

V

EX. 2

R

ISSN 0034-7116

Jul/Ago/Set - 1998

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



# INCA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

# 44

---

# nº 3

# Revista Brasileira de Cancerologia

Órgão Oficial do Instituto Nacional de Câncer



## FAF

Fundação Ary Frauzino  
Para Pesquisa  
e Controle do Câncer

Revista Brasileira de Cancerologia, Vol. 44, n.º 3, julho, agosto, setembro 1998



visit our site

visite nosso site  
NA INTERNET NA INTERNET NA INTERNET

Instituto Nacional  
de Câncer



**INCA**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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

**Direção Geral**  
Marcos Moraes

**Editor Chefe**  
Luiz Eduardo Atalécio

**Editor Associado**  
Pedro Luiz Fernandes

Jul/Ago/Set - 1998  
Volume 44 - nº 3

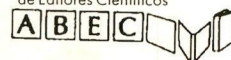


## Conselho Editorial

Ademar Lopes (SP)  
Alfredo Guarischi (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 Juaçaba (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)  
Oswaldo 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 a  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



197



**Revisor**  
Carlos André Oighenstein

### Secretárias

Angelique Leal Molasso Campos  
Pilar Schlaepfer Prado





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

É editado um volume anual dividido em quatro números.

Impresso no Brasil.

Endereço Editorial:

Instituto Nacional de Câncer (INCA)

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

Av. Venezuela, 134 - bloco A - (9ª andar)

20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Tels.: (021) 263-8565

Fax: (021) 516-3459

Internet <http://www.inca.org.br/rbc/index.html>

e-mail: [rbc@inca.org.br](mailto:rbc@inca.org.br)

**Informações sobre o direito de cópia (copyright).** É condição, para efeitos da publicação, que os manuscritos enviados a esta revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia (*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 endoso pelos editores.

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 do 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



**Editorial**

Editorial

**O 17º Congresso da União Internacional Contra o Câncer**  
The 17<sup>th</sup> UICC International Cancer Congress

*Marcos F. Moraes*

---

201

**Artigos**

Articles

**Efectos de la corriente eléctrica directa en el tumor murino subcutáneo de Ehrlich. I: Estudios de necrosis y volumen del tumor en estadios avanzados**

Direct electric current effects on the Ehrlich subcutaneous murine tumor. I: Necrosis and volume of tumor studies in advanced stages

*Luis Bergues Cabrales*

*Richard Hinojosa Aldana*

*Rodolfo Pérez Bruzón*

*Héctor Camué Ciria*

*Liban Montes de Oca González*

*Catalina Suárez Quevedo*

*Alcibiades Lara Lafargue*

*Ramón Roperro Toirac*

*Alfredo Fong Reyes*

203

**Validade dos marcadores tumorais**

Tumor markers accuracy

*Maria Inez Pordeus Gadelha*

211

**Ingestão de broto de samambaia e risco de câncer de esôfago e estômago na região de Ouro Preto, MG**

Ingestion of bracken and risk of oesophageal and stomach cancer in the region of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil

*Cláudia A. Marlière*

*Rinaldo C. Santos*

*Márcio A.M. Galvão*

*José F. Soares*

*Cynara L.M. Evangelista*

*Roberto Q.F. Gomes*

225

**O suporte social para atender as necessidades de mulheres mastectomizadas**

Social support to assist mastectomized women in their needs

*Dafne Paiva Rodrigues*

*Elizabeth Mesquita Melo*

*Raimunda Magalhães da Silva*

*Marli Villela Mamede*

231



**Câncer de mama: a experiência de um grupo de mulheres**

Breast cancer: the experience of a group of women

*Maria Helena Larcher Caliri*

*Ana Maria de Almeida*

*Cristiane Aparecida Silva*

239

**Neuroblastoma metastático para o sistema nervoso central**

Metastatic neuroblastoma in the central nervous system

*Elaine Alves*

*Mércia M.B. Rocha*

*Aldo Pereira Neto*

*Paulo Tubino*

249

**Tumor carcinóide neuroendócrino da mama - Estudo clínico-patológico de seis casos**

Neuroendocrine carcinoid tumors of breast - Clinicopathologic study of six cases

*Horácio M. Scigliano*

*Marisa I. Suarez*

*Romeu Ferreira Daroda*

*Marco Antônio Pereira da Silva*

253

**Relato de caso: carcinoma secretório de mama**

Case report: secretory carcinoma of the breast

*Soraya de Paula Paim*

*Gustavo Lanza de Mello*

*Andréa Lúcia O.R. Martins*

*Wagner Antônio Paz*

263

200

---

**Eventos**

Events

274

---

**Informes:**

Endereço da RBC

Solicitação de autor

Aerınca

Reports

272

---

**Atualização Científica**

Abstracts

278

---

**Normas para publicação**

Instructions for authors

305



# O 17<sup>o</sup> Congresso da União Internacional Contra o Câncer *The 17<sup>th</sup> UICC International Cancer Congress*

O 17<sup>th</sup> *International Cancer Congress*, realizado no Rio de Janeiro, de 23 a 28 de agosto deste ano, foi organizado tendo-se em mente tanto a disseminação do conhecimento oncológico mais atual como a oportunidade para se promover o encontro e a integração de colegas de todo o mundo.

O desafio de organizar e realizar um congresso como este 17<sup>th</sup> *International Cancer Congress* torna-se cada vez maior, frente à realidade do mundo contemporâneo: Pela velocidade com que a informação se dissemina, as novidades rapidamente tornam-se rotina ou são superadas; o marketing se incorpora progressivamente à ciência médica; e a superespecialização leva à necessidade de o congressista selecionar temas e eventos.

O alto custo soma-se, assim, ao desafio de fazer com que um congresso mundial seja factível e acessível aos interessados. Aliar o objetivo da disseminação do conhecimento e atualização de recursos humanos com o interesse mercadológico é o ponto de equilíbrio que une organizadores e patrocinadores.

Neste aspecto, o Ministério da Saúde, o Instituto Nacional de Câncer - INCA, a Fundação Ary Frauzino para Pesquisa e Controle do Câncer - FAP e as empresas organizadoras e patrocinadoras do Congresso bem souberam fazê-lo, com ética e sentido de cooperação.

O trabalho e o apoio dado pela UICC, a determinação de cada um do INCA, como expressão do orgulho institucional, a competência da Comissão Científica e a dedicação da Comissão Organizadora, liderada pelo Dr. Ruy Bevilacqua, foram fatores determinantes da exitosa realização do Congresso.

Realizaram-se 61 sessões de temas livres e 16 exposições de posters, com um total de 1.395

trabalhos apresentados. Cento e cinquenta e uma sessões científicas ficaram assim distribuídas: seis simpósios da UICC, 10 simpósios sobre COPEs, 10 sessões sobre Enfermagem, 25 sobre Pesquisa Básica e 80 sobre temas clínicos. Vinte plenárias, em forma de simpósios e conferências, foram transmitidas ao vivo, por via satélite, para todo o mundo.

Um sistema eletrônico *on-line*, de intranet e de internet, foi posto à disposição dos participantes, para possibilitar-lhes a comunicação interna e externa, e dar-lhes informação sobre todos os aspectos do Congresso, a cidade, serviços e facilidades. Mais de 3.500 consultas *ao site* interno do Congresso foram contabilizadas e cerca de 500 diferentes usuários (1/6 dos 3.100 inscritos) utilizaram o Centro de Mensagens.

Grandes cientistas, profissionais e instituições de 91 países dos cinco continentes fizeram-se presentes. Entre tantos destacados nomes, fica difícil citar todos. Porém a presença do Dr. MAX PARKIN, da International Agency for Research on Cancer; de Sir RICHARD DOLL, da University of Oxford; do Dr. MURRAY BRENNAN, do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, e de PRAFUL DESAI, do Tata Memorial Hospital, encabeçam uma lista de importantes referências internacionais, inclusive os que compõem o corpo diretor da UICC.

Outros destacam-se entre nós, brasileiros, por serem compatriotas que trabalham em instituições internacionalmente reconhecidas: SÉRGIO KOIFMAN, da Fundação Oswaldo Cruz; SÍLVIA BRANDALISE, da Universidade de Campinas; MOYSÉS SZKLO, da Johns Hopkins University School of Medicine; ROGÉRIO LILEMBAUM, do Mont Sinai Hospital; JOSÉ EDSON PONTES, da Wayne



State University; WADIH ARAP, do Burnham Institute; e EDUARDO FRANCO, do McGill University Department of Oncology.

Além das instituições já citadas e do Instituto Nacional de Câncer, o National Cancer Institute, o MD Anderson Cancer Center, o American College of Surgeons, o Roswell Park Cancer Institute, o Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, o Instituto Nacional de Cancerologia do México, o Hospital A.C. Camargo, o Centro Infantil Boldrini, o Hospital Erasto Gaertner e o Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer simbolizam as inúmeras que aqui se fizeram representar, por congressistas e palestrantes.

Os temas de Pesquisa Básica ocuparam 1/3 deste 17<sup>th</sup> *International Cancer Congress*, demonstrando os rumos que a Ciência vem tomando, na busca constante que faz pelo entendimento e o controle do câncer. Neste final de milênio, avançamos no conhecimento dos mecanismos fisiológicos das células normais e tumorais e descobrimos que eles podem ser a base de novas formas de tratar o câncer.

Muitos temas demonstraram essa atualidade. Dentre eles, destacam-se as vacinas antitumorais, anticorpos monoclonais, terapias gênicas, apoptose, antiangiogênese, marcadores tumorais, quimioprevenção, moduladores da ação da radioterapia ou da quimioterapia, imunomoduladores, inovações tecnológicas em radioterapia e diagnóstico por imagem.

Além dos avanços obtidos no diagnóstico e tratamento do câncer, o Congresso também reforçou como a multidisciplinaridade é essencial para o diagnóstico e o tratamento dos tumores malignos, inclusive aqueles que são de maior ocorrência no Brasil. Mesmo assim, a discussão sobre a importância do chamado linfonodo sentinela para definir a extensão da ressecção em caso de melanoma e a indicação de tratamentos adjuvantes, pós-operatórios, por exemplo em caso de melanoma e câncer de intestino grosso, foram temas que muito interessaram aos congressistas.

Epidemiologia, prevenção primária e secundária, estadiamento, controle da dor, voluntariado, farmacologia clínica, protocolos clínico-terapêuticos, levantamento de recursos financeiros, virologia, políticas de controle, assim como a Psico-Oncologia também foram amplamente discutidos. Cada vez

entende-se mais, por exemplo, o papel da dieta na causa e prevenção do câncer. A exposição contínua e de longa duração a fatores de risco, a baixa ingestão de fatores protetores (frutas e verduras frescas) e a associação somativa entre eles estabeleceu-se como sendo determinantes do câncer mais importantes do que a sua ocorrência isolada.

O tabagismo foi confirmado neste Congresso como um grande inimigo da saúde humana e o principal fator de risco isolado de câncer. A sua associação, apontada em diversos trabalhos, com diversos tipos e localizações de tumores, entre homens e mulheres, ficou mais ainda ratificada.

O lançamento do prêmio *INCA Lectureship* seguramente representou um dos pontos altos deste Congresso. O Dr. Murray Brennan, Diretor do Departamento de Cirurgia do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, foi o nosso homenageado por seu currículo de cirurgião e cientista, além de seus laços com o Brasil, como um interessado formador de recursos humanos para o nosso país.

Em última análise, foi o conhecimento de um século que se apresentou neste 17<sup>th</sup> *International Cancer Congress*. Respostas a perguntas que sempre surgem, na incessante busca da Ciência por métodos de prevenção eficazes e de melhores resultados terapêuticos com menores efeitos tóxicos e seqüelas. Muito dos avanços discutidos poderá ser ou não incorporado à prática oncológica, em todo o mundo. Continuará a haver o que precisará ser melhorado, continuando o desafio de se entender e controlar completamente o câncer, em suas diferentes formas e localizações.

Porém, este século e este milênio se fecharão, mostrando que, se o câncer é uma doença ligada à industrialização e à urbanização, pontos sociologicamente positivos na evolução da humanidade, a Ciência, também com elas desenvolvida, tem conseguido cada vez mais entendê-lo e controlá-lo.

O 18<sup>o</sup> Congresso, a acontecer em Oslo, em 2002, com certeza mostrará o quanto se evoluiu a partir do que aqui aprendemos e revisamos no Brasil.

Marcos F. Moraes  
Diretor Geral do Instituto Nacional de Câncer  
Presidente do 17<sup>th</sup> International Cancer Congress



# Efectos de la corriente eléctrica directa en el tumor murino subcutáneo de Ehrlich. I: Estudios de necrosis y volumen del tumor en estadios avanzados.

## *Direct electric current effects on the Ehrlich subcutaneous murine tumor. I: Necrosis and volume of tumor studies in advanced stages*

Luis Bergues Cabrales<sup>1</sup>, Richard Hinojosa Aldana<sup>1</sup>, Rodolfo Pérez Bruzón<sup>1</sup>, Héctor Camué Ciria<sup>1</sup>, Liban Montes de Oca González<sup>1</sup>, Catalina Suárez Quevedo<sup>2</sup>, Alcibiades Lara Lafargue<sup>1</sup>, Ramón Ropero Toirac<sup>2</sup>, Alfredo Fong Reyes<sup>1</sup>

203

### Resumen

La electroterapia con corriente eléctrica directa se aplicó a un modelo de tumor murino subcutáneo (tumor de Ehrlich). La corriente fue suministrada a través de electrodos de Pt, donde el cátodo fue introducido directamente en los tumores y el ánodo subcutáneamente en la vecindad de éstos. Después de la electroterapia de un solo estímulo se observó que la disminución del volumen y el porcentaje de necrosis de los tumores fueron significativos y dependientes de la intensidad de corriente directa (1,8 y 4 mA). En la electroterapia repetitiva con 1,8 y 4 mA en diferentes días y zonas del tumor, también se observó disminución del volumen del tumor. Los grupos controles en ambos casos fueron sometidos a las mismas condiciones, pero no se les suministró corriente eléctrica. Estos resultados indican que la electroterapia en estadios avanzados también puede ser una terapia antitumoral efectiva y que sus efectos son mejores a mayores intensidades de corriente. Se concluyó que la electroterapia para estos estadios debe aplicarse mediante el empleo de un arreglo de electrodos dispuesto simétricamente en todo el tumor o en secciones de éste por separado, con el objetivo de disminuir los altos voltajes que se aplican entre los electrodos.

**Palabras claves:** electroterapia catódica; tumor ascítico de Ehrlich; porcentaje de necrosis; volumen del tumor.

1 - División de Equipos y Magnetoterapia. Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado. Universidad de Oriente, Gaveta Postal 4078, Santiago de Cuba 90 400. Cuba. 2 - Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Oncológico "Conrado Benítez". Ave. de los Libertadores S/N. Santiago de Cuba 90 100. Cuba. La correspondencia debe dirigirse a Luis Bergues Cabrales: Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado (CNEA). Universidad de Oriente C.P. 90 400, Gaveta Postal 4078. Santiago de Cuba, Cuba. Teléfono: (53) 4 3721, Fax: (53 226) 4 3721. E-mail: bergues@cnea.uo.edu.cu

L. Bergues C.: Lic. Física y Profesor Asistente; R. Hinojosa A.: Lic. Física; R. Pérez B.: Lic. Física; H. Camué C.: Lic. Biología; L. Montes de Oca G.: Lic. Física; C. Suárez Q.: Dra. Medicina, Especialista de I Grado en Anatomía Patológica y Profesora Asistente; A. Lara L.: Ingeniero Control Automático y Profesor Asistente; R. Ropero T.: Lic. Química y A. Fong R.: Dr. en Ciencias Técnicas y Profesor Auxiliar.



### Abstract

*Electrotherapy with direct electric current was performed on a subcutaneous murine tumor model (Ehrlich tumor). The current was supplied through Pt electrodes, where the cathode was inserted directly into the tumors and the anode subcutaneously in their vicinity. After the single shock electrotherapy the tumors volume diminish and the necrosis percentage were observed to be significant and dependent on direct electric current (1.8 and 4 mA). On the repetitive electrotherapy with 1.8 and 4 mA in different days and sites of tumor, tumor volume decrease was also observed. The control groups in both were subjected to the same conditions without electric current. These results show that electrotherapy in advanced stages also can be an effective antitumoral therapy and that its effects are better for the highest current intensity. It was concluded that electrotherapy for these stages must be applied by means of an electrodes array placed symmetrically all over the tumor, or in sections of the tumor separately, with the aim of reducing the high voltage applied between the electrodes.*

**Key words:** *cathodic electrotherapy; Ehrlich ascitic tumor; necrosis percentage; tumor*

### Introducción

En la actualidad, la modalidad terapéutica de la corriente eléctrica (electroterapia) está siendo muy estudiada y aplicada, puesto que constituye un medio efectivo en el tratamiento de algunas enfermedades por su poder estimulador e inhibidor de la proliferación celular. Este poder inhibidor hace que ésta pueda ser utilizada en el tratamiento local de tumores malignos. Además, este tipo de terapia se caracteriza por su bajo costo, mínima invasividad, efectividad antitumoral extensible e inmediata<sup>(1-15)</sup>, así como por su influencia positiva en el control de la diseminación metastásica del tumor<sup>(16)</sup>. En estos estudios se han realizado mediciones de parámetros cinéticos (tiempos de doblaje del volumen y de retardo del crecimiento del tumor) y análisis de necrosis (a través de cortes histológicos, técnicas de Espectroscopía de <sup>31</sup>P e Imágenes de RMN)<sup>(1-17)</sup>. Los estudios clínicos han confirmado la eficacia de la electroterapia en el tratamiento de tumores en humanos<sup>(13,16)</sup>. Para explicar el marcado efecto antitumoral de la corriente eléctrica directa, han sido propuestos varios mecanismos de acción, entre los cuales se encuentran: cambios en el potencial transmembrana<sup>(6,8,9)</sup>; cambios electroquímicos causados por el flujo de corriente establecido entre los electrodos<sup>(1-3,10,13,15)</sup>, ionización del tejido, entre otros. Sin embargo, estos mecanismos aún son pocos entendidos.

En la inmensa mayoría de los trabajos experimentales se ha demostrado la potencialidad antitumoral de la corriente eléctrica directa en los primeros estadios de la enfermedad, cuando aún los tumores son de pequeño volumen<sup>(1-8)</sup>. En el presente

trabajo se evalúa la efectividad de la corriente eléctrica directa de bajo nivel sobre un tumor experimental murino (tumor de Ehrlich) en estadios avanzados que se corresponden con volúmenes que oscilan entre 100 y 4000 mm<sup>3</sup>.

### Materiales y métodos

#### Animales

En el experimento se utilizaron ratones machos Balb/C, con edades entre 7 y 8 semanas y pesos entre 18 y 22 g, suministrados por el Laboratorio de Animales y Biomodelos Experimentales (LABEX) de Santiago de Cuba, Cuba, los cuales se encontraban en buen estado de salud y se mantuvieron dentro de un local, en cajas plásticas, a una temperatura constante de 23°C y humedad relativa de 65%.

#### Tumor

La suspensión de células del tumor ascítico de Ehrlich, singénicas al ratón Balb/C, fue preparada a partir de la forma ascítica del tumor. Los tumores sólidos subcutáneos se iniciaron en la región dorsolateral por inoculación de  $5 \times 10^6$  células, con un 95% de viabilidad. El conteo de células se realizó utilizando un hematocitómetro.

El volumen del tumor se calculó aplicando la fórmula del volumen de un elipsoide ( $V = \pi abc/6$ ), para lo cual se realizaron mediciones diarias a los tres diámetros (mutuamente ortogonales) a, b, c del tumor, con un pie de rey de 0,05 mm de precisión.

#### Electroterapia

Para la aplicación de la electroterapia, en el Centro Nacional de Electromagnetismo



Aplicado (CNEA) se diseñó y construyó una fuente de corriente directa de alta estabilidad y bajo ruido. Se utilizaron electrodos de Pt de 0,7 mm de diámetro y 20 mm de longitud, los cuales se insertaron subcutáneamente. La electroterapia aplicada fue la catódica, donde el cátodo fue insertado en el tumor y el ánodo a una distancia de 8-10 mm de su borde. Al grupo control se le colocaron igualmente los electrodos, pero no se le suministró corriente.

Las dosis utilizadas en el tratamiento fueron de 1,8 mA y 4 mA durante 60 y 30 min, respectivamente; controladas mediante el monitoreo continuo de la corriente eléctrica y el voltaje. Se siguieron dos esquemas de electroterapia: uno de un solo estímulo (en el día cero y en el centro del tumor), con 1,8 y 4 mA, siendo el volumen inicial del tumor de aproximadamente 140,5 mm<sup>3</sup>; y otro de un solo estímulo repetitivo (en diferentes días y zonas del tumor). En este último esquema se realizaron tres experimentos: en el primero se aplicó una dosis de 1,8 mA durante 60 min, en los días cero y sexto, a un tumor cuyo volumen inicial fue de aproximadamente 541 mm<sup>3</sup>; en el segundo se aplicó esta misma dosis en los días cero, segundo y quinto, en un tumor cuyo volumen inicial fue aproximadamente de 3.467 mm<sup>3</sup> y en el tercero se suministró una dosis de 4 mA durante 30 min, en los días cero y segundo, a un volumen tumoral de aproximadamente 2516,5 mm<sup>3</sup>.

Para el estudio de necrosis se conformaron tres grupos: uno control (n = 16) y dos tratados, el primero con 1,8 mA durante 60 min (n = 19) y el segundo con 4 mA durante 30 min (n = 20). Se sacrificaron de 3 a 5 animales por grupo a las 24, 48, 72 y 96 horas, después de la electroterapia de un solo estímulo. El volumen inicial de estos grupos fue de aproximadamente 140 mm<sup>3</sup>.

### Análisis anatómico-patológico del tumor

Los cortes histológicos de cada tumor se efectuaron según el diámetro mayor, se fijaron en formol al 10% y se procesaron por el método de la parafina. La coloración empleada fue la de Hematoxilina y Eosina. Cada corte se dividió en cuatro campos microscópicos para calcular el porcentaje de necrosis a través de lentes panorámicas; porcentaje este que se determinó por medio de la relación existente entre el área necrosada y el área total del tumor, multiplicada por 100%.

### Análisis estadístico

El criterio estadístico no paramétrico utilizado fue el de la suma de rango de Wilcoxon-Mann-Whitney de una cola, para  $\alpha = 0,05$ , con el fin de comparar los volúmenes y el porcentaje de necrosis entre los grupos control y tratados.

### Resultados

#### Electroterapia de un solo estímulo

En la Figura 1 se comparan las curvas de crecimiento del tumor de dos grupos tratados con intensidades de corriente y tiempos de exposición diferentes: 1,8 mA durante 60 min (n = 10) y 4 mA durante 30 min (n = 8); así como de un grupo control (n = 10) después de un solo estímulo de corriente en el día cero. Los volúmenes iniciales de los grupos sometidos a 1,8 mA durante 60 min y 4 mA durante 30 min fueron, respectivamente, de  $141,5 \pm 0,78$  y  $139 \pm 1,80$  mm<sup>3</sup>; mientras que el del control resultó ser de  $142 \pm 0,86$  mm<sup>3</sup>. Después de la electroterapia se observó que los volúmenes de los tumores disminuyeron significativamente en los grupos tratados con respecto al grupo control, efecto que fue más acentuado con 4 mA (Tabla 1).

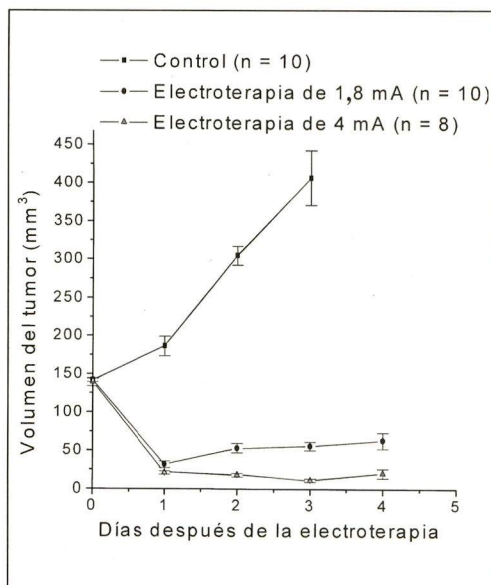


Figura 1 - Efecto antitumoral de la electroterapia catódica de un sólo estímulo (1,8 mA durante 60 min y 4 mA durante 30 min) aplicada el día cero, en tumores de Ehrlich subcutáneo. Se grafican los valores medios de los volúmenes con barras verticales que indican la desviación estándar de la media.



Tabla 1 - Evaluación estadística de las curvas de crecimiento del tumor después de la electroterapia con 1,8 mA durante 60 min y 4 mA durante 30 min, en el modelo de tumor de Ehrlich.

Probabilidad p	Cero día	Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día
$p[V_{1,8\text{ mA}} < V_c]$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
$p[V_{4\text{ mA}} < V_c]$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
$p[V_{4\text{ mA}} < V_{1,8\text{ mA}}]$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

$V_c, V_{1,8\text{ mA}}, V_{4\text{ mA}}$ : volúmenes de los tumores para los grupos control y tratados con 1,8 y 4 mA, respectivamente.

En los grupos tratados, los estudios de necrosis revelaron que los porcentajes de necrosis fueron significativamente mayores que en los del grupo control, particularmente en el grupo que se aplicó electroterapia de 4 mA (Tabla 2). Estos altos porcentajes de necrosis justifican la disminución del volumen del tumor, lo cual demuestra que la naturaleza de la electroterapia es citotóxica. En los grupos tratados se observó alrededor del cátodo una gran área necrótica y una mayor vascularización; mientras que en el grupo control, el área de necrosis fue observada aleatoriamente sobre el área total del tumor.

### Electroterapia de un solo estímulo repetitivo

En la Figura 2 se comparan las curvas del crecimiento del tumor en los grupos control ( $n = 10$ ) y tratado ( $n = 10$ ) con corriente directa de 1,8 mA durante 60 min. Los volúmenes iniciales en estos grupos fueron de  $541 \pm 11,27$  y  $541 \pm 13,13 \text{ mm}^3$ , respectivamente. La electroterapia se aplicó en los días cero y sexto, observándose en ambos casos, a las 24 horas postratamiento, una disminución significativa del volumen del tumor (Tabla 3).

Tabla 2 - Porcentajes de necrosis (P) del tumor de los grupos control y tratados con electroterapia de 1,8 y 4 mA, a las 24, 48, 72 y 96 horas postratamiento en el modelo de tumor de Ehrlich.

Tiempo postratamiento horas	Control	1,8mA $p_1 = p[P_{1,8\text{ mA}} < P_c]$	4,0mA $p_2 = p[P_{4\text{ mA}} < P_c]$ $p_3 = p[P_{4\text{ mA}} < P_{1,8\text{ mA}}]$
24	$24 \pm 5,48$ (5)	$77 \pm 4,47$ (5) $p_1 = 0,004$	$86 \pm 5,48$ (5) $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,028$
48	$27,5 \pm 5$ (4)	$62 \pm 8,37$ (5) $p_1 = 0,008$	$88 \pm 4,47$ (5) $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,028$
72	$30 \pm 8,16$ (4)	$60 \pm 18,7$ (5) $p_1 = 0,016$	$92 \pm 4,47$ (5) $p_2 = 0,008$ $p_3 = 0,000$
96	$23,3 \pm 5,8$ (3)	$55 \pm 12,9$ (4) $p_1 = 0,028$	$86 \pm 5,48$ (5) $p_2 = 0,018$ $p_3 = 0,008$

Entre paréntesis se especifica el número de muestras utilizadas; p significa la probabilidad calculada por el criterio estadístico no paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney.



Tabla 3 - Evaluación estadística de las curvas de crecimiento del tumor, en el modelo de tumor de Ehrlich, después de la electroterapia de 1,8 mA durante 60 min en los días cero y sexto.

Probabilidad p	Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día	Quinto día	Sexto día	Séptimo día
$p [V_{1,8 \text{ mA}} < V_c]$	0,010	0,000	0,000	0,080	0,001	0,010	0,000

$V_c, V_{1,8 \text{ mA}}$ : volúmenes de los tumores para los grupos control y tratado con 1,8 mA.

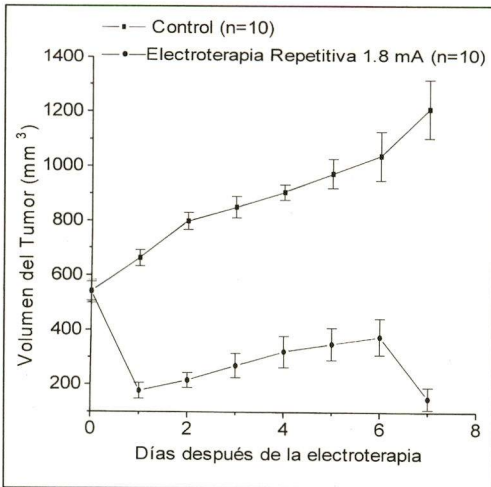


Figura 2 - Curvas de crecimiento del tumor para los grupos control y tratado con corriente eléctrica catódica repetitiva de 1,8 mA durante 60 min, aplicada los días cero y sexto en un tumor de Ehrlich subcutáneo. En las curvas de crecimiento se presentan las barras verticales que indican la desviación estándar de la media.

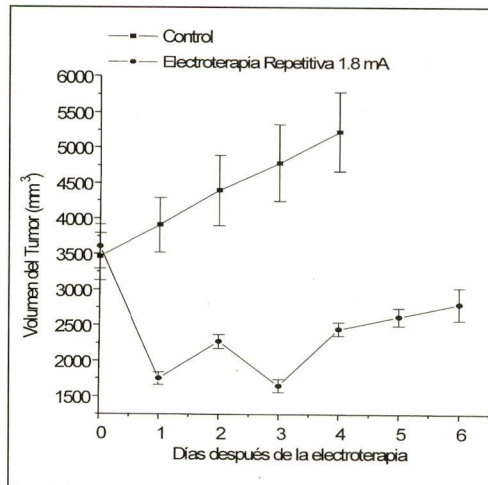


Figura 3 - Curvas de crecimiento del tumor siguiendo una electroterapia catódica repetitiva (1,8 mA durante 60 min), aplicado los días cero, segundo y quinto en un modelo de tumor de Ehrlich subcutáneo. Barras verticales indican la desviación estándar de la media.

Al aplicar la electroterapia de 1,8 mA durante 60 min en los días cero, segundo y quinto (Figura 3), disminuyó el volumen del tumor después de los días cero y segundo, no ocurriendo así el quinto día. Se observó una diferencia altamente significativa en la curva de crecimiento del tumor del grupo tratado con respecto a la del control (Tabla 4). En esta situación, el volumen inicial en el grupo control (n = 6) fue de  $3.458 \pm 135,64 \text{ mm}^3$ ; y en el grupo tratado (n = 6), de  $3.476 \pm 134,68 \text{ mm}^3$ .

Cuando al grupo tratado se le aplicó corriente de 4 mA durante 30 min, los días cero y segundo (Figura 4), se observó que después de cada estímulo disminuyó el volumen del tumor (Tabla 5). Los volúmenes iniciales, mostrados en la Figura 4, de los grupos control (n = 6) y tratado (n = 6) fueron de  $2.508 \pm 58,33$  y de  $2.525 \pm 55,41 \text{ mm}^3$ , respectivamente. Los tumores con volúmenes mayores a  $2.000 \text{ mm}^3$  resultan irregulares y es difícil definir con exactitud sus tres ejes; razón por la cual se

Tabla 4 - Evaluación estadística de las curvas de crecimiento del tumor, en el modelo de tumor de Ehrlich después de la electroterapia con 1,8 mA durante 60 min, en los días cero, segundo y quinto.

Probabilidad p	Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día	Quinto día	Sexto día
$p[V_{1,8 \text{ mA}} < V_c]$	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

$V_c, V_{1,8 \text{ mA}}$ : volúmenes de los tumores de los grupos control y tratado con 1,8 mA.



consideró la masa fundamental del tumor, tomando como criterio la medición de las longitudes de los tres ejes acotados, sin tener en cuenta sus contornos indefinidos.

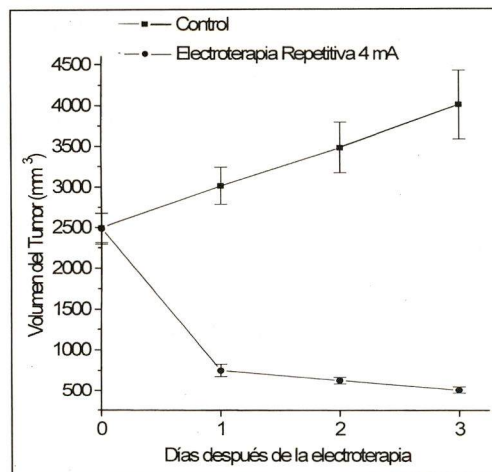


Figura 4 - Curvas de crecimiento de tumores de Ehrlich sometido a electroterapia catódica repetitiva de 4 mA durante 30 min aplicada los días cero y segundo. Barras verticales indican la desviación estándar de la media.

La aplicación de corriente eléctrica de 1,8 mA durante 60 min y 4 mA durante 30 min a tumores de volúmenes mayores que los anteriormente mencionados ( $\geq 4000 \text{ mm}^3$ ) retardó el crecimiento de éstos; pero en estos grupos tratados se observó una alta mortalidad a las 48 horas postratamiento, inducida por la acción de la corriente eléctrica directa.

En todas las fases estudiadas, los criterios estadísticos arrojaron diferencias altamente significativas ( $p < 0,02$ ) entre los grupos tratados y sus controles (Tablas 1-5). En la electroterapia de un solo estímulo, aunque se encontró igualmente una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre los grupos tratados, los mejores resultados se obtuvieron con la dosis de 4 mA durante 30 min (Tabla 2).

Tabla 5 - Evaluación estadística de las curvas de crecimiento del tumor en el modelo de tumor de Ehrlich después de la electroterapia, con 4 mA durante 30 min, en los días cero y segundo.

Probabilidad p	Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día	Quinto día	Sexto día
$p[V_{4 \text{ mA}} < V_c]$	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

$V_c, V_{4 \text{ mA}}$ : volúmenes de los tumores para los grupos control y tratado con 4 mA.

### Discusión

Este estudio evidenció que la electroterapia catódica ejerce un marcado efecto antitumoral en estadios avanzados, resultado también obtenido por Sersa y colaboradores en tumores de volumen pequeño<sup>(1-7, 15-17)</sup>. Otros autores han reportado resultados similares con la terapia anódica<sup>(1-3, 8-14)</sup>. La existencia de una relación lineal entre la carga suministrada al tumor y los volúmenes de regresión de éste, independientemente de la terapia utilizada, nos permite emplear indistintamente la terapia catódica o anódica, siempre y cuando la razón entre las cargas suministradas al tumor, para cada terapia, sea igual a la razón entre las pendientes de las rectas obtenidas de forma experimental, para cada tipo de terapia, y a su vez igual a una constante, la cual es característica para cada tipo de tumor, garantizándose de esta forma resultados similares para ambas situaciones. Griffin y colaboradores<sup>(1-3)</sup> reportaron la existencia de cargas límites para ambas terapias, por encima de las cuales hay un alto índice de mortalidad en los animales tratados.

Los grupos tratados con corriente eléctrica, respecto a sus controles, mostraron porcentajes de necrosis y disminución del volumen tumoral altamente significativos (Figuras 1-4) (Tablas 1-5). En las Tablas 1-3 y Figura 1, se comparan los resultados entre las dosis utilizadas, observándose los mejores resultados para la dosis de 4 mA durante 30 min. Este resultado indica que el efecto antitumoral de las corrientes eléctricas es más efectivo para los niveles de corriente más altos, coincidiendo con lo reportado por Dodd y colaboradores<sup>(1-3)</sup>; Zhu y colaboradores<sup>(13-14)</sup>; Sersa y colaboradores<sup>(17)</sup>.

La electroterapia repetitiva fue utilizada para los mayores volúmenes tumorales, observándose respecto a la electroterapia de un solo estímulo, una disminución del volumen más acentuada debido a que en diferentes días, el



cátodo fue colocado en distintas zonas del tumor, produciéndose un aumento del área de necrosis (Figuras 2-4).

La disminución del volumen tumoral observada en los grupos tratados fue consecuencia del alto porcentaje de necrosis debido a la acción directa y/o indirecta de la corriente eléctrica sobre las células cancerosas, conduciendo a la muerte de éstas. La acción directa puede estar dada por perturbaciones electromecánicas inducidas en la membrana de las células cancerosas, lo que trae como resultado cambios en el potencial transmembrana, en los procesos metabólicos y/o en los componentes estructurales de estas células. La acción indirecta (aspecto que será objeto de discusión en un próximo trabajo) puede ser explicada por la acción de radicales libres tales como los iones hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) e hidronio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) que se producen en el cátodo y el ánodo, respectivamente. La producción de estos iones es dependiente de la intensidad de la corriente eléctrica directa e inducen alteraciones en los aminoácidos, enlace cruzado proteína-proteína y lípidos que componen la membrana celular.

También se observó vascularidad del tejido peritumoral atribuible a la electroterapia. Dodd y colaboradores<sup>(1)</sup> explican que esto puede estar dado por la presencia de trombos en los vasos capilares del tumor o en los que lo alimentan, e incluso en ambos. Además de esta hipótesis, suponemos que la afectación de la vascularidad pudiera deberse a la sustitución del tejido necrótico por fibroso.

La alta mortalidad observada en los grupos tratados, donde los volúmenes tumorales fueron iguales o mayores a  $4000 \text{ mm}^3$ , se debe a que para mantener los mismos niveles de corriente hay que aumentar la diferencia de potencial entre los electrodos, ya que éstos se encuentran más alejados uno del otro debido al gran tamaño del tumor. Este aumento de la diferencia de potencial trae consigo un incremento del campo eléctrico, que al estar próximo o por encima del umbral fisiológico permisible puede dañar al tejido normal circundante y, por ende, convertirse en letal. Este aumento del campo eléctrico también produce un reforzamiento de las vías de acción directa y/o indirecta de la corriente eléctrica directa sobre las células cancerosas, mencionadas anteriormente. De ello se infiere que es preciso ser cuidadoso

con la aplicación de la corriente eléctrica directa en estos estadíos, puesto que puede tener efectos adversos sobre el organismo, para la configuración de electrodos usada (un par de electrodos). Para tumores de gran tamaño, independientemente de los altos voltajes que hay que aplicar entre los electrodos, el uso de un par de electrodos no es recomendable ya que siempre una parte del tumor logra sobrevivir a la acción de la corriente eléctrica directa y luego comienza a recuperarse, aumentando su volumen (Figuras 1-3). Estos dos inconvenientes pueden resolverse mediante el empleo de un arreglo de electrodos (configuración que genera un campo eléctrico homogéneo sobre todo el tumor) y/o dividiendo el tumor en secciones, las cuales se tratan por separado con dicho arreglo, además de combinar esta modalidad terapéutica con otras, tales como: quimioterapia, genoterapia, cirugía y/o inmunoterapia.

### Agradecimientos

Agradecemos a Idelisa Bergues Cabrales del Centro de Energía Solar (CES); a Gustavo Silva, del Laboratorio de Animales y Biomodelos Experimentales (LABEX); a Rosario Ungaro Bena, del Departamento de Histología de la Facultad # 2 de Medicina de Santiago de Cuba por sus sugerencias y colaboración en este trabajo; así como a Miguel Fabars Zamora, Martha Otero González, Jorge Luis García Rodríguez y Adonis Quintana Quintana, del Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, por su participación en el diseño y construcción de la fuente de alimentación de alta estabilidad y bajo ruido.

---

### Bibliografía

1. Dodd, N.J.F.; Moore, J.V.; Taylor, T.V.; Zhoo, S. - Preliminary evaluation of low level direct current therapy using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Physics Medical*, 4: 2- 8, 1993.
2. Griffin, D.T.; Dodd, N.J.F.; Zhao, S.; Pullan, B.R.; Moore, J.V. - Low-level direct electrical current therapy for hepatic metastases. I. Preclinical studies on normal liver. *B. J. Cancer*, 72: 31-34, 1995.
3. Griffin, D.T.; Dodd, N.J.F.; Moore, J.V.; Pullan, B.R.; Taylor, T.V. - The effects of low-



- level direct current therapy on a preclinical mammary carcinoma: tumor regression and systemic biochemical sequelae. *Br. J. Cancer*, 69: 875-878, 1994.
4. Miklavcic, D.; Vodovnik, L.; Bobanovic, F., et al. - Local treatment of murine tumors by electric direct current. *Electro Magnetobiol*, 11: 109-125, 1992.
  5. Serša, G.; Miklavcic, D. - The feasibility of low level direct electric current electrotherapy for regional cancer treatment. *Reg Cancer Treat*, 1: 31-35, 1993.
  6. Vodovnik, L.; Miklavcic, D.; Serša, G. - Modified cell proliferation due to electrical currents. *Medical Biological Engineering Computing*, 30: CE21-CE28, 1992.
  7. Miklavcic, D.; Fajgelj, A.; Serša, G. - Tumor treatment by electric current: electrode material deposition. *Bioelectrochemistry Bioenergetics*, 35: 93-97, 1994.
  8. Schauble, M.K.; Habal, M.B.; Gullick, H.D. - Inhibition of experimental tumor growth in hamsters by small direct current. *Arch Pathol Lab Med* 101: 294-297, 1977.
  9. Habal, M.B. - Effects of applied DC currents on experimental tumor growth in rats. *J Biomed Mater Res*, 14: 789-801, 1980.
  10. Nordstrom, B.E.W. - Electrochemical treatment of cancer. I: Variable response on cathodic fields. *Am J Clin Oncol (CCT)* 12: 530-536, 1989.
  11. Watson, B.W. - The treatment of tumor with direct electric current. *Med Sci Res*, 19: 103-105, 1991.
  12. David, S.L.; Absolom, D.R., et al. - Effect of low level direct current on in vivo tumor growth in Hamster. *Cancer Res*, 45: 5625-5631, 1985.
  13. Zhun, F.; Tan, S.; Lin, J., et al. - Experimental and application of electrochemical treatment for cancer with electric pulses. 17<sup>th</sup> Ann- Conf. of IEEE BMES, 633-634, 1995.
  14. Zhun, F.; Tan, S.; Lin, J. - Effects of direct pulse on tissues of tumors in mice. *Conference Proceedings 1996 IEEE Engineering in Medicine and Biology*. 18<sup>th</sup> Annual International Conference Amsterdam.
  15. Miklavcic, D.; Serša, G.; Kryzanowski, N.; et al. - Tumor treatment by direct current tumor temperature and pH, electrode material and configuration. *Bioelectrochemistry Bioenergetics*, 30: 209-220.
  16. Plesnicar, A.; Serša, G.; Vodovnik, L.; Jancar, J.; Zaletel-Kragelj, L.; Plesnicar, S. - Electric treatment of human melanoma skin lesion with low level direct electric current: an assessment of clinical experience following a preliminary study in five patients. *Eur J Surg*, 574: 45-49, 1994.
  17. Serša, G.; Golouh, R.; Miklavcic, D. - Antitumor effect of tumor necrosis factor combined with electrotherapy on mouse sarcoma. *Anti-Cancer Drugs*, 5: 69-74, 1994.



# Validade dos marcadores tumorais

## Tumor markers accuracy

Maria Inez Pordeus Gadelha<sup>1</sup>

### Resumo

Considerando-se o número crescente dos chamados *marcadores tumorais* e a sua incorporação sistemática à prática médica, procedeu-se a um levantamento, por meio de *Medline® 1995*, na Biblioteca Central do Instituto Nacional de Câncer - INCA, e revisão de 95 resumos de trabalhos publicados de 1995 a abril de 1997. Verificou-se que a validade dos marcadores é maior para o diagnóstico patológico de alguns tipos tumorais e determinação de alguns fatores prognósticos; que poucos são os de real utilidade clínica, seja para prevenção, diagnóstico ou prognóstico, vez que a maioria deles só alcança significância quando a doença já provoca algum sinal ou sintoma; que a maioria das referências correspondem, a rigor, a trabalhos repetidos, que avaliam os mesmos marcadores, embora em diferentes tumores; e que há trabalhos que se referem a poucos casos, quando não pouquíssimos, e cujos resultados tornam-se, por isso, inconsistentes. Neste artigo, os marcadores tumorais são classificados por tipos (genes, expressões genéticas, substâncias circulantes, substâncias celulares, receptores da membrana celular e índices de proliferação tumoral) e por finalidades (prevenção, detecção, diagnóstico, estadiamento, monitoração terapêutica, seguimento pós-tratamento e prognóstico) e são correlacionados com o(s) tumor(es) em que foram pesquisados. Apresentam-se três grupos de critérios de validação (estatísticos, biomédicos e por finalidades) e resume-se, a partir também de mais 16 outras referências bibliográficas, a utilidade de marcadores dos cânceres de mama [ADN, fração de Fase S, Índice de ADN, C-erbB-2 (HER-2/neu), P53, CAT-D, CA15.3 e CEA - sem validade; marcadores tumorais hormonais - úteis para a indicação de hormonioterapia adjuvante ou paliativa]; colorretal [LASA, CA 19.9, Índice de ADN, fração de Fase S, p53 e ras - sem validade; CEA - com validade para estadiamento e planejamento cirúrgico, e para seguimento pós-operatório (dosagem seriada a cada 2-3 meses por 2 anos, se houve suspeita de metástase hepática em estádios cirúrgicos II e III)] e de próstata (PSA com utilidade para a detecção, mas associado ao toque retal, em homens acima de 40-50 anos, como indicativos da necessidade de exames mais acurados, e para o seguimento dos casos tratados). É inquestionável a utilidade da dosagem de alfa-feto-proteína (aFP) e da gonadotrofina coriônica (hCG), para o estadiamento, tratamento, avaliação da resposta terapêutica e seguimento dos casos tratados de tumores testiculares (aFP e hCG) e de neoplasia trofoblástica gestacional (hCG). Também inquestionável é o papel da identificação dos marcadores de diferenciação celular no diagnóstico patológico de leucemias e linfomas. Os dilemas evidenciados a partir deste estudo referem-se a cinco binômios: 1) ausência de sinal ou sintoma *versus* positividade de marcador tumoral; 2) detecção de recidiva assintomática *versus* a qualidade e a quantidade da sobrevida do indivíduo; 3) natureza da causa *versus* aumento do marcador; 4) exame falso-positivo *versus* tratamento; e 5) baixo risco de evolução de neoplasia detectada *versus* tratamento. Conclui-se que, exceto pelos marcadores de validade estabelecida para o diagnóstico, o seguimento do tratamento ou o prognóstico dos casos de alguns cânceres, o médico precisa, além de conhecer os marcadores tumorais e suas siglas, saber os limites das suas indicações e ter opinião, crítica e método na sua utilização.

**Palavras chaves:** marcadores tumorais

*Estudo apresentado nos eventos: Três Manhãs na Santa Casa - Educação Continuada em Gastroenterologia II - 5 a 7/11/97 - Painel - 6.11.97 - Marcadores Tumorais, e no XI Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia - 5 a 9/12/97 - Mesa-Redonda: Oncologia - 9/12/97 - Marcadores Tumorais. Rio de Janeiro - RJ. 1 - Oncologista Clínica. Médica do Instituto Nacional de Câncer. Ex-Médica do Hospital Naval Marcílio Dias. Endereço para correspondência: Instituto Nacional de Câncer. Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer - Pro-Onco - Av. Venezuela, 134 - Bloco A - 9º andar - 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - magdelha@venus.rdc.puc-rio.br.*



### Abstract

Considering the increasing number of the so called tumor markers and its systematic use in the medical practice, an assessment was made through Medline© 1995 at the Central Library of the Brazilian National Cancer Institute - INCA, and 95 abstracts, published from 1995 to April 1997 were reviewed. It was noted that tumor validity is higher for some types of tumor and for some prognostic factors; that few of them are of real clinical utility, either for prevention, diagnosis or prognosis, as most of them are only significant when there is some signs or symptoms of the disease; that most of the studies are somewhat repeated, as same markers are assessed in different tumors; and there are studies which refer to few cases, or very few, and because of this the results are inconsistent. In this article, tumor markers are classified by types (genes, genetic expressions, circulating substances, intracellular substances, cellular membrane receptors and cell proliferation indices) and according to their purposes (risk assessment, screening, differential diagnosis, staging, assessment of therapeutic efficacy, posttreatment follow-up, and prognosis) and are correlated with the tumor(s) in which they were analyzed. It is presented three groups of validation criteria (statistic, biomedical and uses) and it is summarized, from 16 other bibliographic references, the clinical utility of breast cancer markers [DNA, Phase S, DNA index, C-erbB-2 (HER-2/neu), p53 e CAT-D, CA15.3 and CEA - non-valid; hormonal receptors for indication of adjuvant or palliative hormonotherapy - valid]; colo-rectal cancer markers (LASA, CA 19.9, DNA index, phase S, P53 and ras - non-valid; CEA for staging and surgical planning, and for postoperative follow up - a dosage series every 2-3 months for two years, if one suspects of liver metastasis in surgical stages II and III - valid) and of prostate cancer (PSA useful for detection, but associated with rectum hand examination in males over 40-50 years of age, as indicatives of the need of more accurate studies, and for posttreatment follow up). It is out of the question the utility of alpha-fetoprotein (aFP) and human chorionic gonadotropin (HCG), for staging, assessment of the therapeutic response and posttreatment follow up of cancer of testis (aFP and HCG) and of gestational trophoblastic disease (HCG). There is also no doubt that identifying cell differentiation markers are valid for pathological diagnosis of leukemias and lymphomas. From this study, five dilemmas are identified: 1) absence of signs and symptoms versus a positive tumor marker; 2) detection of asymptomatic relapse versus quality and length of survival; 3) non-malignant cause versus marker increase; 4) false-positive result versus treatment; and 5) low risk of tumor progression versus treatment. It is concluded that, except for utility established for diagnosis, posttreatment follow-up or prognosis for some types of cancer, the physician must know not only tumor markers and their abbreviations, but also their accuracy and to have an opinion, criteria and method in their clinical use.

**Key words:** tumor markers

### Introdução

Denominam-se *marcadores tumorais* as substâncias circulantes, ou celulares, receptores da membrana celular, genes ou expressões genéticas que podem ser detectados, ou dosados, por meio de exames bioquímicos, imunohistoquímicos, imunofenotípicos ou de mapeamento genético, em tecidos tumorais ou no soro dos indivíduos.

Como essa variedade de classes pode incluir muitos tipos e subtipos de substâncias ou estruturas naturais do corpo humano, o número de marcadores identificados pode tornar-se imprevisível. Daí, a busca pela determinação da sua validade para a classificação patológica de tumores<sup>(1, 6, 17, 20, 26, 35-37, 40, 43, 46, 51, 61, 62, 64, 79, 80-83)</sup>; para

o diagnóstico diferencial entre tumores<sup>(2, 10, 15, 31, 38, 42, 50, 52, 61, 62)</sup> e entre doenças benignas e malignas<sup>(3, 8, 12, 31, 41, 44, 52, 56, 60, 65, 67)</sup>; para a prevenção de cânceres<sup>(4, 45, 48, 49, 61, 62, 76, 84-90)</sup>; para o prognóstico de recidiva ou de sobrevida<sup>(5, 11, 13, 14, 22, 25, 29, 33, 39, 47, 53, 58, 59, 61-63, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 78)</sup>; para o grau de diferenciação tumoral<sup>(6, 7, 18, 21, 23, 28, 31, 34)</sup>; de técnicas ou métodos<sup>(9, 11, 32)</sup>; para o grau de disseminação tumoral<sup>(16, 55, 61, 62, 69-71, 92)</sup>; para a detecção de cânceres<sup>(19, 61, 62, 77, 91-94)</sup>; para a resposta terapêutica<sup>(5, 24, 27, 29, 30, 54, 58, 61, 62, 73)</sup>; e para o seguimento de casos tratados<sup>(33, 54, 60-62, 74, 78)</sup>.

Em anos recentes, tem sido possível marcar o Ácido Desoxirribonucléico (ADN) nuclear total (Feulgen), o ADN sintetizado (BrdU), a relação A/T (adenina/timina) ver-



sus G/C (guanina/citosina), proteínas do ciclo celular (PCNA - antígeno nuclear de proliferação celular, Ki67), receptores hormonais (ER - receptor de estrogênio, PR - receptor de progesterona, EGF - fator de crescimento epidérmico), genes cdc e genes primários transcritos, etc.<sup>(95)</sup>. Porém, utilizar-se de inúmeros exames para se estabelecer a cinética celular de células normais e doentes, cancerosas ou não, implica não somente quantificar as amostras de marcadores tumorais celulares, mas, também, analisar sua heterogeneidade<sup>(11, 17, 95)</sup> distribuição intracelular e variação intercelular<sup>(95)</sup> e que as *marcações* (dosagens) tumorais dependem da composição celular do tumor (fases do crescimento celular e atividade proliferativa)<sup>(11, 23, 57, 95)</sup>.

Além da variedade de marcadores, há de se considerar também a de tumores nos quais eles têm sido estudados. Os mesmos marcadores podem ser correlacionados com tumores de diferentes localizações primárias e, até o momento, poucos têm se mostrado de utilidade clínica<sup>(61, 62)</sup> e nenhum deles tem mostrado sensibilidade nem especificidade suficientes para serem utilizados em programas de prevenção e de detecção precoce do câncer. Ressalta-se que nem sempre a utilização de dois ou mais marcadores aumenta a especificidade e sensibilidade dos exames para uma correlação com um determinado tipo tumoral.

Por conta desses vários aspectos, os trabalhos também se multiplicam, nem sempre chegando a conclusões relevantes<sup>(15)</sup>. Dois são exemplares de conclusões pouco práticas: Um deles<sup>(17)</sup> descreve a utilização de 17 marcadores, em casos de cilindroma dérmico, alguns caracterizando estruturas apócrinas e células de Langerhans, outros sendo co-

muns a glândulas écrinas e apócrinas; e o outro<sup>(12)</sup> relata que, de 22 exames pesquisados para diferenciar entre doenças benignas e malignas do pâncreas, fígado e vias biliares, apenas um não mostra relação significativa com o câncer, que os níveis das proteína e amilase séricas correlacionam-se mais com afecções benignas e que poucos são os exames que diferenciam a natureza benigna ou maligna das doenças destas localizações anatômicas.

Pelo presente artigo, busca-se definir, tipificar e classificar por finalidade marcadores tumorais citados em 95 referências bibliográficas, levantadas em *Medline*® 1995, na Biblioteca Central do Instituto Nacional de Câncer - INCA, publicados de 1995 a abril de 1997. Essas referências distribuem-se pela ordem de citação no texto, pela finalidade dos marcadores, em sua primeira citação, e pelo ano de publicação do trabalho. A seguir, a partir também de mais 16 referências, apresenta-se uma correlação entre tumores e marcadores, discutem-se critérios de validação e resume-se a utilidade de marcadores tumorais, relativamente aos cânceres de mama, colorretal e de próstata, visto que são estes tumores prevalentes e para os quais se dispõe, ou se tem utilizado disseminadamente, de marcadores tumorais. Finalizando, levantam-se dilemas advindos da utilização dos marcadores tumorais, buscando-se contribuir para a sistematização do uso destes na prática médica.

### Classificação e utilidade dos marcadores tumorais

Os marcadores tumorais são aqui classificados de acordo com a sua natureza biológica, bioquímica ou fisiológica. Na Tabela 1, correlacionam-se os tipos e exemplos de

Tabela 1 - Tipos e exemplos de marcadores tumorais.

Tipo	Exemplos
Genes	RB 1, ras, myc, BRCA1, BRCA2, P53
Expressões genéticas	13 q 14, cromossoma Philadelphia, t(11:22), t(2:13), 7(X:18)
Substâncias circulantes	hCG, aFP, CEA, CA15.3, CA19.9, CA125, PSA
Substâncias celulares	Tiroglobulina, calcitonina, queratina, vimentina, desmina, cromagranina, sinatopsina, proteína S-100, enolase específica de neurônio, hCG, PSA, antígeno leucocitário comum, diversos CA
Receptores da membrana celular	Hormonais (estrogênios, progesterona, androgênios), diversos CD
Índices de proliferação celular	PCNA, Ki67, MB1



alguns dos marcadores estudados nas referências consultadas.

Vale repetir que os marcadores tumorais tanto podem ser componentes, formados ou encontrados em células e tecidos normais ou tumorais, benignos ou malignos, e que a sua validade e utilidade prendem-se a diversos fatores: categoria orgânica, biológica, bioquímica ou fisiológica em que se classificam<sup>(61, 62, 96, 97)</sup>; alteração estrutural ou funcional observada<sup>(61, 62, 96)</sup>; método de detecção ou dosagem e reagentes utilizados<sup>(9, 11, 32, 61, 62, 96)</sup>; condições técnicas de coleta, preparo e estocagem do material e de realização de exames<sup>(9, 11, 32, 61, 62, 96)</sup>; padrão de positividade<sup>(61, 62, 96)</sup>; e grau de evidência da sua utilidade na prática médica e na avaliação de resultados<sup>(61, 62, 96)</sup>. Além destes, conta-se também a produção específica ou inespecífica, quantidade mínima dosável, grau de detectabilidade, produção diretamente proporcional ao volume tumoral e dosagem correlacionável com o resultado terapêutico<sup>(97)</sup>.

Os marcadores tumorais também podem ser classificados pela finalidade do seu uso<sup>(61, 62, 96, 97)</sup>, porém o fato de um marcador associar-se a uma finalidade não significa, necessariamente, que ele ganhou validade. A Tabela 2 mostra as finalidades de alguns marcadores tumorais para respectivas localizações tumorais.

O método para evidenciar, ou dosar, um marcador tumoral é variável com a sua categorização e finalidade, e pode até ser múltiplo (por exemplo, a marcação e leitura de células tumorais, por meios imunohistoquímicos, e a dosagem sérica do mesmo marcador, por radioimunoensaio).

Repete-se que a maioria dos marcadores tem tido a sua utilidade estabelecida para a classificação patológica de tumores<sup>(1, 6, 17, 20, 26, 35, 37, 40, 43, 46, 51, 64, 79-83)</sup>, ou de subtipos tumorais<sup>(2, 10, 15, 31, 38, 42, 50, 52)</sup>, ou, principalmente, para o diagnóstico patológico diferencial entre tipos tumorais raros<sup>(1, 2, 6, 15, 17, 18, 20, 34, 36, 37, 40, 42, 44, 50, 51, 72, 80-83)</sup> e determinação patológica do grau de diferenciação celular<sup>(6, 7, 18, 21, 22, 23, 28, 31, 34)</sup>.

Tem sido de pouca validade, ou ainda tem sido questionada, a utilização de marcadores para o diagnóstico diferencial entre doenças benignas e malignas<sup>(3, 8, 12, 31, 41, 44, 52, 56, 60, 65, 67)</sup>, grau de disseminação tumoral<sup>(16, 55, 69, 70, 71, 92)</sup>, prognóstico<sup>(5, 11, 13, 14, 22, 25, 29, 33, 39, 47, 53, 58, 59, 63, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 78, 97-99)</sup>, avaliação da resposta terapêutica<sup>(5, 24, 27, 29, 30, 54, 58, 73, 97)</sup> e seguimento pós-tratamento<sup>(35, 54, 60, 74, 78, 97, 98)</sup>.

Ao questionamento técnico-científico tem-se agregado, nos últimos anos, a implicação ética, relativamente à indicação terapêutica por causa de marcadores positivos, em pacientes sem sinais ou sintomas de um câncer do qual já foram tratados<sup>(97, 100-103)</sup>. Quanto à utilização de marcadores tumorais para a prevenção primária<sup>(4, 45, 48, 49, 61, 62, 76, 84-90, 96, 98, 104)</sup> e prevenção secundária (detecção ou diagnóstico precoce)<sup>(19, 77, 91-94, 96, 98)</sup> de alguns cânceres, continua-se carecendo de exames válidos, em termos de especificidade, sensibilidade, resultados falso-positivos e negativos ou de relação benefício/custo, que justifiquem a sua aplicação em massa. Como exemplo, no caso de dois tumores de altas incidência e mortalidade mundiais, os cânceres de mama e de próstata, acrescenta-se a estas características numéricas os aspectos éticos de se detectar ou uma predisposição ou um tumor oculto de um câncer que jamais poderá manifestar-se<sup>(104, 105)</sup>.

Tabela 2 - Finalidades e exemplos de marcadores tumorais.

Finalidade	Exemplos*
Prevenção	anti-HPV (colo uterino), BRCA1 (mama, ovário) e BRCA2 (mama)
Detecção	PSA (próstata), HPV (colo uterino)
Diagnóstico	Diversos CD (medula óssea - leucemias)
Estadiamento	hCG (trofoblasto e células embrionárias)
Monitoração terapêutica	hCG, aFP (células embrionárias e hepáticas), CEA (cólon)
Seguimento pós-tratamento	Idem
Prognóstico	MCA e CAT-D (mama)

\*Não significam, obrigatoriamente, validade do marcador.



Um curto ensaio<sup>(106)</sup> contra-argumenta as alegações comumente utilizadas para justificar a indicação de exames que buscam detectar precocemente a recidiva do câncer de mama: tratar precocemente a recidiva não beneficia a sobrevivência das mulheres; dada a baixa sensibilidade dos exames, é falsa a alegada segurança psicológica que seriados exames *negativos* dão às mulheres, sem se considerar a ansiedade que a espera dos seus resultados acarreta; e torna-se irrelevante, pela raridade, a possível redução da morbidade, ao tratar-se metástases assintomáticas, o que não justifica a aplicação indiscriminada de exames de seguimento de mulheres tratadas de câncer de mama.

### Correlação de marcadores com tipos tumorais

A cromogranina, sinatopsina e polipeptídeo amilóide de ilhotas são úteis para o diagnóstico patológico de tumores neuro-ectodérmicos<sup>(1)</sup> e o CAM 5.2 negativo e a vimentina positiva identificam a natureza mesenquimal de um tumor<sup>(2)</sup>. Se o Ki-67 é o mais importante critério de determinação do grau de diferenciação de meningiomas<sup>(6, 18)</sup>, não se mostra útil, como outros índices da proliferação celular, para a definição de adenomas pituitários. A diferenciação entre doenças prostáticas maligna e benigna ou não é mais acurada com a associação de marcadores<sup>(8)</sup> ou pode depender também de contagem subjetiva<sup>(3)</sup>.

Relativamente ao câncer de pulmão, se a diminuição da dosagem de marcadores determinada pelo tratamento pode constituir-se em um preditor de sobrevivência<sup>(5)</sup> ou da resposta terapêutica<sup>(29)</sup>, isto não se aplica a todos os marcadores testados<sup>(24, 27, 52, 53)</sup>. A busca por parâmetros prognósticos, inclusive para a detecção de recidivas, impera nos estudos dos marcadores tumorais dos cânceres mamários<sup>(13, 33, 39, 63, 68)</sup>, colorretais<sup>(11, 65)</sup> e prostáticos<sup>(58, 59, 70)</sup>, nenhum deles, porém, com resultados além de sugestivos.

Já com relação ao câncer de ovário, relata-se a preocupação com o seu diagnóstico precoce<sup>(45)</sup> e com a determinação de seu grau de diferenciação<sup>(71)</sup>. Por sua vez, chama a atenção a pouca validade, pelo alto índice de resultados falso-positivos, ou negativos, de marcadores tumorais circulantes pesquisados em casos de cânceres de pâncreas, fígado e via biliar<sup>(12, 30, 56)</sup>. Marcadores válidos para cânceres de bexiga<sup>(10, 60)</sup> e rim<sup>(10, 20)</sup> continuam

sendo buscados, e os para o câncer do colo uterino<sup>(16, 19, 55)</sup> têm-se mostrado de valor limitado.

Por seu lado, os sarcomas têm os seus marcadores pesquisados como base do diagnóstico patológico ou da determinação do subtipo ou do grau de diferenciação tumoral<sup>(25, 37, 40, 51, 81, 82)</sup>.

Na Tabela 3, correlacionam-se algumas localizações primárias ou tipos tumorais com alguns marcadores respectivamente estudados. Observa-se diversidade tanto do número de marcadores para um mesmo tumor, como vice-versa, o que reduz as suas aplicabilidade e utilidade na prática médica.

### Crítérios de validação dos marcadores tumorais

Os critérios estatísticos de validação são expressos em percentual e resultam do cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos (positivos e negativos) e resultados falsos (positivos e negativos) de um exame, prova ou teste. A base de comparação, o padrão-ouro, é, em análise, o que determina a maior, ou menor, confiabilidade dos resultados obtidos para cada critério de validação.

Com relação aos marcadores tumorais, tem-se observado que, na sua maioria, os seus resultados negativos são mais confiáveis do que os positivos, daí não se constituírem em exames úteis para a prevenção, diagnóstico e prognóstico<sup>(61, 96-98, 106)</sup>. O que equivale a dizer que eles podem ser específicos (confiabilidade de resultados normais e pessoas realmente sãs), mas pouco sensíveis (inconfiabilidade de resultados normais ou anormais em pessoas realmente doentes de um determinado tipo tumoral).

Por sua vez, os critérios aqui classificados como biomédicos prendem-se à produção do marcador especificamente e em quantidade diretamente proporcional ao volume de células tumorais e à possibilidade da sua detecção ou dosagem em quantidades mínimas em indivíduos assintomáticos e também relacionável com o resultado terapêutico<sup>(61, 96-98)</sup>.

A hCG é um exemplo de marcador que preenche inteiramente os critérios anteriormente citados. Na Figura 1, esta assertiva é exemplificada com um caso de neoplasia trofoblástica



Tabela 3 - Exemplos de correlação entre marcadores estudados e localização primária ou tipos tumorais.

Localização/tipo tumoral	Marcador*
Bexiga	TPA, Rb, P53
Cabeça e pescoço	SCC
Cérebro	Ki-67, MIB-1, BUDR
Colo uterino	SCC, CEA, HPV, CYFRA 21-1
Endométrio	CA 125, CEA, CA 15-3, ploidia do ADN, fração de fase S, P53
Leucemias	CD...
LNH	beta-2 - microglobulina, DHL, anti-HIV, anti-HTLV
Melanoma	Proteína S-100, HMB-45, ICAM-1, HLA-DR
Mieloma	HLA, IgM, CD19, CD38, CD56, beta-2, microglobulina, DHL, p 16, P53
Mama	CA15-3, CEA, TPA, MCA, CA27-29, CA125, CA549, SP2, CAT-D, EMCA, ELSA, MIB-1, HER-2/neu
Mediastino (germinativos)	aFP, hCG
Neuroblastoma	Enolase neuro-específica, Rb
NTG	hCG
Ovário	CA 125, AFP, hCG, CA72.4, TATI, CA15-3
Partes moles	Vimentina
Próstata	PSA, FAP, P53, bcl-2, c-erbB-2
Pulmão	Enolase neuro-específica, CA 15-3, CA 19-9, K-ras, cromogranina, Leu-7, CEA, creatinoquinase, CYFRA21-1
Rim	bcl-2
Sarcoma de Kaposi	CD34 e CD31
Testículo	aFP, hCG, DHL
Tireóide	Calcitonina, HTG
Esôfago	SCC, P53
Estômago	CEA, CA 19-9, CA 72-4, P53
Intestino delgado	Cromogranina, sinatopsina
Intestino grosso	CEA, CA 19-9, P53, K-ras, 67-KD, laminina
Canal e margem anais	SCC, HPV
Fígado	aFP
Pâncreas	CEA, CA 19-9, CA 15-3, P53, Ki - 67, fração de fase S, ploidia do ADN, cromogranina, sinatopsina, olipeptídeo amilóide de ilhotas
Vias biliares	CA 19-9, CEA, CA50

\*A correlação não significa, obrigatoriamente; validade do marcador.

gestacional (NTG): Uma senhora de 23 anos, já mãe de um filho, teve uma dosagem urinária da hCG, ao momento do diagnóstico de NTG benigna, de 522.000 U/24 horas. Após curetagem uterina, esta dosagem baixou progressivamente, até a sua negatificação. Vinte meses depois, a senhora foi internada com metrorragia intensa, detectando-se recidiva da doença uterina, 23.000

U/ml da beta-hCG sérica e nódulos pulmonares bilaterais. Nova curetagem foi procedida e foi diagnosticado endométrio com intensa reação decidual de estroma, dando-se início à quimioterapia, que resultou, um mês após, em diminuição dos nódulos pulmonares e queda dos níveis do marcador, mas sem diminuição do volume uterino. No mês seguinte, a paciente



apresentou, novamente, metrorragia grave e aumento do nível sérico da beta-hCG, tendo sido submetida à histerectomia total abdominal, diagnosticando-se coriocarcinoma com extensas áreas de necrose e restrito ao miométrio. A partir de então, deu-se continuidade à quimioterapia, com o que se obteve a regressão completa das lesões pulmonares e queda progressiva até a negatificação dos níveis séricos da beta-hCG.

Mesmo que seja válido, um marcador tumoral pode preencher os critérios de validação apenas para determinada(s) finalidade(s), ainda assim a maioria das vezes em situações restritas, como se verá na próxima seção. Daí, ser necessário estabelecer-se, claramente, tanto qual a técnica ou método utilizado para evidenciar o marcador quanto para que se destina o exame: determinação do risco de se desenvolver um dado câncer, detecção precoce de tumores curáveis, diagnóstico diferencial de tumores in-diferenciados, prognóstico [de recidiva, de progressão ou de resposta terapêutica - de um tumor primário ou de metástase(s)] ou seguimento pós-tratamento (controle de as-sintomáticos, com e sem evidência de doença maligna em atividade, ou de sintomáticos)<sup>(61, 96, 98)</sup>. O grau de confiabilidade, para um mesmo marcador, até no caso de um mesmo tumor, pode variar, na dependência da finalidade com que ele está sendo empregado. Muitos outros fatores podem também influir nesse grau, como, por

exemplo, a prevalência do tumor entre a população pesquisada (no caso da detecção precoce de um certo tipo tumoral) e o extrato populacional em que esta detecção está sendo buscada (por exemplo, características raciais ou faixas etárias específicas).

### Marcadores tumorais válidos para uso clínico

Afora os marcadores de utilidade estabelecida nos casos de tumores embrionários e do diagnóstico patológico de alguns tipos ou subtipos tumorais, a validade dos demais ou é reconhecidamente baixa ou ainda controversa.

A utilização dos marcadores tumorais na prática clínica é recomendada a seguir:

#### CÂNCER DE MAMA<sup>(96, 98, 99, 107, 109, 110)</sup>

##### CA 15.3

- Sem validade para detecção, diagnóstico, estadiamento ou seguimento pós-tratamento primário.
- Sem benefício estabelecido na detecção da recidiva.
- Sem validade para monitorar o tratamento, mas o seu aumento pode sugerir falha terapêutica.

##### CEA

- Sem validade para detecção, diagnóstico, estadiamento ou seguimento pós-tratamento primário.

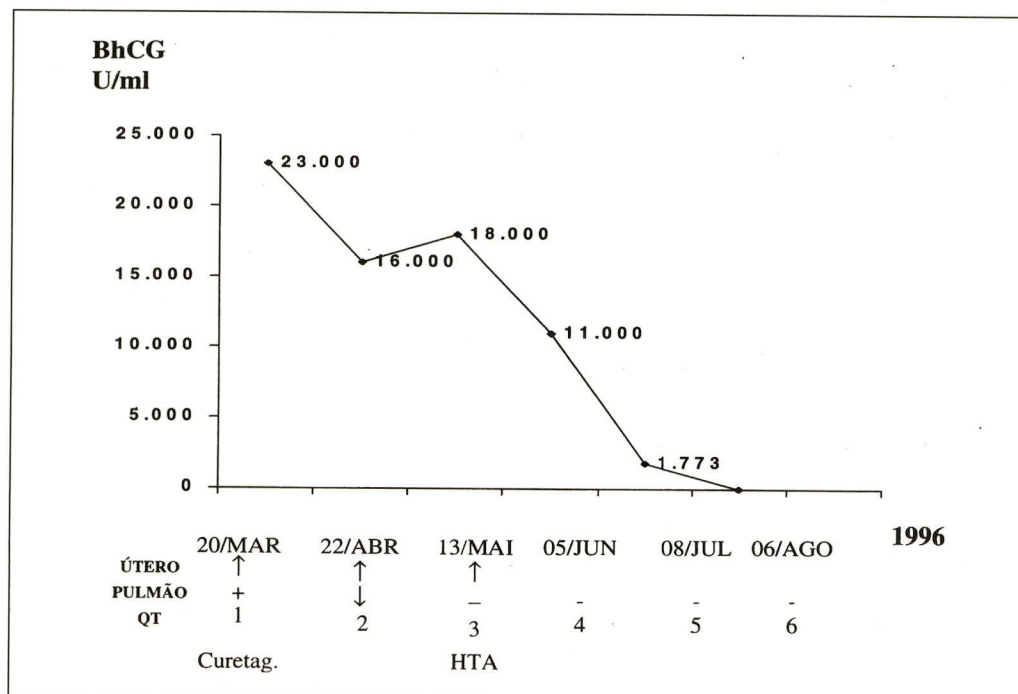


Figura 1 - Correlação de dosagens da beta-hCG sérica com a evolução do caso de mulher de 23 anos. PH - NTG benigna hCG urinária = 522.000 U/24 horas (7/jul/94).



- Sem validade para monitorar o tratamento, mas o seu aumento pode sugerir falha terapêutica.

#### **Receptores hormonais (estrogênio/progesterona)**

- Dosar no tumor primário.
- Dosar em metástase(s), se o resultado influenciar o planejamento terapêutico.
- Na pré- ou pós-menopausa, identificam as mulheres que poderão se beneficiar da hormonioterapia adjuvante ou paliativa, esta última em casos metastáticos.
- Sem validade prognóstica.

#### **ADN/Fração de fase S/Índice de ADN/C-erbB-2 (HER-2/neu)/P53/CAT-D**

- Sem validade diagnóstica, terapêutica ou prognóstica.

### **CÂNCER COLORRETAL** <sup>(96, 108, 109)</sup>

#### **CEA**

- Sem validade para a detecção.
- Válido para o estadiamento e planejamento cirúrgico (> 5 µ/ml = pior estadiamento).
- Sem validade para indicar tratamento adjuvante ou paliativo.
- Sem validade para monitorar (a cada 2-3 meses) a resposta ao tratamento, se há outro exame disponível para isto.
- Dosagem seriada pós-operatória, a cada 2-3 meses, durante 2 anos, se houve suspeita de metástase hepática em casos classificados cirurgicamente como em estágios II ou III.

#### **Lasa/CA19.9/Índice de ADN/Fração de fase S/P53/ras**

- Sem validade para a detecção, diagnóstico, estadiamento, seguimento ou monitoração terapêutica.

### **CÂNCER DE PRÓSTATA** <sup>(102, 105, 111)</sup>

#### **PSA**

- Válido para detecção, quando associado ao toque retal.
- Sem validade para diagnóstico e estadiamento.
- Válido para seguimento dos casos tratados com intuito curativo.

#### **Dilemas**

A utilização de marcadores tumorais cujas sensibilidade e especificidade são insuficientes para justificá-la, inclusive pela baixa relação que se guarda entre o benefício e o

custo dos exames, tanto em termos individuais como coletivos, tem-se acompanhado de questões médicas, éticas e morais relevantes <sup>(97, 100, 101, 103, 104, 106)</sup>.

De imediato, ressalta-se a injustificabilidade da dosagem seriada de marcadores tumorais para o seguimento de pacientes com doença metastática ou recidivada, sob tratamento paliativo ou fora de possibilidades terapêuticas especificamente antitumorais.

Por exemplo, a utilidade do CA 125, para o monitoramento durante um tratamento de câncer de ovário, seguimento de casos tratados e indicação terapêutica, persiste sem justificativa <sup>(101)</sup>. Da mesma forma como se continua a questionar a consequência da detecção e tratamento de metástases assintomáticas sobre a sobrevida de mulheres tratadas de câncer mamário <sup>(103, 106)</sup>. As dificuldades para a interpretação dos resultados e aplicabilidade dos exames de BRCA1 e BRCA2 também ainda se revestem de questionamentos técnicos e éticos <sup>(104)</sup>.

Qual a conduta aplicável ao paciente sem evidência de câncer, mas com marcador tumoral positivo? Qual o impacto de se detectar a recidiva assintomática de um tumor sobre a qualidade e a quantidade da sobrevida de um doente? Como concluir que a elevação de um marcador é devida à doença benigna, a tumor maligno ou ao próprio tratamento deste? Como evitar tratar desnecessariamente indivíduos com exames falso-positivos? Para que tratar indivíduos com tumor mínimo e de baixo risco de evolução da neoplasia maligna detectada? Como diferenciar, neste último caso, os indivíduos que evoluirão, ou não, para a doença sintomática?

São perguntas que alertam os médicos, cancerologistas ou não, para a necessidade de se usar criteriosamente os marcadores tumorais, cuja validade, quando estabelecida, deve ser considerada também do ponto de vista da sua finalidade.

#### **Conclusão**

Múltiplas são e mais ainda certamente serão as substâncias ou estruturas celulares isoladas, identificadas e correlacionadas com as atividades celulares, normais e tumorais, e múltiplos são os processos e vias do cres-



cimento, diferenciação e metabolismo das células normais e tumorais; portanto, inumeráveis poderão vir a ser os marcadores tumorais.

Certamente, agentes de especificidade, sensibilidade e de alta relação benefício/custo estarão disponíveis para outros tumores, a exemplo do que representa a hCG para os embrionários, permitindo que se evitem cânceres, detectem-se cânceres ocultos ou tratem-se pacientes apenas porque eles apresentam marcadores aumentados, e que os tratamentos repercutam positivamente sobre a sobrevida e a mortalidade dos pacientes tratados.

A utilização indiscriminada e a crítica dos marcadores tumorais, além de custosa, em muitos aspectos, também contribui para a desconfiança da sua validade. Compete ao médico conhecer e saber as indicações e limites dos marcadores tumorais e, tendo opinião, crítica e método no seu uso, desenvolver a necessária experiência para aplicá-los adequadamente.

### Referências Bibliográficas

1. Stridsberg, M. - The use of chromogranin, synaptophysin and islet amyloid polypeptide as markers for neuroendocrine tumours. *J Med Sci*, 100(3): 169-99, 1995.
2. Negri, S.; Bonzanini, M.; Togni, R.; Castelli, P.; Della-Palma, P.; Fiaccavento, S. - Fine needle aspiration of myofibroblastoma of the breast. Case report. *Pathologica*, 87(6): 719-22, 1995 Dec.
3. Boticelli, A.R.; Marandola, P.; Jallous, H.; Vicini, D.; Migaldi, M.; Speroni, A.; Mirando, P. - Quantitative and qualitative AgNORs rates of prostate cancer on needle core biopsies: a multicentric study. *Pathologica*, 87(6): 624-30, 1995 Dec.
4. Ronai, Z.; Minamoto, T.; Butler, R.; Tobi, M.; Luo, F.Q.; Zang, E.; Esumi, H.; Sugimura, T. - Sampling method as a key factor in identifying K-ras oncogene mutations in preneoplastic colorectal lesions. *Cancer-Detect-Prev*, 19(6): 512-7, 1995.
5. Spiridonidis, C.H.; Laufman, L.R.; Stydnicki, K.A., et al. - Decline of posttreatment tumor marker levels after therapy of nonsmall cell lung cancer. A useful outcome predictor. *Cancer*, 75(7): 1586-93, 1995 Apr 1.
6. Kolles, H.; Niedermayer, I.; Schmitt, C., et al. - Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *Acta Neurochir.*, 137(3-4): 174-81, Wien. 1995.
7. Kawamoto, H.; Uozumi, T.; Kawamoto, K.; Arita, K.; Yano, T.; Hirohata, T. - Analysis of the growth rate and cavernous sinus invasion of pituitary adenomas. *Acta Neurochir*, 1369(1-2): 37-43, Wien. 1995.
8. Devine, P.L.; Walsh, M.D.; McGuckin, M.A.; Quin, R.J.; Hohn, B.G.; Clague, A.; Samaratunga, H. - Prostate-specific antigen (PSA) and cancer-association serum antigen (CASA) in distinguishing benign and malignant prostate disease. *Int J Biol Markers*, 10(4): 221-5, 1995 Oct-Dec.
9. Murray, A.; Robertson, J.F.; Price, M.R. - Analysis of the temporal compressibility of breast tumor marker assays: development of a "near patient" assay. *Int J Biol Markers*, 10(4): 200-5, 1995 Oct-Dec.
10. Lagana, A.; Pardo-Martinez, B.; Marino, A.; Fago, G.; Bizzarri, M. - Determination of serum total lipid and free N-acetylneuraminic acid in genitourinary malignancies by fluorimetric high performance liquid chromatography. Relevance of free N-acetylneuraminic acid as tumor marker. *Clin Chim Acta*, 243(2): 165-79, 1995 Dec 29.
11. Kressner, U.; Lindmark, G.; Gerdin, B.; Pahlman, L.; Glimelius, B. - Heterogeneity in proliferation markers in colorectal cancer. *Anticancer Res*, 15(6B): 2755-61, 1995 Nov-Dec.
12. Pasanen, P.A.; Eskelinen, M.; Partanen, K.; Pikkarainen, P.; Penttila, I.; Alhava, E. - Multivariate analysis of six serum tumor markers (CEA, CA 50, CA 242, TPA, TPS, TATI) and conventional laboratory tests in the diagnosis of hepatopancreatobiliary malignancy. *Anticancer Res*, 15(6B): 1731-7, 1995 Nov-Dec.
13. Veronese, S.M.; Maisano, C.; Scibilia, J. - Comparative prognostic value of Ki-67 and MIB-1 proliferation indices in breast cancer. *Anticancer Res*, 15(6B): 2717-22, 1995 Nov-Dec.
14. Lundin, J.; Nordling, S.; von Boguslawsky, K.; Roberts, P.J.; Haglund, C. - Prognostic value of Ki-67 expression, ploidy and S-phase fraction



- in patients with pancreatic cancer. *Anticancer Res*, 15(6B):2659-68, 1995 Nov-Dec.
15. Roux, F.J.; Lantuejoul, S.; Brambilla, E.; Brambilla, C. - Mucinous cystadenoma of the lung. *Cancer*, 76(9): 1540-4, Nov 1.
  16. Gaarenstroom, K.N.; Bronfrer, J.M.; Kenter, G.G.; Korse, C.M.; Hart, A.A.; Trimbos, J.B.; Helmerhorst, T.J. - Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer*, 76(5): 807-13, 1995 Sep 1.
  17. Tellechea, O.; Reis, J.P.; Ilheu, O.; Baptista, A.P. - Dermal cylindroma. An immunohistochemical study of thirteen cases. *Am J Dermatopathol*, 17(3): 260-5, 1995 Jun.
  18. Nakasu, S.; Nakajima, M.; Matsumura, K.; Nakasu, Y.; Handa, J. - Meningioma: proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery*, 37(6): 1049-55, 1995 Dec.
  19. Lagana, A.; Pardo-Martinez, B.; Marino, A.; Fago, G.; Bizzarri, M. - Correlation of serum sialic acid fractions as markers for carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res*, 15(5B): 2341-6, 1995 Sep-Oct.
  20. Paraf, F.; Gogusev, J.; Chretien, Y.; Droz, D. - Expression of bcl-1 oncoprotein in renal cell tumors. *J Pathol*, 177(3): 247-52, 1995 Nov.
  21. Song, Y.; Yao, G.; Fu, C. - A study of immunoactivity of retinal S-antigen in retinoblastoma. *Yen Ko Hsueh Pao*, 11(1): 22-5, 1995 Mar.
  22. Healy, E.; Angus, B.; Lawrence, C.M.; Rees, J.L. - Prognostic value of Ki67 antigen expression in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*, 133(5): 737-41, 1995 Nov.
  23. Palestro, G.; Pich, A.; Chiusa, L. - Biological heterogeneity of diffuse mixed small and large non-Hodgkin's lymphomas assessed by DNA flow cytometry and Ki67. *Leuk Lymphoma*, 19(5-6): 467-72, 1995 Nov.
  24. Patel, P.S.; Raval, G.N.; Rawal, R.M.; Patel, G.H.; Balar, D.B.; Shah, P.M.; Patel, D.D. - *Neoplasma*, 42(5): 271-4, 1995.
  25. Choong, P.F.; Akerman, M.; Willen, H.; Andersson, C.; Gustafson, P.; Alvegard, T.; Rydholm, A. - Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in soft tissue sarcoma. Is prognostic significance histotype-specific? *APMIS*, 103(11): 797-805, 1995 Nov.
  26. Russel-Jones, R.; Orchard, G.; Zelger, B.; Wilson-Jones, E. - Immunostaining for CD31 and CD34 in Kaposi sarcoma. *J Clin Pathol*, 48(11): 1011-6, 1995 Nov.
  27. van der Gaast, A.; Kok, T.C.; Kho, G.S.; Blijenberg, B.G.; Splinter, T.A. - Disease monitoring by the tumor markers cyfra 21.1 and TPA in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 31A(11): 1790-3, 1995 Oct.
  28. Davis, R.L.; Onda, K.; Shubuya, M.; Lamborn, K.; Hoshino, T. - Proliferation markers in gliomas: a comparison of BU DR, Ki-67, and MIB-1. *J Neurooncol*, 24(1): 9-12, 1995.
  29. Buccheri, G.; Ferrigno, D. - Monitoring lung cancer with tissue polypeptide antigen: an ancillary, profitable serum test to evaluate treatment response and posttreatment disease status. *Lung Cancer*, 13(2): 155-68, 1995 Oct.
  30. Willett, C.G.; Daly, W.J.; Warshaw, A.L. CA 19.9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg*, 172(4): 350-2, 1996 Oct.
  31. Gurian, K.V.; Podratz, K.C.; Elg, S.A.; Twiggs, L.B.; Lurain, J.R.; Wagner, J.M.; Gleich, G.J. - Major basic protein as a marker of malignant potential in trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 175(3 Pt 1): 632-7, 1996 Sep.
  32. Bem Ezra, J.M.; Kornstein, M.J. - Antibody NCL-CD5 fails to detect neoplastic CD5+ cells in paraffin sections. *Am J Clin Pathol*, 106(3): 273-4, 1996 Sep. (Comment)
  33. Pectasides, D.; Pavlidis, N.; Gogou, L.; Antoniou, F.; Nicolaidis, C.; Tsikalakis, D. - Clinical value of CA 15.3, mucin-like carcinoma-associated antigen, tumor polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *Am J Clin Oncol*, 19(5): 459-64, 1996 Oct.
  34. Buchfelder, M.; Fahlbusch, R.; Adams, E.F.; Kiesewetter, F.; Thierauf, P. - Proliferation parameters for pituitary adenomas. *Acta Neurochir Suppl*, 65: 18-21, Wien. 1996.
  35. Ogden, G.R.; Leigh, I.; Chisholm, D.M.; Cowpe, J.G.; Lane, E.B. - Exfoliative cytology of normal oral mucosa. Assessing the



- basal cell keratin phenotype. *Acta Cytol*, 40(5): 933-6, 1996 Sep-Oct.
36. Nesi, G.; Vezzosi, V.; Amorosi, A.; Menghetti, I.; Selli, C.D. - Paraganglioma of the urinary bladder. *Urol Int*, 56(4): 250-3, 1996.
  37. Ambrosiani, L.; Bellone, S.; Betto, F.S., et al. - Rhabdomyosarcoma presenting as acute hematologic malignancy: case report and review of the literature. *Tumori*, 82(4): 408-12, 1996 Jul-Aug.
  38. Parki, Y.K.; Yang, M.H.; Park, H.R. - The impact of osteonectin for differential diagnosis of osteogenic bone tumors: an immunohistochemical and in situ hybridization approach. *Skeletal Radiol*, 25(1): 13-7, 1996 Jan.
  39. Dhingra, K.; Hortobagyi, G.N. - Critical evaluation of prognostic factors. *Semin Oncol*, 23(4): 436-45, 1996 Aug.
  40. Dorsey, B.V.; Benjamin, L.E.; Rauscher, F. 3rd; Klencke, B.; Venook, A.P.; Warren, R.S.; Weidner, N. - Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor: expansion of the pathologic profile. *Mod Pathol*, 9(6): 703-9, 1996 Jun.
  41. Joshi, M.G.; Lee, A.K.; Pedersen, C.A.; Schnitt, S.; Camus, M.G.; Hughes, K.S. - The role of immunocytochemical markers in the differential diagnosis of proliferative and neoplastic lesions of the breast. *Mod Pathol*, 9(1): 57-62, 1996 Jan.
  42. Tomita, T. - DNA ploidy and proliferating cell nuclear antigen in islet cell tumors. *Pancreas*, 12(1): 36-47, 1996 Jan.
  43. Watanabe, H.; Sawabu, N.; Songur, Y., et al. - Detection of K-ras point mutations at codon 12 in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by PCR-RFLP analysis. *Pancreas*, 12(1): 18-24, 1996 Jan.
  44. Scott, I.U.; Tabenbaum, M.; Rubin, D.; Lores, E. - Solitary fibrous tumor of the lacrimal gland fossa. *Ophthalmology*, 103(10): 1613-8, 1996 Oct.
  45. Gershenson, D.M.; Tortolero-Luna, G.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Whittaker, L.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Ovarian intraepithelial neoplasia and ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 13(2): 475-543, 1996 Jun.
  46. Levenback, C.F.; Tortolero-Luna, G.; Pandey, D.K., et al. - Uterine sarcoma. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 457-73, 1996 Jun.
  47. Burke, T.W.; Tortorelo-Luna, G.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Whittaker, L.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 411-56, 1996 Jun.
  48. Morris, M.; Tortorelo-Luna, G.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Cook, E.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 347-410, 1996 Jun.
  49. Edwards, C.L.; Tortorelo-Luna, G.; Linares, A.C.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Cook, E.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Vulvar intraepithelial neoplasia and cancer vulvar cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 295-324, 1996 Jun.
  50. Ruelle, A.; Tunesi, G.; Andrioli, G. - Spinal meningeal melanocytoma. Case report and analysis of diagnostic criteria. *Neurosurg Rev*, 19(1): 39-42, 1996.
  51. Ramdial, P.K.; Nadvi, S. - An unusual cause of proptosis: orbital solitary fibrous tumor: case report. *Neurosurgery*, 38(5): 1040-3, 1996 May.
  52. Berzinec, P.; Zuffova, H.; Letkovicova, M.; Arpasova, M. - Serum tumor marker CYFRA 21-1 in the diagnosis of squamous cell lung cancer - comparison with CEA. *Neoplasma*, 43(3): 159-61, 1996.
  53. Wojciechowska-Lacka, A.; Matecka-Nowak, M.; Adamiak, E.; Lacki, J.K.; Cerkaska-Gluszak, B. - Serum levels of interleukin-10 and interleukin-6 in patients with lung cancer. *Neoplasma*, 43(3): 155-8, 1996.
  54. Kovarik, J.; Skry, G.D.; Mikel, J.; Svoboda, V.H. - Changes of Ki67 index of various tumors during radiation therapy. *Neoplasma*, 43(2): 89-92, 1996.
  55. Tsai, S.C.; Kao, C.H.; Wang, S.J. - Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the cervix, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Neoplasma*, 43(1): 27-9, 1996.
  56. Kadayifci, A.; Simsek, H.; Savas, M.C.; Toppare, M. - Serum tumor markers in chronic liver disease. *Neoplasma*, 43(1): 17-21, 1996.



57. Jacob, R.; Welkoborsky, H.J.; Mann, W.J.; Hofken, F.; Dienes, H.P.; Freije, J.E. - Heterogeneity of squamous cell carcinomas of the head and neck - analysis of tumor biologic factors and proliferation rates. *Laryngoscope*, 106(9 Pt 1): 1170-5, 1996 Sep.
58. Takeuchi, S.; Arai, K.; Saitoh, H.; Yoshida, K.; Miura, M. - Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as potential markers of bone metastasis in patients with prostate cancer. *J Urol*, 156(5): 1691-5, 1996 Nov.
59. Bauer, J.J.; Sesterhenn, I.A.; Mostofi, F.K.; McLeod, D.G.; Srivastava, S.; Moul, J.W. - Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 156(4): 1511-6, 1996 Oct.
60. Carpinito, G.A.; Stadler, W.M.; Briggman, J.V., et al. - Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol*, 156(4): 1280-5, 1996 Oct.
61. Hayes, D.F.; Bast, R.C.; Desch, C.E., et al. - Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Nat Cancer Inst*, 88(20): 1456-66, 1996 Oct 16.
62. Prentice, R.L. - Tumor marker utility grading system. *J Nat Cancer Inst*, 88(20): 1419-20, 1996 Oct 16. (Editorial: comment)
63. Santini, D.; Ceccarelli, C.; Taffurelli, M.; Pileri, S.; Morrano, D. - Differentiation pathways in primary invasive breast carcinoma as suggested by intermediate filament and biopathological marker expression. *J Pathol*, 179(4): 386-91, 1996 Aug.
64. Rajkumar, T.; Stamp, G.W.; Pandha, H.S.; Waxman, J.; Gullick, W.J. - Expression of the type 1 tyrosine kinase growth factor receptors EGF receptor, c-erbB2 and c-erbB3 in bladder cancer. *J Pathol*, 179(4): 386-91.
65. Sanjuan, X.; Fernandez, P.L.; Miquel, R., et al. - Overexpression of the 67-kD laminin receptor correlates with tumor progression in human colorectal carcinomas. *J Pathol*, 179(4): 376-80, 1996 Aug.
66. Dabelsteen, E. - Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas. *J Pathol*, 179(4): 358-69, 1996 Aug.
67. Yoshida, J.; Chijiwa, K.; Shimura, H.; Yamaguchi, K.; Kinukawa, N.; Honda, H.; Tanaka, M. - Xanthogranulomatous cholecystitis versus gallbladder cancer: clinical differentiating factors. *Am Surg*, 63(4): 367-71, 1997 Apr.
68. Velanovich, V. - Biologic tumor markers, lymph node status, and decision about adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am Surg*, 63(4): 330-3, 1997 Apr.
69. Reintgen, D.S.; Conrad, A.J. - Detection of occult melanoma cells in sentinel lymph nodes and blood. *Semin Oncol*, 24(1 Suppl 4): S11-5, 1997 Feb.
70. Arai, Y.; Yoshiki, T.; Yoshida, O. - c-erbB2 oncoprotein: a potential biomarker of advanced prostate cancer. *Prostate*, 30(3): 195-201, 1997 Feb 15.
71. Skomedal, H.; Kristensen, G.B.; Abeler, V.M.; Borresen-Dale, A.L.; Trope, C.; Holm, R. - TP53 protein accumulation and gene mutation in relation to overexpression of MDM2 protein in ovarian borderline tumours and stage I carcinomas. *J Pathol*, 181(2): 158-65, 1997 Feb.
72. McNicol, A.M.; Nolan, C.E.; Struthers, A.J.; Farquharson, M.A.; Hermans, J.; Haak, H.R. - Expression of p53 in adrenocortical tumours: clinicopathological correlations. *J Pathol*, 181(2): 146-52, 1997 Feb.
73. Wamil, B.D.; Thurman, G.B.; Sundell, H.W., et al. - Soluble E-selectin in cancer patients as a marker of therapeutic efficacy of CM101, a tumor-inhibiting anti-neovascularization agent, evaluated in phase I clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 123(3): 173-9, 1997.
74. Yamanaka, N.; Tanaka, T.; Tanaka, W., et al. - Correlation of hepatitis virus serologic status with clinicopathologic features in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 79(8): 1509-15, 1997 Apr 15.
75. Pompili, M.; Rapacchini, G.L.; deLuca, F., et al. - Risk factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer*, 79(8): 1501-8, 1997 Apr 15.
76. Schauenstein, E.; Rabl, H.; Steinschifter, W.; Hirschmann, C.; Estelberg, W.; Schauenstein, K. - Selective decrease of serum immunoglobulin G1 as a marker of malignant transformation in colorectal tissue. *Cancer*, 79(8): 1482-6, 1997 Apr 15.



77. Dabare, A.A.; Nouri, A.M.; Reynard, J.M.; Killala, S.; Oliver, R.T. - A new approach using tissue alkaline phosphatase activity to identify early testicular cancer. *Br J Urol*, 79(3): 455-60, 1997 Mar.
78. Radich, J.; Gehly, G.; Lee, A., et al. - Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation. *Blood*, 89(7): 2602-9, 1997 Apr 1.
79. Ng, M.H.; Chung, Y.F.; Lo, K.W.; Lee, J.C.; Huang, D.P. - Frequent hypermethylation of p16 and p15 genes in multiple myeloma. *Blood*, 89(7): 2500-6, 1997 Apr 1.
80. Okada, H.; Gotoh, A.; Ogawa, T.; Arakawa, S.; Ohbayashi, C.; Kamidono, S. - Two cases of small cell carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*, 30(6): 503-8, 1996 Dec.
81. Cacic, M.; Petrovic, D.; Tentor, D.; Hutinec, Z.; Jelasic, D. - Cystosarcoma phyloides of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 30(6): 501-6, 1996 Dec.
82. Hintsala, A.; Lindell, O.; Heikkila, P. - Neurofibromatosis of the bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 30(6): 497-9, 1996 Dec.
83. Vargas, M.P.; Vargas, H.I.; Kleiner, D.E.; Merino, M.J. - The role of prognostic markers (MiB-1, RB, and bcl-2) in the diagnosis of parathyroid tumors. *Mod Pathol*, 10(1): 12-7, 1997 Jan.
84. DeFlora, S.; Camoirano, A.; Bagnasco, M., et al. - Smokers and urinary genotoxins: implications for selection of cohorts and modulation of endpoints in chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 92-8, 1996.
85. Kensler, T.W.; Groopman, J.D. - Carcinogen-DNA and protein adducts: biomarkers for cohort selection and modifiable endpoints in chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 85-91, 1996.
86. Spitz, M.R.; Wu, X.; Jiang, H.; Hsu, T.C. - Mutagen sensitivity as a marker of cancer susceptibility. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 80-4, 1996.
87. Mark, S.D. - Defining and analysing cohorts using molecular markers of cancer risk. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 69-79, 1996.
88. Mooney, L.A., Perera, F.P. - Application of molecular epidemiology to lung cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 63-8, 1996.
89. Weinstein, I.B. - Relevance of cyclin D1 and other molecular markers to cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 23-8, 1996.
90. Hemstreet, G.P. 3rd; Rao, J.; Hurst, R.E., et al. - G-actin as a risk factor and modulatable endpoint for cancer chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 197-204, 1996.
91. Mao, L. - Genetic alterations as clonal markers for bladder cancer detection in urine. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 191-6, 1996.
92. Bagg, A.; Cossman, J. - Molecular genetic biomarkers in hematological malignancies. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 165-71, 1996.
93. Baron, J.A. - Large bowel adenomas: markers of risk and endpoints. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 142-8, 1996.
94. Neyfield, S.G. - Ethical and scientific considerations for chemoprevention research in cohorts at genetic risk for breast cancer. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 123-30, 1996.
95. Brugal, G. - Quantitative microscopy and tumor cell proliferation. *Bull Cancer Paris*, 82(Suppl 5): 511s-517s, 1995 Dec.
96. Hayes, D.F. - When Is a Tumor Marker Ready for Prime Time? The Tumor Marker Utility Grading Scale. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 206-12, 1997.
97. Gadelha, M.I.P.; Minian, A.; Coutinho, E.; Gouveia Filho, J.J. - Validade do CA 15.3 para o seguimento de pacientes tratadas de câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*, 79-85, 1994.
98. Hayes, D.F. - Serum (Circulating) Tumor Markers for Breast Cancer. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 228-33, 1997.
99. Ravdin, P.M. - Prognostic Factors in Breast Cancer. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 217-27, 1997.



100. Douglas, W.B. - Management of the Tumor Marker-Positive, Disease-Negative Patient. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 100-1, 1997.
101. Markman, M.- Management of CA-125 Elevation in a Patient with Ovarian Cancer but without other Clinical Evidence of Disease. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 102-4, 1997.
102. Leidich, R.B. - Evaluation and Management of Prostate-Specific Antigen Elevation after Potentially Curative Prostate Cancer Therapy. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 105-10, 1997.
103. Ravdin, P.M. - The Marker-Positive/Disease-Negative Breast Cancer Patient. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 111-3, 1997.
104. Garber, J.E. - Breast Cancer Markers: Genetic of Breast Cancer Predisposition. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 213-6, 1997.
105. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Urologia. Oncologia Hoje Nº 4 - Câncer de Próstata. Rio de Janeiro. Pro-Onco/INCA, 1995. 40p.il
106. Ciatto, S. - Breast cancer follow-up: are diagnostic investigations for early detection of distant metastases justified? *Oncology in Practice*, (3): 15-6, 1996.
107. Love, S.; Parker, B.; Ames, M.; Taylor, C.; Gilden, R.; Figlin, R.A. - Practice Guidelines for Breast Cancer. *The Cancer Journal from Scientific American*, 2(3A), Supp: 7-21, 1996.
108. Venook, A.; Goodnight, J.; Kumar, S.; Taylor, C.; Gilden, R.; Figlin, R.A. - Practice Guidelines for Colorectal Cancer. *The Cancer Journal from Scientific American*, 2(3A), Supp: 23-36, 1996.
109. American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 14(10): 2843-77, 1996.
110. \_\_\_\_\_. Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 15(5): 2149-56, 1997.
111. Ahlering, T.; Parker, R.; Kumar, S.; Taylor, C.; Gilden, R.; Figlin, R.A. - Practice Guidelines for Prostate Cancer. *The Cancer Journal From Scientific American*, 2(3A), Supp: 77-86, 1996.



# Ingestão de broto de samambaia e risco de câncer de esôfago e estômago na região de Ouro Preto, MG

## *Ingestion of bracken and risk of oesophageal and stomach cancer in the region of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil*

Cláudia A. Marlière<sup>1</sup>, Rinaldo C. Santos<sup>1</sup>, Márcio A.M. Galvão<sup>1</sup>, José F. Soares<sup>2</sup>, Cynara L.M. Evangelista<sup>1</sup>, Roberto Q.F. Gomes<sup>3</sup>

### Resumo

A população da região de Ouro Preto, MG, tem o hábito de consumir as folhas jovens de uma planta (*Pteridium aquilinum*), chamada popularmente de broto de samambaia (BS). A alta incidência de câncer de esôfago e estômago na região, em relação a outras áreas do estado onde o consumo de BS não se verifica, levou-nos a investigar a possível influência da ingestão do vegetal na ocorrência daquelas patologias. Foi desenvolvido um estudo retrospectivo de casos e controles baseado em esquema de vigilância epidemiológica estabelecido nos dois únicos serviços de endoscopia da região. Quarenta e seis casos confirmados histologicamente foram pareados com 40 controles que não apresentavam alterações ao exame endoscópico. O consumo de BS foi identificado através de entrevista com os pacientes próximos, em caso de morte. Os hábitos de fumar e de consumir bebida alcoólica foram também considerados. A medida de associação utilizada foi a "Razão das Chances" ("Odds Ratio", OR). Pacientes que ingeriam BS apresentaram aumento de 5,47 vezes na "Razão de Chances" para câncer de trato digestivo alto (esôfago e estômago), em comparação com os controles. Na análise multivariada, controlando-se os fatores de confusão como álcool, fumo, sexo e idade, encontrou-se ainda OR de 3,63 vezes para os dois tipos de câncer citados. Calcularam-se ainda os riscos separadamente para cada tipo de câncer, sendo os resultados ainda significativos, ou seja, OR de 3,40 para câncer de esôfago e de 3,45 para câncer de estômago, valores esses que passam para 3,93 e 3,51 respectivamente quando controlados os fatores de confusão acima mencionados.

**Palavras chaves:** broto de samambaia; *Pteridium aquilinum*; câncer; esôfago; estômago; estudo de casos e controles

Trabalho parcialmente apresentado no III Congresso Brasileiro, II Congresso Ibero-Americano e I Congresso Latino-Americano de Epidemiologia, Salvador, Bahia, Brasil, 1995.

Auxílio financeiro: FAPEMIG, proc. CBS 122/89 e CNPq, proc. 820345/92.

1 - Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG; 2 - Departamento de Estatística - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; 3 - Hospital Monsenhor Horta-Mariana - MG.

Endereço para correspondência: Departamento de Nutrição Clínica e Social - Escola de Nutrição - Campus Universitário - Morro do Cruzeiro - Ouro Preto - MG - CEP: 35400-000



### Abstract

*Bracken fer (BF) is used as a human food by the population of Ouro Preto, state of Minas Gerais, Brazil, and neighboring areas. The high incidence of oesophageal and gastric cancer in the region, relatively to other regions of the state where this plant is not consumed led us to investigate the possible influence of BF consumption on those pathologies. A retrospective case-control study was performed based on an epidemiologic surveillance system established at the only two endoscopy services in the region. Forty-six histologically confirmed cases were matched by sex and age group with forty controls that showed no alterations in those organs after endoscopy. BF ingestion was identified through interviews with the patients or close relatives in case of death. Smoking and alcohol consumption were also taken into account. The measure of association between BF ingestion, smoking and alcohol consumption, and the risk of oesophageal and gastric cancer was the Odds Ratio (OR). Patients that ingested BF showed a 5.47 fold increase in the risk for upper digestive tract (gastric or oesophageal) cancer. Multivariate analysis showed a OR of 3.63 for oesophagus and stomach cancer, with confusion factors, such as smoking, alcohol consumption, sex and age under control. For oesophagus cancer and stomach cancer, individually considered, we found a OR of 3.40 and 3.45 respectively. These numbers will be 3.93 and 3.51 when controlled the confusion factors mentioned.*

**Key words:** *Bracken; Pteridium aquilinum; cancer; oesophagus; stomach; case-control study*

### Introdução

A população da região de Ouro Preto, MG, tem por hábito consumir as folhas jovens de uma samambaia (*Pteridium aquilinum*) em seu estágio precoce de maturação<sup>(1)</sup>. O vegetal, chamado popularmente de broto de samambaia (BS), é facilmente coletado entre outubro e junho, sendo seu consumo frequente principalmente entre a população rural, além de ser o broto de samambaia sempre encontrado à venda nas feiras de produtos agrícolas das áreas urbanas.

A toxicidade desta planta para ruminantes é conhecida desde o século passado, causando uma síndrome denominada "Hematúria enzootica dos bovinos", além de carcinomas do trato digestivo superior<sup>(2)</sup>. No que toca a monogástricos, Evans e Mason<sup>(3)</sup>, em artigo clássico, demonstraram que ratos alimentados com dieta contendo BS seco a 34% (p/p) por 64 dias apresentavam, ao fim de seis meses, tumores múltiplos na região ileal. A variedade encontrada na região de Ouro Preto, *arachnoideum*, apresentou alta tumorigenicidade para ratos, tanto quando consumida crua<sup>(4)</sup>, quanto após processamento por fervuras segundo o hábito local<sup>(5)</sup>. Também água de fervura, usada como medicamento, mostrou-se fortemente tumorigênica<sup>(6)</sup>.

Tendo em vista o acima descrito, buscamos saber até que ponto o vegetal representa risco para quem o consome. Segundo dados da literatura, o brasileiro é o único povo de

origem não oriental que consome BS<sup>(7)</sup>. A incidência de câncer de esôfago e estômago na região é relativamente alta, quando comparada com outras regiões do estado onde o vegetal não é consumido<sup>(8)</sup>. Um estudo tipo caso-controle preliminar com pequeno número de casos mostrou associação entre o consumo de BS e a incidência destas patologias na região<sup>(9)</sup>. O presente trabalho, baseado em número adequado de casos, investiga a associação entre o consumo de BS e o desenvolvimento de câncer de esôfago e estômago na população de Ouro Preto.

### Material e métodos

#### *Seleção de casos e controles*

Todos os casos e controles foram selecionados nos municípios de Ouro Preto e Mariana. Para identificação dos casos incidentes montou-se um esquema de vigilância epidemiológica no Hospital Monsenhor Horta em Mariana e na Santa Casa de Misericórdia de Ouro Preto, os únicos hospitais da região. Por isso atendem praticamente toda a demanda pagante ou não de serviços de endoscopia da região. O trabalho de vigilância epidemiológica prolongou-se por quatro anos a partir de 1990. Nesse período foram selecionados como casos os pacientes portadores de neoplasias de esôfago e estômago confirmadas histologicamente, moradores na região há cinco anos ou mais. Como controles selecionaram-se pacientes submetidos a endoscopia nesses dois serviços, também residentes há mais de cinco anos na região, e que



Tabela 1 - Distribuição dos casos e controles segundo algumas características.

Características		Casos	Controles	
Idade	Média	64,2	64,1	p = 0,98 (Teste t)
	Desvio-padrão	14,4	15,14	
Sexo	Masculino	40	30	p = 0,23 (Teste $\chi^2$ de Pearson)
	Feminino	7	10	

não apresentaram nenhuma alteração ao exame endoscópico. A seleção de controles foi uma tarefa difícil em função do fato de que os mesmos tiveram que ser selecionados entre pacientes sintomáticos encaminhados aos serviços de endoscopia citados.

#### Informações sobre os fatores de risco

Casos e controles foram entrevistados durante o estudo através de um questionário específico, usado para obterem-se informações gerais sobre os mesmos, além de informações sobre a dieta, hábitos de fumar, consumo de bebida alcoólica e ingestão de broto de samambaia. Nesse último caso tentou-se especificar a frequência de ingestão e o modo de consumir o vegetal. Com relação aos casos, a entrevista foi realizada preferencialmente com o paciente e, no caso de falecimento do mesmo, com o cônjuge ou pessoa de parentesco mais próximo existente, que convivesse com o paciente em questão. Foram considerados fumantes aquelas pessoas com tempo de uso de cigarro, charuto, cachimbo e cigarro de palha de no mínimo 10 anos. Quanto ao consumo de álcool, consideraram-se como etilistas aquelas pessoas que ingerissem diariamente bebida alcoólica de qualquer tipo por um período mínimo de 15 anos. Consumidores de BS selecionados o faziam há mais de 40 anos.

#### Método de análise

A associação entre a existência de câncer de esôfago ou estômago e a ingestão de BS foi verificada univariadamente através do cálculo da "Razão das Chances" ("Odds Ratio", OR) e de seu respectivo desvio-padrão. A influência no valor deste parâmetro, devida aos possíveis fatores de confusão como hábitos tabagistas e etílicos, sexo e idade, foi avaliada através de regressão logística não condicional, já que não houve pareamento individual entre casos e controles<sup>(10)</sup>. Para tratamento dos dados foram utilizados os programas EPI-INFO, do CDC de Atlanta, EUA<sup>(11)</sup>, e o SYSTAT<sup>(12)</sup>.

#### Resultados

O grupo de pacientes estudado consiste de 47 casos de câncer de estômago ou de esôfago e de 40 controles. A Tabela 1 mostra a distribuição dos casos e controles de acordo com as características de idade e sexo, sendo estas iguais nos dois grupos.

A Tabela 2 mostra a "Razão das Chances" de câncer de esôfago e estômago estar associado com o hábito de consumir broto de samambaia. Os dados indicam associação positiva entre ambos, já que o intervalo de confiança (variação de 1,62 a 21,14) não

Tabela 2 - Risco de câncer de esôfago e estômago associado com o hábito de consumir broto de samambaia.

	Casos	Controles	1		2	
			OR	IC	OR	IC
Broto de samambaia						
Consumo	40	25				
Não consumo	7	15	5,47	1,62 a 21,14	3,63	1,24 a 10,63

OR = "ODDS RATIO"

IC = INTERVALO DE CONFIANÇA

1 - Valores não corrigidos.

2 - Valores corrigidos para os fatores sexo, idade, consumo de álcool e hábito de fumar.



Tabela 3 - Risco de câncer de esôfago associado com o hábito de consumir broto de samambaia.

	Casos	Controles	1		2	
			OR	IC	OR	IC
Broto de samambaia						
Consumo	17	25				
Não consumo	3	15	3,40	0,85 a 13,57	3,93	0,89 a 17,45

OR = "ODDS RATIO"

IC = INTERVALO DE CONFIANÇA

1 - Valores não corrigidos.

2 - Valores corrigidos para os fatores sexo, idade, consumo de álcool e hábito de fumar.

inclui o valor 1, indicador de ausência de associação. Logo, uma pessoa que ingere o vegetal tem chance 5,47 vezes maior de desenvolver câncer de trato digestivo alto (esôfago e estômago) em relação a outra que não o faz, sendo esse valor de 3,63 vezes quando controlados os possíveis fatores de confusão, no caso hábito de fumar, hábito de ingerir bebida alcoólica, sexo e idade.

As Tabelas 3 e 4 mostram respectivamente a "Razão das Chances" de câncer de esôfago e câncer de estômago estarem associados isoladamente cada com o hábito de consumir broto de samambaia. Os valores obtidos foram 3,40 e 3,45 respectivamente, sendo esses valores de 3,93 e 3,51 quando controlados os fatores de confusão mencionados acima.

### Discussão

A associação entre o hábito de ingerir BS e o aumento na ocorrência de câncer de esôfago foi demonstrada no Japão, onde o vegetal é um alimento nacional<sup>(13)</sup>; a OR mostrou-se aumentada em 2,1 vezes para homens e 3,7

vezes para mulheres. Também a via indireta de exposição parece ser importante: no distrito de Gwyned, País de Gales, detectou-se uma OR elevada para câncer gástrico em 2,3 vezes, associado com a exposição ao vegetal durante a infância, provavelmente por contaminação ambiental através da água potável, uma vez que o vegetal não é consumido diretamente pela população<sup>(14)</sup>. Já nas regiões montanhosas da Costa Rica, onde a distribuição da planta é endêmica, observou-se OR elevado para câncer gástrico em duas a três vezes para homens e 6,3 vezes para mulheres, em comparação com as regiões baixas onde *P. aquilinum* não é encontrada. Como lá também não há consumo humano da planta, suspeitou-se da transmissão do(s) princípio(s) ativo(s) pelo leite de vacas que alimentaram-se da planta<sup>(15)</sup>, o qual mostrou-se altamente tumorigênico para camundongos<sup>(16)</sup>. O presente trabalho indica uma OR fortemente elevada para tumores de esôfago e estômago em pessoas que ingerem o BS, comprovando tendência já verificada em estudo anterior com menor número de casos<sup>(9)</sup>.

Tabela 4 - Risco de câncer de estômago associado com o hábito de consumir broto de samambaia.

	Casos	Controles	1		2	
			OR	IC	OR	IC
Broto de samambaia						
Consumo	23	25				
Não consumo	4	15	3,45	1,00 a 11,92	3,51	0,97 a 12,78

OR = "ODDS RATIO"

IC = INTERVALO DE CONFIANÇA

1 - Valores não corrigidos.

2 - Valores corrigidos para os fatores sexo, idade, consumo de álcool e hábito de fumar.



Finalmente vale ressaltar que não há, na literatura, consenso sobre o(s) princípio(s) ativo(s) cancerígenos da planta, figurando o ptaquilosídeo, um glicosídeo cuja porção aglicona é um norsesquiterpeno do tipo iludano, como o mais citado<sup>(17)</sup>.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à nutricionista Maria Luisa Coelho Silva e à Prof. Júnia M.A. Barreto pela colaboração na primeira fase do trabalho e ao Prof. George Luiz L.M. Coelho pelo auxílio na utilização do programa EPI-INFO.

---

### Referências Bibliográficas

1. Santos, R.C.; Hojo, E.S.; Brasileiro Filho, G. - Studies on the possible carcinogenicity of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) from Ouro Preto, MG, Brazil. *Ciênc Tecnol Aliment*, 6(2): 93-98, 1986.
2. Fenwick, G.R. - Bracken (*Pteridium aquilinum*) - Toxic effects and toxic constituents. *J Sci Food Agric*, 46: 147-173, 1988.
3. Evans, I.A.; Mason, J. - Carcinogenic activity of bracken. *Nature*, 208: 913-914, 1965.
4. Santos, R.C.; Brasileiro Filho, G.; Hojo, E.S. - Induction of tumors in rats by bracken fern (*Pteridium aquilinum*) from Ouro Preto (Minas Gerais, Brazil). *Brazilian J Med Biol Res*, 20: 73-77, 1987.
5. Santos, R.C.; Brasileiro Filho, G.; Silva, M.E. - Oncogenicity of bracken fern (*Pteridium aquilinum*) from Ouro Preto, Brazil, for rats fed low animal protein diets. In: Thomson, J.A.; Smith, R.T. eds. *Bracken biology and management*. Sydney: Australian Institute of Agricultural Science, 253-257, 1990.
6. Santos, R.C.; Brasileiro Filho, G.; Silva, M.E. - Tumorigenicity of boiling water extract of bracken. *Ciênc Tecnol Aliment*, 12(1): 72-76, 1992.
7. Fernandes, E.; Orita, K. - Bracken as a risk factor in digestive tract tumors: state of the art. *Ann Ist Super Sanità*, 27(2): 275-280, 1991.
8. Galvão, M.A.M.; Marlière, C.A.; Coimbra, M.B. - Mortalidade por câncer de esôfago e estômago em Minas Gerais e na região de Ouro Preto e Mariana, Minas Gerais. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2, 1992, Belo Horizonte. *Programas e Resumos... Abrasco*, 1992, 190p, p108.
9. Marlière, C.A.; Santos, R.C.; Galvão, M.A.M., et al. - Gastric and oesophageal cancer related to bracken (*Pteridium aquilinum*) ingestion: a case control study from Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil. In: Smith, R.T.; Taylor, J.A. eds. *Bracken: an environmental issue*. Aberystwyth: The International Bracken Group, 99-102, 1995.
10. Rothman, K.J. - *Modern Epidemiology*. Little Brown, Boston, 1996.
11. Dean, A.G.; Burton, A.H., Dicker, R.C. - *Epi Info, version 6: a word processing, database and statistics program for epidemiology on micro-computers*. Centers for Disease Control, Atlanta, 1994.
12. Steinberg, D.; Colla, P. - *Logit: a supplementary module for Systat*. Evanston, IL: Systat Inc., 1991.
13. Hirayama, T. - Diet and cancer. *Nutr Cancer*, 1: 67-81, 1979.
14. Galpin, O.P.; Whitaker, C.J.; Whitaker, R.; Kassab, J.Y. - Gastric cancer in Gwynedd. Possible links with bracken. *Br J Cancer*, 61: 737-740, 1990.
15. Villalobos-Salazar, J.; Nora, J.; Porras, R.E., et al. - Bracken derived carcinogens as affecting animal and human health in Costa Rica. In: Taylor, J.A. ed. *Bracken toxicity and carcinogenicity as related to animal and human health*. Aberystwyth, The International Bracken Group, 40-51, 1989.
16. Villalobos-Salazar, J.; Meneses, A.; Salas, J. - Carcinogenic effects in mice of milk from cows fed on bracken fern (*Pteridium aquilinum*). In: Thomson, J.A.; Smith, R.T. eds. *Bracken biology and management*. Sydney: Australian Institute of Agricultural Science, 247-251, 1990.
17. Alonso-Amelot, M.E.; Castillo, U.; Smith, B.L.; Lauren, D.R. - Bracken ptaquiloside in milk. *Nature*, 382: 587, 1996.



# O PROBLEMA DO CÂNCER NO BRASIL

4ª Edição



Ministério  
da  
Saúde



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

Nesta edição o texto foi enriquecido com 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 os dados de mortalidade de 1988 para 1994; pela primeira vez, divulga dados de mortalidade brasileiros ajustados por idade; e já incorporou a estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil calculada para 1997.

Para maiores informações, contate:

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Coordenação de Programas de Controle de 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: [proonco@inca.org.br](mailto:proonco@inca.org.br)



# O suporte social para atender as necessidades de mulheres mastectomizadas

## *The social support to assist mastectomized women in their need*

Dafne Paiva Rodrigues<sup>1</sup>, Elizabeth Mesquita Melo<sup>2</sup>, Raimunda Magalhães da Silva<sup>3</sup>, Marli Villela Mamede<sup>4</sup>

### Resumo

A mastectomia é um processo cirúrgico agressivo que pode acarretar repercussões físicas e emocionais desfavoráveis à vida da mulher, e ela necessita de um suporte adequado para um ajustamento saudável à nova condição de saúde. Objetivou-se neste trabalho identificar a necessidade de suporte social para a mulher mastectomizada, classificando-o em emocional, material, informativo e comparativo. Os dados foram coletados de 22 mulheres mastectomizadas, por meio de entrevistas semi-estruturadas, que freqüentavam o núcleo de reabilitação na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Optou-se por uma abordagem qualitativa, pois nos possibilitou uma melhor compreensão das necessidades reveladas pelas mulheres participantes do estudo. De acordo com as falas referentes ao suporte emocional, observamos que as mulheres têm recebido suporte positivo na forma de carinho e compreensão, e negativo na forma de indiferença e desprezo. No que refere ao suporte material, foi demonstrado que elas assumem a maioria das atividades domésticas, não recebendo auxílio esperado da família, e muitas vezes são dependentes financeiramente dos familiares. No que concerne ao suporte informativo, as mulheres expressaram sentimentos de insegurança e revolta por não receberem orientações suficientes, nos serviços, para a continuidade do tratamento. Quanto ao Núcleo de Reabilitação elas revelaram que, além da obtenção de informações, encontraram pessoas disponíveis para ouvi-las. Observamos, pelos depoimentos alcançados no suporte comparativo, que as mulheres costumam se comparar com casos semelhantes vivenciados por parentes e amigos. Concluiu-se que a mulher mastectomizada necessita de várias fontes de suporte para enfrentar o processo de recuperação e readaptação à nova vida e ao tipo de situação vivenciada.

**Palavras chaves:** mastectomia; suporte social; enfermagem oncológica

### Abstract

*Mastectomy is an aggressive surgical process that can lead to unfavorable physical and emotional repercussions to the life of women, and they need support to properly adjust themselves to their new health condition. The purpose of this work is to identify the needs of social support for mastectomized women, classifying in emotional, material, informative and comparative support. Data was collected from 22 mastectomized women who attended*

1 - Enfermeira, Mestranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará, vinculada ao Projeto Saúde da Mulher no Cotidiano.

2 - Enfermeira, vinculada ao Projeto Saúde da Mulher no Cotidiano

3 - Professora Dra. do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará e Coordenadora do Projeto Saúde da Mulher no Cotidiano

4 - Professora Titular da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP) - USP

Endereço para correspondência: Departamento de Enfermagem / Universidade Federal do Ceará - Rua Mundica Paula, nº 681, Bloco D, ap. 101 - Montese - 60421-410 - Fortaleza - CE.



*the Ribeirão Preto Nursing School Rehabilitation Center through semi-structured interviews. A qualitative approach was chosen because it allowed a better understanding of the needs of the enquired women. According to what women mentioned about support, we noticed that the women have been receiving positive support in the form of affection and understanding, and negative support in the form of indifference and scorn. As to material support, it was shown that they take over most home making activities, and do not receive the expected help from their families, and that many a time are economically dependent on family members. As to informative support, the women were insecure and upset, for they had not received enough orientation in the services they attended, for treatment follow-up. As to the rehabCenter, besides getting information, there were people to hear them out. From the depositions taken we noticed that women compare their cases with similar ones that assailed relatives or friends. It was concluded that the mastectomized woman needs several sources of support to recover from the illness and to adapt herself to life after surgery.*

**Key words:** *mastectomy; social support; oncology nursing*

### **Introdução**

A retirada da mama é um processo cirúrgico agressivo que vem acompanhado de conseqüências muitas vezes traumatizantes nas experiências de vida e na saúde da mulher acometida de câncer. As mamas, mesmo surgindo durante o seu desenvolvimento na adolescência, tornam-se um componente marcante da feminilidade, pois representam uma imagem corporal, sexual, sensual, além de cumprirem a fundamental função de amamentação.

Portanto, sentimentos de incerteza e de insegurança tornam-se percebíveis e geralmente se prolongam durante o processo de tratamento, reabilitação e readaptação ao meio social, quando a mulher se submete a uma mastectomia.

No enfrentamento da situação de ser uma mulher mastectomizada devido a um câncer, outras dificuldades surgem em relação à auto-estima e à auto-afirmação. A inadequação dos elementos de suporte neste período poderá dificultar o ajustamento social da mulher, especialmente se ela já tiver dificuldades para enfrentar as situações difíceis do cotidiano.

Kajn, apud Feather & Wainstok<sup>(1)</sup>, relata que o suporte social pode ser visto como um fenômeno interpessoal do cuidar, a reafirmação da confiança e a validação do valor pessoal.

O impacto provocado pelo câncer e pela mastectomia traduz a necessidade de uma rede de suporte, facilitando assim o reconhecimento da afeição, a compreensão e aceitação.

Os elementos da rede de suporte deverão possibilitar à mulher a retomada de sua maneira de pensar, de falar, de elaborar e de tomar decisões conscientes no sentido de viver dignamente a nova realidade.

Sem dúvida os componentes de uma rede de suporte são construídos ao longo da existência e têm grande influência na mudança de comportamento. Isto possibilita maior confiança e segurança no controle da sua doença e do tratamento.

Vários trabalhos têm mostrado que a mulher mastectomizada demonstra a necessidade de diferentes tipos de suporte social nas várias situações vivenciadas, desde o processo entre a descoberta do nódulo até a reabilitação pós-cirúrgica.

Foi constatado por Wolff<sup>(2)</sup>, ao analisar a rede de suporte social de mulheres mastectomizadas, que a família foi identificada como elemento importante desde a fase anterior à cirurgia até após a alta hospitalar. Outros elementos, como profissionais de saúde, serviço de saúde, amigos e grupo de apoio também foram considerados de grande importância para as mulheres. Estes elementos e outros semelhantes foram encontrados como necessários para as mulheres em diferentes momentos. [Silva<sup>(3)</sup>].

Cronenwett(1985) citado por Woods<sup>(4)</sup> distribuiu o suporte social em quatro categorias: suporte emocional, material, informativo e comparativo.

Diante desta categorização e da nossa experiência com mulheres mastectomizadas,



nos propomos à elaboração de um estudo, objetivando identificar as necessidades e os tipos de suporte social de grupo para o segmento de mulheres.

### **Materiais e métodos**

Fizeram parte deste estudo 22 mulheres mastectomizadas, as quais foram contactadas e entrevistadas quando freqüentavam um núcleo de ensino, pesquisa e assistência a mulheres mastectomizadas (REMA) na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Após a aceitação das mulheres, as entrevistas semi-estruturadas foram gravadas e posteriormente transcritas. O conteúdo de seus depoimentos foi classificado e organizado de acordo com as quatro dimensões do suporte social, acima referidos. O suporte emocional é definido como a necessidade de amor e carinho, de alguém que se preocupe com a mulher; o suporte material ressalta a necessidade de ajuda em atividades físicas e ajuda financeira; o suporte informativo é caracterizado como a necessidade de orientação e informação sobre os problemas presentes e futuros; e o suporte comparativo, como necessidade de apoio para o autoconhecimento e a convivência com pessoas de experiência semelhante.

O agrupamento dos conteúdos nessas categorias possibilitou-nos uma análise qualitativa, pois as mesmas direcionaram-nos para a compreensão das necessidades sentidas e reveladas pelas mulheres participantes do estudo.

### **Resultados e discussão**

As participantes do estudo, em sua maioria, pertenciam à classe sócio-econômica baixa, com dependência financeira dos familiares, eram casadas, o seu nível educacional era de 1º grau incompleto e sua faixa etária situava-se entre 33 e 65 anos.

Consideramos como elementos de suporte social os membros da família, amigos, profissionais da rede de trabalho e outras mulheres que passaram por experiência semelhante. Esses elementos podem manifestar o suporte social através de um gesto de aceitação, de afeto, uma ajuda, e despendem um pouco de tempo para ouvir as queixas e compartilhar dos sentimentos da mulher.

#### **Suporte emocional**

A necessidade de suporte emocional revelou a importância da participação da família, do

marido e filhos, como também de amigos e grupos de apoio. De acordo com as colocações feitas por algumas das mulheres questionadas, percebemos que elas receberam um significativo suporte emocional das pessoas que compõem a sua rede familiar pelo fato de haver uma relação mais íntima, direta e contínua com seus elementos, como exemplificam os depoimentos que se seguem:

*“Tive bastante apoio, não posso me queixar não, tive ajuda...com a família não tenho problemas, graças a Deus.”*

*“Minha família - mãe, irmã e irmão, sei lá... eles também me dão muita força, viu!”*

Segundo Silva<sup>(3)</sup>, quando a estrutura familiar apresenta um relacionamento satisfatório, o nível de receptividade e de compreensão facilitar-se-á, com certeza, o alcance das expectativas da mulher.

Os filhos representaram para essas mulheres também uma importante fonte de suporte emocional, oferecendo-lhes afeto e segurança, dando-lhes a sensação de ser amada.

*“A gente sabe que dos filhos não é desamparada, tem o carinho dos filhos.”*

Simonton<sup>(6)</sup> refere que a mulher e a família poderão mapear o futuro, preparando estratégias para enfrentar os possíveis acontecimentos. Essa ação positiva faz criar coragem e um sentimento de controle e esperança.

O suporte emocional oferecido pelo marido favorece um melhor ajustamento às situações difíceis vivenciadas pela mulher no processo de tratamento. O relacionamento conjugal, quando satisfatório, possibilita à mulher opções sensatas, encaminhando-a para a recuperação de sua saúde. A maioria das mulheres, em seus depoimentos, exprimiram ter recebido considerável suporte proveniente do marido. Tal fato é confirmado nas seguintes colocações.

*“... tenho um marido muito bom, faz tudo por mim.”*

*“... você não vai ser a primeira, nem a última. Aí eu me conformava mais. Meu marido me confortou muito. Ele é muito bom.”*

Vários trabalhos relataram o quanto é significativa a reação positiva do marido frente



ao câncer. Depoimentos de mulheres mastectomizadas confirmam este fato. [Mame-de<sup>(5)</sup>, Silva<sup>(3)</sup>].

Leshan<sup>(7)</sup> ressalta que, em geral, o casal aceita rapidamente a função do companheiro como um aliado para auxiliar a pessoa com câncer a encontrar seu caminho.

A retomada da vida conjugal após a cirurgia é um ponto fundamental, pois exerce muita influência na fase de readaptação da mulher. O relacionamento sexual é um requisito essencial, pois a mulher defronta-se com a deformidade física e se constrange em reasumir suas atividades sexuais. A participação e iniciativa do marido constituem uma forte determinante na qualidade do relacionamento conjugal.

“... o nosso relacionamento sexual é normal, até melhorou, porque antes a gente precisava usar camisinha e agora não precisa.”

Vários trabalhos citados por Abeche<sup>(8)</sup> relatam a influência da qualidade do relacionamento conjugal prévio, a importância da participação do marido nas etapas do tratamento, a retomada da vida conjugal após a cirurgia, no processo de reabilitação da mulher mastectomizada. Enfatizam a necessidade do desenvolvimento de programas de orientação que objetivem a integração do marido desde a fase de detecção do nódulo, como elemento auxiliar na prática do exame da mama, até a fase de reabilitação.

Várias pesquisas têm comprovado que a mastectomia afeta profundamente a auto-estima da mulher, levando a uma redução na sua satisfação corporal. O autoconceito está diretamente relacionado ao grau de satisfação dela com o seu corpo e seu senso de adequação sexual, pois a perda de uma mama reflete negativamente na reelaboração da identidade feminina.

A vergonha do próprio corpo e do parceiro sexual, o medo de ser rejeitada, de tornar-se sexualmente frígida, de iniciar nova relação, e até mesmo a iniciativa sexual foram consideradas por Carvalho<sup>(9)</sup> como elementos que dificultam o relacionamento sexual.

As mulheres estudadas, em seus depoimentos, revelaram que os problemas familiares ocuparam grande parte de suas preocupações.

Enquanto umas revelam que recebem ajuda na forma de amparo, carinho e compreensão, outras descrevem relacionamentos familiares acompanhados de mágoas, agressividade e desprezo, destacando os seguintes aspectos:

“... não tenho o consolo de ninguém, a não ser de pessoas estranhas. O único que me restou foi meu genro, que me dá atenção. Não tenho ninguém. Moro sozinha e Deus. A solidão é triste.”

“... alguma coisa que não está dando certo na minha casa é que não tenho colaboração. Tem dia que me aborreço porque não sei até que ponto vai chegar meu braço, eu não vejo melhora.”

“... meu marido não dá um apoio.”

“... a gente nem dorme junto mais, agora piorou...”

Quando o relacionamento familiar é carregado de tristeza e solidão, repercute de forma negativa na recuperação, como foi revelado nas declarações anteriores. Para Mira y Lopes<sup>(10)</sup> a solidão, na realidade, não é temida por si mesma, mas pela impressão de desamparo que provoca.

Leshan<sup>(7)</sup> acrescenta que a participação da família desde o diagnóstico câncer é primordial, e ela deve rapidamente se tornar uma força positiva para o crescimento interior da mulher.

Para as mulheres estudadas, os amigos e o grupo de apoio representam uma relevante fonte de suporte emocional e social, substituindo, na maioria das vezes, o papel da família, especialmente nas situações em que esta deixa de prover o devido suporte, como está expressado abaixo:

“Todo mundo dá muito apoio. Eu sou uma mulher de muita amizade, sempre tem gente lá em casa, me confortando.”

“Ali você fala o que você quer, o que você pensa, além da ajuda física, da massagem, exercícios, né? O REMA começa a fazer parte da vida e sinto como se fosse uma família.”

Podemos perceber que o grupo de apoio é tido por muitas mulheres como uma família,



ou seja, começa a fazer parte de suas vidas, preenchendo assim muitos dos vazios existentes, como afeto e amizade.

### **Suporte Material**

O suporte material para as mulheres estudadas representa um conjunto de elementos que alimentam de forma negativa ou positiva sentimentos, sensibilidade e compreensão de determinadas atitudes e das condições físicas e emocionais em que elas se encontram.

Quando se trata de afazeres domésticos, fica evidente que a mulher assume a maioria das atividades domésticas, e que muitas vezes não recebe o apoio dos membros da família para suprir a sua necessidade de ajuda para tais tarefas. Vários depoimentos são testemunhos da falta de sensibilidade e compreensão dos familiares:

*“Não vejo razão da família (chorando) não procurarem me ajudar nem na parte do serviço (silêncio)...”*

*“... meu marido nunca me auxiliou em nada, só me apertando e não ligava para casa...”*

Ouvindo tais depoimentos e sensibilizando-nos com a problemática, podemos perceber o quanto essas mulheres são reprimidas e submissas ao marido e a outros familiares. Muitas vezes, a mulher atribua este fato à sua própria carência educacional e econômica. Nas falas que se seguem, as mulheres deixaram transparecer a carência econômica, o que para elas repercute em seu estado de saúde.

*“... o remédio é caro, não posso comprar...”*

*“... eu não posso pagar essa consulta (médico) o preço tá medonho.”*

A recuperação e reabilitação de uma cirurgia mutilante, como é a mastectomia, é frequentemente um processo desgastante, podendo ser acompanhado de limitações que as impossibilitam de desenvolver algumas ações que costumeiramente faziam.

O impacto pessoal e familiar torna-se muito forte e, quando reconhecido pela família, o apoio torna-se evidente, como colocam estas mulheres:

*“O meu marido ajuda muito, ele fala: Oh! O que você não puder fazer você me chama*

*que eu venho fazer por você. Então, já ajuda, né? Tudo isso vai ajudando a gente!”*

*“Com a família não tenho problemas, graças a Deus. Elas fazem de tudo pra... não sabem o que fazer comigo pra... Digo o que preciso fazer, eles me acompanham, eles nunca dizem: Ah! eu não vou, eu não posso.”*

Podemos observar que a família é propulsora de elementos satisfatórios para continuidade de um tratamento e readaptação física, social e mental da mulher portadora de câncer.

### **Suporte Informativo**

As mulheres, quando submetidas à retirada da mama, vivenciam momentos obscuros em suas vidas, que muitas vezes decorrem da falta de orientação sobre o que está ocorrendo, conforme é declarado a seguir:

*“... mas ele nunca quis conversar sobre o assunto. Então, fiquei sempre com dúvida. Você nunca sabe o estado de saúde como é, qual tá, né? Então, eu vou ao médico e faço exame e eles falam: tá bom, tá bom, só isso. Então, a gente fica pensando coisa pior. Bom, bom não tá, né? Porque se tivesse bom a gente não fazia exames (sorri). Então, nunca fiquei sabendo se tem gravidade ou não.” (silêncio)*

*“... eu não sei quais os sintomas que dá na gente, né, esse é que é o problema... se dá dor, se dá desânimo, eu não sei o que a gente sente. Acho que ele (médico) tá me enganando.”*

A esse respeito Fialho<sup>(11)</sup> refere que a ausência de orientação sobre seu real estado de saúde, procedimentos terapêuticos e finalidades do tratamento agravam as preocupações e dificultam a aceitação das mudanças ocorridas.

Boltanski<sup>(12)</sup> descrevendo o relacionamento médico-mulher (cliente) no subúrbio de Paris relata que as clientes das classes populares reclamavam, essencialmente, contra o desrespeito dos médicos para com elas no sentido deles não serem francos com elas sobre o diagnóstico, não expressarem sobre o que estão pensando; não permitirem que lhes façam perguntas, e depois de tudo isso, ainda lhes exigirem: a senhora precisa se cuidar, e não tem que ficar perguntando o que tem.

Com base nesses posicionamentos das mulheres, deduzimos que as mesmas passam por momentos de insegurança e revolta, em vista



da ausência de informação sobre o seu estado de saúde.

Foi possível apreender que diante de tantas dificuldades vividas, essas mulheres sentem necessidade de um local como sustentáculo, que possa esclarecer as suas dúvidas e ampará-las nas situações difíceis. Assim referem que recorreram ao REMA pois encontraram um lugar onde haviam pessoas amigas que se dispunham a apagar a imagem negativa que antes possuíam da vida, além de lhes prestarem as informações necessárias.

*“Mas no primeiro dia que vim aqui já tive uma visão maior do que é esse trabalho... pra nós é muito bom. É ... muitas coisas aprendi aqui sobre esses problemas, esse por que comigo; se todas e todo mundo têm problemas.”*

*“Depois que vim aqui (REMA) todo mundo começou a explicar como é que é, e como é que não é, aí que eu fui, sabe, não entendia nada, entendi pelo menos um pouquinho, né? Foi quase 110%, por causa que eu tava lá no fundo do poço; tava ruim mesmo, quando vim aqui.”*

Observamos, baseados nos depoimentos, que a aprendizagem é uma questão necessária para o suporte, visto que algumas mulheres estavam totalmente desinformadas antes de recorrerem ao REMA.

Quando a mulher não tem confiança para desabafar seus problemas, o seu relacionamento é prejudicado, pois ela sentir-se-á muito só, triste, o que repercutirá na sua readaptação. Como expressão disso, evidenciamos o exemplo a seguir:

*“Eu tenho muitas irmãs, mas não sou de desabafar com irmã, sabe? Não sou, não conto meus problemas pra ninguém, tô contando pra você né? Estou sentindo que com você eu posso me abrir e tudo... ninguém sabe de meus problemas, do jeito que meu marido me trata, o que passo dentro de casa, tá entendendo?”*

Outro tipo de dificuldade sentida pelas mulheres é a falta de informação com relação à sua doença, fazendo com que elas se tornem nervosas e inquietas.

*“...pessoas já procuram saber como era, como surgia. E falar como surgia eu não soube explicar, né, porque só ouvi falar que tem um caroço e um tumor e não sabia o*

*significado disso aí... pessoas falavam que do caroço vinha o câncer.”*

*“... essa coisa (câncer) não é porque a gente quer, é nervoso que a gente passa, é mágoa, é trauma, isso é verdade mesmo?”*

Arrimados nestas colocações, deduzimos que a falta de esclarecimentos traz complicações no cotidiano para as mulheres, deixando-as perturbadas e desmotivadas para a vida.

### **Suporte comparativo**

As mulheres mastectomizadas necessitam compartilhar experiências comuns, pois estas abrem possibilidades para a reflexão sobre fatos semelhantes vivenciados. Tal fato é simbolizado através de comparações, que propiciam ajuda para o autoconhecimento.

*“...agora não sei... se porque minha tia que vinha muito em casa operou dos dois. Ela é até gorda que nem eu. Até dizem que pareço com ela. Sei que tenho a doença que ela tem ... eu penso se minha tia depois de 27 anos que deu no outro, até lá já tô com 80 anos, já vivi minha vida, né se acontecer igual. Eu acho que é por isso que eu estou levando a vida que levava primeiro.”*

*“A vizinha minha faz nove anos que operou... quando ela operou eu trabalhava pra ela (doméstica). Ela diz que fez exercícios, ginástica, ficou em tratamento muito tempo... fez rádio... exame cada 6 meses e depois cada ano e depois alta e pronto, tá boa. Pra você ver como é que é a vida da gente, não é?”*

O vínculo com tais experiências parece ser um ponto-chave para a mulher e pode servir de modelo que a ajude na redução do estigma e do isolamento associado à doença. [Feather & Wainstock<sup>(1)</sup>]. O contato com pessoas que vivenciaram situação com o câncer de mama foi percebido pelas mulheres estudadas como elemento facilitador da aceitação de sua condição de ser mastectomizada, e na compreensão dos problemas existentes.

A compreensão desses aspectos é considerada por Wilson<sup>(13)</sup> como paradigma emergente dos valores de crescimento pessoal, e a enfermagem deve incorporá-los a fim de transformar sua prática no cotidiano.

As experiências positivas constituem uma base de apoio no direcionamento de ações



necessárias para o tratamento e para minimizar tensões e medos que estão presentes nesses casos. Diversos depoimentos demonstram a força sentida pelas mulheres diante de fatos que repercutiram de forma satisfatória.

*“Uma prima de meu pai, há 15 anos, operou e tirou tudo, depois de 1 ano engravidou, teve uma menina. Hoje é aposentada, tem neto e tudo. Tem gente que já operou e fez plástica...”*

Assim, vemos que quando a mulher conhece alguma pessoa que passou pelo mesmo problema, isto é, uma mastectomia devido ao câncer, e que processou tal experiência normalmente tendo uma reabilitação favorável, ela consegue reorganizar suas ações e tomar decisões relevantes, ou seja, pacientes com câncer necessitam de uma oportunidade para trocar informações sobre os problemas comuns que enfrentam.

*“É muito difícil para mim, já sofri muito com essa doença na minha família (silêncio) e sei que não teve cura. Com certeza, uma irmã morreu há 2 anos com a doença na mama, outra há 10 anos, no útero, e não tenho certeza de outro irmão, acho que era no intestino. Convivi com aquilo tudo e agora nem tentando me enganar, não dá (falou com tristeza).”*

Foi possível notar que as situações que não evoluíram bem, quando conhecidas pelas mulheres, eram usadas como mecanismo restritivo, chegando a ser prejudiciais no processo de tratamento.

Outros estudos foram realizados, como o de Yates<sup>(14)</sup>, que examinando diferentes tipos de suporte social em pacientes operados do coração, verificou que elas necessitavam de suporte informativo, emocional, ajuda e auto-estima. A família foi também considerada como uma fonte significativa de suporte, assim como os prestadores de serviço de saúde. A necessidade do suporte diminuía na medida em que a pessoa atingia independência de ações, principalmente quanto ao nível de informação e de ajuda.

A qualidade da participação da família como elemento de suporte nos cuidados domiciliares de pacientes com doença crônica foi ressaltada por Raatikainen<sup>(15)</sup>.

Dados semelhantes foram comprovados neste trabalho, o que vem a corroborar os achados de Mamede<sup>(5)</sup>, Silva<sup>(3)</sup> e Feather & Wainstock<sup>(1)</sup>, que mostram o quanto é significativo e vantajoso o suporte social para o ajustamento emocional, físico e mental da mulher mastectomizada que vivencia um processo de readaptação de cirurgia mutilante.

### **Considerações finais**

Na tentativa de compreender a percepção da mulher mastectomizada em relação a necessidade de suporte social, podemos observar que os depoimentos alertaram para a necessidade dos tipos de suporte: informativo, emocional, comparativo e material. Constatamos que o nível de informação das mulheres sobre a doença, tratamento e cuidados era baixo e que elas reconheciam que precisavam de mais orientação sobre a doença, a cirurgia e suas conseqüências. Algumas questionaram o médico, mas muitas não obtiveram respostas, enquanto outras guardavam consigo mesmas a preocupação e as incertezas em relação ao tratamento e à cura. Um fato que nos chamou a atenção foi a presença significativa dos familiares, tanto positiva como negativa, em todos os tipos de suportes oferecido. Isso evidencia que esses elementos da rede de suporte social constituem um grupo ao qual a mulher pertence e dele espera maior compreensão, sensibilidade e amor. Algumas mulheres informaram a forma indiferente e até grosseira por parte dos maridos, mas não atribuem o fato somente à situação atual de pós-operada, pois já conviviam com um relacionamento insatisfatório. A participação efetiva e a compreensão da família no suporte emocional foi considerada pelas mulheres como elemento básico e que assegura quantitativa e qualitativamente a ajuda e a satisfação total em todos os momentos da trajetória cotidiana. Foi evidenciado que o suporte comparativo demanda uma sensação de segurança e energia positiva, principalmente quando as mulheres se encontram em grupo ou conversam com mulheres que obtiveram sucesso no processo de recuperação.

Quanto ao suporte material, foi observado que as mulheres dependiam financeiramente dos maridos ou dos filhos. Esse tipo de dependência faz com que a mulher se limite a determinadas ações e posições no contexto familiar e social. A maioria delas reclama



da falta de apoio, de ajuda e de reconhecimento do marido, filhos e outras pessoas com as quais convivem. As dificuldades com as consultas e exames laboratoriais junto aos serviços de saúde foram colocadas com muita veemência, denotando, assim, a absoluta necessidade de melhorar o suporte nos atendimentos à saúde.

A relação entre a experiência de ser mastectomizada e a necessidade de suporte social foi identificada através do relato de cada participante. Dentre os múltiplos papéis, a mulher, freqüentemente, estimula-se para repensar as atitudes pessoais e redefinir as ações dentro de suas possibilidades e potenciais.

### Referências Bibliográficas

1. Feather, B.L.; Wainstock, J.M. - Perceptions of post mastectomy patients: The relationships between social support and network providers. *Cancer nursing*, 12(5): 293-300, 1989.
2. Wolff, L.R. - Rede de Suporte Social da Mulher Mastectomizada. Ribeirão Preto, 1996. Dissertação de Mestrado - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
3. Silva, R.M. - O conviver com a mastectomia. Ribeirão Preto, 1994. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
4. Woods, Nancy Fugate. Measuring the phenomenon. In: Catanzaro, W. *Nursing Research: Theory and Practice*. St. Louis, Missouri: Mosby, 1988.
5. Mamede, M.V. - Reabilitação de mastectomizadas: um novo enfoque assistencial. Ribeirão Preto, 1991. Tese (Livre-Docência) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
6. Simonton, S.M. - A família e a cura: O método Simonton para famílias que enfrentam uma doença. São Paulo: Summus, 1990.
7. Leshan, L. - O câncer como ponto de mutação. São Paulo: Summus, 1992.
8. Abeche, A.M.; Blochtein, C.A. - Mastectomia: abordagem do papel do cônjuge. *R. AMRIGS*, 29(2): 126-129, jun. 1985.
9. Carvalho, Z.M.F. - Orientação de Enfermagem - Fator importante no ajustamento das mulheres mastectomizadas. *Rev Bras de Enfermagem*. Brasília, 37(314): 157-164, jul/dez 1984.
10. Mira Y Lopes, E. - Quatro gigantes da alma - o medo - a ira - o amor - o dever. 13ª ed, Rio de Janeiro: José Olímpio, 1988.
11. Fialho, A.V.M.; Silva, R.M. - Mastectomia e suas repercussões. *Rev Bras de Enfermagem*, Brasília, 46(3/4): 266-270, jul/dez 1993.
12. Boltanski, L. - As classes e o corpo. Rio de Janeiro: Graal, 1979.
13. Wilson, B. - Un enfoque de estilo de vida para la práctica de la enfermería. In: Hall, J.E.; Weaver, B.R. *Enfermería en Salud Comunitaria: Un enfoque de sistemas*, 2ª ed: States, 1988.
14. Yates, B.C. - The Relationships Among Social Support and Short and long Term Recovery Outcomes in Men with Coronary Heart Disease. *Research in Nursing & Health*, 18: 193-203, 1995.
15. Raatikainen, R. - Social support participation and collaboration of relatives in domiciliary care. *Int J Nurs Stud*, 28(4): 377-386, 1991.



# Câncer de mama: a experiência de um grupo de mulheres\*

## *Breast cancer: the experience of a group of women*

Maria Helena Larcher Caliri<sup>1</sup>, Ana Maria de Almeida<sup>2</sup>, Cristiane Aparecida Silva<sup>3</sup>

### Resumo

O estudo identificou as experiências de um grupo de sete mulheres, durante diferentes fases do tratamento para câncer de mama, sob as suas próprias perspectivas usando métodos da pesquisa qualitativa. As experiências das mulheres no enfrentamento da doença são comparadas a “estar em uma guerra” com várias lutas a serem vencidas. As experiências ocorrem em diferentes estágios onde os desequilíbrios e incertezas são ocasionados principalmente pelas concepções que têm a respeito do câncer e o seu significado de terminalidade. Para lidar com estes sentimentos usam estratégias focalizadas na emoção como negação, minimização dos problemas e atenção seletiva. Estratégias que focalizaram os problemas para buscar soluções alternativas e que auxiliaram as mulheres na adaptação à situação também foram usadas como a procura de informações, modificação dos estressores ambientais e mudança de expectativas em relação às próprias metas e na maneira de ver o mundo e a doença.

**Palavras chaves:** câncer de mama; saúde da mulher; assistência de enfermagem; pesquisa qualitativa

### Abstract

*The study identified the experiences of seven women during different stages of breast cancer treatment from their own perspectives, using methods of qualitative research. The coping experiences were compared “as being in a war” with many fights to be won. The experiences occur on different stages, where uncertainties and imbalance are derived mainly because of their conceptions about cancer and its meaning related to terminality. To cope with those feelings the strategies focus on emotions, as denial, minimization and selective attention, or focus on problems such as search for information, modification of environment stressors, changes related to their own goals and to the way that they see the world.*

**Key words:** breast cancer; women's health; nursing care; qualitative research

\* Pesquisa desenvolvida em Unidade de Saúde do município de São Carlos (SP) com financiamento do CNPq - Programa PIBIC - UFSCar, anos 1995 - 1996.

1 - Enfermeira, Prof. Dr. da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da USP; 2 - Enfermeira, Prof. Assistente da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da USP; 3 - Enfermeira do Hospital Beneficência Portuguesa de Araraquara.

Endereço para correspondência: Maria Helena Larcher Caliri - Av. Bandeirantes, 3900 - Campus da USP - 14040-902 - Ribeirão Preto - SP.



## Introdução

Há uma tendência, na atualidade, de que os pacientes com doenças crônicas sejam assistidos principalmente pelos familiares a nível domiciliar e o acompanhamento da sua evolução feito em ambulatorios de serviços de saúde. A hospitalização seria facultada a situações de crise como para realização de cirurgias ou por complicações do tratamento sendo observada, nestes períodos, uma curta permanência do paciente no hospital. Este contexto de tratamento dificulta às enfermeiras<sup>1</sup>, cuja formação e maior campo de trabalho ainda é centralizado no hospital, um maior contato com pacientes e famílias e este distanciamento torna-se uma barreira para que conheçam as experiências no enfrentamento das doenças e possam colaborar no processo de adaptação.

A literatura aponta que as doenças crônicas impõem para os pacientes e famílias um grande desafio na adaptação, já que diferentemente das doenças agudas, elas não têm um final previsto após o qual um nível de saúde considerado "normal" será obtido ou a cura irá ocorrer<sup>(1,2)</sup>.

Para as mulheres o câncer de mama é um sério problema, seja pela sua alta incidência como pela sua letalidade. No Brasil, o câncer de mama é uma importante causa de morte entre as mulheres principalmente para aquelas da região Sul e Sudeste<sup>(3)</sup>, no entanto, a detecção precoce propicia uma sobrevivência de 10 anos ou mais e a possibilidade de cura ocorre em 85% desses casos<sup>(4)</sup>. Dentro desta perspectiva, um número cada vez maior de mulheres irá sobreviver à experiência se o tratamento for iniciado precocemente e dependerá de uma assistência adequada para que os efeitos da doença e do tratamento sejam minimizados e sua capacidade de recuperação seja maximizada através da reabilitação física, cognitiva e funcional.

Vários autores apontam que o diagnóstico de câncer de mama e as medidas usadas para tratamento podem trazer sérias conseqüências físicas, sociais e emocionais para as mulheres<sup>(5-7)</sup> que precisam ser melhor compreendidas pelos profissionais de saúde para que uma assistência integral seja oferecida a paciente e sua família no atendimento de suas necessidades.

<sup>1</sup> Optamos pelo termo enfermeira como genérico para profissional de nível universitário, sem distinção de sexo.

A doença pode trazer interferências no dia-a-dia da vida da mulher e de sua família desorganizando-a, interferências estas que muitas vezes são causadas por incertezas que podem ser previstas e superadas quando se tem um conhecimento prévio do que irá acontecer e a pessoa pode de alguma maneira preparar-se para enfrentar a situação<sup>(8)</sup>. Parte da capacidade do indivíduo em lutar com o câncer depende da sua disposição de enfrentar o tratamento e seus efeitos colaterais e o papel que a enfermeira precisa assumir é o de apoiar e promover os esforços de cada paciente para conseguir uma adaptação saudável baseada em sua perspectiva e visão de mundo, no entanto, é preciso que se tenha uma melhor compreensão desta experiência. O contato da enfermeira com as pacientes somente durante a hospitalização não permite que uma construção completa da realidade vivenciada pelas pacientes seja obtida já que este contato geralmente ocorre em um contexto de dor, sofrimento ou morte e pode trazer para as enfermeiras uma sensação de impotência, com pouco tempo para prestar uma assistência adequada quando a organização do processo de trabalho direciona as atividades para a área burocrática. Para que os profissionais de saúde tenham uma compreensão ampla da situação vivenciada pelas mulheres que enfrentam o câncer de mama nas diversas fases da doença, formas de tratamento, conseqüências e sentimentos na busca do seu bem-estar enquanto mulher, no mundo, é necessário que se estude as suas experiências, fazendo uso de métodos que permitam uma imersão nos processos das suas vidas cotidianas. Assim, buscando compreender o processo vivenciado pela mulher frente ao câncer de mama a partir de suas próprias experiências, este estudo foi conduzido em uma unidade de saúde com um grupo de mulheres em tratamento.

## O processo de pesquisa

A pesquisa teve um caráter exploratório e fez uso de métodos qualitativos. A amostra foi acidental ou de conveniência e compreendeu sete mulheres que buscaram assistência em um ambulatorio de especialidades de um município do interior paulista. Fazendo uso de métodos de pesquisa de campo o estudo foi desenvolvido com análise de prontuários das pacientes, observação do fluxo de atendimento no serviço e entrevistas formais e informais através de visitas domiciliares e durante os retornos médicos no



ambulatório. Considerando os aspectos éticos da pesquisa, cada mulher participante foi informada dos objetivos do estudo, do direito de se recusar a participar ou de posteriormente, desistir do estudo se achasse conveniente. Foi dada às participantes a garantia de sigilo quanto às informações prestadas e quanto ao anonimato na divulgação dos resultados. As entrevistas foram feitas através de um roteiro norteador onde procuramos investigar as percepções apresentadas pelas mulheres em relação ao câncer de mama, o tratamento e o impacto destes em suas vidas. Cada entrevista foi gravada em fita e depois transcrita para análise que foi feita através do método de comparação constante com identificação de categorias temáticas que compuseram o processo vivenciado pelas mulheres. A coleta dos dados foi interrompida quando dados novos deixaram de surgir nas entrevistas o que indicou uma “saturação teórica”<sup>(9)</sup>.

## Resultados e discussão

A análise das entrevistas levou a identificação de alguns temas principais que, juntos, formaram a estrutura essencial da experiência das mulheres frente ao câncer de mama. Estas experiências se deram num processo dinâmico na busca de adaptação e equilíbrio, uma vez que passam a conviver com perdas, alterações da imagem corporal, complicações ligadas a sua recuperação e ainda, com as incertezas da doença.

### Sentindo-se invulnerável

Antes do aparecimento da doença as vidas das participantes transcorriam de uma maneira ordenada, dentro de uma certa rotina e organização onde tinham controle da situação. Elas sentiam-se saudáveis, já que não percebiam qualquer sintoma que pudesse relacionar com a doença. A não percepção de sinais e sintomas e o significado atribuído ao câncer como doença fatal favoreceu a percepção de invulnerabilidade:

*Eu sempre fiz o meu exame ginecológico de rotina e eu nunca tinha nada.*

*Na tv passava estas coisas, mas você acha que nunca vai acontecer com você.*

*Eu nunca ia imaginar que isto pudesse acontecer comigo.*

Esses depoimentos revelam como a vulnerabilidade pessoal é percebida e como o câncer era temido pelas mulheres entrevistadas,

visto que a doença sempre é referida através de outros significantes, que nos dão uma idéia da dificuldade dessa experiência.

O surgimento dos primeiros sinais de desequilíbrio do bem-estar marcou o início da doença e causou um desequilíbrio no mundo tido como previsível e iniciou uma trajetória caracterizada por incertezas. A experiência da doença começou com a confirmação do diagnóstico mas foram experiências diferentes em relação ao como e quando isso ocorreu e em relação ao surgimento dos sintomas. Para algumas mulheres o diagnóstico ocorreu durante exames de prevenção ou durante procedimentos médicos que buscavam uma melhora da qualidade de vida, conforme os depoimentos a seguir:

*Foi ao fazer a plástica das mamas, naqueles pedaços que tirou, ao examinar eles encontraram o problema, só que aí não sabiam em qual estava...*

*Fui fazer então o ginecológico de rotina e ele pediu um exame para ver pois o que eu fiz antes já tinha dado que os tecidos estavam mais densos aí, já constatou o tumor.*

Podemos observar que, apesar do câncer de mama apresentar um quadro epidemiológico importante de morbi-mortalidade, o diagnóstico ainda tem sido quase acidental e a maioria dos casos tem sido identificada em fases avançadas da doença. Nesse sentido, para algumas mulheres, a doença chegou de repente e a presença de um sinal ou sintoma diferente levou a identificação de um problema na mama e a procura imediata do médico para diagnóstico:

*O meu cabelo começou a cair, passava o pente e vinha aquele “monte”. Eu falei: vichê, tô com alguma coisa ruim! Mas eu não sentia nada... Um dia, me deu uma agulhada assim no peito e eu pus a mão, era uma pelotinha... no outro dia eu fui no INPS com a minha amiga e a médica já constatou este negócio...*

A negação é um mecanismo de defesa muito utilizado nas doenças crônicas e, principalmente naqueles estigmatizadas e com forte caráter de desesperança, como é o caso do câncer e esteve presente na experiência de algumas mulheres estudadas que mesmo submetendo-se ao tratamento cirúrgico e/ou tratamentos complementares evitavam um



confrontamento com a realidade da doença. A presença de sinais ou sintomas que indicavam a probabilidade de um problema foi negada por algumas mulheres que, mesmo tendo identificado alterações, demoraram para procurar os serviços de saúde.

*Eu percebi um carocinho, era uma coisinha mínima mas eu nem dei bola... Daí uns dias eu comecei a perceber que o seio esquerdo estava diferente, doía assim você pegava e sentia um caroço parecia um ovo, aí pensei isso não é nada, é da minha cabeça, aí eu esperei passar, aguardei uns dias... aí começou a doer o braço, formigava assim... aí eu acordei um dia e resolvi procurar o médico...*

*Eu tava deitada no sofá e passei a mão, como eu vi na televisão, e achei um carocinho. Mas eu não liguei. Eu falava: tem caroço nada, isso é da minha cabeça.. eu não acreditava....fui deixando quando eu vi passou quase um ano, porque eu nunca senti dor, nada, nada...*

Entretanto, algumas mulheres após terem decidido procurar assistência encontraram barreiras onde a ineficiência e a baixa resolutividade dos serviços de saúde contribuíram para retardar ainda mais o diagnóstico e conseqüentemente seu tratamento:

*Eu andava com uma dor nas costas e eu não sabia o que fazer para melhorar. Eu tomei tanto remédio sabe, passei coisa e nada... O meu filho falava - mãe vai no médico... Aí um dia eu resolvi: amanhã eu vou. Quando eu tava me aprontando para ir eu vi que ao redor do bico estava vermelho e durinho... Aí eu fui, e eles me passaram pelo clínico. Aí ele olhou e falou: tá inflamado. Vou dar um antiinflamatório que é bom para as costas e para o seio. Eu tomei mas não melhorou, foi ficando pior...aí eu fui de novo, dessa vez no posto para consultar com o Dr... Eles falaram, não tem vaga, tá lotado até semana que vem... Aí eu pensei, vou esperar, quem sabe melhora...mas nada... tava doído e vermelho... Aí voltei lá. Ela falou: tem uma semana de espera... Aí eu não agüentei e falei mas eu preciso consultar urgente, eu não posso esperar mais... Por que, a senhora tá com hemorragia? ela falou. Eu não, tô com meu seio inflamado. Aí ela arrumou num instantinho a vaga e eu fui a última a ser atendida, aí o Dr. ... olhou e fez o maior "pampeiro"! Pediu uns exames urgente, foi quando deu o problema.*

Observamos que ainda temos um longo caminho a percorrer para o controle da doença, uma vez que ainda é vista com muito preconceito e na maioria das vezes negada pelas mulheres. Acresce-se ainda a não valorização dos sinais e sintomas pelos profissionais de saúde e a pouca resolutividade dos serviços. Assim, a grande chance de cura, que muitas vezes decorre do diagnóstico precoce, torna-se um alvo inatingível devido à desinformação e preconceitos por parte das mulheres bem como dos profissionais de saúde que os atendem.

### **Enfrentando o câncer ou "travando uma batalha"**

Apesar da negação, ao terem o diagnóstico de câncer começa para estas mulheres o enfrentamento da doença, o que para algumas tem o mesmo significado de estar em uma guerra constante onde diversos combates deverão ocorrer, tanto consigo mesmas como com o meio externo. O início da batalha é percebido pelas mulheres na sua luta com os sentimentos relacionados ao impacto inicial do diagnóstico de ter o câncer; da possibilidade de morte e da perda da mama. A batalha com elas mesmas implicou vivenciar sentimentos de perdas, avaliar as opções de tratamento disponíveis e sua representação individual para sua imagem corporal e para o cotidiano de suas vidas. A representação particular desses sentimentos pode ser melhor compreendida com os depoimentos a seguir:

*Eu fiquei desesperada, não me conformava com o que estava acontecendo. Chorei bastante...não conformava que ia ter que tirar o seio...*

*Eu não me conformava que tinha que tirar o seio inteiro, num podia ter tirado só um pedacinho? Na verdade até agora não me conformo.*

*Eu falei: eu sofri tanto com os meus marmazão e agora que está tão bonitinho, para que tirar? Eu não quero tirar não...*

*Fiquei muito triste, chorei muito, foi muito difícil, não foi nada fácil aceitar... Foi um choque para mim e toda a minha família.*

*Aquele dia eu saí correndo desesperada porque tinha achado o carocinho... pensei na morte...*



*Fiquei apavorada porque eles queriam tirar a mama logo em seguida...*

Enfrentar o câncer implicou para as mulheres submeterem-se a tratamentos, na maior parte do tempo, temidos ou desconhecidos. A batalha das mulheres com o meio externo ocorreu em todas as fases da doença e foi dirigida aos profissionais de saúde, serviços onde os tratamentos são realizados e em relação aos próprios procedimentos com seus efeitos colaterais tanto físicos como psicológicos.

A decisão do tratamento indicado, na maior parte das vezes, foi feita pelo médico baseada na história e exames complementares de diagnóstico realizados. Algumas mulheres aceitaram a decisão como um alívio uma vez que, naquele momento, acreditavam que a retirada da mama era a melhor solução para suas vidas. Passado o impacto do diagnóstico e tratamento, para algumas pairou a dúvida e passaram a questionar esta decisão pois tinham pouco conhecimento sobre o câncer e seu desenvolvimento e tratamento e viam a cirurgia como uma ameaça para a sua imagem corporal.

*Ele falou assim: ó nós vamos ter que operar isso aí.*

*Quando eu ia operar, eu fui três vezes na Santa Casa mas não tinha vaga para internar e eu tinha que ir embora. Aí a minha patroa foi que falou com alguém que trabalha lá e conseguiu a vaga.*

*Aí graças a Deus ele logo operou e tirou a mama inteira.*

*Agora eu tenho dúvida se tinha que ter operado, porque tem gente que fala que se mexer ele esparrama pelo corpo inteiro...*

Observa-se, assim, a pouca participação das mulheres no processo decisório do seu tratamento e tal fato tem colaborado na manutenção do desconhecimento da doença e seu tratamento, o que com certeza pode interferir negativamente na sua recuperação.

Além do tratamento cirúrgico muitas mulheres também são submetidas a radioterapia, quimioterapia e outras terapias coadjuvantes e que muitas vezes eram fonte de sofrimento levando algumas mulheres a abandoná-las:

*Eu fiz cirurgia, fiz quimioterapia, fiz tudo, daí, mais de um ano depois que eu tinha operado o Dr. cismou de mandar eu tomar Nolvadex....*

*Eu não quis mais fazer a quimioterapia, porque para mim era a pior coisa. Eu vomitava cinco dias, e não ia nem água na boca eu falei, só com os outros remédios eu vou controlando...*

Na fase do tratamento essas mulheres convivem com efeitos colaterais desgastantes e ainda podemos observar as dificuldades relacionadas ao sistema local de saúde que nem sempre tem disponíveis os recursos terapêuticos. Assim algumas mulheres para completarem seu tratamento tiveram que se deslocar para outros municípios, muitas vezes em condições físicas adversas, o que aumenta seu sofrimento e potencializa os efeitos colaterais do tratamento.

Todas as dificuldades enfrentadas, no entanto, não impediram que algumas mulheres questionassem a falta de informações recebidas dos profissionais de saúde e revelassem seu descontentamento com o descaso com que tratavam suas necessidades de conhecer os procedimentos terapêuticos adotados.

*É aquela coisa, eu queria estar mais por dentro das coisas mas eles não falavam...*

*Sabe como eu fui descobrir mais um pouco sobre a doença? Eu peguei um enfermeiro lá em S.P. no pulo... Eu perguntei para ele: aonde o meu "caso" está mais? Ele falou: que caso? Eu respondi: o caso do câncer, onde ele atacou mais? Quem falou que a Sra. está com câncer? Eu disse, o médico... (mentira ele não me falou nada). Eu joguei a indireta e ele falou, atacou a coluna...*

Algumas mulheres além de desconhecem sobre a doença ainda tiveram que conviver com a incerteza ao perceberem que os médicos tinham opiniões diferentes e que não valorizaram a extensão dos seus sentimentos. A incerteza e os danos na integridade da imagem corporal, portanto, persistiram mesmo muitos meses após a cirurgia:

*Eu fui lá e falei com ele: Por que o senhor tirou o meu seio inteiro? Não podia ter tirado só um pedacinho? Ele falou: não,*



*por quê? A senhora está duvidando de mim? Eufalei, não, é porque eu não acostumei ainda com a idéia de ficar sem o seio...*

### **Adaptando-se às demandas da doença**

A batalha tem que ser mantida durante muitos meses criando para as mulheres e suas famílias demandas físicas, emocionais, sociais e financeiras, dentre outras às quais vão tentando adaptar-se, lidando com as diversas perdas.

Uma das dificuldades observadas relacionava-se a sua capacidade física que estava debilitada pelos efeitos colaterais do tratamento e/ou pelo esforço a que eram submetidas pelo deslocamento do município de origem para a continuidade do mesmo. Assim, para dar continuidade ao tratamento proposto, o que consumia muito tempo e energia, as mulheres tiveram que reorganizar as suas rotinas e diminuir algumas atividades o que implicou em mudanças no seu estilo de vida bem como para aqueles que as ajudaram a enfrentar a doença.

*Eu chego em casa depois do tratamento e não consigo fazer mais nada... Agora eu já estou um pouquinho mais forte mas eu tenho mais uns seis meses de quimioterapia.*

*Eu gostava de trabalhar, é bom porque distrai mas agora eu não posso porque tenho que fazer o tratamento e o horário não dá.*

Algumas mulheres perceberam essa dificuldade e passaram a contar com a participação da família no desempenho de algumas atividades domésticas, fato que pode significar uma forma de superação coletiva do problema.

*Tem serviço que eu não posso mais fazer, assim eu tive que deixar, mas em casa todo mundo ajuda, os filhos, o marido...*

Ficar sem trabalhar trouxe ainda perdas financeiras pois o tratamento demanda tempo e disponibilidade além de necessitar muita energia como também ocasionou a perda de uma das fontes de distrações da mulher, o que gera sentimentos ambíguos:

*Agora eu não tô trabalhando, desde que eu operei eu não voltei mais, tô afastada.*

*Eu não sei como vai ser, o INPS atrasa muito e eu dependo deste dinheiro. O que eu ganho mal dá para mim me tratar...*

*Tem hora que a gente gosta e quer voltar a trabalhar, tem hora que a gente não quer voltar, quer ficar sem fazer nada...*

Para atender as demandas criadas pela doença e tratamento, as mulheres procuram adquirir mais conhecimentos e habilidades para lidar com as situações procurando conseguir mais informações através de revistas, livros, filmes, profissionais, e muito frequentemente de outras mulheres que passaram pela mesma situação:

*Antes de começar para mim este "negócio" eu não queria saber, se eu via alguma coisa escrita ou um filme sobre a doença eu dizia: porque vou ler isto? Coisa triste basta a vida ... mas quando vi que apareceu aquela coisinha tão pequenininha e que estava me matando eu quis saber mais. Eu comecei a ler jornal, revista, a ver filme. Isso me ajudou a compreender que cada caso é um caso. A ter mais esperança...*

*Daí quando eu comecei a fazer o tratamento e via outras mulheres lá que falava que também tinham tirado um caroço eu perguntava: mas que jeito é o seu, que jeito que dói? Aí a gente ia falando...*

*Eu conversei com uma mulher que tinha essa doença também e ela falou: fica sossegada, que vai dar tudo certo... eu fiquei boa, no começo eu também tinha medo de morrer, depois eu fiquei boa, eu faço os controles uma vez por ano, e eu nem lembro mais do caso que eu tenho...*

Ao procurar informações nem sempre as mulheres estudadas tiveram suas dúvidas resolvidas pois, às vezes, as informações variavam conforme o profissional ou o local onde o atendimento era prestado. As diferentes informações relacionadas à prevenção do linfedema pós-mastectomia e extirpação de linfonodos apresentadas para uma das mulheres foram:

*O Dr. falou que era prá mim erguer o braço, mexer o braço, não forçar, mexer, fazer tudo quanto é movimento. Já quando eu fui no Dr. ... ele falou que não era nem para levantar o braço. Uma amiga minha veio me visitar e ela também teve problema e operou em ... com o médico especialista de câncer mesmo e ele falou para não erguer muito peso, prá fazer os exercícios certos. Outra colega operou em ...*



*e lá eles falaram prá ela tomar cuidado prá não machucar a mão, prá não tirar a cutícula porque é perigoso... porque pode machucar e o braço não tá com muita defesa.*

Para atravessar a difícil experiência de ter um câncer e enfrentá-lo as mulheres esperam que a família e os amigos mais próximos dêem o suporte físico e emocional que precisam:

*A minha família toda deu apoio, os meus irmãos, meu marido, os amigos, todos deram a maior força, eu não passei nada sozinha...*

*Eu não tenho ninguém para conversar pois para a minha família eu não queria levar problemas. Basta eles já terem que cuidar da gente né? Minha irmã já está cansada...*

*Eu tenho tido muito apoio de amigos, a gente descobre amigos que não imagina que tivesse, todos me deram a maior força, a minha família, todos...*

Adaptar-se à doença para as mulheres implicou também em evitar ser rotulada, de ser estigmatizada por ter a doença, assim ela evita de falar sobre o assunto com qualquer pessoa.

*Eu não comento com ninguém... Falar dessa doença para os outros, os outros já pensam que é uma coisa do outro mundo. Tem gente que eu sei, é ouvir essa palavra e já some... Tem gente que se você falar que tem isso já fica... A pessoa geralmente tem medo. Tem gente que até perto da gente não quer ficar, pensa que vai pegar...*

Algumas participantes vivenciaram perdas de companheiros ou perdas de amigos após a doença o que reforça o sentimento do estigma social:

*... O meu marido me largou...*

*Eu gosto muito de visita, gosto muito de conversar. Eu acho que a gente conversando ajuda a tirar as coisas ruins da cabeça. Mas sumiu todo mundo... E sai todo mundo de casa para trabalhar e a gente fica só. Você fica fazendo o quê? Só pensando nos problemas e no que pode acontecer...*

### **Tendo uma nova visão**

Para estas mulheres, o diagnóstico e o con-

viver com o câncer trouxeram profundas mudanças em suas vidas e na maneira de ver o mundo. Durante todo o enfrentar da doença e seu tratamento as mulheres entrevistadas faziam uma avaliação de sua experiência quando procuravam ver as coisas do lado positivo para poderem ter esperanças. Todas as mulheres entrevistadas relataram que após o diagnóstico do câncer sentiam-se diferentes, haviam mudado em alguns aspectos, seja na sua maneira de ser, seja na maneira de ver a vida.

*Eu estou mais tranqüila e otimista.*

*Eu acho que hoje eu estou bem mais calma, mais tranqüila no dia-a-dia. A minha vida mudou. Eu acho que para todo mundo muda, a sua escala de valores muda.*

*Eu vivo um dia de cada vez, sem pressa...*

O câncer trazia associado a idéia de morte, de terminalidade e passar pela experiência de ter o câncer e estar viva, ter sobrevivido, implicou em uma nova visão de mundo o que muitas vezes implicou em tentar esquecer os momentos difíceis e evitar falar sobre o assunto para não reviver o estresse e sofrimento que haviam passado:

*Depois que passa o tenebroso fica um pouco mais difícil falar.*

*A gente procura esquecer, deixar prá lá.*

*Pelo amor de Deus, não gosto nem de lembrar*

*Fazendo as coisas não dá tempo de pensar na doença.*

Conviver com o diagnóstico de ter câncer implicou em aceitar momentos ruins, difíceis, que se apresentaram na trajetória da doença e que passaram a fazer parte da experiência.

*Às vezes eu penso assim para mim viver assim, desse jeito, eu preferia que Deus me levasse, porque viver numa cama deitada, nem me limpar eu me limpo...*

*De vez em quando eu entro em depressão, choro bastante, depois passa... Fora disso a vida é normal, graças a Deus.*

Para algumas mulheres, a espiritualidade assumiu uma dimensão mais ampla após a



doença ajudando tanto no enfrentamento como na aceitação do diagnóstico.

*Deus acima de tudo, é o que é mais importante, me deu força.*

*Eu confio principalmente em Deus...*

A aceitação da doença tornou-se mais fácil quando as pacientes estudadas comparavam-se com outras mulheres em piores situações ou quando minimizavam as conseqüências do tratamento:

*Eu não tenho nada, eu não sinto nada, nem caiu os cabelos, era para ter caído tudo, não caiu nada...*

*Eu vi lá uma mulher assim com o braço grande e aquela mãozinha...e para mim tá tudo normal...*

Ter uma nova visão da vida após o câncer de mama implicou para estas mulheres sentirem-se vulneráveis a um novo câncer e estarem sempre alertas para sinais que pudessem indicar isto.

*Essas coisas aqui pode voltar na gente?*

*Porque uma pessoa que já teve câncer de mama em um lado a chance de ter na outra é maior do que a que não teve... Porque a gente já teve uma célula e pode aparecer outra né?*

*Oito meses depois que eu acabei o tratamento foi que apareceu o problema no pulmão porque umas células escaparam da mama... O câncer foi agressivo demais... mas nós vamos vencer...*

### Considerações finais

Neste estudo procuramos identificar a trajetória vivenciada por um grupo de mulheres em diversas fases de tratamento para câncer de mama, sob as suas próprias perspectivas. O estudo foi de caráter exploratório e não pode ser generalizado para outras populações porém permitiu uma primeira aproximação para a compreensão dos significados que o câncer tem para a mulher e as demandas que cria em sua vida. Os temas principais identificados nas entrevistas representam o desenvolvimento preliminar de uma teoria substantiva<sup>(9)</sup> relacionada à trajetória das mulheres frente ao diagnóstico de câncer de mama porém estes achados também podem

ser analisados à luz de teorias desenvolvidas por outros autores.

Segundo o referencial de Lazarus & Folkman<sup>(10)</sup> da teoria do estresse psicológico, frente a alterações físicas e emocionais decorrentes de situações avaliadas como estressantes, as pessoas apresentam ações e reações na busca de um ajustamento favorável com o seu ambiente interno ou externo. Através da avaliação cognitiva o acontecimento é avaliado quanto ao seu impacto inicial e depois, em relação a quanto e a quais os recursos e opções de enfrentamento que o indivíduo dispõe. Como resultado do processo de avaliação o indivíduo apresenta respostas emocionais que podem se manifestar como emoções negativas como medo, raiva, e ressentimento se o evento for avaliado como ameaçador ou capaz de causar uma perda. Emoções positivas são vivenciadas se o evento foi visto como um desafio. Quando o indivíduo se depara com uma situação que considera estressante, o enfrentamento consiste em esforços cognitivos e comportamentais destinados a controlar as demandas externas e internas específicas que desafiam os seus recursos disponíveis. As estratégias de enfrentamento podem ser focalizadas na emoção quando buscam fazer com que a pessoa sinta-se melhor ao reduzir o desconforto emocional sentido como negação (suprimindo qualquer referência ao problema, negando a sua existência), afastamento, minimização (diminuindo a sua importância), atenção seletiva. É uma forma de negação da realidade quando a pessoa muda o significado de uma situação estressante para que possa manter a esperança, negar os fatos e implicações, recusar a aceitar o pior ou agir como se o que aconteceu não importasse. O enfrentamento focalizado no problema centraliza-se em definir o problema, gerar soluções alternativas, pesar os prós e contras das alternativas visando o controle do problema que causa o desconforto e agir, modificar os estressores ambientais, mudar as expectativas em relação as próprias metas, encontrar canais alternativos de gratificação e aprender novas habilidades e comportamentos<sup>(10)</sup>.

As participantes desta pesquisa na trajetória da doença vivenciaram muitas situações estressantes em todas as suas fases. Mulheres que participaram em estudos desenvolvidos em outras localidades no Brasil e exterior



vivenciaram experiências semelhantes na busca da adaptação e de retorno a um equilíbrio<sup>(5,7,13,13)</sup>.

Nestas diversas pesquisas, dentre as diversas estratégias de enfrentamento, o suporte social tem sido apresentado como um importante fator para auxiliar as pessoas a enfrentarem as situações estressantes seja através do apoio emocional ou do fornecimento de informações. Neste estudo as mulheres referiram ter recebido suporte emocional da família, dos amigos próximos e do médico. O suporte através do fornecimento de informações foi dado por outras mulheres que haviam passado pela experiência do câncer de mama ou através de filmes ou literatura para leigos. Nenhuma referência foi feita a qualquer tipo de suporte oferecido por enfermeiras podendo significar que a enfermeira estava ausente ou alheia ao processo vivenciado pelas mulheres.

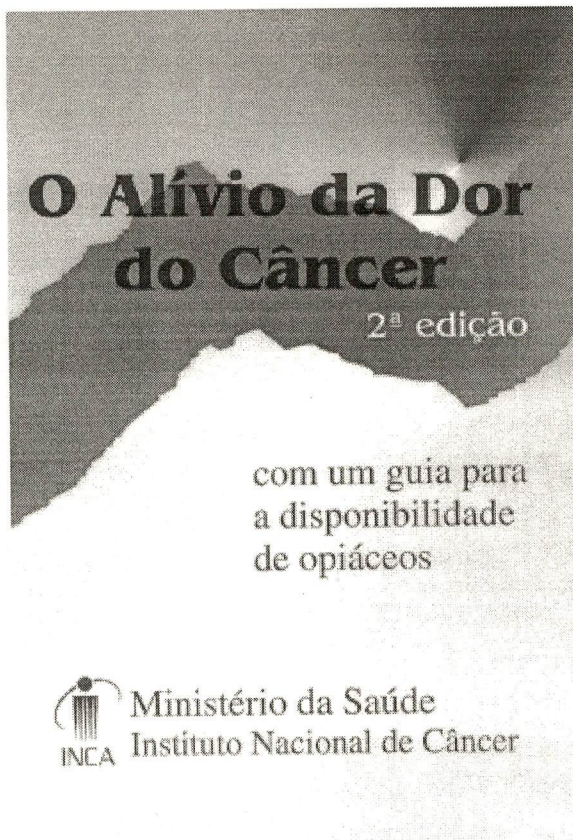
Estes achados trazem implicações importantes para os profissionais de saúde que trabalham com este grupo de pacientes. É imperativo que as pacientes e suas famílias sejam melhor informadas sobre o diagnóstico e tratamento pelos seus médicos. Também as enfermeiras precisam assumir um papel ativo na orientação e suporte das pacientes e famílias durante as diversas fases da doença. As pessoas adquirem uma sensação de controle sobre os acontecimentos quando recebem informações sobre as sensações, acontecimentos esperados e instruções sobre estratégias de enfrentamento, no entanto, um ponto importante é identificar com a paciente quais as estratégias de enfrentamento que já são de seu repertório e como elas podem ser usadas nestas novas situações que estão sendo vivenciadas. O enfrentamento é uma habilidade que pode ser aprendida e as enfermeiras estão em uma posição chave para ensinar e informar, no entanto, um preparo formal nesta área é necessário para que possam assumir este papel seja individualmente ou através de equipe multidisciplinar.

---

### Referências Bibliográficas

1. Strauss, A.; Glaser, B.C. - Chronic illness and the quality of life. Saint Louis, Mosby, 1975.
2. Miller, J.F. - Coping with chronic illness: overcoming powerlessness. Philadelphia, F. A. Davis, 1991.
3. Santos, D.R. - Câncer de mama. Fundação Oncocentro de São Paulo, 1993.
4. Almeida, A.M. - Câncer de mama: análise de fatores de risco sob a perspectiva da Teoria de Kurt Lewin. Dissertação (Mestrado) Escola de Enfermagem Anna Nery - Universidade Federal do Rio de Janeiro. 1991, 61p.
5. Almeida, S.M.A. - Processos cognitivos e "vitimação" em pacientes com câncer de mama. Dissertação (Mestrado) Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. 1989, 92p.
6. Mamede, M.V. - Reabilitação de mastectomizadas: um novo enfoque assistencial. Ribeirão Preto, 1991, 140 p. Tese (Livre-Docência) Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo.
7. Colturato, A; Valdevino, R.M.; Fonseca, A.S.; Muramatsu, C.H. - O câncer de mama. O significado para a mulher. Âmbito Hospitalar, 4, 1994.
8. Luker, K.A., et al. - The information needs of women newly diagnosed with breast cancer. J Adv Nurs, 22(1): 134-141; 1995.
9. Strauss, A.; Corbin J. - Basics of Qualitative Research - Grounded Theory Procedures and Techniques. Chicago, SAGE, 1990, 269p.
10. Lazarus, R.S.; Folkman, S. - Stress, appraisal and coping. New York, Springer, 1984.
11. Hughes, K.K. - Psychosocial and functional status of breast cancer patients. Cancer Nursing, 16(3): 222-229, 1993.
12. Fredette, S.L. - Breast cancer survivors: concerns and coping. V. 18, n. 1, p.35-46, 1995.
13. Dow, K.H. - Contemporary issues in breast cancer ( Ed.) Jones and Bartlett Publisher International. London, 1996.





*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 Centro - Rio de Janeiro - RJ  
Tel.: 55(021)263-8565 Fax. 55(021)516-3459  
e-mail:proonco@inca.org.br*



# Neuroblastoma metastático para o sistema nervoso central\*

## *Metastatic neuroblastoma in the central nervous system*

Elaine Alves<sup>1</sup>, Mércia M.B. Rocha<sup>2</sup>, Aldo Pereira Neto<sup>3</sup>, Paulo Tubino<sup>4</sup>

### Resumo

O neuroblastoma metastático para o sistema nervoso central é raro. São relatados dois casos de neuroblastoma de supra-renal em duas crianças brancas, do sexo feminino, com 13 meses e 24 meses de idade, respectivamente. A primeira apresentou metástases intracranianas durante o tratamento para neuroblastoma disseminado. A segunda paciente apresentou sintomatologia inicial de hipertensão intracraniana e o tumor abdominal primário somente foi descoberto quando a criança foi avaliada de acordo com nosso protocolo clínico. Alertamos para a importância do exame neurológico na criança com neuroblastoma, principalmente quando há metástases para os ossos do crânio e deterioração neurológica.

**Palavras chaves:** neuroblastoma; metástases cerebrais

249

### Abstract

*Primary extracranial neuroblastoma relapsing in the central nervous system is rare. We describe two cases of adrenal neuroblastoma in two white female children with 13 months and 24 months old, respectively. The first presented intracranial metastases during the treatment for disseminated neuroblastoma. The second patient presented intracranial hypertension, and the abdominal tumor was only discovered when the child was assessed in according with our clinical protocol. We warn for the importance of the neurological examination in the child with neuroblastoma, mainly when there are tumoral metastases for the cranial bones.*

**Key words:** neuroblastoma; brain metastases

### Introdução

O neuroblastoma, ao ser diagnosticado, já apresenta metástases em 50%-70% dos casos. Porém, mesmo nos casos de doença disse-

minada, o neuroblastoma metastático intracraniano é muito raro<sup>(1)</sup>.

Relatamos os achados clínicos e radiológicos de duas crianças portadoras de neuroblas-

Trabalho realizado no Centro de Clínicas de Pediatria Cirúrgica do Hospital Universitário de Brasília (UnB).  
1 - Professora Adjunta de Cirurgia Pediátrica da UnB. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do HUB. Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina - UNIFESP; 2 - Professora Assistente de Cirurgia Pediátrica da UnB. Mestre em Imunologia e Genética Aplicadas pela UnB; 3 - Médico Titular de Neurocirurgia do HUB. Médico Titular de Neurocirurgia do Hospital de Base de Brasília; 4 - Professor Titular de Cirurgia Pediátrica da UnB. Chefe do Centro de Clínicas de Pediatria Cirúrgica do HUB. Livre-Docente pela Universidade de São Paulo. FACS.  
Endereço para correspondência: Mércia M.B. Rocha - Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro - Asa Norte - 70910-900 - Brasília- DF.



toma primário de supra-renal que evoluíram com metástases cerebrais.

### Relato dos casos

**Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 13 meses de idade, de cor branca, com quadro inicial de encefalopatia mioclônica aguda e diarreia aquosa, tratado como se fosse infeccioso. A paciente evoluiu com proptose discreta e hematoma na pálpebra inferior direita e posterior aparecimento de grande tumor cervical à esquerda. Nessa ocasião, a criança nos foi encaminhada e submetida a uma biópsia do tumor cervical, recebendo o diagnóstico de neuroblastoma. Dentre os exames de avaliação diagnóstica, a ecografia abdominal e a urografia excretora demonstraram a presença de um tumor de supra-renal esquerda. Foi iniciada quimioterapia sistêmica com vincristina, ciclofosfamida, adriamicina, cisplatina e tenoposídeo, de acordo com o protocolo do Comitê de Neuroblastomas do Grupo Brasileiro Cooperativo em Oncologia Pediátrica - SOBOPE<sup>(2)</sup>. Houve remissão parcial das massas tumorais após três ciclos quimioterápicos. A criança foi levada à cirurgia, mas o tumor de supra-renal foi considerado irressecável durante a operação devido a firmes aderências a estruturas vitais. A quimioterapia foi mantida, mas após oito meses do início do tratamento houve piora do quadro com vômitos e convulsões. À tomografia axial computadorizada foram evidenciadas metástases intracranianas (Figura 1). A sintomatologia de hipertensão intracraniana foi controlada com anticonvulsivantes e corticóides. A criança evoluiu para o óbito antes do início da radioterapia para tratamento das metástases.

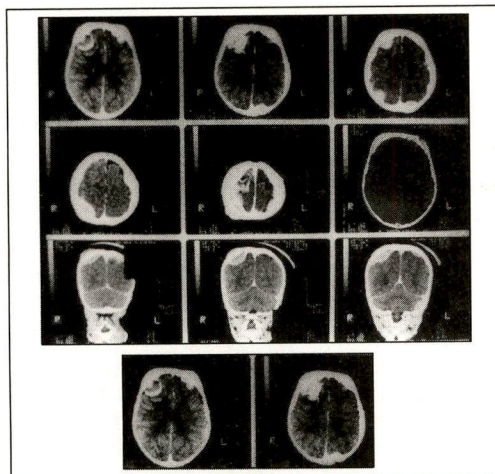


Figura 1 - Caso 1. A tomografia computadorizada evidencia as metástases da calota craniana e intracerebrais.

**Caso 2:** Paciente do sexo feminino, 24 meses de idade, de cor branca, com sintomatologia inicial de hipertensão intracraniana, com convulsões, vômitos e aumento do perímetro cefálico. Foi encaminhada ao nosso Serviço com tomografia computadorizada de crânio que revelava grande tumor do lobo cerebral esquerdo (Figura 2). Submetida ao nosso protocolo de avaliação clínica, ao exame físico foi observada presença de massa tumoral no flanco direito, que não apresentava limites nítidos, tinha superfície irregular e ultrapassava a linha média. A tomografia computadorizada do abdome comprovou o tumor de supra-renal direita. Os demais exames para estadiamento não revelaram anormalidades. A criança foi operada e o tumor abdominal ressecado. O diagnóstico histopatológico foi de neuroblastoma. No primeiro ciclo de quimioterapia a criança desenvolveu choque anafilático irreversível pelo tenoposídeo, indo a óbito após 24 horas.

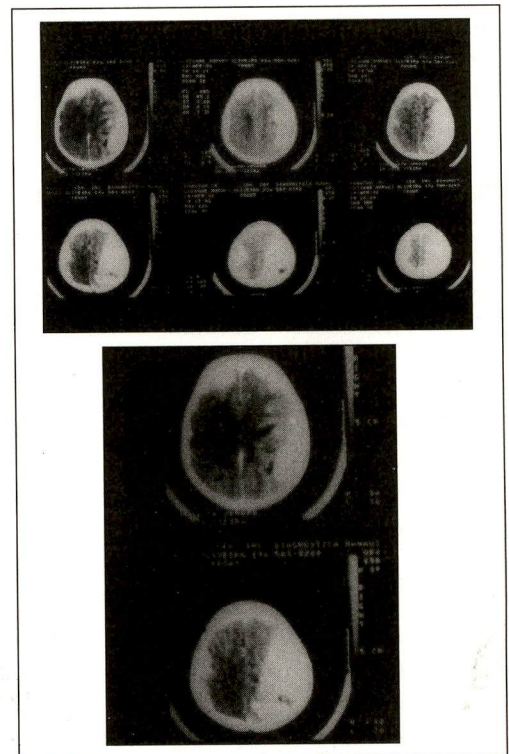


Figura 2 - Caso 2. Observa-se grande tumor no lobo cerebral esquerdo à tomografia computadorizada.

### Discussão

O neuroblastoma, por ter origem nos neuroblastos primitivos que migram da crista neural dando origem à medula adrenal e aos gânglios simpáticos, pode ser encontrado em qualquer local do organismo. O neuroblastoma intracerebral tem sido relatado, mas a



tendência atual é incluí-lo no grupo dos tumores neuroectodérmicos primitivos<sup>(3)</sup>. Nesses casos, há hipertensão intracraniana e outras manifestações neurológicas, na dependência do local e da extensão do tumor, como sintomatologia inicial.

As metástases estão presentes em cerca de 60% dos pacientes, por ocasião do diagnóstico de neuroblastoma, principalmente para linfonodos, ossos e medula óssea<sup>(4)</sup>. Entretanto, metástases cerebrais são raras, mesmo na presença de doença metastática disseminada<sup>(1)</sup>, e parecem ocorrer por dois mecanismos<sup>(5, 6)</sup>: 1) por contigüidade, nos casos de metástases para o crânio. Deve ser ressaltado, que pode haver acentuada deformidade dos ossos do crânio e da face, sem que o tumor ultrapasse a barreira dural. Entretanto, apesar da dura-máter ser uma barreira eficaz, podem ocorrer hemorragia tumoral, ruptura da dura e infiltração das metástases da calota craniana, com disseminação intracerebral; 2) por via hematogênica. A disseminação para o parênquima cerebral, assim como para os pulmões, é excepcional e, quando ocorre, costuma indicar recidiva ou doença terminal. Uma vez que a distribuição das metástases por via hematogênica depende da drenagem venosa, a presença de tumor nos pulmões pode propiciar que as células tumorais migrem através das veias pulmonares para o coração esquerdo e daí para outros órgãos, como o encéfalo. As metástases podem se localizar nas meninges e, em lactentes, provocam a separação das suturas cranianas<sup>(7)</sup>.

Kellie e col.<sup>(8)</sup> relataram os achados de nove pacientes com metástases de neuroblastoma de adrenal (oito casos) e tórax (um caso) para o sistema nervoso central. Dos nove pacientes, quatro morreram logo após o diagnóstico das metástases e cinco sobreviveram por um período de cinco meses a 50 meses. Os pacientes foram tratados com radioterapia do eixo cranioespinhal e quimioterapia sistêmica. Yoshihara e col., em 1993<sup>(9)</sup>, fizeram a identificação, pela primeira vez, de uma linhagem de células de neuroblastoma obtidas de lesão metastática cerebral.

Outros trabalhos publicados<sup>(10-12)</sup> referem-se, principalmente, ao neuroblastoma primário do sistema nervoso central ou às metástases para os ossos da calota craniana.

Em nossos dois casos, o tumor primário localizava-se na glândula supra-renal. No primeiro houve quadro de opsoclônus-mioclônus, inicialmente atribuído, em outro hospital, à vacina contra a poliomielite administrada alguns dias antes do aparecimento da sintomatologia. Apesar do bom prognóstico relacionado a este tipo de manifestação clínica, a nossa paciente não apresentou boa evolução.

A associação da síndrome opsoclônus-mioclônus com o neuroblastoma, pela sua manifestação clínica, pode levar à pesquisa de um tumor cerebral. Entretanto, os estudos neuro-radiológicos e a punção lombar são normais. O aparecimento da síndrome pode preceder a descoberta do tumor mas, algumas vezes, os sinais neurológicos somente são reconhecidos após o diagnóstico do neuroblastoma.

No segundo caso, a criança nos foi encaminhada com suspeita diagnóstica de tumor cerebral mas, ao avaliarmos a paciente de acordo com nosso protocolo, encontramos massa abdominal que correspondia ao tumor primário de supra-renal, comprovado pelo exame histopatológico.

O exame radiológico permite a verificação do padrão das metástases cranianas, que são muito vascularizadas e elevam o periósteo, e deve ser realizado de rotina. A tomografia computadorizada é útil para o diagnóstico diferencial e para a avaliação da extensão das metástases, já que pode mostrar: alargamento da díploe, metástases tumorais por contigüidade para dentro e fora do crânio, hemorragia e compressão dos seios venosos durais.

Enfatizamos a importância de uma investigação específica nas crianças com neuroblastoma, sobretudo naquelas com metástases para a calota craniana e/ou deterioração neurológica após tratamento agressivo para doença disseminada.

---

### Referências Bibliográficas

1. Poplack, D.G.; Blatt, J. - Neuroblastoma. In: Levine, A.S., ed. Cancer in the young. New York: Masson, 663-682, 1982.
2. Antonelli, C.B.G.; Rezende, J.R.N.; Müller, R.; Odone Filho, V. - Tratamento combinado



- dos neuroblastomas - SOBOPE - Neuro-I-87. São Paulo: ICr do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, 52, 1987.
3. Heideman, R.L.; Packer, R.; Albright, L.A.; Freeman, C.; Rorke, L.B. - Tumors of the central nervous system. In: Pizzo, P.A.; Poplack, D.G., eds. Principles and practice of pediatric oncology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott, 633-681, 1993.
  4. Sinniah, D.; D'Angio, G.J.; Chatten, J.; Mahboubi, S.; Rosenberg, H.; Leahey, A. - Neuroblastoma. In: Sinniah, D.; D'Angio, G.J.; Chatten, J.; Mahboubi, S.; Rosenberg, H.; Leahey, A., eds. Atlas of pediatric oncology. London: Arnold, 113-128, 1996.
  5. Kieffer, S.A.; Long, D.M.; Chou, G.A.; King, G.A.; Cacayorin, E.D. - Tumors of the skull. In: Youmans, J.R., ed. Neurological surgery. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 3593-3638, 1990.
  6. O'Brien, M.S.; Prats, A. - Metastatic tumors. In: McLaurin, R.; Schut, L.; Venes, J.L.; Epstein, F., eds. Pediatric neurosurgery. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 417-427, 1989.
  7. Halperin, E.C.; Constine, L.S.; Tarbell, N.J.; Kun, L.E. - Neuroblastoma. In: Halperin, E.C.; Constine, L.S.; Tarbell, N.J.; Kun, L.E., eds. Pediatric radiation oncology. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 171-214, 1994.
  8. Kellie, S.J.; Bowman, L.C.; Langston, J.W., et al. - Primary extracranial neuroblastoma (NB) relapsing in the parenchyma of the central nervous system and leptomeninges. Proceedings of the American Association for Cancer Research, 30: 278, 1989.
  9. Yoshibara, T.; Ikushima, S.; Hibi, S.; Misawa, S.; Imashuku, S. - Establishment and characterization of a human neuroblastoma cell line derived from a brain metastatic lesion. Hum Cell, 6: 210-217, 1993.
  10. Torres, L.F.; Grant, N.; Harding, B.N.; Scavilli, F. - Intracerebral neuroblastoma. Acta Neuropathol (Berl), 68: 110-114, 1985.
  11. Caran, E.M.M.; Lopes, L.F.; Camargo, B.; Feher, A.T.; Marques, E.; Bianchi, A. - Disjunção de suturas cranianas em neuroblastoma. Acta Oncol Bras, 7: 33-36, 1987.
  12. Santana Rabell, J.R.; Rodriguez, M.; Suarez, E.; Figueroa, N.; Ortiz, H. - Primary cerebral neuroblastoma: report of two cases and review of therapeutic guidelines. Bol Asoc Md PR, 79: 151-153, 1987.



# Tumor carcinóide neuroendócrino da mama - Estudo clínico-patológico de seis casos

## *Neuroendocrine carcinoid tumors of breast - Clinicopathologic study of six cases*

Horácio M. Scigliano<sup>1</sup>, Marisa I. Suarez<sup>2</sup>, Romeu Ferreira Daroda<sup>2</sup>, Marco Antônio Pereira da Silva<sup>2</sup>

### Resumo

O tumor carcinóide primário da glândula mamária é uma neoplasia muito rara, de existência controversa. Sua histogênese ainda é discutida, sendo a origem mais reconhecida as células basais primitivas ductais. No estudo retrospectivo de 243 carcinomas infiltrativos e "in situ" de tipo ductal e lobular, seguindo estritos critérios de seleção, foram achados seis tumores carcinóides. O material correspondia a mulheres com idade média de 43 anos, que apresentaram-se com massas palpáveis notadamente nos quadrantes externos da glândula mamária direita. Não foram comprovadas metástases axilares nem síndrome carcinóide. A mamografia mostrou opacidades densas de contornos regulares. A punção citológica com agulha fina sugeriu células neoplásicas de tipo lobular em três casos; hiperplasia lobular atípica em um caso e presença de mucina não específica no resto. No estágio II da doença foi realizada mastectomia de tipo Madden em todos os casos. Macroscopicamente os tumores tinham uma média de 29,8 mm de diâmetro, aspecto sólido em quatro casos e cístico-gelatinoso em dois, e margens bem definidas. O padrão histopatológico mais freqüente foi o basalóide e presença de mucina extracelular compondo 28% do tumor em três casos. Não foram comprovadas mitoses. Os diagnósticos diferenciais incluíram: o carcinoma lobular, o carcinoma mucinoso e as metástases mamárias de carcinóides de outras topografias. Na evolução pós-operatória não foi comprovada recorrência local, disseminação a distância ou óbito numa média de 3,8 anos, sendo que em nenhuma das pacientes realizou-se rádio, químico ou hormonioterapia. Baseados nesses dados propõe-se a quadrantectomia com esvaziamento axilar como primeira forma de tratamento, reservando a mastectomia para um segundo momento.

**Palavras chaves:** glândula mamária; carcinóide; tumor argirofílico; tumor neuroendócrino; tumor mucinoso

Trabalho do Departamento de Ciências Morfológicas.

1 - Patologista. Mestre em Patologia. Prof. Visitante do DCMB-FURG; 2 - Acadêmicos de Medicina. Monitores da Disciplina.

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina - Área Acadêmica Dr. Newton de Azevedo - Caixa Postal 474 - Fundação Universidade do Rio Grande - Rio Grande - RS.



### Abstract

*Primary carcinoid tumor of the breast is a very rare tumor which existence and histogenesis are still controversial. Ductal basal stem cells seem to be a possible source. In a retrospective study of 243 invasive and in situ, ductal and lobular mammary carcinomas, following strict criteria of selection, six carcinoids were identified. All of the patients were females, mean age of 43 years, disclosing palpable nodules into upper outer quadrants mainly from right breast. Axillary involvement and carcinoid syndrome were not detected. Mammography showed dense opacities with regular outlines. Fine needle aspiration cytology suggested lobular neoplastic cells in three cases, atypical lobular hyperplasia in one and non-specific mucin (probably mucoid carcinoma) in the rest. As stage II of disease modified radical mastectomy was performed in all of the cases. Gross appearance showed tumors with 29.8 mm in average size, solid aspect in four cases and cystic gelatinous in two with pushing margins. Microscopically, basaloid was the most frequent pattern, with extracellular mucin in three cases up to 28%. Mitosis were not observed. Differential diagnosis included lobular carcinoma, colloid carcinoma and carcinoid breast metastasis. Follow-up data indicate absence of local spread distant metastasis or death upon a mean of 3.8 years. None of the patients received radio, chemo or hormone therapy. We propose that quadrantectomy and axillary lymph nodes dissection should be the first choice of treatment. Radical surgery would be reserved for a second time surgical approach.*

**Key words:** breast; carcinoid tumor; neuroendocrine tumor; mucoid tumor; argyrophilic tumor

### Introduction

It is now widely accepted that neuroendocrine tumors of the breast include two major varieties: carcinoid tumors (also known as argyrophilic carcinomas) and the small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma<sup>(1,2)</sup>.

Although carcinoid tumor was described more than a century ago by Langhans<sup>(3)</sup>, it was not until 1977 when Cubilla and Woodroff<sup>(4)</sup> reported its occurrence in the breast. Nevertheless, the existence of true carcinoids of the mammary gland is still a controversial issue<sup>(5-15)</sup>. Several reports published during the past years, mainly concerning the histopathological and immunohistochemical features seem to confirm its existence as a single and distinct clinicopathologic entity<sup>(4,16-23)</sup>.

The purpose of the current study was to examine six cases of carcinoid tumors and correlate relevant clinical data with those published in the literature. Follow-up data and therapeutic considerations are also discussed.

### Material and method

A retrospective study of 243 specimens of ductal and lobular invasive and "in situ" mammary carcinomas, diagnosed between January 1990 and December 1995 was performed in the Departamento Ciências Morfo-Biológicas da FURG (Rio Grande).

Selected criteria of the available hematoxylin/eosin slides was based upon two or more of the following findings: a) basaloid, tubular or festooned histological pattern. b) little variation in cell morphology, nuclear grade 3, according to Black<sup>(24)</sup>. c) absent or scant mitotic activity. Only 11 cases satisfied our selection as strongly suspected of carcinoids or pseudocarcinoids. Essential criteria for diagnosis were: a) presence of cytoplasmatic argyrophilic granules into neoplastic cells; b) absence of cytoplasmatic argentaffin substances; c) in some cases pools of mucin intermingled with the epithelial component up to 33% of the tumor<sup>(22)</sup>. According to these features 6 out of 11 were considered true carcinoids.

Clinical records from each patient was reviewed in regard to the following parameters: age, race, presenting symptoms, duration of symptoms, TNM stage, urinary excretion of 5-hidroxiindol acetic acid, mammography and fine needle aspiration cytology (FNAC) results, treatment, incidence of local recurrences or distant metastasis and follow-up data.

Additional slides from selected cases were stained with periodic acid-Schiff (PAS) with and without distase digestion and with Alcian Blue (pH 2,5) for mucinous substance; Grimelius<sup>(25)</sup> and modified Grimelius



method<sup>(26)</sup> for detection of argyrophilic granules; and Masson-Hamperl for argentaffin substances. When axillary lymph nodes were 10 mm or more, they were sliced into multiple sections to improve assessment of micrometastasis (less than 2 mm). A mean of 30 serial sections per lymph node were analyzed.

Survival rates and time free of symptoms were calculated from the date of diagnosis to the end date for follow-up, because none of the patients have showed distant metastasis or death.

## Results

Clinical characteristics are summarized in Table 1. Tumors corresponded to six Caucasian women, with average age of 43 years

(range 30 to 51 years). A palpable breast mass was present in all of them associated with pain in two cases, and hemorrhagic nipple discharge in one. Duration of symptoms was between 3 and 9 months. Right breast was mostly affected, specially into outer quadrants (five cases). The tumor size ranged from 22 mm to 44 mm, with a mean of 34.8 mm. Only in one case axillary lymph nodes were palpable without clinical signs of malignancy. Carcinoid syndrome was not detected.

Mammography (Table 1) detected dense opacities with regular outlines in five cases. The remaining had smooth round outlines indistinguishable from a benign tumor. Mammographic tumor size ranged from 20 mm

Table 1 - Clinical characteristics in carcinoid tumors of the breast.

	1 <sub>0</sub>	2 <sub>0</sub>	3 <sub>0</sub>	4 <sub>0</sub>	5 <sub>0</sub>	6 <sub>0</sub>
Race/age (years)	w/38	w/42	w/42	w/40	w/50	w/47
Presenting symptom(s)	lump	lump	lump pain	lump	lump pain	lump hnd
Symp. Duration (months)	6	4	5	3	5	9
Breast location	R/uoq	R/boq	R/loq	L/uoq	R/loq	R/buq
Tumor size (mm)	30	40	44	22	31	42
Metastasis at diagnosis	no	no	no	no	no	no
Carcinoid syndrome	no	no	no	no	no	no
Mammography						
Appearance	ro/mt	ro/mt	ro/mt	ro/mt	ro/mt	so
size (mm)	28	32	36	20	29	37
Clinical stage (UICC)	II	II	II	II	II	II
Treatment	m.r.m.	m.r.m.	m.r.m.	m.r.m.	m.r.m.	m.r.m.
Postoperative treat.	no	no	no	no	no	no
Follow-up data	well	well	well	well	well	well
Follow-up period (years)	2	4	2.5	4.5	5	3.8

W: white; hnd: hemorrhagic nipple discharge; R: right breast; L: left breast; uoq: upper outer quadrant; boq: both outer quadrants; loq: lower outer quadrant; m.r.m.: modified radical mastectomy; ro: regular outlines; so: smooth outlines; mt: malignant tumors.



to 37 mm (average 30.3 mm). FNAC (Table 2) showed neoplastic lobular cells in three cases, atypical lobular hyperplasia cells in one, and non-specific mucoid material (probably mucoid carcinoma) in two.

Modified radical mastectomy, Madden type, was performed in all of the patients. None received postoperative adjuvant treatment. Follow-up data indicate that none of the patients have had clinical evidence of local recurrence or metastatic disease, 2 to 6 years (average 3.8 years) after surgery.

The pathological features are summarized in Table 2. The average tumor size was 29.8 mm (range 18 mm to 37 mm). Gross appearance

showed white to tan nodular solid masses in four cases, and cystic formation with solid areas and mucinous content in two. Most had pushing or circumscribed contours (margins); one disclosed a mixed pattern (pushing and infiltrative). Number of dissected axillary lymph nodes range from 18 to 31.

Microscopically, basaloid was the most frequent pattern following by tubular differentiation (Figure 1). PAS and Alcian Blue positive extracellular mucin was observed in three cases composing about 15% to 28% of the neoplasm (Figure 2). Moderate to marked amount of positive argyrophilic granules, with no argentaffinity were seen into the neoplastic cells (Figure 3). Accord-

Table 2 - Pathological features of carcinoid tumors of the breast.

	1 <sub>o</sub>	2 <sub>o</sub>	3 <sub>o</sub>	4 <sub>o</sub>	5 <sub>o</sub>	6 <sub>o</sub>
FNAC	mec	mucoid	mucoid	alh	mec	mec
Gross appearance						
size (mm)	28	33	34	18	29	37
aspect	nod	cys/g	nod	nod	nod	cys/g
colour	w	tan	gw	w	gw	w/tan
margins	push	push	push	mixed	push	push
axillary nodes	18	23	21	28	22	31
Histopathology						
domin. pattern	bas	tub/crib	bas/tub	bas/tub	tub	bas/crib
e.c.m.(%)	no	20	15	no	no	28
argyrophilia	+++	++	+	+++	++	++
argentaffinity	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
mitosis (*)	(-)	(-)	(-)	(-)	<3	(-)
monon. infiltr.	(-)	(-)	+	++	(-)	(-)
tumor necrosis	(-)	++	++	(-)	+	+
axillary metastasis	0	0	0	0	0	0

mec: malignant epithelial cells; alh: atypical lobular hyperplasia; ecm: extracellular mucin; nod: nodular; cys/g: cystic-gelatinous; push: pushing; w: white; gw: graywish; bas: basaloid; tub/crib: tubular-cribriform; (-): not present; (+): minimal presence; (+++): maximal presence. (\*): number of mitosis per 10 high power field.



ding to Fisher's classification<sup>(17)</sup> 3 cases were diagnosed as solid carcinoid tumors and the others were carcinoid tumors, mucinous type. Mitosis were not present in five cases; a

single case showed less than 3 mitosis per 10 high-power field, without atypical mitosis. Lymphocyte/plasma cell infiltration was observed in two cases, in the cystic cases.

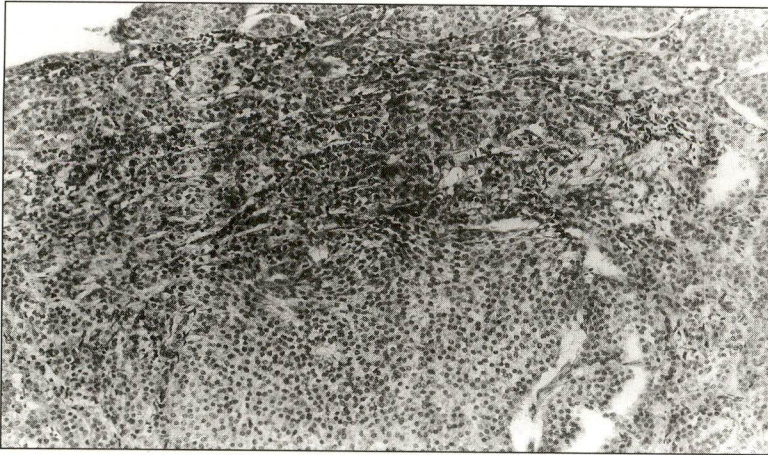


Figure 1 - Solid type of carcinoid tumor with predominant basaloid pattern. (HE; 200X).

Figure 2 - Mucinous type of carcinoid tumor. Lakes of extracellular mucin are intermingled with the basaloid type of the tumor. (Alcian blue staining; 100X).

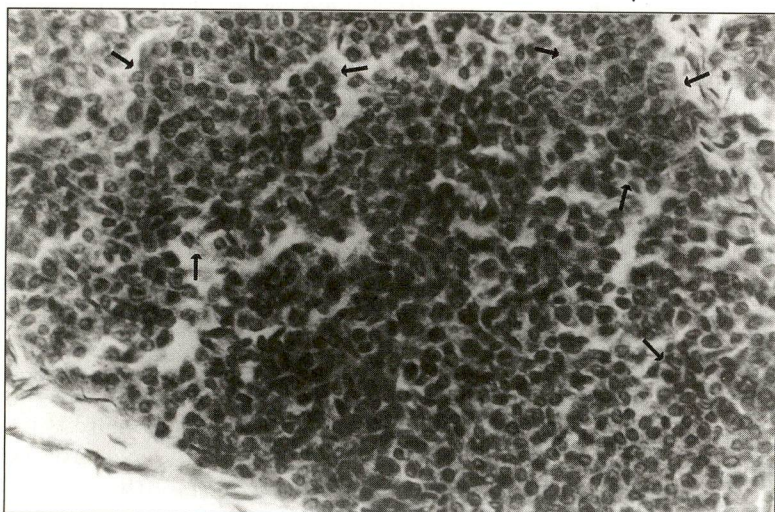
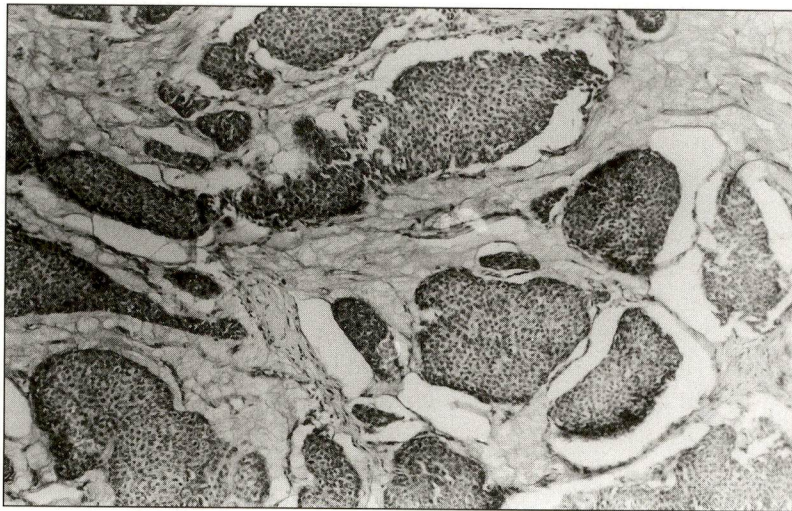


Figure 3 - A diffusely positive argyrophilic granules are shown (arrows), confirming neuroendocrine differentiation of the tumor. (Grimelius staining; 400X).



## Discussion

During the second half of the last century several authors described a tumor they believed a new pathological entity. Despite Langhans<sup>(3)</sup> report in 1867, Lubarsch<sup>(27)</sup> is quoted the first to describe a detailed description of carcinoids, considering as a variety of adenocarcinoma. Ranson<sup>(28)</sup> in 1890 noted the occurrence of diarrhea and wheezing with hepatic metastasis secondary to a ileal carcinoid, establishing the clinical course of carcinoid syndrome. Nevertheless, it was just in 1907 when Oberndorfer<sup>(29)</sup> coined the term "Karcinoid" to describe a subset of intestinal tumors with histologic resemblance of adenocarcinoma but with less aggressive clinical behavior. Gosset and Masson<sup>(30)</sup> in 1914 showed the argyrophilic properties of tumor cells suggesting they originate from Kulchitsky cells. In addition of these cell types in the gastrointestinal tract, populations of functionally and morphologically similar cells have been described in a variety of other sites, like thymus, lung, urogenital tract. During sixties, Pearse<sup>(31)</sup> created the concept of APUD cells, that corresponded in large measure to Masson's argentaffin-argyrophil cell system<sup>(30)</sup>, and to the diffuse endocrine system described by Feyter<sup>(32)</sup>. Over the years, the term carcinoid was extended to inclose several extraintestinal neoplasms, which share some of the clinical, histologic and histochemical features of intestinal carcinoids. Hence, carcinoid tumors could be considered a heterogeneous group derived from the diffuse endocrine system which have been reported in various organs<sup>(33)</sup> like thymus<sup>(34, 35)</sup>, uterine cervix<sup>(36)</sup>, ovary<sup>(37)</sup>, kidney<sup>(38)</sup>, pancreas<sup>(39)</sup> and lung<sup>(40)</sup>.

Although the existence of primary carcinoid tumors of the breast is debated, World Health Organization classification on breast tumors<sup>(9)</sup> have suggested restrict the term for those neoplasms with one or more of the recognized histological patterns of intestinal carcinoids.

Carcinoid tumors of the breast, also called argyrophilic carcinoma were first reported by Feyter and Hartmann<sup>(41)</sup> more than three decades ago. They described two tumors they encountered among 170 mammary cancers, both showing argyrophilic reaction, and benign clinical course. As they also detected some amount of mucin, designation of "carcinoma solidum gelatinosum" was proposed. In 1977 Cubilla and Woodroff<sup>(4)</sup> reported on

clinical and pathologic features of ten patients with irrefutable carcinoid tumors. Subsequent studies<sup>(17)</sup> have proved the occurrence of two histologic varieties: solid and mucinous. In a consecutive series of 35 pure mucoid mammary carcinomas Capella et al.<sup>(22)</sup> identified a subtype with argyrophilic cells they believed endocrine differentiation. Recently, van-Laarhoven et al.<sup>(10)</sup> described large and small cell types on carcinoid tumors, with no difference on clinical behavior.

Carcinoid tumors and small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the breast close relationship has been proposed lately<sup>(1, 2)</sup>. However, clinical course and the presence of axillary and hepatic spread at the time of diagnosis suggest the tumor behaves on an aggressive fashion analogous to other small cell neuroendocrine carcinoma opposite to an indolent course of carcinoids. Ruffolo et al.<sup>(42)</sup> have recently described a variant of primary endocrine tumor predominantly formed by cytologically bland spindle cells with argyrophilic granules.

Our clinical data have revealed some interesting points. While our patient's average age was 43 years, several reports have mentioned a mean age of 54 years, mostly on menopausal period<sup>(4, 13, 17, 25)</sup>. A single case in a male was described by Papotti et al.<sup>(43)</sup>. Most tumors were located on right breast, especially into outer quadrants. We believe this is an incidental finding not related to any special breast morphology. A palpable mass noted 6 months earlier was the most frequent clinical presentation. Pain was present in patients with lower outer quadrants tumors; hemorrhagic nipple discharge was the most conspicuous finding in one of cystic cases.

Size is one of the most important prognostic factors on breast cancer as statement on TNM classification. Mean pathological tumor size in our cases was 29.8 mm, meanwhile the average clinical size was 34.8 mm. This apparent discrepancy is explained by the Leborgne's law<sup>(6)</sup>: a malignant tumor usually feels considerably larger on palpation than on radiological or pathological examination, whereas a benign lesion has a similar clinical and radiological size. Tumors larger than 30 mm are strongly associated with metastasis as Cubilla and Woodroff<sup>(4)</sup> established in four



of their cases. Although period of follow-up in our cases is short (2 to 5 years after surgery) none of the patients have local recurrence and are alive without evidence of disease.

Carcinoid syndrome was not detected in any case. As a matter of fact, only those tumors with hormone production or metastatic spread were accompanied by carcinoid syndrome, as Kaneko et al.<sup>(44)</sup> reported. However, some of Cubilla and Woodroff's<sup>(4)</sup> metastatic cases, had no carcinoid syndrome. Identification of urinary 5-hydroxyindol acetic acid or other vasoactive amines or hormones is a reliable method to confirm secretory nature of the tumor, not detected in our cases.

Carcinoids have been classified according to embryologic origin into derivatives of foregut, midgut and hindgut by Williams<sup>(45)</sup>, in 1962. From the histological point of view breast carcinoids are similar to those derivatives from the foregut (like thymus, bronchus, stomach). As in these locations, tumors disclosed argyrophilic reactions without argentaffinity. That is the reason why presence of argyrophilic granules is an essential issue on diagnosis of carcinoid, hence some authors called this tumor "argyrophilic carcinomas"<sup>(16,20)</sup>. However, Rosen<sup>(13)</sup> considers this tumor as a variant of mammary carcinoma with biochemical and structural metaplasia.

As in Fisher's cases<sup>(17)</sup> the solid variety was only composed of cells arranged on basaloid or tubular patterns. The presence of extracellular mucin is essential to consider the tumor as the mucinous variety of carcinoids. Capella et al.<sup>(22)</sup> established the mucin amount up to 33% to consider the tumor as mucinous carcinoid or mucoid carcinoma. This feature was also found in three cases, but despite Fisher's considerations<sup>(17)</sup> we were unable to find any clinical or biological difference between those two varieties. Rosen<sup>(13)</sup> has established that patients with argyrophilic mucinous carcinomas were more likely to have axillary nodal metastasis (48%) than those with Grimelius-negative tumors (26%). However, in Rasmussen's<sup>(46)</sup> study, the presence or absence of argyrophilic granules did not influence the prognosis of patients with mucinous carcinoma.

Pathological differential diagnosis include invasive lobular carcinoma<sup>(19)</sup>, colloid carci-

noma<sup>(17,22)</sup>, and breast metastasis from a primary carcinoid located outside the gland<sup>(47, 48)</sup>. Accurate diagnosis of breast metastasis is important to avoid unnecessary mastectomy and to implement an appropriated systemic therapy<sup>(49)</sup>. In 3 cases neoplastic cells from probably lobular carcinoma was suspected by FNAC, not confirmed by histopathology. Something similar also occurred with atypical lobular hyperplasia cells. Further, five cases selected in the prior identification, finally corresponded to invasive lobular carcinoma after histochemical study. Two previously reported cases of carcinoid tumors of the breast were cytologically diagnosed as poorly-differentiated carcinomas<sup>(50, 51)</sup>.

Nuclear grade, tumor necrosis, mitotic activity and lymphocyte/plasma cell infiltrate are valuable prognostic factors in current subtypes of breast carcinomas, but much less is known on carcinoids. Nuclear grade set on grade 3, seems not to be important, since most metastatic and non-metastatic carcinoids disclosed little variation in nucleus morphology. Only one patient showed less than 3 mitosis per 10 high power field; however, follow-up not revealed any difference with the others.

It appears that the stage at diagnosis is the major determinant of prognosis<sup>(12)</sup>. Following UICC classification<sup>(52)</sup>, all of the patients were included on stage II of disease (five T2 N0 M0 and one T2 N1a M0) and treated by modified radical mastectomy. None received radio, chemo or hormonal therapy. Follow-up indicates all are alive free of disease on an average of 3.8 years. These results prompt us consider radical surgery as one of the therapeutic methods, but not the best. Absence of intraglandular spread, lymphatic vessels invasion, local involvement or axillary metastasis allow suggest quadrantectomy with axillary nodes dissection as first treatment, specially for those tumors less than 30 mm. Mastectomy would be maintained when lymph nodes metastasis or vascular invasion are demonstrated by histopathology or tumor size is larger than 30 mm. Since indolent course was recognized, chemotherapy would seem not to be indicated.

On the other hand, Birsak et al.<sup>(53)</sup> have shown that all of the cases of carcinoids of the breast (nine cases) were estrogen receptor (ER) po-



sitive, while five cases expressed progesterone receptor (PR) and five androgen receptor (AR). This similarity in sex steroid receptor expression pattern in carcinoids of the breast and the more common categories of breast cancer suggests an identical responsiveness to endocrine therapy.

Somatostatin analogs are presently approved for treatment of gastrointestinal endocrine cancer such as carcinoids or vipomas. As neuroendocrine tumors often express somatostatin receptors, labelled analogues may be useful for tumor assessment and for the prediction of tumor response to therapy<sup>(54)</sup>.

In conclusion, carcinoid tumor of the breast, no matter the variety, is a malignant tumor with excellent prognosis and could be treated in first instance by a conservative method, due to oncological, esthetical and psychological reasons.

## References

1. Wade, P.M.; Read, M.; Cloud, M.; Lambert, M.J.; Smith, R.E. - Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the breast. *Cancer*, 52: 121-125, 1983.
2. Jundt, G.; Schulz, A.; Heitz, P.V.; Osborn, M. - Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigation. *Virchows Archiv*, 404:213-221, 1984.
3. Langhans O. Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Virchow Archiv*, 111:281-317, 1888.
4. Cubilla, A.L.; Woodroff, J.M. - Primary carcinoid tumor of the breast. A report of eight patients. *Am J Surg Pathol*, 1: 283-292, 1977.
5. McCutcheon, J.; Walker, R.A. - The significance of argyrophilia in human breast carcinomas. *Virchows Archiv*, 410:369-374, 1987.
6. Azzopardi, J.G. - Problems in Breast Pathology. Vol. 11. London. WB Saunders. 306-308, 1979.
7. Millies, R.R.; Hanby, A.M.; Girling, A.C. - The Breast. In Sternberg S. Eds. Diagnostic Surgical Pathology. New York. Raven Press. 372-373, 1994.
8. Pearse, A.G. - Carcinoid of the breast. Fact or Fiction? *Am J Surg Pathol*, 1: 303, 1977.
9. World Health Organization. Histological typing of breast tumors. 2<sup>a</sup> ed. *Am J Clin Pathol*, 78: 806-816, 1982.
10. van-Laarhoven, H.A.; Gratama, S.; Wereldsma, J.C. - Neuroendocrine carcinoid tumors of the breast: a variant of carcinoma with neuroendocrine differentiation. *J Surg Oncol*, 46: 125-132, 1991.
11. Fetissof, F.; Dubois, M.P.; Arbeille-Brasart, B.; Lausac, J.; Jobard, P. - Argyrophilic cells in mammary carcinoma. *Human Pathol*, 14: 127-134, 1983.
12. Toyoshima, S. - Mammary carcinoma with argyrophilic cells. *Cancer*, 52: 2129-2138, 1983.
13. Rosen, PP. Breast Pathology. Philadelphia. Lippincott-Raven. 431-435, 1997.
14. Maluf, H.M.; Koerner, J.K. - Carcinomas of the breast with endocrine differentiation. A review. *Virchows Archiv*, 425: 449-457, 1994.
15. Viacava, P.; Castagna, M.; Bevilacqua, G. - Absence of neuroendocrine cells in fetal and adult mammary gland. Are neuroendocrine breast tumours real neuroendocrine tumours? *The Breast*, 4: 143-146, 1995.
16. Kurosumi, M.; Nomato, C.; Suemasu, K.; Higashi, Y.; Takubo, K.; Takayama, S. - Argyrophilic carcinoma "carcinoid tumor" of the breast. Case report with electron microscopic and immunohistochemical investigation. *Jpn J Clin Oncol*, 19: 397-401, 1989.
17. Fisher, E.R.; Palekar, A.S.; NSABP - Collaboration. Solid and mucinous varieties of so-called mammary carcinoid tumors. *Am J Clin Pathol*, 72: 909-916, 1979.
18. Peraldi, R.; Versini, S.; Peres, C.; Pages, A. - Neuroendocrine tumors of the mammary gland. Current evaluation: a propos of a case. *Arch Anat Cytol Pathol*, 39: 151-157, 1991.
19. Rosai, J. - Breast. In: ACKERMAN's Surgical Pathology. St. Louis. CV Mosby. 6<sup>a</sup> ed. Vol. 2. 1124-1125, 1981.
20. Azzopardi, J.G.; Muretto, P.; Goddeeris, P.; Eusebi, V.; Lanweryus, J.M. - Carcinoid tumors of the breast: the morphological



- spectrum of argyrophilic carcinoma. *Histopathology*, 6: 549-569, 1982.
21. Pappoti, M.; Macri, L.; Fiuzi, G.; Capella, C.; Eusebi, V.; Bussolati, G. - Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: a study of 51 cases. *Sem Diag Pathol*, 6: 174-188, 1989.
  22. Capella, A.C.; Eusebi, V.; Mann, B.; Azzopardi, J.G. - Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology*, 4: 613-630, 1980.
  23. Tsang, W.Y.; Chan, J.K. - Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast. A form of low grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol*, 20: 921-943, 1996.
  24. Black, M.M.; Barclay, T.H.C.; Hankey, B.F. - Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer*, 36: 2048-2059, 1964.
  25. Grimelius, L.; Wilander, E. - Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas. *Invest Cell Pathol*, 3: 3-12, 1980.
  26. Lack, E.; Mercer, L. - A modified Grimelius argyrophil technique from neurosecretory granules. *Am J Surg Pathol*, 1: 275-277, 1977.
  27. Lubarsch, O. - Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Virchow Archiv*, 111: 281-317, 1888.
  28. Ransom, W.B. - A case of primary carcinoma of the ileum. *Lancet*, 2: 1020-1023, 1890.
  29. Oberndorfer, S. - Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frank. Z. Pathol*, 1: 426-429, 1907.
  30. Gosset, A.; Masson, P. - Tumeurs endocrines de l'appendice. *Press Med*, 22: 237-240, 1914.
  31. Pearse, A.G.E. - The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathology Annual. SC Sommers*. New York. Appleton Century Crofts. 27-41, 1974.
  32. Feyrter, F. - Über diffuse Endocrine Epithelial Organe. *JA Barth Leipzig*. 1938.
  33. Hauser, H.; Wolf, G.; Vramüs, S.; Klimpfänger, M. - Neuroendocrine tumors in various organ system in a ten-year period. *Eur J Surg Oncol*, 21: 297-300, 1995.
  34. Rosai, J.; Higa, E. - Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. *Clinicopathologic study of 86 cases*. *Cancer*, 29: 1061-1074, 1972.
  35. Dick, M.R.; Scheithauer, B.W. - Thymic carcinoid. A histologic immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Cancer*, 53: 475-484, 1984.
  36. Habib, A.; Kaneko, M.; Cohen, C.J.; Walker, G. - Carcinoid of the uterine cervix: a case report with light and electron microscopic studies. *Cancer*, 43: 535-538, 1979.
  37. Robboy, S.J.; Norris, H.J.; Scully, R.E. - Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer*, 36: 404-418, 1975.
  38. Toker, C. - Carcinoid renal tumor. *J Urol*, 111: 10-11, 1974.
  39. Patchefsky, A.S.; Gordon, G.; Harrer, W.V.; Hoch, H.S. - Carcinoid tumor of the pancreas. Ultrastructural observation of a lymph node metastasis and comparison with bronchial carcinoid. *Cancer*, 33: 1349-1354, 1974.
  40. Hamperl, H. - Über Gutartige Bronchialtumoren (cylindrome und carcinoide). *Virchows Archiv*, 300: 46-88, 1937.
  41. Feyerter, F.; Hartmann, G. - Über die carcinoide Wuchsform des carcinoma mammae, insbesondere das carcinoma solidum (gelatinosum) mammae. *Frankf Z Pathol*, 73: 24-35, 1963.
  42. Ruffolo, E.F.; Maluf, H.M.; Koerner, F.C. - Spindle cell endocrine carcinoma of the mammary gland. *Virchows Archiv*, 428: 319-324, 1996.
  43. Pappoti, M.; Tanda, F.; Bussolati, G.; Pugno, T.; Bosincu, L.; Massareli, G. - Argyrophilic neuroendocrine carcinoma of the breast. *Ultrastruct Pathol*, 17: 115-121, 1993.
  44. Kaneko, H.; Hojo, H.; Ishikawa, S., et al. - Norepinephrine-producing tumors of bilateral breasts. A case report. *Cancer*, 41: 2002-2007, 1978.
  45. Williams, E.D. - The classification of carcinoid tumors. *Lancet*, 1: 238-239, 1963.



46. Rasmussen, B.B.; Rose, C.; Thorpe, S.M.; Andersen, K.W.; Honjens, K. - Argrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinoma. Relation to histopathologic and clinical features. *Am J Clin Pathol*, 84: 737-737, 1985.
47. Harrist, T.J.; Kalisher, L. - Breast metastasis: an unusual manifestation of a malignant carcinoid tumor. *Cancer*, 40: 3102-3106, 1977.
48. Hawley, R.P. - A case of secondary tumors in both breasts following excision of a primary carcinoid tumor of the duodenum. *Br J Surg*, 53: 818-822, 1963.
49. Vergier, B.; Trojani, M.; de Mascarel, I.; Coindre, J.M.; Le Treut, A. - Metastasis to the breast: differential diagnosis from primary breast carcinoma. *J Surg Oncol*, 48: 112-116, 1991.
50. Ni, K.; Bibbo, M. - Fine needle aspiration of mammary carcinoma with features of a carcinoid tumor. A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Cytol*, 38: 73-78, 1994.
51. Veilleux, C.; Trophime, D.; Lecharpentier, M.; Dutrillaux, B.; Klijanienko, J.; Vielh, P. - Fine needle sampling of a case of carcinoma of the breast with neuroendocrine differentiation. *Diagn Cytopathol*, 14: 233-237, 1996.
52. U.I.C.C. TNM clasificación de los tumores malignos. 3ª ed. Ginebra. 49-56, 1978.
53. Birsak, C.A.; Jansen, P.J.; van Vroonhoven, C.C.; Petersen, J.L.; van der Kwast, T.N. - Sex steroid receptor expression in "carcinoid" tumors of the breast. *Breast Cancer Res Treat*, 40: 243-249, 1996.
54. Thomas, F.; Parmar, H.; Prevost, G., et al. - Somatostatin analogs in oncology. *Bull Cancer (Paris)*, 78: 693-707, 1991.



# Relato de caso: carcinoma secretório de mama

## *Case report: secretory carcinoma of the breast*

Soraya de Paula Paim<sup>1</sup>, Gustavo Lanza de Mello<sup>2</sup>, Andréa Lúcia O.R. Martins<sup>3</sup>, Wagner Antônio Paz<sup>4</sup>

### Resumo

Neste artigo, os autores apresentam o caso de uma paciente portadora de um carcinoma secretório de mama, tipo raro de carcinoma mamário que ocorre com maior frequência em pacientes jovens. No caso apresentado, uma paciente do sexo feminino com 38 anos de idade, apresentando nódulo mamário com características clínicas de benignidade, foi abordada inicialmente através de uma punção-biópsia por agulha fina (PAAF), cujo exame citológico foi compatível com uma lesão benigna. A paciente foi, então, submetida a uma tumorectomia simples e, ao exame anatomopatológico, foi constatado tratar-se de um carcinoma secretório da mama. Após o diagnóstico de malignidade, optou-se por uma conduta mais conservadora no caso, uma vez que trata-se de um tumor de bom prognóstico, e foi realizada apenas a ampliação das margens cirúrgicas da primeira ressecção. Os autores fazem, ainda, uma breve revisão da literatura, a qual justifica o tratamento conservador instituído.

263

**Palavras chaves:** câncer de mama; carcinoma secretório; tumorectomia

### Abstract

*In this article, the authors show a case of a patient who had a secretory carcinoma of the breast, a rare type of breast cancer which occurs more frequently in young patients. In this case, a 38-year-old woman presenting a breast nodule with clinical features of a benign tumor was initially approached by fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and the cytologic testing was on compatible with benign lesion. After that, the patient was submitted to a simple tumorectomy, and the pathological examination showed that it was a secretory carcinoma of the breast. After the diagnosis of malignancy, the authors have made a choice for a more conservative conduct, since it is a good-prognosis tumor, and only a broadening of the surgical margins of the first procedure was performed. The authors also present a brief review of the literature which justify the conservative treatment that was used.*

**Key words:** breast cancer; secretory carcinoma; tumorectomy

1 - Médica Assistente dos Serviços de Mastologia do Hospital Mário Penna e do Instituto João Resende Alves; 2 - Médico Assistente dos Serviços de Mastologia do Hospital Mário Penna e do Instituto João Resende Alves; 3 - Médica Residente dos Serviços de Mastologia do Hospital Mário Penna e do Instituto João Resende Alves; 4 - Coordenador dos Serviços de Mastologia do Hospital Mário Penna e do Instituto João Resende Alves.  
Endereço para correspondência: Hospital Mário Penna - Avenida Churchill, 232 - Santa Efigênia - Belo Horizonte - MG. Instituto João Resende Alves - Rua Gentios, 1350 - Luxemburgo - Belo Horizonte - MG.



## Introdução

O carcinoma secretório de mama é uma das formas mais raras do carcinoma mamário, e é chamado “juvenil” por alguns autores, uma vez que ocorre com maior frequência em crianças. Este tipo de tumor não apresenta particular frequência em nenhuma parte da mama. Clinicamente, trata-se comumente de nódulo indolor, muitas vezes presente anos antes da biópsia. Quando retroareolar, pode apresentar-se com descarga mamilar. Geralmente são tumores raramente maiores que três centímetros e bem circunscritos, embora tumores infiltrativos já tenham sido descritos. Microscopicamente, estes tumores exibem áreas de crescimento papilar e sólido, são compostos de células com citoplasma abundante e claro, de núcleos pequenos, arredondados e citologicamente de baixo grau. A secreção abundante PAS-positiva e mucina são encontradas no interior das células e nos espaços glandulares formados pelas células tumorais. O termo “secretório” é preferível ao termo “juvenil”, uma vez que suas características microscópicas são idênticas em adultos e crianças<sup>(1,2)</sup>.

## Relato de caso

S.F.S., 38 anos, melanoderma, solteira, natural de Belo Horizonte - MG, procurou o Serviço de Mastologia do Instituto João Resende Alves, em junho de 1996, apresentando uma lesão nodular na mama esquerda, com dois anos de evolução, indolor, com diagnóstico citológico de “fibroadenoma”. Tratava-se de uma nulípara, cuja menarca ocorreu aos 11 anos;

sua história familiar não apresentava antecedentes oncológicos importantes. Ao exame físico, apresentava uma lesão nodular retroareolar em mama esquerda, na união dos quadrantes superiores, superficial, de consistência média, bem delimitada, de um centímetro de diâmetro, sem alterações da pele ou descarga mamilar. As fossas supraclaviculares e axilares estavam livres. À mamografia, o nódulo não era evidenciado.

Procedemos à revisão da citologia realizada por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e confirmou-se o diagnóstico compatível com fibroadenoma com metaplasia apócrina. Em seguida, a paciente foi submetida a uma tumorectomia simples e o diagnóstico anatomopatológico, à macroscopia, mostrou lesão nodular branco-amarelada, firme, de 1,0 cm de diâmetro, envolvendo pequena lesão tumoral de 0,5 cm de diâmetro bem circunscrita. À microscopia, o exame anatomopatológico revelou “carcinoma secretório mamário com pontos de infiltração do estroma” (Figura 1). Realizamos, então, a ampliação das margens de ressecção, a qual definiu o tratamento cirúrgico definitivo como uma tumorectomia alargada, sem achados de remanescentes tumorais ao estudo anatomopatológico. A paciente foi orientada quanto ao seguimento, e nenhum outro tratamento adjuvante foi realizado. Em fevereiro de 1998, a paciente compareceu à consulta médica de controle e, após vinte meses de seguimento, não apresentava sinais clínicos ou laboratoriais de recorrência da doença.

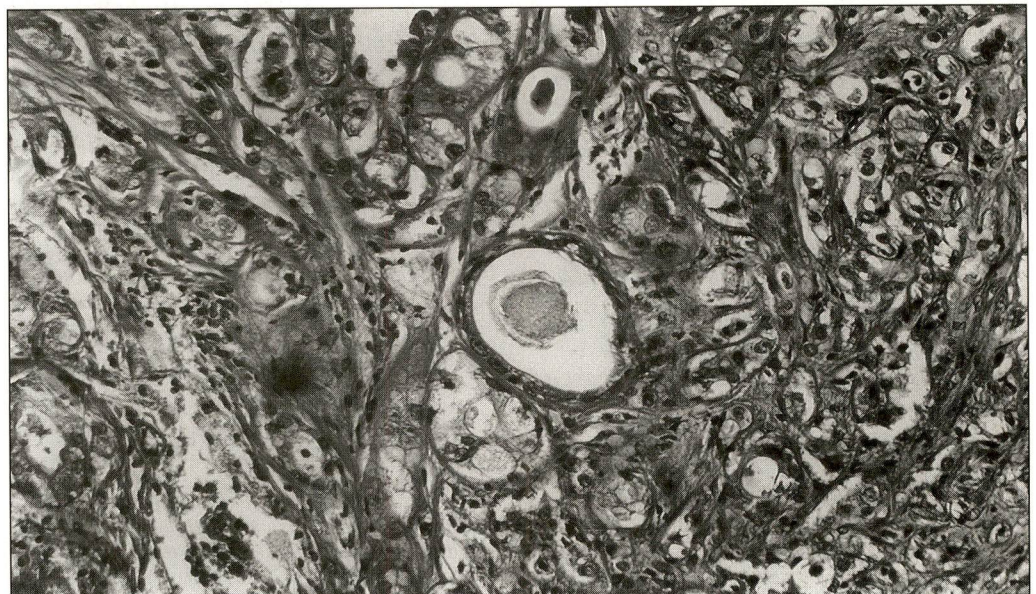


Figura 1 - Carcinoma secretório de mama em mulher de 38 anos. Notam-se células com citoplasma abundante e claro, além de ductos preenchidos por secreção.



## Discussão

O carcinoma secretório da mama é um tumor muito raro e durante vários anos foi também denominado “juvenil”, por ocorrer com maior frequência em crianças. Entretanto, atualmente prefere-se o termo “secretório”, pois esta patologia é identificada, em adultos, com semelhante aspecto microscópico. Segundo a OMS, o carcinoma secretório é um “carcinoma com células pálidas mostrando atividade secretória proeminente, do tipo visto em grávidas e lactantes e com material PAS positivo presente no citoplasma e espaços acinares”<sup>(3)</sup> (Figura 2).

Embora no caso apresentado a PAAF tenha apresentado um resultado falso-negativo, vários autores entendem que este exame pode fornecer o diagnóstico considerando-se características citológicas particulares deste tipo de tumor. As estruturas globulares mucosas, definidas como unidades estruturais do carcinoma secretório e compostas de pequena quantidade de secreção mucóide cobertas por duas ou mais células tumorais, são consideradas achados essenciais para o diagnóstico citológico, por Shinagawa e cols.<sup>(4)</sup> Já a presença de células de citoplasma claro ou vacuolado não constitui achado definitivo uma vez que outros tipos de carcinomas mamários, tais como o histiocitóide e o carcinoma de células em anel de sinete, podem apresentar as mesmas características<sup>(5)</sup>. Em-

bora a PAAF possa permitir o diagnóstico pré-operatório do carcinoma mamário, a imunocitoquímica e a microscopia eletrônica podem ser úteis na confirmação do diagnóstico, permitindo um melhor planejamento do tratamento cirúrgico anteriormente à intervenção<sup>(6, 7)</sup>. A biópsia cirúrgica faz-se necessária quando a lesão é suspeita à PAAF, porém não se consegue definir o diagnóstico com certeza<sup>(8)</sup>.

Em 1966, McDivitt e Stewart descreveram sete casos com pacientes entre três e 15 anos, sendo nove anos a idade média<sup>(9)</sup>. Oberman e Stephens publicaram o caso de uma mulher de 25 anos de idade que apresentou duas recorrências da doença e, posteriormente, deram notícia de outros quatro casos de pacientes entre 22 e 73 anos de idade<sup>(10)</sup>. Em 1980, o Instituto de Patologia das Forças Armadas dos EUA relatou 19 casos de pacientes entre nove e 69 anos, sendo seis delas maiores de 30 anos de idade<sup>(11)</sup>. Gupta et cols. publicaram, em 1992, o caso de uma paciente de 91 anos<sup>(6)</sup>. Hartman publicou, em 1955, o caso de uma criança do sexo masculino, de seis anos de idade, que apresenta metástase axilar<sup>(12)</sup>. Em 1994, Pohar-Marin e Golouh publicaram o caso de um homem de 20 anos com a doença<sup>(7)</sup>.

Este tipo de tumor não apresenta evidência clínica de anormalidade hormonal, nem é



Figura 2 - Lesão constituída por células atípicas que reproduzem estruturas ductais com conteúdo secretório e pequenas massas celulares que infiltram o estroma de sustentação.



associado à gravidez<sup>(13)</sup>. É incomum em mulheres na perimenarca (10 a 15 anos). Apresenta-se, geralmente, como uma massa circunscrita, com cerca de três centímetros de diâmetro, podendo atingir ou superar 12 centímetros e mesmo apresentar bordas infiltrativas. O tumor pode acometer qualquer parte da mama inclusive a região subareolar, e causar descarga mamilar.

Em relação aos receptores hormonais deste tumor, Ferguson relatou nove casos com receptores estrogênicos (RE) negativo e um caso RE positivo; três casos com receptores de progesterona (RP) positivo e quatro casos RP negativo<sup>(14)</sup>. Este autor descreveu, também, a coexistência de papilomatose em quatro pacientes, sendo três deles na mesma mama.

À microscopia observa-se: componente intraductal, geralmente papilar ou cribriforme; porém, focos sólidos de comedonecrose podem ser encontrados. Microcalcificações raramente são vistas; abundante secreção pálida, rósea, com aparência vacuolada, positiva para mucicarmina e PAS e, às vezes, para alfa-lactalbumina, e células de citoplasma pequeno são características do carcinoma secretório da mama. É um tumor com baixo grau nuclear, e sendo assim, o seu prognóstico é geralmente favorável.

Durante anos, preconizou-se a mastectomia como o tratamento cirúrgico mais adequado. Entretanto, a tumorectomia alargada apresenta sobrevida livre da doença de sete a 15 anos, segundo a literatura<sup>(15)</sup>, e deve ser preferida, sobretudo em crianças. A metástase axilar, mais freqüente em crianças, com cinco ocorrências em 18 casos (27%), é pouco comum e mais raramente ainda envolve mais do que três linfonodos. Serour e cols. relataram o caso de um carcinoma secretório de mama em um jovem do sexo masculino com 17 anos de idade, sem sinais de recorrência da doença após cinco anos<sup>(16)</sup>. A dissecação axilar é recomendada apenas nos casos com invasão axilar clínica.

Quanto ao valor de terapias adjuvantes - quimioterapia, hormonioterapia ou radioterapia - não há dados na literatura para atestar o seu benefício.

### Referências Bibliográficas

1. Rosen, P.P. - Invasive mammary carcinoma. In: Harris, J.R.; Morrow, M.; Lippman, M.E.;

Hellman, S. Eds. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott-Raven, 393-444, 1996.

2. Dominique, F.; Riera, J.R.; Junco, P., et al. - Secretory carcinoma of the breast. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol*, 36(4): 507-10, 1992.
3. World Health Organization - Histological typing of breast tumor - TUMORI, 68: 181-98, 1982.
4. Shinagawa, T.; Tadokoro, M.; Oikawa, K., et al. - Aspiration biopsy cytology of secretory carcinoma of the breast. A case report. *Acta Cytol*, 36(2): 189-93, 1992.
5. Kern, S.B.; Andera, L. - Cytology of glycogen-rich (clear cell) carcinoma of the breast. A report of two cases. *Acta Cytol*, 41(2): 556-60, 1997.
6. Gupta, K.; Lallu, S.D.; Fauck, R., et al. - Needle aspiration cytology, immunocytochemistry, and electron microscopy in a rare case of secretory carcinoma of the breast in an elderly woman. *Diagn Cytopathol*, 8(4): 388-91, 1992.
7. Pohar-Marin, Z.; Golouh, R. - Secretory breast carcinoma in a man diagnosed by fine needle aspiration biopsy. A case report. *Acta Cytol*, 38(3): 446-50, 1994.
8. Shinagawa, T.; Tadokoro, M.; Kitamura, H., et al. - Secretory carcinoma of the breast. Correlation of cytology and histology. *Acta Cytol*, 38(6): 909-14.
9. McDivitt, R.W.; Stewart, F.W. - Breast carcinoma in children. *JAMA*, 195: 388-90, 1966.
10. Oberman, H.A. - Secretory carcinoma of the breast in adults. *Am J Surg Pat*, 4: 465, 1980.
11. Travassoli, F.A.; Norris, H.J. - Secretory carcinoma of the breast. *Cancer*, 45: 2404, 1980.
12. Hartman, A.W. - Carcinoma of breast in children case report: six-year old boy with adenocarcinoma. *Ann Surg*, 141: 792-7, 1955.
13. Nikoli-Vukosavljevi, D.; Vasiljeus, N.; Poli, D., et al. - Variations in steroid hormone receptor content throughout age and menopausal period; and menstrual cycle in breast cancer patients. *Neoplasma*, 43(3): 163-9, 1996.



14. Ferguson, T.O. - Juvenile Secretory carcinoma and juvenile papillomatosis: diagnosis and treatment. *J Pediat Surg*, 141: 792-7, 1955.
15. Karl, S.R. - Juvenile Secretory carcinoma of the Breast. *J Pediat Surg*, (20): 368-71, 1985.
16. Serour, F.; Gilad, A.; Kopolovic, J., et al. - Secretory breast cancer in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*, 20(4): 341-4, 1992.
17. Rosen, P.P.; Oberman, H.A. - Tumors of mammary gland. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993.



## RBC

Visite o nosso site:

**[www.inca.org.br/rbc/index.html](http://www.inca.org.br/rbc/index.html)**

Ou escreva para:

**[rbc@inca.org.br](mailto:rbc@inca.org.br)**

### SOLICITAÇÃO DE AUTOR

Por solicitação de Célia Beatriz Ginotti Antoneli, autora do artigo: "Sarcoma de partes moles primário do tronco e extremidades em lactentes", publicado nesta revista, referência (Rev. Bras. Cancerol. 1998; 44(2): 109-118) fica aqui registrado que o Professor Ricardo Renzo Brentani foi seu orientador na tese de mestrado.



# AERINCA

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

1 - Os Ex-Residentes do Instituto Nacional de Câncer se fizeram representar de forma consistente no 17th International Cancer Congress, realizado no Rio de Janeiro, no período de 23 a 28 de agosto do ano em curso. Aproximadamente 170 associados à Aerinca compareceram ao evento, e a maioria se inscreveu através da nossa entidade.

2 - Bastante expressivo o número de trabalhos onde houve participação de colegas que fizeram Residência Médica no INCA. Foram cerca de 140 apresentações distribuídas entre Pre-Conference, Free Paper Oral Presentation, Symposia e Free Paper Poster Presentation.

3 - Aproveitando a presença de dezenas de colegas ao Congresso Mundial de Cancerologia, a Aerinca promoveu no dia 26.8.98, nas dependências do RioCentro, reunião que contou com a companhia de 78 colegas ex-residentes do INCA. Na oportunidade foram debatidos vários assuntos pertinentes à entidade, como a cobrança de anuidade no valor de R\$ 50,00 (a partir de novembro/98), programa de reciclagem profissional e concessão de documento de credenciamento (crachá). Todos os colegas deverão enviar 2 fotos + ficha cadastral.

4 - Ao lado do Estande do INCA, no Hall de Exibição do 17th International Cancer Congress, a Aerinca manteve durante todo o evento o seu Bureau de Atendimento aos Ex-Residentes,

onde através de funcionário credenciado eram prestadas informações e orientações a respeito da Aerinca, preen-

chimento das fichas cadastrais, coletas de documentos e fotografias, distribuição dos Boletins Informativos AERINCA, distribuição de Exemplares da Revista Brasileira de Cancerologia (onde temos, permanentemente, espaço para comunicações), além de servir de ponto de encontro de colegas nos intervalos das sessões. A Diretoria da Aerinca saudou a participação de seus afiliados através de faixa de boas-vindas aposta no local.

5 - A Aerinca promoveu Jantar de Confraternização na noite de 26 de agosto, na Churrascaria Porcão da Barra, onde aconteceram momentos inesquecíveis envolvendo Colegas de diversas gerações e turmas diferentes. Durante a festa houve sorteios e distribuição de inúmeros brindes. O encontro realizou-se contando com o simpático patrocínio da GlaxoWellcome.

6 - Todos os Ex-Residentes do INCA deverão receber através dos Correios a Revista Brasileira de Cancerologia a partir da próxima

edição graças a entendimentos mantidos entre a Aerinca e os Editores do periódico.



*Faixa de Saudação aos ex-residentes no 17th International Cancer Congress.*

Diretoria da AERINCA



1998

SETEMBRO

**4<sup>th</sup> International Congress of Psycho-Oncology**

3 a 6 de setembro de 1998  
Hamburg, Germany  
Contact Organizing Committee of the 4<sup>th</sup> IPOS Congress,  
Department of Medical Psychology, University Hospital  
Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, Pav. 69. 20246  
Hamburg, Germany.  
Tel.: (49 40) 4717 2863 fax: (49 40) 4717 4965

**II Curso Internacional de Atualização em Pediatria**

3 a 7 de setembro de 1998  
Renaissance Hotel São Paulo / SP  
Organização: Dept<sup>o</sup> de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UIFESP) Escola Paulista de Medicina  
Inscrições: GADE Promoção de Eventos  
Rua Sepetiba, 721 - Vila Romana/São Paulo - SP  
CEP 05052-000  
Fone: (011) 3871-0728 - Fax: (011) 3871-2421

**Cours de Cancerologie Pulmonaire**

7 a 10 de setembro de 1998  
V. Wanet., Inst. Jules Bordet  
Brussels, Belgium  
Fax: +322 534 3756  
e-mail: 101473.1044@compuserve.com

**Toronto International Lymphoma Conference**

11 a 12 de setembro de 1998  
Imedex USA, Inc  
Alpharetta, GA, USA  
Fax: +1 770 751 7334

**XI Congresso Brasileiro de Mastologia**

20 a 24 de setembro de 1998  
Hotel Bourbon & Tower  
Foz do Iguaçu - PR  
Rua Piauí, 245 - Curitiba - PR  
CEP 80220-240  
Fax: +55 41 332 4131  
e-mail: linhares@avalon.sul.com.br

**17<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)**

21 a 24 de setembro de 1998  
ESTRO Office, Univ. of Radiotherapy  
Leuven, Belgium  
Fax: +32 16 347 681  
e-mail:

**International Health Promotion Conference: Working Together for Better Health**

23 a 25 de setembro de 1998  
A Price, Health Promotion Wales, Cardiff, Wales, UK  
Fax: +32 16 347 681  
e-mail: estro@uz.kuleuven.ac.be

**22<sup>nd</sup> Breast Cancer Research Congress**

25 a 28 de setembro de 1998  
ERASMES Conf. Centre,  
Athens, Greece  
Fax: +30 1 61 25 021

**1<sup>st</sup> European Breast Cancer Conference**

29 a 3 de outubro de 1998  
FECS Conf. Unit, Brussels, Belgium  
Fax: +32 2 775 0200  
e-mail: k.vantongelen@feccs.be

OUTUBRO

**30<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Pediatric Oncology (SIOP)**

04 a 08 de outubro de 1998  
Yokohama, Japan  
IMEDEX, DG's Hertogenbosch, Netherlands  
Fax: + 31 73 641 4766

**International Cancer Management Course**

08 a 09 de outubro de 1998  
American College of Surgeons, Chicago, IL, USA  
Fax: + 1 312 440 7144  
e-mail: efulton@facss.org

**Second RSNA Latin American Interamerican College of Radiology Crila Participation**

09 a 14 de outubro de 1998  
Contactar: Sérgio Bortolai Libinati  
Fax: 55 021 2878930 / 55 021 8836718



**XIX Congreso Interamericano de Radiología**

10 a 14 de outubro de 1998  
(MECC) Meetings, Events & Conference  
Coordinators Inc., PO Box 430376. Miami.  
FL 33243-0376  
Miami, Florida

**11th Mediterranean Congress of Chemotherapy (MCC)**

18 a 21 de outubro de 1998  
Congress Secr., Tel Aviv, Israel  
Fax: + 972 3 517 5674  
e-mail: medchemo@kenes.com

**Advanced Course on Digestive Tract: Colorectal Cancer**

22 a 24 de outubro de 1998  
ESO, Milan, Italy  
Fax: + 39 2 583 21266

**3rd International Congress for Lung Cancer**

31 a 04 de novembro de 1998  
M. Nicolaidou, Amphition Congress Org.  
Bureau, Athens, Greece  
Fax: + 66 2 247 1222

**NOVEMBRO**

**International Symposium - Workshop on Epidemiology and Prevention of Cancer**

02 a 06 de novembro de 1998  
Mathuros Ruchirawat, Office of Scientific  
Affairs, Chulabhom Res. Inst., Bangkok,  
Thailand  
Fax: + 66 2 247 1222

**2nd Balkan Congress of Oncology**

03 a 08 de novembro de 1998  
Ege Univ. Faculty of Med, Radiation Onc.  
Dept., Iznir, Turkey  
Fax: + 90 232 339 1037  
e-mail: anacak@tipfac.ege.edu.tr

**23rd Congress of the European Society of Medical Oncology (ESMO)**

06 a 10 de novembro de 1998  
Athens, Greece  
ESMO, Lugano, Switzerland  
Fax: + 41 91 950 0782  
e-mail: esmo@dial.eunet.ch

**Advanced Course on Melanoma**

12 a 14 de novembro de 1998  
ESO, Milan, Italy  
Fax: + 39 2 583 21266

**UICC no Smoking Day**

19 de novembro de 1998  
International Union Against Cancer (UICC),  
Geneva, Switzerland  
Fax: + 41 22 809 18 10  
e-mail: education@uicc.ch

**5th Asia Pacific Conference on Tobacco or Health (APACT'98)**

23 a 26 de novembro de 1998  
5th APACT Conference, Makai City,  
Philippines  
Fax: + 632 812 3760  
e-mail: apact98@ibm.net

**25th Annual Scientific Meeting Oncological Society of Australia**

25 a 27 de novembro de 1998  
Clinical Onc. Soc. of Australia  
Sydney, Australia  
Fax: + 61 2 935 645 58

**1st World Congress on Head and Neck Oncology**

29 a 03 de dezembro de 1998  
K. Regoli, CSP Congresos e Imagen,  
Madrid, Spain  
Fax: + 34 1 457 0173  
e-mail: conycomu@telcom.es

---

**1999**

---

**FEVEREIRO**

**6th International Congress on Oral Cancer**

15 a 18 fevereiro de 1999  
Major General A. K. Varma, Secr. Gen.  
New Delhi, India  
Fax: + 91 11 694 4472

**MARÇO**

**2nd World Conference on Breast Cancer Advocacy**

11 a 14 de março de 1999  
NBCCF World Conf. Reg. c/o MacVeigh  
Assoc., Garden City, NY, USA  
Fax: + 1 516 742 9103

## ABRIL

### **90th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**

10 a 14 de abril de 1999  
AACR, Philadelphia, PA, USA  
Fax: +1 215 440 9113  
e-mail: aacr@aacr.org

### **UICC - The Team Approach to Cancer Management**

Antwerp, Belgium-  
15 a 18 de abril de 1999  
For further meeting information, please contact: Mr A.J. Turnbull, Executive Director UICC, 3 rue Conseil Général, 1205 Geneva - Switzerland  
Tel.: (+41 22 809 18 11) - Fax: (+41 22 809 18 10)  
E-mail: info@uicc.org - URL: <http://www.uicc.ch>

## MAIO

### **2nd World Conference for Cancer Organizations**

19 a 23 de maio de 1999  
Lee DeSandre, American Cancer Society, Atlanta, GA, USA  
Fax: + 1 404 728 0133  
e-mail: Idesandr@cancer.org

## JUNHO

### **7th International Conference on Malignant Lymphoma**

02 a 05 de junho de 1999  
F. Cavalli, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland  
Fax: + 41 91 820 90 44  
e-mail: lymphcon@dial.eunet.ch

### **2nd International Consultation on Prostate Cancer and Impotence**

26 a 02 de julho de 1999  
S. Khoury, Clinique Urologique, Hôpital de la Pitié - Paris, France  
Fax: +33 1 42 17 71 22  
e-mail: sprkhour@pratique.fr

## AGOSTO

### **9th World Congress on Pain**

22 a 27 de agosto de 1999  
IASP Secr., Seattle, WA, USA  
Fax: + 1 206 547 1703  
e-mail: IASP @ locke.hs.washington.edu

## SETEMBRO

### **ECCO 10 - The European Cancer Conference**

12 a 16 de setembro de 1999  
FECS Conf. Unit, Brussels, Belgium  
Fax: + 32 2 775 02 00  
e-mail: ECCO10@fecs.be

### **31st Meeting of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and Meeting of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology (ASPHO)**

14 a 18 de setembro de 1999  
Imedx, DG's Hertogenbosch  
Netherlands  
Fax: + 39 75 641 4766

### **23rd National Congress of Società Italiana di Chirurgia Oncologica**

16 a 18 de setembro de 1999  
L. Moggi, Policlinico  
Monteluce, Perugia, Italy  
Fax: + 39 75 572 2097

### **XIII Congresos Integrados Latinoamericanos de Cancerología (CILAG)**

20 a 24 de setembro de 1999  
J.J. Marinello, Cuban  
Oncology Society, Havana, Cuba  
e-mail: inor@informed.sld.cu



## NOVEMBRO

### **26th Annual Scientific Meeting Clinical Oncological Society of Australia**

24 a 26 de novembro de 1999  
Clinical Onc. Soc. of Australia  
Sydney, Australia  
Fax: + 61 2 935 645 58

### **UICC Conference on Cancer Control Issues in the Year 2000**

08 a 09 de setembro de 2000  
Dr. G. P. Murphy, Cancer  
Hosp., Pacific Northwest  
Cancer Foundation  
Seattle, WA, USA

---

## 2000

---

## SETEMBRO

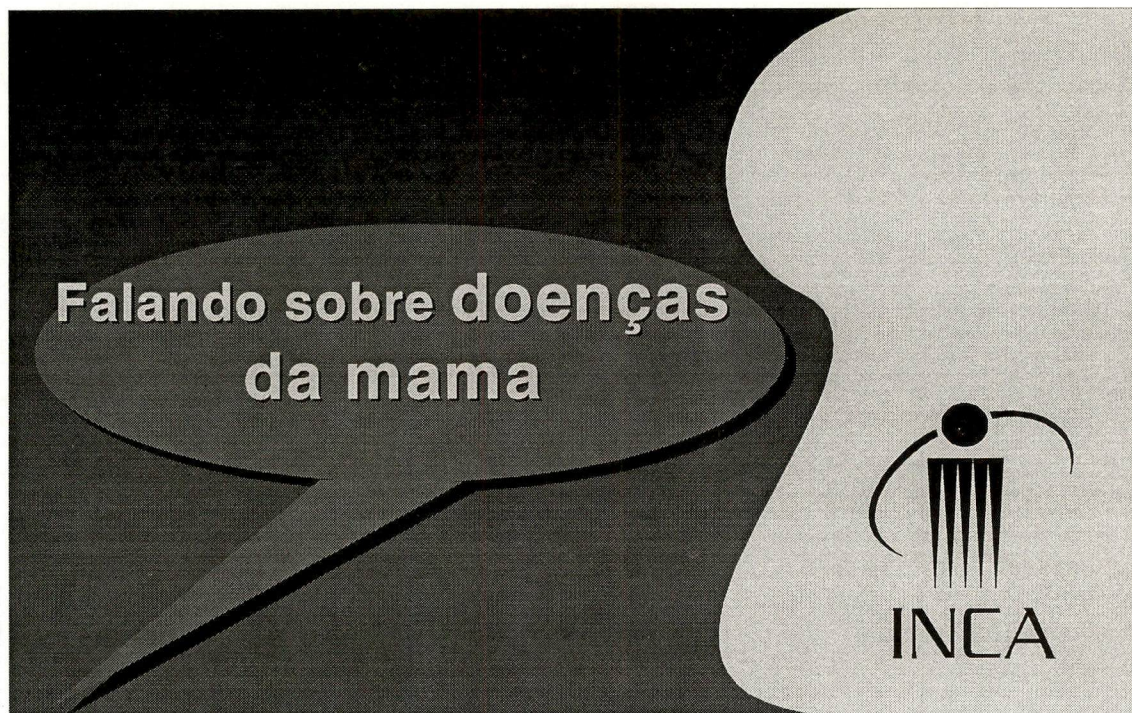
### **UICC Interim Council Meeting**

05 a 07 de setembro de 2000  
International Union Against  
Cancer (UICC), Geneva, Switzerland  
Fax: + 41 22 809 18 10  
e-mail: direction@uicc.ch

## DEZEMBRO

### **15th Asia Pacific Cancer Congress**

05 a 08 de dezembro de 2000  
15th APCC Secretariat, Cancer Inst.,  
(W/A), Madras, India  
Fax: + 91 44 491 2085



***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 134BL. A - 9º andar

CEP 20081-310 Centro

Tel.:55(021)263-8565 Fax.55(021)263-8297

e-mail:evinca@omega.lncc.br



## 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: .....

Endereço: .....

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

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

Desejo receber separata dos artigos assinalados:

- |              |                                |                                |                                |                                |                                |                                |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Trabalhos nº | <input type="checkbox"/> 19/01 | <input type="checkbox"/> 19/02 | <input type="checkbox"/> 19/03 | <input type="checkbox"/> 19/04 | <input type="checkbox"/> 19/05 | <input type="checkbox"/> 19/06 |
|              | <input type="checkbox"/> 19/07 | <input type="checkbox"/> 19/08 | <input type="checkbox"/> 19/09 | <input type="checkbox"/> 19/10 | <input type="checkbox"/> 19/11 | <input type="checkbox"/> 19/12 |
|              | <input type="checkbox"/> 19/13 | <input type="checkbox"/> 19/14 | <input type="checkbox"/> 19/15 | <input type="checkbox"/> 19/16 | <input type="checkbox"/> 19/17 | <input type="checkbox"/> 19/18 |
|              | <input type="checkbox"/> 19/19 | <input type="checkbox"/> 19/20 | <input type="checkbox"/> 19/21 | <input type="checkbox"/> 19/22 | <input type="checkbox"/> 19/23 | <input type="checkbox"/> 19/24 |
|              | <input type="checkbox"/> 19/25 | <input type="checkbox"/> 19/26 | <input type="checkbox"/> 19/27 | <input type="checkbox"/> 19/28 | <input type="checkbox"/> 19/29 | <input type="checkbox"/> 19/30 |
|              | <input type="checkbox"/> 19/31 | <input type="checkbox"/> 19/32 | <input type="checkbox"/> 19/33 | <input type="checkbox"/> 19/34 | <input type="checkbox"/> 19/35 | <input type="checkbox"/> 19/36 |
|              | <input type="checkbox"/> 19/37 |                                |                                |                                |                                |                                |

---

---

# TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CANCEROLOGIA

---

---

**Sociedade Brasileira de Cancerologia**  
**Associação Médica Brasileira**  
**Conselho Federal de Medicina**

Convênios:

Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica  
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Data e Local do Exame:

Dia 28 de novembro de 1998

Belo Horizonte – MG

Data Limite para inscrições: 04/11/98

## INSCRIÇÕES/INFORMAÇÕES

*SBC – Secretaria Executiva*

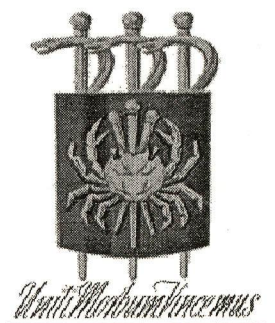
*Rua Pará, 197 – Pituba*

*41927-000 – Salvador – Bahia*

*Tel.: (071) 240-4868*

*Fax (071) 248-9134*

*E-mail: [socancer@lognet.com.br](mailto:socancer@lognet.com.br)*





## **Marijuana use and oral cancer: a review**

N.A. Firth

School of Dental Science, University of Melbourne, 711 Elizabeth Street, Melbourne, Victoria 3000, Australia.

### **Introduction**

Squamous cell carcinoma of the oral mucosa is a major public health problem. In Western countries there has been an alarming rise in the incidence of this cancer in a number of developed countries, particularly in young men during the last two decades [1-5]. In addition, the mortality rate remains high and morbidity is severe. Aetiological factors, including smoking or chewing tobacco, betel/areca nut and lime combinations and alcohol consumption are well known and the use of oral snuff (mostly tobacco), has been recognised as an aetiological factor, particularly among younger patients [3, 4, 6, 7]. The manufacture/importation and use of smokeless tobacco has been banned in some countries, e.g. Australia.

The relationship between marijuana smoking and the development of oral cancer has received little attention in both clinical and epidemiological studies. In countries where the use of marijuana remains illegal, patients may be reluctant to divulge information regarding the recreational use of marijuana and clinicians may avoid questioning the patient about it. In any case, data concerning the quantity of marijuana smoked is difficult to establish. In countries where the cost of marijuana is high, a lesser relative concentration of marijuana to tobacco in cigarettes may be found compared to countries where the cost of marijuana is relatively low.

### **Marijuana**

Marijuana is derived from the macerated flowers of *Cannabis sativa* and contains the intoxicating material D9 tetrahydrocannabinol (THC) which constitutes 1-6% m/v of the total weight of this part of the plant. In addition, more than 60 other cannabinoids have been identified in cannabis. Cannabis material may be smoked recreationally in three forms. It may be smoked as marijuana in a similar way to tobacco when a cigarette contains 1-5% m/v THC; it may be smoked in a pipe as dried resin (hashish) with a concentration of 6-10% m/v THC or it may be taken as hash oil (an extract of the flowers of the female plant), which contains 30-60% m/v THC [8].

Under the influence of heat, aromatisation of the cannabinoids occurs. Polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo[a]-pyrene, phenols, phytosterols, acids and terpenes are detectable in marijuana smoke [8]. Nitrosamines are present in similar levels to that in tobacco smoke [8].

**Emergent/urgent therapeutic irradiation in pediatric oncology: patterns of presentation, treatment, and outcome**

Helaine Bertsch, MD<sup>1</sup>, Shari Rudoler, MD<sup>2</sup>, Michael N. Needle, MD<sup>3</sup>, Patricia Malloy, MD<sup>3</sup>, Leslie Sutton, MD<sup>4</sup>, Jean Belasco, MD<sup>3</sup>, Anna Meadows, MD<sup>3</sup>, and Joel Goldwein, MD<sup>1\*</sup>

*Purpose.* We reviewed all pediatric cases referred for emergent/urgent therapy (requiring treatment within 48 hours) to identify frequency, patterns of presentation, and efficacy of therapy. We defined five categories of emergent/urgent therapy based on irradiated site and/or signs: Group I, spinal cord compression; Group II, respiratory compromise; Group III, infradiaphragmatic distress; Group IV, intracranial signs; Group V, pain.

*Materials and methods.* From 2/1/88-3/1/94, 104 children with 115 problems were referred by specialists at the Children's Hospital of Philadelphia. Diagnosis, nature of the emergency, and response were examined. Responses were categorized as complete resolution, improvement or stabilization, and progression.

*Results.* The 104 children represented 12% of referrals during the study period. The most common tumors were CNS PNET and gliomas (20%); and neuroblastoma (20%). Forty-five problems occurred with newly diagnosed tumors and 70 after progression. Ninety-one episodes were managed with radiation therapy and 24 with other modalities.

Patients with spinal cord/cauda equina (n = 33) compression improved (55%) or stabilized (30%). Patients with respiratory compromise from thoracic (n = 14) or abdominal (n = 5) disease had a response rate of 72%. Eight patients in group III had a 66% response. In Group IV (n = 16), 63% had complete responses and 19% had stabilization. Group V (n = 15) patients had a complete or partial response of 93%.

*Conclusion.* Approximately 10% of children referred for radiation therapy required emergent/urgent treatment. Eighty percent of patients achieved stabilization or showed improvement in signs and symptoms, indicating that radiotherapy is a valuable and reliable component of multimodal care in such situations. Med. Pediatr. Oncol., 30: 101-105, 1998.

**Key words:** oncologic emergency; pediatric oncology; radiation therapy; superior vena cava syndrome; superior mediastinal syndrome; spinal cord compression



**Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial**

Alan K. Burnett, Anthony H. Goldstone, Richard M.F. Stevens, Ian M. Hann, John K.H. Rees, Richard G. Gray, Keith Wheatley, for the UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties\*

**Summary**

*Background.* Three strategies are used to prevent relapse in patients with acute myeloid leukaemia in first remission. Most of those with suitable donors are offered allogeneic haemopoietic-stem-cell transplant. Other patients may receive intensive chemotherapy or autologous transplantation; we undertook this randomised prospective trial to assess which is the better option.

*Methods.* After three courses of intensive chemotherapy, bone marrow was harvested from patients (<56 years of age) in remission who lacked an HLA-matched sibling donor. These patients were then randomised to receive, after one more course of chemotherapy, no further treatment (n = 191) or an autologous bone-marrow transplant (BMT) after preparation with cyclophosphamide and total-body irradiation (n = 190). Outcome comparisons were by intention to treat with adjustment for the most important risk factors for relapse.

*Findings.* 381 patients were randomised (38% of those eligible). Of the 190 patients allocated autologous BMT, 126 received it. On intention-to-treat analysis the number of relapses was substantially lower in the autologous BMT group than in the group assigned no further treatment (64/190 [37%] vs 101/191 [58%], p = 0.0007), resulting in superior disease-free survival at 7 years (53 vs 40%; p = 0.04). These benefits were observed in all risk groups and age-groups. There were more deaths in remission in the autologous BMT group than in the no further treatment group (22 [12%] vs 7 [4%], p = 0.008). In children (< 15 years) and patients with good-risk disease, survival from relapse in the no further treatment group was 35% and 38% at 2 years. There was an overall survival advantage in the autologous BMT group at 7 years (57 vs 45%, p = 0.2).

*Interpretation.* The addition of autologous BMT to four courses of intensive chemotherapy substantially reduces the risk of relapse in all risk groups, leading to improvement in long-term survival. The good chance of salvage for children or patients with good-risk disease who relapse from chemotherapy, and the mortality, morbidity, late effects, and expense of autologous BMT, suggest that delay of autograft until second remission in these two groups may be appropriate.

**Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial**

N. Cascinelli, A. Morabito, M. Santinami, R.M. MacKie, F. Belli, on behalf of the WHO Melanoma Programme

**Summary**

*Background.* The use of elective regional node dissection in patients with cutaneous melanoma without any clinical evidence of metastatic spread is still debated. Our aim was to evaluate the efficacy of immediate node dissection in patients with melanoma of the trunk and without clinical evidence of regional node and distant metastases.

*Methods.* An international multicentre randomised trial was carried out by the WHO Melanoma Programme from 1982 to 1989. The trial included only patients with a trunk melanoma 1.5 mm or more in thickness. After wide excision of primary melanoma, patients were randomised to either immediate regional node dissection or a regional node dissection delayed until appearance of regional-node metastases.

*Findings.* Of the 252 patients entered, 240 (95%) were eligible and evaluable for analysis. 122 of these were randomised to immediate node dissection. 5-year survival observed in patients who had delayed node dissection was 51.3% (95% CI 41.7-60.1) compared with 61.7% (52.0-70.1) of patients who had immediate node dissection ( $p=0.09$ ). 5-year survival rate in patients with occult regional node metastases was 48.2% (28.0-65.8) and 26.6% (13.4-41.8,  $p=0.04$ ) in patients in whom the regional node dissection was delayed until the time of appearance of regional node metastases. Multivariate analysis showed that routine use of immediate node dissection had no impact on survival (hazard ratio 0.72, 95% CI 0.5-1.02), whilst the status of regional nodes affected survival significantly ( $p=0.007$ ). The patients with regional nodes that became clinically and histologically positive during follow-up had the poorest prognosis.

*Interpretation.* Node dissection offers increased survival in patients with node metastases only. Sentinel node biopsy may become a tool to identify patients with occult node metastases, who could then undergo node dissection.



**Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature**

Johan F. Vansteenkiste<sup>a\*</sup>, Paul R. De Leyn<sup>b</sup>, Georges J. Deneffe<sup>b</sup>, Tony E. Lerut<sup>b</sup>, Maurits G. Demedts<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pulmonology (Respiratory Tumour Unit), University Hospital Gasthuisberg, Catholic University, B-3000 Leuven, Belgium

<sup>b</sup>Department of Thoracic Surgery, University Hospital Gasthuisberg, Catholic University Leuven, Leuven, Belgium

Received 20 May 1997; received in revised form 15 September 1997; accepted 24 September 1997

**Abstract**

There remains controversy on the prognostic value of several common clinical factors in NSCLC patients with resected N2-disease. The aim of this paper is to give a comprehensive overview of the available data on this issue. Literature data on surgically treated N2-NSCLC-patients from 1980 - 1995, peer reviewed and listed in Index Medicus, were analysed. Reported and calculated or estimated survival data were indexed. Eighteen series were selected: in 12 of them, direct comparisons between survival curves of subgroups are reported; six contained sufficient data to make comparisons of survivors at 5 years; three of them also made a multivariate Cox model. The analysis of prognostic factors in a single study was often hampered by the limited number of patients. Nonetheless, it could be concluded that patients with a clinical N0- or N1-status (so-called unforeseen N2) do better. There was no clear difference between patients undergoing lobectomy or pneumonectomy. There was strong evidence that N2-patients with a less advanced primary tumour (T-stage) have a better prognosis, and this is the case for all operable T-stages (T1 versus T2, T1 versus T3, T2 versus T3). Squamous cell type was a favourable prognostic factor, as was the presence of only one metastatic mediastinal lymph node station or absence of metastases to the subcarinal nodes. There was some evidence that the presence of extracapsular spread in metastatic MLN is an unfavourable finding. Stratification for these prognostic factors could help in the planning of future trials on combined modality treatment in N2-NSCLC.

**Key words:** carcinoma, non-small cell lung; lymphatic metastasis; neoplasms, mediastinum; lung neoplasms, staging; prognostic factors; N2-disease

**Comparative analysis of histology, DNA content, p53 and Ki-ras mutations in colectomy specimens with long-standing ulcerative colitis**

Karlheinz Holzmann<sup>1\*</sup>, Bodo Klump<sup>1</sup>, Franz Borchard<sup>2</sup>, Chih-Jen Hsieh<sup>1</sup>, Alexander Kühn<sup>1</sup>, Vera Gaco<sup>1</sup>, Michael Gregor<sup>1</sup> and Rainer Porschen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, University of Tübingen, Tübingen, Germany

<sup>2</sup>Department of Pathology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Neoplastic progression in patients with chronic ulcerative colitis is characterized by the development of epithelial dysplasia, which is accompanied by genetic alterations. This study determined the time of onset of *p53* and *Ki-ras* mutations as well as DNA aneuploidy during histological progression towards carcinoma. In all, 278 samples of 7 colectomy specimens were analyzed by flow cytometry, histology and single-strand conformation polymorphism analysis. Of the samples, 22% (61/278) were dysplastic and 43% (122/278) aneuploid, while 25% (71/278) showed *p53* and 4% (11/278) *Ki-ras* mutations. The correlation between aneuploid status and *p53* mutations varied among the patients. A strong correlation was noticed between histological progression from low-grade dysplasia to carcinoma and *p53* mutations as well as DNA aneuploidy. *Ki-ras* mutations were found in 40% (2/5) of the carcinomatous samples. The correlation between *p53* mutations and the histological status of the samples suggest the involvement of this genetic event in the development of colon cancer in patients with ulcerative colitis. In contrast to *Ki-ras* mutations, the appearance of *p53* mutations is an early event. Therefore *p53* analysis might be helpful in the classification of indefinite dysplasia and in the identification of patients at risk for cancer development. Further studies are necessary to detect the additional genetic alterations preceding the development of DN aneuploidy.

**Activity of high-dose cyclophosphamide in the treatment of childhood malignant gliomas**

Geoffrey B. McCowage, MB, BS, FRACP<sup>2</sup>, Henry S. Friedman, MD<sup>2,5</sup>, Albert Moghrabi, MD<sup>1</sup>, Tracy Kerby, CRA<sup>2</sup>, Lee Ferrell, CRA<sup>2</sup>, Elizabeth Stewart, RN, MSN<sup>2</sup>, Margaret Duncan-Brown, RN, MSN<sup>2</sup>, Herbert E. Fuchs, MD, PhD<sup>3</sup>, Robert Tien, MD<sup>4</sup>, Roger E. McLendon, MD<sup>5</sup>, Lisa Meier, PA-C<sup>2</sup>, Joanne Kurtzberg, MD<sup>2</sup>, David Ashley, MB, BS, FRACP<sup>2</sup>, O. Michael Colvin, MD<sup>6</sup>, and Darryl C. Longee, MD<sup>2\*</sup>

Seventeen patients less than or equal to 20 years of age with newly diagnosed (n = 10) or recurrent (n = 7) malignant gliomas (anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme) were treated with cyclophosphamide in association with hematopoietic cytokines (GM-CSF or G-CSF). Cyclophosphamide was given at a dose of 2 g/m<sup>2</sup> daily for 2 days at 4-week intervals. Toxicity consisted of grade IV neutropenia and thrombocytopenia in 95% and 48% of cycles, respectively. There were no cyclophosphamide-related cardiac, pulmonary, or urothelial toxicities observed. Four of 10 patients with newly diagnosed disease demonstrated responses (three complete and one partial responses; one CR was only of 2 months duration). None of the seven patients with recurrent tumors demonstrated a response. We conclude that high-dose cyclophosphamide warrants further evaluation in children with newly diagnosed malignant glioma. Med. Pediatr. Oncol.30: 75-80, 1998.

**Key words:** cyclophosphamide; childhood brain tumor; anaplastic astrocytoma; glioblastoma multiforme



**Evaluation of follow-up investigations in osteosarcoma patients: suggestions for an effective follow-up program**

D. Körholz<sup>1</sup>, J. Verheyen<sup>1</sup>, H.F. Kemperdick<sup>2</sup>, and U. Göbel<sup>1\*</sup>

*Background and procedure.* Follow-up programs for cancer patients aim at improving the overall prognosis by early detection of relapse. In this study, follow-up data from 72 osteosarcoma patients were received in order to determine the value of clinical examination (CE), lung CT-scan (CTL), chest X-ray (CXR), local X-ray (LXR), and bone scintigraphy (BS) in the detection of tumor recurrence.

*Procedure.* Twenty-eight of 72 osteosarcoma patients presented with a total of 61 relapse sites. A continuous remission after relapse treatment could be achieved in 2/16 patients with first lung metastases, in 2/6 patients with local relapse, and in 3/19 patients with more than one lung metastasis. More than 90% of all relapses occurred within 3 years off primary therapy, respectively, within 3 years after detection of relapse. Local relapse and lung metastases were primarily diagnosed by CXR, CTL and CE. BS was the most important investigation to detect distant metastases. No relapse was found by routine X-ray of the primary tumor site.

*Conclusions.* To improve efficacy of follow-up programs and to reduce radiation load of nonrelapsed patients, the prognosis of patients with lung metastases or local recurrences and the time of high risk for a relapse should be taken into consideration. Since the number of patients who benefit from relapse therapy is still low, it remains to be shown whether an increased frequency of lung CT-scans or MRIs of the primary tumor site will improve early detection of relapse; and if so, whether that will enhance the chance for successful relapse treatment.

CXR, CTL and CE should be performed routinely for at least 3 years after completion of therapy or relapse diagnosis. In contrast, BS and LXR appear not to be useful as routine investigations. *Med Pediatr Oncol*, 30: 52-58, 1998.

**Key words:** osteosarcoma; follow-up; relapse; prognosis

**Favorable outcome after 1-year treatment of childhood T-cell lymphoma/T-cell acute lymphoblastic leukemia**

Henk van den Berg, MD, PhD<sup>1\*</sup>, József Zsiros, MD<sup>1</sup>, Anita Veneberg, MB<sup>1</sup>, Nardi J. Schutten, MB<sup>1</sup>, Wilma Kroes, MSc<sup>2</sup>, Rosalyn M. Slater, PhD<sup>2</sup>, and Henk Behrendt, MD, PhD<sup>1</sup>

*Background.* For T-malignancies in children a poor prognosis is reported. In these malignancies a combination of lymphoma and leukemia is commonly seen at presentation and most patients are treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL). These protocols are often designed for the majority of ALL cases, i.e., progenitor-B-ALL. In pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma without bone marrow infiltration various protocols have been used. The most frequently reported regimens show variable survival rates between 40 and 75%.

*Patients and methods.* From 1989 we have treated 32 consecutive patients with T-cell malignancies, irrespective of localization, with a protocol consisting of a 4-agent induction treatment followed by high doses of methotrexate, and cytosine-arabioside and intensified bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristin, prednisone (BACOP) courses. Treatment duration for each patient was 1 year. Twenty-one of the 32 patients had stage IV disease. Follow-up ranged from 1.6 to 7.6 years (median 4.2 years).

*Results.* Overall event-free survival (EFS) was 72%, while in those with stage IV disease it was 67%. No therapy-related deaths occurred. Neither stage, initial leukocyte value, mediastinal involvement, bone marrow involvement, nor the presence of CD1, CD3, CD4, CD8, or CD10 epitopes was prognostically significant. Evaluation of toxicity revealed a minimal decrease of carbon monoxide diffusion and cardiac shortening fraction.

*Conclusion.* A relatively short but intensive chemotherapy can be used in T-cell malignancies. The EFS is satisfying, but larger studies are needed. Med Pediat Oncol, 30: 46-51, 1998.

**Key words:** T-cell; leukemia; lymphoma; chemotherapy; pulmonary function; cardiac function



### **High-dose rate intraoperative radiation therapy for pediatric solid tumors**

Thomas E. Merchant\*, Michael J. Zelefsky, John M. Sheldon, Michael B. LaQuaglia, and Louis B. Harrison

*Background.* Sixteen pediatric patients with solid tumors received treatment on a protocol designed to test the feasibility and safety of high-dose rate intraoperative radiation therapy (IOHDR) via a remote afterloader.

*Patients and methods.* Patients with Ewing's sarcoma (n = 5), rhabdomyosarcoma (n = 3), synovial cell sarcoma (n = 2), Wilms tumor (n = 2), osteosarcoma, immature teratoma, desmoplastic small round cell tumor, and inflammatory fibrosclerosis were included. IOHDR was used in the initial management of nine patients and at the time of recurrence in seven. Indications for treatment included gross residual disease in 5 and suspected microscopic disease in 11. The general sites treated were the abdomen (n = 3), chest-wall/thoracic cavity (n = 7), and pelvis (n = 6). All of the patients received multiagent chemotherapy prior to the IOHDR procedure, and 5 had been previously treated with external beam radiation therapy. Separate from the procedure during which IORT was performed, 9 patients underwent an attempt at resection at the time of their initial presentation. A dose of 1200 cGy was prescribed to a depth of 0.5 cm from the surface of a multichannel tissue-equivalent applicator. Complications ascribed to IOHDR included an abscess, delayed wound healing, and cytopenia. Four patients received supplemental external beam radiation therapy to the IOHDR site. At the time of IOHDR, 3 patients had disseminated disease within the pleural cavity and one had pulmonary metastases.

*Results.* With a median follow-up of 18 months, the actuarial rates of local control, metastasis-free, and overall survival at 2 years were 61%, 51%, and 54%, respectively. The patterns of failure were local (n = 1), distant (n = 1), and local + distant (n = 1). Two patients are alive with active disease. Nine are alive with no evidence of disease and the remaining 5 are dead from disease (n = 2), other causes (n = 1), or treatment (n = 2).

*Conclusions.* The potential to improve local control with high doses of radiation should be balanced against the risk of late effects. The ability to confine the dose of radiation to the primary site and decrease the dose to normal tissues makes IOHDR an important adjunct to external beam radiation therapy. IOHDR can be a safe and integral component in the management of pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol*, 30: 34-39, 1998.

**Key words:** brachytherapy; pediatric tumors; radiation therapy; sarcoma; Ewing sarcoma

**Raltitrexed (Tomudex): an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity**

C-H Köhne<sup>1</sup>, P. Thuss-Patience<sup>1</sup>, M. Friedrich<sup>2</sup>, P.T. Daniel<sup>1</sup>, A. Kretzschmar<sup>1</sup>, T. Benter<sup>1</sup>, B. Bauer<sup>1</sup>, R. Dietz<sup>2</sup> and B. Dörken<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology/Oncology and Tumor Immunology Robert-Rössle-Klinik and the <sup>2</sup>Franz Volhard Klinik, Department of Clinical and Molecular Cardiology, Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät Charite der Humboldt-Universität zu Berlin, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin, Germany

**Summary**

Two patients with proven 5-fluorouracil (5-FU)-associated cardiotoxicity were treated with the specific thymidylate synthase inhibitor raltitrexed safely, without evidence of cardiotoxicity. Raltitrexed might be an alternative for patients with advanced colorectal cancer and 5-FU-associated cardiotoxicity. 5-FU cardiotoxicity is not due to the antineoplastic mechanisms via thymidilate synthase.

**Key words:** 5-fluorouracil; cardiotoxicity; raltitrexed; colorectal neoplasms

5-Fluorouracil (5-FU)-associated cardiotoxicity was recognized 18 years after its first clinical use, after symptoms of chest pain typical of angina pectoris, in patients treated with 5-FU (Dent and McColl, 1965). Estimates of its incidence have been given with a range of 1.6% in larger series (Labianca et al., 1982) and up to 10% in smaller cohorts (Collins and Weiden, 1987). 5-FU should be discontinued in the case of cardiotoxicity to avoid the development of serious or fatal cardiac damage (Anand, 1994). However, the arsenal of effective antineoplastic compounds for the treatment of colorectal cancer is limited, and the identification of a drug that may be safely given to patients with cardiac toxicity after 5-Fu administration is important. Here, we report the successful administration of raltitrexed (Zeneca, Macclesfield, Cheshire, UK), a new specific thymidylate synthase inhibitor, in two patients with 5-FU-induced cardiotoxicity.



***Childhood cancer and paternal employment in agriculture: the role of pesticides***

N.T. Fear<sup>1</sup>, E. Roman<sup>2</sup>, G. Reeves<sup>1</sup> and B. Pannett<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cancer Epidemiology Unit, Imperial Cancer Research Fund, Gibson Building, Radcliffe Infirmary, Woodstock Road, Oxford, OX2 6HE; <sup>2</sup>Leukaemia Research Fund, Centre for Clinical Epidemiology, University of Leeds, Leeds, LS2 9JT; <sup>3</sup>Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, SO 16 6YD, UK

**Summary**

Previous studies have suggested that the offspring of men potentially exposed to pesticides at work may be at increased risk of kidney cancer (Wilms' tumour), brain tumours, Ewing's bone sarcoma and acute leukaemia. This paper examines the association between potential occupational exposure of fathers to pesticides and offspring's death from cancer in a large national database. Records for 167 703 childhood deaths occurring during 1959-63, 1970-78 and 1979-90 in England and Wales have been analysed. Among the offspring of men with potential occupational exposure to pesticides there were 5270 deaths, of which 449 were due to cancer. Associations were assessed using proportional mortality ratios (PMRs), with adjustment for age, year of death and paternal social class. Of the childhood cancers previously linked with potential paternal occupational exposure to pesticides, the only statistically significant excess was for kidney cancer (PMR = 1.59, 95% CI = 1.18-2.15, based on 42 deaths). Although these results offer some support for the suggestion that paternal occupational exposure to pesticides may be related to the subsequent development of kidney cancer in offspring, other explanations cannot be excluded. In the light of the findings presented here and elsewhere, further, more detailed, research into the nature of this relationship is warranted.

**Key words:** agriculture; childhood; kidney cancer; paternal occupation; pesticide; Wilms' tumour

**The changing landscape of breast cancer clinical research  
ESMO-Award lecture, ECCO-9 Hamburg, 18 September 1997**

M.J. Piccart - Chemotherapy Unit. Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium

**Summary**

Clinical research for breast cancer is moving in three new directions following: 1) a critical analysis of three decades of randomized clinical trials for early disease; 2) increasing awareness of this lethal disease among women, generating women's associations which are pressing for improved breast cancer education, screening and treatment; 3) an exponential growth in our understanding of breast cancer molecular biology, leading to a number of innovative therapies with new targets in the cancer cell or its environment.

It is the remarkable work of the Oxford Group which has finally vindicated the use of our three main weapons against breast cancer micro-metastases, namely tamoxifen, chemotherapy and ovarian ablation. There is now consensus that clinical research in the adjuvant setting may gain speed and efficiency through intergroup collaboration. Such an 'Intergroup' has been recently created in Europe and will collaborate with the American - Canadian Intergroup.

Women's associations have only recently stepped forward to demand better care, and more effective therapies: they are becoming new partners in identifying critical issues in breast cancer research.

Medical oncologists involved in breast cancer research are facing a new challenge: the optimal integration of traditional breast cancer therapies, namely endocrine treatments and chemotherapy, and entirely new strategies targeting signal transduction, apoptosis or angiogenesis.

In view of the above, there is no doubt that we are entering a new and exciting era in breast cancer clinical research.

**Key words:** breast cancer; clinical research; molecular biology



**Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs**

John S. Reif, Christa Bruns, and Kimberly S. Lower

A case-control study of nasal cancer in pet dogs was conducted to test the hypothesis that exposure to environmental tobacco smoke increases risk. Cases ( $n = 103$ ) were selected from a teaching hospital during 1986-1990. Controls ( $n = 378$ ) with other forms of cancer were selected from the same study base. Exposure to environmental tobacco smoke was evaluated by determining the number of smokers in the household, the packs of cigarettes smoked per day at home by each smoker, the number of years that each person smoked during the dog's lifetime, and the proportion of time spent indoors by the dog. The crude odds ratio for exposure to environmental tobacco smoke was 1.1 (95% confidence interval (CI) 0.7-1.8) and was unchanged after adjustment for confounders. Skull shape was found to exert a pronounced modifying effect; among dolichocephalic (long-nosed) dogs, the odds ratio for a smoker in the house was 2.0 (95% CI 1.0-4.1). A monotonic increase in the odds ratios across strata of total packs smoked and total indoor exposure to environmental tobacco smoke was found in this group of dogs, with risks of approximately 2.5 for the highest stratum. Conversely, all odds ratios for exposure to environmental tobacco smoke among short- and medium-length-nosed dogs were approximately 0.5. The data support an association between environmental tobacco smoke and canine nasal cancer.

**Key words:** carcinoma; case-control studies; dogs; epidemiology; nasal cavity; nose neoplasms; tobacco smoke pollution

**Polycythemia vera - Chance, death, and mutability**

Robert Schwartz, MD

In the course of a day, the bone marrow of an adult produces over  $10^{11}$  cells - mainly erythrocytes, but also granulocytes, monocytes, lymphocytes, and platelets. This enormous output originates from progenitors with the potential to become any kind of blood cell. To begin its passage to a particular lineage, the multipotent precursor must enter a forked pathway and take the branch that leads to committed stem cells. These bipotent or unipotent cells will develop into lineage-specific colony-forming units, the immediate precursors of mature blood cells. It is unclear how a particular multipotent progenitor becomes a red cell rather than a lymphocyte, but chance and necessity both have their roles. Of the random events that nudge the progenitor cell in one direction or another, we are ignorant. By contrast, we know much about the network of growth factors, interleukins, adhesion molecules, and stromal cells that controls hematopoiesis in the bone marrow.

Primitive hematopoietic precursors express multiple genes that are distinctive for particular lineages<sup>1</sup>. They contain messenger RNAs for the  $\beta$  chain of hemoglobin and myeloperoxidase, exhibit lymphoid and myeloid surface markers, and have diverse growth-factor receptors. There is persuasive evidence that these multipotent progenitor cells differentiate mainly by inhibiting genes, rather than by activating them - they become committed to a particular lineage by suppressing all genes except those needed by that lineage<sup>1</sup>.

### **Childhood cancer etiology: recent reports**

Julie A. Ross, PhD\*, and Stella Davies, MD, PhD

#### **Cars and childhood leukemia: isolating circumstances**

Alexander et al. recently reported the results of an ecologic study examining the relationship between car ownership and childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in England and Wales [Paediatric and Perinatal Epidemiology 10: 411-417, 1996]. The analysis included 438 children under the age of 14 diagnosed with ALL between 1984-1989. The data obtained for the 3,270 electoral wards included in this analysis were: proportion of households without a car, a measure of isolation from the nearest 'built up' area, and an indicator of socioeconomic status. Overall, no relationship was found between car ownership and childhood ALL. However, after adjustment for car ownership, there was a statistically significant association between increased isolation and increased rates of childhood ALL.

#### **Comment**

A previously analysis of this same data set found a statistically significant relationship between geographic isolation and childhood ALL [Alexander et al., Lancet 336: 1461-1465, 1990]. In that analysis, they suggested that the increased rates of childhood ALL in isolated wards were due to different patterns of exposure to infectious agents for children living in these areas. In the current study, they explored an alternative explanation for the original finding, namely that increased exposure to benzene in gasoline fumes led to the increased rates in the isolated areas. In other words, the authors took the refutational or Popperian approach to exploring their hypothesis. Advocates of this school of thought believe that science will advance more rapidly if researchers actively explore alternative hypotheses rather than replicating previous findings. Although this ecologic analysis has some weaknesses, it is a breath of fresh air due to the ingenuity of its approach.

### **Role of staging bone marrow examination in children with Hodgkin disease**

Donald H. Mahoney, Jr., MD\*, L.C. Schreuders, MS, Mary V. Gresik, MD, and Kenneth L. McClain, MD, PhD

*Purpose.* To determine the value of bone marrow trephine biopsy as part of the clinical staging for children presenting with Hodgkin disease.

*Patients and methods.* A retrospective study of pre-treatment bone marrow examinations was undertaken to examine the value of bone marrow staging in children with Hodgkin disease. The records of 122 children, diagnosed with Hodgkin disease at Texas Children's Hospital between February 1960 and July 1996, were reviewed. Age, sex, complete blood counts (CBC), pathology, and clinical and pathological staging results were tabulated.

*Results.* Information was complete for analysis in 110 patients. Bone marrow trephine biopsies identified Hodgkin disease in 2/110 patients (1.8%). The patients with bone marrow disease had clinical stage IIIB disease pre-biopsy. Positive bone marrow biopsy results did not effect a change in therapy, and the small number of positive cases do not allow any prediction as to prognosis.

*Conclusion.* There is no role for bone marrow trephine examination in children with clinical stage I-III A Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol*, 30: 175-177, 1998.

**Key words:** bone marrow trephine biopsy; Hodgkin disease; staging



**Guidelines for a therapeutic alliance between families and staff: a report of the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology**

Giuseppe Masera, MD<sup>1\*</sup>, John J. Spinetta, PhD<sup>2</sup>, Momcilo Jankovic, MD<sup>1</sup>, Arthur R. Ablin, MD<sup>3</sup>, Ilana Buchwall, RN<sup>7</sup>, Jeanette Van Dongen-Melman, PhD<sup>9</sup>, Tim Eden, MD<sup>10</sup>, Claudia Epelman, PhD<sup>11</sup>, Daniel M. Green, MD<sup>5</sup>, Helen V. Kosmidis, MD<sup>13</sup>, Segal Yoheved, RN<sup>8</sup>, Antonio Gentil Martins, MD<sup>14</sup>, Wolfgang Mor, MD<sup>15</sup>, Daniel Oppenheim, MD, PhD<sup>17</sup>, Antonio Sergio Petrilli, MD<sup>12</sup>, Dezso Schuler, MD<sup>16</sup>, Reinhard Topf, PhD<sup>15</sup>, Jordan R. Wilbur, MD<sup>4</sup>, and Mark A. Chesler, PhD<sup>6</sup>

This, the fifth official document of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology, develops another important topic: the Therapeutic Alliance between families and staff. This is addressed to the Pediatric Oncology Community as Guidelines that could be followed. Every parent, medical staff member, and psychosocial professional involved in the care of the child should be responsible for cooperating in the child's best interest. Everyone must work together toward the common goal of curing the cancer and minimizing its medical and psychosocial side-effects. *Med Pediatr Oncol*, 30: 183-186, 1998.

**Key words:** therapeutic alliance; cooperation; childhood cancer; psychosocial issues

**Childhood cancer etiology: recent reports**

Stella M. Davies, MD, PhD, and Julie A. Ross, PhD

**Chernobyl: the fallout continues**

Previous reports have failed to document an increase in childhood leukemia following the Chernobyl accident. However, different forms of childhood leukemia may have different etiologies, and radiation may play different roles in each. Outside the former Soviet Union, contamination resulting from the Chernobyl accident has been highest in Greece and Austria, and also the Scandinavian countries. In a study performed in Greece, Petridou and colleagues [*Nature*, 382: 352-353, 1996] have examined the incidence of leukemia in children exposed to the Chernobyl accident while in utero. All childhood leukemia cases diagnosed throughout Greece since 1980 have been recorded by a national network of childhood oncologists and the available data include gender, date of birth, date of diagnosis, type of leukemia, and maternal residence. Exposure of the Greek population to Chernobyl ionizing radiation started soon after the accident and was detectable for about 1 year with average exposure estimated at 2 mSv. Fallout radiation from the Chernobyl accident has been measured in previous analyses in more than 1,000 samples of surface soil from 42 of the 52 administrative districts of Greece (<sup>137</sup>Cs was measured) and these data were used to classify each district as high, mild, or low level exposure. For the purposes of this analysis, children born during the second half of 1986, the first half of 1987, and most of the second half of 1987 were considered to have been exposed to this low dose of irradiation in utero. Children born from 1 January 1980 to 31 December 1985 and those born from 1 January 1988 to 31 December 1990 were considered unexposed. The analysis was based on estimation of age-adjusted leukemia rates, calculated until the end of the fourth year of life. Comparison of the two unexposed cohorts showed no evidence of any difference in the incidence of leukemia. There was also no difference in the incidence of leukemia at ages 12 to 47 months between children exposed and unexposed in utero. However, infants (age less than 12 months at diagnosis of leukemia) exposed in utero had 2.6 times the incidence of leukemia compared to non-exposed infants ( $P = 0.003$ ). Additionally, a dose response was observed; incidence was 32.2 (CI 18.9-39.5) per 10<sup>6</sup> person-years for those born in low radioactivity divisions (1 case), 71.4 (CI 31.2-141.3) for those born in intermediate exposure districts (7 cases), and 116.6 (CI 37.0-281.3) for those born in high activity divisions (4 cases). Irradiation of parents prior to conception had no demonstrable effect on leukemia risk in any of the studied age groups.



**Prognostic value of K-ras mutations, ras oncoprotein, and c-erb B-2 oncoprotein expression in adenocarcinoma of the lung**

John Nemunaitis, M.D., Steven Klemow, Alex Tong, Ph.D., Alice Courtney, Walter Johnston, Ph.D., Michael Mack, M.D., Wayne Taylor, M.D., Max Solano, M.D., Marvin Stone, M.D., John Mallams, M.D., and Gabriele Mues, M.D., Ph.D.

This trial was undertaken to determine the prognostic role of K-ras (p21), c-erb B-2 (p185) protein expression, and the presence or nonpresence of a K-ras gene mutation in patients with adenocarcinoma of the lung.

This was a retrospective study of 103 patients with adeno- or large-cell carcinoma of the lung who had available paraffin-stored tumor material. The relation of several clinical variables to survival was analyzed. Immunohistochemical techniques were used to determine expression of p21 and p185. Polymerase chain reaction (PCR) and sequencing were used to determine K-ras mutation status.

Tumor stage was the only nonmolecular clinical variable predictive of survival ( $p = 0.0001$ ). A combination of K-ras mutation and p185 expression ( $p = 0.0144$ ), ras mutation and strong p21 expression ( $p = 0.0137$ ), and K-ras mutation and the combined expression of p21 and p185 were predictive of poor survival ( $p = 0.0415$ ) in univariate analysis of all patients.

The sole presence of K-ras mutation was predictive of survival. Additionally, when combined with elevated p21 or p185 expression in a subset of patients with 4 or more years of follow-up, negative correlation with survival was observed.

**Key words:** K-ras; non small-cell lung cancer

**5-fluorouracil and leucovorin therapy in patients with hormone refractory prostate cancer**

**An eastern cooperative oncology group phase II study (E1889)**

Jordan D. Berlin, M.D., Kathleen J. Propert, Sc.D., Donald Trump, M.D., George Wilding, M.D., Gary Hudes, M.D., John Glick, M.D., Patrick Burch, M.D., Alan Keller, M.D., and Patrick Loehrer, M.D.

This report is a multi-institutional phase II study designed to obtain the response rate, survival, and toxicity profile for patients having hormone-refractory prostate cancer. Patients who had bidimensionally measurable prostate carcinoma in first or second remission after previous hormonal therapy but no history of chemotherapy were eligible. Patients were treated with leucovorin, 20 mg/m<sup>2</sup> intravenously, followed by 5-fluorouracil (5-FU), 425 mg/m<sup>2</sup> intravenously daily for 5 days, with cycles repeated every 28 days. Of 38 eligible patients, 3 (7.9%) had partial responses to therapy and 20 (52.6%) had stable disease. Median survival was 11.6 months for all 38 patients and median time to progression was 4.4 months. Most of the serious side effects were gastrointestinal or hematologic and overall, 23 of 38 patients (60.5%) experienced at least one grade 3 or 4 treatment-related toxicity of any type, as measured by the National Cancer Institute common toxicity criteria. Five patients (13.2%) withdrew from the study because of adverse reactions from chemotherapy. We conclude that treatment of hormone-refractory prostate cancer patients with 5-FU and leucovorin chemotherapy produced few responses at the cost of significant side effects. Further investigation of this combination is not warranted in this setting.

**Key words:** prostate cancer; chemotherapy; 5-fluorouracil; leucovorin



***A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyrone) in the treatment of moderate to severe cancer pain***  
***A randomized crossover study***

Suayib Yalçın, M.D., Ibrahim H. Güllü, M.D., Gülten Tekuzman, M.D., Cemil Savas, M.D., and Dinçer Firat, M.D.

The efficacy of diflunisal in cancer pain was evaluated and compared with dipyrone. Diflunisal was given at the dosage of 500 mg perorally twice a day, and dipyrone was given at the dosage of 500 mg perorally three times a day. Duration of each treatment was 7 days; after a 12-hour wash-out period, patients were given the other drug for another 7 days. A total of 50 patients were enrolled in the study. Pain intensity was assessed by 10-point visual analog scale (VAS). Patients who had a VAS score higher than 5 were included. A total of 47 patients were evaluable. Initial VAS score was a mean of  $8.57 \pm 1.33$ . Diflunisal reduced the pain score by a mean of  $4.65 \pm 3.10$ , whereas dipyrone reduced the pain score by a mean of  $3.25 \pm 2.85$  ( $p < 0.001$ ). Patients were also analyzed in three subgroups according to the presence of nonmetastatic, metastatic, and bone metastatic diseases. In each of these subgroups, diflunisal reduced the pain score more than dipyrone; however, the difference was statistically significant only in patients who had bone metastasis. Adverse reactions were rare and acceptable with both drugs. Diflunisal is superior to dipyrone at this dosage and schedule in the treatment of moderate to severe cancer pain.

**Key words:** cancer pain; diflunisal; methimazole; dipyrone

***Extragenadal germ-cell tumors***  
***A ten-year experience***

R. Jacob, M.D., Dip. N.B., K. Ramadas, M.D., Dip.N.B., R. Jyothirmayi, M.D., Dip.N.B., P. Kusumakumary, M.D., and M.K. Nair, M.D., F.R.C.R.

Extragenadal germ-cell tumors (EGCT) are uncommon and biological distinct from their gonadal counterparts. Thirty-seven patients who had EGCT were treated over a ten-year period at the Regional Cancer Centre, Trivandrum, India. There were 26 men and boys and 11 women and girls. The sites of primary tumor were mediastinum ( $n = 18$ ), central nervous system ( $n = 5$ ), sacrococcygeal region ( $n = 4$ ), retroperitoneum ( $n = 2$ ), and other sites ( $n = 8$ ). After combined modality therapy, 13 of 18 patients who had mediastinal EGCT - 1 of 2 with retroperitoneal, 1 of 4 with sacrococcygeal, 0 of 5 with central nervous system, and 2 of 8 patients with tumor in other sites - were alive with no evidence of disease at a median follow-up of 16 months. The overall 5-year survival rate was 40%. Histologic subtype and elevated marker levels were the significant prognostic factors on univariate analysis.

**Key words:** extragenadal germ-cell tumors; mediastinum; central nervous system; retroperitoneum; sacrococcygeal; combined modality

**Should alpha-interferon be included as standard treatment in multiple myeloma?**

H. Ludwig and E. Fritz, G.B. Zulin, G.P. Browman

Pro:

H. Ludwig and E. Fritz

1st Department of Medicine and Oncology, Wilhelminenspital, Montleartstr. 37, A-1171 Vienna, Austria

Why use interferon for treatment of multiple myeloma?

Multiple Myeloma (MM) is a malignant B cell disorder which is still incurable. For more than 30 years newly diagnosed patients with symptomatic myeloma have been treated with induction chemotherapy involving a small number of cytostatic agents. Their median survival time has been 2-3 years. A recent meta-analysis of randomised trials performed in the late 1980s and early 1990s [1] showed that median survival after conventional chemotherapy has not improved over the last two decades (median in chemotherapy arms without interferon: 30 months, range 24-38 months). Although prolonged survival is now being achieved through the use of bone marrow and/or peripheral stem cell transplantation, the therapeutic agents applied in high-dose chemotherapy are still those which have been applied for the last 30 years. Because the biological response modifier interferon- $\alpha$  (IFN) is the only new substance which has recently been introduced into the treatment of multiple myeloma, its possible benefits deserve to be thoroughly evaluated.

IFN is a potent stimulator of several immune functions. It enhances the cytolytic activity of natural killer cells [2], which may be substantially reduced in advanced myeloma [3], it activates macrophages [4] and increases the expression of the major histocompatibility [5] and of tumour-associated antigens [6]. *In vitro* studies have shown a direct, dose-dependent [7] inhibitory effect on the proliferation and colony formation of myeloma cells [8, 9]. This growth inhibition has been observed both in interleukin-6 (IL-6)-dependent and IL-6-independent myeloma cell lines [10]. In addition, IFN has been reported to down-regulate the expression of the oncogenes *c-myc* and *N-ras* [11, 12] as well as of the IL-6 receptor, and to reduce the sensitivity of the receptor to its ligand [13]. Because of these characteristics, IFN seems to be a promising option in the treatment of MM.



**Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers**

I. de Mascarel<sup>1</sup>, F. Bonichon<sup>2</sup>, M. Durand<sup>3</sup>, L. Mauriac<sup>3</sup>, G. MacGrogan<sup>1</sup>, I. Soubeyran<sup>1</sup>, V. Picot<sup>2</sup>, A. Avril<sup>4</sup>, J.M. Coindre<sup>1</sup> and M. Trojani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology; <sup>2</sup>Department of Biostatistics; <sup>3</sup>Department of Medicine; and <sup>4</sup>Department of Surgery, Institut Bergonie, 180, rue de Saint-Genès, 33076 Bordeaux, France

This study was conducted to determine the prognostic influence of obvious peritumoral vascular emboli as prospectively determined by a simple routine slide examination in patients with operable node-negative breast cancer. Obvious peritumoral emboli (OPE) were defined by the presence of neoplastic emboli within unequivocal vascular lumina (including both lymphatic spaces and blood capillaries) in areas adjacent to but outside the margins of the carcinoma. OPE were assessed routinely on 5 µm thick haematoxylin and eosin-stained sections for each of 1320 primary operable node-negative breast cancers from 1975 to 1992 at our institution. OPE and other prognostic variables (tumour size, SBR grade, oestrogen and progesterone receptor status) were correlated to overall survival (OS) and metastasis-free interval (MFI) by means of univariate and multivariate analysis with a median follow-up of 103 months. OPE were found in 19.5% of tumors. In univariate analysis, OPE were related to tumour size ( $P = 6.3 \times 10^{-5}$ ) and histologic grade ( $P = 4.9 \times 10^{-7}$ ). Statistically significant correlations were found with OS ( $P = 4.6 \times 10^{-5}$ ) and MFI ( $P = 6.4 \times 10^{-9}$ ). Furthermore, in multivariate analysis, OPE was an independent prognostic variable, the most predictive factor for MFI ( $P = 7.7 \times 10^{-7}$ ) before tumour size and grade, and was second after tumour grade for OS ( $P = 0.002$ ). This study on a large unicentric series and with a long follow-up confirms the prognostic significance of vascular emboli in patients with operable node-negative breast carcinoma. Importantly, vascular emboli were found to be accurately detectable by a simple routine and non-time-consuming method. Therefore, such obvious vascular emboli should be considered as an important cost-effective, prognostic variable in patients with node-negative breast carcinoma. © 1998 Published by Elsevier Science Ltd.

**Key words:** breast cancer; multivariate prognostic analysis; peritumoral emboli (lymphatic/blood invasion)

**Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes**

Y. Sawamura<sup>1</sup>, J. Ikeda<sup>1</sup>, H. Shirato<sup>2</sup>, M. Tada<sup>1</sup> and H. Abe<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Neurosurgery and <sup>2</sup>Radiology, Hokkaido University School of Medicine, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo, 060 Japan

Germ cell tumours (GCTs) of the central nervous system (CNS) encompass various histological subtypes, and their optimal management has been the subject of debate. To indicate a better management strategy for each subtype, we analysed the records of 111 patients (median age 14 years), who underwent treatment since 1970. With a median follow-up duration of 86 months, the probability of surviving 5 years was: 96% for pure germinoma patients, 100% for mature teratoma, 67% for immature teratoma and 69% immature teratoma mixed with germinoma. The probability of cause-specific progression of germinomas producing human chorionic gonadotropin (HCG) was higher than that of non-producing germinomas ( $P < 0.01$ ). GCTs that included a highly malignant component, such as embryonal carcinoma or yolk sac tumour, exhibited a poor prognosis with 38% chance of 5-year survival. Late adverse effects of therapy included stroke, secondary malignancy and cognitive, endocrinological, auditory and visual dysfunctions. Of 85 survivors with a median follow-up period of 99 months, 58 patients needed hormone replacement therapy, 26 patients showed poor performance status and, to date, only 1 patient has fathered children. Because the outcomes varied widely for each subtype, the traditional categories, that is, germinoma and non-germinomatous GCT as an extrapolation from the gonadal GCTs, are not suitable for appropriately selecting therapeutic regimen for CNS GCTs. © 1998 Published by Elsevier Science Ltd.

**Key words:** central nervous system; germ cell tumour; germinoma; radiation therapy; treatment outcome

**Biological therapy: approaches in colorectal cancer  
Strategies to enhance carcinoembryonic antigen (CEA) as an immunogenic target**

A.P. Zbar<sup>1</sup>, N.R. Lemoine<sup>2</sup>, M. Wadhwa<sup>3</sup>, H. Thomas<sup>4</sup>, D. Snary<sup>5</sup> and W.A. Kmiot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academic Department of Colorectal Surgery, Hammersmith Hospital, London, UK; <sup>2</sup>Molecular Pathology Laboratory, Imperial Cancer Research Fund, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Campus, London, UK; <sup>3</sup>National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, UK; <sup>4</sup>Department of Clinical Oncology, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Campus, London, UK; <sup>5</sup>Applied Development Laboratories, Imperial Cancer Research Fund

In the UK, almost 20,000 people die each year from colorectal cancer. Despite a potential curability rate of 70% or greater, the overall survival at 5 years is just over 30%; a figure that has changed little over the last 4 decades despite advances in adjuvant and therapeutic chemotherapy and radiotherapy (King's Fund Forum, 1990).

Moreover, there is evidence that over half the patients operated upon for cure have occult metastatic disease at the time of initial surgery (August et al., 1994). Recent novel immunocytochemical techniques using immunobead polymerase chain reaction (PCR) for detection of the tumour-associated antigen carcinoembryonic antigen (CEA) have permitted the identification of single malignant cells in peripheral blood samples, bone marrow aspirates and peripheral stem cell harvests through the recognition of unique hybrid gene transcripts. (Schlimok et al., 1990; Lindeman et al., 1992; Hardingham et al., 1993; Johnson et al., 1995).



Although the presence of such cells in the bone marrow at the time of preliminary colon resection appears to be associated with a worse prognosis (Riethmuller and Johnson, 1992) the number of cells that correlates with a poor outcome is unknown, and the relationship between the development of secondary disease and circulating tumour cells remains poorly understood (Osborne et al., 1991). Phage cloning and hybridization have taken advantage of the limited but specific genetic alterations in developing large bowel neoplasms to detect *ras* mutations in colorectal cancer cells in the stool (Sidransky et al., 1992). The demonstration of small tumour burdens of this type in which cells are exposed in unshielded mesenchymal locations may provide relatively novel immunotherapeutic and chemoimmunotherapeutic targets and identify surrogate end points in treatment that may prove superior to crude survival time.

Immunotherapeutic strategies in advanced colorectal cancer have generally met with little success. Conventional treatments have largely relied on either interleukin 2 (IL-2) or adoptive IL-2-stimulated tumour infiltrating lymphocytes (TILs), with only sporadic reports of tumour regression (Rosenberg et al., 1989; Kradin et al., 1989). Recently, there has been a resurgence of interest in immunotherapy (and the potential of gene therapy) in advanced colorectal cancer and in an adjuvant setting. The adjuvant use of the murine monoclonal IgG<sub>2a</sub> antibody, 17-1A directed against the CO 17-1A surface epitope of CEA (found in up to 80% of colorectal carcinomas) has resulted in an improvement in disease-free survival and a reduction in locoregional recurrence rates of almost 30% in patients with Dukes' C carcinoma compared with untreated controls (Riethmuller et al., 1994). Carcinoembryonic antigen (CEA), a surface-expressed tumour-associated antigen, is a well-characterized glycoprotein represented in high density on most malignant tumours of the gastrointestinal tract (Muraro et al., 1985). The immunogenicity of CEA as a potential target antigen in colorectal cancer is at present unclear, with variable reports of inducible humoral and cell-mediated responsiveness to CEA epitopes in patients with different stages of disease. There is much that remains unknown regarding the natural immunological response to a native antigen such as CEA both in terms of its antigenic processing and its potentially immunodominant epitopes.

This review assesses the role of CEA as a 'natural' autoantigen along with strategies that render epitopes of CEA potentially immunogenic. This may be achieved by the use of xenogeneic, chimaeric, humanized or wholly human monoclonal and polyclonal antibodies and with anti-idiotypic therapy. The advantages and limitations of each strategy and their potential role in the treatment of advanced colorectal cancer are discussed.

### **Malignant pleural mesothelioma**

P. Baas, H. Schouwink & F.A.N. Zoetmulder  
Division of Medical Oncology and Surgical Oncology, The Netherlands Cancer Institute,  
Amsterdam, the Netherlands

**Key words:** asbestos; chemotherapy; epidemiology; malignant mesothelioma; photodynamic therapy; radiation therapy; surgery

#### **Introduction**

Malignant mesothelioma (MM) has recently attracted the attention of the media because of its relationship with professional and environmental exposure to asbestos. This tumour of the pleura is a disease which has emerged in significant numbers of patients during the last 30 years in the industrialized countries, and its increasing incidence makes it of socio-economical interest.

The histological description of MM was first published by E. Wagner in 1870 [1] and later by Klemperer and Rabin [2]. A literature review of pathological cases of lung diseases before 1940 identified 41 out of 46,000 autopsies as possible MM [3]. In this review they mentioned a report from 1767 by Lieutaud who was the first to describe two possible cases of MM in an autopsy study. Since then a number of case reports [4-6] were published in which a relationship with asbestos exposure was considered important but it was the report of J.C. Wagner in 1960 which identified a clear relationship between exposure to crocidolite mining and the development of MM [7]. From that moment the association between asbestos exposure and MM was accepted and a beginning was made to abandon the production and processing of asbestos material.

### **The pharmacokinetics and metabolism of ifosfamide during bolus and infusional administration: a randomized cross-over study**

J.M. Singer, J.M. Hartley, C. Brennan, P.W. Nicholson and R.L. Souhami  
Department of Oncology, University College, 91 Riding House St., London W 1 P 8BT,  
UK

#### **Summary**

In a randomized cross-over trial, 11 patients received ifosfamide (IFOS) in 21-day cycles, which alternated between 3 g m<sup>-2</sup> x (2 or 3) days given as a 1-h bolus doses, or the same total dose as a continuous infusion. Patients who received four or more cycles also alternated between two cycles of dexamethasone 4 mg 8 hourly for 3 days starting 8 h before IFOS, and two cycles of dexamethasone. A total of 34 patient cycles were studied and serum and urinary levels of IFOS, 2 dechloroethylifosfamide (2DC), 3 dechloroethylifosfamide (3DC), carboxyifosfamide (CX) and isophosphoramidate mustard (IPM) were measured by thin-layer chromatography. No significant differences could be detected in the areas under the curve (AUCs) of serum concentration, nor in the proportion of IFOS or its metabolites found in the urine. There was no significant effect of dexamethasone on IFOS metabolism. These results indicate that there is no identifiable pharmacokinetic basis for insistence on either bolus or infusional methods of IFOS administration.

**Key words:** ifosfamide; pharmacokinetics; thin-layer chromatography; schedule; dexamethasone



### **Epidemiology of cutaneous melanoma in the French West Indies (Martinique)**

Philippe Garsaud<sup>1</sup>, Anne-Marie Boisseau-Garsaud<sup>2</sup>, Marlène Ossono<sup>3</sup>, Hervé Azaloux<sup>4</sup>, Patrick Escarmant<sup>5</sup>, Guillaume Le Mab<sup>1</sup>, Sylvie Zimmermann<sup>1</sup>, Alain Saint-Cyr<sup>6</sup>, Danielle Quist<sup>2</sup>, Raymond Hélénon<sup>2</sup>, and Alain Jouannelle<sup>3</sup>

The epidemiology of melanoma in populations of African-European descent has rarely been reported. The authors studied melanoma in the French West Indies (Martinique), where black Caribbeans and whites represented 96% and 4% of the population, respectively. Among the 85 cases of melanoma collected from 1976 to 1995, blacks represented 75% and whites, 25%. The average incidence rates were 1.48 and 0.9 per 100,000 per year in females and males, respectively. The sole of the foot represented 72% of the primary sites in blacks. Breslow's tumor thickness was > 1.5 mm in 68% of the cases. The 5-year survival was 44%. *Am J Epidemiol*, 147: 66-8, 1998.

**Key words:** blacks; melanoma

The incidence of cutaneous melanoma in white populations for the last 40 years has been rising more rapidly than that of most other cancers (1-7). Melanoma incidence is rarely reported in black people, while the incidence of melanoma in African Americans is known to be relatively low (1, 8).

The purpose of this review is to present the descriptive epidemiology of melanoma in black Caribbeans of African-European descent and in whites who have been living in the French West Indies (Martinique) for the last 20 years.

### **Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women**

F. Parazzini<sup>1,2</sup>, L. Chatenoud<sup>1</sup>, C. La Vecchia<sup>1,3</sup>, E. Negri<sup>1</sup>, S. Franceschi<sup>4</sup> and Bolis<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, via Eritrea 62, 20157 Milan; <sup>2</sup>I Clinica Ostetrico Ginecologica, Università degli Studi di Milano, Milan; <sup>3</sup>Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi di Milano, via Venezian 1, 20133 Milan; <sup>4</sup>Centro di Riferimento Oncologico, Via Pedemontana Occidentale 33081 Aviano (PN); <sup>5</sup>Divisione di Oncologia Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori, 20153 Milan, Italy

#### **Summary**

We analysed determinants of risk of cervical cancer in women aged less than 45 years using data from a case-control study conducted in Italy. Cases were 261 women aged < 45 years with histologically confirmed invasive cervical cancer. Controls were 257 women aged < 45 years, with acute, non-neoplastic conditions, judged to be unrelated to any of the known or suspected risk factors for cervical cancer. In comparison with women reporting one or no sexual partner, the multivariate odds ratio (OR) of cervical cancer was 2.4 (95% confidence interval, CI, 1.3-4.6), for women reporting two or more sexual partners, and, in comparison with women reporting their first intercourse at 17 years of age or before, the multivariate OR was 0.5 (95% CI 0.3-0.9) in women aged  $\geq$  23 years at first intercourse. The risk of cervical cancer was higher in parous women and increased with number of births (OR = 8.1 for three or more births). Among parous women the risk tended to increase with later age at last birth; in comparison with parous women reporting their last birth before age 25, the OR was 1.9 in those reporting their last birth at  $\geq$  35 years. No clear association emerged between oral contraceptive use, smoking, education, social class and risk of cervical cancer.

**Key words:** cervical cancer; risk factors; reproductive factor; oral contraceptives

### **Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature**

J. Lokich & N. Anderson

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

#### **Summary**

*Background:* Introduced into clinical usage in 1992 as a platinum analogue with a distinctively different toxicity profile from cisplatin, carboplatin has become a commonly preferred agent over cisplatin. The comparative therapeutic efficacy of the two agents remains controversial however, prompting an analysis of the phase III trials in ovarian cancer and other tumors in which the two were compared.

*Methods:* Clinical trials comparing carboplatin with cisplatin, both as single agents and in combination with other agents, were analyzed within the tumors for which platinum has become a standard or commonly employed agent. A Medline search identifying the randomized trials and references from these reports were collated for analysis.

*Results:* The original clinical comparative trials as well as literature reviews and commentaries were reviewed. Five solid tumors were identified within which comparative trials had been conducted: ovary, 10 trials; lung, 2 trials; head and neck, 2 trials; germ cell tumors, 3 trials and 1 trial in bladder cancer. Depending upon the end point selected, cisplatin was superior or equivalent to carboplatin in therapeutic efficacy in all five tumors but was associated with an increased toxicity profile for gastrointestinal, renal and neurologic effects.

*Conclusions:* For some tumors, cisplatin appears to be superior to carboplatin in terms of therapeutic effectiveness (germ cell tumors, bladder cancer, head and neck cancer), while for others, effectiveness is comparable (lung cancer, ovarian cancer). Toxicity profiles are distinctly different for the two analogues however, generally favoring carboplatin. The issue of potential carboplatin underdosing related to the lack of physiologic dose calculations (utilizing the AUC [area under the curve] method) in the comparative trials of *cis- versus* carboplatin is probably not clinically important since a dose response effect has not been established for carboplatin or for cisplatin. The selection of the optimal platinum analogue to be employed is dependent on the type of tumor, the treatment intention (palliative vs. curative) and the other component drugs being used in combination.

**Key words:** carboplatin; cisplatin; randomized trials



**Recent advances in the molecular genetics of cancer**

Second Joint Conference of the American Association of Cancer Research and the European Association of Cancer Research, Oxford, 9-12 September 1997

V. Spataro

Division of Oncology, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland

**Summary**

The second joint conference of the AACR and the EACR held in Oxford from 9-12 September 1997 was successful from many vantage points. While providing an optimal setting in which European and American cancer researchers could meet and exchange information, the conference had an excellent scientific programme which encompassed both methodological updates on important models used in cancer research and presentations of recent key advances in the molecular genetics of cancer. Lower eukaryotes are established model organisms used to elucidate fundamental but complex eukaryotic processes, such as those involved in tumorigenesis and cancer progression, and the progressive availability of their genome sequence makes them even more attractive. Transgenic mouse models are increasingly used not only for the study of one gene of interest but for investigation of the interactions among genes involved in the same pathway. The family of tumour suppressor genes is growing fast and several presentations were devoted to recently identified members such as the Von Hippel-Lindau gene, the FHIT gene and the PTEN gene. The systematic analysis of loss of heterozygosity on multiple loci in tumour specimens can provide the basis for preliminary models of molecular multistep progression in some tumour types, even though this is limited by the high degree of complexity found. Mechanisms of cell cycle regulation and apoptosis continue to be dissected and to constitute a fruitful area of investigation, with important recent insights on the *p53* - MDM2 autoregulatory loop and on the involvement of E2F-1 in apoptosis.

**Key words:** apoptosis; cancer; molecular genetics; multistep progression

**Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma**  
**A multicenter GINECO (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens) phase II study**

J.P. Guastalla, E. Pujade-Lauraine, B. Weber, H. Curé, H. Orfeuvre, M. Mousseau, P. Vincent, V. Diéras, N. Tubiana-Mathieu, J.P. Jacquin, L. Mignot, B. Leduc, P. Viens & D. Pariso

Department of Medical Oncology, Centres anticancéreux of Clermont-Ferrand, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, and Centres Hospitalo-Universitaires et Centres Hospitaliers of Avignon, Brive, Bourg en Bresse, Grenoble, Limoges, Paris, Saint-Etienne and Suresnes, France

\*See page 42 for list of participants

**Summary**

*Background:* Platinum compounds are the most active drugs in ovarian cancer treatment; cisplatin and carboplatin demonstrated similar efficacies but different toxicity profiles. Paclitaxel combined with cisplatin as first-line treatment improved overall survival when compared to a cisplatin-cyclophosphamide combination, but generated higher rates of neutropenia, febrile neutropenia and neurotoxicity. The paclitaxel-carboplatin combination may be better tolerated than cisplatin-paclitaxel.

*Design:* The objective of the present study was to assess the efficacy and safety of the combination of paclitaxel and carboplatin in previously treated advanced ovarian cancer patients.

*Patients and methods:* During or after platinum-based chemotherapy, 73 patients with progressive advanced epithelial ovarian carcinoma were enrolled to receive every four weeks a three-hour infusion of paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> followed by a 30-minute carboplatin infusion. The carboplatin dose was calculated to obtain the recommended area concentration-versus-time under the curve of 5 mg.ml<sup>-1</sup>.min.

*Results:* Toxicity and response could be evaluated for 72 and 62 patients, respectively. Eleven complete and 15 partial responses gave an overall response rate of 42% (95% CI: 30%-54%). Response rates for platinum-refractory patients and those with early ( $\geq 3$  and  $< 12$  months) and late ( $> 12$  months) relapses were 24%, 33% and 70%, respectively. The respective median response duration, the median progression-free survival and median overall survival were 8, 6 and 14 months. Myelosuppression was the most frequent and severe toxicity. Grade 3 and 4 neutropenia occurred, respectively in 30% and 23% of the cycles; 6% of the cycles benefited from medullary growth factors. Only one episode of febrile neutropenia was observed. Grade 3 and 4 thrombocytopenia occurred, respectively during 3% and 1% of the cycles. Alopecia was frequent. Transient peripheral neuropathy developed in 47% of patients but was severe in only one patient. One early death was attributed to progressive disease and possibly to therapy.

*Conclusion:* This combined paclitaxel-carboplatin therapy is effective and can be safely administered to ovarian cancer patients who relapse after one or two regimens of platinum-based chemotherapy.

**Key words:** carboplatin; chemotherapy; ovarian carcinoma; paclitaxel



**Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer**

Stephen W. Wilczynski, Jeremy J. Erasmus, William P. Petros, James J. Vredenburg, and Rodney J. Folz

Departments of Medicine, Radiology, and Cell Biology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

We have intensely followed 45 consecutive women who underwent high-dose chemotherapy (cyclophosphamide/cisplatin/BCNU) and autologous bone marrow transplant (HDC/ABMT) for primary breast cancer with pulmonary function testing and computed tomography at regular intervals up to 126 wk (median follow-up, 72 wk). Our results show a high incidence of interstitial pneumonitis requiring steroids (64%), but no deaths due to pulmonary toxicity. The  $DL_{CO}$  reaches a nadir of  $58.2 \pm SEM 3.4$  (expressed as a percent of baseline value) 15-18 wk following HDC/ABMT, and marginally improves with time. To a much lesser extent, vital capacity is reduced with a parallel drop in  $FEV_1$ , suggesting mild restrictive changes without significant obstruction. Patients who develop pulmonary symptoms of cough or dyspnea have a corresponding significantly greater and earlier decline in  $DL_{CO}$ . Chest computed tomography was neither sensitive nor specific for diagnosing pulmonary toxicity. For patients who received steroids for pulmonary toxicity, there was a subsequent improvement in  $DL_{CO}$  of 17.1% ( $p = 0.0001$ ). Because our patients do not fit with the recent definition of idiopathic pulmonary syndrome (IPS), we propose the term delayed pulmonary toxicity syndrome (DPTS) to better describe the milder form of lung toxicity seen in our patient population. We were unable to correlate the severity of DPTS with age, tobacco use, baseline pulmonary function, or systemic exposure to BCNU, cyclophosphamide, or cisplatin. These data suggest that factor(s) other than, or in addition to, chemotherapy systemic exposure can contribute to DPTS. Furthermore, early identification and institution of systemic corticosteroids may improve lung function.

303

**Prognostic factors after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer**

Karen K. Swenson, R.N., M.S., O.C.N., Laurel Decher, M.P.H., Ph.D., Robert Haselow, M.D., J. Brad Farrell, B.S., and Paul W. Sperduto, M.D., M.P.P.

A retrospective review was conducted of all early-stage breast cancer patients treated with breast-conservation surgery plus radiation therapy (BCS/RT) to determine mortality and recurrence rates and to evaluate prognostic factors for these outcomes. Between 1982 and 1988, 121 patients with stages I and II breast cancer were treated with BCS/RT at our institution. Most of the patients (83%) had re-excision of the initial biopsy site and at final surgical evaluation, only 4 patients had positive margins (3.2%). Median follow-up was 89.7 months. Cox proportional hazards regression models were used to select prognostic factors significant for breast cancer - specific mortality, overall disease recurrence, and local recurrence. Breast cancer survival rates were 92% at 5 years and 83% at 10 years. Prognostic factors predicting breast cancer mortality included positive lymph nodes (relative risk = 3.9; 95% confidence interval, 1.2 - 12.2) and a higher grade (relative risk = 1.9; 95% confidence interval, 1.1 - 3.3). For disease recurrence, prognostic factors included positive nodes (relative risk = 2.6; 95% confidence interval, 1.2 - 5.5), and a negative progesterone-receptor status (relative risk = 0.3; 95% confidence interval, 0.2 - 0.8). Local recurrence rates were 2.5% at 5 years and 14% at 10 years. No prognostic factors were significant for local recurrence; however, most patients had negative margins after surgery.

**Key words:** breast conservation surgery; radiation therapy; local recurrence; prognostic factors

**The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary**

Eitan Medini, M.D., Allen M. Medini, B.A., Chung K.K. Lee, M.D., Markus Gapany, M.D. and Seymour H. Levitt, M.D.

A patient is diagnosed with an unknown primary of the head and neck when metastatic disease is present in the cervical lymph node or nodes and no primary lesion is detected by thorough physical examination, directed biopsies of suspicious or most likely primary sites, and imaging studies. The optimal management of patients who have this syndrome is still unclear and controversial. We report our results and analysis of the management of 24 patients with this syndrome.

From 1976 through 1992, 24 patients who had metastatic squamous cell carcinoma in the cervical lymph nodes were seen in our medical center. A thorough search did not detect a primary lesion in any of them. Patients underwent radical neck dissection of the involved neck; 23 had unilateral and 1 had bilateral neck disease. Postoperative radiotherapy was delivered to both sides of the neck and to the potential primary mucosal and submucosal sites. The relation between clinical N stage, histologic findings of numerous involved lymph nodes, presence of extracapsular tumor extension, and survival were statistically analyzed. The Kaplan-Meier method was used for the survival analysis.

The *p* values of log-rank test for the comparison of the two groups 1) N1 and N2 versus N3, and 2) presence of extracapsular tumor extension versus its absence are less than 0.005, with extracapsular tumor extension versus non-extracapsular tumor extension slightly smaller. The 5- and 10-year disease-free survival rate for the entire group was 54.2% (70.5% for N1 and N2, and 14.2% for N3). Three patients had locoregional failure, two in the primary sites, one in the nasopharynx, and the other in the oropharynx (the latter also had recurrent disease in the undissected neck). In 8 patients, distant metastases developed 7 to 38 months after radiotherapy. All 11 patients (45.8%) who had recurrent disease had advanced clinical N stage, microscopic findings of numerous involved lymph nodes, and prominent extracapsular tumor extension to the surrounding soft tissue and blood vessels.

The high incidence of distant metastases shortly after treatment suggests a hematogenous spread before treatment in patients who had extensive nodal and extranodal disease. Our long-term disease-free survival beyond ten years seems to indicate combined treatment modalities, including radical neck dissection with postoperative radiotherapy of the neck, and the potential primary site in patients with N2 and N3 disease (our N1 group is too small for analysis). Further improvement of cure rate can be expected in the future with early detection and treatment.

**Key words:** head and neck carcinoma; unknown primary; squamous cell carcinoma; radiotherapy



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 tipologia *standard*, com espaçamento duplo, em folha de papel tamanho ofício II, com margens laterais uniformes, de forma que cada lauda tenha 30 linhas de 72

caracteres. Na datilografia, não é obrigatória uma margem direita rigorosa, podendo-se, mesmo, optar por não dividir as palavras em sílabas; porém, é fundamental não completar linhas com sinais gráficos alheios ao texto redigido, tais como: barras, aspas etc. As laudas devem ser numeradas consecutivamente, começando pela página de rosto, na sua extremidade superior direita.

Os textos também podem ser digitados no programa *Word 6.0*, e espaço 2(dois), na fonte *Times News Roman* e tamanho 12. Os gráficos e tabelas devem ser configurados no programa *Word*. Tanto os textos quanto os gráficos e tabelas deverão ser encaminhados em disquetes 3 ½ 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 complementar - e não duplicar - o texto.

### Ilustrações

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

A fim de que sejam bem reproduzidas, as ilustrações devem ser originais (e não fotocópias). No caso de desenhos, esquemas etc., estes devem ser feitos sobre papel 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 Comitê de 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 physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 457-472, 1974.



## Publishing Instructions

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

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

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

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

The manuscripts should be send in two copies to  
Revista Brasileira de Cancerologia  
Pro-Onco/INCA/MS  
Av. Venezuela 134, bl. A, 9 andar  
20081-310 – Rio de Janeiro - RJ

The texts should be written in Portuguese, English or Spanish. There is a limit of 15 typewritten pages on one side only. There should be a double space between the lines. The type of letter used should be standard, the paper should be A4 type, and the side margins should be aligned, so that each page contains 30 lines with 72 characters each. The right margin does not have to be strictly aligned, and one can choose not to divide words in syllables; one must not complete a line with graphic signs that are not part of the text (bars, quotation marks, etc.) The pages should be numbered consecutively, beginning by the cover page, on the upper right side.

The texts can also be computer-written, using Word 6.0, space 2 between lines, using letter

type Times New Roman, size 12. Texts and charts should be sent in diskettes 3.5, along with two printed copies. Each one of the different parts of the paper should begin in a new page, and the paper should be presented in the following order:

### Cover Page

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

### Abstracts

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

### Texts

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

### Charts and Tables

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

### Illustrations

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

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



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

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

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

### References

They should be listed in the order they are mentioned (in parenthesis) in the text. The title of journal should be abbreviated according to the Index Medicus. Personal notes, under development or unpublished papers should not be included in the bibliography, but rather mentioned in footnotes.

The RBC follows the Committee of Journal Editors guidelines for bibliographical references, published under the title "Uniform Re-

quirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [Annals of Internal Medicine 1982; 96 9part 1): 766-771] and suggest authors to read it in case of questions. Below there are some examples:

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

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

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

### Books

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

### Chapter of a book

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





**UM TOQUE**

**VIDA**

**SEM CÂNCER DE MAMA**

*Faça o auto-exame mensalmente*



