

- 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)

43
—
nº 2

Revista Brasileira de Cancerologia

Órgão Oficial do Instituto Nacional de Câncer



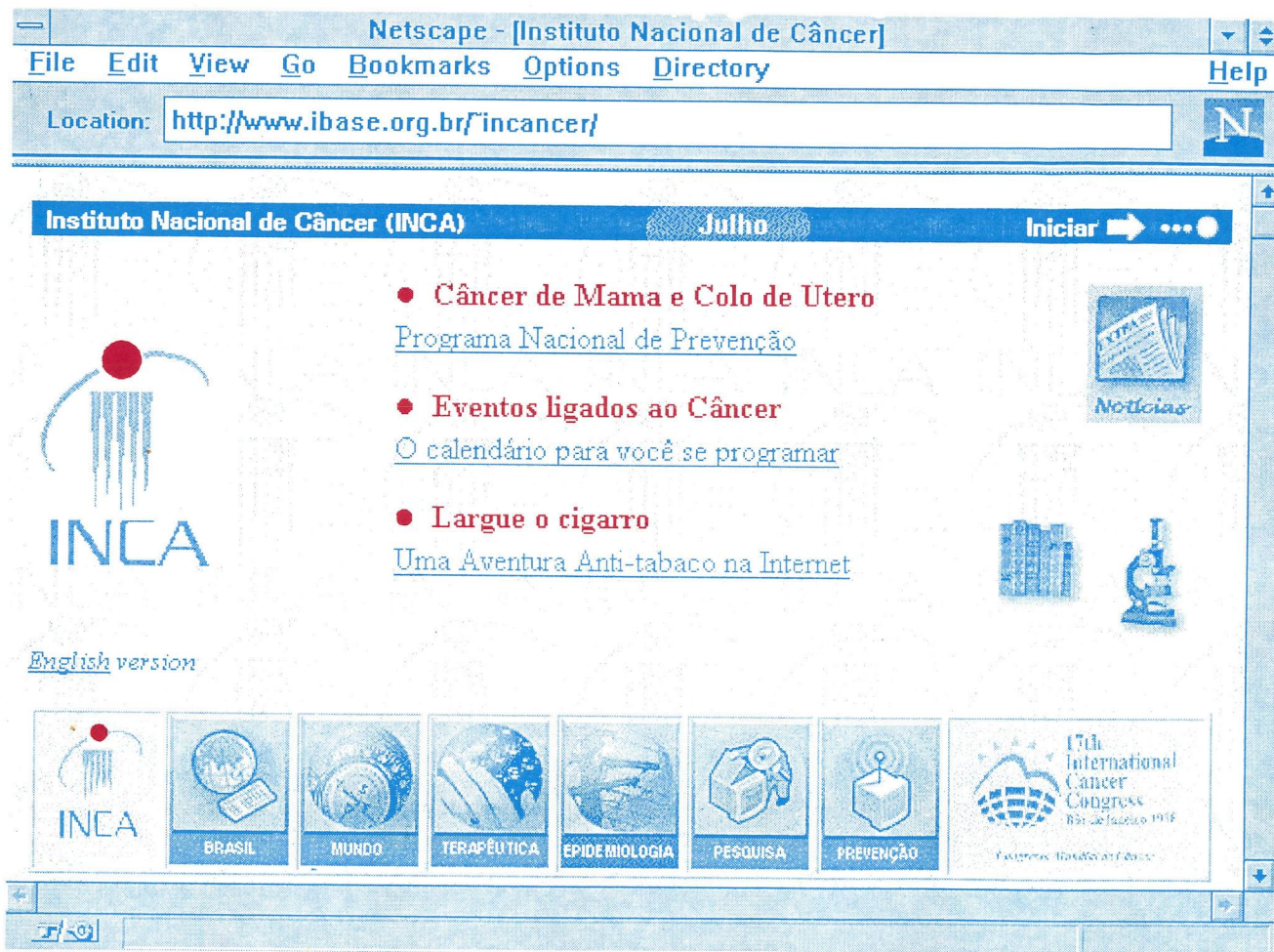
FAF

Fundação Ary Frauzino
Para Pesquisa
e Controle do Câncer

**Encontre o Instituto Nacional de Câncer na Internet!
Find the Brazilian National Cancer Institute
at the Internet**

Nosso endereço na Rede Mundial :
The INCA is on the World Wide Web at.:

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



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

Instituto Nacional de Câncer

Praça da Cruz Vermelha, nº 23 - Centro
20230-130 Rio de Janeiro - RJ - BRASIL

Tel:55(021) 292-4110 - 263-8565

Fax:55(021) 252-9598 - 263-8297



Editorial

Editorial

Programa Viva Mulher

"Viva Mulher" Program

Marcos F. Moraes

103

Artigos

Articles

Tumores de células da granulosa do ovário: estadiamento e tratamento

Granulosa cell tumors of the ovary: staging and treatment

Sophie Françoise Mauricette Derchaim

Luiz Carlos Teixeira

José Carlos Campos Torres

Liliana A.L.A. Andrade

107

Identificação e procedência de pacientes laringectomizados em hospitais de referência de Belo Horizonte, Minas Gerais

Identification and origin of laryngectomized patients at cancer centers in Belo Horizonte, Minas Gerais

Maria Ines Vieira

Iure Kalinine Ferraz de Souza

Andy Petroianu

111

101

Efeitos biopsicossociais e psiconeuroimunológicos do câncer sobre o paciente e familiares

Cancer biopsychosocial and psychoneuroimmunologic effects on patients and their families

Terezinha Fátima Hassan Deitos

João Francisco Pollo Gaspary

117

Paraganglioma de bexiga: Relato de um caso e revisão de literatura

Paraganglioma of the bladder - A case report and review of literature

Fauzia de Fátima Naime

Hélio Begliomini

Maria Cecília Araújo

Maria Custódia dos Santos

Regina Stela Pozzi Moraes

Jorge Duarte

Demerval Mattos Júnior

127

**Registro de câncer de base populacional: uma proposta para a
apresentação dos dados pediátricos brasileiros**

Population-based cancer registry: a proposal for presenting Brazilian
pediatrics data

Regina Moreira Ferreira

Pedro Luiz Fernandes

Lucília Reis Pinheiro

133

Eventos

Events

139

Atualização Científica

Abstracts

145

Normas para publicações

Information for contributors

161

Programa Viva Mulher

“Viva Mulher” Program

Embora o Brasil tenha sido um dos primeiros países no mundo a introduzir a citologia de Papanicolaou para a detecção do câncer do colo uterino, esta doença continua a ser entre nós um problema de saúde pública. Basta comparar o coeficiente de mortalidade desta doença em 1994, de 6,81/100.000 brasileiras com o de 1989, de 7,5/100.000 para se ter uma idéia da dimensão do problema.

O Instituto Nacional de Câncer, órgão do Ministério da Saúde (INCA/MS), estima que, em 1997, ocorrerão no Brasil 20.500 casos novos e 5.760 óbitos por este câncer. Estes números são considerados bastante elevados, e o mais grave é que esta neoplasia apresenta uma história biológica que permite a aplicação de programas de rastreamento de alta eficácia e custos moderados.

Até agora, os programas de prevenção do câncer do colo uterino levados a cabo no Brasil, com algumas exceções que obtiveram sucesso pontual e sem impacto importante sobre a mortalidade geral por este tumor, têm falhado devido à falta de organização e continuidade. Ademais, eles não costumam assegurar o tratamento adequado dos casos diagnosticados e nem contam com uma avaliação adequada das suas várias etapas e dos resultados finais.

Baseado nesse quadro histórico e epidemiológico e incentivado pela Conferência Mundial das Mulheres, ocorrida na China, em 1995, o Governo Brasileiro, por meio do INCA/MS, decidiu desenvolver um Programa Nacional de Rastreamento do Câncer do Colo Uterino, chamado de Programa Viva Mulher.

Para subsidiar um programa de tal magnitude, muitos levantamentos e pesquisas foram feitos. Foram coletados dados sobre a capacidade laboratorial instalada em todo o país, qual o número e a disponibilidade de pessoal e equipamentos das unidades de atenção primária, secundária e terciária em alguns municípios amostrais. Pesquisas existentes sobre

os aspectos culturais foram também consideradas, tais como a atitude das mulheres brasileiras frente à prevenção e as razões pelas quais elas não atendem aos programas de rastreamento.

Como órgão consultor foi escolhido o *Cancer Care International* (CCI), da Fundação Ontário de Pesquisa e Tratamento do Câncer, que, dispondo de técnicos altamente especializados no assunto, assessorou toda a fase de planejamento e acompanha o desenvolvimento do Programa.

Como a extensão territorial do Brasil é muito grande e observam-se importantes diferenças regionais em seus aspectos culturais, sociais e econômicos, a equipe técnica do INCA/MS e do CCI idealizou um programa que pudesse ser aplicável em todo o Brasil, mas que também pudesse adaptar-se às características regionais. A estratégia escolhida foi a de implantar cinco projetos-piloto, um em uma cidade de cada região do país, com duração de, pelo menos, dois anos. Uma vez que o Programa seja avaliado e considerado efetivo, ele deverá ser expandido para outros municípios brasileiros.

O Programa Viva Mulher apresenta cinco etapas fundamentais: o recrutamento da população-alvo, a coleta do material para o exame de Papanicolaou, o processamento desse material no laboratório de citopatologia, o tratamento dos casos diagnosticados e a avaliação.

Para desenvolver o Programa foi constituído um Comitê Central, que estabelece as regras políticas e administrativas em conjunto com as autoridades da saúde dos respectivos estados e municípios; um Comitê Executivo, para gerenciar o desenvolvimento global do programa, fornecendo suporte aos projetos-piloto para que estes cumpram as atividades de acordo com os modelos e cronogramas estabelecidos, e cinco Comitês Locais, para coordenar o desenvolvimento do Programa no âmbito local.

De acordo com as diferentes etapas do Programa, cinco grupos funcionais foram formados: os grupos de Recrutamento, Coleta, Laboratório, Tratamento e Avaliação. Os membros de cada um desses grupos são os responsáveis por cada uma das etapas em cada projeto-piloto, sob a orientação de um membro do Comitê Executivo.

As diretrizes adotadas pelo Programa são as seguintes:

A população-alvo a ser recrutada são mulheres entre 35 a 49 anos de idade, já que elas são consideradas o grupo de maior risco, sendo priorizadas aquelas que nunca se submeteram a um exame colpocitológico.

A frequência do rastreamento é de um exame por mulher, nos dois anos de duração da fase piloto do Programa.

Para o planejamento estratégico das ações recrutamento, foram formados grupos focais de profissionais de saúde, líderes comunitários e mulheres da população-alvo. Esses grupos fornecem dados qualitativos, que permitem identificar as barreiras que impedem as mulheres de atender aos programas de rastreamento. Mencionam-se, entre essas barreiras, os problemas verificados na organização da rede de serviços de saúde e a atitude dos profissionais da saúde frente às mulheres. Aspectos culturais, tais como vergonha, medo, informações errôneas ou falta de informação sobre o câncer do colo uterino, bem como a influência negativa da família, especialmente por parte dos maridos ou companheiros, são outros aspectos de relevância também detectados.

Dentre as estratégias consideradas para assegurar o acesso das mulheres a serviços de saúde, a educação tem papel de relevo. Os profissionais de saúde precisam conhecer bem e aplicar as diretrizes do Programa, além de saber lidar com as mulheres. Quanto a educação de líderes comunitários e de outros voluntários, ela é essencial, já que serão eles os agentes multiplicadores das informações. É também muito importante a identificação dos meios de comunicação mais eficientes e quais as mensagens mais adequadas para atingir e sensibilizar as mulheres, levando-as a aderir ao Programa.

O segundo passo do Programa é a coleta do esfregaço cérvico-uterino. No Brasil, não há um padrão de como fazê-la. Em alguns centros,

usam-se três lâminas por mulher: uma para o fundo de saco da vagina, outra para a ectocérvice e a terceira para a endocérvice. Isto faz diminuir pelo menos em duas vezes a capacidade de operação dos laboratórios. Já em outros centros, usa-se uma única lâmina, criando-se um esfregaço espesso, de qualidade questionável. Em muitos serviços, a escovinha destinada à coleta endocervical não é usada.

O Programa estabelece os padrões mínimos necessários para assegurar a qualidade do material para a sua avaliação oncológica e aumentar a capacidade operacional dos laboratórios. Recomenda-se a dupla coleta, tomada da ectocérvice e da endocérvice (cujo material é distribuído separadamente em uma única lâmina) e o uso da escovinha para a coleta endocervical. O sistema de Bethesda é usado para descrever a adequação do esfregaço, devendo a qualidade deste ser constantemente avaliada.

A terminologia utilizada para os laudos citopatológicos também difere de um laboratório para outro. Em alguns laboratórios, ainda se usa a terminologia de Papanicolaou, em outros, o sistema de Bethesda, o que dificulta a perfeita compreensão do diagnóstico pelos profissionais que recebem os laudos, e pode levá-los a fazer recomendações incorretas para o tratamento e o seguimento das mulheres.

O Comitê Executivo do Programa, com a ajuda da Sociedade Brasileira de Citopatologia, estabeleceu diretrizes para os laboratórios de cito-histopatologia, visando à padronização da terminologia a ser utilizada nos laudos, para que as condutas médicas possam ser tomadas de uma maneira uniforme.

O tratamento é a parte que requererá o maior número de mudanças nos serviços de saúde brasileiros. O Programa recomenda a cirurgia de alta frequência (alça diatérmica) para o tratamento ambulatorial das lesões cervicais pré-invasivas, a ser realizado em unidade de atenção secundária.

Todas as mulheres com diagnóstico citológico de NIC II (neoplasia intra-epitelial cervical grau II) em diante serão automaticamente agendadas para a colposcopia, e, quando indicado, a retirada da lesão. O mesmo procedimento será adotado para aquelas que tiverem o diagnóstico de lesão persistente devida ao HPV (vírus do papiloma humano),

NIC I, ASCUS (Células Escamosas Atípicas de Significância Indeterminada) ou AGUS (Células Glandulares Atípicas de Significância Indeterminada), detectada em uma segunda citologia, repetida 6 meses após a primeira.

A cirurgia de alta frequência permite que a mulher seja tratada sem a necessidade de internação hospitalar. Médicos das cidades-piloto foram treinados por técnicos do INCA/CCI em coloscopia e no método Ver e Tratar.

O controle de qualidade do tratamento será possível por meio do exame histopatológico das margens cirúrgicas da amostra retirada pela alça diatérmica e por novas citologias.

Já as mulheres cujo diagnóstico for de câncer invasivo serão agendadas para tratamento em unidades terciárias de saúde.

Sabe-se que uma das razões pelas quais os programas brasileiros de controle do câncer do colo uterino falham é a falta de avaliação. Por isso, neste Programa, esta etapa é fundamental e está dividida em duas partes: avaliação de processos e avaliação dos resultados. Pela avaliação de processos, cada etapa do Programa é continuamente analisada por meio de indicadores qualitativos e quantitativos, mecanismo este que permite que melhorias e correções sejam feitas sempre que necessárias.

A equipe responsável pelo programa em cada cidade-piloto se reunirá periodicamente com o Comitê Executivo para que se avalie o trabalho feito, possibilitando, assim, a correção de distorções e a resolução porventura encontradas.

Os resultados serão medidos pelos indicadores de impacto do Programa sobre a população-alvo: a incidência e a mortalidade por câncer do colo uterino.

O Programa tem um sistema de informação especialmente desenvolvido de acordo com as diretrizes estabelecidas e com as necessidades de cada projeto-piloto. O processo de informação será usado para a avaliação tanto no âmbito local como no central.

Nas áreas-piloto, o sistema será usado para registrar as mulheres no Programa, agendá-las para procedimentos quando necessário, avaliar os dados sobre a população rastreada, controlar a qualidade dos exames citopatológicos e histopatológicos e confirmar o comparecimento das mulheres às consultas previamente marcadas.

Os dados gerados pelos projetos-piloto serão constantemente monitorados pelo Comitê Executivo, e a avaliação do trabalho realizado permitirá proceder-se às correções necessárias, o mais rapidamente possível.

Cada projeto-piloto inclui aproximadamente 100 mil mulheres-alvo. Os resultados obtidos em cada um deles nortearão o Comitê Executivo nas ações a serem tomadas, levando-se sempre em consideração as diferenças regionais. Como já enfatizado anteriormente, a fase de projetos-piloto levará dois anos. Durante este tempo, buscar-se-á incrementar a infra-estrutura dos serviços de saúde e de laboratórios, para viabilizar uma lenta mas importante expansão do Programa.

A meta do Governo, em 5 anos, é incluir 12 milhões de mulheres na faixa etária de 35 a 49 anos. Isto certamente reverterá o ainda sombrio quadro epidemiológico do câncer do colo uterino no Brasil.

Marcos F. Moraes
Diretor do Instituto Nacional de Câncer

V ENCONTRO NACIONAL DE VOLUNTÁRIOS DE ENTIDADES DE APOIO À CRIANÇA COM CÂNCER

TIA RUTH/AVOSOS



09 a 12
de Setembro/97

Hotel Parque dos Coqueiros
Aracaju/SE

I JORNADA SERGIPANA DE ONCOLOGIA

AVOSOS



Patrocínio

Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe

Informações:

Casa de Apoio à Criança com Câncer "Tia Ruth"

Fone: (079) 231 42 90

Hospital Governador *João Alves Filho*/ AVOSOS

Fone /FAX: (079) 241 25 55

Tumores de células da granulosa do ovário: estadiamento e tratamento

Granulosa cell tumors of the ovary: staging and treatment

Sophie Françoise Mauricette Derchain¹, Luiz Carlos Teixeira¹, José Carlos Campos Torres², Liliana A.L.A. Andrade³

Resumo

O objetivo deste trabalho foi o de analisar a importância dos achados cirúrgicos e histológicos para a definição dos estadiamento e tratamento dos tumores de células da camada granulosa do ovário. Foram avaliados o estadiamento e os resultados do tratamento de 11 pacientes, atendidas entre janeiro de 1990 e dezembro de 1994, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, da Universidade Estadual de Campinas, no Estado de São Paulo. O seguimento foi atualizado em agosto de 1996. A idade das pacientes variou de 18 a 67 anos, com média de 46 anos. Duas pacientes foram submetidas à salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia total, apendicectomia e omentectomia e, em sete, acrescentou-se a linfadenectomia retroperitoneal. Em dois casos a doença era irresssecável. Cinco pacientes encontravam-se com tumor em estágio IIIC; uma, em estágio IC; e cinco, em estágio IA. A revisão histopatológica revelou 10 neoplasias do tipo adulto e uma do tipo juvenil. Em todos os casos encontrou-se mais de um tipo histopatológico de tumor de células granulosas, sendo dominante o tipo sólido (7/11 casos). O tratamento complementar com antiláblicos - seis ciclos de carboplatina (300 mg/m²) e ciclofosfamida (500 mg/m²) - foi aplicado nas pacientes com doença em estádios IC e IIIC. No último controle, com um seguimento variando de 20 a 71 meses, todas as pacientes com tumores no estágio inicial encontravam-se sem doença; contudo, das cinco pacientes com neoplasia em estágio IIIC, três apresentavam progressão da doença apesar do tratamento antiláblico.

107

Palavras-chave: cirurgia; células da granulosa; câncer de ovário

Abstract

The purpose of this study was to analyse the surgical and histological results which could help in the management for staging and treating patients with ovarian granulosa cell tumors. Eleven women with this type of tumor who were seen in the Center of Integral Assistance to Women's Health (University of Campinas - State of São Paulo) from January 1990 to December 1994 were analysed. Follow-up was done until August 1996. The mean age was 46 (18-67). Two patients underwent a bilateral salpingooforectomy with hysterectomy, apendicectomy and omentectomy, and in seven the surgical procedure included also a pelvic and paraortic retroperitoneal lymphadenectomy. Two patients had unressected intrabdominal disease. Concluding the surgical and histological analysis, five women had stage IIIC disease; one, stage IC; and five, stage IA. The histological review showed 10 adult-type neoplasm and a juvenile-type one. In all cases there were diagnosed two or more histological granulosa cell tumor patterns, predominantly the solid type (7/11). Adjuvant chemotherapy - six cycles of carboplatin (300 mg/m²) and cyclophosphamide (500 mg/m²) - was done in all patients in stage IC or IIIC. At the last follow-up, 20 to 71 months after, all patients with localized, tumors were disease-free. On the other hand, three out five women with advanced cancer had persistent tumors in spite of adjuvant treatment.

Key words: surgery; granulosa cells; ovarian cancer

¹Professor Doutor do Departamento Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); ²Médico do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP); ³Professor Doutor do Departamento Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Endereço para correspondência: Sophie F.M. Derchain - Rua Dr. Antônio Hossri, 629 - Cidade Universitária - 13083-141 - Campinas - SP.

Introdução

Os tumores do estroma gonadal são relativamente raros, correspondendo de 1% a 5% das neoplasias malignas do ovário. Nesta categoria, os tumores de células da granulosa são os mais comuns, totalizando cerca de 60% das neoplasias dos cordões sexuais. São divididos em dois grandes subgrupos: a forma adulta, que ocorre geralmente em mulheres peri ou pós-menopausa, e a forma juvenil, mais rara, que acomete principalmente mulheres nas primeiras três décadas da vida⁽¹⁾.

Histologicamente os tumores são constituídos apenas por células da granulosa, mas podem apresentar outros componentes do cordão sexual, como células da teca ou de Sertoli-Leydig. Podem ser considerados de baixo grau de malignidade ou de baixo potencial maligno por serem tumores unilaterais, além de serem infreqüentes as recidivas à distância. Entretanto, de 3% a 28% das pacientes com tumores desta linhagem irão falecer pela doença nos primeiros cinco anos após o tratamento, sendo que metástases são descritas até 20 anos após o diagnóstico da doença^(1,2).

Não existe na literatura um consenso sobre a aplicação dos procedimentos cirúrgicos para o estadiamento das neoplasias ovarianas não epiteliais, à semelhança daquela atualizada e adotada pela FIGO (1986) para os carcinomas, que incluem a avaliação histológica de toda a cavidade abdominopélvica, com lavado peritoneal para citologia, avaliação do ovário contralateral, omentectomia e linfadenectomia retroperitoneal. O objetivo deste estudo foi o de avaliar os achados cirúrgicos e histológicos que pudessem nortear a conduta para o estadiamento e o tratamento dos tumores de células da granulosa.

Material e métodos

Este estudo foi realizado pela análise dos achados clínicos, cirúrgicos e histológicos de 11 pacientes com tumores de células da granulosa atendidas e tratadas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) entre janeiro de 1990 e dezembro de 1994, com avaliação do seguimento em agosto de 1996. Além da revisão dos prontuários para se levantar a idade, paridade, cirurgia inicial anterior, cirurgia no Serviço, estadiamento clínico-cirúrgico, tratamento subsequente e seguimento, foram novamente analisados os blocos de parafina das biópsias dos tumores de todas as pacientes.

Resultados

A idade média das pacientes com tumor do tipo adulto foi de 46 anos, com idade mínima de 31 e

máxima de 67. A paciente com tumor do tipo juvenil tinha 18 anos e estava grávida a termo no momento do diagnóstico. A maior parte das pacientes era de múltiparas e com a prole completa. Seis pacientes foram operadas inicialmente em outro Serviço e, a seguir, encaminhadas para o CAISM, onde foram submetidas à complementação cirúrgica. Duas pacientes foram submetidas à salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia total, apendicectomia e omentectomia, e em sete pacientes acrescentou-se a linfadenectomia retroperitoneal. Duas pacientes tinham tumores irressecáveis. Cinco pacientes tinham doença estágio IIIC, uma estágio IC e cinco estágio IA. O lavado peritoneal foi positivo para neoplasia em dois casos, o ovário contralateral em dois, o omento em três e os linfonodos em três (Tabela 1).

Do ponto de vista macroscópico, os tumores apresentaram-se como massas sólidas ou sólido-císticas, freqüentemente de consistência macia, coloração amarelada e havia conteúdo sanguíneo lento nos cistos. Apresentavam múltiplas variações histológicas, e o diagnóstico diferencial incluiu as neoplasias epiteliais do próprio ovário, tais como o carcinoma pouco diferenciado ou metastático. Dentro de um mesmo tumor encontraram-se áreas de padrões histológicos variados, e a sua classificação foi feita de acordo com o padrão predominante: sólido, microfolicular, trabecular, insular e sarcomatóide. Nesta série, 10 neoplasias eram do tipo adulto e uma do tipo juvenil, e em todos os casos encontramos sempre mais de um aspecto histológico, sendo dominante o tipo sólido (7/11 casos). Um dos tumores em estágio avançado, irressecável, mostrava área de diferenciação focal para células de Sertoli e focos menos diferenciados com aspecto de túbulos anulares. Os núcleos apresentaram-se freqüentemente uniformes, vesiculosos, com ranhura central e sem atipias, ou, quando existente, de intensidade leve a moderada (4/11 casos). O aspecto nuclear monótono foi uma das principais características desta neoplasia, sendo um dado importante no diagnóstico diferencial com o carcinoma indiferenciado. O índice mitótico, de um modo geral, foi baixo, encontrando-se raras figuras de mitoses. Apenas três casos do tipo adulto exibiam de duas a cinco mitoses em 10 campos de grande aumento. Destes, um correspondia a estágio avançado. O tumor do tipo juvenil apresentou um padrão histológico distinto, com áreas foliculares, sólidas e luteinizantes. No nosso caso mostrava seis mitoses em 10 campos de grande aumento. O tratamento complementar com drogas

Tabela 1 - Descrição das pacientes com tumores de células da granulosa segundo algumas variáveis

Nº	Idade	Cirurgia realizada	Achados cirúrgicos	Estádio	Quimioterapia	Seguimento
01	55	CO+hta+sob+omente+apend*	unilateral 14 cm omento	IIIC	6 PC (9/90 a 7/91)	71 meses VSD
02	41	CO+hta+sob+omente+apend*	unilateral 12 cm	IA	NR	69 meses VSD
03	54	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene*	unilateral 13 cm peritônio, cúpula	IIIC	6 PC (11/90 a 7/91)	69 meses VCD
04	47	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene*	unilateral 11 cm	IA	NR	38 meses VSD
05	56	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	unilateral 12 cm ascite	IA	NR	40 meses VSD
06	67	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	unilateral 7 cm	IA	NR	25 meses VSD
07	34	irressecável	doença disseminada	IIIC	6 PC (7/93 a 12/93)	36 meses VCD
08	31	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene*	unilateral 15 cm	IA	NR	34 meses VSD
09	42	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	bilateral linfonodos+	IIIC	6 PC (12/94 a 6/95)	20 meses VSD
10	63	irressecável	bilateral, omento+ linfonodos+	IIIC	6 PC (8/94 a 11/94)	24 meses VCD
11	18	CO+hta+sob+omente+apend+linfadene	unilateral 30 cm CO+	IC	6 PC (2/94 a 8/94)	30 meses VSD

*Paciente submetida à cirurgia inicial fora e reoperada no Serviço para complementação.

CO = citologia oncológica; sou = salpingo-ooforectomia unilateral; hta = histerectomia; sob = salpingo-ooforectomia bilateral; omente = omentectomia; apend = apendicectomia; linfadene = linfadenectomia.

PC = carboplatina e ciclofosfamida; VSD = viva sem doença; VCD = viva com doença.

antiblasticas - seis ciclos de carboplatina 300 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² - foi utilizado nas seis pacientes com doença IC ou IIC. Na última avaliação, em agosto de 1996, com um seguimento de 20 a 71 meses, todas as pacientes com doença no estágio inicial encontravam-se sem atividade tumoral. Das cinco pacientes com neoplasia estágio IIIC, duas estavam sem evidências de doença e três encontravam-se vivas com doença em tratamento paliativo por recidiva tumoral (Tabela 1).

Discussão

As taxas de sobrevida em cinco anos das pacientes portadoras de tumores de células da granulosa estágio I variam de 80% a 100%, enquanto aquelas com doença estágio III e IV apresentam taxas de sobrevida para cinco anos em torno de 33%^(1, 2, 4). Apesar de ter um comportamento considerado como de baixa malignidade, em cinco pacientes da nossa casuística a neoplasia ultrapassou os limites

do ovário no momento do diagnóstico. Nestas pacientes que apresentaram extensão neoplásica extra-ovariana, três não responderam à quimioterapia: estão vivas mas com doença em atividade.

Assim, o fator prognóstico mais importante neste tipo de tumor é a extensão da doença na época do diagnóstico, o que também determinará a terapêutica complementar. Outros fatores relacionados com a cirurgia e a histologia, como a rotura acidental do tumor no estágio I, diâmetro tumoral maior que 5 cm e o número de mitoses maior que três em cada 10 campos de maior aumento também influenciam o prognóstico^(1, 2, 5, 6).

Quanto à cirurgia, seguindo a orientação da FIGO (1986), temos optado pela laparotomia para o estadiamento e tratamento dos carcinomas do ovário sempre que o tumor for ressecável^(3, 7), devido ao alto índice de invasão neoplásica extra-ovariana que encontramos.

Segundo Evans *et al.* (1980), a sobrevida de pacientes com doença estágio I também é significativamente melhor quando a paciente é submetida à histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral do que com ooforectomia unilateral⁽¹⁾. Em nossa série, a paciente com o tumor de padrão juvenil tinha 18 anos e, neste caso, a cirurgia radical foi necessária pelos fatores de prognóstico ruim, como rotura do tumor no intra-operatório, citologia peritoneal positiva para células neoplásicas, tamanho do tumor e número de mitoses.

A laparotomia com histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, omentectomia e linfadenectomia retroperitoneal para estadiamento e tratamento não apresenta, em nosso Serviço, alta morbidade, mas é um procedimento agressivo que obrigatoriamente deve ser realizado por cirurgião habilitado em oncologia ginecológica. As publicações referentes ao estadiamento cirúrgico em carcinoma ovariano, aparentemente restrito à pelve, revelam cerca de 20% a 39% de invasão extra-ovariana, peritoneal ou retroperitoneal⁽⁷⁾. Em relação aos tumores de células da granulosa, entretanto, os relatos são muito mais vagos, com pequeno número de casos ou englobando pacientes desde a década de 30^(1, 2, 4, 5).

Entretanto, assim como para o carcinoma bem diferenciado em mulheres jovens com prole não definida e doença macroscópica e microscópica restrita a um ovário, a preservação do útero e do anexo contralateral deve ser sempre considerada; o estadiamento com biópsias múltiplas, omentectomia e linfadenectomia retroperitoneal são, porém, necessários. Por outro lado, sendo os tumores produtores eventuais de estrógenos, quando a proposta terapêutica para o tumor de células da granulosa é conservadora, deve ser realizada uma curetagem uterina para afastar uma hiperplasia ou neoplasia endometrial⁽²⁾.

Quanto ao tratamento complementar, acredita-se que, nos casos de tumores restritos aos ovários, a cirurgia exclusiva seja suficiente. No entanto, naquelas pacientes com doença em estádios IC a IV a quimioterapia deve ser realizada. Tal como para a cirurgia, a definição do melhor esquema antitumoral para os tumores ovarianos do estroma não é clara⁽²⁾. O esquema utilizado no Serviço é a carboplatina associada à ciclofosfamida por seis ciclos.

A exemplo das neoplasias epiteliais malignas do ovário, as pacientes com tumores de células da granulosa devem ser submetidas ao estadiamento cirúrgico completo preconizado pela FIGO (1986)⁽³⁾. Em mulheres jovens, com doença macroscópica e microscópica restrita a um ovário, pode-se preservar o útero e o anexo contralateral. São tumores de crescimento lento e metastatização tardia, que apresentam boas taxas de sobrevida com cirurgia exclusiva quando diagnosticados em estádios iniciais. Todavia, nesta pequena casuística houve uma grande proporção de pacientes diagnosticadas com doença avançada. Nos casos em que a doença ultrapassa os limites do ovário, a quimioterapia complementar é necessária, apesar da sua baixa sensibilidade.

Referências Bibliográficas

1. Evans, A.T.; Gaffey, T.A.; Malkasian, G.D.; Annegers, J.F. - Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol*, 55: 231-8, 1980.
2. Malmström, H.; Högberg, T.; Risberg, B.; Simonsen, E. - Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol*, 25: 50-5, 1994.
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics - Cancer Committee.-Staging announcement. *Gynecol Oncol*, 25: 383, 1986.
4. Piura, B.; Nemet, D.; Yanai-Inbar, I.; Cohen, Y.; Glezerman, M. - Granulosa cell tumor of the ovary: a study of 18 cases. *J Surg Oncol*, 55: 71-7, 1994.
5. Stenwig, J.T.; Hazenkamp, J.T.; Beecham, J.B. - Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol*, 7: 136-52, 1979.
6. Björkholm, E.; Silfverswärd, C. - Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol*, 11: 261-74, 1980.
7. Rubin, S.C. - Surgery for ovarian cancer. *Hemat Oncol Clin North Am*, 6: 651-65, 1992.

Identificação e procedência de pacientes laringectomizados em hospitais de referência de Belo Horizonte - Minas Gerais

Identification and origin of laryngectomized patients at cancer centers in Belo Horizonte - Minas Gerais

Maria Ines Vieira¹, Iure Kalinine Ferraz de Souza², Andy Petroianu³

Resumo

Nos últimos anos, tem-se verificado uma tendência mundial na epidemiologia de diversos tipos de câncer. A introdução de novas substâncias, parte das quais oncogênicas, nos alimentos, bebidas e ambiente, e a incorporação de novos hábitos parecem influenciar o aumento da incidência de várias neoplasias malignas. O aparente hiato verificado nos últimos anos na literatura nacional em relação a esses fatores e o câncer de laringe motivou o presente estudo. Foram pesquisados 205 prontuários de pacientes com câncer de laringe e submetidos à laringectomia. Destes, 41 pacientes foram tratados entre 1979 e 1981 (Grupo 1) e 164, entre 1990 e 1992 (Grupo 2). Não se observaram diferenças entre os grupos analisados, considerando-se a idade, sexo, cor da pele, procedência e atividade profissional, o que permite concluir, de acordo com os dados ora apresentados, que não houve alteração na epidemiologia do câncer de laringe em nosso meio.

Palavras-chave: câncer de laringe; epidemiologia; fatores de risco

Abstract

Changes on the epidemiology of several cancers has been noticed over the last years, mainly due to new carcinogenics introduced in foods, drinks, and the environment. Nevertheless, in recent years, in the medical literature of our country, there is no study related to the epidemiology of larynx cancer. This paper presents a retrospective assessment of 205 patients operated of cancer of larynx in cancer centers of Belo Horizonte - MG. These patients were distributed into two groups: Group 1 - those treated from 1979 to 1981 (N = 41), and Group 2 - those treated from 1990 1992 (N = 164). No epidemiologic difference was found between these groups concerning age, sex, skin color, origin and profession. In conclusion, the results suggest that the epidemiology of larynx cancer has not been changed since 1979, according these demographic data.

Key words: cancer of larynx; epidemiology; risk factors

Trabalho realizado no Departamento de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Hospital de Oncologia Mário Penna. Instituto Mineiro de Oncologia (Hospital João Resende Alves).

1Médica; 2Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais; Doutorando em Cirurgia Geral do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 3Professor Titular de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; Docente Livre da Escola Paulista de Medicina; Docente Livre da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Pesquisador I do CNPq.

Endereço para correspondência: Andy Petroianu - Av. Afonso Pena, 1.626 - ap. 1.901 - 30130-005 - Belo Horizonte - MG.

Introdução

O carcinoma de células escamosas predomina entre as neoplasias malignas de laringe. De acordo com a literatura, os dados epidemiológicos apontam para uma incidência maior no sexo masculino e um predomínio na meia idade. Entretanto, estudos recentes indicaram que, devido ao crescente tabagismo por parte das mulheres, a sua incidência neste sexo tem-se aproximado da encontrada no homem⁽¹⁻⁹⁾. Esse vício, bem como o uso de rapé e de bebidas alcoólicas, principalmente vinho, são os fatores etiológicos mais importantes dessa afecção. Alguns autores relataram que o álcool potencializa em mais de 50% os efeitos oncogênicos do fumo no câncer de laringe^(5, 6, 8-16).

Carcinógenos ocupacionais também são frequentemente associados ao câncer de laringe. Riscos significativamente aumentados foram descritos em trabalhadores da construção civil, pintores e mecânicos. Operadores de máquinas têxteis, limpadores de equipamentos laboratoriais e carpinteiros, além de motoristas e lavradores, também tiveram maior risco de desenvolver essa neoplasia do que a população em geral. Substâncias ocupacionais, como o pó de madeira ou metal, tinta e asbesto, bem como o formaldeído e os produtos da gasolina e do óleo diesel são citados na gênese desse tipo de câncer^(5, 6, 10-13, 15, 17, 18).

Os fertilizantes e parasitocidas agrícolas, bem como os aditivos alimentares, também são elementos oncogênicos importantes. Os agrotóxicos podem ser nocivos não somente através dos alimentos, mas também através do contato cutâneo e inalatório. Componentes carcinógenos voláteis, liberados durante o processo de cocção dos alimentos, foram apontados como fatores contribuintes para o aumento da mortalidade pelo câncer de orofaringe e laringe em cozinheiros da Dinamarca, Espanha, Grã-Bretanha e Estados Unidos. Existem evidências de que dietas deficientes em vitaminas e metais como o ferro, zinco e selênio também podem estar associadas ao aumento do risco de se desenvolver essa doença. A permanência, por longos anos, em pequenos apartamentos expostos a poluição pode ser outro fator carcinógeno importante^(4-6, 14, 15, 17-22).

Apesar da importância que a neoplasia de laringe tem, a sua epidemiologia não parece ter sido estudada em nosso país. Diante dessa

aparente lacuna na literatura nacional, decidiu-se avaliar a incidência de pacientes laringectomizados, nos últimos anos, em hospitais especializados de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Pacientes e método

Foram estudados retrospectivamente 205 prontuários referentes a todos os doentes submetidos a laringectomia, devido ao câncer de laringe, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (N = 32), Hospital Mário Penna (N = 59), e Instituto João Resende Alves (Instituto Mineiro de Oncologia) (N = 114).

Os prontuários foram divididos em:

Grupo 1 (N = 41), constituído pelos pacientes tratados no Hospital das Clínicas e no Hospital Mário Penna, entre 1979 e 1981.

Grupo 2 (N = 164), constituído pelos pacientes tratados no Hospital das Clínicas, Hospital Mário Penna e Instituto João Resende Alves, entre 1990 e 1992. O Instituto João Resende Alves foi criado em 1985, o que explica a sua inclusão apenas no segundo grupo.

Os parâmetros avaliados foram: sexo, idade, cor da pele, procedência e atividade profissional dos doentes de ambos os grupos. Os diagnósticos foram confirmados através de laringoscopia direta e estudo anatomopatológico das peças operatórias.

A comparação entre os dois grupos de pacientes quanto às idades foi realizada utilizando-se o teste *t* de Student para amostras independentes. Nas demais análises de comparação entre os grupos (sexo, cor da pele e profissão), utilizou-se o teste do qui-quadrado com correção de Yates. Os resultados foram considerados significativos para $P < 0,05$.

Resultados

Todos os pacientes laringectomizados eram portadores de carcinoma de células escamosas bem diferenciado ou indiferenciado. No Grupo 1, as idades dos pacientes variaram de 43 a 82 (M = 60,7) anos, enquanto no Grupo 2 a variação foi de 27 a 83 (M = 60,4) anos. A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes segundo o sexo e o grupo. A proporção entre homens e mulheres no Grupo 1 foi de 4,8:1 ($P < 0,001$); enquanto no Grupo 2 foi de 4,2:1 ($P < 0,001$).

Não houve diferença entre essas proporções nos dois grupos.

Em relação à cor da pele, observa-se uma baixa representatividade de pacientes melano-dérmicos (inferior a 3%) - Figura 2. Não houve diferença entre a distribuição dos pacientes por cor da pele nos dois grupos. Entretanto, em ambos os grupos, os pacientes leucodérmicos e feodérmicos foram significativamente mais numerosos do que os melanodérmicos ($P < 0,001$). Por outro lado, não houve diferença entre os números de leucodérmicos e feodérmicos ($P = 0,277$).

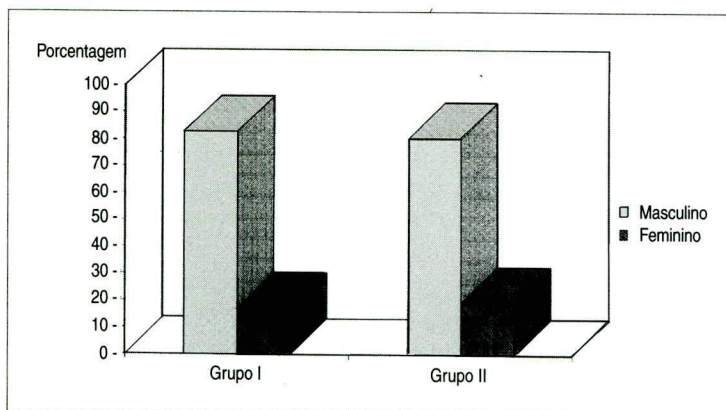


Figura 1 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo e o grupo
Nota: As porcentagens referem-se ao total de pacientes no Grupo 1 (41) e no Grupo 2 (164)

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo a profissão e o grupo

Grupo	Profissão				Total
	Lavrador	Aposentado	Domésticas	Outros	
1	27 (65,9)	11 (2,4)	7 (17,1)	6 (14,6)	41
2	28 (17,1)	61 (37,2)	23 (14,0)	52 (31,7)	164
Total	55	72	30	58	205

Nota: Os valores entre parênteses são porcentagens em relação ao total da linha

Constatou-se uma diferença significativa entre os dois grupos no que diz respeito à profissão ($P < 0,001$). Como pode ser observado na Tabela 1, a maioria dos pacientes do Grupo 1 era de lavradores, enquanto no Grupo 2 os maiores percentuais referem-se aos aposentados e às outras profissões. Não conseguimos identificar as profissões progressas dos aposentados, que se apresentaram em número significativamente maior no segundo grupo.

No Grupo 1 observa-se uma predominância de pacientes oriundos da Zona Metalúrgica, onde se localiza a cidade de Belo Horizonte, seguida por pacientes do Vale do Rio Doce. Essa predominância torna-se ainda maior no Grupo 2, onde os doentes da Zona Metalúrgica foram maioria absoluta (Tabela 2).

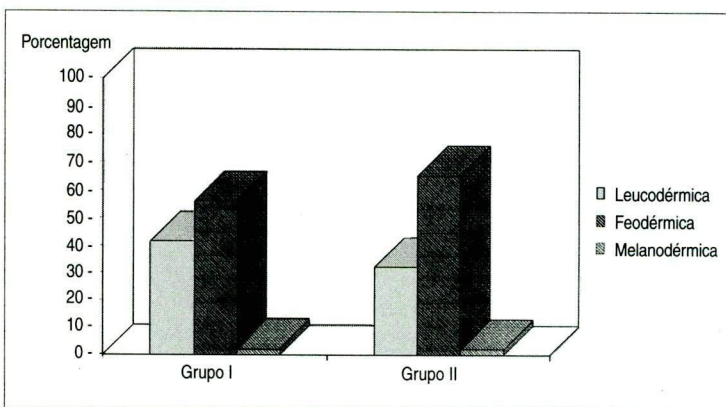


Figura 2 - Distribuição dos pacientes segundo a cor e o grupo
Nota: As porcentagens referem-se ao total de pacientes no Grupo 1 (41) e no Grupo 2 (164)

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo a procedência e grupo

Grupo	Procedência						Total
	Zona Metalúrgica	Vale do Rio Doce	Zona da Mata	Campo das Vertentes	Outras Regiões	Outros Estados	
1	15 (36,6)	7 (17,1)	4 (9,8)	2 (4,9)	12 (29,3)	1 (2,4)	41
2	90 (54,9)	21 (12,8)	11 (6,7)	13 (7,9)	25 (15,2)	4 (2,4)	164
Total	105	28	15	15	37	5	205

Nota: Os valores entre parênteses são porcentagens em relação ao total da linha

Discussão

Uma alta incidência do câncer de laringe é encontrada na França, seguida pelo Uruguai, Espanha e Itália, enquanto esta doença é menos presente nos países anglo-saxônicos. Essa doença é mais freqüente nos homens, principalmente nos trabalhadores, do que nas mulheres. O predomínio do câncer de laringe nos homens deve-se ao tabagismo mais intenso e ao consumo maior de bebidas alcoólicas, quando comparado com as mulheres. Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que esta diferença está diminuindo. Acredita-se que tal fato esteja relacionado ao aumento do hábito de fumar entre as mulheres, principalmente as jovens. Várias hipóteses tendem a explicar essa mudança no comportamento feminino. Entre elas, destaca-se a não percepção da ameaça que o hábito de fumar representa para a saúde. Por outro lado, o tabagismo pode simbolizar para as mulheres a igualdade com homens dinâmicos^(1, 3, 5, 6, 8-10, 16). No presente estudo, houve um maior número de homens acometidos por câncer de laringe, e a proporção homem/mulher encontrada não difere da observada na literatura.

Em relação à cor de pele, os melanodérmicos podem ter tido uma baixa representatividade de câncer de laringe devido à uma maior resistência, talvez genética, a essa neoplasia. Mesmo considerando a distribuição de cor da pele na população do Estado de Minas Gerais: leucodérmicos (54%), feodérmicos (38%) e melanodérmicos (8%), a freqüência de melanodérmicos com câncer de laringe foi significativamente menor (23).

Embora o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas sejam bem aceitos como os fatores de riscos dominantes para o câncer de laringe, está reconhecido que a exposição a carcinógenos ocupacionais contribuiu para o desenvolvimento dessa neoplasia. Na presente casuística, observou-se que, nos últimos anos, houve um predomínio de aposentados acometidos por câncer de laringe. É possível que a extensão da aposentadoria por tempo de serviço e idade, bem como por motivo de doença, tenha contribuído para o aumento da ocorrência dessa moléstia entre os aposentados. Apesar de não se ter conseguido caracterizar as profissões prévias desses doentes, pode-se supor que parte dos aposentados tenha sido lavrador. Por outro lado, observou-se um aumento na incidência de câncer de laringe entre outras profissões.

Em relação à procedência dos pacientes nos dois grupos analisados, ocorreu um predomí-

nio de doentes provenientes da Zona Metalúrgica, seguindo-se o Vale do Rio Doce, a Zona da Mata e o Campo das Vertentes. Esses dados superpõem-se aos da procedência de pacientes tratados em hospitais de referência de Belo Horizonte⁽²⁴⁾. Acredita-se que o encaminhamento desses doentes ao Hospital Mário Penna e ao Instituto João Resende Alves tenha sido resultado da ação dos Núcleos de Voluntários de Combate ao Câncer localizados nessas regiões e do acesso aos centros de saúde locais, que hoje contam com uma relação médico/habitantes próxima da ideal (1 médico/1.250 habitantes), de acordo com a Organização Mundial de Saúde^(24, 25). A predisposição individual a carcinógenos ocupacionais existentes nessas regiões, onde predominam atividades industriais e agrícolas, pode contribuir em parte com esse número de pacientes operados em Belo Horizonte.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível incluir variações no estágio do câncer de laringe por ocasião do diagnóstico. Todos os pacientes eram portadores de carcinoma de células escamosas, cuja classificação é predominante nessa doença, de acordo com a literatura. Houve atraso no encaminhamento dos pacientes, considerando que todos os prontuários estudados foram abertos consecutivamente e que todos os pacientes submeteram-se a laringectomia. Lamentavelmente não foi possível avaliar os resultados de sobrevivência, tendo em vista que a maioria dos pacientes é do interior do Estado e raramente retorna para o controle pós-operatório.

Concluindo, o presente trabalho sugere que a ocorrência do câncer de laringe não apresentou alteração significativa em nosso meio nos últimos anos.

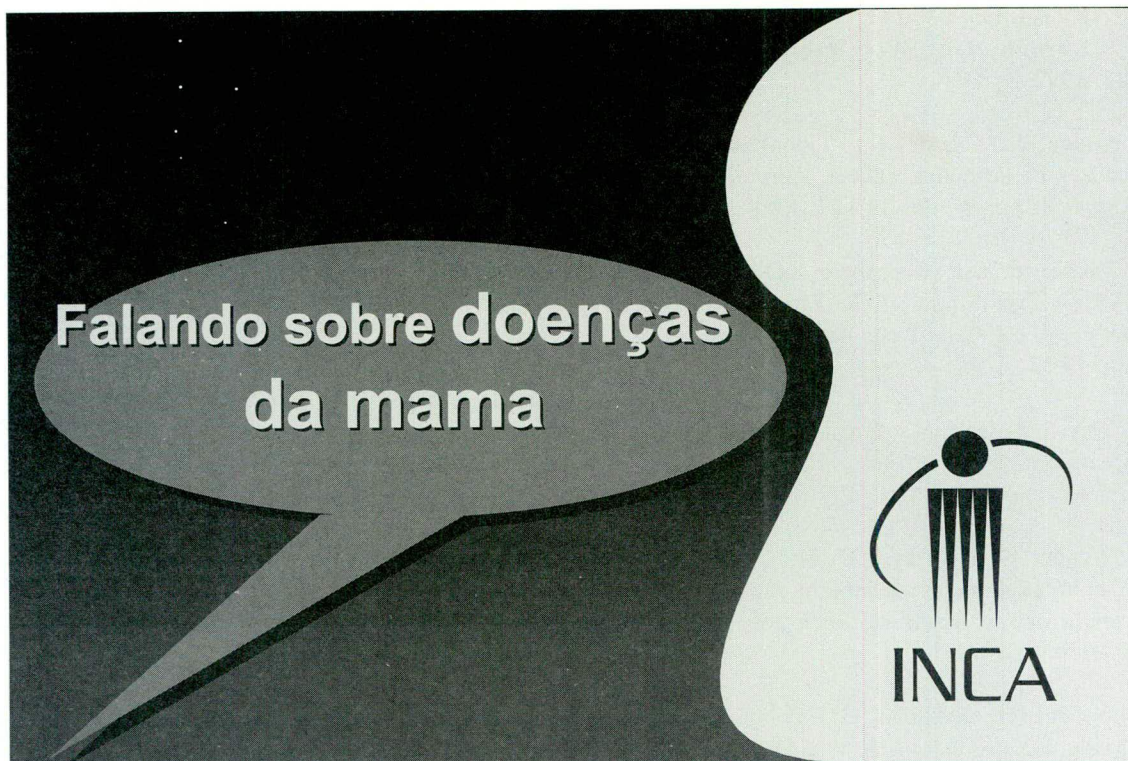
Referências Bibliográficas

1. Espinosa, J.; Bravo, P.; Baron, M.G. - Influence of tobacco on laryngeal carcinoma in Spain. *Neoplasma*, 39: 319-22, 1992.
2. Hammond, E.C.; Seiman, H. - Smoking and cancer in the United State. *Prev Med*, 9: 169-73, 1980.
3. Hoare, T.J.; Thomson, H.G.; Proops, D.W. - Detection of laryngeal cancer- the case for early specialist assessment. *J Roy Soc Med*, 86: 390-92, 1993.

4. Maier, H.; Gewelke, U.; Dietz, A. et al. - Risk factors of cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 107: 557-82, 1992.
5. Olsen, J.; Sabroe, S. - Occupational causes of laryngeal cancer. *J Epidemiol Commun Health*, 38: 117-21, 1984.
6. De Rienzo, D.P.; Greenberg, S.D.; Fraire, A.E. - Carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 117: 681-84, 1991.
7. Way, L.W.-Current surgical diagnosis and treatment. 9^a ed. Prentice-Hall. 870-71, 1991.
8. Wynder, E.L.; Covey, L.S.; Mabrichi, K.; Muchinsky, M.-Environment factors in cancer of the larynx. *Cancer*, 38: 1591-1601, 1976.
9. Wynder, E.L.; Stellman, S.D. - Comparative epidemiology of tobacco-related cancers. *Cancer Res*, 37: 4608-622, 1977.
10. Blot, W.J.; McLaughlin, J.K.; Winn, D.M. et al. - Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancers. *Cancer Res*, 48: 3282-87, 1988.
11. Falk, R.T.; Pickle, L.W. et al.-Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in Coastal Texas. *Cancer Res*, 49: 24-9, 1989.
12. Ferraroni, M.N.; La Vecchia, C.; D'Avanzo, B. et al. - Socio-economic indicators, tobacco and alcohol in the etiology of digestive tract neoplasms. *Intern J Epidemiol*, 18: 556-62, 1989.
13. Franceschi, S., Talamini, R., Barra, S. et al. - Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, and esophagus in Northern Italy. *Cancer Res*, 50: 6502-507, 1990.
14. Graham, S.; Mettlin, C.; Marshall, J. et al. - Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol*, 113: 675-680, 1981.
15. Merletti, F.; Boffeta, P.; Ciccone, G. et al. - Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity, oropharynx in Torino-Italy. *Cancer Res*, 50: 6502-507, 1990.
16. Pinney, J.M. - The largest preventable cause of death in the United States. *Public Health*, 94: 107-8, 1979.
17. Vaughan, T.L.; Scott, D. - Wood dust exposure and squamous cell cancers of the upper respiratory tract. *Am J Epidemiol*, 133: 560-64, 1991.
18. Wortley, P.; Vaughan, T.L.; Scott, D. et al. - A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *Br J Med*, 49: 837-44, 1992.
19. Elwood, J.M.; Pearson, P.C.H.; Skippen, D.B. et al. - Alcohol, smoking, social and occupational factors in the etiology of cancer of the cavity, pharynx, and larynx. *Int J Cancer Res*, 34: 603-12, 1989.
20. Foppa, I.; Minder, C.E. Oral, pharyngeal and laryngeal cancer as a cause of death among Swiss cooks. *Scand J Work Environ Health*, 18: 287-92, 1992.
21. Kaugars, G.E.; Riley, W.T.; Brandt, R.B. et al. - The prevalence of oral lesion in smokeless tobacco users and an evaluation of risk factors. *Cancer*, 70: 2579-585, 1992.
22. Rouquayrol, Z.M. *Epidemiologia e Saúde*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1986: 143-48.
23. Anuário Estatístico de Minas Gerais 1983/1984. Secretaria do Estado de Planejamento e Coordenação Geral, Superintendência de Estatística e Informações. Belo Horizonte. 5: 72, 1994.
24. Vieira, M.I.; Petroianu, A. - Procedência de pacientes tratados em hospitais de "referência" em Belo Horizonte. *Rev Méd Minas Gerais*, 5: 12-14, 1995.
25. Vieira, M.I.; Petroianu, A. - Distribuição dos médicos no Estado de Minas Gerais. *Anais da Academia Nacional de Medicina* (No prelo).

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Alvimar Afonso Barbosa por colaborar na coleta dos dados.



O Instituto Nacional de Câncer - INCA acaba de lançar, 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 os aspectos epidemiológicos, técnicos e operativos de profissionais e 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

Efeitos biopsicossociais e psiconeuroimunológicos do câncer sobre o paciente e familiares

Cancer biopsychosocial and psychoneuroimmunologic effects on patients and their families

Terezinha Fátima Hassan Deitos¹, João Francisco Pollo Gaspar²

Resumo

Durante as duas últimas décadas, têm sido ressaltados os problemas somáticos, psíquicos e sociais de pacientes com câncer, bem como têm sido focalizadas, no âmbito do estudo oncológico, as teorias biopsicossociais e psiconeuroimunológicas. O presente trabalho apresenta considerações clínicas sobre esses aspectos, ressaltando-se o impacto que o câncer provoca sobre os pacientes e seus familiares. O câncer e seus tratamentos constituem uma fonte de estresse, capaz de desencadear desordens de ajustamento nestes indivíduos. A mensuração da qualidade de vida deve ser incorporada aos estudos clínicos, porque a sua inclusão tende a melhorar as indicações terapêuticas. Os relatos de pacientes sobre sintomas somáticos são associados, principalmente, às suas preocupações emocionais e sociais mais do que ao seu estado geral de saúde. A equipe responsável pelos pacientes deve compreender a dinâmica envolvida no binômio família-paciente e conhecer a influência que os fatores psicossociais exercem sobre ele. A falha do reconhecimento dessa influência e, conseqüentemente, o prejuízo provocado no suporte psicossocial da família irão privar os pacientes do conforto, amor, suporte e companheirismo de que eles precisarão através do curso da sua doença. Os médicos devem ser capazes de identificar e estimular circunstâncias que facilitem o processo de adaptação de seus pacientes. O tratamento psicológico, em pelo menos alguma extensão, sempre é benéfico.

Palavras-chave: câncer; psiconeuroimunologia; estresse; qualidade de vida

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM): Curso de Medicina - Departamento de Neuropsiquiatria. Campus Universitário, CCS (4º andar/sala 1445) - Santa Maria - RS.

1Professora Titular do Departamento de Neuropsiquiatria da UFSM. Doutora em Psiquiatria pela Universidade Complutense de Madrid. Presidente da Sociedade Internacional para o Estudo da Criança; 2Acadêmico (Doutorando) de Medicina da UFSM. Prêmio Distinção Acadêmica de Psiquiatria Biológica fornecido pela Associação Brasileira de Psiquiatria Biológica em outubro/1996.

Endereço para correspondência: Caixa Postal nº 104 - 97100-000 - Santa Maria - RS.

Abstract

During the last two decades, it has been stressed the somatic, psychic and social problems of cancer patients, as well as biopsychosocial and psychoneuroimmunologic theories have been emphasized on oncologic research. This paper presents clinical considerations about psychoneuroimmunologic biopsychosocial factors in Oncology, and points cancer impact on patients and their relatives. Cancer and its treatments create a stress which is imposed upon patients and their relatives, with the power of onsetting adjustment disorders in all of them. An assesment of the quality of life must be incorporated in clinical studies, because it may improve therapeutic approaches. Patients' reports on somatic symptoms are mainly associated with their emocional and social concerning rather than with their general health status. The staff responsible for the patients must understand the family/patient dynamics and be aware of the influence of psychosocial issues. Falure in recognizing that, and consequently impairing the family's psychosocial support will deprive the patients of comfort, love, support, and friendship that they will need through the course of the disease. Physicians must be able to facilitate the adaptation process of their patients. Psychologic treatment is always beneficial, at least to some extent.

Key words: cancer; psychoneuroimmunology; stress; quality of life

Introdução

A etiopatogenia multifatorial neoplásica associa teorias que implicam modificações genéticas⁽¹⁾, fatores ambientais (químicos, biológicos e físicos) e fatores psicossomáticos. Estes últimos seriam coadjuvantes ou precipitantes do processo maligno⁽²⁻⁶⁾. Fatores de personalidade (defesas psicológicas mal sucedidas e angústia psíquica, perda de importante relacionamento, inabilidade de expressar sentimentos hostis e emoções, tensão mal resolvida relacionada à figura dos pais, depressão, estressores crônicos e distúrbios sexuais) têm sido ligados ao desencadeamento e à rápida disseminação do câncer⁽⁶⁻¹⁰⁾. Também há evidências de que quanto maior o nível de descrença do paciente com a sua vida, menor a sua sobrevivência^(11, 12). A supressão de certos sentimentos, um processo passivo de adaptação frente ao estresse e uma forte tendência ao conformismo parecem ser importantes fatores predisponentes⁽¹¹⁾. Através da psiconeuroimunologia, têm sido muito exploradas as relações entre variáveis psicossociais e atividade da célula NK^(2, 3).

Nos últimos 20 anos, estudos sobre os problemas somáticos, psíquicos e sociais de pacientes oncológicos e suas necessidades de suporte psicológico têm sido ressaltados^(11, 13). O câncer e seu tratamento constituem um estresse imposto sobre um indivíduo previamente hígido, envolvendo um processo de adaptação e a possibilidade de desordens de ajustamento⁽¹⁴⁾. Poucos pacientes com câncer são candidatos à terapia curativa. Então, para pelo menos 50% (conforme dados publicados no European Journal of Cancer) o tratamento é restrito ao alívio sintomático e para se tentar

umentar a sobrevivência⁽¹⁵⁾. Conforme dados fornecidos pela Revista Brasileira de Cancerologia, no Brasil, para os pacientes com cânceres de pulmão, estômago, colo uterino e mama, os dados são similares. Um curso rápido e fatal força o paciente e sua família a confrontarem muitas mudanças que, por sua vez, exigem um ajustamento rápido e correspondente⁽²⁾.

Este artigo, baseado em uma revisão bibliográfica crítica, via *medline*, apresenta noções fundamentais sobre o impacto psicossocial do câncer sobre o paciente e seus familiares, bem como introduz as teorias biopsicossociais e psiconeuroimunológicas no âmbito do estudo oncológico.

Impacto psicossocial do câncer

A vivência do câncer é mais disruptiva para os pacientes e suas famílias do que outras formas de doença (fatores econômicos são uma parte significativa desta disrupção)^(14, 16-19). Os pacientes podem permanecer doentes, desamparados e dependentes por um grande período. Aqueles pacientes que estão agoniados, com incertezas sobre o diagnóstico, a natureza de suas doenças e seus tratamentos, a sua sobrevivência, podem necessitar de suporte adicional⁽¹⁹⁾. Dificilmente existe outra doença que induza tantos sentimentos negativos em qualquer um dos seus estágios: o choque do diagnóstico, o medo da cirurgia, a incerteza do prognóstico e recorrência, os efeitos da rádio- e quimioterapia, o medo da dor e de encarar uma morte indigna⁽²⁰⁾.

Foi evidenciado que há maior probabilidade de haver altos índices de depressão na escala

MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) em pacientes oncológicos⁽²¹⁾. Entretanto, sintomas somáticos de depressão (fadiga extrema e distúrbios do sono) podem ser confundidos com tipo de sintomas constitucionais do tumor ou seu tratamento⁽²⁰⁾. Dependendo do tipo de câncer, do seu estágio, do tratamento medicamentoso, do tempo em que os problemas emocionais foram diagnosticados e do critério usado, a porcentagem de pacientes que desenvolveram problemas emocionais sérios foi de 25% a 70% das amostras estudadas^(20, 22). Em um estudo foi observado, por exemplo, uma prevalência de 47% de distúrbios psiquiátricos, conforme o DSM-III-R (*Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders - III - Revised*) em pacientes oncológicos^(14, 19, 23). Esta taxa é considerada aproximadamente três vezes maior do que as estimativas modais descritas na literatura para distúrbios psiquiátricos na população em geral. Avaliando a população oncológica com distúrbios psiquiátricos, foi descrito que as distúrbios de ajustamento correspondem a 68% de todos esses diagnósticos, enquanto as distúrbios afetivos maiores (13%), distúrbios mentais orgânicos (8%), distúrbios de personalidade (7%) e distúrbios de ansiedade (4%) respondem pelo restante. No total, próximo de 85% dos pacientes tinham depressão ou ansiedade como sintoma principal. A maioria dessas condições são distúrbios facilmente tratáveis^(14, 23).

A neoplasia pulmonar é o câncer mais frequentemente associado a fatores psicossociais indiretos (tabagismo, exposição a asbesto)⁽²⁾. A prevenção do câncer de pulmão e outras neoplasias relacionadas ao tabagismo deve ser acompanhada por estratégias desenvolvidas que visem aos comportamentos psicossociais associados.

De acordo com a hipótese psicossomática, experiências prolongadas de ansiedade, depressão e frustração causam problemas físicos. Problemas de saúde crônica levam a alterações gerais da personalidade e a experiências emocionais, incluindo auto-afeto negativo (uma dimensão de tristeza subjetiva, refletindo maus humores indiferenciados e baixa percepção de auto-estima). Tem sido relacionado o auto-afeto negativo com o aumento das queixas subjetivas em avaliações sobre a qualidade de vida em estudos oncológicos. A forte associação entre afeto negativo e aumento de relatos de sintomas é devida a

peculiaridades perceptivas e cognitivas. Esses indivíduos têm uma tendência de interpretar qualquer sensação corporal como sintoma físico, até na ausência completa de doença. O tratamento dessa experiência emocional por meio de intervenções psicoterapêutica e psicofarmacológica tem potencializado a qualidade de vida dos pacientes⁽²⁴⁾.

O câncer evoca um nível alto de ansiedade e incerteza nos pacientes, em seus familiares e amigos. Os efeitos do estigma (uma indesejável anomalia que desqualifica o indivíduo de uma aceitação social completa) são geralmente negativos (ansiedade, desgosto, tristeza, angústia ou desesperança), mas também podem conter alguns aspectos positivos (empatia ou superpreocupação). O estigma é correlacionado a vários indicadores de saúde que refletem problemas de ajuste (pobre habilidade física, emocional e social)⁽²⁴⁾.

Apenas recentemente foi considerada a relação entre a dor e outros aspectos físicos, psicológicos e sociais da doença no plano de tratamento^(16, 17, 25). A dor, na visão clássica, é considerada não só um sintoma físico, mas também uma sensação que pode determinar uma quebra da homeostasia geral do organismo^(16, 25). A cronicidade da dor, devido à progressão do câncer ou seu tratamento, é frequentemente associada a sintomas psicológicos (distúrbios do sono, redução no apetite) e a sintomas outros que podem mimetizar um distúrbio depressivo^(16, 25). Além disso, a dor do paciente se estende à família, aos amigos e até aos profissionais que lidam diretamente com ele⁽¹⁸⁾. Similar à dor, a dispnéia provocada por algumas neoplasias pode ser gênese de considerável ansiedade, por ser frequentemente associada com fadiga severa, diminuição da função cognitiva e mau apetite, interferindo na atividade social^(2, 18).

Uma significativa proporção de pacientes estudados experienciam problemas psicossociais moderados ou severos com rádio- e quimioterapia, além de se acharem muito doentes por delas precisarem. Frequentemente, pacientes experienciam náuseas e vômitos por mais de uma semana, resultando em perda de peso, desidratação e um declínio da capacidade funcional de alguns indivíduos, o que pode ter um importante impacto sobre o seu bem estar^(2, 17). Efeitos colaterais físicos, particularmente a fadiga, são comuns e uma fonte frequente de tristeza. Alterações cognitivas têm

sido reportadas em pacientes com câncer de pulmão recebendo quimioterapia, com ou sem radioterapia cerebral^(18, 26). Aparentemente, a seqüela psicológica de radioterapia é menos severa e de menor duração do que a de alguns tipos de quimioterapia⁽¹⁹⁾.

A maneira pela qual as famílias se adaptam ao câncer é um reflexo do seu relacionamento íntimo, de suas histórias e do seu nível cultural. Então, é difícil determinar o impacto que diferentes preocupações possam ter e desenvolver intervenções que possam melhorar estes resultados⁽²⁷⁾. Cerca de 80% dos familiares (provável morbidade psiquiátrica em 48%) relatam níveis gerais altos de preocupação com a doença, a reação do paciente, o seu estado físico, o seu tratamento, sentimentos próprios de culpa ou tristeza, efeitos da doença sobre outros e o futuro⁽²⁸⁾. Também não se deve assumir que familiares de pacientes que apresentem bom prognóstico se preocupem menos. Com efeito, séria depressão e ansiedade foram consideradas menores em pacientes do que em seus parentes próximos^(27, 28). Em câncer, tem sido demonstrada a utilidade clínica do questionário de 12 itens *Family Relationship Index*, que pode ser utilizado para identificar famílias disfuncionais ou em risco⁽²⁰⁾.

Em diferentes níveis individuais, os familiares podem sentir-se inadequados e confusos sobre como ajudar. Em particular, as crianças podem sentir-se culpadas. Muitos estudos têm chamado a atenção para o nível de ansiedade e depressão, o medo da morte e da separação encontrados em crianças de familiares com câncer. O ajustamento positivo é encontrado entre aquelas famílias que são capazes de permitir à criança expressar suas ansiedades e preocupações sobre o familiar doente, sendo encorajadas a participar ativamente em alguns cuidados^(27, 29, 30).

Teorias biopsicossociais e psiconeuroimunológicas

As teorias psiconeuroimunológicas no câncer fundamentam-se em três hipóteses: o desencadeamento de algumas neoplasias pode ser influenciado por fatores psicossociais; as atividades do sistema imune podem influenciar o surgimento de alguns cânceres, e pelo menos uma resposta imune, a atividade NK (intimamente relacionada à fisiopatologia da neoplasia), parece ser influenciada por fatores psicossociais⁽³⁾.

Estudos realizados em animais e humanos associam fatores psicossociais que geram o estresse à predisposição e progressão de vários processos fisiopatológicos, incluindo doenças infecciosas, bacterianas, alérgicas, cutâneas, auto-imunes e neoplásicas, através de alterações nos mecanismos de proteção imunológica^(4-6, 8, 31-33). Alterações em estados comportamentais e emocionais acompanhadas da percepção e da necessidade de adaptação a circunstâncias ambientais desencadeiam modelos complexos de alterações neuroendócrinas^(4-6, 31, 34).

Os sistemas imune, nervoso e endócrino possuem capacidade para responder a estímulos específicos originados do ambiente externo ou interno⁽³⁵⁾. Os processos imunorregulatórios são parte de um integrado sistema de defesa⁽³²⁾, cujas células imunes têm suas funções alteradas⁽³³⁾ e são dependentes da ação de neurotransmissores, neuropeptídeos e neuro-hormônios que afetam a função imunológica⁽²⁶⁾.

O sistema límbico é o principal promotor adaptacional do organismo ao ambiente externo. É o modulador das respostas aos estímulos de acordo com experiências passadas, transferindo-as para a situação atual, avaliando seu significado emocional e relacionando-se com o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)^(36, 37). Os hormônios do eixo HPA, em geral, diminuem a resposta de linfócitos⁽³⁸⁾. As respostas comportamentais ao estresse, mediadas pelo CRH (hormônio liberador de corticotrofina), que atua tanto no sistema nervoso simpático como no eixo HPA, causam um aumento da produção de glicocorticosteróides, catecolaminas, certos opióides e outras substâncias^(5, 26, 31, 32, 36).

As mais notáveis influências hormonais sobre o sistema imune são realizadas pela liberação de esteróides adrenocorticais induzida por ACTH (hormônio adrenocorticotrófico)^(32, 37). Quando os glicocorticóides são produzidos em grande quantidade, como no estresse e na depressão, outras substâncias CRH, ACTH e beta-endorfina, liberadas nas etapas de avaliação do eixo, compensam os efeitos imunossupressores dos glicocorticóides^(36, 37). Os glicocorticóides teriam então, em relação ao sistema imunológico, um papel fisiológico regulatório, principalmente em períodos de estresse, nos quais uma estimulação excessiva da imunidade causaria danos excessivos ao organismo^(32, 36). A produção de substâncias estimuladoras da síntese de glicocorticóides pelos imunócitos reforça esta hipótese^(5, 32).

Sabe-se que durante o estresse a adrenal libera não somente catecolaminas, mas também encefalinas, que apresentam atividade imunomoduladora positiva^(5, 37). A desregulação noradrenérgica e serotoninérgica central tem sido relacionada a transtornos depressivos e da ansiedade⁽³²⁾.

Evidências sugerem que várias funções dos leucócitos podem ser inibidas ou estimuladas por esteróides neuroendócrinos do Sistema Nervoso Central (SNC)^(26, 32, 38-41). Os leucócitos possuem receptores com alta e baixa afinidade para todos os maiores esteróides neuroendócrinos^(32, 38, 39). Órgãos linfáticos primários e secundários são inervados com fibras nervosas quimicamente específicas, simpáticas pós-ganglionares noradrenérgicas^(4-6, 23, 26, 31, 32, 36, 37, 41).

O sistema imunológico influencia o SNC através de células linfóides, não-linfóides, neurônios colinérgicos e adrenérgicos e seus produtos, substâncias biologicamente ativas⁽⁴²⁾. A interação é comprovada através de relatos de que a administração central e periférica de citocinas tem influência sobre a temperatura corporal, padrões de sono, alimentação, locomoção, exploração e estágios de humor, devido a alterações na função neuroendócrina^(5, 32).

Certos estilos de personalidade podem aumentar ou diminuir a resposta imune. Relações entre estilos de personalidade e imunidade têm sido identificadas para várias doenças além do câncer, como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e doenças auto-imunes^(43, 44). Em Oncologia, há evidências de que a emoção e o espírito de luta são prognosticamente benéficos. Maus hábitos de alimentação, distúrbios de sono, exercício físico intenso e o uso aumentado de substâncias psicotrópicas são comportamentos que compõem períodos estressivos e podem produzir efeitos imunomodulatórios⁽⁴⁴⁾.

Quando exigências impostas por certas situações excedem à capacidade individual de adaptação, uma resposta estressora psicológica composta de estados cognitivos e emocionais negativos é desencadeada. Estas respostas são capazes de influenciar a função imune, por seus efeitos no comportamento e respostas neuroendócrinas⁽³⁹⁾. Os efeitos do estresse sobre reações de defesa são geralmente supressivos, mas não uniformemente, dependendo de certas variáveis (sexo, estado metabólico, idade e imunogenética)^(8, 44, 45).

Uma variedade de estímulos psicológicos (perda, privação, aflição, auto-estima diminuída, situações de dor e sofrimento), fatores ambientais (trauma, irradiação, desnutrição, uso de álcool e drogas) e fisiológicos (sexo feminino, temperatura e idade) podem precipitar imunodeficiência^(2, 4-6, 42).

Células *Natural Killer* (NK) são responsáveis pelo ataque e destruição de células tumorais infectadas por vírus e atuam na prevenção de metástases^(44, 46, 47). A imunidade natural ausente ou diminuída (mensurada *in vitro* pela atividade NK) tem sido associada com o desenvolvimento e a progressão do câncer^(41, 47), com infecção viral aguda e crônica, incluindo-se a SIDA, a síndrome da fadiga crônica, depressão psiquiátrica, várias síndromes imunodeprimidas e certas desordens auto-imunes^(46, 48, 49). Os níveis de NK podem ser influenciados pela idade, exercício, sexo e por uma variedade de doenças, inclusive depressão aguda⁽⁵⁰⁾. Uma baixa atividade NK em pacientes oncológicos é significativamente associada com o desenvolvimento de metástase à distância⁽⁴⁶⁾. Há relatos demonstrando que a atividade diminuída da NK pode ser um marcador de doença metastática oculta⁽⁴⁶⁾. Também tem sido sugerida a utilização da atividade NK como um guia terapêutico, relacionando-a com o prognóstico e a melhor terapia a ser escolhida^(46, 51).

Os meios neurais ou neuroendócrinos envolvidos nas alterações comportamentais de resposta imune não estão ainda completamente conhecidos. Tanto os efeitos induzidos condicionalmente ou por estressores têm sido relacionados à ação de esteróides adrenocorticais, opióides, catecolaminas entre outros^(32, 44). Embora os efeitos do estresse na resposta imune sejam freqüentemente descritos com imunossupressivos, as implicações clínicas destes efeitos não são claras. Nos estudos dos efeitos de estressores no sistema imune, as respostas imunes de pessoas estressadas tipicamente caem dentro de limites normais. Pouco se conhece sobre as variações no sistema imune de pessoas saudáveis com predisposição para a doença, e esse sistema é complexo (uma mensuração ou mais não necessariamente representam adequadamente a resistência do hospedeiro)⁽³⁹⁾.

Discussão

Tem sido demonstrado que intervenções médicas podem influenciar, tanto positiva quanto negativamente, a qualidade de vida.

Analgésicos, como também outras terapias (radioterapia ou cirurgia), podem ser associados a alterações funcionais, de humor e sociais, com os seus conseqüentes efeitos sobre a qualidade de vida⁽²⁵⁾. Alguns efeitos colaterais do tratamento, apesar da sua freqüência, não devem ser aceitos como inevitáveis ou normais (náusea, vômito, constipação e sedação com opióides).

As intervenções de comportamento podem potencializar e otimizar a função imune^(4-6, 18, 52-55) e diferem em metas e técnicas de tratamento, dependendo dos problemas particulares dos pacientes. Estes, por outro lado, são influenciados pelo tipo, estágio e padrão do tratamento medicamentoso da doença⁽²⁵⁾. Além disso, deve-se tratar sempre os pacientes no contexto psicossocial em que eles vivem^(6, 54, 55).

Os estudos de intervenções psiconeuroimunológicas têm utilizado várias terapias alternativas e estratégias, incluindo hipnose, imaginação mental, relaxamento, condicionamentos clássicos, dietas apropriadas, exercícios, exposições a estressores fóbicos, auto conhecimento, suporte social e terapias cognitivo-comportamentais. Várias intervenções psicológicas têm, em alguns estudos, revertido ou atenuado os efeitos do estresse em voluntários normais⁽³⁶⁾. Por promover um senso de controle, intervenções psicológicas podem indubitavelmente reduzir a angústia, minimizar a morbidade psiquiátrica e aumentar a qualidade de vida^(11, 56). A psicoterapia individualizada tem sido efetiva em relação à tristeza, ao auto conceito, saúde, foco de controle, fadiga e problemas sexuais. Quando intervenções comportamentais ou hipnose foram aplicadas, efeitos positivos foram encontrados em relação a sintomas específicos como ansiedade, dor, náusea e vômitos^(22, 56). Tem sido evidenciado também que o tratamento do afeto negativo por meio de intervenções psicoterapêuticas e psicofarmacológicas tem o potencial de melhorar a qualidade de vida dos pacientes⁽²⁴⁾. Portanto, parece claro que existe um subgrupo de pacientes nos quais a terapêutica alternativa pode produzir melhoras objetivas e, em um número muito maior, melhoras subjetivas⁽⁴¹⁾. A neuroimunomodulação pode ser induzida e, em algumas circunstâncias, ser poderosa como ação farmacológica direta. O efeito do placebo, detectado em alguns estudos, pode ser desencadeado através da expectativa do benefício via centros altos de ativação dos mecanismos imunomodulatórios. As terapias alternativas

podem agir desse modo ou através da neuroimunomodulação, diretamente⁽⁴¹⁾.

A alteração comportamental nem sempre deveria ser rotulada como reativa ou apropriada e o clínico deve considerar a possibilidade de uma desordem depressiva severa e tratável⁽¹⁸⁾. Quando abordado o tratamento para pacientes com sintomas de depressão e de ansiedade, é importante tentar definir a presença de desordens distintas, aceitando-se que, em muitos casos, isto será impossível. A medicação escolhida deve abranger ambos os sintomas de ansiedade e depressão, usando-se uma única droga, se possível⁽⁵⁶⁾.

A reabilitação envolve todos os aspectos de cuidados do paciente, expandindo o máximo possível o seu potencial (mental, social e econômico), enquanto restrições devem ser minimizadas, e estas incluem o suporte específico por um time multidisciplinar^(15, 17). Entretanto, pacientes encontram frequentemente problemas no local de trabalho, apesar do seu estado presente de saúde, sendo a discriminação, um dos grandes problemas em sobreviventes do câncer (51% daqueles com doença maligna⁽⁵⁷⁾)⁽¹⁷⁾.

Técnicas diretivas (terapia comportamental, hipnose, relaxamento, treinamento, imaginação e terapia cognitiva) são especialmente efetivas para náusea antecipatória e vômitos associados à quimioterapia e também para controlar e tratar reações psicológicas secundárias. Técnicas não diretivas, como informação, aconselhamentos, psicoterapia de suporte ou psicodinâmica (individual, grupo ou familiar) ajudam os processos de adaptação ao câncer⁽¹⁶⁾. Intervenções psicológicas estruturadas têm alcançado resultados estimuladores^(4, 11, 58, 59). Por exemplo, o relato sobre os efeitos imediatos e não imediatos em um grupo de pacientes com melanoma em estágio I ou II de malignidade, sob um modelo terapêutico (educação saudável, aumento das habilidades de resolver problemas e técnicas de manejo de estresse), por um período de seis semanas (sem outro tratamento depois da exérese tumoral) constatou redução do sofrimento psicológico e alterações imunológicas significativas, com imunopotencialização acima de 25% (aumento da percentagem de linfócitos granulares grandes, aumento da atividade NK e uma pequena diminuição em células T helper). Em contraste, somente um terço do grupo controle mostrou tais alterações. Após seis anos de seguimento, foi demonstrado

que o grupo sob intervenção teve menores taxas de mortalidade e recorrência do que o grupo controle. As diferenças continuaram estatisticamente significativas após o ajuste do tamanho inicial do melanoma^(58, 59).

Conclusão

Qualidade de vida é um senso individual de bem estar nos domínios somáticos, cultural e social, que tem se tornado um tópico maior na interface entre pesquisas de medicina e psicologia. Há um crescente consenso de que qualidade de vida deve ser incorporada nos estudos clínicos como uma importante variável, como a mortalidade e a taxa de sobrevida⁽²⁴⁾, além da inclusão da mensuração de qualidade de vida melhora as intervenções terapêuticas⁽⁶⁰⁾. A maioria dos pacientes com doença maligna sofre de um número de sintomas perturbadores, incluindo dor, astenia, anorexia, náusea e constipação. E, apesar da existência de guias de manejo da dor, muitos pacientes não são tratados de forma conveniente⁽¹⁵⁾. Por isso, os profissionais que lidam com o paciente devem estar preocupados com o impacto de seus manejos sobre a qualidade de vida do paciente em adição ao efeito da doença⁽⁶¹⁾.

Para a maioria dos pacientes oncológicos, não são os avanços científicos, mas o manejo diário da doença e o seu impacto nas suas atividades que determinam se eles podem viver em condições dignas⁽¹⁶⁾. Os relatos de pacientes sobre sintomas somáticos refletem primeiramente as suas preocupações (emocionais e sociais) mais do que a sua saúde geral⁽²⁴⁾. Os pacientes acentuam seus sintomas ao grau em que eles experienciam o afeto negativo⁽²⁴⁾. Entretanto, preocupações com a doença podem afetar e sobrecarregar as maiores necessidades da família. A falha do reconhecimento e conseqüentemente o prejuízo no suporte psicossocial da família irá privar os pacientes de conforto, amor, suporte e companheirismo de que eles precisarão através do curso da doença⁽²⁷⁾. Os diferentes níveis de preocupação expressados por pacientes e seus familiares enfatizam a importância do aconselhamento básico diferenciado. Sugere-se que profissionais da saúde dispensem parte do atendimento a pacientes e familiares separadamente, para que cada um expresse livremente suas preocupações⁽²⁸⁾. Os clínicos devem ser capazes de negociar circunstâncias para facilitar o processo de adaptação de seus pacientes. O tratamento psicológico sempre é benéfico, em pelo menos alguma extensão⁽²²⁾.

Referências Bibliográficas

1. Latchman, D.S.- Transcription-factor mutations and disease. *N Engl J Med*, 334(1): 28-33, 1996.
2. Bernhard, J.; Ganz, P.A. - Psychosocial issues in lung cancer patients (part 1). *Chest*, 99: 216-23, 1991.
3. Bovbjerg, D.H. - Psychoneuroimmunology: implications for Oncology? *Cancer*, 67: 828-32, 1991.
4. Deitos, F.H.; Gaspary, J.F.P. - Psiconeuroimunologia: Aspectos Biopsicossociais. *J Bras Psiquiatria*, in press, 1997.
5. Deitos, F.H.; Gaspary, J.F.P.; Lopes, S.A.; De Lima, G.L.; Staats, C.G. - As implicações psiconeuroimunológicas do estresse no desencadeamento de doenças. *JBM*: in press, 1997.
6. Deitos, F.H.; Gaspary, J.F.P. - Implicações Clínicas das Teorias Psiconeuroimunológicas. *Psiqui Biol*, 4(3): 127-136, 1996.
7. Hughes, J.E. - Depressive illness and lung cancer. II: follow-up of inoperable patients. *Eur J Surg Oncol*, 11: 21-4, 1985.
8. Solomon, G.F.; Amkraut, A.A. - Psychoneuroendocrinological effects on the immune response. *Ann Rev Microbiol*, 35: 155-84, 1981.
9. Surman, O.S. - Possible immunological effects of psychotropic medication. *Psychosomatics*, 34(2): 139-43, 1993.
10. Zonderman, A.B.; Costa, P.T.; McCrae, R.R. - Depression as a risk for cancer morbidity and mortality in a nationally representative sample. *JAMA*, 262: 1191-231, 1988.
11. Walker, L.G.; Eremin, O. - Psychoneuroimmunology: a new fad or the fifth cancer treatment modality? *Am J Surgery*, 170: 2-4, 1995.
12. Paiva, L.; Da Silva, A. - Medicina Psicossomática, Artes Médicas, Porto Alegre (RS), 874, 1994.

13. Trzepacz, P.T.; Levenson, J.L.; Tringali, R.A. - Psychopharmacology and neuropsychiatric syndromes in organ transplantation. *Gen Hosp Psychiatry*, 13: 223-45, 1991.
14. Razavi, D.; Delvaux, N. - The Psychiatrist's Persepective on Quality of Life and Quality of Care in Oncology: concepts, symptom management, communication issues. *Eur J Cancer*, 31A(Suppl. 6): S25-S29, 1995.
15. Kaasa, S. - Using quality of life assessment methods in patients with advanced cancer: a clinical perspective. *Eur J Cancer*, 31A(Suppl. 6): S1, 1995.
16. Aapro, M.S. - Foreword. *Eur J Cancer*, 31A(Suppl. 6): S1, 1995.
17. Berkman, B.J.; Sampson, S.E. - Psychosocial effects of cancer economics on patients and their families. *Cancer*, 72: 2846-9, 1993.
18. Bernhard, J.; Ganz, P.A. - Psychosocial issues in lung cancer patients (part 2). *Chest*, 99: 480-85, 1991.
19. Harrison, J.; Maguire, P. - Predictors of psychiatric morbidity in Cancer Patients. *Br J Psychiatry*, 165: 593-598, 1994.
20. Kissane, D.W. - Perceptions of family functioning and cancer. *Psycho-Oncology*, 3: 259-69, 1994.
21. Mello, F.J. - *Psicossomática hoje*. Ed. Artes Médicas, Porto Alegre (RS), 1992.
22. Trhsburg, R.W.; Van Knippenberg, F.C.; Rijpma, S.E. - Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. *Psychossomatic Med*, 54: 489-517, 1992.
23. Derogatis, L.R.; Morrow, G.R.; Fetting, J. et al. - The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA*, 249: 751-757, 1983.
24. Koller, M.; Kussman, J., Lorenz, W. et al. - Symptom Reporting in Cancer Patients. The role of Negative affect and Experienced social stigma. *Cancer*, 77: 983-95, 1996.
25. Ahmedzai, S. - Recent Clinical Trials of Pain Control: impact on quality of life. *Eur J Cancer*, 31A(Suppl. 6): S2-S7, 1995.
26. Black, P.H. - Central Nervous System-Immune System Interactions: Psychoneuroendocrinology of Stress and its immune consequences. *Antimicrobial Agents and Chemotheapy*, 38(1): 1-6, 1994.
27. Fallowfield, L. - Helping the relatives of patients with cancer. *Eur J Cancer*, 31A(11): 1731-32, 1995.
28. Harrison, J.; Haddad, P.; Maguire, P. - The Impact of Cancer on Key Relatives: a comparison of relative and patient concerns. *Eur J Cancer*, 31A(11): 1736-40, 1995.
29. Deitos, F.H.; Staats, C.G.; Lima, G.L.; Lopes, S.V.; Antonello, F.; Nascimento, L.L.; Gaspary, J.F.P. - Estresse e depressão, alterações neuroendócrinas e conseqüências imunológicas. *Inform Psiq*, 15(3): 83-89, 1996.
30. Breyer, J.- The adjustment of siblings of pediatric cancer patients - a sibling and parent perspective. *Psycho-Oncology*, 2:201-208, 1993.
31. Welch, A.S.; Wadsworth, M.E.; Compas, B.E. - Adjustment of children and adolescents to parental cancer - Parents' and Children's perspectives. *Cancer*, 77: 1409-18, 1996.
32. Ader, R.; Cohen, N.; Felten, D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345: 99-103, 1995.
33. Khansari, D.N.; Murgu, A.J.; Faith, R.E. - Effects of stress on the immune system. *Immunol Today*, 11: 170-5, 1990.
34. Ader, R. - On the Clinical relevance of Psychoneuroimmunology. *Clin Immunol Immunopathol*, 64(1): 6-8, 1992.
35. Shea, J.D.; Burton, R.; Girgis, A. - Negative affect, absorption, and immunity. *Physiology & Behavior*, 53: 449-457, 1993.

36. Kiecolt-Glaser, J.K.; Glaser, R. - Psycho-neuroimmunology: Can Psychological interventions modulate immunity? *J Consulting Clin Psychol*, 60(4): 569-75, 1992.
37. Preger, J.; Gauer, G.C.; Von Mühlen, C.A. - Sistema Neuroendócrino e Atividade Imune no Estresse e Depressão. *Psiquiatr Biol*, 3(1): 14-25, 1995.
38. Ader, R.; Felton, D.; Cohen, H. - Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 30: 561-602, 1990.
39. Cohen, S. - Psychological stress and susceptibility to upper respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med*, 152: S53-S58, 1995.
40. Waldhauser, F.; Ehrhart, B.; Förster, E. - Clinical aspects of the melatonina action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experientia*, 49: 671-681, 1993.
41. Watkins, A.D. - The role of alternative therapies in the treatment of allergic disease. *Clinical and Experimental Allergy*, 24: 813-25, 1994.
42. Reiche, E.M.; Inouye, M.M.; Pontello, R. - Visão atual: a psiconeuroimunologia. *Semina*, 12(2): 91-94, 1991.
43. Glaser, R.; Kiecolt-Glaser, J. - Stress-associated immune suppression and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Adv Biochem Psychopharmacol*, 44: 203-15, 1988.
44. O'Learly, A. - Stress, Emotion, and Human Immune Function. *Psychological Bull*, 108(3): 363-382, 1990.
45. Kiecolt-Glaser, J.K.; Glaser, R. - Psycho-neuroimmunology and health consequences: data and shared mechanisms. *Psychosom Med*, 57(3): 269-74, 1995.
46. Whiteside, T.L.; Herberman, R.B. - The role of natural killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol*, 53: 1-23, 1989.
47. Brittenden, J.; Heys, S.D.; Ross, J. et al. - Natural Killer Cells and Cancer. *Cancer*, 77: 1226-43, 1996.
48. Holmes, G.P.; Kaplan, J.E.; Gantz, N.M. et al. - Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Int Med*, 108: 387-89, 1988.
49. Vollhardt, L.T. - Psychoneuroimmunology: a literature review. *Amer J Orthopsychiat*, 61(1): 35-47, 1991.
50. Irwin, M.; Lacher, U.; Caldwell, C. - Depression and reduced natural killer cytotoxicity: a longitudinal study of depressed patients and control subjects. *Psychological Med*, 22: 1045-1050, 1992.
51. Lin, C.C.; Kuo, Y.C.; Huang, W.C.; Lin, C.Y. - Natural Killer Cell activity in lung cancer patients. *Chest*, 92: 1022-24, 1987.
52. Boyce, W.T.; Jensen, E.W.; Cassel, J.C.; Collier, A.M.; Smith, A.H.; Ramey, C.T. - Influence of life events and family routines on childhood respiratory tract illness. *Pediatrics*, 60: 609-15, 1977.
53. Jacobs, M.A.; Spilken, A.Z.; Norman, M.M.; Anderson, L.S. - Life stress and respiratory illness. *Psychosom Med*, 32: 233-42, 1970.
54. Schindler, B.A. - Stress, affective Disorders, and immune function. *Med Clin North Am*, 69(3): 585-597, 1985.
55. Fawzy, F.L.; Fawzy, N.W.; Arndt, L.A.; Pasmau, R.O. - Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 100-113, 1995.
56. Goldberg, R.J. - Diagnostic dilemmas presented by patients with anxiety and depression. *Am J Med*, 98: 278-284, 1995.
57. Siegel, K.; Yates, J.W. - Psychosocial barriers to employment of the cancer survivor. *J Psychosoc Oncology*, 5: 97-109, 1988.
58. Fawzy, F.L.; Kemeny, M.E.; Fawzy, N.W. et al. - A structured psychiatric intervention for cancer patients. II. Changes over time in immunological measures. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 729-735, 1990.

59. Fawzy, F.L.; Fawzy, N.W.; Hyun, C.S. et al. - Malignant melanoma: effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 681-689, 1993.
60. Molin, C.; Arrigo, C. - Clinical Trials and Quality of Life Assessment: the nurses's viewpoint. *Eur J Cancer*, 31A(Suppl. 6): S8-S10, 1995.
61. Cohen, S.R.; Mount, B.M.; Tomas, J.N.; Mount, L.F. - Existencial Well-Being is an important determinat of quality of life. Evidence from the McGill quality of life questionnaire. *Cancer*, 77: 576-86, 1996.

Paraganglioma de bexiga - Relato de um caso e revisão da literatura

Paraganglioma of bladder - A case report and review of literature

Fauzia de Fátima Naime¹, Hélio Begliomini², Maria Cecília Araújo³, Maria Custódia dos Santos⁴, Regina Stela Pozzi Moraes⁵, Jorge Duarte⁶, Demerval Mattos Júnior⁷

Resumo

Um caso raro de paraganglioma da bexiga urinária funcionante, metastático para osso, é apresentado juntamente com uma revisão da literatura médica. Paragangliomas são tumores que surgem das células paragangliônicas dispersas ao longo dos gânglios autônomos e que produzem sintomas por secreção de catecolaminas (tumores funcionantes) ou por expansão tumoral local. Eles podem originar metástase para ossos, pulmões, linfonodos e cérebro, e, ocasionalmente causar compressão da medula espinhal. Paragangliomas vesicais representam cerca de 0,06% de todos os tumores da bexiga, afetando mais comumente a região do trígono ou próximo ao orifício ureteral, seguida por localização na cúpula ou na parede lateral do órgão. A clássica *síndrome miccional*, que consiste de cefaléia, palpitação, hipertensão paroxística e hematuria é discutida, assim como são sumarizadas as características clínicas e radiológicas desses tumores. Discutem-se ainda os princípios gerais do diagnóstico e do tratamento, considerando-se todos os métodos terapêuticos disponíveis, que compreendem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e mais recentemente a meta-iodo-benzilguanidina.

Palavras-chave: paraganglioma; feocromocitona; tumor vesical de bexiga

Abstract

A case of rare functioning urinary bladder paraganglioma, secretive and metastatic to the bone, is presented with a review of the literature. Paragangliomas are tumours arising from paraganglionic cells dispersed along the autonomous ganglia and that produce symptoms by secreting catecholamines (functioning tumours) or by local tumours invasion. They metastasize to bones, lungs, lymphnodes, brain and occasionally comprise spinal cord compression. Paragangliomas of bladder represent about 0,06% of all bladder tumours and affect most commonly the trigone or near the ureteral orifices, followed by bladder dome and lateral walls. The classic micturitional syndrome consisting of headache, palpitation, paroxysmal hypertension and hematuria is discussed, and clinical, radiological, and pathologic findings are summarized. General principles of diagnosis and treatment are also discussed taking into consideration all available therapeutic approaches, which include surgery, radiation therapy, chemotherapy, and in recent years metaiodobenzylguanidine.

Key words: paraganglioma; pheochromocytoma; bladder tumour of bladder

Trabalho realizado no Serviços de Oncologia e Urologia do Hospital do Servidor Público Estadual - Fundação Morato de Oliveira - Rua Pedro de Toledo, 1800 - Vila Clementino - São Paulo - SP - 49029-004

1Residente do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 2Pós-Graduado pela Escola Paulista de Medicina; Assistente do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 3Preceptora do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 4Médica do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 5Médica Encarregada do Setor de Oncologia do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 6Residente do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO; 7Diretor do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - HSPE-FMO.

Introdução

Os feocromocitomas são tumores originários das células cromafins, que estão associadas aos gânglios simpáticos durante a vida fetal, provenientes da crista neural. Após o nascimento, a maioria destas células degeneram e o maior número de células cromafins residuais permanecem na medular adrenal. Os feocromocitomas que se originam fora da medular adrenal são chamados de paragangliomas. O paragânglio caracteriza-se pela presença de depósitos granulares de células principais que contêm substâncias neurotransmissoras, que provavelmente exercem a função comum de governar níveis locais de excitação dentro do sistema nervoso autônomo. Os paragangliomas vesicais são neoplasias raras que representam menos do que 0,06% de todos os tumores da bexiga⁽¹⁾. Estes tumores freqüentemente ocorrem como um único complexo sintomático de ataques miccionais devido a um aumento da secreção de catecolaminas durante a atividade do detrusor.

Descrição do caso

A paciente D.M.S., de 26 anos, branca, do sexo feminino, apresentou a partir da 28ª. semana de gestação, em maio de 1991, episódios de cefaléia, palpitação e hipertensão arterial durante o ato miccional, tendo feito acompanhamento cardiológico e sido medicada com atenolol. A criança nasceu a termo, de parto normal, com Apgar 9. Após o parto, a paciente não fez acompanhamento em nossa instituição, porém com a persistência da síndrome miccional, vinha sendo medicada com diferentes analgésicos para cefaléia.

Em abril de 1995, ela apresentou episódios de hematúria maciça com coágulos, com duração de dois dias, acompanhados de cefaléia, palpitação e hipertensão arterial. Tais episódios repetiram-se por mais três vezes, acompanhados de dor em membro inferior direito e dificuldade à deambulação, iniciando-se em agosto de 1995 a investigação diagnóstica em nosso hospital. A ultra-sonografia e a urografia excretora revelaram vegetação em parede lateral direita da bexiga e exclusão funcional renal ipsilateral. A cistoscopia confirmou a presença de lesão vegetante de aproximadamente cinco centímetros, ocupando a região do trigono, assoalho e parede lateral direita tendo sido realizada a ressecção transuretral (RTU) parcial desta lesão. O exame histológico revelou tratar-se de um paraganglioma, com microscopia mostrando ninhos de células tumorais po-

liédricas, acidófilas, com núcleo grande e nucléolo proeminente, circundados por cordões de tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. O estudo imuno-histoquímico mostrou cromogranina e enolase positivas e marcadores epiteliais negativos. Apresentava, à cintilografia óssea com Iodo 131, hiperconcentração do traçador em ilíaco e fêmur direito globalmente, entretanto a cintilografia com iodo 131 metaiodobenzilguanidina era normal. Ao raio X simples (Foto 1), evidenciava-se uma lesão extensa do terço médio proximal do fêmur. Entretanto, pelo risco iminente de fratura, submeteu-se ela à ressecção da área tumoral mais enxerto ósseo e fixação intramedular com pinos (Fotos 2 e 3). Os demais exames complementares realizados foram: tomografia computadorizada (TC) do tórax normal, TC e ressonância magnética de abdômen e pelve evidenciando achados semelhantes à ultrasonografia (Fotos 4 e 5). Os parâmetros laboratoriais, provas de função hepática, renal e dosagem de catecolaminas eram normais. O valor do ácido vanilmandélico (VMA) na urina de 24 horas foi de 5,1 ng para um valor de referência de 8 ng/ 24 hs. A paciente recusou um novo procedimento cirúrgico-urológico tendo se submetido à radioterapia no campo vesical com uma dose total de 4500cGy, com fracionamento de 180 cGy/dia, e no fêmur direito uma dose total de 3000cGy fracionada em 200 cGy/dia. Acompanhada periodicamente por meio de exame clínico, laboratorial e

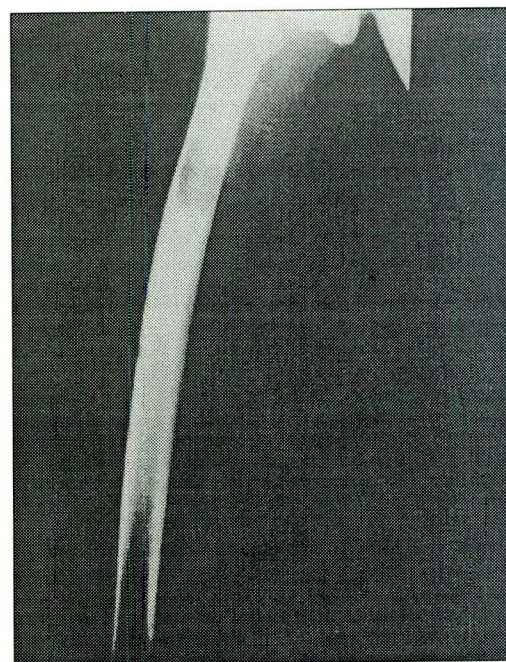
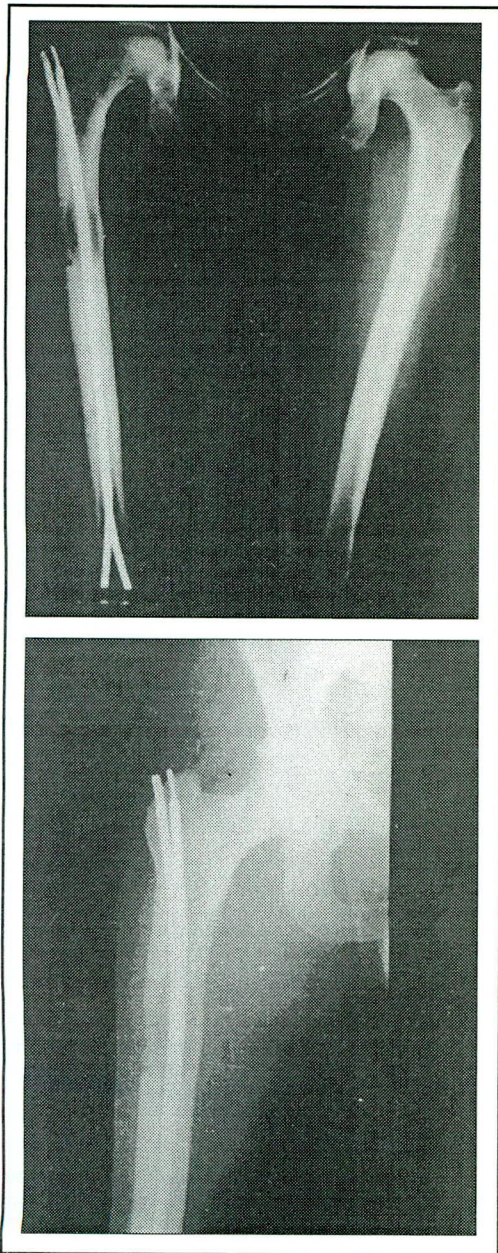


Foto 1 - Raio X simples de fêmur direito mostrando lesão no terço médio proximal.



Fotos 2 e 3 - Raio X simples de fêmur direito, destacando o local onde foi realizada a ressecção tumoral, mais externo ósseo e fixação intramedular com pinos

de imagem, foi verificado que após o tratamento realizado houve melhora da dor, da hipertensão arterial e da hematúria, melhora esta que persistiu até oito meses deste tratamento com episódios de taquicardia durante o ato miccional, porém com dosagem de VMA normal. Desde então, a paciente apresenta-se assintomática, e uma cistoscopia de outubro de 1996 mostrou uretra p rvea, bexiga de boa capacidade (400ml) e mucosa vesical sem evidência de tumora o. Foi visto um cáculo aderido a parede vesical lateral esquerda, com edema. Meato ureteral direito não visualizado

e meato ureteral esquerdo t pico. TC de tórax normal e TC de abd men total mostrando rim direito aumentado de volume com múltiplas forma es císticas. O mapeamento ósseo de novembro de 1996 mostrou aumento de concentra o do traçador em T₁₂ (apófise transversa) porém sem repercussão clínica.

Discussão

O primeiro caso de paraganglioma vesical foi descrito por Zimmerman, Biron e Macmohon em 1953⁽³⁾. Até a presente data foram descritos 206 casos na literatura mundial, incluindo este último caso.

Noventa por cento dos feocromocitomas surgem na medular adrenal e os tumores extra-adrenais ocorrem em 10% a 20% de todos os casos. Estes paragangliomas são multifocais

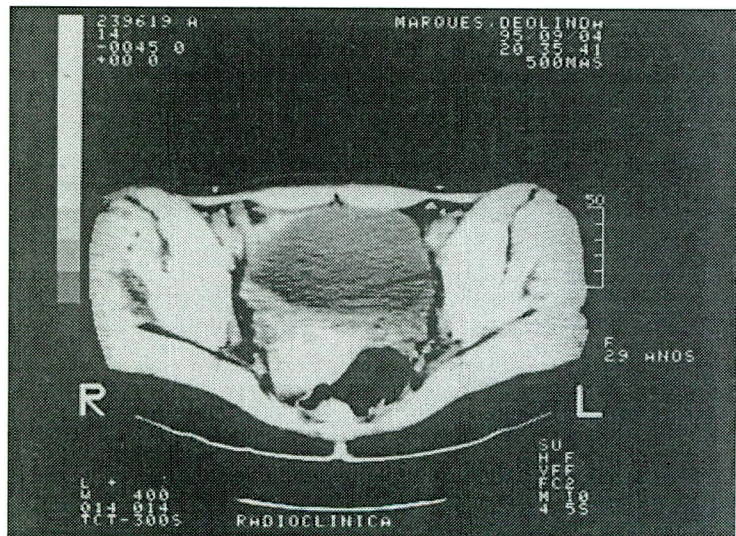


Foto 4 - TC de pelve - tumor vesical

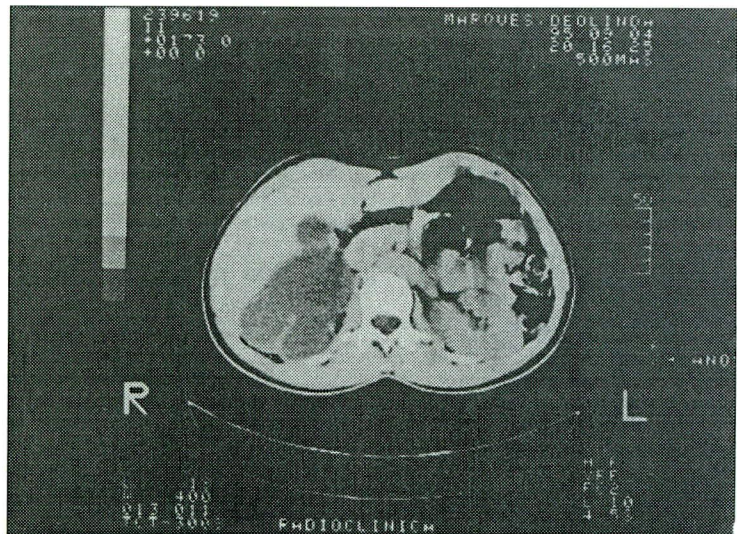


Foto 5 - TC abdomen - hidronefrose direita

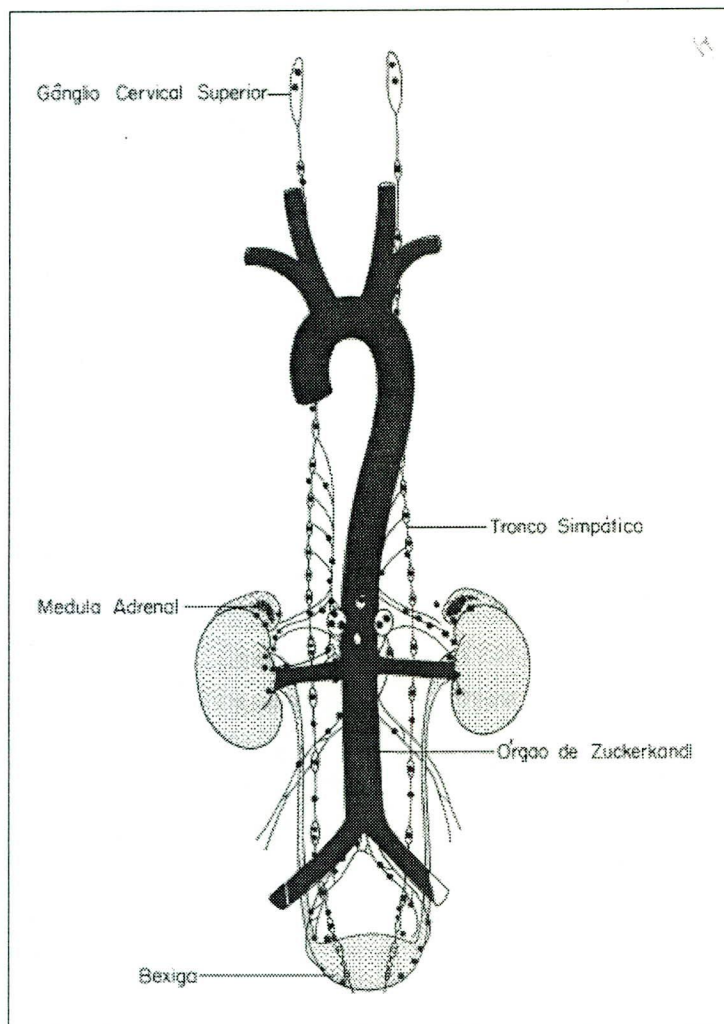


Figura 1 - Sítio de paragânglios aórtico-simpáticos

em aproximadamente 10% dos casos⁽²⁾ e parecem surgir de pequenos ninhos de tecido paragangliônico que persistem ao longo do eixo aórtico^(2, 3) (Figura 1). A maioria é benigna e o diagnóstico de tumor maligno é estabelecido somente quando a metástase é encontrada em áreas onde presume-se normalmente não haver tecido cromafin, como linfonodos, ossos, fígado e pulmão. Clinicamente os paragangliomas são classificados em funcionantes e não funcionantes. Os tumores vesicais funcionantes (83%) são usualmente localizados na cúpula ou no trígono, numa incidência de 34,4 % a 41%^(4, 5). Dez a 15% dos casos de paraganglioma da bexiga são malignos. A idade de ocorrência varia dos 11 aos 78 anos de idade⁽¹⁾, com um pico de incidência nas terceira e quinta décadas. Homens e mulheres têm sido igualmente afetados. A característica síndrome miccional consistindo de cefaléia, palpitação, hipertensão, hematúria e visão borrada ocorre em 47% a 77% dos casos⁽⁶⁾. Estes

sintomas aparecem durante ou poucos minutos após a micção e, geralmente, duram alguns minutos, podendo entretanto persistir por horas. A pressão sanguínea pode ser normal, constantemente elevada ou paroxisticamente elevada⁽⁷⁾. A hematúria está presente em 55% a 60% e hipertensão intermitente em 65% a 70% dos pacientes^(8, 9). Os tumores malignos associados incluem carcinoma de células renais ou carcinoma de células transicionais da bexiga. A neurofibromatose familiar é também uma associação bem conhecida⁽¹⁰⁾. Além disso, é interessante relatar que o feocromocitoma em associação com gravidez é raro, com uma incidência de 18,5 por milhão de nascidos vivos, podendo ter conseqüências desastrosas para mãe e feto^(11, 12). A investigação laboratorial e as técnicas de imagem são necessárias para o diagnóstico de paraganglioma. O teste bioquímico de rastreamento mais sensível é a dosagem na urina de catecolaminas, ácido vanilmandélico (VMA) e metanefrinas. A maior parte dos paragangliomas funcionais secretam noradrenalina exclusivamente ou como catecolamina predominante. Quando predomina a epinefrina, deve-se suspeitar de localização intra-adrenal (feocromocitoma)⁽¹²⁾. Em um estudo realizado por Naguib e colaboradores⁽¹³⁾, 41 pacientes com feocromocitoma foram submetidos a dosagem de catecolaminas, que se mostravam aumentadas em 76% dos casos, VMA alterado em 88% e metanefrina, a mais sensível, com 97% dos casos exibindo valores aumentados.

A cistoscopia em mais de 80% dos casos revela um tumor em submucosa no trígono ou na cúpula da bexiga, em contraste com a maioria dos carcinomas de células transicionais da bexiga que envolvem a mucosa.

A urografia excretora pode mostrar falha no enchimento da bexiga ou obstrução ureteral. A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada são exames não invasivos inespecíficos, com a vantagem de melhor visualização de lesões menores que 1 cm pela tomografia. A ressonância nuclear magnética pode ser superior à tomografia para estes tumores, mas a experiência com este método é limitada.

A cintilografia através do radiofármaco metaiodobenzilguanidina (131-I MIBG) tem sido aplicada como um método de identificação de tumores originários de tecidos cromafins, tanto adrenais quanto extra-adrenais, sendo pron-

tamente absorvida por estes tecidos. O Iodo 131 MIBG tem estrutura molecular semelhante a noradrenalina e sua incorporação no tecido cromafim é feita por mecanismo similar àquele observado com um neurotransmissor ou hormônio. A utilização deste radiofármaco é valiosa para o diagnóstico de localização torácica, sítio este pouco identificado pela tomografia computadorizada, e também no acompanhamento de alguns paragangliomas malignos⁽¹⁰⁾. O método de captação com Iodo 131 metaiodobenzilguanidina (131-I MIBG) é considerado o mais específico para o diagnóstico dos paragangliomas funcionantes podendo determinar tumores múltiplos ou pequenos, sendo o exame mais sensível para se detectar doença metastática ou recorrente^(14, 15). O papel da MIBG em tumores não funcionantes é desconhecido. O tratamento do paraganglioma de bexiga é primariamente cirúrgico, ou seja, ressecção transuretral, cistectomia total ou parcial. Para excluir a hipótese de doença metastática ou multifocal, Das e colaboradores⁽⁴⁾ recomendam a exploração dos linfonodos pélvicos e retroperitoneais e, se a linfadenopatia metastática é confirmada, a cistectomia radical mais linfadenectomia pélvica superior devem ser consideradas. Casos não suspeitados podem resultar em crise hipertensiva durante a RTU. A preparação pré-operatória do paciente é feita com alfa-bloqueadores e, se necessário, beta-bloqueadores mais hidratação rigorosa para evitar hipotensão após a remoção do tumor. A crise hipertensiva no pós-operatório pode ser controlada com fentolamina ou nitroprussiato de sódio. Os agentes anestésicos halotano e éter devem ser evitados. Deve-se monitorar a hipoglicemia e hipotensão secundária à perda da estimulação adrenérgica no fígado, pâncreas e circulação periférica no pós-operatório. A radioterapia, quimioterapia e 131-I MIBG devem ser consideradas nos casos de doença metastática sintomática, porém apresentam resultados pobres. Massey e Wallner⁽¹⁶⁾ mostraram o alívio da dor óssea com radioterapia em pacientes com doença óssea metastática, entretanto não conseguiram demonstrar bons resultados com a quimioterapia. Os agentes quimioterápicos utilizados incluíram diferentes regimes contendo cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e dacarbazina para quatro pacientes com doença metastática em pulmão, fígado, retroperitônio e costelas. Patel e colaboradores⁽¹⁷⁾ descreveram uma experiência de 15 anos com quimioterapia em pacientes com paraganglioma em diferentes localizações como bexiga, retroperitônio

mediastino, pelvis, cabeça e pescoço e paravertebral. Foram usados diferentes esquemas quimioterápicos contendo ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina e vincristina em 13 pacientes e obtiveram resposta parcial objetiva de 46%, concluindo estes autores serem estas drogas ativas no tratamento de pacientes com paraganglioma. Finalmente, nos últimos 5 anos tem sido utilizada a 131-I MIBG como método terapêutico de palição para tratamento dos tumores derivados da crista neural, podendo aliviar os sintomas, produzir regressões tumorais mas raramente ser curativo⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

O prognóstico do paraganglioma vesical ainda não é bem conhecido devido ao pequeno número de casos e o respectivo seguimento.

Recomendamos à classe oncológica e urológica que fiquem atentos acerca das manifestações clínicas dos paragangliomas, para que não ocorram diagnósticos tardios e que, quando diagnosticados, os pacientes sejam acompanhados periodicamente por um período de tempo prolongado já que recorrências podem ocorrer até 20 anos após a retirada do tumor primário, como descrito na literatura.

A fim de estabelecer-se um tratamento sistêmico padrão, um número maior de trabalhos, com número maior de pacientes deverão ser desenvolvidos, bem como a elaboração de novas drogas.

Referências Bibliográficas

1. Ieestma, J.E. and Price, E.B. Jr. - Paraganglioma of the urinary bladder. *Cancer*, 28: 1063-73, 1971.
2. Sakashita, K.; Tanda, M.; Maru, A.; Koyanagi, T.; Isukamoto, E.; Itoh, K. - Paraganglioma of urinary bladder, visualization with 131 I-MIBG scintigraphy. *Urol Int* 42: 237-40, 1987.
3. Zimmerman, I.J.; Biron, R.E.; Mac Mahon, H.E. - Pheocromocytoma of urinary bladder. *N. England. J Med* 249: 25-6, 1953.
4. Das S.; Bulusa, N.V.; Lowe P. - Primary vesicle pheocromocytoma. *Urology* 21: 20-5, 1983.
5. Schutz, W.; Vogel, E. - Pheocromocytoma of the urinary bladder - a case report and

- review of the literature. *Urol Int* 39: 250-5, 1984.
6. Sweetser P.M; Ohl D.A.; Thompson N.W. - Pheocromocytoma of the urinary bladder. *Surgery* 109(5): 677-81, 1991.
 7. Davaris, P.; Petraki, K.; Arvanitis D.; Papacharalampous, Morakis, A.; Zorzos, S. - Urinary bladder Paraganglioma(UBP). *Path Res Pract* 181: 101-5, 1986.
 8. Frydenberg, M. et al. - Malignant Pheocromocytoma of the urinary bladder - active or inactive. *Br J Urol* 67: 548, 1991.
 9. Heyman, J.; Cheung, Y.; Ghali, V. and Leiter - Bladder Pheocromocytoma: evaluation with magnetic resonance imaging. *J Urol* 141: 1424, 1989.
 10. Edward, M.; Burton, Paul, F. Schellhammer; David, L. Weaver; Robert, A. Woolfitt - Paraganglioma of urinary bladder in patient with neurofibromatosis. *Urology* 27(6): 550-2, 1986.
 11. Bassoon - Zaltzman, C.; Sermer, M.; Lao, T.T.; Druncker, D. - Bladder pheochromocytoma in pregnancy without hypertension. A case report. *J Reprod Med FEB*, 40(2): 149-50, 1995.
 12. Schenker, J.G; Chowers, J. - Pheocromocytoma and pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 26: 739-47, 1971.
 13. Naguib, A.; Samaan, Robert C. Hickey; Paul, E. Shutts - Diagnosis, localization, and management of pheocromocytoma. *Cancer* 62: 2451-60, 1988.
 14. Maurea, S.; Cuocolo, A.; Reynolds, J.C.; Tumeh, S.S. et al. - Iodine- 131- metaiodobenzilguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paraganglioma: Comparison with CT and MRI. *J. Nucl.Med*, 34: 173-9. 1993.
 15. Sisson, J.C. et al. - Scintigraphic localization of pheocromocytoma. *N Engl J* 305:12, 1981.
 16. Massey, V.; Wallner, K. - Treatment of metastatic chemodectoma. *Cancer* 69: 790-2, 1992.
 17. Patel, Shreyaskumar R.; Winchester, David J.; Benjamin, Robert S. - A 15-years experience with chemotherapy of paraganglioma. *Cancer* 76:1476-80, 1995.
 18. Bomanji, J.; Britton, K.E.; Ur, E.; Hawkins, L.; Grossman, A.B.; Besser, G.M. - Treatment of malignant phaeochromocytoma, paraganglioma and carcinoid tumours with 131-I metaiodobenzylguanidine. *Nucl Med Commun* 14(10): 856-61, 1993.
 19. Wiseman, G.A.; Kvols, L.K. - Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Semin Nucl Med* 25(3): 272-8, 1995.
 20. Gelfand, M.J. - Meta-iodobenzylguanidine in children. *Semin Nucl Med* 23(3): 231-242. 1993.

Registro de câncer de base populacional: uma proposta para a apresentação dos dados pediátricos brasileiros

Population-based cancer registry: a proposal for presenting Brazilian pediatrics data

Regina Moreira Ferreira¹, Pedro Luiz Fernandes², Lucília Reis Pinheiro³

Resumo

Os tumores da infância são raros, porém, por serem curáveis, por terem grandes especificidades clínico-epidemiológicas relativamente àqueles dos adultos, e por representarem a primeira causa de morte por doença entre crianças, eles se constituem, nos países desenvolvidos, em um importante objeto de estudo. A apresentação de seus dados no modelo proposto para tumores do adulto não é adequada nem fidedigna, primeiro, pela minimização que os tumores ditos pediátricos sofrem, por causa da sua raridade, ao serem expressos por 100.000 habitantes; segundo, por sua distribuição desigual entre as faixas etárias preconizadas pelo modelo atualmente em vigência (ou seja, a cada cinco anos); e, terceiro, pela importância maior da sua classificação (exceto pelos tumores do sistema nervoso central) por tipo cito-histopatológico do que por localização primária, ao contrário do que se aplica ao adulto e no modelo atual. Pelo presente trabalho, propõe-se que os tumores de crianças e adolescentes sejam classificados, nos registros de câncer de base populacional brasileiros, por tipo cito-histopatológico; que sejam distribuídos em intervalos anuais, até os 15 anos de idade, e em porcentagem do total dos números absolutos; e que sejam incluídos todos os tumores do sistema nervoso central, independentemente do seu grau de malignidade.

Palavras-chave: registro de câncer de base populacional; apresentação de dados; câncer da criança

Abstract

Pediatric tumors are an unusual disease. However, they are an important health problem, because they have been the most common cause of death due to disease, among children, in developed countries. In addition, they present greater clinical and epidemiological differences than those of adults. Presenting these data according to the adults' model is inadequate as well as inaccurate. This work proposes that Brazilian population-based cancer registries classify pediatric tumors by histologic types, present them by a percentage of the total of the absolute numbers, and distribute them in one-year intervals until the 15 year old age group. It is also proposed to include all nervous system tumors, both malignant and benign.

Key words: population-based cancer registry; data presentation; childhood cancer

Trabalho realizado na Coordenação de Programas de Controle de Câncer-Pro-Onco-Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro.

¹ Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do INCA durante o período de maio de 1986 a janeiro de 1995. Médica do Serviço de Epidemiologia/Divisão de Informação/Pro-Onco-INCA. Doutoranda em Saúde Pública, área de concentração: Epidemiologia. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro; ² Cirurgião Pediátrico Oncologista. Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica Oncológica do INCA durante o período de 1986 a 1994. Médico do Serviço de Apoio a Atividades Especializadas Pro-Onco/INCA, Rio de Janeiro; ³ Bióloga. Chefe do Serviço de Registro de Câncer - Divisão de Informação Pro-Onco/INCA.

Endereço para correspondência: Coordenação de Programas de Controle de Câncer-Pro-Onco-Instituto Nacional do Câncer - Av. Venezuela, 134 - Bloco A - 10º andar - 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ.

Introdução

Em relação à prevalência no adulto, o câncer na criança é raro. No entanto existem razões importantes que transcendem o seu significado numérico, razões estas diretamente ligadas às dimensões humanas de seu impacto. Em países desenvolvidos o câncer constitui a primeira causa de morte por doença em crianças, adolescentes e adultos jovens. Ele é excedido somente pelos acidentes como a principal causa de morte após o primeiro ano de vida. Os estudos das neoplasias da infância e da adolescência têm dado contribuições importantes tanto no aspecto biológico da doença quanto no seu tratamento.

Os tipos e a frequência relativa dos tumores que ocorrem nas crianças diferem consideravelmente daqueles que ocorrem no adulto. As leucemias contribuem com aproximadamente um terço das neoplasias infantis, sendo a leucemia linfocítica aguda a mais comum. Os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin contribuem com mais 12% das malignidades, sendo sólidos os demais tumores. Dentre estes, os tumores cerebrais constituem um terço, seguidos em frequência pelos linfomas e neuroblastomas. Os sarcomas de partes moles, músculos e rim são mais comuns que os ósseos. Os carcinomas são raros⁽¹⁾.

Os relatórios dos dados de incidência em tumores de adultos geralmente incluem estimativas apresentadas por categorias de faixas etárias de cinco anos, estratificadas por sítio topográfico, tais como cólon, mama e próstata. Apesar deste formato ser útil para a maioria dos tumores do adulto, por várias razões não é a descrição ideal do câncer pediátrico. Inicialmente porque, com a notável exceção dos tumores do sistema nervoso central, os tumores pediátricos são descritos por tipo histopatológico. E ainda existem grandes variações da incidência dos mesmos ao longo das diferentes faixas etárias. A apresentação dos dados por intervalos de cinco anos certamente vai obscurecer importantes padrões demográficos da incidência dos tumores infantis⁽⁵⁾.

As faixas etárias consideradas pelos oncologistas pediátricos variam amplamente às custas de seu limite superior, que oscila entre 12 e 21 anos, sendo mais comum encontrar-se na literatura o limite de 15 anos. A raridade dos tumores pediátricos associada ao fato de que os dados tanto de inci-

dência quanto de mortalidade são apresentados usando-se sistemas apropriados para os tumores do adulto torna grande a dificuldade de interpretação dos dados estatísticos mais comuns⁽¹⁾. Vários países ou regiões têm publicado, atualmente, dados de incidência de maneira apropriada aos tumores infantis⁽⁶⁻⁷⁾.

O câncer dos mais variados órgãos é composto de vários tipos histopatológico, cada um com a sua própria frequência e padrões demográficos. A classificação por sítio anatómico revela não a frequência de uma forma específica de câncer, mas a frequência combinada de diversos tipos de tumores naquele sítio. Quando encontramos "tumores ósseos" estaremos falando de vários tipos de tumores que incidem na infância e adolescência, sendo os mais frequentes os osteossarcomas, o sarcoma de Ewing e condrossarcomas, que apresentam quadro clínico-epidemiológico marcadamente diferentes entre si⁽⁸⁾.

Como as taxas de incidência do câncer pediátrico são pequenas, a apresentação dos dados em percentuais parece mais elucidativo⁽⁸⁾.

As estatísticas de mortalidade não devem ser associadas à incidência, devido ao grande progresso obtido nas últimas décadas com o tratamento dos tumores da criança e o conseqüente incremento do tempo de sobrevivida. Elas, isoladamente não dão um quadro completo do peso do câncer sobre a saúde e o sistema de saúde, indicando apenas a extensão de anos de vida perdidos por estes pacientes^(6, 9).

O aumento da sobrevivida das crianças com câncer nos últimos 25 anos tem sido um triunfo da terapia e um exemplo para o tratamento do câncer no adulto. São ainda relevantes a participação de grupos cooperativos e o fato de grande parte das neoplasias da infância serem tratadas em centros especializados. De 1960-1963 até 1981-1987 a taxa de sobrevivida em cinco anos dos tumores pediátricos aumentou de 28% para 68,8%, chegando a 70% em 1990. Ao mesmo tempo, a sobrevivida do câncer no adulto aumentou de 39% para 54% em americanos brancos e de 27% para 38% para os americanos negros^(1, 3, 10, 12).

Os ensaios terapêuticos utilizados pelos grupos cooperativos que manuseiam o câncer pediátrico, além de prover dados específicos

para o tratamento destes tumores, têm dado outras contribuições importantes para a prática da Oncologia. A uniformização dos critérios de resposta, a identificação de subtipos histopatológicos e o reconhecimento de variáveis prognósticas têm permitido refinamentos no prognóstico e estadiamento. Eles têm sido instrumentais na definição dos efeitos tardios do tratamento, permitindo a investigação de causas, provendo subsídios a estudos epidemiológicos e colaborando na pesquisa da biologia do câncer^(1, 4, 12).

A sobrevida de cinco anos está intimamente ligada à sobrevida a longo prazo e às taxas de cura tanto para a população pediátrica quanto a adulta. Para todos os tumores pediátricos, com exceção da leucemia linfóide aguda, mais de 86% dos pacientes que sobreviveram cinco anos estão vivos 10 anos após o seu diagnóstico. O período de 10 anos pode ser considerado como ponto final para os estudos de sobrevida, já que cerca de 1% das crianças que permaneceram em remissão completa durante este período, vêm a falecer devido a seu tumor original⁽¹³⁾.

Classificação dos tumores pediátricos

Sempre que possível deve-se usar um esquema de classificação baseado na histologia e no desenvolvimento específico de tumores pediátricos, incluindo os tumores mais comuns desta faixa etária, os embrionários, bem como grupos de tumores considerados mais relevantes na literatura⁽⁶⁻⁸⁾. Os tumores pediátricos têm sido descritos pela maioria dos autores agrupados por tipos histopatológicos baseados na Classificação de Marsden, que os divide em 12 grandes grupos dentro dos quais são descritos subgrupos^(7,8).

Classificação dos tumores pediátricos^(7, 8)

1. Leucemias

Leucemia linfocítica aguda
Outras leucemias linfóides
Leucemia aguda não linfocítica
Leucemia mielóide crônica
Outras leucemias e leucemias não-especificadas

2. Linfomas e outras neoplasias reticuloendoteliais

Doença de Hodgkin
Linfoma não Hodgkin
Linfoma de Burkitt
Linfomas não especificados
Histiocitose X
Outras neoplasias reticuloendoteliais

3. Tumores do sistema nervoso central e miscelânea de tumores intracranianos e intra-espinais

Ependimoma
Astrocitoma
Meduloblastoma
Outros gliomas
Miscelânea de tumores intracranianos e intra-espinais

4. Tumores do sistema nervoso simpático

Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma
Neuroblastoma
Ganglioneuroblastoma
Outros

5. Retinoblastoma

6. Tumores renais

Tumor de Wilms
Carcinoma renal
Outros tumores malignos renais não-especificados.

7. Tumores hepáticos

Hepatoblastoma
Carcinoma hepático
Outros tumores hepáticos malignos não-especificados.

8. Tumores malignos do osso

Osteossarcoma
Condrossarcoma
Sarcoma de Ewing
Outros tumores malignos ósseos e não-especificados.

9. Sarcomas de partes moles

Rabdomiossarcoma, sarcoma embrionário e sarcoma de Ewing de partes moles
Fibrossarcoma, neurofibrossarcoma e outras neoplasias fibromatosas.
Outros sarcomas de partes moles.

10. Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e outras neoplasias gonadais

Tumores de células germinativas e trofoblásticas não gonadais
Tumores de células germinativas e trofoblásticas gonadais
Carcinomas gonadais
Outros e tumores gonadais não-especificados

11. Carcinomas e outros tumores epiteliais

Carcinoma córtico adrenal

- Carcinoma de tireóide
 - - Papilar
 - - Folicular
 - - Medular
 - - Outros carcinomas
- Carcinoma nasofaríngeo
- Neoplasias melanomatosas
- Outros carcinomas

12. Outras neoplasias malignas não-especificadas

Câncer "in situ" da infância.

Os tumores do sistema nervoso central constituem um caso à parte. Excluídos durante décadas dos estudos cooperativos devido à antiga crença de que não respondiam a tratamentos quimioterápicos, eles não puderam se beneficiar dos progressos obtidos para outros tumores da criança. Atualmente ainda são descritos por localização, ainda que no subgrupo, e sempre que possível devem ser classificados por tipo histopatológico. Ainda existem inúmeros casos onde não é possível a realização de biópsia diagnóstica destes tumores, tais como os originários do tronco, endoftícos. Por motivos práticos, a maioria dos registros de câncer americanos e europeus incluem todos os tumores cerebrais, sejam malignos, ou benignos, uma vez que nem sempre é possível a determinação da histopatologia^(6, 14, 15).

Os tumores de células germinativas bem como os neuroblastomas devem entrar na terceira categoria - Tumores do sistema nervoso central - quando primários desta localização⁽⁶⁾.

Discussão

Há alguns anos os grupos internacionais têm publicado os dados referentes às crianças portadoras de neoplasias separadamente daqueles referentes aos adultos, uma vez que, quando os mesmos são apresentados da maneira convencional, a sua análise fica bastante prejudicada.

Como o limite superior da faixa etária varia muito entre os autores, nos parece razoável a apresentação dos dados com intervalos anuais para as faixas de zero a 15 anos passando a partir daí aos intervalos de cinco anos.

No entanto, quanto à apresentação dos dados por histopatologia, segundo a Classificação de Marsden, acreditamos ser de grande utilidade a manutenção deste modelo pelo menos até os 20 anos de idade, uma vez que existem tumores

com picos de incidência típicos da adolescência e do adulto jovem, como o osteossarcoma.

As modificações introduzidas só teriam que ser efetuadas no momento da elaboração do relatório dos dados, uma vez que a coleta deles pelos registros brasileiros já obedece a Classificação Internacional para as Doenças em Oncologia, o que nos dá subsídio para sua apresentação por tipo histopatológico.

Para facilitar a leitura dos dados seria mais interessante que eles fossem apresentados em porcentagem dos totais expressos em números absolutos e não em taxas de incidência, uma vez que estas são muito pequenas e dificultam a comparação entre tumores, que também apresentam pequenas taxas. Outra alternativa seria apresentar dados para 1.000.000 de habitantes em vez de apresentá-los para 100.000 como usualmente é feito. Nossa opção recai sobre a primeira proposta.

Os tumores do sistema nervoso central, sejam eles benignos ou malignos, deverão continuar a fazer parte dos dados dos registros de uma maneira global até que melhorias propedêuticas e terapêuticas permitam uma mudança em relação a eles.

A classificação proposta por Marsden foi elaborada em 1988 e até o momento tem suprido a maioria das necessidades para a análise dos dados referentes a tumores pediátricos; estamos certos, porém, que um maior aperfeiçoamento será necessário dentro de um futuro próximo, principalmente no que se refere a marcadores tumorais em geral e mais especificamente quanto à biologia molecular.

Conclusão

Nossa proposta se resume às seguintes alterações na apresentação dos dados pelos registros de base populacional:

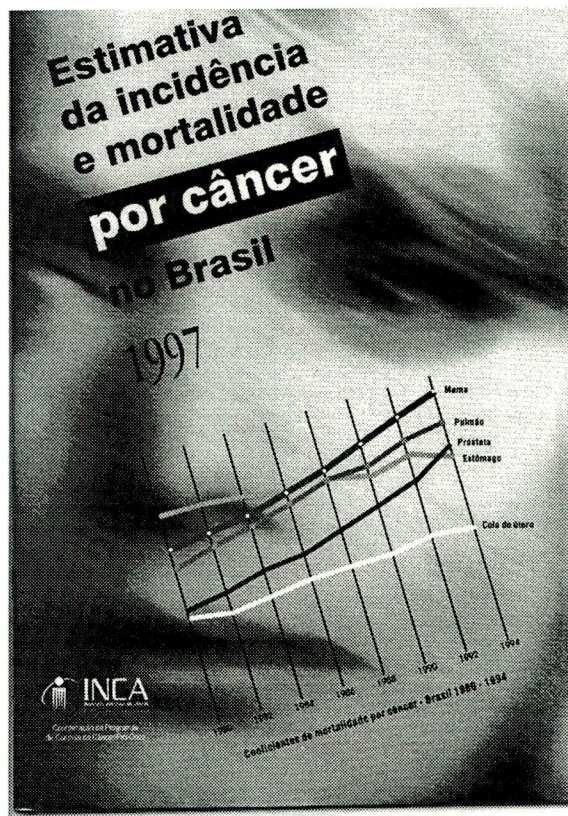
- 1) Apresentação por histopatologia até os 20 anos de idade.
- 2) Categorias com intervalos anuais até os 15 anos de idade.
- 3) Inclusão de todos os tumores do sistema nervoso central, sejam benignos ou malignos.
- 4) Apresentação dos dados em percentuais dos números absolutos.

5) Relatórios separados para tumores infantis, do adolescente e do adulto jovem.

Cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publication n° 87; 9-16, 1988.

Referências Bibliográficas

1. Lukens, J.N. - Progress results from Clinical Trials-Solid Tumors in Childhood Cancer. *Cancer, 9(Supp 74):* 2710-2718, 1994.
2. Krischer, J.P.; Roush, S.D.; Krischer, J.P.; Cox, M.W.; Pollok, B. - Using a Population-Based Registry to Identify Patterns of care in childhood cancer in Florida. *Cancer, 10(Supp. 71):* 3331-3336, 1993.
3. Hammond, G.D. - Multidisciplinary Clinical Investigation of the Cancers of Children. *Cancer, 55:* 1215-1225, 1985.
4. Krailo, M.D.; Berstein, L.; Sullivan-Halley, J.; Hammond, G.D. - Patterns of Enrolment on Cooperative Groups Studies: An analysis of trends from the Los Angeles County Cancer Surveillance Program. *Cancer, 10(Supp. 71):* 3325-3330, 1993.
5. Gurney, J.G.; Severson, R.K.; Davis, S.; Robinson, L. - Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer, 8(75):* 2186-2195, 1995.
6. Draper, G.J.; Kroll, M.E.; Stiller, C.A. - Childhood Cancer. *Cancer Surv, 19(20):* 493-517, 1994.
7. Marsden, H.B. - The Classification of Childhood Tumors. In: Parkin, D.M.; Stiller, C.A.; Draper, J.G. et al. - International Incidence of Childhood Cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publication n° 87; 9-16, 1988.
8. Miller, R.W.; Young Jr., J.L.; Novakovic, B. - Childhood Cancer. *Cancer, 1(Supp. 75):* 395-405, 1995.
9. Bleyer, W.A. - What can be learned about childhood cancer from "Cancer Statistics Review 1973-1988". *Cancer, 10(Supp. 71):* 3229-3237, 1993.
10. Novakovic, B. - U.S. Childhood Cancer survival, 1973-1987. *Med Ped Oncol, 23:* 480-486, 1994.
11. Roush, S.D.; Krischer, J.P.; Cox, M.W.; Pollok, B.H. - Socioeconomic and Demographic Factors that predict where children receive cancer care in Florida. *J Clin Epidemiol, 46:* 535-544, 1993.
12. Berstein, L.; Sullivan-Halley, J.; Krailo, M.D.; Hammond, G.D. - Trends in patterns of treatment of childhood cancer in Los Angeles County. *Cancer, 10(Supp. 71):* 3222-3228, 1993.
13. Birch, J.M.; Marsden, H.B.; Morris, J.; Pearson, D.; Blair, V. - Improvements in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years. *Br Med J, 296:* 1272-1376, 1988.
14. Finlay, J.L.; Goins, S.C. - Brain Tumors in Children III. Advances in Chemotherapy. *Amer J Ped/Hematol/Oncol, 9(3):* 264-271, 1987.
15. Duffner, P.K.; Cohen, M.E. - Recent developments in pediatric neuro-oncology. *Cancer, 58:* 561-568, 1986.



O Instituto Nacional de Câncer - INCA lançou *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 1997*, que se destina a divulgar o número estimado de casos novos e dos óbitos por câncer que ocorrerão no País em 1997.

As fontes de dados utilizadas nos cálculos foram as Estatísticas de Mortalidade de 1990 a 1992, publicadas pelo Ministério da Saúde; os censos demográficos brasileiros de 1980 e 1991, divulgados pelo IBGE; e os dois volumes, publicados pelo INCA em 1991 e 1995, com os dados dos Registros de Câncer de Base Populacional em atividade no Brasil.

Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 1997 está disponível em forma de livreto, disquete e CD-ROM.

Para maiores informações, contate:
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
 Coordenação de Programas de Combate ao Câncer
 Divisão de Informação
 Av. Venezuela nº 134 BL. A - 9º andar
 CEP 20081-310 - Centro
 Tel.:55(021)263-8565 FAX. 55(021)263-8297
 e-mail: evinca@omega.lncc.br

1997**JULHO****Curso de Radiologia da SPR**

2 de julho de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Reunião do Clube Roentgen

9 de julho de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Curso de Radiologia da SPR

16 de julho de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

9º Seminário Nacional de Pesquisa em Enfermagem

Vitória - Espírito Santo
22 a 25 de julho de 1997
Promoção: ABEn - seção Espírito Santo.
Informações: (027) 227-0920

Curso de Radiologia da SPR

23 de julho de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Curso de Diagnósticos Sorológicos de Infecções Parasitárias

25 a 26 de julho de 1997
Prof. José Mauro Peralta - UFRJ / Rio de Janeiro
Informações: 0800-231575

AGOSTO**Curso de Radiologia da SPR**

6 de agosto de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Reunião do Clube Roentgen

13 de agosto de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Curso de Radiologia da SPR

20 de agosto de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

XXIV Jornada de Radiologia do Rio de Janeiro

21 a 24 de agosto de 1997
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021) 533-3037

XVII Encontro de Residentes em Radiologia

21 a 24 de agosto de 1997
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021) 533-3037

II Encontro SBR/UCLA

21 a 24 de agosto de 1997
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021) 533-3097

Reunião do Clube Manoel de Abreu

22 a 23 de agosto de 1997
Uberaba - MG
Tel.: (011) 284-3988

1º Curso Internacional de Diagnóstico por Imagem Reumatológica

22 a 23 de agosto de 1997
Uberaba - MG
Tel.: (034) 312-7722

V Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva e V Congresso Paulista de Saúde Pública

25 a 29 de agosto de 1997
Águas de Lindóia - SP
Informações: (011) 979-7814 /
FAX.: (011) 222-4750

Curso de Radiologia da SPR

27 de agosto de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

SETEMBRO**8th Congress of the World Flaus**

1 a 5 de setembro de 1997
Buenos Aires
Tel.: 54-1-342-3216

Curso de Radiologia da SPR

3 de setembro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

XVI Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e I Congresso de Fonoaudiologia do Cone Sul-Reabilitação

3 a 6 de setembro
Porto Alegre - RS
Tel.: (051) 311-2578 / 311-9456

8º Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama

4 a 6 de setembro de 1997
Recife - PE
Tel.: (081) 221-2118

Reunião do Clube de Roentgen

10 de setembro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

European Cancer Conference

14 a 18 de setembro de 1997
Hamburgo - Alemanha
Tel.: + 32(2)7750202
Fax: 32(2)7750200

XXVIII Jornada de Hematologia e Hemoterapia

15 a 18 de setembro de 1997
HEMORIO - Hemocentro do Rio de Janeiro/RJ
Tel.: (021) 242-6980 r. 2215
Fax: (021) 252-3739

Curso de Radiologia da SPR

17 de setembro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Curso de Radiologia da SPR

24 de setembro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Reunião do Clube Manoel de Abreu

20 a 21 de setembro de 1997
Presidente Prudente - SP
Tel.: (011) 284-3988

OUTUBRO

6º Congresso Internacional de Informática em Enfermagem

26 a 1 de outubro de 1997
Estocolmo - Suécia
Informações: Sr^a Anne-Marie Wohlin
Endereço: Ostermalmsgatan 19 - S - 11426 (Estocolmo - Suécia)

Curso de Radiologia da SPR

1 de outubro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Reunião do Clube de Roentgen

8 de outubro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Reunião do Clube Manoel de Abreu

11 a 12 de outubro de 1997
São Pedro - SP
Tel.: (011) 284-3988

Curso de Radiologia da SPR

15 de outubro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Curso de Radiologia da SPR

22 de outubro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

Curso de Radiologia da SPR

29 de outubro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

NOVEMBRO

Curso de Radiologia da SPR

5 de novembro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

XIV CONCAN - Congresso Brasileiro de Cancerologia

6 a 8 de novembro de 1997
Rio de Janeiro - Brasil
Informações: JZ Promoções e Assessoria de Congressos Ltda.
Rua Conde de Irajá, 260/2º andar
Botafogo
CEP: 22271-020
Tel.: (021) 286-2846
Fax: (021) 537-9134

Reunião do Clube de Roentgen

12 de novembro de 1997
Livorno - São Paulo
Tel.: (011) 284-3988

26º Congresso Brasileiro de Radiologia

13 a 16 de novembro de 1997

Anhembi - São Paulo

Tel.: (011) 284-3988

DEZEMBRO

Reunião do Clube Roentgen

10 de dezembro de 1997

Livorno - São Paulo

————— **1998** —————

ABRIL

XI Congreso del C.R.I.L.A.

15 a 18 de abril de 1998

Dirección C.R.I.L.A. 98 Dr. Juan M. Solé B.,

Casilla 124 34, Chile,

fone: 56 - 2 - 2061400 fax: 56 - 2 - 2287003

e-mail: mbaeza@lascar.puc.el

AGOSTO

17th International Cancer Congress

22 a 29 de agosto de 1998

Rio de Janeiro - Brasil

Informações: Congrex do Brasil

Rua do Ouvidor, 60 grupo 414 - Centro

Rio de Janeiro - RJ - Brasil

CEP: 20040-050

Tel.: (021) 224-6080 - Fax: (021) 231-1492

O PROBLEMA DO CÂNCER NO BRASIL

4ª Edição



Ministério
da
Saúde



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

Desta feita, o texto foi enriquecido com a epidemiologia específica de cânceres prevalentes no Brasil e dos tumores de crianças e adolescentes; inclui os dados mais recentes de registros de câncer de base populacional e de base hospitalar brasileiros; disserta mais sobre a sobrevivência 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 Combate ao Câncer
Av. Venezuela nº 134 BL. A - 9º andar
CEP 20081-310 Centro
Tel.:55(021)263-8565 FAX. 55(021)263-8297
e-mail: evinca@omega.lncc.br

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"/> 14/01 | <input type="checkbox"/> 14/02 | <input type="checkbox"/> 14/03 | <input type="checkbox"/> 14/04 | <input type="checkbox"/> 14/05 | <input type="checkbox"/> 14/06 |
| | <input type="checkbox"/> 14/07 | <input type="checkbox"/> 14/08 | <input type="checkbox"/> 14/09 | <input type="checkbox"/> 14/10 | <input type="checkbox"/> 14/11 | <input type="checkbox"/> 14/12 |
| | <input type="checkbox"/> 14/13 | <input type="checkbox"/> 14/14 | <input type="checkbox"/> 14/15 | <input type="checkbox"/> 14/16 | <input type="checkbox"/> 14/17 | <input type="checkbox"/> 14/18 |
| | <input type="checkbox"/> 14/19 | <input type="checkbox"/> 14/20 | <input type="checkbox"/> 14/21 | <input type="checkbox"/> 14/22 | <input type="checkbox"/> 14/23 | <input type="checkbox"/> 14/24 |
| | <input type="checkbox"/> 14/25 | <input type="checkbox"/> 14/26 | <input type="checkbox"/> 14/27 | <input type="checkbox"/> 14/28 | <input type="checkbox"/> 14/29 | |



A CANCEROLOGIA NO BRASIL

Você não pode ficar fora deste evento, cujo tema central é a **CANCEROLOGIA NO BRASIL** e vai reunir em palestras e sessões de debates importantes convidados estrangeiros e mais de 1.500 participantes de todo o País.

06 A 08 DE NOVEMBRO DE 1997 - HOTEL GLÓRIA - RIO DE JANEIRO - RJ

INSCREVA-SE JÁ

Secretaria Executiva:

JZ PROMOÇÕES E ACESSORIA DE CONGRESSOS

Rua Conde de Irajá, 260/2º andar
Botafogo - Rio de Janeiro - RJ - Cep 22271-020
Tel: (021) 286-2846 / Fax: (021) 537-9134

Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy

Ademar Lopes, Geraldo Santiago Hidalgo, Luiz Paulo Kowalski, Humberto Torloni, Benedito Mauro Rossi, Francisco Paulo Fonseca

Purpose: The major issue in penile cancer is deciding who should or should not undergo lymph node dissection. Clinical and invasive methods are not reliable for staging. Clinical and pathological factors involved in lymph node metastases and prognosis were evaluated in 145 patients with penile carcinoma staged according to the 1978 TNM system, and treated with amputation and lymphadenectomy.

Material and Methods: Clinical factors studied were patient age, race, disease evolution time, symptoms, and clinical T and N stages. Pathological factors of the primary tumor considered were tumor thickness, histological grade, lymphatic and venous embolization, infiltration of the corpora cavernosa, corpus spongiosum and urethra, mononuclear and eosinophilic infiltrates, and cell alterations suggestive of human papillomavirus. All slides were reviewed by 1 pathologist. The Cox regression hazards method for multifactorial analysis was used.

Results: Follow-up ranged from 0.7 to 453.2 months (mean 85.8, median 32.7). The 5-year disease-free and overall survival rates were 45.3 and 54.3%, respectively. Venous and lymphatic embolizations were the main factors affecting significantly the incidence of lymph node metastasis, which were the main risks factors for recurrence and death. Pathologically proved infiltration of the corpora cavernosa, urethra and adjacent structures, which corresponded to stages T2, T3, and T4 disease, respectively, of the current TNM classification, were not significant predictors for incidence of lymph node metastasis, disease-free and overall survival or risk factors for recurrence and death.

Conclusions: Because venous and lymphatic embolizations were related to greatest risk of lymph node metastasis, we propose their evaluation in staging and therapeutic planning of patients with infiltrative tumors of the penis.

Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma

Ademar Lopes, M.D. Ph.D.¹, Benedito Mauro Rossi, M.D.¹, Francisco Paulo Fonseca, M.D.¹, Sandra Morini, M.D.²

Background: In 1988, Catalona proposed a modified bilateral inguinal lymphadenectomy for staging of lymph node metastasis from penile carcinoma. All three patients with penile carcinoma submitted to this procedures and without histologically confirmed metastases were free of disease within a mean follow-up time of 14.6 months.

Methods: In a prospective study, the authors evaluated thirteen patients staged by the TNM system submitted to modified bilateral inguinal lymphadenectomy.

Results: None of the patients had histologic metastases in the medial quadrant lymph nodes. Two of these patients developed regional lymph node metastases within 13.2 months (mean follow-up time).

Conclusions: Catalona's procedure was not reliable. We therefore recommend standard inguinally lymphadenectomy as the minimal treatment for patients with infiltrating carcinoma of the penis.

Pharmacologic treatment of cancer pain

Michael H. Levy, M.D., PH.D.

Pain from cancer is a major health care problem¹⁻³. Thirty percent of patients with cancer have pain at the time of diagnosis, and 65 to 85 percent have pain when their disease is advanced^{2, 4-6}. The impact of cancer pain is magnified by the interaction of pain and its treatments with other common cancer symptoms: fatigue, weakness, dyspnea, nausea, constipation, and impaired cognition^{4, 6}. Cancer pain can be effectively treated in 85 to 95 percent of patients with an integrated program of systemic, pharmacologic, and anticancer therapy^{7, 8}. Many of the remaining patients can be helped by the appropriate use of invasive procedures⁹⁻¹¹. In the final days of life, pain not controlled by therapies aimed at both comfort and function can be relieved by intentional sedation¹²⁻¹⁴. No patient with cancer needs to live or die with unrelieved pain.

There are three basic approaches to the control of pain: modifying the source of the pain, altering the central perception of pain, and blocking the transmission of the pain to the central nervous system¹⁵. The optimal use of these approaches in the control of cancer pain requires a thorough assessment of each patient's pain, cancer, concurrent medical problems, and psychosocial status¹⁶⁻¹⁸. An individualized plan of care must be established, implemented, reassessed, and modified on a regular basis to maximize both the quality and duration of life. The pain of the vast majority of patients with cancer can be relieved through direct and indirect modification of the source of the pain combined with pharmacologic and nonpharmacologic alteration of the patients' perception of pain^{7, 8, 17, 18}. This paper reviews the pharmacologic treatment of cancer pain in a guideline format to facilitate the translation of current knowledge into critical practice (Table 1). Readers are referred to more extensive review articles^{16, 18, 19} guidelines^{17, 20} and textbooks^{9, 10, 21, 22} to integrate pharmacologic therapy with anticancer therapies, physical and psychosocial therapies, and procedural interventions to optimize patients' comfort and their ability to function

Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials

Monica Marrow, Jay R. Harris, Stuart J. Schnitt*

Prospective, randomized clinical trials have demonstrated that the alternatives of mastectomy or conservative surgery plus radiation therapy provide equivalent survival for patients with invasive breast cancer. The identification of a subset of women who could undergo conservative surgery without radiotherapy would avoid the costs, inconvenience, and complications of radiotherapy and is an important research goal. Four randomized trials comparing conservative surgery alone with conservative surgery plus radiotherapy have demonstrated an average reduction in the risk of disease recurrence in the breast of 84% with the use of radiotherapy. No significant differences in survival have been observed, although the available studies lack sufficient numbers of patients to demonstrate a potential small, but clinically important, survival advantage for patients treated with radiotherapy. Subset analysis in the randomized trials and prospective studies of highly selected patients have failed to consistently identify a group of patients who do not benefit from radiation therapy. Any recurrence of breast cancer is psychologically devastating, and fewer than one half of the patients who have had disease recurrence after conservative surgery alone have undergone further breast-conserving treatment. At present, a group of patients who not require radiotherapy has not been reproducibly identified, and radiotherapy should remain a part of breast-conserving therapy for invasive carcinoma.

Ganciclovir

Clyde S. Crumpacker, M.D.

Ganciclovir is a nucleoside analogue of guanosine, a homologue of acyclovir, and the first antiviral drug to be effective in the treatment of cytomegalovirus (CMV) disease in humans¹⁻⁴. It inhibits not only all the herpesviruses but also the transformation of normal cord-blood lymphocytes by Epstein-Barr virus^{5,7}. In this review, I outline ganciclovir's mechanisms of action and resistance and discuss the clinical effectiveness of intravenous and oral ganciclovir.

The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease

Charis Eng, M.D., Ph.D.

Recent years have brought major advances in our understanding of the molecular genetic basis of both types of multiple endocrine neoplasia (MEN), an autosomal dominant cancer syndrome. MEN type 1 (MEN-1 [designated "MEN"1" by the Second International MEN Workshop]) is the triad of parathyroid, pancreatic isletcell, and anterior pituitary tumor¹. Carcinoid, adrenal cortical, and lipoid tumors may also occur in MEN-1. Its susceptibility gene has been mapped but not isolated, and in some kindreds polymorphic markers that flank the gene can be used for predictive DNA testing². MEN type 2 (MEN-2) is a syndrome of medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid hyperplasia or adenoma. Mutations in the RET proto-oncogene, which codes for a tyrosine kinase receptor, have been implicated in over 90 percent of families with Men-2³. Predictive DNA testing of at-risk family members in kindreds with MEN-2 can now be performed with great accuracy. The identification of a mutation that indicates disease susceptibility has important implications for clinical management, including lifesaving prophylactic treatment.

Mutations in the RET proto-oncogene are also associated with some familial forms of Hirschsprung's disease^{4,5}. In the case of MEN-2, the RET mutations are activating - that is, they enhance the function of the encoded protein - whereas in Hirschsprung's disease, the mutation are inactivating and lead to loss of function. In rare families Hirschsprung's disease and MEN-2 cosegregate.

Intermediate-risk endometrial cancer A management approach

Benjamin W. Corn, M.D.

In the United States, endometrial cancer remains the most frequently diagnosed tumor of the female genital tract. The Gynecologic Oncology Group (GOG) has previously included patients disease confined to the uterus and moderately or poorly differentiated tumors that invade at least half the myometrium in protocols designed for "intermediate levels of risk". Although such patients are ideally staged surgically, the role of adjuvant therapies such as postoperative pelvic irradiation remains unclear. This report offers a management approach for these women based on opportunities for enhanced local control with an acceptable level of morbidity according to supportive data from the available literature.

Immunomodulation following chemotherapy

M. Obadina, U. Verma, M. Hawkins, A. Mazumder

Vincent T. Lombardi Cancer Research Center, Georgetown University Hospital, Washington DC, USA

In the last decade, immunomodulation has emerged as a mode of therapy capable of mediating the regression of cancer in some patients. This article reviews our experience with immunomodulation following transplant and non-transplant chemotherapy. We used interferon and cyclosporine A following conventional chemotherapy in a non-transplant setting for a B16 melanoma in a murine model. This combination generated cells with MHC-unrestricted cytotoxicity. We have also used immunotherapy in the transplant setting with IL-2 activated PBSC in patients with breast cancer. Of the 28 patients treated, 20 developed GVHD and the average time to reconstitution was 12 days (comparable to a control group). This article also raises the possibility of extending immunomodulation to breast cancer patients in the non-transplant setting to induce an antitumor immune response following cytoreductive chemotherapy.

P-Glycoprotein - A marker of cancer-cell behavior

Herbert Pinedo, Giuseppe Giaccone

Resistance to a broad array of cytotoxic drugs - multidrug resistance - is thought to be a major reason chemotherapy fails to cure most cancers. Multidrug resistance has been studied intensively since the human MDR1 gene was identified almost 10 years ago¹. Increased levels of the MDR1 product, called P-glycoprotein, are often associated in vitro with reduced intracellular concentrations of several anticancer drugs derived from plants, such as anthracyclines (e.g., doxorubicin), epipodophyllotoxins (e.g., etoposide), vinca alkaloids (e.g., vincristine), dactinomycin, and paclitaxel. When cells are grown in increasing concentrations of one of these cytotoxic drugs, populations of cells that overexpress the MDR1 gene may be selected. These cells, selected by only one drug, have cross-resistance to all the above-mentioned drugs.

Letrozole (CGS 20267), a new oral aromatase inhibitor for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal patients

Patrick F. Trunet, Ajay S. Bhatnagar, Hilary A. Chaudri, Ulrike Hornberger

Letrozole is a new orally active, potent, and highly specific non-steroidal aromatase inhibitor. Letrozole is about 200 and 10,000 times as potent as aminoglutethimide (AG) in vitro and in vivo, respectively. Letrozole was tested in healthy men and postmenopausal women and in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC). Levels of circulating estrogens decreased by more than 75 to 95% from pre-treatment levels have been observed in patients treated with daily doses of 0.1 to 5 mg letrozole. No clinically relevant changes in other hormones of the endocrine system were found. In four phase Ib/IIa trials, letrozole has shown anti-tumor activity in postmenopausal patients with ABC previously treated with hormone therapy and/or chemotherapy. Letrozole was well tolerated. Phase IIb/III studies are on going to compare two doses of letrozole with megestrol acetate or AG in order to confirm the anti-tumor efficacy of letrozole in the treatment of ABC in postmenopausal patients who progressed/relapsed following treatment with anti-estrogens.

No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours

T. Pignon¹, J.-C. Horiot², W. Van den Bogaert³, M. Van Glabbeke⁴, P. Scalliet⁵

¹Department of Radiotherapy-Oncology, Hôpital de la Timone, Bd J. Moulin, 13385, Marseille Cedex 5; ²Centre G.F. Leclerc, Department of Radiotherapy, 1 Rue du Pr Marion, 21034 Dijon Cedex, France; ³Radiotherapy Department, UH Gasthuisberg, Herestraat 49-3000 Leuven; ⁴EORTC Data Centre, Av. Mounier 83, 1200 Brussels; ⁵Department of Radiotherapy-Oncology, Algemeen Ziekenhuis Middelheim, Lindendreef 1-2020 Antwerpen, Belgium

The elderly are often treated less aggressively in an attempt to preserve their quality of the life with regards to toxicity. However, there are few data regarding the acute and late toxicity of radiotherapy (RT) in elderly patients. From February 1980 to March 1995, 1589 patients with head and neck cancers who enrolled in EORTC trials received RT and were available for analysis on RT toxicity. Patients over 65 years of age were in excess of 20%. Data regarding age and acute objective mucosal reactions were available for 1307 patients and 1288 had toxicity \geq grade 1. Age and acute functional mucosal reactions were registered for 838 patients and 824 patients had toxicity \geq grade 1. Body-weight alteration during treatment was available in 1252 patients; it increased in 153 patients and decreased in 1099 patients. Late toxicities were examined only if they occurred before an eventual tumour failure in order to avoid confusion between effects of first-and second-line treatments. 749 patients were available for analysis of which 646 had late toxicity grade \geq 1. Survival and toxicity were examined in different age ranges from 50 to 75 years and over. There was no significant difference in survival between each age group. A trend test was performed to assess any correlation between age and the acute occurring toxicity. There was no significant difference in acute objective mucosal reactions ($P = 0.1$) and in weight loss $> 10\%$ ($P = 0.441$). In contrast, older patients had more severe (grade 3 and 4) functional acute toxicity ($P < 0.001$) than younger patients. We evaluated the probability of late toxicity occurrence in relation to time with the Kaplan-Meier method and the logrank test in each age group. Eighteen per cent of patients were free of late effects at 5 years, the logrank test showing no significant difference between ages ($P = 0.84$). In conclusion, chronological age is irrelevant for therapeutic decisions.

High-dose chemotherapy for breast cancer

William J. Gradishar, M.D., Martin S. Tallman, M.D., Jeffrey S. Abrams, M.D.

The role of high-dose chemotherapy in the management of women with breast cancer remains one of the most controversial issues in oncology. During the past decade, numerous pilot studies have shown the feasibility of administering high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation or peripheral blood stem-cell transplantation (referred to as high-dose chemotherapy) to women with metastatic disease. However, it appears that survival improves in few treated patients. This treatment strategy is now being evaluated in the adjuvant setting in patients who are at high risk for developing recurrent disease. The National Cancer Institute has selected two randomized, adjuvant breast cancer trials for its High-Priority Clinical Trials Program. These trials are comparing conventional-dose chemotherapy with high-dose chemotherapy in patients in the early stages of breast cancer who are at high risk for disease recurrence.

This paper focuses on the rationale for the randomized studies evaluating adjuvant high-dose chemotherapy in the early stages of breast cancer and reviews the efforts to overcome physician and patient biases so that the trials can be completed.

Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: Effective and cardiotoxic

J. Gehl¹, M. Boesgaard¹, T. Paaske², Vittrup Jensen³, P. Dombernowsky¹

¹Department of Oncology, Herlev University Hospital, Herlev; ²Department of Oncology, National University Hospital, København; ³Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark

Background: Paclitaxel has shown activity in metastatic breast cancer, including anthracycline-resistant breast cancer. The efficacy, toxicity and optimal scheduling of the combination of the two drugs needs to be defined.

Patients and methods: Thirty women with advanced breast cancer who had undergone at most one prior adjuvant chemotherapy regimen, were treated at three different dose levels with doxorubicin (50, 60 and 60 mg/m²) followed 30 minutes later by paclitaxel (155, 175 and 200 mg/m², respectively) every 3 weeks.

Results: The overall response rate was 83% (95% CI: 64-94), with 24% of patients achieving CR. The median response duration for complete responders was 11 months (range 4-14+) and median survival 18 months (range 3-28+). Two hundred sixty-five treatment courses were given (median 9, range 3-13) and the median cumulative dose of doxorubicin was 369 mg/m² (range 114-550). The main toxicities were neutropenia, paresthesia, nausea/vomiting, alopecia, myalgia and cardiotoxicity. Fifteen patients (50%) had reductions of left ventricular ejection fraction to below normal levels and 6 of these patients (20%) developed congestive heart failure.

Conclusion: The combination of doxorubicin and paclitaxel is highly active, but is accompanied by the dose-limiting toxic effects of neutropenia, neuropathy and cardiotoxicity.

Etoposide for the treatment of paediatric tumours: what is the best way to give it?

S.P. Lewis¹, D.R. Newell²

¹Bristol Royal Hospital for Sick Children, St Michael's Hill, Bristol BS2 8BJ; ²Cancer Research Unit, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle NE2 4HH, U.K.

Etoposide is one of the most important drugs available for the treatment of paediatric malignancies. Although there is evidence of schedule dependency for etoposide therapy in adults with small-cell lung cancer, the relevance of this observation to childhood cancers is uncertain. Prolonged parenteral or oral etoposide therapy has not yet shown a clear-cut advantage over intermittent treatment, and there are still no data to show that the administration of etoposide as a short intravenous (i.v.) daily infusion for 5 days does not represent acceptable therapy for primary disease. The pharmacokinetic variability seen with etoposide argues strongly for the use of pharmacologically guided dosing, and the introduction of etoposide phosphate will simplify both parenteral etoposide administration and the future evaluation of alternative etoposide schedules. Although the impact of molecular and cellular pharmacological investigations on the clinical use of etoposide has yet to be felt, the tools to perform these studies are now available and prospective trials can be designed. Such studies, performed in the setting of a pharmacologically guided trial to ensure control over pharmacokinetic variability, should identify the best way of treating children with etoposide.

Five versus more than five years of Tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors

Bernard Fisher, James Dignam, John Bryant, Arthur DeCillis, D. Lawrence Wickerman, Norman Wolmark, Joseph Costantino, Carol Redmond, Edwin R. Fisher, David M. Bowman, Luc Deschênes, Nikolay V. Dimitrov, Richard G. Margolese, André Robidoux, Henry Shibata, Jose Terz, A.H.G. Paterson, Merril I., Feldman, William Farrar, James Evans, H. Lavina Lickley*

Background: In 1982, the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project initiated a randomized, double blinded, placebo-controlled trial (B-14) to determine the effectiveness of adjuvant tamoxifen therapy in patients with primary operable breast cancer who had estrogen receptor-positive tumors and no axillary lymph node involvement. The findings indicated that tamoxifen therapy provided substantial benefit to patients with early stage disease. However, questions arose about how long the observed benefit would persist, about the duration of therapy necessary to maintain maximum benefit, and about the nature and severity of adverse effects from prolonged treatment.

Purpose: We evaluated the outcome of patients in the B-14 trial through 10 years of follow-up. In addition, the effects of 5 years versus more than 5 years of tamoxifen therapy were compared.

Methods: In the trial, patients were initially assigned to receive either tamoxifen at 20 mg/day (n = 1404) or placebo (n = 1414). Tamoxifen-treated patients who remained disease free after 5 years of therapy were then reassigned to receive either another 5 years of tamoxifen (n = 322) or 5 years of placebo (n = 321). After the study began, another group of patients who met the same protocol eligibility requirements as the randomly assigned patients were registered to receive tamoxifen (n = 1211). Registered patients who were disease free after 5 years of treatment were also randomly assigned to another 5 years of tamoxifen (n = 261) or to 5 years of placebo (n = 249). To compare 5 years with more than 5 years of tamoxifen therapy, data relating to all patients reassigned to an additional 5 years of the drug were combined. Patients who were not reassigned to either tamoxifen or placebo continued to be followed in the study. Survival, disease-free survival, and distant disease-free survival (relating to failure at distant sites) were estimated by use of the Kaplan-Meier method; differences between the treatment groups were assessed by use of the logrank test. The relative risks of failure (with 95% confidence intervals [Cis]) were determined by use of the Cox proportional hazards model. Reported *P* values are two-sided.

Results: Through 10 years of follow-up, a significant advantage in disease-free survival (69% versus 57%, $P < .0001$; relative risk = 0.66; 95% CI = 0.58-0.74), distant disease-free survival (76% versus 67% versus 67%, $P < .0001$; relative risk = 0.70; 95% CI = 0.61-0.81), and survival (80% versus 76%, $P = .02$; relative risk = 0.84; 95% CI = 0.71-0.99) was found for patients in the group first assigned to receive tamoxifen. The survival benefit extended to those 49 years of age or younger and to those 50 years of age or older. Tamoxifen therapy was associated with a 37% reduction in the incidence of contralateral (opposite) breast cancer ($P = .007$). Through 4 years after the reassignment of tamoxifen-treated patients to either continued-therapy or placebo groups, advantages in disease-free survival (92% versus 86%, $P = .003$) and distant disease-free survival (96% versus 90%, $P = .01$) were found for those who discontinued tamoxifen treatment. Survival was 96% for those who discontinued tamoxifen compared with 94% for those who continued tamoxifen treatment ($P = .08$). A higher incidence of thromboembolic events was seen in tamoxifen-treated patients (through 5 years, 1.7% versus 0.4%). Except for endometrial cancer, the incidence of second cancers was not increased with tamoxifen therapy.

Conclusions and implications: The benefit from 5 years of tamoxifen therapy persists through 10 years of follow-up. No additional advantage is obtained from continuing tamoxifen therapy for more than 5 years.

Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival

Richard D. Gelber, Bernard F. Cole, Aron Goldhirsch, Carsten Rose, Bernard Fisher, C. Kent Osborne, Francesco Boccardo, Richard Gray, Nahida H. Gordon, Nils-Olof Bengtsson, Paul Sevela

Background: Adjuvant tamoxifen for early breast cancer provides an improvement in relapse-free (RFS) and overall survival (OS), especially for older women. We carried out a meta-analysis to find out whether the benefit of adding chemotherapy to tamoxifen outweighs its costs in terms of toxic effects for postmenopausal patients.

Methods: The meta-analysis of quality-adjusted survival was based on data from 3920 patients aged 50 years or older with node-positive breast cancer randomly assigned in nine trials that compared combination chemotherapy plus tamoxifen with tamoxifen alone. The nine trials were included in the worldwide overview conducted by the early breast cancer trailists' collaborative group (EBCTCG). The quality adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWIST) method was used to provide treatment comparisons incorporating differences in quality of life associated with subjective toxic effects of treatment and symptoms of disease relapse.

Findings: Within 7 years of follow-up the modest benefit of increased RFS and OS for patients who received chemotherapy just balanced the costs in terms of acute toxic side-effects. Chemotherapy-treated patients gained an average of 5.4 months of RFS and 2 months of OS (neither statistically significant), but had to receive cytotoxic treatment for between 2 and 24 months to achieve these gains. No values of preference weights for time spent undergoing chemotherapy and time after relapse gave significantly more Q-TWIST with chemotherapy plus tamoxifen than with tamoxifen alone.

Interpretation: Within 7 years of follow-up, adjuvant chemoendocrine therapy did not provide more quality-adjusted survival time than tamoxifen alone for women aged 50 years or older with node-positive breast cancer. Better selection and administration of chemotherapy regimen, different scheduling of chemotherapy and tamoxifen, and appropriate use of patient and tumor characteristics may increase the therapeutic advantage of the combination.

Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukaemia: biology and treatment

M.Y. Gordon, J.M. Goldman

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a haemopoietic stem cell disorder progresses, sooner or later, from a relatively benign chronic phase to an aggressive and terminal acute phase. It is associated with the Philadelphia (Ph) chromosomal t(9:22) translocation (Nowell & Hungerford, 1960; Rowley, 1973) which results in the juxtaposition of parts of the BCR and ABL genes to form a BCR-ABL, chimaeric gene. This fusion gene expresses an 8.5 kb mRNA transcript and the corresponding p210 protein with tyrosine kinase activity (Groffen et al. 1984; Ben-Neriah et al. 1986). Expression of p210 is presumed to be causal in CML, but its critical function has not yet been defined.

Recent efforts in molecular biology have been directed towards understanding the complex intracellular reactions whereby BCR-ABL, might transform stem cells whilst cell biology studies have attempted to delineate the major functional abnormalities that could be a consequence of BCR-ABL, gene expression. However, many questions remain to be answered before an internally consistent model for the cellular and molecular pathogenesis of CML can be constructed and new strategies for therapy can be designed. The purpose of this review is to identify important questions and to offer at least partial answers to some of them.

Preoperative value of CA 125 as a reflection of tumor grade in epithelial ovarian cancer

Igor But, M.D., M.Sc.*, Borut Gorisek, M.D., Ph.D. †

*Division of Gynecologic Oncology and †Department of Gynecologic and Obstetrics, Maribor Teaching Hospital, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

A retrospective study of 60 patients with invasive epithelial ovarian cancer was conducted. The significance of preoperative serum CA 125 level with respect to tumor grade and tumor stage was determined. Tumor grade bears a strong influence on the preoperative CA 125 level; the correlation is high and statistically significant ($r = 0.74$, $P < 0.01$). The influence of FIGO stage on preoperative CA 125 level is also significant ($r = 0.51$, $P < 0.01$), but the results of the multivariate analysis show that the influence of tumor grade on preoperative CA 125 level is stronger ($P < 0.01$). It is believed that tumor grade is the decisive factor dictating the level of CA 125 in a certain stage of the disease and so influences the preoperative CA 125 level. It is also believed that low preoperative antigen levels of well-differentiated ovarian carcinomas in FIGO stage I are the cause of poor sensitivity of the CA 125 test, thus limiting its applicability for screening purposes.

High frequency of *BRCA1* 185delAG mutation in ovarian cancer in Israel

Baruch Modan, M.D., Eva Gak, Ph.D, Revital Bar Sade-Bruchim, MSc, Galit Hirsh-Yechezkel, MSc; Livia Theodor, Ph.D, Flora Lubin, MSc, Gilad Ben-Baruch, M.D., Uzi Beller, M.D., Amiram Fishman, M.D., Ram Dgani, M.D., Joseph Menczer, M.D., Moshe Papa, M.D., Eitan Friedman, M.D., Ph.D for the National Israel Study of Ovarian Cancer

Objective: To determine the role of *BRCA1* 185delAG mutation in ovarian carcinogenesis.

Design: Genetic testing of a subset of cases from an ongoing study of ovarian cancer and of controls.

Setting: A community-based case-control incidence study.

Subjects: Seventy-nine patients with ovarian cancer, 62 hospitalized women without cancer (controls), and 120 healthy women participating in a fragile X screening program (also controls), examined for the presence of germline *BRCA1* 185delAG mutation.

Main Outcome Measures: Polymerase chain reaction-amplified *BRCA1* exon 2 fragments generated from patients 'and controls' blood samples, analyzed by heteroduplex gel shift assay and direct sequence analyses.

Results: The 185delAG mutation was detected in 38.9% (7/18) of ovarian cancer patients with familial history, and 13.1% (8/61) of family history-negative ovarian cancer cases. Only 1 carrier was detected among the 120 healthy controls, and none in the hospital controls. A significant difference in mutation carrier rates between family history - negative cases and control groups of 120 and 62 subjects was identified (Fisher exact test, $P = .001$ and $P = .003$, respectively). The median age (\pm SE) at disease diagnosis was lower among both familial and family history-negative mutation carriers, as compared with mutation-negative, family history-negative cases -50 (\pm 1.4) vs. 60.5 (\pm 3.5) years old, respectively (hazard ratio, 1.68; 95% confidence interval, 0.94-3.01).

Conclusions: Our data are preliminary but suggest that *BRCA1* 185delAG germline mutation is frequent in Israeli ovarian cancer patients, irrespective of family history, and may confer an early-onset phenotype of ovarian cancer.

Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer - a pooled analysis

David J. Hunter, M.B., B.S., Donna Spiegelman, Sc.D., Hans-Olov Adami, M.D., Lawrence Beeson, M.S.P.H., Piet A. Van Den Brandt, Ph.D., Aaron R. Folsom, M.D., Gary E. Fraser, M.D., R. Alexandra Goldbohm, Ph.D., Saxon Graham, Ph.D., Geoffrey R. Howe, Ph.D., Lawrence H. Kushi, Sc.D., James R. Marshall, Ph.D., Aidan McDermott, M.A., Anthony B. Miller, M.B., B.Ch., Frank E. Speizer, M.D., Alicja Wolk, Dr. Med. Sci., Shiaw-Shyuan Yaun, M.P.H., Walter Willett, M.D.

Background: Experiments in animals, international correlation comparisons, and case-control studies support an association between dietary fat intake and the incidence of breast cancer. Most cohort studies do not corroborate the association, but they have been criticized for involving small numbers of cases, homogenous fat intake, and measurements errors in estimates of fat intake.

Methods: We identified seven prospective studies in four countries that met specific criteria and analyzed the primary data in a standardized manner. Pooled estimates of the relation of fat intake to the risk of breast cancer were calculated, and data from study-specific validation studies were used to adjust the results for measurement error.

Results: Information about 4980 cases from studies including 337,819 women was available. When women in the highest quintile of energy-adjusted total fat intake were compared with women in the lowest quintile, the multivariate pooled relative risk of breast cancer was 1.05 (95 percent confidence interval, 0.94 to 1.16). Relative risks for saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fat and for cholesterol, considered individually, were also close to unity. There was little overall association between the percentage of energy intake from fat and the risk of breast cancer, even among women whose energy intake from fat was less than 20 percent. Correcting for error in the measurement of nutrient intake did not materially alter these findings.

Conclusions: We found no evidence of a positive association between total dietary fat intake and the risk of breast cancer. There was no reduction in risk even among women energy intake from fat was less than 20 percent of total energy intake. In the context of the Western lifestyle, lowering the total intake of fat in midlife is unlikely to reduce the risk of breast cancer substantially.

Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer

A. Onnis, M. Marchetti, P. Padovan, L. Castellan

Gynaecologic Oncology Department, Institute of Obstetrics and Gynaecology, University of Padua (Italy)

Eighty-eight patients out of 396 were treated for advanced ovarian cancer first by some cycles of chemotherapy - *neoadjuvant chemotherapy* - and after by surgery.

An improvement in the quality of surgery and disease-free period was observed while survival rate did not improve, compared with the patients treated by surgery before chemotherapy.

It should be stressed that neoadjuvant chemotherapy was applied only in very advanced PS Figo stages.

The results are the same in the three studied decades: even in the last one, when cases were selected following new protocols. In our case series all patients after chemotherapy underwent surgery and not only those with partial or complete response to chemotherapy.

Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer

Swedish Breast Cancer Cooperative Group*

Background: Postsurgical treatment with tamoxifen has been shown to improve overall survival among patients with early stage breast cancer. However, the optimal duration of tamoxifen treatment remains controversial.

Purpose: A multicenter, randomized trial was initiated in Sweden in the early 1980s to compare 2 years with 5 years of adjuvant tamoxifen in the treatment of postmenopausal women younger than 75 years of age who had early stage, axillary lymph node-negative or-positive, invasive disease.

Methods: The trial was planned and organized by the Swedish Breast Cancer Group, and it involved five regional breast cancer study organizations (South Sweden, South-East Sweden, Stockholm, Uppsala-Örebro, and North Sweden). During the period from 1983 through 1991, a total of 3887 patients were entered in the trial; 3545 (91%) women remained alive and recurrence free at 2 years and could thus contribute meaningful information to the 2-year (n = 1801) versus 5-year (n = 1744) comparison. Primary surgery consisted of either modified radical mastectomy or breast-conserving surgery. Radiation therapy was indicated for patients with lymph node-positive disease and was generally offered to all women who were treated with breast-conserving surgery. Only 89 (2.5%) of the 3545 women who were recurrence free at 2 years received adjuvant chemotherapy concurrently with tamoxifen. Twenty-miligram daily doses of tamoxifen were used at two centers, and 40 mg daily doses were used at the remaining three centers. Estrogen receptor status of the tumor was known for 2987 women (77% of the entered patients). Primary end points in the trial were event-free survival (local-regional recurrence, distant metastasis, contralateral breast cancer, or death) and overall survival. Survival curves were estimated by use of the life-table method. The Cox proportional hazards model was used to make comparisons between the 2- and 5-year treatment groups.

Results: Patients assigned to receive 5 years of tamoxifen, compared with 2 years of tamoxifen, experienced statistically significant improvements in event-free survival (relative hazard = 0.82; 95% confidence interval [CI] = 0.71-0.96) and overall survival (relative hazard = 0.82; 95% CI = 0.69-0.99). These findings translate into an 18% relative reduction in both first events (95% CI = 4% -29%) and mortality (95% CI = 1% - 31%) with the longer treatment. Overall survival at 10 years was estimated to be 80% among patients in the 5-year tamoxifen group who were alive and recurrence free at 2 years, compared with 74% among corresponding patients in the 2-year treatment group. The benefit associated with the longer treatment extended to women with lymph node-positive as well as lymph node-negative disease, but it appeared to be restricted to women whose tumors were classified as estrogen receptor positive.

Conclusion: Five years of adjuvant tamoxifen is more beneficial than 2 years in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor-positive, early stage, invasive breast cancer.

Birth characteristics and risk of Wilms' tumour: a nationwide prospective study in Norway

J.M. Heuch¹, I. Heuch², G. Kvåle³

¹Section for Medical Informatics and Statistics, University of Bergen, Armauer Hansen's Building, N-5021 Bergen, Norway; ²Department of Mathematics, University of Bergen, N-5007 Bergen, Norway; ³Centre for International Health, University of Bergen, Armauer Hansen's Building, N-5021 Bergen, Norway.

Relationship between incidence of Wilm's tumour and information recorded at birth were investigated in a prospective study of the 1 489 297 children born in Norway between 1967 and 1992. A total of 119 individuals were diagnosed with Wilms' tumour in the age interval 0-14 years. A high length at birth was significantly associated with a high risk (incidence rate ratio 1.8 for length ≥ 53 cm vs ≤ 49 cm, 95% CI 1.0-3.2). A low Apgar score at 1 min was also associated with an increased risk (incidence rate ratio 2.2 for Apgar score ≤ 8 vs a score ≥ 9 , 95% CI 1.2-3.9). For all variables for which an association was indicated, the association seemed to be restricted mainly to children ages less than 2 years. This suggests that Wilm's tumour diagnosed early in life may differ aetiologically from that of cases diagnosed later.

A prognostic index for multiple myeloma

G. Grignani, P.G. Gobbi, R. Formisano, C. Pieresca, G. Ucci, S. Brugnattelli, A. Riccardi, E. Ascari

Medicina Interna e Oncologia Médica, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy

The current prognostic systems have failed to identify multiple myeloma (MM) patients who require aggressive therapy. These staging systems do not reliably distinguish patients with different prognoses. This paper explores the possibility of improving the prognostic forecast in MM by considering some clinical characteristics at diagnosis together with response to first-line chemotherapy. A total of 231 patients were prospectively randomised in a multicentre trial to no therapy vs. melphalan + prednisone (MP) for stage I. MP in stage II, and MP vs peptichemio, vincristine and prednisone for stage III. The clinical features of these groups were evaluated for prognostic variables predictive of overall survival by means of univariate and multivariate analysis. The independently significant variables were incorporated into a model that identified three groups of patients with different risks of death and different overall survival. Three variables retained statistical significance: the staging system proposed by the British Medical Research Council, a composite parameter integrating the percentage of bone marrow plasma cells with cytological features of the infiltrating elements (plasma cell vs plasmablast), and response to 6 months of first-line chemotherapy. These three variables led the proposal of a scoring system able to identify three different risk classes (with median overall survival of 52, 28 and 13 months respectively) and to estimate individual patient prognosis more flexibly. The proposed risk classes, drawn from both diagnostic and therapeutic parameters, are thought to be a clinical and investigational instrument for separating MM patients into comparable groups, for selecting the best available therapy and for evaluating response with respect to the disease of each new patient.

Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumour dormancy

Romano Demichelli, Antonello Abbattista¹, Rosalba Miceli¹, Pinuccia Valagussa, Gianni Bonadonna

Division of Medical Oncology, ¹Division of Medical Statistics and Biometry, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy

Key Words: breast cancer; tumor dormancy; recurrence risk; metastasis growth

Purpose: To gather information on metastatic growth from the time-distribution of first treatment failure in breast cancer patients undergoing mastectomy alone.

Methods: The risk of recurrence at a given time after surgery was studied utilizing the cause-specific hazard function. Recurrence was categorized as first treatment failure at any site, local-regional recurrence, distant metastases, and contralateral tumor. The risk distribution was assessed relative to tumor size, axillary lymph node involvement, and menopausal status.

Results: A total of 1173 patients treated between 1964 and 1980 with mastectomy alone and no adjuvant therapy were studied. The hazard function for first failure presented an early peak at about 18 months after surgery, a second peak at about 60 months and then a tapered plateau-like tail extending up to 15 years. A similar risk pattern was detectable for both recurrence and distant metastases, while the curve of contralateral breast tumors showed a near flat plateau. The risk of early local-regional and distant recurrences was much lower for tumors less than 2 cm in diameter than for larger tumors; the risk of late recurrence was similar for small and large primaries. Node-positive patients showed peaks four to five times higher than node-negative patients. Subdividing node-positive patients into 1-3 and > 3 node-positive subsets did not substantially change the general picture of tumor recurrence. The hazard functions for premenopausal and postmenopausal patients were virtually superimposable.

Conclusions: The multipeak hazard curve suggests that the process resulting in overt clinical metastases may have discrete features. Primary tumor size could affect in different ways early and late metastases, while axillary node status should be related to the risk level, not to the risk pattern, and menopausal status does not seem to significantly affect the hazard distribution. Moreover, contralateral breast tumors, occurring at constant risk throughout the time, should be considered as second primary cancers. These findings could be reasonably explained by a tumor dormancy hypothesis, which assumes that micrometastases may be in different biological steady states, most of which do not imply tumor growth. Tumor or microenvironment changes could induce metastatic growth after given mean transition times from surgery and originate a discrete pattern of the hazard function.

Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG)

T. de Witte¹, S. Suciu², M. Peetermans³, P. Fenaux⁴, P. Strijckmans⁵, M. Hayat⁶, B. Jaksic⁷, D. Selleslag⁸, R. Zittoun⁹, M. Dardenne², G. Solbu², H. Zwierzina¹⁰, P. Muus¹

¹Division of Hematology, University Hospital St. Radboud, Nijmegen, The Netherlands; ²EORTC Data Center, Brussels, Belgium; ³Universities Ziekenhuis Antwerpen, Edegem, Belgium; ⁴Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, Lille, France; ⁵Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium; ⁶Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ⁷University Hospital Merkur, Zagreb, Croatia; ⁸St. Jan's Hospital, Brugge, Belgium; ⁹Hôpital Dieu, Paris, France; ¹⁰Medische Klinik Innsbruck, Innsbruck, Austria

We conducted a prospective, multicenter pilot study of remission induction therapy in patients with poor prognosis MDS and AML evolving from a preceding phase of MDS. Fifty evaluable patients from 15 institutions were treated with one or two remission-induction courses consisting of i.v. idarubicin 12 mg/m²/day on days 1, 2, and 3 combined with a continuous i.v. infusion of cytarabine of 200 mg/m²/day on days 1 to 7. Of the 27 complete remitters (54%), 23 received a consolidation course which was identical to the remission-induction course except for the idarubicin 12 mg/m² which was given on day 1 only. Fifteen patients received maintenance therapy consisting of six courses of cytarabine 10 mg/m², s.c. twice daily, for 14 days. Two complete remitters were allografted and five patients received an ABMT. The median survival of all 50 treated patients was 14 months. The median duration of disease-free survival was 11 months with two patients in CR more than 2 years after entering CR. Twenty-four of the 27 remitters have relapsed. Four patients died during remission-induction therapy, but no patient died as a result of persisting hypoplasia. No fatal complications occurred during the consolidation and maintenance courses. Age and stage of disease had no significant impact on CR rate nor on remission duration. The CR rate was significantly ($P = 0.03$) higher in patients with only normal metaphases compared to patients with cytogenetic abnormalities. The DFS at 2 years was 33 vs 8%, respectively, for patients without or with cytogenetic abnormalities ($P = 0.02$). This study shows that patients below the age of 60 years with poor risk features are candidates for treatment with combination chemotherapy. A complete remission rate of more than 50% may be expected. Maintaining remission after remission-induction chemotherapy is a difficult issue. Patients not eligible for allogenic BMT may be treated with intensive post-remission chemotherapy or autologous BMT.

Key Words: myelodysplastic syndrome; secondary acute myeloid leukemia; cytogenetics; chemotherapy

Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study

David G. Tubergen, M.D., Clinton F. Stewart, Pharm. D., Charles B. Pratt, M.D., William C. Zamboni, Pharm. D., Naomi Winick, M.D., Victor M. Santana, M.D., Zo Anne Dryer, M.D., Joanne Kurtzberg, M.D., Beverly Bell, M.D., Holcombe Grier, M.D., Teresa J. Vietti, M.D.

Purpose: A phase I trial was conducted in children with refractory solid tumors to determine the maximum tolerated dose (MTD), dose-limiting toxicity (DLT), pharmacokinetics, and pharmacodynamics for topotecan administered by a 30-min infusion for 5 consecutive days.

Patients and Methods: Forty children with a variety of recurrent solid tumors, including nine patients with neuroblastoma and 10 with brain tumors, were given topotecan as a 30-min infusion for 5 consecutive days, beginning with a dose of 1.4 mg/m²/day. The dose was escalated in 20% increments after establishing that DLT was not present at the prior dose. Drug toxicity was graded using standard criteria. Dose-limiting toxicity was defined as grade 3 or 4 nonhematopoietic toxicity or grade 4 hematopoietic toxicity lasting > 7 days. Pharmacokinetic studies were performed during the first infusion course.

Results: The DLT was hematopoietic and involved both platelets and neutrophils. Grade 4 hematopoietic toxicity of brief duration was seen at all levels. Over half of the patients received red blood cell transfusion support, and 19/40 received platelet transfusions. Hospital admissions for fever and neutropenia or for documented infections occurred in 32 of 169 courses of therapy. Gastrointestinal symptoms with nausea and vomiting or diarrhea were mild to moderate in 12 of the 40 patients. Antitumor responses were seen in three patients with neuroblastoma. An additional four patients (one with neuroblastoma, two with anaplastic astrocytomas, one with Ewing) had stable disease with continued therapy for > 6 months. Using a limited sampling model, pharmacokinetic studies were performed in 36 of the 40 patients. Topotecan lactone and total clearance were similar to those reported in other pediatric populations receiving topotecan by continuous infusion. A pharmacodynamic relation between systemic exposure to topotecan lactone and myelosuppression was observed.

Conclusions: In heavily pretreated children, the MTD for topotecan given by intermittent 30-min infusion for 5 days is 1.4 mg/m² without GCSF and 2.0 mg/m²/day with GCSF. The dose-limiting toxicity is hematopoietic. Data from this study provide the basis for further studies of topotecan in children with cancer.

Key words: phase I; topotecan; children; solid tumors; pharmacokinetics; pharmacodynamics 14/

Impact of adjuvant therapy on quality of life in women with node-positive operable breast cancer

Christoph Hürny, Jürg Bernhard, Alan S. Coates, Monica Castiglione-Gertsch, Harriet F. Peterson, Richard D. Gelber, John F. Forbes, Carl-Magnus Rudenstam, Edda Simoncini, Diana Crivellari, Aron Goldhirsch, Hans-Jörg Senn, for the International Breast Cancer Study Group*

Background: Adjuvant therapy for early breast cancer is effective but may be toxic. Our aim was to investigate the impact of the presence, timing, and duration of adjuvant chemotherapy on patients' perceptions of their quality of life (QL).

Methods: International Breast Cancer Study Group trial VI assessed adjuvant chemotherapy in 1475 premenopausal and perimenopausal patients, and trial VII assessed adjuvant tamoxifen of chemoendocrine therapy in 1212 postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Patients were asked to complete a QL questionnaire - single item linear analogue self-assessment scales measured physical wellbeing, mood, appetite, and perceived adjustment/coping. QL was assessed in this way at the beginning of treatment, 2 months after the start of treatment, every 3 months, and at 1 and 6 months after recurrence.

Findings: Baseline QL scores decreased as the number of involved axillary nodes increased (for example, mean mood score: 66.1 for women with one positive node, 66.4 for two to four positive nodes, 61.3 for five to nine positive nodes, and 59.1 for ten or more positive nodes; $p = 0.008$ for trends), and were lower in patients with oestrogen-receptor-negative than in patients with oestrogen-receptor-positive tumours (61.4 vs. 66.3, $p = 0.0009$). All treatment groups showed substantial improvement in QL scores during adjuvant therapy. Patterns of QL scores reflected presence, duration, and timing of cytotoxic treatment. Longer initial cytotoxic therapy delayed improvement in QL scores. Later cytotoxic therapy had transient adverse effects. Anticipation of future therapy also affected QL scores.

Interpretation: Overall, chemotherapy had a measurable adverse effect on QL, but this effect was treatment and minor compared with patient's adaptation/coping after diagnosis and surgery. This finding should encourage patients and doctors to choose appropriate adjuvant therapy with less concern for initial toxicity.

Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: Criteria for treatment of the vulnerable neonate

Lewis L. Hsu, M.D., Audrey E. Evans, M.D., Giulio J. D'Angio, M.D.

Infants with neuroblastoma (NBL) frequently present as stage 4s overall, such patients have a good prognosis. However not all survive, and neonates with hepatomegaly are particularly at risk. We therefore reviewed our 4s experience, the objective being to identify lethal patterns of disease progression.

The specific aims of this work were (1) to develop a semiquantitative scoring system based on the severity of signs and symptoms that alone or in combination presaged a fatal outcome, and (2) to determine if early intervention could reverse life-threatening disease.

Thirty-five patients were seen over a period of 50 years. The signs and symptoms of organ distress caused by hepatomegaly occurred in the lungs, kidneys, gastrointestinal tract (GI), the inferior vena cava (IVC), and the liver. A scoring scale reflecting organ compromise was developed, the scores ranging from 0 (0 compromise) to 10 (all 5 systems showing evidence of impairment). Scores were derived for 32 of 35 patients; 13 were 4 weeks old or under (neonates) when first seen, and 19 were aged 1-12 months (infants). Neonates were more likely than infants to develop increasing symptomatology (50% versus 25%) and were more likely to die when a score of 2 or more developed. None of the 6 neonates who did so survived despite treatment, compared with three of four infants.

Early intervention is recommended: (1) for 4s neonates who develop a score of 1 and (2) for older infants with a score ≥ 2 .



CRILA

Curso de Actualización
Oncología Radiante
Mallinckrodt Institute

Rosario, Junio 15 de 1997

Estimado Colega:

En nombre de la Comisión Directiva, tengo el agrado de anunciarle que CRILA ha concretado la organización del segundo "Curso de actualización en Oncología Radiante" para radioterapeutas ibero-latinoamericanos e realizarse bajo la dirección del Dr. Carlos Perez en el Mallinckrodt Institute of Radiology, Radiation Oncology Center, de St. Louis, Missouri.

El curso se realizará del 27 al 31 de octubre de 1997 o sea en la semana siguiente a la reunión del ASTRO. Tendrá un aspecto teórico, desarrollado a través de conferencias, pero se enfatizarán los aspectos prácticos mediante la participación activa en el planeamiento y tratamiento de los pacientes.

Los participantes deberán ser radioterapeutas con la residencia completa y título de especialista en su país. Deberán ser miembros del CRILA o propuestos por un miembro. El número de participantes será restringido a 6 y la selección será realizada por un comité del CRILA.

El curso será dictado en inglés por lo que es requisito indispensable tener conocimientos suficientes del idioma como para comprender conferencias e integrarse a las actividades diarias del Instituto.

Debemos agradecer la generosidad del Dr. Carlos Perez y del Mallinckrodt Institute por ofrecer este curso en forma gratuita, sin costo de inscripción. Los gastos de traslado, alojamiento y comida deberán ser costeados por los participantes. Adjuntamos lista de hoteles.

Para la inscripción se deberá enviar una breve carta o fax en la que consten los datos del candidato (nombre, edad, dirección, teléfono, fax), cargo que desempeña en la actualidad y una breve descripción de los antecedentes y proyectos futuros. En caso que el aspirante no sea miembro del CRILA deberá adjuntar una recomendación de un miembro del mismo.

Las aplicaciones deberán ser dirigidas al Dr. Juan B. Reñé, Crespo 953, 2000 Rosario, Argentina (tel.: 041-307333 - Fax: 041-371432) antes del 1º de septiembre. Los aplicantes seleccionados serán comunicados telefónicamente o vía fax el día 5 de septiembre y el resto será informado por correo a partir de esa fecha.

Los participantes del curso tendrán la oportunidad de extender su permanencia en el M.I.R. por una semana más, o se hasta el 7 de noviembre. Para ello deberán contactar directamente al Dr. Carlos Perez.

Espero podamos aprovechar la oportunidad de participar en un curso con el nivel científico del que proponemos y que además brinda la posibilidad de acceder a figuras tan relevantes de la Radioterapia.

Esperando una pronta respuesta, lo saludo.

Cordialmente,

Juan B. Reñé
Presidente

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 Comitee of Journal Editors e publicadas sob o nome Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [Annals of Internal Medicine 1982; 96 (part 1): 766-771] e sugere aos autores sua consulta em caso de dúvida. Seguem alguns exemplos:

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

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

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

Livros

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

Capítulo de livro

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

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

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



17th International Cancer Congress

17º Congresso Mundial de Câncer

23 a 29 de agosto de 1998
Rio de Janeiro

No período de 23 a 29 de agosto de 1998, o Rio de Janeiro estará sediando o 17º Congresso Mundial de Câncer da UICC, que acontecerá no Centro de Convenções do Riocentro.

Tendo como Presidente o Dr. Marcos Moraes, Diretor do Instituto Nacional de Câncer, o evento pretende reunir proeminentes especialistas nacionais e internacionais da área oncológica e setores correlatos, os quais terão a oportunidade de trocar experiências com profissionais de todo o mundo.

Em paralelo ao 17º Congresso será realizada uma exposição de equipamentos e serviços correlatos, ocupando uma área de, aproximadamente, 10.000 metros quadrados, entre estandes, serviços, praças de alimentação e lojas de conveniência.



SECRETARIA DO CONGRESSO
CONGRESSO DO BRASIL

Rua do Ouvidor, 60 grupo 414 Centro
Rio de Janeiro 20040-050 - RJ - Brasil
Tel.: (021) 224-6080 - fAX: (021) 231-1492

