualquer correlação estatística com o estado e a embolização linfática e sanguínea.

Houve uma tendência significativa de correlação entre a DNA ploidia e a necrose, o número de mitoses e o grau de diferenciação, mas necessitamos de uma casuística maior para melhores conclusões (Tabela 1).

Autores como Stäl et al. (1989) e Witzig et al. (1994) chamam atenção para a freqüência de observações referidas na literatura envolvendo a correlação DNA ploidia e porcentagem de fase S. O nosso estudo nos conduziu à confirmação desta afirmação, com alto significado estatístico ( $p < 0,01$ ; Tabela 1). Shankey et al. (1993) e Baldetrop et al. (1995), em suas revisões de literatura, referem-se à considerável variação dos valores apresentados para a porcentagem de fase S, decorrentes da falta de padronização técnica e de diferentes modelos e processos utilizados para o seu cálculo, aconselhando que cada pesquisador defina o seu próprio ponto de corte. Desta maneira, estabelecemos como faixa de corte o valor mediano de nossas amostras<sup>(7, 15)</sup>.

A partir daí, empregando os mesmos parâmetros utilizados para o estudo da DNA ploidia, analisamos a distribuição da porcentagem de fase S em nossos tumores. Houve correlação estatística da fase S com o estado menstrual, observando-se que nas pacientes pós-menopausadas predominaram os tumores com porcentagem de fase S menor, enquanto nas pré-menopausadas predominaram os tumores com fase S maior que 7,15. A mesma correlação foi observada com a expressão do receptor de estradiol e a porcentagem de células em fase S, uma vez que tumores com expressão negativa para estes receptores mostraram-se com fase S maior, e tumores com receptores positivos apresentaram-se com fase S menor. Em relação ao comprometimento metastático dos linfonodos axilares (pN) com a fase S, houve uma importante correlação entre axila negativa e tumores com fase S abaixo de 7,15 e axila positiva e tumores com fase S maior que este valor (Tabela 2). Este fato é de fundamental importância, pois vem colaborar para uma possível diferenciação entre axilas negativas com boa e má evolução.

De acordo com o trabalho de Tubiana (1971), no câncer de mama apenas cerca de 40% das células estão em divisão ativa, ou seja, a fração de crescimento ou a capacidade proliferativa envolve apenas parte das células; além disso, o crescimento tumoral está condicionado a certos fenômenos passivos, como necrose, descamação, imunodestruição, cé-

lulas em G0 e em diferenciação. Esta observação pode explicar o motivo de ocorrer apenas uma tendência de correlação entre tamanho do tumor e fase S.

Observamos uma tendência de correlação entre a embolização linfática presente e tumores com porcentagem de fase S maior que 7,15 (Tabela 2). Inúmeros estudos têm demonstrado que a associação da DNA ploidia com a porcentagem de fase S constitui um fator de suma importância para a orientação terapêutica, podendo indicar maior ou menor capacidade proliferativa ou metastática do tumor<sup>(32-34)</sup>.

Em nosso estudo, após 27 meses de seguimento, pudemos verificar que de um total de 28 neoplasias DNA diplóides, cinco (17,8%) apresentaram manifestações metastáticas, sendo duas pN0; que de 37 DNA aneuplóides, 12 (32,4%) apresentaram metástases, sendo 5 pN0; e que das quatro que foram a óbito, todas eram aneuplóides e 3, pN0 (Tabela 3). Dos sete carcinomas com axila negativa que metastatizaram, 5 (7,14%) eram DNA aneuplóide e destes, quatro (80,0%) tinham porcentagem de fase S maior que 7,15. Notamos ainda que 11 (64,7%) pacientes dentre as 17 que apresentaram metástases possuíam tumores com fase S alta.

Desta forma, concluímos que os carcinomas de mama devem ser analisados separadamente, uma vez que existem grandes diferenças entre as características biológicas de cada neoplasia. Particularmente no grupo de axila negativa, as avaliações da DNA ploidia e da porcentagem de fase S podem contribuir de maneira eficiente para separarmos as pacientes com uma possível má evolução, facilitando a nossa orientação terapêutica.

### Referências Bibliográficas

- Ministério da Saúde. Rio de Janeiro 1991. Câncer no Brasil. Dados dos Registros de Base Populacional. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle de Câncer, Rio de Janeiro, 1991.
- Azevedo, G.; Mendonça, S. - Câncer no Brasil : um risco crescente. *Rev Bras Cancerol*, 38(4): 167-76, 1992.
- Von Hansemann, D.P. - Studie über die spezifität den altruismus und anaplasie der zellen. Berlin, Hirschwald, 93-118, 1983.
- Greenough, R.B. - Varying degress of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res Clin Oncol*, 9: 453-63, 1925.
- Dressler, L.; Clark, C.; Owens, M.; Pounds, G.; Oldaker, T.; McGuire, W. - DNA flow cytometry predicts for relapse in node negative breast cancer patients. In: Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Proceedings, 6: 57, 1987.
- Koike, M.A.A.; Federico, M.H.H.; Roela, R.H.; Nogueira, C.R.; Barbosa, E.M. - Hormonal influences on kinetic properties of breast carcinoma cells and DNA analyses. *Cytometry*, 4(7): 85, 1994.
- Koike, M.A.A.; Roela, R.H.; Barbosa, E.M.; Federico, M.H.H. - Flow-cytometric DNA analyses and hormonal receptor status in breast cancer. *Ciência e Cultura (Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science)*, 46(1/2): 88-91, 1994.
- McGuire, W.L.; Tandon, A.K.; Allaed, D.C.; Chamness, G.C.; Clark, G.M. - How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 82(12): 1006-14, 1990.
- Silvestrini, R.; Daidone, M.G.; DiFranzo, G. - Prognostic implication of labeling index versus estrogen receptors and tumor size in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 7: 161-69, 1986.
- Hedley, D.W.; Clark, G.M.; Cornelisse, C.J.; Killander, D.; Kute, T.; Merkel, D. - Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. *Cytometry*, 14: 482-85, 1993.
- Leivonen, M.; Krogerus, L.; Nordling, S. - DNA analysis in advanced breast cancer patients. *Cancer Det Prev*, 18, 2: 87-96, 1994.
- Batsaki, J.G.; Sneig, N.; El-Naggar, A.K. - Flow cytometry (DNA content and S phase fraction). Analysis of breast cancer. *Cancer*, 15(71): 2151-53, 1992 (Supplement).

13. Robertson, J.F.R.; Ellis, I.O.; Pearson, D.; Elston, C.W.; Nicholson, R.I.; Blamey, R.W. - Biological factors of prognostic significance in local advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 29: 259-64, 1994.
14. Raber, M.N.; Barlogie, B. - DNA flow cytometry of human solid tumors. *Flow cytometry and sorting* Wiley-Lisso. Inc. 2nd edition, 745-54, 1990.
15. Kalra, R.; Camplejohn, R.S.; Horak, E.; Stuart, N.; Harris, A.L. - Growth factor receptor in human cancer and the relationship with cellular proliferation. *Br J Cancer*, 22, 1993. Supplement XX.
16. Dinçol, D.; Timlick-Aller, C.; Küçük, Ö.; Gilman-Sachs, A.; Erekul, S.; İçli, F. - Tumor - cell heterogeneity of DNA ploidy in premenopausal node-positive breast cancer. *J. Exp Clin Cancer Res*, 13(3): 223-27, 1994.
17. Friedman, N.S.; Freedman, M.D. - Correlation of DNA cytometry and hormone receptors with axillary lymph node status in patients with carcinoma of the breast. *Maryland Med J*, 43(11): 963-65, 1995.
18. Taylor, I.W.; Musgrove, E.A.; Friedlander, M.L.; Foo, M. S.; Hedley, D.W. - Influence of age on the DNA ploidy levels of breast tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 19: 623-28, 1983.
19. Beerman, H.; Kelvin, P.M.; Hermans, J.; Van de Velde, C.J.H.; Cornelisse, C.J. - Prognostic significance of DNA ploidy in a series of 690 primary breast cancer patients. *Int. J Cancer*, 45: 34-9, 1990.
20. Fallenius, A.; Auer, G.U.; Carstensen, J.M. - Prognostic significance of DNA measurements in 409 consecutive breast cancer patients. *Cancer*, 62: 331-41, 1988.
21. Mink, D.; Von-Tongelen, B.; Villena, H.C.; Heiss, C.; Schmidt, W. - Breast cancer and prognostic factors : tumor size, degree of differentiation, proliferation kinetics and expression hormone receptors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 15(6): 424-36, 1994.
22. Merkel, D.E.; McGuire, W.L. - Ploidy, proliferative activity and prognosis DNA flow cytometry of solid tumors. *Cancer*, 65: 1194-205, 1990.
23. Erhardt, K.; Auer, G.; Folin, A.; Silfverswärd, C.; Kool, L. - Comparison between histologic type, estrogen receptor and nuclear DNA content in mammary carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 9(1): 83-9, 1986.
24. Hedley, D.W.; Rugg, C.A.; Ng, A.B.P.; Taylor, I.W. - Influence of cellular DNA content and disease-free survival of stage II breast cancer patients. *Cancer Res*, 44: 5395-98, 1984.
25. Baildam, A.D.; Zaloudik, J.; Howell, A.; Barnes, D.M.; Turnbull, L.; Swindell, R. - DNA analysis by flow cytometry, response to endocrine treatment and prognosis in advanced carcinoma of the breast. *Br J Cancer*, 55: 553-9, 1986.
26. Stäl, O.; Carstensen, J.M.; Wingren, S.; Rutqvist, L.E.; Skoog, L. - S-phase fraction to survival after recurrence of breast cancer. *Acta Oncol*, 33(4): 423-29, 1994.
27. Stäl, O.; Wingren, S.; Carstensen, J. - Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in relation to estrogen receptor content and clinicopathological variables in primary breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25: 3019, 1989.
28. Witzig, T.E.; Ingle, J.N.; Cha, S.S.; Shaid, D.J.; Tabery, R.L.; Wold, L.E.; Grant, C.; Gonchoroff, J.; Katzmann, J.A. - DNA ploidy and the percentage of cells in S-phase as prognostic factors for women with lymph node negative breast cancer. *Cancer*, 74(6): 1752-61, 1994.
29. Shankey, T.V.; Rabinovitch, P.C.; Bagwell, B.; Bayer, K.D.; Duque, R.E.; Hedley, D.W.; Mayall, B.H.; Wheless, L. - Guidelines for implementation of clinical DNA cytometry. *Cytometry*, 14: 427-77, 1993.
30. Baldetrop, B.; Bendahl, P.O.; Ferno, M.; Alanen, K.; Delle, U.; Falkmer, U.; Hansson-Aggesjö, B.; Hockenstrom, T.; Lindgren, A.; Mossberg, L.; Nordling, S.; Sigurdsson, H.; Stäl, O.; Visakorpi, T. - Reproducibility in DNA flow cytometric analysis of breast cancer. *Commun. Clin Cy-tometry*, 22(2): 115-27, 1995.
31. Tubiana, M.; Koscielny, S. - Cell kinetics, growth rate and the natural history of breast cancer. The Heuson Memorial Lecture. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 24(1): 9-14, 1988.

32. Koester, S.K.; Maenpaa, J.U.; Wiebe, V.J.; Baker, W.J.; Wurz, G.T.; Seymour, R.C.; Koebler, R.E.; De Gregorio, M.W. - Flow cytometry: potential utility in monitoring drug effects in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 32: 57-65, 1994.
33. Daidone, M.G.; Silvestrini, R.; Luisi, A.; Mastore, M.; Benini, E.; Veneroni, S.; Brambilla, C.; Ferrari, L.; Grecco, M.; Andreola, S.; Veronesi, U. - Changes in biological markers after primary chemotherapy for breast cancers. *Int J Cancer*, 61: 301-05, 1995.
34. Hietanen, P.; Blomqvist, C.; Wasenius, V.M.; Niskanen, E.; Franssila, K.; Nordling, S. - Do DNA ploidy and S-phase fraction in primary tumor predict the response to chemotherapy in metastatic breast cancer? *Br J Cancer*, 71: 1029-32, 1995.

# Complicações pós-operatórias nas laringectomias totais: um estudo retrospectivo

## *Postoperative complications in total laryngectomies: a retrospective study*

Namie Okino Sawada<sup>1</sup>, Márcia Maria Fontão Zago<sup>1</sup>, Cristina Maria Galvão<sup>1</sup>, Elaine Ferreira<sup>2</sup>, Elizabeth Barichello<sup>3</sup>

### Resumo

Trata-se de um trabalho retrospectivo para o qual foram consultados 21 prontuários de pacientes que submeteram-se à cirurgia de laringectomia total no HCFM-RP em 1996. Para a análise das complicações, dividimo-las em imediatas, mediatas e tardias. Dos 21 prontuários levantados, apenas 3 pacientes não apresentaram complicações pós-operatórias. As complicações imediatas ocorreram em cinco pacientes e as mais freqüentes foram edema (40%) e hematoma (40%); as mediatas foram detectadas em 14 pacientes, sendo do tipo deiscência de sutura e fistula (28,4%) e infecção da ferida operatória e deiscência de sutura (14,2%); com relação as complicações tardias, foram constatadas em onze pacientes e a mais freqüente foi a disfagia (54,5%). Esse trabalho proporcionou-nos uma visão das complicações pós-operatórias mais freqüentes nas laringectomias totais, e este conhecimento subsidiará nossa atuação junto aos pacientes que se submeteram a essa cirurgia no que diz respeito aos cuidados perioperatórios e a sua reabilitação.

35

**Palavras chave:** complicações pós-operatórias; laringectomia total ; câncer de laringe

### Abstract

*This is a retrospective study in which 21 charts of patients submitted to total laryngectomy in 1996 at the University of São Paulo Hospital were analyzed. In order to assess the complications, they were divided in immediate, mediate and late complications. Among the 21 reports, only 3 patients did not present postoperative complications. Five patients presented immediate complications and the most frequent were: edema (40%) and hematoma (40%); 14 patients presented mediate complications such as dehiscence of suture and fistula (28.4%) and infection of operative cut and dehiscence of suture (14.2%); with respect to late complications, they were found in 11 patients and the most frequent was the dysphagia (54.5%). This study reviewed the most frequent postoperative complications in total laryngectomies and this knowledge will base nurses's actions with patients submitted to this surgery regarding perioperative care and rehabilitation.*

**Key words:** postoperative complications; total laryngectomy; laryngeal cancer

---

Trabalho subvencionado por Projeto Integrado de Pesquisa CNPq, processo nº 520604/96.2

Trabalho apresentado no 3º Congresso Brasileiro de Enfermagem em Centro Cirúrgico no período de 08 a 11 de junho de 1997 - São Paulo.

1 - Professor Doutor do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP; 2 - Enfermeira bolsista de aperfeiçoamento do CNPq; 3 - Aluna de graduação em Enfermagem, bolsista de iniciação científica do CNPq.

Endereço para correspondência: Namie Okino Sawada - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Avenida Bandeirantes, 3900 - 14040-902 - Ribeirão Preto - SP.

## Introdução

O câncer de laringe, segundo o Ministério da Saúde (1996)<sup>(1)</sup>, é a décima causa morte no país. A sua incidência é maior nos homens do que nas mulheres e atinge predominantemente a faixa etária acima de 50 anos de idade, representando 2,4% de todos os cânceres.

Shellenbarger<sup>(2)</sup> cita que aproximadamente 11.600 novos casos de câncer de laringe serão descobertos a cada ano, e que apesar da incidência ser maior nos homens, a ocorrência deste nas mulheres aumentou 87% quando comparado com 30 anos atrás.

A laringectomia total é o procedimento cirúrgico indicado quando a neoplasia se encontra em estádio avançado. Nesses casos se remove a laringe, incluindo a cartilagem tireóide, pregas vocais, epiglote e outros anexos.

De acordo com Medina e Rigual<sup>(3)</sup>, o tratamento dos carcinomas do trato aerodigestivo e outras neoplasias da cabeça e pescoço tem evoluído. Atualmente, novas técnicas de remoção do tumor e esvaziamento cervical são associadas à radioterapia e algumas vezes à quimioterapia, com a finalidade de minimizar a morbidade.

Segundo Oliveira e col.<sup>(4)</sup>, os índices de complicações pós-operatórias em cabeça e pescoço são elevados e dependem de diversos fatores que podem ser ou não inerentes ao paciente.

Estas complicações muitas vezes podem ser minimizadas ou até mesmo evitadas se houver uma rigorosa avaliação e preparo pré-operatório e cuidados no pós-operatório. As complicações pós-operatórias nas laringectomias totais são fatores importantes para o processo de reabilitação do paciente, pois interferem nas condições deste, no tempo de hospitalização, impõem limitações físicas e muitas vezes impedem o desenvolvimento da emissão da voz esofágica. Segundo Oleson e King<sup>(5)</sup>, para muitos laringectomizados a perda da produção da voz é vista como desumana e a recuperação dessa capacidade retrata uma expectativa de reassumir a sua função social.

De acordo com Sá<sup>(6)</sup> as complicações podem ser divididas em imediatas, mediatas e tardias. As complicações imediatas são aquelas que ocorrem nas primeiras 18 horas após a

cirurgia e podem estar relacionadas ao local cirúrgico, como hematoma e edema, ou ao sistema respiratório como enfisema subcutâneo e pneumotórax.

As complicações mediatas são aquelas que ocorrem após as primeiras 18 horas de cirurgia e podem estar relacionadas à ferida cirúrgica, tais como infecção, fístula, hemorragia e necrose dos retalhos.

As tardias ou seqüelas ocorrem após vários dias da cirurgia e podem ser as complicações mediatas que se tornaram definitivas, alterando a fisiologia do paciente no plano funcional, fisiológico, metabólico e estético. Podem ser seqüelas nervosas como paralisia do nervo facial, atrofia de músculos, problemas de deglutição; seqüelas funcionais do tipo disfagia e fonação ou alterações metabólicas como o hipoparatireoidismo.

Motivadas por estas considerações, propomos este trabalho, cujo objetivo é verificar quais os tipos de complicações pós-operatórias mais freqüentes que ocorrem nas laringectomias totais, visando obter subsídios para o planejamento da assistência de enfermagem.

## Material e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo onde foram consultados 21 prontuários de pacientes submetidos à cirurgia de laringectomia total no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) em 1996.

A coleta de dados foi realizada por uma bolsista de aperfeiçoamento devidamente treinada que seguiu o roteiro de coleta de dados (Anexo 1).

A relação dos pacientes submetidos à laringectomia total no ano de 1996 foi obtida junto ao Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Endoscopia Per-Oral do hospital onde as cirurgias foram feitas.

Em seguida, solicitamos ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do hospital os prontuários dos pacientes. Do total de 24 prontuários, foram incluídos no estudo 21 casos, equivalente a 87,5%. Foram excluídos três casos (12,5%) por não terem sido os prontuários localizados, devido a erros no número do registro.

Dos 21 prontuários levantados, encontramos dois (9,5%) relatos de óbito, decorrentes de complicações imediatas e mediatas que culminaram com uma parada cardiorrespiratória. Apenas três casos não apresentaram qualquer tipo de complicações. Portanto, encontramos complicações em 18 pacientes levantados.

Para a análise das complicações pós-operatórias nas laringectomias totais agrupamos as complicações em imediatas, mediatas e tardias, conforme a divisão de Sá<sup>(6)</sup>.

### Resultados e discussão

Dos 21 prontuários levantados, 20 (95,2%) pacientes eram do sexo masculino e um (4,7%) era do sexo feminino. A faixa etária predominante foi acima de 50 anos de idade, com 20 pacientes (95,2%); apenas um (4,7%) paciente estava abaixo dessa faixa, conforme apresentado no Gráfico 1. Estes dados estão compatíveis com os da literatura<sup>(2, 7, 8)</sup>.

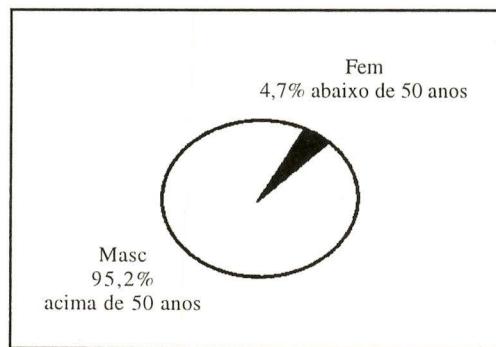


Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes laringectomizados totais, segundo sexo e faixa etária. HCFMRP - 1996.

A Tabela 1 apresenta o número de pacientes e respectivos tipos de complicações. Podemos observar que apenas três (14,2%) pacientes não apresentaram qualquer tipo de complicações; em seis (28,5%) casos detectamos complicações mediatas, em quatro (19,0%) prevaleceram complicações mediatas e tardias; em dois (9,5%), imediatas; em outros dois (9,5%), tardias; em outros ainda dois (9,5%) imediatas e tardias, e, por fim, dois (9,5%) apresentaram os três tipos de complicações.

No que diz respeito às complicações imediatas, na Tabela 2 são apresentados os tipos e respectiva freqüência após a laringectomia total. As complicações mais freqüentes foram o edema facial e o pneumotórax bilateral. Essas complicações foram detectadas em cinco pacientes.

O edema pós-operatório nas cirurgias de cabeça e pescoço, segundo Sá<sup>(6)</sup>, é consequência da obstrução da drenagem linfática e venosa, devido à ligadura de grandes va-

37

Tabela 2 - Tipo e freqüência das complicações imediatas após laringectomia total. HCFMRP, 1996.

Tipo	Freqüência	(%)
Hematoma	1	(20%)
Edema facial	2	(40%)
Pneumotórax bilateral	2	(40%)
Total	5	(100%)

Tabela 1 - Tipo e freqüência das complicações pós-laringectomia total HCFMRP, 1996.

Tipo complicações	Pacientes	Freqüência	(%)
Sem complicações			
Imediata	3		(14,2%)
Mediata	2		(9,5%)
Tardia	6		(28,5%)
Imediata + mediata	2		(9,5%)
Mediata + tardia	4		(19,0%)
Imediata + mediata + tardia	2		(9,5%)
Total	21		(100%)

sos, durante a operação, ou da compressão mecânica dos tecidos na lesão cirúrgica, produzindo o hematoma. Está também relacionado à dissecção radical bilateral do pescoço e esvaziamentos cervicais radicais unilaterais. Em todos os casos levantados, os pacientes foram submetidos à laringectomia total com algum tipo de esvaziamento cervical: unilateral ou bilateral, radical ou funcional.

O pneumotórax, segundo o mesmo autor, ocorre eventualmente como consequência de lesão da cúpula pleural ao nível da base do pescoço durante a realização do esvaziamento cervical radical ou da remoção de parte da tireoide. O reconhecimento, durante o ato cirúrgico, do pneumotórax é fácil para a equipe cirúrgica e anestesista, pois o paciente está sob ventilação mecânica; no pós-operatório, a dificuldade respiratória, o enfisema subcutâneo e o exame de Rx do tórax confirmam a presença da complicação. Cabe a enfermagem estar atenta a estes sinais para a detecção precoce dessa complicação.

Conforme demonstra a Tabela 3, as complicações mediatas ocorreram em quatorze pacientes, e as mais freqüentes foram deiscência de sutura mais fístula (28,5%) e infecção da ferida operatória mais deiscência de sutura (14,2%).

A fístula orofaringocutânea é uma complicação freqüente na cirurgia da cabeça e pescoço quando se fazem as ressecções combi-

nadas para o tratamento de tumores isolados ou associados da boca, faringe e laringe, com o esvaziamento cervical radical ou funcional, uni ou bilateral<sup>(6, 7, 9)</sup>. O início do processo da formação da fístula ocorre com a deiscência de sutura da mucosa oral ou faríngea. Nossos dados demonstram bem essa relação, pois 28,5% dos casos apresentaram deiscência de sutura e fístula. A fístula também leva a problemas respiratórios, devido à aspiração da saliva. A infecção respiratória foi detectada em um paciente, e em três casos esteve associada a outras complicações.

A infecção da ferida operatória após as laringectomias também é freqüente, devido ao porte da cirurgia, volume dos tumores, ressecções complexas ou combinadas, que proporcionam comunicação direta do pescoço com as cavidades bucal, faríngea, laringe e paranasais, colonizadas por germes patogênicos<sup>(3, 6, 7)</sup>.

Nosso estudo demonstrou que a infecção neste local esteve presente em quatro casos, sendo que em um, isoladamente, e nos outros três, associados a outras complicações mediatas, conforme mostra Tabela 3.

Oliveira e cols.<sup>(4)</sup>, em seu estudo com pacientes portadores de carcinomas de cabeça e pescoço, também encontraram como complicações mais freqüentes a deiscência ou necrose de retalho da ferida, infecção cirúrgica, fístula e infecção pulmonar.

Tabela 3 - Tipo e freqüência das complicações mediatas após laringectomia total. HCFM-RP, 1996.

Tipo	Freqüência	(%)
Infecção ferida operatória (IFO)	1	(7,1%)
Deiscência sutura (DS)	1	(7,1%)
Infecção respiratória (IR)	1	(7,1%)
Fístula	1	(7,1%)
DS + IFO	2	(14,2%)
DS + fístula	4	(28,5%)
DS + fístula + IFO	1	(7,1%)
IR + sangramento traqueostomia	1	(7,1%)
DS + laceração sub. clávia	1	(7,1%)
DS + fístula + IFO + IR + necrose retalho	1	(7,1%)
Total	14	(100%)

Com relação às complicações tardias, encontramo-las em onze pacientes, sendo a disfagia a mais frequente (54,5% dos casos), conforme mostra a Tabela 4. Esta seqüela funcional é esperada, visto que a laringectomia total envolve as funções de deglutição e mastigação e requer a passagem de sonda nasoentérica para a manutenção da hidratação e nutrição no pós-operatório. Com a melhora da deglutição retira-se a sonda na-soentérica, permanecendo, entretanto, a disfagia para sólidos. Em nosso estudo encontramos nove pacientes nessa situação.

As Tabelas 5 e 6 mostram o tempo de aparecimento dos sinais de recidiva da doença e os tipos de sinais, respectivamente.

Tabela 4 - Tipo e freqüência das complicações tardias após laringectomia total. HCFM-RP, 1996.

Tipo	Freqüência	(%)
Disfagia	6	(54,5%)
Hipoparatiroidismo	1	(9,0%)
Perda da força muscular do membro superior direito	1	(9,0%)
Disfagia + estenose do esôfago	1	(9,0%)
Disfagia + estenose de hipofaringe	1	(9,0%)
Disfagia + estenose hipofaringe + estenose esôfago	1	(9,0%)
Total	11	(100%)

39

Tabela 5 - Tipo e freqüência do aparecimento de sinais de recidiva após laringectomia total. HCFM-RP, 1996.

Tempo	Freqüência	(%)
Após 1 mês	4	(57,1%)
Após 3 meses	1	(14,2%)
Após 6 meses	1	(14,2%)
Após 10 meses	1	(14,2%)
Total	7	(100%)

Tabela 6 - Tipo e freqüência dos sinais de recidiva após laringectomia total, HCFM-RP, 1996.

Tipo	Freqüência	(%)
Dispneia	3	(25%)
Disfagia	2	(16,6%)
Linfonodos da região cervical aumentados	2	(16,6%)
Dor epigástrica	1	(8,3%)
Dor óssea	1	(8,3%)
Dor cervical	1	(8,3%)
Distúrbios visuais	1	(8,3%)
Cefaléia	1	(8,3%)
Total	12	(100%)

É muito importante esse seguimento, pois avalia as complicações pós-operatórias e suas interferências no processo de reabilitação além de detectar possíveis recidivas no paciente laringectomizado total.

### Considerações finais

A reabilitação do paciente laringectomizado requer tanto um ajustamento físico como psicossocial.

A realização deste trabalho proporcionou-nos uma visão das complicações pós-operatórias mais freqüentes nas laringectomias totais. Esse conhecimento subsidiará a atuação da enfermagem junto aos pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia, no que diz respeito aos cuidados perioperatórios, e a compreensão de suas limitações físicas e funcionais, a fim de auxiliá-los na reabilitação.

As complicações pós-operatórias são consequência de vários fatores, previsíveis ou não. Evans<sup>(9)</sup> cita que os fatores imprevisíveis são o processo patológico, a equipe de saúde em geral, a radioterapia prévia e a cirurgia anterior. Como fatores previsíveis: a investigação pré-operatória inadequada, o planejamento e o procedimento cirúrgicos inadequados, a falta de conhecimento de anatomia, inexperiência, desatenção, cuidado pós-operatório inadequado e falha de comunicação.

Muitas das complicações pós-operatórias nas laringectomias poderiam ser minimizadas ou evitadas se ocorressem critérios de seleção no pré-operatório, ou seja, critérios que levassem em consideração a patologia, sua localização e estadiamento, as condições clínicas do paciente e o tipo de técnica cirúrgica<sup>(6)</sup>.

Nessa perspectiva, visualizamos a atuação do enfermeiro no pré-operatório, visando a educação do paciente quanto aos exercícios respiratórios, movimentação ativa e passiva, condições pós-operatórias e o autocuidado.

Entendemos que se os profissionais de saúde atuarem com responsabilidade, a ocorrência dessas complicações serão minimizadas e os pacientes poderão alcançar sua reabilitação em menor tempo e com uma qualidade de vida melhor, o sucesso dependerá de uma ação conjunta desses profissionais.

### Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto 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 1996. Rio de Janeiro, Pro-Onco, 1996. 19p
2. Shellenbarger, T.; Narielwala, S. - Caring for the patient with laryngeal cancer at home. *Home Health Nurse*, 14(2): 81-90, 1996.
3. Medina, J.E.; Rigual, N.M. - Neck Dissection. In: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby, 1993 cap. 92 p.1649-1672.
4. Oliveira, V.B; Ramos, G.A.; Dias, L.A.N.; Rosoni, M.D. - Avaliação Nutricional e Complicações pós-operatórias em pacientes portadores de carcinomas de cabeça e pescoço. *Acta Oncol Bras*, 14(4):159-66, Ago/Set. 1994.
5. Oleson, M.; King, T.W. - Back to the beginning case management of the older client with alaryngeal speech needs. *Journ Geront Nurs*, 16(12): 27-9, 1989.
6. Sá, J.M.D. - Cuidados Pós-operatórios: Complicações e Seqüelas. In: *Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. São Paulo. Ed. Roca, 1989. cap.10 p.159-166.
7. Clark, J.C.; McGee, R.F. - Enfermagem oncológica: um currículo básico. São Paulo, Artes Médicas, 2<sup>a</sup>ed., 1997.
8. Smeltzer, S.C.; Bare, B.G. - *Brunner & Suddart: Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica*. 7<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993.
9. Evans, R. - Complications in head and neck surgery and how to avoid trouble. *The Journal of Laringology and Otology*. 103: 926-9, Oct, 1989

# Anexo I

## Levantamento das Complicações Pós-Operatórias dos Laringectomizados Totais

Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Data da cirurgia: \_\_\_\_\_ tipo de cirurgias: \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico da complicações: \_\_\_\_\_

### 1 - Local Cirúrgico

- formação de fístula
  - deiscência de sutura
  - infecção
  - enfisema subcutâneo
  - edema ganglionar
  - ruptura da artéria carótida
  - hematoma
  - problemas com estoma
- especificar: \_\_\_\_\_

### 2. Problemas Respiratórios

- pneumonia
  - estenose de traquéia
  - enfisema pulmonar
  - atelectasia
  - outros
- especificar: \_\_\_\_\_

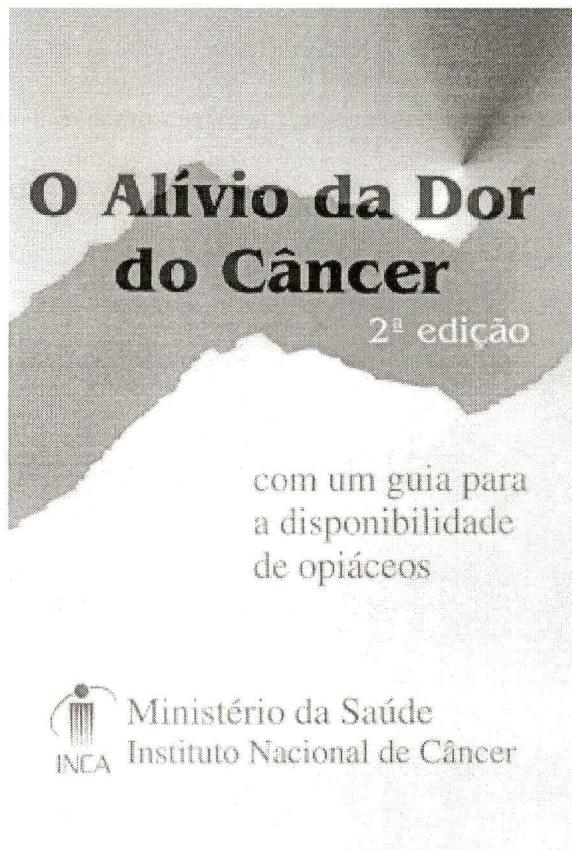
41

### 3. Deglutição

- dificuldade na deglutição
  - estomatite
  - alterações do paladar
  - estenose do esôfago
  - outros
- especificar: \_\_\_\_\_

### 4. Sinais de Recidiva - data: \_\_\_\_\_

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> dor torácica                             | <input type="checkbox"/> hemoptise                |
| <input type="checkbox"/> disfagia                                 | <input type="checkbox"/> obstrução de vias aéreas |
| <input type="checkbox"/> linfonodos aumentados na região cervical | <input type="checkbox"/> dor óssea                |
| <input type="checkbox"/> ulceração                                |   |
| <input type="checkbox"/> sangramento                              |   |
| <input type="checkbox"/> outros                                   |   |
- especificar: \_\_\_\_\_



 Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer

42

*O INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER* acaba de lançar *O Alívio da Dor do Câncer*, tradução da segunda edição da obra da Organização Mundial de Saúde, editada em Inglês e publicada em 1996.

A primeira edição, de 1986, propôs o tratamento medicamentoso como a base para o controle da dor do câncer, método que passou a ser utilizado em muitos países e teve a sua eficácia largamente comprovada.

Esta nova edição incorpora muitos dos conhecimentos e práticas adquiridos nos dez anos de intervalo entre as duas edições, e inclui um guia que visa a facilitar a disponibilidade de opiáceos.

O Instituto Nacional de Câncer espera que *O Alívio da Dor do Câncer* contribua decisivamente para que os pacientes brasileiros também se beneficiem de uma adequada prescrição de analgésicos, somando-se aos que com esta já contam, em todo o mundo.

Para maiores informações:

**Instituto Nacional de Câncer**

Coordenação de Programas de Controle de Câncer  
Av. Venezuela nº 134 BL.A - 9º andar  
CEP 20081-310 Centro - Rio de Janeiro - RJ  
Tel.: 55(021)263-8565 Fax. 55(021)516-3459  
e-mail:evinca@omega.incc.br

# Tumor carcinóide do rim. Relato de caso e revisão da literatura\*

## *Carcinoid tumor of the kidney. Report of a case and literature review*

Sabas Carlos Vieira<sup>1</sup>, Wilson Bachega Júnior<sup>2</sup>, Fernando Augusto Soares<sup>3</sup>, Victor Eduardo Arrua Arias<sup>3</sup>, Ademar Lopes<sup>4</sup>

### Resumo

A ocorrência do tumor carcinóide primário do rim é muita rara, com aproximadamente 37 casos relatados na literatura. O presente trabalho relata um caso deste tumor ocorrido em uma paciente de 54 anos de idade, que procurou o Hospital para tratamento de um sarcoma de partes moles. Durante a investigação houve o achado incidental de um tumor renal e a paciente foi submetida à nefrectomia radical. O estudo morfológico e imuno-histoquímico mostraram tratar-se de um tumor carcinóide clássico. A paciente está bem, sem sinais de doença, cinco anos após a cirurgia. Uma breve revisão da literatura é apresentada.

**Palavras-chave:** carcinóide renal

43

### Abstract

*Carcinoid tumor of the kidney is extremely rare and its diagnosis may puzzle physicians and pathologists. The case of a 54-year-old female patient with an incidental finding of renal carcinoid tumor is presented and literature is reviewed. The patient underwent a radical nephrectomy with lymphadenectomy, and there are no signs of active disease in a 5-year follow-up.*

**Key words:** carcinoid of the kidney

### Introdução

Tumores carcinóides primários do rim são infreqüentes. São neoplasias de origem neuroendócrina, mas a célula de origem no rim é ainda motivo de especulação. O primeiro caso foi descrito em 1966 por Resnick<sup>(1)</sup>, sendo que desde então aproximadamente outros 37 casos foram relatados<sup>(2)</sup>. São normalmente neoplasias de adultos, sem predileção por sexo, e a sintomatologia pode es-

tar associada à massa tumoral, à produção de peptídeos ou a doença pode mesmo ser assintomática. Seu comportamento é incerto, sendo que cerca de 30% dos casos relatados apresentaram metástases ósseas durante a sua evolução, a despeito da histologia do tumor.

Apresenta-se o caso de uma mulher de 54 anos de idade que foi submetida à investiga-

\*Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

1 - Médico Residente; 2 - Médico Titular; 3 - Médico Titular do Departamento de Patologia; 4 - Diretor do Departamento.

Endereço para correspondência: Dr. Ademar Lopes - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - Departamento de Cirurgia Pélvica - São Paulo - SP.

ção diagnóstica para massa tumoral inguinal e a ultra-sonografia abdominal detectou um tumor renal. O estudo morfológico e imuno-histoquímico mostrou tratar-se de um tumor carcinóide clássico.

### Relato do caso

Mulher de 54 anos, branca procurou o Hospital com queixa de massa tumoral na região inguinal esquerda, cuja biópsia incisional mostrou tratar-se de lipossarcoma mixóide, de baixo grau de malignidade. Durante a investigação pré-operatória foi realizada uma ultra-sonografia abdominal, que revelou uma massa tumoral sólida, medindo 38 mm em seu maior diâmetro, localizada no polo inferior do rim esquerdo. Os demais exames não mostraram nenhum outro sítio de envolvimento tumoral. A paciente foi submetida no mesmo ato cirúrgico-anestésico à nefrectomia radical esquerda e à ressecção da lesão da região inguinal com esvaziamento inguinal esquerdo. O exame histológico da peça da região inguinal confirmou o diagnóstico de lipossarcoma mixóide. O rim esquerdo mostrava lesão nodular sólida de aproximadamente 4 cm, de cor branco-amarelada, bem delimitada em relação ao parênquima adjacente e limitada ao rim. Histologicamente, a neoplasia era composta por células pequenas que se arranjavam em pequenos ninhos compactos circundados por vasos sanguíneos, tendo um arranjo organóide (Figura 1). Os núcleos eram uniformes, geralmente ovais, com cromatina granular e pequeno nucléolo. As mitoses eram ausentes. A pesquisa de grânulos argirofílicos pela coloração de Grimelius foi positiva, o estudo imuno-histoquímico mostrou células neoplásicas positivas para enolase neurônio-específica, sinaptofisina, pan-citoceratina AE1/AE3 (padrão de complexo de Golgi) e cromogranina A, e negativas para proteína S-100, antígeno leucocitário comum, antígeno cárcino-embriônário, vimentina. Com estes aspectos, diagnosticou-se um carcinóide renal clássico. Os 15 linfonodos dissecados estavam sem metástases.

A paciente evoluiu bem no pós-operatório imediato e mediato. Três anos após a cirurgia, apresentou dilatação pielocalcial direita, de caráter progressivo, devido à obstrução da junção pélveo-uretral, demonstrável pelas urogra-

fia excretora e pielografia ascendente. Foi submetida à pieloplastia à direita. Não foi identificada qualquer neoplasia, e o estudo histológico confirmou a natureza inflamatória crônica deste processo. Tem sido feito, periodicamente, o seguimento pós-operatório, com ultra-sonografia abdominal, radiografia de tórax e dosagem de ácido 5-hidróxi-indolacético (5-HIAA). O 5-HIAA urinário elevou-se ao nível de 18 mg/24 h (normal do método entre 2-6 mg/24 h) dois anos após a cirurgia, mas retornou a níveis normais espontaneamente após alguns meses. Atualmente a paciente está com boa função renal, sem nenhuma evidência clínica ou radiológica de atividade tumoral, cinco anos após a cirurgia.

### Discussão

Tumores carcinóides clássicos são mais comuns no trato gastrintestinal, mas são também encontrados em praticamente todos os órgãos. São neoplasias de origem neuroendócrina, e, assim, devem ser entendidos como carcinomas de baixo grau de malignidade, opondo-se ao extremo maligno que são os carcinomas indiferenciados de pequenas células. Esta origem é confirmada pela imuno-histoquímica, sendo os carcinomas sempre positivos para enolase neurônio-específica, cromogranina e outros polipeptídeos neuroendócrinos. Há também casos de neoplasias originadas na pelve renal, inclusive com diagnóstico citológico.

Tumores carcinóides originados no rim são extremamente raros. Cuidadosa revisão da literatura através do banco de dados *Medline*® mostrou 37 casos bem definidos<sup>(3-7)</sup>. Destes, tivemos acesso a 28 artigos originais, com 32 casos<sup>(3,5-7,9-15)</sup>. O resumo da literatura, revisita em relação aos aspectos clínicos, pode ser visto na Tabela 1, e sobre os aspectos anatomo-patológicos, na Tabela 2.



Figura 1 - Microscopia carcinóide renal

Tabela 1 - Dados clínicos de 32 casos de carcinóide renal.

Ref.	Idade, sexo	Apresentação clínica	Síndrome carcinóide	Estádio	Evolução seguimento
1	29,F	Hematúria e dor lombar	Não	I	SED, 3a
4	67,M	Obstrução intestinal	Não		Óbito, metástases em LN e Fígado
5	65,F	Febre, massa tumoral	Não	I	NA
7	61,M	Achado incidental	Não	II	Metástases em LN
8	44,F	Poliúria, amenorréia alopecia	Não	III	NA
9	36,M	Dor no flanco há dias	Não	IV	SED, 1a
10	64,F	Diarréia aquosa	Sim	I	Óbito no PO imediato
11	13,F	Síndrome de Cushing	Não	I	SED, 2,5 a
12	54,M	Dor	Não	I	SED, 4 a
15	40,M	Dor epigástrica	Não	I	NA
16	65,M	Febre, massa tumoral	Não	I	SED, 10 m
18	49,M	Dor lombar, constipação	Não	I	Metástases hepáticas, 4 a
19	40,M	Hematúria, dor no flanco	Não	IV	Metástases hepáticas 2 a
20	20,M	Dor no flanco, hematúria	Não	II	Metástases em LN
21	33,M	Hematúria, massa tumoral	Não	I	SED, 3 a
22	57,F	Dor lombar	Não	I	NA
23	53,F	Dor abdominal, diarréia e enrubesimento	Sim	IV	Metástases em Rim, LN e Fígado
24	62,M	Achado incidental	Não	I	NA
25	63,M	Achado incidental	Não	II	SED, 7,5 a Metástases hepáticas 7 a
	40,M	Desconforto abdominal	Não	II	SED, 3 a
	49,F	Hematúria	Não	IV	Óbito 2,3 a Metástases pulmonares, ósseas e hepáticas
	52,F	Síndrome carcinóide	Sim	IV	Óbito 6 m; Metástases pulmonares, ósseas e hepáticas
26	62,M	Hematúria	Não	I	SED, 2 m
	43,F	Dispneia, diarréia e enrubesimento há 3 anos	Sim	I	SED, 7 m
27	42,M	Desconforto abdominal	Não	III	Metástases em LN regional; SED 7 a
28	34,M	Dor lombar	Não	-	NA
29	61,M	Hematúria Massa tumoral há 20 meses	Não	II	Metástases em LN
32	64,F	Achado acidental	Não	I	SED, 7 a
	34,M	Hematúria, cólicas renais há 17 meses	Não	II	NA
33	55,F	Assintomático	Não	I	SED, 3 a
34	32,M	Achado acidental	Não	I	SED, 4 a
	59,F	Piúria intermitente	Não	IV	Massa espinhal, 3 a
Presente caso	54,F	Achado acidental	Não	I	SED, 5 a

F = feminino; M = masculino; SED = sem evidência de doença; LN = linfonodo; NA = não avaliável;  
PO = pós-operatório.

Tabela 2 - Dados anatomo-patológicos de 31 casos de tumor carcinóide do rim.

Ref.	Local	Maior diâmetro (cm)	Forma	Padrão histológico	Necrose	Mitoses
1	RD, PI	10	sólido	misto	presente	NA
4	RE, PI	NA	sólido	misto	presente	NA
5	Rim em ferradura	2	sólido	trabecular	ausente	NA
7	RE	22	sólido	trabecular	presente	NA
8	RD, MR	7	sólido	misto	não	NA
9	RD	8,5	sólido	misto	presente	NA
10	RD, PS	NA	NA	NA	NA	NA
11	RE, MR	4	sólido	em ninhos	ausente	< 1/20 CGA
12	RD, PI	6	sólido		presente	NA
15	RE	17	cístico	trabecular em ninhos	não	ausentes
16	RD	2	sólido	trabecular	NA	NA
18	RD	12	sólido	misto	presente	NA
19	RD, PS	9	sólido	trabecular	presente	ausentes
20	RE, PS	30	sólido	trabecular	presente	NA
21	RD, PS	5	sólido cístico	NA	NA	NA
22	RD, PI	8	cístico	trabecular	ausente	ausentes
23	RD, PI	3	NA	NA	NA	NA
24	RD, PI	4	sólido	trabecular	ausente	NA
25	RE, PI	6	sólido cístico	trabecular	presente	NA
	RE, PI	5	NA	em ninhos	presente	ausentes
	RE, MR	6	NA	misto	presente	2/20 CGA
	RD	8	NA	em ninhos	presente	4/20 CGA
	RD, PI	4	NA	misto	presente	ausentes
26	RD	10	sólido	NA	NA	NA
27	pelve renal	5	sólido	misto	presente	NA
28	RD	NA	sólido	trabecular	presente	NA
29	RE, PI	11	sólido cístico	trabecular	presente	escassas
31	RE, PI	9	cístico	trabecular	não	escassas
32	RE	~15	sólido cístico	trabecular	ausente	ausente
33	Rim em ferradura	5	sólido	trabecular	ausente	raras
Presente caso	RE, PI	4	sólido	trabecular em ninhos	ausente	ausentes

RD: rim direito; RE: rim esquerdo; PI: pólo inferior; PS: pólo superior; MR: mesorim; NA: não avaliado; CGA = campo de grande aumento.

A idade de ocorrência do tumor carcinóide renal foi, em média, de 48,4 anos, variando entre 13 e 67 anos. Em relação ao sexo, 19 tumores eram em homens e 13 em mulheres. A paciente aqui apresentada tem idade

discretamente mais avançada, mas dentro dos limites extremos. A apresentação clínica da neoplasia foi extremamente variável e inespecífica, sobrepondo-se àquela vista em outras neoplasias renais (Tabela 1). A sín-

drome carcinóide é rara. Na apresentação clínica predominou a dor lombar ou no flanco (30% dos casos) e hematúria (24%). Manifestação dolorosa foi também relatada como abdominal em três casos e epigástrica em um caso. O tumor, como um achado incidental de exame, a exemplo do presente caso, é um dado relativamente freqüente, com cinco relatos (15,6%). Um tumor palpável foi a primeira manifestação clínica em três casos. Demais sintomas como febre, poliúria, piúria, obstrução intestinal e constipação foram queixas eventuais dos pacientes. A síndrome carcinóide, como primeira manifestação ou durante a evolução da doença, ocorreu em quatro casos.

Dos 32 casos revistos (Tabela 1), 16 (53%) estavam no estádio I e seis (18%) eram de estádio II. Doença com metástases regionais foi descrita em quatro (9%) casos, enquanto doença disseminada foi observada em seis (18%) ocasiões. As metástases foram principalmente para o fígado, ossos e pulmões, além de linfonodos regionais. Este padrão de disseminação em nada difere do de tumores carcinóides de outros sítios. O seguimento foi realizado em 25 pacientes. Destes, 14 (56%) doentes estão bem e sem evidência da doença, em um período variável de dois meses até sete anos como no presente caso. Três (12%) doentes morreram por doença disseminada e três (12%) estão vivos com doença. Houve um óbito no pós-operatório imediato, por septicemia<sup>(16)</sup>.

Os tumores carcinóides renais podem acometer indiferentemente o rim direito ou esquerdo e não têm localização preferencial dentro deles. Há casos descritos de tumores originados na pelve renal, podendo aí o diagnóstico ser feito pelo exame citológico<sup>(17)</sup>. A associação com malformações renais, como rins em ferradura<sup>(3, 8, 9)</sup>, e displasia renal<sup>(9,18)</sup>, tem sido descrita. Outras associações incluem o teratoma<sup>(9,12)</sup> e a presença de elementos heterólogos, como o músculo liso<sup>(7)</sup>. Geralmente os tumores são grandes, variando entre 2 e 30 cm de diâmetro. Todos os padrões histológicos próprios destes tumores são descritos, inclusive com os espectros de atipia celular. Carcinomas indiferenciados de pequenas células ("oat cell") também são encontra-

dos no rim<sup>(19,20)</sup>. A maioria (18 de 24) das neoplasias revistas na literatura era de nódulos sólidos, mas áreas císticas ou neoplasias restritas à parede de um cisto são também encontradas. A necrose está geralmente presente, mas aparentemente não indica um prognóstico. Poucos artigos se preocuparam com o índice mitótico. A única neoplasia com mais do que quatro figuras de mitose por 20 campos de grande aumento apresentou metástases à distância<sup>(21)</sup>. Os critérios para se estabelecer o grau de malignidade são os mesmos que regem as neoplasias neuroendócrinas de outros sítios, portanto os mesmos pacientes com carcinóides típicos, sem outros sinais de agressividade histológica, devem ser seguidos estritamente.

A citogênese da neoplasia não está totalmente esclarecida. Mais recentemente se tem sugerido a presença de uma célula totipotencial capaz de se derivar em linhagem neuroendócrina<sup>(2, 6, 22)</sup>. Esta hipótese pode ser parcialmente defendida pelo achado de alterações genéticas comuns entre carcinóide e adenocarcinomas renais<sup>(23)</sup>.

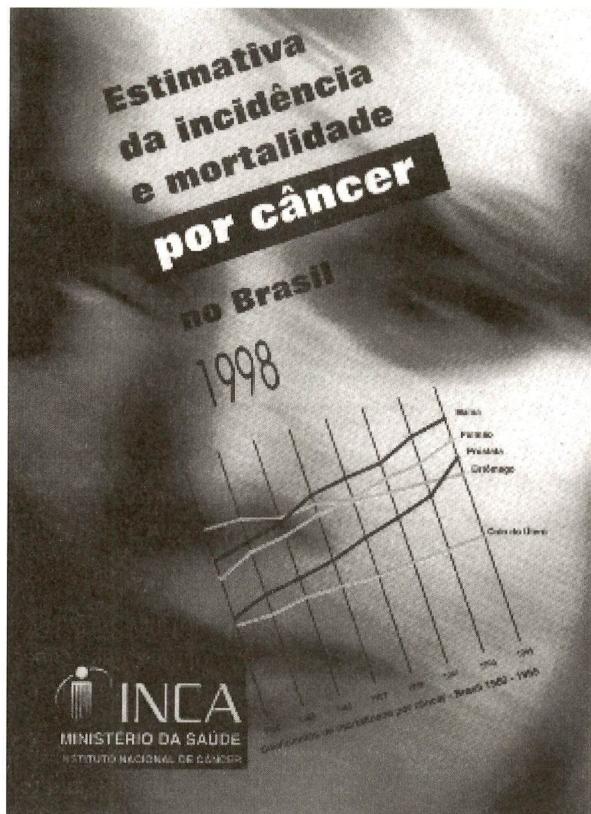
O tratamento do tumor carcinóide primário de rim é a nefrectomia radical com linfadenectomia regional, sendo esta última de maior valor para o estadiamento e o prognóstico do que terapêutico<sup>(24)</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. Resnick, M.E.; Unterberger, H.; McLoughlin, P.T. - Renal carcinoid producing the carcinoid syndrome. *Med Times*, 94: 895-6, 1966.
2. Goldblum, J.R.; Lloyd, R.V. - Primary renal carcinoid. Case report and literature review. *Arch Pathol Lab Med*, 117: 855-8, 1993.
3. Acconcia, A.; Miracco, C.; Mattei, F.M.; de Santi, M.M.; Del Vecchio, M.T.; Luizi, P. - Primary carcinoid tumor of kidney: light and electron microscopy, and immunohistochemical study. *Urology*, 31: 517-20, 1988.
4. Alipchenko, L.A.; Osadchaia, V.V.; Chazova, N.L.; Barshenskaia, A.M. - Carcinoid of the kidney. *Arkh Patol*, 57: 71-3, 1995.

5. Cauley, J.E.; Almagro, U.A.; Jacobs, S.C. - Primary renal carcinoid tumor. *Urology*, 32: 564-6, 1988.
6. Stahl, R.E.; Sidhu, G.S. - Primary carcinoid of the kidney, light and electron microscopy study. *Cancer*, 44: 1345-9, 1979.
7. Toker, C. - Carcinoid renal tumor. *JUrol*, 111: 10-1, 1973.
8. van den Berg, E.; Gouw, A.S.; Oosterhuis, J.W.; Storkel, S.; Dijkhuizen, T.; Messink, H.J.; de Jong, B. - Carcinoid in a horseshoe kidney. Morphology, immunohistochemistry, and cytogenetics. *Cancer Genet. Cytogenet*, 84: 95-8, 1995.
9. Fetsisof, F.; Benatre, A.; DuBois, M.P.; Lanson, Y.; Arbeille-Brassart, B.; Jobard, P. - Carcinoid tumor occurring in a teratoid malformation of the kidney: an immunohistochemical study. *Cancer*, 54: 2305-8, 1984.
10. Ghazi, M.R.; Brown, J.S.; Warner, R. - Carcinoid tumor of the kidney. *Urology*, 14: 610-12, 1979.
11. Huettner, P.C.; Bird, D.J.; Chang, Y.C.; Seiler, M.W. - Carcinoid tumor of the kidney with morphologic and immunohistochemical profile of a hindgut endocrine tumor: report of a case. *Ultrastruct Pathol*, 15: 655-61, 1991.
12. Kojiro, M.; Ohishi, H.; Isobe, H. - Carcinoid tumor occurring in a cystic teratoma of the kidney: a case report. *Cancer*, 38: 1636-40, 1976.
13. Lanson, Y.; Bruant, D.; Benatre, A. - Tumeur carcinoid du rein: a propos d'un cas. *JUrol Nephrol*, 84: 47-51, 1978.
14. Masera, A.; Ovcak, Z.; Lamovc, J.; Pohar-Marinsek, Z. - Primary carcinoid of the kidney. *Int Urol Nephrol*, 25: 129-34, 1993.
15. Zak, F.G.; Jindrak, K.; Capozzi, F. - Carcinoidal tumor of the kidney. *Ultras-tructural Pathol*, 4: 51-9, 1983.
16. Hamilton, I.; Reis, L.; Bilimoria, S.; Long, R.G. - Arenal vipoma. *BrMedJ*, 281: 1323-4, 1980.
17. Rudrick, B.; Nguyen, G.K.; Lakey, W.H. - Carcinoid tumor of the renal pelvis: report of a case with positive urine cytology. *Diagn Cytopathol*, 12: 360-3, 1995.
18. Machet MC, Stephanov E, de-Muret A, Haillot O, Fetsisof F. Primary carcinoid tumor of the kidney associated with cystic malformation of the kidney. *Ann Pathol*, 14: 410-4, 1994.
19. Capella, C.; Eusebi, V.; Rosai, J. - Primary oat cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol*, 8: 855-61, 1984.
20. Tétu, B.; Ro, J.Y.; Ayala, G.; Ordonez, N.G.; Johnson, D.E. - Small cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Cancer*, 60: 1809-1814, 1987.
21. Raslan, W.F.; Ro, J.Y.; Ordonez, N.G. - Primary carcinoid of the kidney. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 5 patients. *Cancer*, 72: 2660-6, 1993.
22. McDonald, E.C.; Mukai, K.; Burke, B.A.; Sibley, R.K. - Primary carcinoid of the kidney: a light and electron microscopic, and immunohistochemical study. *JUrol*, 130: 333-5, 1982.
23. el-Naggar, A.K.; Troncoso, P.; Ordonez, N.G. - Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal cell neoplasms. *Diagn Mol Pathol*, 4: 48-53, 1995.
24. Juma, S.; Nickel, J.C.; Young, I. - Carcinoid of the kidney: case report and literature review. *Can J Surg*, 32: 384-6, 1989.
25. Fukuoka, H.; Yamazaki, A.; Kitamura, H. - Carcinoid tumor of the kidney. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 76: 401-6, 1985.
26. Gleeson, M.H.; Bloom, S.R.; Polak, J.M.; Henry, K.; Dowling, R.H. - Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut*, 12: 773-82, 1971.
27. Hannah, J.; Kippe, B.; Lai-Goldman, M.; Bhuta, S. - Oncocytic carcinoid of the kidney associated with periodic Cushing's syndrome. *Cancer*, 61: 2136-40, 1988.

28. Ji X.; Li, W. - Primary carcinoid of the renal pelvis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 13: 269-71, 1994.
29. Malthouse, S.R.; Waugh, R.C.; Grace, J. - Primary renal carcinoid-case report. *Australas Radiol*, 35:279-80, 1991.
30. McKeown. D.K.; Nguyen, G.K.; Rudrick, B.; Johnson, M.A. - Carcinoid of the kidney: radiologic findings. *AJR*, 150: 143-4, 1988.
31. Molinie, V.; Liguory-Brunaud, M.D.; Chiche, R. - Primary carcinoid tumor of the kidney. A propos of a case with immuno-  
histochemical study. *Arch Anat Cytol Pathol*, 40: 289-93, 1992.
32. Schlussel, R.N.; Kirschenbaum, A.M.; Levine, A.; Unger, P. - Primary renal carcinoid tumor. *Urology*, 41:295-7, 1993.
33. Unger, P.D.; Russell, A.; Thung, S.N.; Gordon, R.E. - Primary renal carcinoid. *Arch Pathol Lab Med*, 114:68-71, 1990.
34. Moulopoulos, A.; Du Brown, R.; David, C.; Dimopoulos, M.A. - Primary renal carcinoid computed tomography, ultrasound, and angiographic findings. *J Com-put Assist Tomogr*, 15: 323-5, 1991.



O Instituto Nacional de Câncer - INCA lançou a *Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 1998*, que se destina a divulgar o número estimado de casos novos e dos óbitos por câncer que ocorrerão no país em 1998.

As fontes de dados utilizados nos cálculos foram as *Estatísticas de Mortalidade* de 1980 a 1995, disponibilizados pelo homepage/DATASUS/MS publicados pelo Ministério da Saúde; os censos demográficos brasileiros de 1980 e 1991, 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 - 1998* está disponível em forma de livreto, e cd-rom e no home page do INCA:  
<http://www.ibase.org.br/~incancer>.

Para maiores informações, contate:  
 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
 Coordenação de Programas do Combate ao Câncer  
 Divisão de Informação  
 Av. Venezuela nº 134 Bl. A - 9º andar  
 CEP 20081- 310 - Centro  
 Tel.: 55(021) 263-8565 FAX. 55(021) 516-3459  
 e-mail: evaldo@antares.com.br

# Primary splenic angiosarcoma: case report and literature review

## *Angiossarcoma primário de baço: relato de caso e revisão da literatura*

Luis Fernando Venegas<sup>1</sup>, Paula Raffin Pohlmann<sup>1</sup>, Aleksandra Lima Balbinot<sup>2</sup>, Eduardo Schuck<sup>2</sup>, Carla T. M. de Oliveira<sup>3</sup>, Klaus J. Frank<sup>4</sup>, Carlos F. Dillemburg<sup>5</sup>, Mário S. B. da Costa<sup>5</sup>, Luis Fernando R. Rivero<sup>6</sup>, Antonio C. K. Pütten<sup>6</sup>

### **Abstract**

This paper describes a case of an aggressive primary splenic angiosarcoma in a 29-year-old man and makes a review of its clinical findings, pathologic reports, treatment and prognosis. Angiosarcomas comprise less than 1% of soft tissue sarcomas, and only a small percentage of these tumors arise in the spleen. These tumors usually represent a diagnostic challenge for the pathologist in view of its variegated histology, and the development of new immunohistochemical markers for vascular tumors like CD31 (platelet-endothelial cell adhesion molecule) helps to rule out other diagnoses. There is no standard chemotherapy treatment for angiosarcomas, and the prognosis of splenic angiosarcoma is particularly poor.

51

**Key words:** angiosarcoma; splenic neoplasms; chemotherapy; pathology; immunohistochemistry

### **Resumo**

É relatado um caso de angiossarcoma primário de baço em um homem de 29 anos, fazendo-se a revisão dos achados clínicos, diagnóstico anatomo-patológico, tratamento e prognóstico. Angiossarcomas correspondem a menos de 1% dos sarcomas de tecidos moles, e somente uma pequena fração surge no baço. Esses tumores freqüentemente apresentam-se como um desafio diagnóstico para o patologista, tendo em vista as variações na histologia, e o desenvolvimento de novos marcadores em painéis de imuno histoquímica, como o CD31, ajudam a descartar outros diagnósticos. Devido à raridade desse tumor não existe um consenso em relação ao tratamento quimioterápico e, via de regra, o prognóstico é ruim.

**Palavras-chave:** angiossarcoma; tumores esplênicos; quimioterapia; patologia; imunohistoquímica

1 - Serviço de Oncologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); 2 - Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 3 - Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); 4 - Estagiário do Serviço de Cirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); 5 - Serviço de Cirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); 6 - Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Endereço para correspondência: Luis Fernando P. Venegas - Serviço de Oncologia do HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 2º andar - S. 2030 - Largo Eduardo Zaccaro Faraco - 90035-003 - Porto Alegre - RS

## Introduction

This paper describes a case of a primary splenic angiosarcoma, probably the first related in our country. It is important to have this case documented, as this is a very rare tumor, of difficult diagnosis, and there is no standard methods of treatment.

Splenic malignant vascular tumors are extremely rare. Angiosarcomas comprise less than 1% of soft tissue sarcomas, and only 4% of these tumors arise in the spleen<sup>(1, 2)</sup>. In our review, only 78 cases have been reported<sup>(3-11)</sup>. Langhans, in 1879, was the first author to describe this unusual tumor<sup>(12)</sup>, which usually represents a diagnostic challenge for the pathologist in view of its variegated histology.

Risk factors implicated in the pathogenesis of angiosarcomas are exposure to thorium dioxide (Thorotrast contrast medium) and vinyl chloride<sup>(7, 13)</sup>.

The age range of patients with splenic angiosarcoma was 19 to 84 years with a peak in the 5th decade of life. The distribution by sex tends to be equal (25 men and 22 women)<sup>(3-7, 10, 11)</sup>. The most common clinical signs and symptoms are splenomegaly, 92%; abdominal pain mostly in the upper left quadrant, 83%; weight loss, 40%; spontaneous splenic rupture with hemoperitoneum, 30%<sup>(2, 9)</sup>; fever, 10%; and fatigue, 5%<sup>(3)</sup>. Among reported cases, 12.5% underwent exploratory laparotomy without diagnostic suspicion<sup>(7)</sup>.

Laboratory results indicated cytopenia of some type in 91% of cases, specially anemia in 70%<sup>(3, 7)</sup>, and coagulation tests were abnormal: 8%, with 5% of disseminated intravascular coagulation<sup>(3)</sup>. In our review, metastases occurred preferentially to the liver<sup>(15)</sup>, bone or bone marrow<sup>(8)</sup>, lymph nodes<sup>(3)</sup>, central nervous system<sup>(2)</sup>, myocardium<sup>(1)</sup>, kidney<sup>(1)</sup>, pancreas<sup>(1)</sup>, and thyroid<sup>(1)</sup>. The median time for diagnosis of metastases was 8 months<sup>(3-7, 10)</sup>.

## Case report

In January/95, a 29-year-old white male was admitted to The Hospital de Clínicas de Porto Alegre Emergency Room with fever (38.5°C), nausea, and vomiting. This was the third episode in a period of three months, and it was associated with transient anorexia and mild

weight loss (3 kg). Past history disclosed intermittent diffuse abdominal pain, without any irradiation, first noticed in September/94. The patient's physical examination revealed pale and moist skin, tachicardia, hypotension, and elicited acute pain in the upper left abdominal quadrant with signs of peritoneal irritation. Initial laboratory results showed mild anemia (Ht 35%, Hb 10.1 g/dl), leukocytosis (22.600 cells/µl with 22% of bands), normal renal, hepatic, and coagulation tests, and amylase 21IU/L.

The patient underwent an exploratory laparotomy that disclosed moderate hematic ascites, an enlarged homogeneous liver, enlarged celiac lymph nodes, and an enlarged ruptured spleen, with petreous consistency and capsular adherences. Splenectomy with hepatic and lymph node biopsies were performed. The immediate postoperative period was uneventful, and the patient was discharged, asymptomatic, a week later.

Pathologic test results reported an undifferentiated malignant neoplasm with extensive necrosis, resembling an angiosarcoma or malignant histiocytosis (Figures 1 and 2). Reactional liver and lymphoid hyperplasia were also detected. The immuno peroxidase staining performed in our Pathology Unit and in the Mayo Clinic Pathology Unit was negative for LCA (leukocyte common antigen), NSE (neuron-specific enolase), cytokeratins, S-100 protein, vimentin, desmin, CD30; positive for anti-Factor VIII and strongly positive for CD31 (Figure 3). These findings allowed a diagnosis of an anaplastic angiosarcoma (grade IV) to be established.

After discharge, the patient remained asymptomatic until February/95, when he started with lumbosacral pain associated with abdominal pain. The physical examination, plain X-ray films, abdominal ultrasound, and laboratory results were all normal. In 3/3/95 he was admitted with fever (38.5-39°C), nausea and vomiting. The physical examination disclosed only diffuse abdominal and lumbosacral pain. An abdominal ultrasound showed at least three enlarged celiac trunk lymph nodes and hepatomegaly. Bone scan was compatible with possible metastatic involvement of lumbar vertebrae, right parietal bone, and the 8th costovertebral angle. Laboratory results reported anemia

(Ht 34%, Hb 9.6g/dl), a constant leukocytosis (20.000-30.000 cells/ $\mu$ l with shift to the left), negative serial blood, urine and catheter cultures, a normal serum proteinogram, lactate dehydrogenase (LDH) of 2.000IU/L and alkaline phosphatase of 829IU/L. The bone marrow biopsy and smear showed a diffuse infiltration by anaplastic malignant cells.

Chemotherapy was started, with the use of doxorubicin 25mg/m<sup>2</sup> IV bolus D1-3 plus ifosfamide 1.5/m<sup>2</sup> IV in 1 hour D1-3 in 3/10/95. Two days after the beginning of chemotherapy, the patient developed tumoral lysis syndrome (hiperkalemia 7.7 mEq/L, calcium 6.5 mg/dl and uric acid 13.0 mg/dl) and a severe coagulation disorder with hematuria, diffuse petechiae, rapid fall in red cell (Hb 9.8 to 4.5g/dl) and platelets counts (110.000 to 10.000/ $\mu$ l). A rapid progression to respiratory insufficiency was seen, with hypoxemia (PO<sub>2</sub> 53%) and pulmonary infiltrates on chest X-ray compatible with adult respiratory distress syndrome or parenchymal hemorrhage. The patient was transferred to the intensive care unit, but despite the treatment, progressed to refractory cardiac arrest in 3/12/95.

## Discussion

Angiosarcomas are malignant tumors that show some morphological and functional properties shared with normal endothelium<sup>(1)</sup>. They may behave as very differentiated neoplasms, resembling benign hemangiomas, or as aggressive undifferentiated and anaplastic tumors, and it is very difficult to differentiate angiosarcomas from carcinomas and melanomas.

Angiosarcomas are one of the most rare soft tissue neoplasms. Although they may develop at any site, they tend to develop in superficial soft tissue and skin. The clinical aspect and behavior have a direct relation with the primary site<sup>(1)</sup>.

In a specific setting of undifferentiated tumors, final diagnosis may be established by determining the immunohistochemical profile. Antibodies to the factor VIII-related antigen, the most extensively used marker for the endothelium, are not too reliable, as only 25% of angiosarcomas present enough protein to allow for immunohistochemical

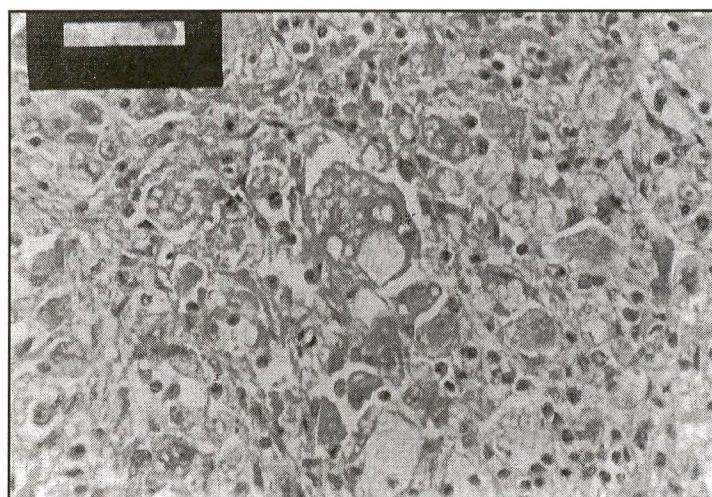


Figure 1 - HE (200X). Extremely undifferentiated malignant neoplasm with occasional vascular channels.

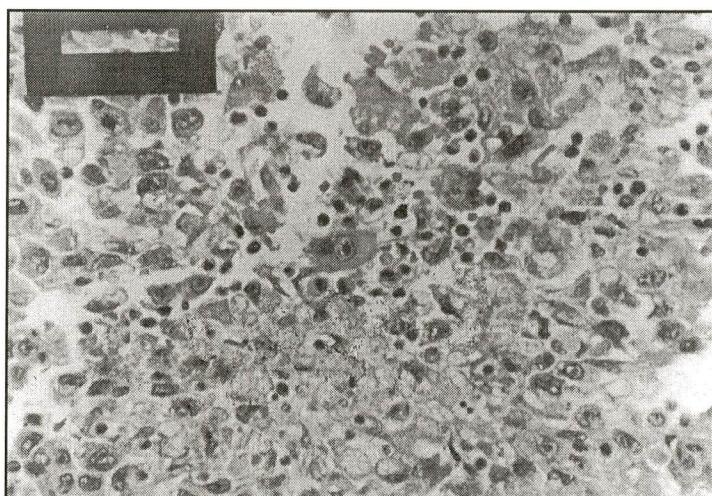


Figure 2 - HE (400X). Undifferentiated neoplasm with abundant mitoses, bizarre-shaped cells, some of them multinucleated, and no evidence of vascular differentiation.

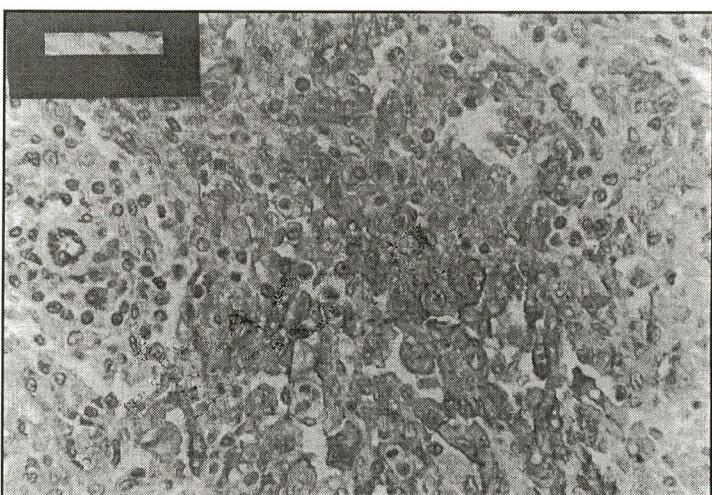


Figure 3 - Immunohistochemical staining (400X)-CD31: A diffusely positive membrane pattern in tumor cells is showed, confirming the vascular origin of the neoplasm.

confirmation. The hematopoietic stem cell antigen - CD34 - is present in most angiosarcomas<sup>(18)</sup>, but it is also present in other soft tissue tumors, including epithelioid sarcoma. Until now the CD34 (platelet-endothelium adhesion molecule) has been the most reliable marker of endothelial cell linea<sup>(16)</sup>.

Splenic angiosarcoma is the most common non-lymphoid malignant neoplasm of the spleen<sup>(14,17)</sup>, and is extremely rare and aggressive<sup>(3,18)</sup>. The spleen is most frequently replaced by a diffuse mass of tumor nodules, with prominent hemorrhage and necrosis. Histologically, one can see an intricated vascular channel coated by atypical endothelial cells, sheets of fusiform cells, and solid areas<sup>(1, 17, 18)</sup>. They are distinguished from other vascular tumor findings of cytological atypia, abundant mitosis and the presence of solid areas. The differential diagnosis from other non-vascular sarcomas and metastatic neoplasms, in cases in which the vascular pattern is not so clear-cut, may be done using the immunohistochemical techniques described elsewhere<sup>(1, 16)</sup>.

Because of the rarity of this tumor, there is no standard regimen of treatment<sup>(7)</sup>. The use of chemotherapy is under investigation for angiosarcomas of any site, and several studies with animal models are ongoing. The combination of vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide (VAC) in fifteen dogs with hemangiosarcoma resulted in a median survival for all dogs of 172 days (mean survival = 316 days), with acceptable toxicity (neutropenia 11/15, severe enteritis 4/15, cardio-toxicity 3/15, and sepsis 2/15)<sup>(22)</sup>. Sixteen dogs with a histologic diagnosis of hemangiosarcoma were treated with surgery and combined doxorubicin/cyclophosphamide<sup>(23)</sup>. The results showed a trend for improved survival in dogs with localized disease (Stage I) receiving combined therapy. The median survival was 250 days, with a mean of 403 days. Survival for dogs with stage I, II and III disease was also improved with combined therapy. The overall median survival was 202 (mean: 285 days). Toxici-ties included mild to moderate neutro-penia and lethargy, anorexia, vomiting, diarrhea, and fever<sup>(9-15, 19)</sup>. Chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide seems to im-prove survival with acceptable morbidity in canine patients with early stages of the disease.

A 45-year-old Japanese woman, who received combined chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone after undergoing splenectomy, showed a partial response. The authors highlight that effective chemotherapy for angiosarcomas are yet to be developed<sup>(8)</sup>. Cunningham<sup>(24)</sup> described a case of primary ovarian angiosarcoma in which a short remission was achieved with intensive chemotherapy with ifosfamide and doxo-rubicin. A case report of an 82-year-old female with a lower extremity angiosarcoma was described by Feuerstein et al.<sup>(25)</sup>. The patient was successfully treated by retro-grade intravenous perfusion with vinblastine and vincristine with subsequent resection of tumor. Silverman<sup>(26)</sup> described a case of a patient with metastatic angio-sarcoma of the breast who achieved a long-term clinical and pathological remission after treatment with methotrexate. The 30-year course of her disease is the longest reported survival with documented metastatic angiosarcoma. The UCLA Medical Center treated twenty-eight patients with angiosarcoma of the head and neck (9 with multifocal disease) between 1955 and 1990. Follow-up ranged from 3 to 159 months, with a median of 32 months. The overall prognosis was poor, with a 5-year disease-free survival of 26% (7/27 patients). Distant metastases has developed in nine patients at last follow-up. Eight percent (1/12 patients) remained disease free vs. 67% (4/6 patients) who received postoperative radiation therapy only, without chemotherapy. Only one (14%) of seven patients treated with radiation therapy was rendered disease-free. It was noted that angiosarcoma usually presents as a poorly differentiated neoplasm and it is frequently associated with multifocal disease, that there is propensity for both local recurrence and distant metastases, and it is suggested that combined therapy offers the best chance for long-term control in patients with angiosarcoma of the head and neck<sup>(27)</sup>. Angiosarcomas arising on the head and neck of elderly (malignant hemangioendothelioma) have extremely poor prognosis, and a Japanese author - Masuzawa<sup>(28)</sup> - proposed chemotherapy (CYVADIC; cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dacarbazine) and the use of intrarterial infusion of doxorubicin and 5-fluorouracil as a combination therapy, but toxicity was high

and, unfortunately, there was no evidence that this chemotherapeutic trial improved the prognosis.

The use of recombinant interferon alpha-2a in an heterogeneous group of five pediatric patients with progressive, invasive angiomatous diseases, including pulmonary hemangiomatosis, angiosarcoma, or massive hemangioma with associated consumptive coagulopathy was tested. Four patients had partial response, and the patient with angiosarcoma had a decrease in size and number of tumor nodules. Responses occurred during periods of 2 to 20 months of treatment. Each of the four surviving patients had improved linear growth and weight gain during interferon treatment<sup>(29)</sup>.

The use of radiotherapy may help in the treatment of an enlarged painful spleen or bone metastases.

The prognosis of splenic angiosarcoma is very poor. In the review of Falk<sup>(3)</sup>, the follow-up of 38 patients disclosed that 30 (79%) died in a median time of six months after diagnosis. Eight patients survived at least 12 months. Only two of the initial 38 patients were believed to be alive without disease, an indication of a very aggressive neoplasm.

## References

1. Enzinger, F.M.; Weiss, S.W. - Malignant vascular tumors. In: Enzinger, F.M.; Weiss, S.W. *Soft Tissue Tumors*. 3rd ed. Philadelphia. The C.V. Mosby Company, 1995: pp 641-78.
2. Pettersen, J.T.; Modalsli, O.; Solheim, K.; Buanes, T. - Splenic neoplasms. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 113: 1468-9, 1993.
3. Falk, S.; Krishnan, J.; Meis, J.M. - Primary angiosarcoma of the spleen: a clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol*, 17: 959-70, 1993.
4. Takato, H.; Iwamoto, H.; Ikezu, M.; Kato, N.; Ikarashi, T.; Kaneko, H. - Splenic hemangiosarcoma with sinus endothelial differentiation. *Acta Pathol Jap*, 43: 702-8, 1993.
5. Søndenaa, K.; Heikkilä, R.; Nysted, A.; Søreide, J.; Ødegaard, H.; Pollard, L., et al. Diagnosis of brain metastases from a primary hemangiosarcoma of the spleen with magnetic resonance imaging. *Cancer*, 71: 138-41, 1993.
6. Yücel, A.E.; Durak, H.; Bernay, I.; Bayraktar, Y.; Bekdik, C.; Telatar, H. - Functional asplenia and portal hypertension in a patient with primary splenic hemangiosarcoma. *Clin Nucl Med*, 15: 324-6, 1990.
7. Urigüen, M.C.; González, A.M.; Menéndez, M.A.M.; García, J.M.G. - Angio-sarcoma primitivo de bazo. *Rev Esp Enf Digest*, 84: 65-8, 1993.
8. Miyata, T.; Fujimoto, Y.; Fukushima, M.; Torisu, M.; Tanaka, M. - Spontaneous rupture of splenic angiosarcoma: a case report of chemotherapeutic approach and review of the literature. *Surg Today*, 23: 370-4, 1993.
9. Winde, G.; Sprakel, B.; Bosse, A.; Reers, B.; Wedt, M. - Rupture of the spleen caused by primary angiosarcoma. *Eur J Surg*, 157: 215-7, 1991.
10. Ha, H.K.; Kim, H.H.; Kim, B.K.; Han, J.K.; Choi, B.I. - Primary angiosarcoma of the spleen: CT and MR imaging. *Acta Radiologica*, 35: 455-8, 1994.
11. Hayasaka, K.; Saitoh, Y.; Imamoto, T.; Takashio, T.; Mineta, M.; Kikuchi, Y., et al. - Case report of malignant splenic tumor. *Radiat Med*, 10: 65-9, 1992.
12. Langhans, T. - Casuistische Beiträge zur Lehr von den Gefässgeschwülsten-pulsirende cavernöse Geschwulst der Milz mit metastatischen Knoten in der Leber. *Virchows Arch [Pathol Anat]*, 75: 273-91, 1879.
13. Paliard, P.; Valette, P.J.; Berger, F.; Contassot, J.C.; Partensky, C. - Peliosis hepatic of late onset in a patient exposed to vinyl chloride and treated for hepatic angiosarcoma. *Gastroenterol. Clin Biol*, 15: 445-8, 1991.
14. Smith, V.C.; Eisenberg, B.L.; McDonald, E.C. - Primary splenic angiosarcoma. Case report and literature review. *Cancer*, 55: 1625-27, 1985.
15. Autry, J.R.; Weitzner, S. - Hemangiosarcoma of the spleen with spontaneous rupture. *Cancer*, 35: 534-9, 1975.

16. DeYoung, B.R.; Wick M.R.; Fitzgibbon, J.F., et al. - CD 31: An immunospecific marker for endothelial differentiation in human neoplasms. *Appl Immunohistochem*, 1: 97-101, 1993.
17. Rosai, J.S. - In: Rosai, J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. Missouri. The C. V. Mosby Company, 1995: pp 1775-96.
18. Chan, J.K.C.; Ng, C.S.; Hen, P.K.; Wong, K.F. - Tumors of the Lymphoreticular System (including thymus). In: Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors. 1st ed. New York. Churchill Livingstone, 1995: pp 805-927.
19. Chen, T.K.; Bolles, J.; Gilbert, E.F. - Angiosarcoma of the spleen. *Arch Pathol Lab Med*, 103:122-24, 1979.
20. Yonezawa, S.; Mareyama, I.; Sakae, K. - Thrombomodulin as a marker for vascular tumors: comparative study with factor VIII. *Am J Clin Pathol*, 88: 405-11, 1987.
21. Traweek, S.T.; Kandelaft, P.L.; Mehts, P. - The human progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol*, 96:25-31, 1991.
22. Hammer, A.S.; Couto, C.G.; Filippi, J.; Getzy, D.; Shank, K. - Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristin, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*, 5: 160-6, 1991.
23. Sorenmo, K.U.; Jeglum, K.A.; Helfand, S.C. - Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide. *J Vet Intern Med*, 7: 370-6, 1993.
24. Cunningham, M.J.; Brooks, J.S.; Noumoff, J.S. - Treatment of primary ovarian angiosarcoma with ifosfamide and doxorubicin. *Gynecol Oncol*, 53:265-8, 1994.
25. Feuerstein, P.; Steiner, A.; Partsch, H. - Retrograde intravenous perfusion with cytostatic drugs in angiosarcoma. *Wien Med Wochenschr*, 143: 204-6, 1993.
26. Silverman, L.R.; Deligdisch, L.; Mandeli, J.; Greenspan, E.M. - Chemotherapy for angiosarcoma of the breast: case report of 30-year survival and analysis of the literature. *Cancer Invest*, 12: 145-55, 1994.
27. Mark, R.J.; Tran, L.M.; Sercarz, J.; Fu, Y.S.; Calcaterra, T.C.; Juillard, G.F. - Angiosarcoma of the head and neck. The UCLA experience 1955 through 1990. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119: 973-8, 1993.
28. Masuzawa, M. - Chemotherapy for the treatment of angiosarcoma. *Gan To Kagaku Ryo-ho*, 20: 1314-19, 1993.
29. White, C.W.; Wolf, S.J.; Korones, D.N.; Sondheimer, H.M.; Tosi, M.F.; Yu, A. - Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alpha-2a. *J Pediatr*, 118: 59-66, 1991.

## 17º Congresso Mundial de Câncer - Rio de Janeiro 17º World Cancer Congress - Rio de Janeiro

Ao acessar através da Internet a *home page* do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no endereço eletrônico <http://www.ibase.org.br/~incancer> o leitor terá por meio de um dos *links*, todas as informações sobre o programa e inscrição do referido congresso.

Também poderá o leitor navegar por publicações do INCA, como as estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil versão 1998, além de informações sobre prevenção, diagnóstico e tratamento de alguns tipos de câncer, e outros dados estatísticos e epidemiológicos.



57

### Viva Mulher avalia resultados ViVa Mulher Program evaluates its results



O I Encontro de Avaliação do Programa Viva Mulher aconteceu nos dias 5, 6 e 7 de março de 1998, no Rio de Janeiro, com o objetivo de sensibilizar e comprometer as autoridades de saúde, organizações governamentais e não governamentais e lideranças femininas. O encontro integrou os participantes do Programa em todos os níveis, tendo sido apresentados e discutidos os resultados das visitas de avaliação

do primeiro ano de implantação do Programa e sendo promovido treinamento técnico. Além disso, os profissionais e autoridades envolvidos no Programa definiram as estratégias para o desenvolvimento deste ano, bem como a expansão para outros estados.

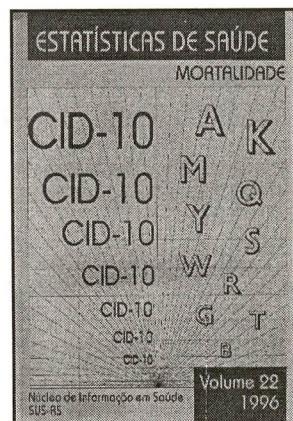
Para o fechamento deste I Encontro aconteceu no dia 8 de março uma grande comemoração popular, por ocasião do Dia Internacional da Mulher.

## Publicação

### New Book

O Núcleo de Informação em Saúde SUS-RS da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul acaba de lançar a publicação “Estatísticas de Saúde: mortalidade de 1996 vol.: 22”.

Informações: Núcleo de Informação em Saúde SUS-RS  
Av. Borges de Medeiros, 1501 - 4º andar  
Ala Norte - CEP 90900-119  
Tel.: (051) 225-1859  
Fax: (051) 227-2798  
Porto Alegre - Rio Grande do Sul



## Comemoração dos 21 anos da Fundação Antônio Jorge Dino

### Celebrating the Antônio Jorge Dino

### Foudation 21<sup>st</sup> anniversary

58

A Fundação Antônio Jorge Dino comemorou, em 15 e 16 de janeiro de 1998, seu 21º aniversário. A festividade, que incluiu solenidade de inauguração das novas instalações da Sala de Quimioterapia e do Centro de Estudos (biblioteca e auditório) do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, missa campal de ação de graças, palestra sobre o perfil psico-imunoneurológico dos cuidadores do paciente com câncer, ministrada pela Dra. Nise Hitomi Yamaguchi (vice-presidente da SBC-SP) e workshop, foi marcada pelas homenagens com o Troféu de Solidariedade ao Câncer e a Comenda de Mérito no Combate ao Câncer Dr. Antonio Jorge Dino. Para a escolha dos amigos beneméritos, a atual presidente da Fundação, Dra. Célia Jorge Dino, contou com a aju-

da de uma Comissão Provisória constituída por representantes de vários segmentos da sociedade ludovicense.

A entidade filantrópica é responsável pelo gerenciamento e manutenção do único hospital especializado no tratamento do câncer no Maranhão, Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello e, ainda mantém sob sua administração, sete unidades operacionais que contribuem para a melhor qualificação de seus resultados: Centro de Estudos, Núcleo de Voluntários, Casas de Apoio, Departamento de Captação de Recursos, Grupo de Assistência ao Infante e ao Adolescente com Câncer, Grupo Especial de Tratamento Oncológico e Residencial e Programas Especiais.

# AERINCA

## Associação dos Ex-Residentes do Instituto Nacional de Câncer

1) Em fase gráfica final o "Aerinca Jornal", veículo oficial da Associação com o objetivo de divulgar e pôr em prática todos os itens do elenco de metas estabelecidas pela Diretoria eleita em 05.11.97. Compõem a Comissão Editorial

Ernani Sampaio - Onc. Clínica ( turma 1977 )  
Eurídice Figueiredo - Onc. Cirúrgica ( turma 1974 )  
Evaldo de Abreu - Onc. Cirúrgica ( turma 1973 )  
Luiz Eduardo Atalécio - Onc. Clínica ( 1981 )  
Magda Côrtes Resende - Onc. Clínica ( 1973 )  
Maria Luiza P. Cavalcanti - Onc. Cirúrgica (1964)  
Odilon Souza Filho - Onc. Cirúrgica (1983)

A consecução da impressão e divulgação se dará graças ao apoio recebido do Pro-Onco e da Direção Geral do INCA.

- 2) A Revista Brasileira de Cancerologia, através de seus Editores (Drs. Luiz Atalécio e Pedro Luiz Fernandes) concederam-nos espaço permanente para divulgação de assuntos pertinentes à Aerinca e seus Associados.
- 3) Os colegas poderão utilizar o espaço acima delineado para publicar informes, notas, comunicados, opiniões, etc.
- 4) Os Editores da RBC põem à disposição de todos os ex-residentes do INCA as separatas dos artigos divulgados na seção Atualização Científica, bastando para isso enviar o cupom com os artigos assinalados. Aguardam, também, o envio de trabalhos científicos para publicação.
- 5) Em breve acontecerão reuniões com os Ex-Médicos-Residentes em cada Estado, objetivando a criação de Subdiretorias Regionais, conforme pensamento da presidente da Aerinca, Dra. Eurídice Figueiredo.
- 6) Os Ex-Residentes do INCA terão descontos na Inscrição no 17 th International Cancer Congress, de 23 a 29 de agosto de 1998 (até 15.5.98).
- 7) Com pesar comunicamos o falecimento do colega e amigo Dr. Milton Luiz Martins, Cirurgião Oncologista, Ex-Residente do INCA (Turma 1982), no dia 21.2.98 na tragédia do edifício Palace II, no Rio de Janeiro. O pranteado colega exercia a nobre missão de assistir com amor, dedicação e competência os pacientes do Serviço de Suporte Oncológico (STO) do INCA, onde foi um dos pioneiros.
- 8) No dia 2.3.98, ocorreu o falecimento do Dr. Celso Werneck Ribeiro, que chefiou com brilhantismo vários Serviços no Inca, especialmente no Hospital do Câncer e no Hospital de Oncologia, onde foi o fundador do Serviço de Ginecologia Oncológica. Um dos mais antigos e respeitados cancerologistas do país, passou, com muita sabedoria e carinho, ensinamentos preciosos a várias gerações de cancerologistas formados no Instituto Nacional de Câncer.

A saudade do amigo Miltinho e do nosso eterno mestre Werneck, certamente tornará profícuo o crescimento da nossa AERINCA, entidade que congrega 626 dos mais conceituados e talentosos oncologistas espalhados pelo nosso imenso Brasil.

(Dr. Ernani Sampaio - Diretor para Intercâmbio Científico e Cultural)

# O PROBLEMA DO CÂNCER NO BRASIL

4<sup>a</sup> Edição



60



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

Nesta edição o texto foi enriquecido com 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 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, divulgou 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 de Programas de Combate ao Câncer  
Av. Venezuela nº 134 BL.A - 9º andar  
CEP 20081-310 Centro  
Tel.: 55(021)263-8565 FAX. 55(021)516-3459  
e-mail: evaldo@antares.com.br

## 1998

### MARÇO

#### **Avanços em Uro-Oncologia 98**

06 a 08 de março de 1998  
Casa Grande Hotel - Guarujá, SP  
Perfecta Atendimentos em Eventos  
Rua Olegário Mariano, 671  
São Paulo, SP - CEP.: 05612-001  
Tel: (011)212-5436  
Fax: (011)210-7517

#### **“Cervicopl 98”**

#### **IX Encontro de Atualização em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia**

13 e 14 de março de 1998  
Centro de Convenções Rebouças - SP  
Sociedade Brasileira de Patologia do Trato  
Genital Inferior  
e Colposcopia - Capítulo de São Paulo  
Inscrições: (011)575-3628 / 548-2740 c/  
Nilza ou  
(011)283-4121 c/ Elza.  
e-mail: jedetto@uol.com.br

#### **International Seminars The British Council**

22 a 27 março de 1998  
1 Beaumont Place  
Oxford OX1 2PJ  
Tel.: +44 (0) 1865 316636  
fax: +44(0) 1865 557368  
e-mail:  
international.seminars@britcoun.org

#### **CRICS IV IV Congreso Panamericano de Información en Ciencias de la Salud**

25 a 27 março de 1998  
Centro de Convenções Hotel Herradura,  
San José Costa Rica  
fone: (506)239-00-33/239-1780  
fax: (506)239-22-92  
e-mail: hherradu@sol.racsa.co.cr

### ABRIL

#### **“I Congresso Matogrossense de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia”**

01 a 04 de abril de 1998.  
Hotel Fazenda Mato Grosso - Cuiabá - MT  
Sociedade Matogrossense de Patologia do  
Trato Genital Inferior e  
Colposcopia - e Secretaria da Saúde do  
Estado do Mato Grosso  
Inscrições: (011)575-3628 / 548-2740 c/  
Nilza  
e-mail: jedetto@uol.com.br

#### **6<sup>a</sup>Enftec**

05 a 08 de abril de 1998  
Hotel Maksoud Plaza  
GMC Bureau de Eventos  
fone: (011) 257-8248  
Caixa Postal 931 -  
CEP.: 01051-970  
São Paulo - SP

61

#### **XI Congreso Del C.R.I.L.A**

15 a 18 de abril de 1998  
Dirección C.R.I.L.A. 98 Dr. Juan M.  
Solé B., Casilla 124 34, Chile,  
fone: 56 - 2 - 2061400  
fax: 56 - 2 - 2287003  
e-mail: mbaeza @ lascar.puc.el

#### **European Oncology Nursing Society 1<sup>st</sup> EONS Spring Convention**

17 e 18 de abril de 1998  
Local: Leuven, Bélgica  
Informações: 1<sup>st</sup> EONS Srong Convention  
. c/o FECS Conference Unit  
Av. E. Mounier 83, B- 1200 Brussels  
Tel: +32(2)77.02.42 -  
Fax: 32(2)775.02.00

#### **International Meeting on the Psycho- Social Impacts of Breast Cancer \***

26 a 29 de abril de 1998  
Lucerna, Suíça  
Informações: Tel: (+41/31) 389 91 14,  
Fax: (+41/31) 389 91 60  
e-mail: info@swiscancer.ch  
Jeanne Froidevaux Müller  
Tel: (+41/22) 809 18 11,  
Fax: (+41/22) 809 18 10  
e-mail: joye@uicc.ch Mrs Annicka Joye

## MAIO

**I Indor****Curso Internacional de Atualização  
em Dor**

15 a 17 de maio de 1998

Castro's Park Hotel

Dr. Osvaldo Vilela Filho,

fax (062) 285-5130

SCRIPT, fax (062) 281-1344

**III Congresso Brasileiro e V Encontro  
Brasileiro de Psico-Oncologia**

29 a 02 de maio de 1998

Assessoria de Imprensa:

Contato Comunicação

Rua 23-A (antiga 33-A), nº 38 Setor

Aeroporto

Goiânia/Goiás

CEP.: 74075-330

fone: (062)224-3737

fax: (062)229-0871

home page: <http://www.cvccom.br>e-mail: [cvc@internetional.com.br](mailto:cvc@internetional.com.br).

## JULHO

**"XXIV Curso Teórico-Prático de  
Colposcopia e Citopatologia do  
Trato Genital Inferior"**

20 a 24 de julho de 1998

Anfiteatro "A" Maria Thereza Nogueira de  
Azevedo na UNIFESP - SPCEGIN - Centro de Estudos da Disciplina  
de Ginecologia da UNIFESP  
(Escola Paulista de Medicina).Inscrições: (011)575-3628 / 548-2740 c/  
Nilzae-mail: [jedetto@uol.com.br](mailto:jedetto@uol.com.br)

## AGOSTO

**17th UICC International Cancer****Congress**

23 a 28 de agosto de 1998

Rio de Janeiro - Brasil

Informações: Congress do Brasil

Av. Presidente Wilson, 164 - 9º andar

Rio de Janeiro - RJ / Brasil

CEP.: 20030-020

Tel: +55 21 509-4080

Fax: +55 21 509-1492 / 242-1992

Email: [congrex@ax.apc.org](mailto:congrex@ax.apc.org)**International Conference on  
Environmental and Occupational  
Cancer in Developing Countries**

July 30 - August 1, 1998

Rio de Janeiro - Brasil

Informações: JZ Promoções e Assessoria  
de Congressos LtdaRua Conde de Irajá, 260/2º andar,  
Botafogo

Rio de Janeiro - RJ / - Brasil - 22271-020

Tel: (021)286-2846

Fax: (021)537-9134

e-mail: [mail@JZ.com.br](mailto:mail@JZ.com.br)

Koifman @accool.cict.fiocruz.br

**10<sup>th</sup> International Conference on  
Cancer Nurse**

August 30 – September 4, 1998-03-05

Jerusalém, Israel

Informações: Kenes Tours

P.º Box 50006, Tel Aviv 61500, Israel

Tel: +972-3-5140004

Fax: +972-3-5140044 / 5140077

e-mail: [KTC@KENES>COM](mailto:KTC@KENES>COM)

## SETEMBRO

**XI Congresso Brasileiro de Mastologia**

20 a 24 de setembro de 1998

Hotel Bourbon &amp; Tower

Foz do Iguaçu - PR

Rua Piauí, 245 - Curitiba/PR

CEP 80220-240

## 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:

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

Endereço para a remessa do material:

Nome completo: .....

63

Endereço: .....

Número: ..... Ap, sala, grupo etc: .....

CEP: ..... Cidade: ..... Estado: .....

Desejo receber separata dos artigos assinalados:

Trabalhos nº  17/01  17/02  17/03  17/04  17/05  17/06  
 17/07  17/08  17/09  17/10  17/11  17/12  
 17/13  17/14  17/15  17/16  17/17  17/18  
 17/19  17/20  17/21  17/22  17/23  17/24  
 17/25  17/26  17/27  17/28  17/29  17/30  
 17/31  17/32  17/33  17/34  17/35  17/36  
 17/37  17/38  17/39  17/40  17/41  17/42  
 17/43  17/44



64

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 de Programas de Controle de Câncer  
Divisão de Educação  
Av. Venezuela nº 134 BL. A - 9º andar  
CEP 20081-310 Centro  
Tel.: 55(021)263-8565 Fax. 55(021)263-8297  
e-mail: [evinca@omega.lncc.br](mailto:evinca@omega.lncc.br)

**Prognosis among African-American women and white women with lymphnode negative breast carcinoma**  
**Findings from two randomized clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)**

James J. Dignam, Ph.D.<sup>1</sup>, Carol K. Redmond, Sc.D.<sup>2</sup>, Bernard Fisher, M.D.<sup>3</sup>, Joseph P. Costantino, Dr.P.H.<sup>1</sup>, Brenda K. Edwards, Ph.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Biostatistics and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; <sup>2</sup>Department of Biometry and Epidemiology, College of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; <sup>3</sup>Department of Surgery and Scientific Director's Office, NSABP, 914 Scaife Hall, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; <sup>4</sup>Cancer Control Research Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland.

**Background.** A disparity in breast carcinoma survival between African-American and white women has been noted over the past several decades. A major factor implicated in this disparity is stage of disease at diagnosis. In this study, survival and related endpoints were examined among African-American women and white women with lymph node negative breast carcinoma who participated in two randomized clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP).

**Methods.** Patients from two studies, one conducted among patients with estrogen receptor (ER) negative tumors and the other among patients with ER positive tumors, were included. Study goals were to determine whether African-Americans and whites had comparable outcomes, accounting for ER status and differences in patient characteristics at diagnosis, and to determine whether treatment response was similar for African-Americans and whites.

**Results.** Five-year survival rates were 83% for African-Americans and 85% for whites among ER negative patients, and 93% for African-Americans and 92% for whites among ER positive patients. Rates of disease free survival (DFS) (i.e., time to disease recurrence, second primary cancer, or death) were 71% for African-Americans and 74% for whites at 5 years among ER negative patients, and 81% for African-Americans and 80% for whites among ER positive patients. African-Americans tended to have less favorable baseline prognostic characteristics. Adjusted relative risk (RR) estimates indicated similar prognosis for African-Americans compared with whites for mortality (African-American/white RR = 1.02 with 95% confidence interval [C], 0.66-1.56 among ER negative patients; RR = 1.14 with 95% CI, 0.84-1.54 among ER positive patients) and DFS (RR = 0.98 with 95% CI, 0.70-1.37 for ER negative patients; RR = 0.96 with 95% CI, 0.75-1.22 for ER positive patients). Estimated percent reductions in DFS events for patients receiving adjuvant therapy were 32% for ER negative African-Americans, 36% for ER negative whites, 20% for ER positive African-Americans, and 39% for ER positive whites.

**Conclusions.** African-American and white patients with localized breast carcinoma had similar outcomes and benefited equally from systemic therapy. These results suggest that early detection and appropriate therapy among African-American patients could result in a reduction in the current disparity in breast carcinoma mortality between African-Americans and whites.

## **Pelvic computed tomography of breast carcinoma patients Should it routinely be added to abdominal computed tomography?**

Jonathan I. Meyer, M.D.<sup>1</sup>, Brian R. Herts, M.D.<sup>1</sup>, David M. Einstein, M.D.<sup>1</sup>, Anne A. Singer, M.D.<sup>1</sup>, G. Thomas Budd, M.D.<sup>2</sup>, Mark A.H. Cohen, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Diagnostic Radiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; <sup>2</sup>Department of Hematology and Medical Oncology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.

**Background.** This study was conducted to determine if pelvic computed tomography (CT) should routinely be appended to abdominal CT in the workup of patients with breast carcinoma.

**Methods.** The abdominal-pelvic CTs of 139 breast carcinoma patients (195 exams) were reviewed. Scans were grouped by indication and whether pelvic pathology was known before CT. Pelvic CT results were correlated with their effect on patient management.

**Results.** Among the 119 patients without pre-CT evidence of pelvic disease, a nonosseous pelvic metastasis was identified in only 1; this patient also had liver metastases and management was not changed. No unsuspected pelvic CT finding altered therapy for breast carcinoma. However, three patients underwent surgery for asymptomatic masses discovered on pelvic CT; all were benign.

**Conclusions.** Pelvic CT is unlikely to affect the management of patients with breast carcinoma by detecting occult metastatic disease.

## **Induced abortion and the risk of breast cancer**

Mads Melbye, M.D., Jan Wohlfahrt, M.Sc., JÆrgen H. Olsen, M.D., Morten Frisch, M.D., Tine Westergaard, M.D., Karin Helweg-Larsen, M.D., and Per Kragh Andersen, Ph.D.

**Background.** It has been hypothesized that an interrupted pregnancy might increase a woman's risk of breast cancer because breast cells could proliferate without the later protective effect of differentiation.

**Methods.** We established a population-based cohort with information on parity and vital status consisting of all Danish women born from April 1, 1935, through March 31, 1978. Through linkage with the National Registry of Induced Abortions, information on the number and dates of induced abortions among those women was combined with information on the gestational age of each aborted fetus. All new cases of breast cancer were identified through linkage with the Danish Cancer Registry.

**Results.** In the cohort of 1.5 million women (28.5 million person-years), we identified 370,715 induced abortions among 280,965 women (2.7 million person-years) and 10,246 women with breast cancer. After adjustment for known risk factors, induced abortion was not associated with an increased risk of breast cancer (relative risk, 1.00; 95 percent confidence interval, 0.94 to 1.06). No increases in risk were found in subgroups defined according to age at abortion, parity, time since abortion, or age at diagnosis of breast cancer. The relative risk of breast cancer increased with increasing gestational age of the fetus at the time of the most recent induced abortion: < 7 weeks, 0.81 (95 percent confidence interval, 0.58 to 1.13); > 12 weeks, 1.38 (1.00 to 1.90) (reference category, 9 to 10 weeks).

**Conclusions.** Induced abortions have no overall effect on the risk of breast cancer.

## ***Postmenopausal hormone therapy and mortality***

Francine Grodstein, Sc.D., Meier J. Stampfer, M.D., Graham A. Colditz, M.B., B.S., Walter C. Willett, M.D., JoAnn E. Manson, M.D., Marshall Joffe, M.D., Bernard Rosner, M.D., Charles Fuchs, M.D., Susan E. Hankinson, Sc.D., David J. Hunter, M.B., B.S., Charles H. Hennekens, M.D., and Frank E. Speizer, M.D.

**Background.** Postmenopausal hormone therapy has both benefits and hazards, including decreased risks of osteoporosis and cardiovascular disease and an increased risk of breast cancer.

**Methods.** We examined the relation between the use of postmenopausal hormones and mortality among participants in the Nurse's Health Study, who were 30 to 55 years of age at base line in 1976. Data were collected by biennial questionnaires beginning in 1976 and continuing through 1992. We documented 3637 deaths from 1976 to 1994. Each participant who died was matched with 10 controls alive at the time of her death. For each death, we defined the subject's hormone status according to the last biennial questionnaire before her death or before the diagnosis of the fatal disease; this reduced bias caused by the discontinuation of hormone use between the time of diagnosis of a potentially fatal disease and death.

**Results.** After adjustment for confounding variables, current hormone users had a lower risk of death (relative risk, 0.63; 95 percent confidence interval, 0.56 to 0.70) than subjects who had never taken hormones; however, the apparent benefit decreased with long-term use (relative risk, 0.80; 0.67 to 0.96, after 10 or more years) because of an increase in mortality from breast cancer among long-term hormone users. Current hormone users with coronary risk factors (69 percent of the women) had the largest reduction in mortality (relative risk, 0.51; 95 percent confidence interval, 0.45 to 0.57), with substantially less benefit for those at low risk (13 percent of the women; relative risk, 0.89; 95 percent confidence interval, 0.62 to 1.28).

**Conclusions.** On average, mortality among women who use postmenopausal hormones is lower than among nonusers; however, the survival benefit diminishes with longer duration of use and is lower for women at low risk for coronary disease.

## ***Locally advanced breast cancer: early results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy***

P.C. Willsher<sup>1</sup>, J.F.R. Robertson<sup>1</sup>, S.Y. Chan<sup>2</sup>, L. Jackson<sup>1</sup> and R.W. Blamey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Professorial Department of Surgery, City Hospital, Nottingham; and <sup>2</sup>Department of Clinical Oncology, City Hospital, Nottingham, U.K.

The aim of this study was to investigate initial treatment of locally advanced breast cancer. Patients were randomised to "multimodal" therapy (pre-operative chemotherapy, Patey mastectomy, flap irradiation and adjuvant hormone therapy) ( $n=55$ ), or initial "hormone" therapy ( $n=53$ ) with further therapy upon tumor progression. The objective response to chemotherapy was 57% (31/54) after four cycles. Of patients on hormone therapy, 36% (19/55) had an objective response and 32% (17/33) disease stasis at a 6 month assessment. At a median 30 months follow-up, there was no notable difference in development of metastases or survival: only 6 patients have uncontrolled loco-regional relapse (4 "hormonal", 2 "multimodal"). The number of treatments per patient required for this loco-regional control was lower in the "hormone" group (mean 2.13 versus 4.20 in the "multimodal" group). This small study has shown that the use of consecutive therapies, with the aim of tumour control, does not appear to compromise outcome in comparison with initial "multimodal" therapy. Adopting such a policy may allow some patients to avoid unnecessary treatments.

## ***Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma Trends in Malmö, Sweden, 1961-1992***

Jens Peter Garne, M.D.<sup>1</sup>, Knut Aspegren, M.D.<sup>1</sup>, Göran Balldin, M.D.<sup>1</sup>, Jonas Ranstam, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden; <sup>2</sup>Department of Oncology, Lund University Hospital, Lund, Sweden.

**Background.** The incidence of breast carcinoma is increasing in most populations, whereas mortality caused by this disease is fairly constant. The authors analyzed the incidence of and mortality from invasive breast carcinoma in a population with access to good medical care, into which mammographic screening was introduced in 1976 and adjuvant therapy in 1978.

**Methods.** In a consecutive series of patients with invasive breast carcinoma from Malmö, 1961-1991, changes in age-adjusted incidence were analyzed and compared with incidence of the disease in the rest of Sweden. Age-adjusted breast carcinoma mortality was studied for the period 1964-1992.

**Results.** The introduction of mammographic screening was associated with an increase in breast carcinoma incidence. This was restricted to the age group that was eligible for screening (age 45-69 years) and to Stage I disease. Between 1977 and 1992, age-adjusted breast carcinoma mortality decreased in Malmö by 43% (95% CI, 26-56%) as compared with 12% (95% CI, 8-16%) in the rest of Sweden. The decrease was statistically significant in both populations and significantly greater in Malmö than in the rest of Sweden ( $P < 0.001$ ). In Malmö the decrease was seen in two age groups, age 45-69 years and age 70 years and older. In the rest of Sweden the decrease was seen only among women age 70 years and older. There were no changes in incidence or mortality among women younger than 45 years in either population.

**Conclusions.** Breast carcinoma incidence was strongly related to diagnostic activity, especially mammographic screening. The decrease in mortality occurred in temporal relation to the introduction of screening and adjuvant therapy, making a causal relation likely. The difference in results between Malmö and the rest of Sweden indicates an important role for screening in mortality reduction. [See editorial on pages 1-2, this issue.]

68

## ***Mammography screening interval and the frequency of interval cancers in a population-based screening***

P.J. Klemi<sup>1</sup>, S. Toikkanen<sup>1</sup>, O. Räsänen<sup>2</sup>, I. Parvinen<sup>3</sup> and H. Joensuu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Turku University Central Hospital, FIN-20520 Turku, Finland; <sup>2</sup>Cancer Society of South-Western Finland, FIN-20700, Turku, Finland; <sup>3</sup>Health Center of Turku, FIN-20700, Turku, Finland; <sup>4</sup>Helsinki University Central Hospital, FIN-00290 Helsinki, Finland

**Summary.** In a population-based mammography screening, 129,731 examinations were carried out among 36,000 women aged 40-74 in the city of Turku, Finland, in the period 1987-94. Women older than 50 were screened at 2-year intervals, and those younger than 50 at either 1-year or 3-year intervals, depending on their year of birth. Screen-detected breast cancers numbered 385 and, during the same time period, 154 women were diagnosed with breast cancer outside screening in the same age group in the same city, and 100 interval cancers were detected. Two hundred and fifty (67%) of the screen-detected cancers were of post-surgical stage I compared with 45 (45%) of the interval cancers and 52 (34%) of the cancers found outside screening ( $P < 0.0001$ ). However, among women aged 40-49 the frequency of stage I cancers did not differ significantly among screen-detected cancers, interval cancers and cancers found outside screening (50%, 42% and 44% respectively;  $P = 0.73$ ). Invasive interval cancers were more frequently among women aged 40-49 if screening was done at either 1-year (27%) or 3-year intervals (39%) than in older women screened at 2-year intervals (18%;  $P = 0.08$  and  $P = 0.0009$  respectively). Even if adjusted difference in the S-phase fraction size was found between cancers of women younger than 50 and those older than this ( $P = 0.13$ ). We conclude that more interval cancers were found among women younger than 50 than among those older than 50 and that this could not be explained by the rate of cancer cell proliferation.

## ***The national cancer data base report on the results of a large nonrandomized comparison of breast preservation and modified radical mastectomy***

David J. Winchester, M.D.<sup>1,2</sup>, Herman R. Menck, M.B.A.<sup>3</sup>, David P. Winchester, M.D.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois; <sup>2</sup>Department of Surgery, Evanston Hospital, Evanston, Illinois; <sup>3</sup>Commission on Cancer, American College of Surgeons, Chicago, Illinois; <sup>4</sup>Cancer Department, American College of Surgeons, Chicago, Illinois.

Data in this report were collected by the National Cancer Data Base, a joint project of the Commission on Cancer of the American College of Surgeons, and the American Cancer Society.

Address for reprints: Herman R. Menck, M.B.A., American College of Surgeons Commission on Cancer, Manager of Clinical Information, 55 East Erie Street, Chicago, IL 60611-2797.

Received November 18, 1996; revision received February 13, 1997; accepted March 14, 1997.

**Background.** Although the conclusions reached in the National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Protocol B-06 trial and other clinical trials appear to remain intact, questions persist regarding the equivalency of breast preservation compared with modified radical mastectomy for patients with invasive carcinoma. Documentation and assessment of comparative survival rates in a large cohort of nonrandomized breast carcinoma patients was undertaken to understand better these outcome patterns.

**Methods.** Information gathered from the medical records of 96,030 women diagnosed with early stage carcinoma of the breast between 1985 and 1988 was reviewed to determine the age at diagnosis; tumor stage, grade, dimension; treatment; and disease status.

**Results.** Of these 96,030 Stage I and II (based on the American Joint Committee on Cancer staging system) patients, 8583 (8.9%) were treated with segmental mastectomy, axillary lymph node dissection, and radiotherapy without systemic treatment. Three thousand seven hundred and ninety-seven patients (4.0%) were treated with segmental mastectomy, axillary lymph node dissection, radiotherapy, and systemic therapy. Forty-four thousand two hundred and forth-nine patients (46.0%) were treated with modified radical mastectomy without systemic therapy, and 18,322 patients (19.1%) were treated with modified radical mastectomy with systemic therapy. Within each stage, reported survival was equal to or more favorable for patients managed with breast preservation compared with those treated with modified radical mastectomy. This comparability was observed in all subsets analyzed including those defined by age at diagnosis, histologic grade, and tumor dimension.

**Conclusions.** These findings are consistent with the hypothesis that AJCC Stage I and II patients treated with breast preservation appear to have survival rates equivalent to those treated with modified radical mastectomy.

### ***Estrogen replacement therapy for the breast cancer survivor: a reappraisal***

Philip J. Disaia, M.D.\*

Dorothy Marsh Chair in Reproductive Biology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Irvine, Clinical Cancer Center, Orange, California

#### **Introduction**

One of the most emotionally charged subjects in the field of oncology is the issue of whether a breast cancer patient who is disease free can be permitted to enjoy the benefits of hormone replacement therapy (HRT). In this report, HRT is used as a general term implying the use of estrogen replacement therapy with or without concomitant progestin therapy. Simply stated, the issue is whether physiological dosages of HRT will produce a negative impact on the disease-free survival of this group of women; this concept has been termed the "fuel on the fire" theory.

Given the millions of American women who have survived this disease, which has an annual incidence in the United States of 180-185,000 cases and an overall disease-free survival at 5 years in excess of 70%, there is ample reason for study of this controversial question. In addition, the recent broadening of indications for adjuvant chemotherapy has created greatly increased numbers of premenopausal patients (ages 25-45) who are rendered prematurely menopausal by the effect of the cytotoxic drugs on their ovarian function.

In the last two decades, two demographic trends have heightened awareness concerning menopause and its health consequences. First and foremost, women are living longer. Life expectancy for U.S. women in 1900 was age 45, and now it is close to 80. Most women are spending fully 40% of their life after menopause. Second, more women than ever will enter the menopausal years in the next decade as millions of babyboomers, those born after World War II, enter their fifties. The proportion of all U.S. women older than 45 years of age will grow from 34% in 1995 to 43% in the year 2020.

70

### ***Childbearing issues in breast carcinoma survivors***

Antonella Surbone, M.D., Jeanne A. Petrek, M.D.

Department of Surgery and Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York.

**Background.** The issue of the subsequent pregnancy after breast carcinoma treatment is of paramount importance to young survivors and their oncologists. Matters related to having children, whether biologic or not, are analyzed.

**Methods.** Available evidence on the role of estrogen in the carcinogenesis and promotion of breast carcinoma is summarized. The scanty literature on pregnancy in breast carcinoma survivors is reviewed and evaluated. With reference to infertility as the result of adjuvant treatment, studies on therapy-induced amenorrhea are cited.

**Results.** The survival of women with breast carcinoma is not decreased by subsequent pregnancy in any of the published series. Nevertheless, several biases may be present, making the results less than conclusive; no prospective studies exist. Theoretic concern of tumor promotion may be justified when considering the long term exposure to intense gestational hormones in the presence of established breast carcinoma with possible micrometastases. As a separate issue, the common situation of chemotherapy-induced amenorrhea may not permit pregnancy. Information for the breast carcinoma survivor on assisted conception and adoption is limited.

**Conclusions.** Further research on the safety of subsequent pregnancy after breast carcinoma treatment is needed; the authors report that they are initiating a multicenter prospective study to address these issues.

## **Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma Analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era**

Gunar K. Zagars, M.D.<sup>1</sup>, Alan Pollack, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Andrew C. von Eschenbach, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; <sup>2</sup>Department of Urology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

**Background.** Pretreatment serum prostate specific antigen (PSA) level is a powerful prognostic factor for clinically localized prostate carcinoma. The traditional prognostic factors, T classification and Gleason score, appear to have been relegated to a minor position. This study was conducted to evaluate the relative prognostic roles of PSA, T classification, and Gleason score in a large cohort of men irradiated in the PSA era.

**Methods.** The authors analyzed the outcome for a group of 938 men with T1-T4, N0 or NX, M0 prostate carcinoma who received definitive external beam radiation therapy as their only initial treatment during the period 1987-1995. The T classification were as follows: T1, 283 (30%); T2, 360 (38%); T3/T4, 295 (31%). Gleason scores were as follows: Gleason 2-6, 580 (62%); Gleason 7, 224 (24%); Gleason 8-10, 122 (13%). Pretreatment PSA levels (ng/mL) were as follows: PSA  $\leq$  4, 167 (18%); PSA 4 to  $\leq$  10, 363 (39%); PSA 10 to  $\leq$  20, 259 (28%); PSA  $>$  20, 149 (16%). At a mean follow-up of 43 months (range, 6-106 months), disease outcome specified as relapse/rising PSA, local recurrence, or metastasis was analyzed using univariate and multivariate techniques.

**Results.** The 6-year actuarial incidences of relapse/rising PSA, local recurrence, and metastases were 48%, 27%, and, 6%, respectively. In multivariate regression, pretreatment PSA level, T classification, and Gleason score were each independently highly significantly ( $P < 0.001$ ) correlated with every endpoint. Pretreatment PSA level was the most significant variable for rising PSA and local recurrence, and T classification was the most significant variable for metastatic relapse. Using relapse/rising PSA as the endpoint, the authors formulated a highly significant 6-tier prognostic grouping based on PSA, T classification, and Gleason score, as follows: Category I: T1/T2, PSA  $\leq$  4, and Gleason 2-6 (relapse rate, 6%); Category II: T1/T2, PSA  $\leq$  4 and Gleason 7-10, or PSA 4 to  $\leq$  10 and Gleason 2-7 (relapse rate, 30%); Category III: T1/T2, PSA to  $\leq$  10 and Gleason 8-10, or PSA 10 to  $\leq$  20 and Gleason  $<$  8 (relapse rate, 40%); Category IV: T3/T4, PSA  $<$  10 (relapse rate, 46%); Category V: T3/T4, PSA 10 to  $\leq$  20, and Gleason  $<$  8 (relapse rate, 57%); Category unfavorable: any T, PSA  $>$  20 and any Gleason, or PSA 10 to  $\leq$  20 and Gleason 8-10 (relapse rate, 88%).

**Conclusions.** The establishment of T classification and Gleason score as independent prognostic factors bridges an apparent gap between an older era and the current PSA era. PSA has supplemented, rather than supplanted, the utility of the traditionally established prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma.

## **Multiple myeloma**

Régis Bataille, M.D., Ph.D., and Jean-Luc Harousseau, M.D.

Multiple myeloma is a disorder in which malignant plasma cells accumulate in the bone marrow and produce an immunoglobulin, usually monoclonal IgG or IgA. Common complications of overt multiple myeloma include recurrent bacterial infections, anemia, osteolytic lesions, and renal insufficiency. Multiple myeloma is responsible for about 1 percent of all cancer-related deaths in Western countries. Its epidemiologic pattern remains obscure, and its cause is unknown<sup>1</sup>.

## ***Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia***

Ching-Hon Pui, M.D., James M. Boyett, Ph.D., Walter T. Hughes, M.D., Gaston K. Rivera, M.D., Michael L. Hancock, M.S., John T. Sandlund, M.D., Timothy Synold, Pharm.D., Mary V. Relling, Pharm.D., Raul C. Ribeiro, M.D., William M. Crist, M.D., and William E. Evans, Pharm.D.

### **Abstract**

**Background.** Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, or filgrastim) hastens the recovery from neutropenia after intensive chemotherapy, but its role in the management of childhood leukemia is unclear.

**Methods.** We randomly assigned 164 patients with acute lymphoblastic leukemia (age range, 2 months to 17 years) to receive placebo or G-CSF (10 µg per kilogram of body weight per day subcutaneously), beginning one day after the completion of remission-induction therapy and continuing until the neutrophil count was greater than or equal to 1000 per cubic millimeter for two days. The clinical and laboratory effects of this therapy were documented for 21 days. The area under the plasma G-CSF concentration-time curve was measured on days 1 and 7 in both groups.

**Results.** Responses to the growth factor could be assessed in 148 patients (73 in the G-CSF group and 75 in the placebo group). G-CSF treatment did not significantly lower the rate of hospitalization for febrile neutropenia (58 percent in the G-CSF group vs. 68 percent confidence interval, 0.59 to 1.16), increase the likelihood of event-free survival at three years (83 percent in both groups), or decrease the number of severe infections (five in the G-CSF group vs. six in the placebo group). Patients treated with G-CSF had shorter median hospital stays (6 days vs. 10 days,  $P=0.011$ ) and fewer documented infections (12 vs. 27,  $P=0.009$ ). The median total costs of supportive care were similar in the G-CSF and placebo groups (\$8,768 and \$8,616, respectively). Among patients who did not have febrile neutropenia during the first week of G-CSF or placebo injections, higher systemic exposure to the growth factor on day 7 was significantly related to a lower probability of subsequent hospitalization ( $P=0.049$ ).

**Conclusions.** G-CSF treatment had some clinical benefit in children who received induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia, but it did not reduce the rate of hospitalization for febrile neutropenia, prolong survival, or reduce the cost of supportive care.

## **Dose intensity for bolus versus infusion chemotherapy administration: review of the literature for 27 anti-neoplastic agents**

J. Lokich & N. Anderson

Cancer Center of Boston in Boston, Plymouth and Framingham, MA, USA

### **Summary**

**Problem:** The dose intensity (DI) and the maximum tolerated dose (MTD) of anti-neoplastic agents is assumed to be a critical factor for achieving optimal therapeutic benefit. Each of these factors may be influenced by the schedule of drug administration, specifically infusional or bolus delivery.

**Objective:** To review the literature for selected antineoplastic drugs to analyze the relative DI and MTD for bolus vs. infusional administration schedules.

**Methods:** Clinical reports of bolus and infusional delivery of chemotherapeutic drugs in the categories of antimetabolites; alkylating agents; antibiotics; plant alkaloids and platinum analogues were collected focusing on phase I studies establishing the MTD per cycle and the DI. Infusional schedules were defined as continuous parenteral administration for more than 24 hours or, in some instances, daily bolus dosing for one hour for 3 to 5 days. Bolus schedules were defined as administration over minutes up to 24 hours and also included daily dosing in some cases.

**Results:** For antimetabolites, the infusional schedule generally decreases the MTD and DI relative to bolus administration but for 5-FU, the MTD and DI both increase. For alkylating agents and the platinum analogues, the MTD and DI for bolus and infusional delivery are generally comparable; but infusional administration results in a slightly increased MTD for thiotepa and for ifosfamide, the MTD is increased depending upon the duration of the infusion. For the antibiotics and the plant alkaloids, the MTD and DI of infusional administration is variable related to the specific agent and the infusion duration and may be increased, decreased or comparable to the MTD of bolus schedules.

73

**Conclusions:** The MTD and DI for most cytotoxic agents administered by bolus *versus* infusional schedules is unpredictable and variable and is influenced by the infusion duration and the interval between treatment cycles (for example three *versus* four week intervals). The MTD and DI increase substantially with infusional delivery for thiotepa, 5-FU and VM26 (the latter in leukemia specifically) and decrease substantially for the antimetabolites FUDR, ara-C, methotrexate and 6MP. For most other agents and in all four drug categories, the MTD and DI are relatively comparable although for ifosfamide and topotecan, the duration of infusion determines whether the MTD and DI increases, decreases or stays the same relative to bolus administration. The use of cytokines may substantially change the MTD and DI especially for bolus administration since dose limiting toxicity is hematologic for many agents.

## **Diagnosis and treatment of major depression among people with cancer**

Sharon M. Valente, RN., Ph.D., Faan and Judith M. Saunders, R.N., D.N.Sc., FAAN

Although depressive disorders are common among 20-25% of people with cancer, they are frequently unrecognized. Untreated depression in the presence of comorbid conditions may result in more frequent clinic visits, increased costs, extended hospitalization, and reduced compliance and quality-of-life. Oncology clinicians need not have psychiatric expertise to play a major role in the detection and treatment of depression and in the prevention of suicide. Using early detection and screening tools, the nurse can identify depressed patients and can collaborate in their treatment. Approximately 80-90% of depressed patients are effectively treated with psychotherapy, and/or pharmacologic, or somatic, interventions. Failure to diagnose or reluctance to treat depression among patients with cancer is a common error and can increase morbidity and mortality.

## **A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis**

I. Olver<sup>1</sup>, W. Paska<sup>2</sup>, A. Depierre<sup>3</sup>, J.-F. Seitz<sup>4</sup>, D.J. Stewart<sup>5</sup>, L. Goedhals<sup>6</sup>, B. McQuade<sup>2</sup>, J. McRae<sup>2</sup> & J.R. Wilkinson<sup>2</sup> on behalf of the Ondansetron Delayed Emesis Study Group

<sup>1</sup>Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia; <sup>2</sup>Glaxo Wellcome Research and Development, Greenford, UK; <sup>3</sup>Centre Hospitalier Universitaire, Besançon; <sup>4</sup>Institut J. Paoli I. Calmette, Marseille, France; <sup>5</sup>Ottawa Regional Cancer Centre, Ottawa, Canada; <sup>6</sup>National Hospital, Bloemfontein, South Africa

### **Summary**

**Background:** The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of oral ondansetron, given alone or in combination with dexamethasone in the control of cisplatin-induced delayed emesis.

**Patients and methods:** This was an international, multicentre, double-blind, randomised, -placebo-controlled, parallel group study. A total of 640 chemotherapy-naïve patients received ondansetron 8 mg i.v. and dexamethasone 20 mg i.v. for the control of acute emesis prior to cisplatin ( $370 \text{ mg/m}^2$ ) on day 1. Patients who were not rescued or withdrawn on day 1 were to be randomised 24 hours after the start of cisplatin administration to one of four groups; group I placebo oral (p.o.), twice daily (bd) on days 2-6 ( $n=125$ ); group II ondansetron (8 mg p.o. bd) on days 2/3 followed by placebo (p.o. bd) on days 4-6 ( $n=199$ ); group III ondansetron (8 mg p.o. bd) on days 2-6 ( $n=214$ ); group IV ondansetron (8 mg p.o. bd) plus dexamethasone (4 mg p.o. bd) on days 2-6 ( $n=66$ ).

74

**Results:** On day 1, 81% of patients had complete control of acute emesis, with 68% having no emesis and no nausea. Over days 2/3 and over days 2-6, significantly more patients receiving ondansetron plus dexamethasone (group IV) reported no emesis and no nausea (49% and 45%, respectively) compared to ondansetron alone (32% and 27%, respectively) or placebo (group I; 33% and 27%, respectively;  $P<0.05$  for all pairwise comparisons). There were no significant differences in the control of emesis over days 2/3, where 61% of patients had complete emetic control (0 emetic episodes) with ondansetron plus dexamethasone (group IV), 54% with ondansetron (groups II + III) and 49% with placebo (group I). In the distribution of nausea grades, ondansetron plus dexamethasone (group IV) was significantly superior to ondansetron (groups II + III;  $P=0.037$ ) and placebo (group I;  $P=0.013$ ) over days 2/3. Over days 2-6 there were no significant differences in the control of emesis, however a comparison of the distribution of nausea grades over days 2-6 showed ondansetron plus dexamethasone (group IV) to be significantly superior to ondansetron (group III;  $P=0.043$ ) and placebo (group I;  $P=0.024$ ).

All treatments were well tolerated and no unexpected drug-related adverse events were reported. There were no differences in the overall incidence of adverse events between the active treatment groups or placebo. Constipation and headache, recognised side effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists, were the most commonly reported adverse events with the incidence of constipation with ondansetron alone (group III) being significantly greater than with placebo over days 2-6 (14% vs. 6%;  $P=0.030$ ).

**Conclusion:** In contrast to some previous investigations, in this study, ondansetron alone appears to have a minor role in the control of cisplatin-induced delayed emesis and nausea. In conclusion, the combination of oral ondansetron plus dexamethasone is superior to ondansetron and to placebo.

## ***Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia***

Lynn C. Hartmann, M.D., Loren K. Tscherter, M.D., Thomas M. Habermann, M.D., Larry P. Ebbert, M.D., P. Steven Johnson, M.D., James A. Mailliard, M.D., Ralph Levitt, M.D., Vera J. Suman, Ph.D., Thomas E. Witzig, M.D., H.S. Wieand, Ph.D., Langdon L. Miller, M.D., and Charles G. Moertel, M.D.\*

### **Abstract**

**Background.** Randomized trials of colony-stimulating factors in febrile patients with neutropenia after chemotherapy have not consistently shown clinical benefit. Nevertheless, the use of colony-stimulating factors to treat patients with chemotherapy-induced neutropenia is widespread.

**Methods.** We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in afebrile outpatients with severe chemotherapy-induced neutropenia. We measured the number of days in the hospital, number of days the patient received parenteral antibiotics, and number of culture-positive infections.

**Results.** We randomly assigned 138 patients to receive G-CSF ( $n = 71$ ) or placebo ( $n = 67$ ). The median time to an absolute neutrophil count higher than 500 per cubic millimeter was significantly shorter for patients who received G-CSF (two days, vs. four days for the patients given placebo). However, there was no effect on the rate of hospitalization, number of days in the hospital, duration of treatment with parenteral antibiotics, or number of culture-positive infections.

**Conclusions.** Routine therapeutic application of G-CSF in afebrile patients with severe neutropenia can reduce the duration of neutropenia, but this does not appear to provide practical clinical benefit.

## ***Physical activity and the risk of breast cancer***

Inger Thune, M.D., Tormod Brenn, M.Sc., Eiliv Lund, M.D., Ph.D., and Maria Gaard, M.D.

### **Abstract**

**Background.** Because physical activity may affect hormonal concentrations and energy balance, we decided to investigate whether everyday exercise is related to the risk of breast cancer.

**Methods.** During 1974 to 1978 and 1977 to 1983, a total of 25,624 women, 20 to 54 years of age at entry, enrolled in health surveys and answered questionnaires about leisure-time and work activity.

**Results.** During a median follow-up of 13.7 years, we identified 351 cases of invasive breast cancer among the 25,624 women in the cohort. Greater leisure-time activity was associated with a reduced risk of breast cancer, after adjustments for age, body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters), height, parity, and county of residence (relative risk, 0.63; 95 percent confidence interval, 0.42 to 0.95), among women who exercised regularly, as compared with sedentary women ( $P$  for trend = 0.04). In regularly exercising women, the reduction in risk was greater in pre-menopausal women, than in postmenopausal women, and greater in younger women (<45 years at study entry) than in older women (≥45 years) (relative risk, 0.38; 95 percent confidence interval, 0.19 to 0.79). In stratified analyses the risk of breast cancer was lowest in lean women (body-mass index, <22.8) who exercised at least four hours per week (relative risk, 0.28; 95 percent confidence interval, 0.11 to 0.70). The risk was also reduced with higher levels of activity at work, and again there was a more pronounced effect among premenopausal than post-menopausal women.

**Conclusions.** Physical activity during leisure time and at work is associated with a reduced risk of breast cancer. (*N Engl J Med* 1997; 336: 1269-75.)

© 1997, Massachusetts Medical Society.

## ***Nutritional support***

Wiley W. Souba, M.D., Sc.D.

The indications for providing nutrients by the enteral or intravenous route (nutritional support) are not well defined, and the efficacy of nutritional support in many circumstances is unproved. Nonetheless, nutritional support is widely used for several reasons: malnutrition is common in hospitalized patients<sup>1,2</sup>, there is an association between malnutrition and increased morbidity<sup>3,4</sup> and mortality<sup>5</sup>, it seems intuitively likely that well-nourished patients will respond most favorably to treatment, nutritional support can be administered safely to most patients, and clinical trials indicate that it is beneficial in selected patients<sup>6-10</sup>.

Virtually all patients can be fed intravenously or enterally, because of the development of two important techniques: the infusion of hypertonic nutrient solutions by central venous catheterization and the intraluminal administration of specific enteral diets through a feeding tube. Both parenteral and enteral formulations can deliver all essential nutrients, and many patients who cannot eat normally live productive lives while being nourished exclusively by one or both of these routes. Although the justification for providing nutritional support has been to prevent or reverse the wasting of host tissue, the primary rationale for its use should be to improve clinical outcome.

## ***Complications leading to surgery after breast implantation***

76

Sherine E. Gabriel, M.D., M.Sc., John E. Woods, M.D., W. Michael O'Fallon, Ph.D., C. Mary Beard, R.N., M.P.H., Leonard T. Kurland, M.D., Dr.P.H., and L. Joseph Melton III, M.D.

### **Abstract**

**Background.** Local complications that require additional surgical procedures are an important problem for women with breast implants.

**Methods.** We studied 749 women who lived in Olmsted County, Minnesota, and received a first breast implant at the Mayo Clinic between 1964 and 1991. We identified complications that occurred after the initial procedure and after any subsequent implantation. A complication was defined as a surgical procedure performed for any of the following reasons: capsular contracture; rupture of the implant; hematoma or bleeding; infection or seroma of the wound; chronic pain; extrusion, leakage, or sweating of the implant; necrosis of the nipple, areola, or flap; malfunction of the filler port of a tissue expander; and wound dehiscence.

**Results.** During follow-up (mean, 7.8 years; range, 0 to 25.8), 208 (27.8 percent) of the women underwent 450 additional implant-related surgical procedures. Ninety-one (20.2 percent) were anticipated, staged procedures or were done because the patient requested a size change or aesthetic improvement, and 359 procedures (79.8 percent) had at least one clinical indication (thus constituting a complication). Complications occurred in 178 (23.8 percent) of the 749 women and involved 274 (18.8 percent) of the 1454 breasts with implants and 321 (18.8 percent) of the 1703 implants. The most frequent problem was capsular contraction (131 women), followed by implant rupture (43 [5.7 percent]), hematoma (43), and wound infection (19). The rate of complications was significantly lower ( $P < 0.001$ ) among women with cosmetic implants (6.5 percent at one year, 12 percent at five years) than among those who received implants after mastectomy for breast cancer (21.8 percent at one year, 34 percent at five years) or prophylactic mastectomy (17.3 percent at one year, 30.4 percent at five years).

**Conclusions.** Women who have had breast implantation frequently experience local complications during the subsequent five years. Complications were significantly less frequent among patients who received implants for cosmetic reasons than among those who received implants after mastectomy for cancer or for cancer prophylaxis.

## **Tumor-related prognostic factors for breast cancer**

William L. Donegan, MD

### **Introduction**

The number of tumor-related features available to predict the prognosis of patients with breast cancer has grown impressively in recent years. Histology, tumor stage, and lymph-node status are now supplemented with measurements of steroid hormone receptors, ploidy, S-phase fractions, growth factors, oncogenes, and oncogene products. Cellular and molecular biology have not only advanced the understanding of carcinogenesis, but have provided a host of new biologic measures potentially related to clinical outcome.

Interest in prognostic factors has been stimulated by the success of systemic adjuvant therapy for early-stage, operable cancer of the breast. Any feature of a tumor, or combination of features, that accurately indicates which patients are destined for recurrence and which are not is of considerable importance. Patients destined for recurrence can be selected for systemic adjuvant therapy, while patients who will not have a recurrence can be spared the morbidity of a treatment that offers no benefit. In addition, refinement of prognostic information facilitates improved clinical testing by ensuring comparability of treatment groups and providing markers to measure the success or failure of specific therapies.

The literature devoted to prognostic factors for breast cancer is extensive. Scientific reports are supplemented by a multitude of letters, reviews, and meta-analyses. Univariate and multivariate analyses are basic techniques. Variables are individually compared with measures of outcome, and those that are significantly related to outcome are used in multivariate analyses to determine if they have independent predictive value. These are then combined to form new prognostic categories. The mix of individual variables changes, however, and interrelationships are not always consistent.

Measures of outcome are multiple, and relationships to outcome are subject to change with duration of follow-up.

Confirmation of projected outcomes with prospective studies is largely lacking for newer variables. The complexities are such that computer models are needed for integration of information. Computerized neural networks that are designed to learn from new data and predict individual patient outcome are under development to assist clinicians in making decisions about clinical management. The purpose of this article is to review tumorrelated biologic factors of current interest and relate them to prognosis and treatment objectives.

77

## **Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia**

Ginna F. Laport and Richard A. Larson

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) has served as a model for the cure of neoplasia by chemotherapy. Current treatment results in complete remissions in 80% to 90% of cases with long-term survival of 30% to 40%. Mature B cell and T cell ALL cases that previously had a poor prognosis are now viewed as favorable subgroups. Treatment regimens have evolved empirically into complex schemes, although few of the individual components have been rigorously tested in randomized trials. Maintenance therapy is a standard component of pediatric ALL, but its benefit has not been completely established in adults, although two trials which omitted maintenance are notable for short disease-free survival. Optimal consolidation and intensification therapy remains controversial with numerous trials suggesting benefit, but several randomized trials fail to confirm improved disease-free survival. Central nervous system prophylaxis is an integral step in treatment. Identification of subtypes of ALL with different prognosis and treatment requirements offers the potential to improve management and survival in ALL.

### **Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia**

Olivier Legrand<sup>1</sup>, Jean-Pierre Marie<sup>2</sup>, Zora Marjanovic<sup>1</sup>, Monique Cadiou<sup>2</sup>, Claude Blanc<sup>2</sup>, Sylvie Ramond<sup>3</sup>, Franck Viguié<sup>3</sup>, Jean-Yves Perrot<sup>2</sup> and Robert Zittoun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'Hématologie Clinique, <sup>2</sup>Service d'Hématologie Biologique, et <sup>3</sup>Service de Cytogénétique, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France

#### **Summary**

A retrospective study was performed on 46 unselected acute lymphoblastic leukaemia (ALL) elderly patients aged 60 years or more. Only 50% of these patients were included in the EORTC cooperative clinical trials, thus confirming the important selection bias in most of the published series on elderly ALL patients. 43% of the elderly patients achieved a complete remission (CR). The median survival was 10 months and the 5-year overall survival was only  $7.6 \pm 4\%$ . In multivariate analysis, W.H.O. performance status and peripheral blast counts at day 7 were found to significantly influence achievement of CR and survival. In patients with W.H.O. performance status  $\geq 2$ , 35% died during induction treatment versus 4% in patients with W.H.O. performance status  $< 2$ . Patients  $> 70$  years old showed a marked drop of the CR rate (27%) compared to those aged 60-69 (67%), and a very high death rate during the induction period (38% versus 4%). This suggests that ALL protocol treatments should be proposed until 70 years in patients with good-performance status, whereas less intensive treatment should be offered to elderly patients with performance status  $\geq 2$  and/or age  $\geq 70$ . Peripheral blast counts at day 7 may help to adjust the treatment during induction phase.

### **Paediatric oncology update** **Acute lymphoblastic leukaemia**

J.S. Lilleyman

Department of Paediatric Oncology, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine, St Bartholomew's Hospital, London EC1A 7BE, U.K.

Many Enigmas continue to surround childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). We still do not know what causes it, how long it takes to develop, how best to classify the different subtypes, or how best to use the therapeutic tools we currently have at our disposal. So the "Great Success Story" of paediatric oncology is far from complete. Current uncertainties about the disease can conveniently be considered in the three areas of aetiology, biology and therapy.

## **Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection**

Lawrence D. Kaplan, M.D., David J. Straus, M.D., Marcia A. Testa, M.P.H., Ph.D., Jamie Von Roenn, M.D., Bruce J. Dezube, M.D., Timothy P. Cooley, M.D., Brian Herndier, M.D., Ph.D., Donald W. Northfelt, M.D., Jenny Huang, M.S., Anil Tulpule, M.D., and Alexandra M. Levine, M.D.

For the National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group\*

### **Abstract**

**Background.** Reduced doses of cytotoxic chemotherapy or standard-dose therapy plus a myeloid colony-stimulating factor decreases hematologic toxicity and its complications in patients with non-Hodgkin's lymphoma associated with infection with the human immunodeficiency virus (HIV). However, the effect of reducing the doses of cytotoxic chemotherapeutic agents on clinical outcome is not known.

**Methods.** We randomly assigned 198 HIV-seropositive patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma to receive standard-dose therapy with methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone (m-BACOD) along with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF; n=94) or reduced-dose m-BACOD with GM-CSF administered only as indicated (n=98).

**Results.** A complete response was achieved in 39 of the 94 assessable patients assigned to low-dose therapy (41 percent) and in 42 of the 81 assessable patients assigned to standard-dose therapy (52 percent, P = 0.56). There were no significant differences in overall or disease-free survival; median survival times were 35 weeks for patients receiving low-dose therapy (risk ratio for death in the standard-dose group, 1.17; 95 percent confidence interval, 0.84 to 1.63; P=0.25). Toxic effects of chemotherapy rated grade 3 or higher occurred in 66 of 94 patients assigned to standard-dose therapy (70 percent) and 50 of 98 patients assigned to low-dose treatment (51 percent, P = 0.008). Hematologic toxicity accounted for the difference.

79

**Conclusions.** As compared with treatment with standard doses of cytotoxic chemotherapy (m-BACOD), reduced doses caused significantly fewer hematologic toxic effects yet had similar efficacy in patients with HIV-related lymphoma. Dose-modified chemotherapy should be considered for most HIV-infected patients with lymphoma.

## **The treatment of adult acute myeloid leukemia**

James F. Bishop

Induction therapy of acute myeloid leukemia (AML) with standard-dose chemotherapy will result in 52% to 72% of patients achieving a complete remission (CR) on bone marrow morphology. Newer agents that appear to improve the outcome of induction therapy are etoposide, idarubicin, and high-dose cytarabine. New studies are now required to define new induction combinations and the place of these and other promising new drugs in the treatment. Standard attenuated postremission therapy is required after standard induction to maintain remission. However, new intensified postremission therapies have significantly improved outcome in *de novo* AML. This development has required re-examination of the value of intensive treatment. There is now clear clinical evidence that a dose-response effect is present for cytarabine in AML. The optimal placement of intensified treatment and marrow transplantation requires further study. In the future, it is likely that new treatment strategies will be defined by identifying new prognostic subgroups. To identify new successful induction treatments in AML, more precise measures of CR are required including an attempt to define cytogenetic CR and molecular CR wherever it can be applied. A theoretical model of blast cell kill would suggest that remission duration may be a useful clinical end point to study the influence of new induction therapies on residual resistant leukemia.

### **Clinical correlates of elevated serum levels of interleukin-6 in patients with untreated Hodgkin's disease**

J.F. Seymour, M.D., B.S., M. Talpaz, M.D., F.B. Hagemeister, M.D., F. Cabanillas, M.D., R. Kurzrock, M.D.

**Background:** Interleukin-6 (IL-6) is a potent immunomodulatory cytokine that may have pathogenetic significance in several malignancies. In addition, high IL-6 levels have been associated with a poor prognosis in multiple myeloma, nonHodgkin's lymphoma, ovarian cancer, and renal cancer, as well in advanced Hodgkin's lymphoma. In this study, we analyzed IL-6 levels in newly diagnosed Hodgkin's disease and determined clinical correlates of elevated levels.

**Patients and methods:** Using a sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (lower limit of sensitivity = 0.35 pg/mL) we measured IL-6 levels in sera from 33 healthy controls and 65 untreated patients with Hodgkin's disease.

**Results:** Interleukin-6 levels in the Hodgkin's patients (median 2.7 pg/mL; range <0.35 to 38.4 pg/mL) were significantly higher than in the controls (median <0.35 pg/mL; range <0.35 to 1.87 pg/mL;  $P < 0.0001$ ). Interleukin-6 levels were also higher in males ( $P = 0.03$ ) and in patients with bulky disease ( $P = 0.026$ ) or advanced Ann Arbor stage ( $P = 0.017$ ). In addition, serum levels of IL-6 also showed direct linear correlations with the erythrocyte sedimentation rate ( $r = 0.64, P = 0.0007$ ), platelet count ( $r = 0.53, P < 0.0001$ ), leukocyte count ( $r = 0.36, P = 0.003$ ), and  $\beta_2$ -microglobulin level ( $r = 0.4, P = 0.0012$ ); and an inverse linear correlation with serum albumin level ( $r = -0.43, P = 0.0003$ ). In the 10 patients tested who had elevated serum IL-6 levels pretherapy and who achieved complete remission, serum IL-6 values decreased at the time of remission to the range found in healthy controls.

### **Evaluation of the revised European-American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma**

By A. Melnyk, A. Rodriguez, W.C. Pugh, and F. Cabanillas

The Revised European-American Lymphoma (REAL) classification has been criticized for its emphasis on the unproven clinical relevance of immunophenotype. A worse prognosis for peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas (PTCLs) has been inconsistently reported in part because the definition of PTCL has been imprecise (eg, T-cell-rich B-cell non-Hodgkin's lymphomas [TCRBCLs] have been misdiagnosed as PTCLs in the past) and because its correlation with other known prognostic factors has not been studied by multivariate analysis. We analyzed six protocols from 1984 to 1995 with Working Formulation intermediate grade and immunoblastic lymphomas (exclusive of mantle cell) and selected only those cases in which immunophenotyping was performed and was conclusive. Of a total of 560 evaluable patients, 68 were PTCLs (12%) and the remaining 492 (88%) were B-cell non-Hodgkin's lymphomas, including 16 TCRBCLs (3% of total). The 5-year failure-free survival (FFS) for PTCLs and B-cell large-cell lymphomas (BCLCLs) is 38% and 55%, respectively ( $P < .0001$ ) and the 5-year overall survival (OS) is 39% and 262%, respectively ( $P < .001$ ). The M.D. Anderson prognostic tumor score (MDATS) and International Prognostic Index (IPI) for all patients was calculated. With MDATS of less than 3 (good prognosis), the 5-year FFS for PTCL and BCLCL is 56% and 69%, respectively ( $P = .01$ ), and the 5-year OS is 64% and 77%, respectively ( $P = .06$ ). With MDATS of greater than 2 (poor prognosis), 5-year FFS for PTCL and BCLCL is 26% and 38%, respectively ( $P = .03$ ) and the 5-year OS is 24% and 41%, respectively ( $P = .02$ ). With an IPI of less than 3 (good prognosis), the 5-year FFS for PTCL and BCLCL is 49% and 64%, respectively ( $P = .001$ ), and the 5-year OS is 55% and 71%, respectively ( $P = .013$ ). With an IPI greater than 2 (poor prognosis), the 5-year FFS for PTCL and BCLCL is 11% and 35%, respectively ( $P = .044$ ), and the 5-year OS is 10% and 40%, respectively ( $P = .011$ ). Multivariate analysis shows that MDATS, IPI, and T-cell phenotype are totally independent and are the most significant predictors of FFS and OS. The 68 PTCLs include 45 PTCLs unspecified, 10 Ki-1 anaplastic (ALCL), 8 angioimmunoblastic, and 5 angiocentric lymphomas. Angiocentrics were usually refractory (1 of 5 remissions only). ALCL rarely relapsed late. We conclude that the immunophenotypic basis of the REAL classification is clinically relevant and that, although other prognostic features also influence outcome, the T-cell phenotype still remains an independent and significant prognostic factor.

## **Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease Analysis of outcome, prognostic factors, and long term complications**

Judith D. Sears, M.D.<sup>1</sup>, Kathryn M. Greven, M.D.<sup>1</sup>, Carolyn R. Ferree, M.D.<sup>1</sup>, Ralph B. D'Agostino, Jr., Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Bowman Gray School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; <sup>2</sup>Department of Biostatistics, Bowman Gray School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina.

**Background.** In the curative treatment of Hodgkin's disease, many institutions give doses above 40 Gray (GY). To assess the effectiveness of treating patients with 35 Gy, data from a single institution regarding survival, prognostic factors, patterns of failure, and secondary complications were reviewed.

**Methods.** Data for a total of 172 patients with Hodgkin's disease were reviewed. All patients received definitive irradiation between 1971 and 1994. Median follow-up was 110 months. Kaplan-Meier methods were used to estimate survival, relapse-free survival, and complication rates.

**Results.** Relapse-free survival was 83% at 5 years and 76% at 10 years. The only two prognostic factors related to relapse-free survival were the stage of disease and the number of sites. The involved infield control rate was 96%. The 10-year estimates of hypothyroidism and second malignancies were 14% and 10%, respectively.

**Conclusions.** Doses of 35 Gy are adequate for treating Hodgkin's disease. The stage of disease and the number of sites are predictive of relapse-free survival. The incidence of late complications necessitates long term surveillance of these patients.

81

## **High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma**

Alessandro M. Gianni, M.D., Marco Bregni, M.D., Salvatore Siena, M.D., Cristina Brambilla, M.D., Massimo Di Nicola, M.D., Fabrizio Lombardi, M.D., Lorenza Gandola, M.D., Corrado Tarella, M.D., Alessandro Pileri, M.D., Fernando Ravagnani, M.D., Pinuccia Valagussa, B.S., and Gianni Bonadonna, M.D.

### **Abstract**

**Background.** We compared a regimen of six chemotherapeutic agents administered sequentially at high doses, followed by myeloablative treatment and bone marrow transplantation, with a regimen of methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and bleomycin (MACOP-B) as initial or salvage treatment for adults with diffuse large-cell lymphoma.

**Methods.** Ninety-eight eligible patients with diffuse large-cell lymphoma of the B-cell type were randomly assigned to receive either MACOP-B (50 patients) or high-dose sequential therapy (48 patients). If the assigned treatment failed, the study design allowed patients to cross over to the other treatment group.

**Results.** After a median follow-up of 55 months, the patients given high-dose sequential therapy, as compared with those treated with MACOP-B, had significantly higher rates of complete response (96 percent vs. 70 percent,  $P=0.001$ ), freedom from disease progression (84 percent vs. 49 percent,  $P<0.001$ ), freedom from relapse (88 percent vs. 70 percent,  $P=0.055$ ), and event-free survival (76 percent vs. 49 percent,  $P=0.004$ ). The difference in overall survival at seven years, which also favored the group assigned to high-dose sequential therapy, was marginally significant (81 percent vs. 55 percent,  $P=0.09$ ).

**Conclusions.** High-dose sequential therapy is superior to standard-dose MACOP-B for patients with diffuse large-cell lymphoma of the B-cell type.

## **Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma An analysis of related prognostic factors**

Christoph U. Brand, M.D.<sup>1</sup>, Ulf Ellwanger, M.S.<sup>2</sup>, Waltraud Stroebel, Ph.D.<sup>2</sup>, Friedegund Meier, M.D.<sup>2</sup>, Bettina Schlagenhauff, M.D.<sup>2</sup>, Gernot Rassner, M.D.<sup>2</sup>, Claus Garbe, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatological Clinic, Inselspital, Berne, Switzerland; <sup>2</sup>Section of Dermatologic Oncology, Department of Dermatology, Eberhard-Karls-University, Tuebingen, Germany

**Background.** Once melanoma has metastasized to distant sites, the prognosis is usually poor, showing an overall median survival of 6-8 months. Long term survival is extremely rare, and there is still controversy concerning the prognostic significance of therapeutic modalities. The aim of the current study was to identify important prognostic factors associated with Stage IV melanoma.

**Methods.** The current study was based on data for 3258 melanoma patients, for whom clinical, pathologic, and long term follow-up information was recorded during the period 1976-1996 at the Eberhard-Karls-University in Tuebingen, Germany. The attainment of 2 years' or longer survival time by patients with disseminated melanoma was addressed, and a multivariate analysis of related prognostic factors was performed by logistic regression.

**Results.** Four hundred forty-two patients (13.6%) developed distant metastasis. The median survival time was 7 months, and the 2-year, 5-year, and 10-year survival rates were 11.9%, 6.7%, and 4.7%, respectively. Forty-five patients had prolonged survival of 2 years or longer. Significantly more females belonged to the group of long term survivors ( $P = 0.0186$ ). Of the modalities of therapy given, only surgery was associated with prolonged survival ( $P < 0.0001$ ). Primary metastasis to the skin ( $P = 0.006$ ), the brain ( $P = 0.015$ ), more than a single metastatic site ( $P = 0.002$ ), and Karnofsky performance status of less than 80 ( $P = 0.0035$ ) were significantly related to short term survival. In addition, subsequent development of two or more new metastatic sites was also associated with short term survival ( $P = 0.0025$ ).

**Conclusions.** In the current analysis, prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma was shown to depend on gender, site of primary metastasis, number of metastatic sites, and Karnofsky performance status. Of the modalities of therapy given, only surgery significantly influenced survival. However, in a small percentage of patients, long term complete remission was achieved with chemotherapy alone or in combination with surgery, suggesting that such regimens might be curative in selected cases.

### **Anti-HTLV-1 antibody positive cutaneous T-cell lymphoma**

Arata Kikuchi, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Yoshiyuki Ohata, M.D.<sup>1</sup>, Hiroko Matsumoto, M.D.<sup>2</sup>, Makoto Sugiura, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>, Takeji Nishikawa, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Division of Dermatology, Shimizu City Hospital, Shizuoka, Japan.

**Background.** Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a neoplasm of the mature helper T-lymphocyte. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) has been shown to be the cause of this neoplasm. Recently, however, the HTLV-1 genome has been found in some patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), which suggests a causal relation of HTLV-1 to CTCL. Thus, the relation between the HTLV-1 genome and CTCL, as well as the difference between ATLL and CTCL, have come into question.

**Methods.** The authors examined two patients with CTCL whose serum anti-HTLV-1 antibodies were constantly positive. The Southern blot technique, inverse polymerase chain reaction (IPCR), and polymerase chain reaction (PCR) with four sets of primers for *gag*, *pol*, *env*, and *pX* regions of HTLV-1 were used to clarify the distinctions between ATLL and CTCL.

**Results.** Clinically, one patient presented with multiple subcutaneous nodules with involvements of the internal organ, and the other patient was typical for mycosis fungoides. No integration of HTLV-1 DNA was detected by IPCR or the Southern blot technique in either patient. PCRs with the four sets of primers were all found to be positive for HTLV-1 except one.

**Conclusions.** The authors conclude that ATLL should be differentiated from CTCL in view of the responsibility of HTLV-1 for promoting or maintaining CTCL.

### **Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism**

A.J. Swerdlow, C.D. Higgins, M.C. Pike

#### **Abstract**

**Objective:** To determine the risk of testicular cancer in relation to undescended testis and its treatment based on recorded details of the maldevelopment, treatment, and biopsy from case notes.

**Design:** Cohort study.

**Setting:** Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London.

**Subjects:** 1075 boys with cryptorchidism treated by orchidopexy or hormones at the hospital during 1951-64.

**Main outcome measures:** Relative risk of testicular cancer in the cohort compared with men in the general population.

**Results:** 12 testicular cancers occurred in 11 of the patients during follow up to mid-1990 (relative risk of cancer in males with cryptorchidism = 7.5 (95% confidence interval 3.9 to 12.8)). The relative risk fell significantly beyond 15 years after orchidopexy but did not decrease with younger age at orchidopexy. Risk was significantly raised in testes that had had biopsy samples removed during orchidopexy (relative risk = 66.7 (23.9 to 143.3)) compared with a testis in a man in the general population and was significantly greater in these testes than in undescended testes that had not had biopsy samples taken at orchidopexy (6.7 (2.7 to 13.5)). No reasons for biopsy or distinguishing clinical aspects of the testes that had had biopsy samples taken and later developed malignancies were evident in the case notes. No histological abnormalities were evident at initial biopsy except in one testis that had features of dysgenesis.

**Conclusions:** Biopsy seems to be a stronger risk factor for testicular cancer than any factor previously identified. The trauma of open biopsy may contribute substantially to risk of malignancy or the testes may have been selected for biopsy on the basis of clinical factors predictive of malignancy but not mentioned in the case notes.

### ***Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases***

By Larry H. Argatoff, Joseph M. Connors, Richard J. Klasa, Douglas E. Horsman, and Randy D. Gascoyne

Mantle cell lymphoma (MCL) is a relatively uncommon yet distinct type of malignant lymphoma whose clinical and pathological characterization has been limited by the small numbers of cases published to date. We studied 80 cases of MCL seen at a single institution over 7 years to determine both clinical and pathological prognostic factors. The patients in this study were predominantly male (70%) and older (mean age, 63 years) and presented with advanced-stage disease (88%). Extranodal involvement was common. Median overall survival (OS) was 43 months. Except for performance status, prognosis was not significantly influenced by clinical prognostic factors. Histologically, MCL architecture was classified as diffuse (78%), nodular (16%), or mantle zone (6%); the OS among these groups was identical. Increased mitotic activity (> 20 mitotic figures per 10 high power fields), blastic transformation, and peripheral blood involvement at diagnosis also predicted for a worse outcome, but bone marrow involvement did not. The presence or absence of a translocation (11;14) by cytogenetic analysis or *abcl-1* rearrangement by Southern analysis did not significantly predict outcome. In summary, this study of 80 cases of MCL highlights its distinctive clinicopathologic features and shows that increased mitotic activity, blastic morphology, and peripheral blood involvement at diagnosis are prognostically important factors.

### ***A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate carcinoma***

84

Thomas M. Pisansky, M.D.<sup>1</sup>, Michael J. Kahn, Ph.D.<sup>2</sup>, Gregory M. Rasp, M.D.<sup>1</sup>, Stephen S. Cha, M.S.<sup>2</sup>, Michael G. Haddock, M.D.<sup>1</sup>, David G. Bostwick, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Radiation Oncology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota; <sup>2</sup>Cancer Center Statistics Unit, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota; <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota.

**Background.** This investigation was conducted to identify independent pretherapy disease-related factors associated with disease outcome in patients with clinically localized carcinoma of the prostate (CaP) and to develop models that incorporated relevant covariates for estimating the risk of disease relapse after irradiation (RT).

**Methods.** The outcome of 500 patients treated only with RT between March 1987 and June 1993 for clinical Stages T1-4N0, XM0 CaP was evaluated. The risk of disease relapse as a function of individual prognostic variables, and combinations thereof, was determined using logistic regression.

**Results.** With a median follow-up of 43 months (range, 4-103 months), 69 patients (14%) had clinical evidence of local recurrence (27 patients), regional lymph node relapse (4 patients), or metastatic relapse (38 patients) within 5 years of RT. Forty additional patients (8%) had biochemical relapse based solely on the post-RT serum prostate specific antigen (PSA) profile. Clinical tumor stage ( $P = 0.0006$ ), Gleason score ( $P = 0.001$ ) of the diagnostic biopsy specimen, and pretherapy PSA ( $P < 0.0001$ ) were associated with disease relapse. The risk of any relapse within 5 years of RT was determined and graphically displayed as risk estimate plots for combinations of these pretherapy prognostic variables.

**Conclusions.** The combination of pretherapy clinical tumor (T) stage, Gleason score, and PSA level can be used to obtain improved estimates of the risk for disease relapse in patients treated solely with RT for clinically localized CaP. Risk estimate plots of this type may facilitate exchange of therapeutic outcome information, be instrumental in pretherapy decision-making for the new patient with this condition, and aid in the selection of patients for future studies.

## ***Fifteen-year survival in prostate cancer A prospective, population-based study in sweden***

Jan-Eric Johansson, M.D., Ph.D., Lars Holmberg, M.D., Ph.D., Sara Johansson, Reinold Bergström, Ph.D., Hans-Olov Adami, M.D., Ph.D.

**Objective.** To describe the natural history of initially untreated early-stage prostate cancer. A key secondary objective was to calculate long-term survival rates by stage, grade, and age at diagnosis.

**Design.** Prospective cohort study.

**Setting.** Population-based in 1 county of Sweden, without screening for prostate cancer.

**Patients.** A group of 642 patients with prostate cancer of any stage, consecutively diagnosed between 1977 and 1984 at a mean age of 72 years with complete follow-up to 1994.

**Main outcome measures.** Proportion of patients who died from prostate cancer, and 15-year survival (with 95% confidence interval [CI]), corrected for causes of death other than prostate cancer.

**Results.** In the entire cohort, prostate cancer accounted for 201 (37%) of all 541 deaths. Among 300 patients with a diagnosis of localized disease (T0-T2), 33 (11%) died of prostate cancer. In this group, the corrected 15-year survival rate was similar in 223 patients with deferred treatment (81%; 95% CI, 72%-89%) and in 77 who received initial treatment (81%; 95% CI, 67%-95%). The corrected 15-year survival was 57% (95% CI, 45%-68%) in 183 patients with locally advanced cancer (T3-T4) and 6% (95% CI, 0%-12%) in those 159 who had distant metastases at the time of diagnosis.

**Conclusion.** Patients with localized prostate cancer have a favorable outlook following watchful waiting, and the number of deaths potentially avoidable by radical initial treatment is limited. Without reliable prognostic indicators, an aggressive approach to all patients with early disease would entail substantial overtreatment. In contrast, patients with locally advanced or metastatic disease need trials of aggressive therapy to improve their poor prognosis.

85

## ***Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma***

### ***Recommendations for initial staging examinations***

Bettina Schlagenhauff, M.D., Waltraud Stroebel, Ph.D., Ulf Ellwanger, M.S., Friedegund Meier, M.D., Caroline Zimmermann, M.D., Helmut Breuninger, M.D., Gernot Rassner, M.D., Claus Garbe, M.D.

Section of Dermatologic Oncology, Department of Dermatology, Eberhard-Karls-University, Tuebingen, Germany

**Background.** Metastatic melanoma of unknown primary origin accounts for approximately 2-6% of all melanoma cases. The prognostic significance of this diagnosis is still controversial.

**Methods.** Of 3258 patients with malignant melanoma recorded during the period 1976-1996, 2.3% had metastases of unknown primary origin. Anatomic distribution, clinical stage, and survival probabilities were evaluated.

**Results.** Thirty patients were classified as having cutaneous or subcutaneous in-transit metastases, and they showed a 5-year survival rate of 83%. Thirty-seven patients were classified as having lymph node metastasis, and their 5-year survival rate was 50%. Disseminated disease was diagnosed in only 8 patients, who had a median survival of 6 months. Comparison of survival probabilities for patients with in-transit metastases and unknown primary tumors with the probabilities for those with cutaneous primary tumors revealed a significant advantage for the former group. No significant differences were found for patients with lymph node metastasis when those with unknown primary tumors were compared with those who had cutaneous melanomas with regional lymph node metastasis.

**Conclusions.** The clinical disease course of patients with metastatic melanoma of unknown primary origin is similar to that of patients with primary cutaneous melanoma when the same clinical stages of the disease are compared. Based on the assumption that the majority of regional metastases develop from completely regressed primary cutaneous melanoma, recommendations for initial staging examinations in patients with unknown primary tumors are given in this article.

## **Controversies in prostate cancer screening Analogies to the early lung cancer screening debate**

Mary McNaughton Collins, M.D., Michael J. Barry, M.D.

The current debate regarding early detection and aggressive treatment of prostate cancer is fueled by the absence of controlled studies defining the risks and benefits of prostate cancer screening, and by the lack of adequately powered trials demonstrating the benefit of curative treatment for early-stage prostate cancer. Pending the results of clinical trials in 10 to 15 years, advocates of early detection of prostate cancer with digital rectal examination and prostate-specific antigen have compared prostate cancer screening with the effective strategy of breast cancer screening, implying that prostate cancer screening should similarly reduce cancer mortality. They have also cited the high burden of disease, the acceptable operating characteristics of digital rectal examination and prostate-specific antigen, a stage shift among cases detected by screening, and the theoretical curability of early-stage disease as sufficient reasons to proceed with screening. These arguments, however, are reminiscent of earlier arguments in favor of lung cancer screening with chest x-ray examination and sputum cytology, a practice ultimately proven ineffective in clinical trials. We reviewed published articles on lung and prostate cancer screening and identified many parallels. While prostate cancer screening may one day prove effective, analogies between the current prostate cancer screening controversy and the older lung cancer screening debate should inject some caution regarding widespread dissemination of prostate cancer screening without experimental evidence that such screening does more good than harm.

## **Malignant melanoma: Mayo Clinic experience**

Franklin H. Sim, M.D., Thomas E. Nelson, M.D.\*<sup>\*</sup>, and Douglas J. Pritchard, M.D.

86

To present the Mayo Clinic experience with treatment of melanoma of the trunk and extremities, we reviewed previous Mayo Clinic studies on the management of malignant melanoma and summarized the survival data and treatment-related outcome. A prospective trial involving elective lymph node dissection in 171 patients with malignant melanoma showed no advantage in overall survival and disease-free survival in the group whose nodes were removed. In an assessment of the treatment variables, a Cox stepwise multiple regression analysis showed a strong correlation of lesion thickness and level of invasion with survival. Another study of 535 patients with melanomas that involved the trunk and extremities, who were treated at the Mayo Clinic between 1971 and 1980, showed an overall survival of 83%. Patients with thin lesions (less than 0.76 mm thick) had a 98% 5-year survival, whereas patients with lesions 4 mm thick or thicker had only a 45% 5-year survival. Because the Mayo Clinic prospective randomized study showed no benefit for patients with melanoma who undergo immediate or delayed lymphadenectomy in the trunk and extremities, we do not perform elective lymph node dissection; however, close follow-up of patients is instituted, and lymph node dissection is performed when nodal involvement is first suspected.

## **Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe**

Edward T. Creagan, M.D.

The natural history of malignant melanoma, including the diagnosis, prognosis, and treatment options, is reviewed in an attempt to formulate appropriate management strategies. Awareness on the part of clinicians is important, inasmuch as early detection of malignant melanoma offers the best chance for improved survival. Most lesions are excised with a margin of 1 to 3 cm, and follow-up assessment intervals are based on the depth of the primary lesion. Follow-up usually consists of a medical history, physical examination, chest roentgenography, and hematologic and chemistry profiles. Routine use of sophisticated imaging studies is unnecessary because the yield from such an approach has been low. Patients with melanomas thicker than 1.6 mm and those with histologic evidence of involvement of regional lymph nodes are at risk for development of disseminated disease and may be candidates for adjuvant therapy. In patients with severe weight loss and poor nutrition because of advanced disease, analgesic agents, stool softeners, and appetite enhancers are palliative measures that should be considered.

### ***Malignant melanoma: basic approach to clinicopathologic correlation***

W.P. Daniel Su, M.D.

To provide an overview of the clinicopathologic correlation of the various types of malignant melanoma, we describe and illustrate the four major types of these tumors and discuss the concept of microstaging for the prognostic evaluation of melanoma. The four major types of malignant melanoma are lentigo maligna melanoma, acral lentiginous melanoma, superficial spreading melanoma, and nodular melanoma. Lentigo maligna melanoma has irregular margins and usually occurs on sunlight-exposed skin in elderly patients. Acral lentiginous melanoma occurs on the hands and feet; it often demonstrates massive invasion when the vertical growth phase occurs. Among Caucasians, superficial spreading melanoma, which affects the trunk and extremities, is the most common malignant melanoma. These lesions are often variegated in color. Nodular melanomas are deeply pigmented and enlarge rapidly. For microstaging of malignant melanoma, determining Clark's level of tumor invasion or Breslow's thickness (from the top of the granular cell layer of the epidermis to the deepest extension of the tumor) is useful for assessment of prognosis. Establishing a definite diagnosis of malignant melanoma is feasible through clinicopathologic correlation. Microscopic measurement of the deepest levels of melanoma involvement in the skin provides a useful indication of the associated prognosis.

### ***Dermatopathologic variants of malignant melanoma***

Charles Perniciaro, M.D.

An appropriate biopsy is the pivotal procedure that facilitates accurate histopathologic diagnosis of a pigmented skin lesion. Excisional skin biopsy is the method of choice for removing a suspected malignant melanoma. More than 95% of malignant melanomas that involve the skin belong to one of the four most common clinicopathologic categories: superficial spreading, nodular, lentigo maligna, and acral lentiginous melanoma. A small but important group of cutaneous melanomas can be classified as unusual variants. Many of these unusual variants have a distinct histopathologic appearance; they include desmoplastic melanoma, neurotropic melanoma, pedunculated melanoma, metastatic melanoma, amelanotic melanoma, melanoma arising within a benign nevus, regressing ("invisible") melanoma, and balloon cell melanoma. Other lesions may simulate malignant melanoma histopathologically. Immunohistochemical stains, such as S-100 protein, vimentin, keratin, and HMB-45, are useful for distinguishing these lesions from true melanoma.

### **Postsurgical adjuvant therapy for melanoma**

#### **Evaluation of a 3-year randomized trial with recombinant interferon-a after 3 and 5 years of follow-up**

Luigi Rusciani, M.D.<sup>1</sup>, Sandra Petraglia, M.D.<sup>1</sup>, Massimo Alotto, M.D.<sup>1</sup>, Stefano Calvieri, M.D.<sup>2</sup>, Giampaolo Vezzoni, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Catholic University, Rome, Italy; <sup>2</sup>Department of Dermatology, La Sapienza University, Rome, Italy; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Ospedale Civile di Massa, Massa Carrara, Rome, Italy

**Background.** Early surgical intervention is still the most successful therapy for patients with melanoma. The results obtained with medical therapies are still quite disappointing, with better results observed in soft tissue and lymph node metastasis. There currently is no standardized adjuvant therapy for primary melanoma. On the basis of the activity demonstrated in vitro against melanoma cell lines and the results obtained in many clinical trials in patients with advanced melanoma, the authors chose to study the use of recombinant interferon-a (IFN-a) as adjuvant therapy for patients with Stage I and Stage II melanoma.

**Methods.** A randomized multicenter trial based on the use of recombinant IFN-a-2b for 3 years at the dose of 3 UM given intramuscularly 3 times a week for a period of 6 months with a 1-month interval between cycles was conducted in Stage I and Stage II melanoma patients (using the American Joint Committee on Cancer classification). The efficacy of this treatment was evaluated calculating the incidence of recurrence after 3 and 5 years.

**Results.** Results were collected at the end of the treatment period and after 5 years of follow-up for a smaller number of patients. Statistical evaluation showed a significant difference between treated patients and untreated controls with regard to progression of the disease. In particular, IFN-a appears to be more effective in patients with worse prognosis lesions.

88

**Conclusions.** IFN-a appears to be effective as adjuvant therapy for high risk melanoma patients and the risk/benefit ratio appears to be very favorable. The authors' next goal is to separate those patients who might benefit from adjuvant therapy from those who are cured after the surgical intervention only.

### **Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target**

Howard I. Scher, Madhu Mazumdar, William Kevin Kelly\*

A re-examination of the methods of developing new treatments for patients with prostate cancer whose disease has progressed during hormone therapy is necessitated by the following: 1) the impact of prostate-specific antigen (PSA) testing on patient selection, 2) the increasing number of studies using noncytotoxic approaches, and 3) the lack of validated methods to report outcomes. PSA monitoring after primary therapy has increased the number of patients referred for therapy with a rising value in this marker or an asymptomatic change in a radionuclide bone scan as the only manifestation(s) of relapse. The development of drugs for this population of patients presents a unique challenge because the classical criterion used to assess efficacy in the phase II setting, i.e., the presence of objective changes in measurable disease sites, frequently does not apply. Since no approach has been proven to prolong survival, the highest priority must be placed on developing new therapies. Standardizing the methods for evaluating treatments is also essential so that promising strategies are pursued and inactive therapies are not developed further.

A *Revista Brasileira de Cancerologia - RBC* tem por finalidade publicar trabalhos que contribuam para conhecimento sobre a 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 destinarse 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  
Pro-Onco/INCA/MS  
Av. Venezuela 134, bl. A, 9º andar  
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Os textos devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas (laudas) datilografadas, em uma só face, em máquina com tipografia *standard*, com espaçoamento 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, epaço 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 3 1/2 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 estar bem claras, preferencialmente pelo uso

de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex., 1., 1.1, 1.2.1 etc.). Outras modalidades de 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 suplementar - e não duplicar - o texto.

### Ilustrações

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

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

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

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.

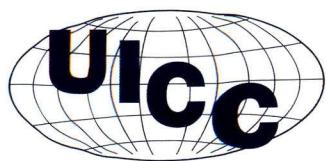


# 17th International Cancer Congress

Rio de Janeiro 1998

**23 a 28 Agosto 1998**

*Centro de Convenções Riocentro - RJ*



## **Secretaria do Congresso**

**CONGREX do Brasil**

Av. Presidente Wilson, 164 / 9º andar  
20030-020 - Rio de Janeiro - RJ

Tel.: (55 21) 509 4080

Fax: (55 21) 509 1492

E-mail: [congrex@ax.apc.org](mailto:congrex@ax.apc.org)

*Consulte a homepage do Congresso*  
**<http://www.17thcancer.org.br>**

*Inscrições com desconto*

■ **até 15/05/98**

*Envio de resumos (abstracts)*

■ **até 06/04/98**

**Paralelamente ao Congresso haverá  
exposição de equipamentos e  
serviços correlatos.**

