

- 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



Ex. 2
INCA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

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



43
—
nº 3

Revista Brasileira de Cancerologia

Órgão Oficial do Instituto Nacional de Câncer



FAF
Fundação Ary Frazzino
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

Revista Brasileira de Cancerologia

Jul/Ago/Set-1997

Volume 43-nº3

Ex. 2



Direção Geral
Marcos Moraes

Editor Chefe
Luiz Eduardo Atalécio

Editor Associado
Pedro Luiz Fernandes

Conselho Editorial

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

Marcelo Gurgel da Silva (CE)
Marcos F. Moraes (RJ)
Maria Gaby Rivero de Gutiérrez (SP)
Maria Izabel Sathler Pinel (RJ)
Mariângela Freitas Lavor (RJ)
Mario A. Eisenberg (USA)
Mario A. Brock (Alemanha)
Marise Souto Rebelo (RJ)
Matti Aapro (Itália)
Milton Rabinowitz (RJ)
Nestor Piva (SE)
Nils Gunnar Skare (PR)
Osvaldo Giannotti Filho (SP)
Paulo Eduardo R. dos Santos Novaes (SP)
Regina Moreira Ferreira (RJ)
Renato Luiz Amaral (RS)
Ricardo Pasquini (PR)
Ricardo Renzo Brentani (SP)
Sergio Edgar Allan (RJ)
Sergio Luiz Farias (SP)
Silvia Regina Brandalise (SP)
Stella Aguinaga (USA)
Vivian Rumjanek (RJ)

Filado a
Associação Brasileira
de Editores Científicos



165



Revisor
Carlos André Oighenstein

Secretárias
Angelique Leal Molasso Campos
Pilar Schlaepfer



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

Endereço Editorial:

Coodenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)
Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9ª andar
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: (021) 253-1686 - 263-8565
Fax: (021) 263-8297
Internet e-mail: atalecio@venus.rde.puc-rio.br

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

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia
© 1987 Instituto Nacional de Câncer

Projeto Gráfico

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

Produção

 **CIDADE - Editora Científica Ltda.**

Tels.: (021) 240-4728 - 262-4764
Telefax: (021) 262-5462

Impressão e acabamento

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

Editorial

Editorial

169

Incidência e mortalidade por câncer no Brasil

Cancer incidence and mortality in Brasil

Marcos F. Moraes

173

Artigos

Articles

O envolvimento de genes e proteínas na regulação da apoptose - Carcinogênese

The involvement of genes and proteins in apoptosis -
Carcinogenesis regulation

Ana Bárbara M. Delfino

Emandes Campos Barreto

Edejar Teixeira da Silva Jr.

Renato Gonçalves de Mendonça

Maria Helena Ornellas

167

Carcinoma epidermóide da uretra feminina associado ao vírus do papiloma humano: relato de um caso

Epidermoid carcinoma of the female urethra associated with human papillomavirus: a case report

Ernani Luís Rhoden,

José Carlos Souto,

Luis Antônio Macedo,

Antônio Hartmann,

Cláudio Telöken,

Carlos Ari Vargas Souto

187

Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto

Clinical, epidemiological and biological differences between cancer in children and in adults

A. Sérgio Petrilli,

José Leite Carneiro Jr.,

Monica Cypriano,

Andrea Angel,

Silvia Toledo

191

Carcinoma secundário de mama por tumor metastático de ovário: relato de dois casos

205

Secondary breast carcinoma from a primary ovarian tumor metastasis: two case reports

*Adrej Kuldelka,
Claire Vershragen,
John Kavanagh,
Ernesto de Paula Guedes Neto,
Cristina da Cunha Brodt,
Márcia Denise Dias Dieterich,
Renato de Araújo Spagnoli,
Rosane Ferreira Wink,
Simone Silva Mattiello*

Eventos

Events

209

Atualização Científica

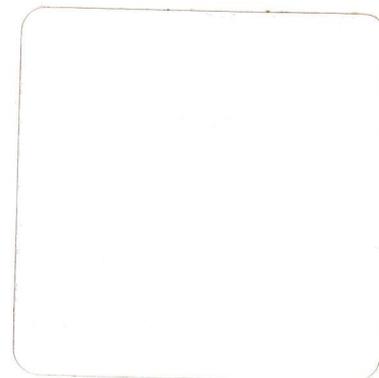
Abstracts

213

Normas para publicações

Instructions Publishing

231



Incidência e mortalidade por câncer no Brasil

Cancer incidence and mortality in Brasil

O Instituto Nacional de Câncer lançou duas publicações de dados epidemiológicos: *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 1997*, em sua terceira versão anual consecutiva, e *O Problema do Câncer no Brasil*, em sua quarta edição. Isto enseja uma transcrição sumária dos dados e da análise reflexiva sobre a incidência e a mortalidade por câncer verificados no nosso país.

As taxas de mortalidade das macrorregiões incluem o câncer em diferentes posições, porém sempre ocupando as primeiras causas de morte, ao lado das doenças do aparelho circulatório, causas externas, doenças do aparelho respiratório, afecções do período perinatal e doenças infecciosas e parasitárias.

Importa ressaltar que, à exceção da Região Sul, as causas externas foram, em 1994, o segundo maior grupo de causas de morte, no Brasil, e que, na Região Norte, as afecções perinatais constituíram, naquele mesmo ano, a terceira causa de morte por doença, superando as doenças infecto-parasitárias e as do aparelho respiratório.

Pelos últimos dados disponíveis, o câncer, no Brasil, se constitui na segunda causa de morte por doença, tendo sido os neoplasmas responsáveis, em 1994, por 10,86% dos 887.594 óbitos registrados. Dos óbitos por neoplasias, 53,81% ocorreram entre os homens e 46,05%, entre as mulheres. Somente na Região Nordeste, as neoplasias representam a terceira causa de morte por doença, respondendo por 6,34% dos óbitos atestados, mesmo assim ficando apenas 0,02 ponto percentual aquém das doenças infecciosas e parasitárias. Nas demais regiões, os neoplasmas seguem-se às doenças cardiovasculares, e a sua proporcionalidade aumenta à medida que se desloca para o sul: 7,83% (Região Norte),

9,89% (Região Centro-Oeste), 11,93% (Região Sudeste) e 15,9% (Região Sul).

Na Tabela 1 está retratada a mortalidade proporcional por câncer, entre todos os óbitos registrados no Brasil de 1989 a 1994, distribuída por localização do tumor primário. Evidencia-se uma diminuição progressiva, em maior ou menor grau, da mortalidade proporcional devida a leucemias e aos cânceres de esôfago, estômago, laringe e colo uterino, e o aumento, também progressivo e em maior ou menor grau, da proporcionalidade dos cânceres de cólon, pâncreas, pulmão, reto, mama e próstata.

Utilizando-se de um parâmetro mais fidedigno, o coeficiente ajustado por idade, vê-se que a mortalidade por câncer do colo uterino no período de 1980 a 1994 (Figura 1) é quase estacionária, e a por câncer de estômago, descendente. Já a devida aos cânceres de mama, pulmão e próstata é ascendente.

169

Tabela 1 - Mortalidade proporcional por câncer, no Brasil, distribuída segundo a localização primária e o ano de ocorrência do óbito

| Local \ Ano | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Esôfago | 4,92 | 4,81 | 4,73 | 4,71 | 4,73 | 4,68 |
| Estômago | 11,87 | 11,54 | 11,42 | 11,37 | 10,81 | 10,33 |
| Cólon | 3,68 | 3,77 | 3,77 | 3,67 | 3,70 | 3,90 |
| Pâncreas | 3,40 | 3,48 | 3,39 | 3,46 | 3,51 | 3,49 |
| Laringe | 2,39 | 2,28 | 2,32 | 2,31 | 2,39 | 2,32 |
| Pulmão | 12,06 | 12,21 | 12,33 | 12,28 | 12,06 | 12,36 |
| Reto | 1,74 | 1,80 | 1,83 | 1,86 | 1,96 | 1,91 |
| Mama | 14,94 | 15,13 | 14,78 | 15,15 | 15,30 | 15,57 |
| Próstata | 9,04 | 9,38 | 9,43 | 9,50 | 9,73 | 10,67 |
| Leucemias | 4,00 | 4,02 | 4,04 | 3,92 | 3,90 | 3,85 |
| Colo do útero | 7,50 | 7,32 | 7,43 | 7,28 | 7,25 | 6,81 |

Fontes: Ministério da Saúde/DataSus - Home Page.

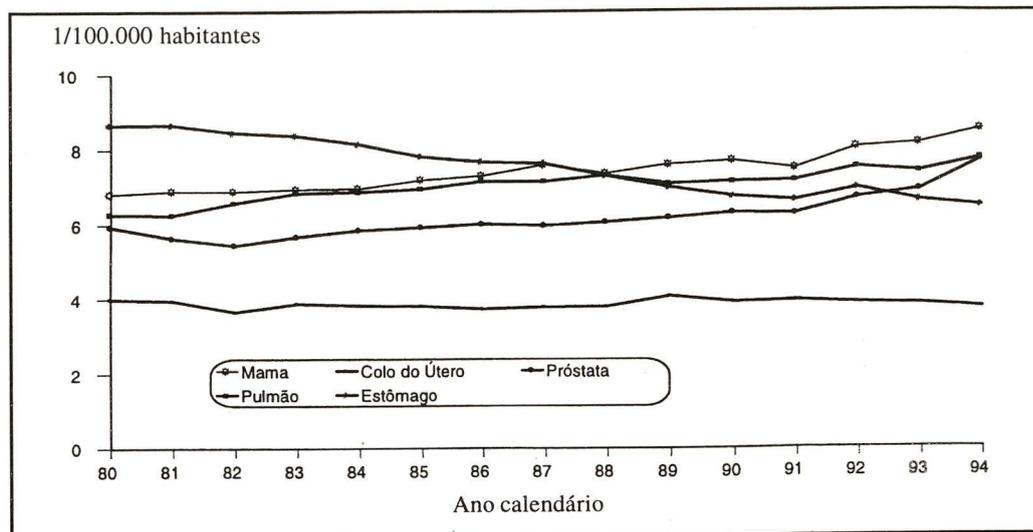


Figura 1 - Coeficientes ajustados por idade da mortalidade por neoplasias selecionadas, distribuídas por localização primária e ano, ocorrida no Brasil, de 1980 a 1994.

Fontes: Ministério da Saúde/DataSus - Home Page; IBGE.

Estes coeficientes traçam uma tendência firmemente ascendente com o avanço da faixa etária, aumentando abrupta e progressivamente a partir dos 30 anos de idade. Isto permite concluir que, se o câncer mata muitos velhos, também o faz muito entre os adultos jovens no Brasil.

As nossas taxas de incidência de câncer, obtidas dos cinco registros de base populacional em atividade, também revelam-se regionalmente bastante díspares: Porto Alegre-RS e Campinas-SP apresentam as maiores taxas de incidência de todas as formas de câncer. Quando comparadas por sexo, observa-se que Porto Alegre-RS e Belém-PA acompanham a tendência internacional de uma maior incidência do câncer no sexo masculino. Entretanto, em Campinas-SP, Fortaleza-CE e Goiânia-GO, encontra-se uma inversão nesse padrão.

Os cânceres de estômago, pulmão e próstata alternam-se nas três primeiras posições entre os homens. Nas mulheres, essa alternância se dá entre as neoplasias do colo uterino e de mama: o primeiro se destaca nos registros de Belém-PA e Fortaleza-CE e o segundo, nas demais cidades anteriormente citadas. Em todas as cinco cidades, porém, o câncer de estômago ocupa, isoladamente, o terceiro lugar de maior incidência.

Considerando-se o sexo masculino, o câncer de estômago é o mais incidente em

Belém-PA e Fortaleza-CE, enquanto que o de pulmão se destaca em Porto Alegre-RS e o de próstata, em Campinas-SP e Goiânia-GO.

O câncer de pele, que não o melanoma cutâneo, apresenta as maiores taxas de incidência em Goiânia-GO (117,33/100.000 homens e 84,06/100.000 mulheres) e as menores em Campinas-SP (25,15/100.000 homens e 14,84/100.000 mulheres).

Analisando-se os dados mais recentemente divulgados por registros de câncer de base hospitalar brasileiros, observa-se que, entre as dez localizações mais frequentes, o colo uterino, a mama feminina, pele, estômago, próstata, linfonodos e esôfago são locais primários encontrados nos registros considerados. As três localizações restantes variam em topografia e em classificação. Pode-se observar, também, que o percentual de casos não estadiáveis ou de estágio desconhecido é uma constante e que, dos casos estadiados, é alta a proporção daqueles em estádios avançados da doença (III e IV).

Considerando-se que localizações primárias de tumores frequentes nesses registros, como o colo do útero, a mama, a pele, a boca, a tireóide, o olho, o corpo do útero e a próstata são de fácil acesso ao exame físico e dispensam ambiente e equipamentos sofisticados para serem examinadas, e que, como o pulmão, o esôfago, o estômago e os ossos,

outras localizações freqüentes, o podem ser por meio de equipamentos e tecnologia já há muito incorporados à prática médica brasileira, os dados dos registros hospitalares sugerem uma deficiência considerável no diagnóstico do câncer, feito nos pacientes que são encaminhados aos hospitais de tratamento especializado.

Dados do registro hospitalar do Hospital do Câncer, do Instituto Nacional de Câncer, demonstram, por exemplo, que mais de 70% dos casos de cânceres de boca, mama e colo uterino, locais de fácil acesso ao auto-exame e ao exame físico, e que contam com critérios, técnicas e métodos de detecção já muito bem estabelecidos, lá são atendidos em estádios avançados. Visto que quanto mais avançado o tumor pior será o prognóstico do paciente, pode-se imaginar o quanto a sobrevivência destes é prejudicada por conta da falta de diagnóstico em fases mais iniciais, ou menos avançadas.

Nem sempre os dados de base de mortalidade, de população ou de hospitais são superponíveis, seja por que um tumor é pouco incidente, mas mortal, e vice-versa, seja porque os pacientes enfrentam diferentes graus de dificuldade de acesso aos serviços especializados. Registre-se, por exemplo, que a freqüência relativa dos cânceres de estô-

magão e próstata se dá, nos registros hospitalares, em percentuais mais baixos do que os presumíveis, tendo-se em vista as suas altas taxas de incidência e de mortalidade. Isto pode significar que os dados de pacientes atendidos e tratados em hospitais gerais não venham sendo adequadamente registrados e analisados, mormente se eles são atendidos em cidades que não dispõem de registros de base populacional, embora possam ser incluídos entre os óbitos registrados, na eventualidade da sua morte.

Os dados de projeção, mesmo que impliquem uma pequena imprecisão, indicam, por sua vez, que a incidência e a mortalidade por câncer no Brasil continuam sendo altas, estimando-se que, em 1997, sejam diagnosticados 248.355 casos novos e ocorram 97.705 óbitos.

As informações aqui transcritas apontam para três necessidades básicas da prática médica e oncológica no Brasil: buscar a prevenção e um diagnóstico mais inicial do câncer; disseminar o conhecimento e a prática de cuidados paliativos; e incorporar sistemas uniformes e informatizados de registro de dados hospitalares.

Dr. Marcos F. Moraes
Diretor do Instituto Nacional de Câncer

Jubileu de Ouro

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Órgão oficial do Serviço Nacional de Câncer -
(Decreto-lei n.º 3.643, de 2-9-41, art. 4 § 1)



Diretor Geral — MÁRIO KROEFF
Diretor Responsável — SÉRGIO AZEVEDO
Diretor de Redação — MOACYR SANTOS SILVA.

Redatores Permanentes

| | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Alberto Lima de Moraes Coutinho | — Cirurgião — Chefe de Clínica |
| Amador Corrêa Campos | — Cirurgião |
| Antônio Pinto Vieira | — Radioterapeuta |
| Egberto Moreira Pezido Burnier | — Cirurgião |
| Evaristo Machado Netto Junior | — Radiologista |
| Francisco Fialho | — Patologista |
| João Barroff Vianna | — Cirurgião |
| Jorge Sampaio de Marsillac Motta | — Cirurgião |
| Luiz Carlos de Oliveira Junior | — Cirurgião |
| Mário Kroeff | — Cirurgião — Diretor do S. N. C. |
| Moacyr Santos Silva | — Internista |
| Oswaldo Jódice Machado | — Radioterapeuta |
| Sérgio Lima de Barros Azevedo | — Internista — Chefe do S. O. C. |
| Sinval Augusto Lins | — Internista |
| Turibio Beaz | — Cirurgião |

Volume 1 Setembro, 1947 Número 1

1947

Revista Brasileira de Cancerologia

16 Ago 54 - 1997
Volume 43 - nº 3

Editor Geral
Mário Kroeff

Conselho Editorial

Adilson Lopes (SP)
Alvaro Chaves de Sá
Antonio Machado (RS)
Benedicta de Oliveira
Egberto Moreira Pezido (RJ)
Francisco Fialho (RJ)
João Barroff Vianna (RJ)
Luiz Carlos de Oliveira Junior (RJ)
Mário Kroeff (RJ)
Moacyr Santos Silva (RJ)
Oswaldo Jódice Machado (RJ)
Sérgio Lima de Barros Azevedo (RJ)
Sinval Augusto Lins (RJ)
Turibio Beaz (RJ)
Vitorino de Sá (RJ)
Zé Carlos de Sá (RJ)

Editor Científico
Luiz Eduardo Andrade

Antonio Machado (RS)
Mário Kroeff (RJ)
Oswaldo Jódice Machado (RJ)
Francisco Fialho (RJ)
Luiz Carlos de Oliveira Junior (RJ)
Mário Kroeff (RJ)
Moacyr Santos Silva (RJ)
Sinval Augusto Lins (RJ)
Turibio Beaz (RJ)

Editor Assistente
Pedro Luiz Feresztein



1997

50 anos divulgando a
Cancerologia brasileira

O envolvimento de genes e proteínas na regulação da apoptose - Carcinogênese

The involvement of genes and proteins in apoptosis - Carcinogenesis regulation

Ana Bárbara M. Delfino¹, Emandes Campos Barreto¹, Edejar Teixeira da Silva Jr.¹, Renato Gonçalves de Mendonça¹, Maria Helena Ornellas²

Resumo

A apoptose é um fator importante em muitos processos biológicos normais, tais como a embriogênese, o desenvolvimento do sistema imune, a maturação e a diferenciação celular. Em situações patológicas, a apoptose parece estar implicada na imunodeficiência, resistência a drogas e carcinogênese. Sabe-se que a carcinogênese envolve alterações genéticas cumulativas em oncogenes e genes supressores de tumor. Dessa forma, o prognóstico de cada tumor humano parece depender do equilíbrio entre os diversos genes, sendo previsível que um conhecimento mais profundo da cooperação e antagonismo entre esses genes possa fornecer num futuro próximo informações clinicamente relevantes. Nós revisamos alguns dos mais recentes progressos a respeito de genes envolvidos na apoptose e nos cânceres humanos (p53, bcl-2, c-myc, fas-APO-1, mdm-1) e suas implicações clínicas.

Palavras-chaves: apoptose; oncogenes; genes supressores de tumor; carcinogênese

Abstract

Apoptosis is an important feature in many normal biological process, such as embryogenesis, development of the immune system, cell maturation and differentiation. In occurrence of diseases, apoptosis seems to be involved in immunodeficiency, drug resistance and carcinogenesis. It is well known that carcinogenesis involves cumulative genetic alterations in oncogenes and tumor suppressor genes. Therefore the prognosis of each human tumor seems to be dependent on several genes, and it is foreseeable that a deeper knowledge on the co-operation and antagonism the these genes could provide, in the future, clinically relevant informations. We review some of the most recent developments concerning the genes involved in apoptosis and human cancers (p53, bcl-2, c-myc, fas-APO-1, mdm-1) and their clinical implications.

Key words: apoptosis; oncogenes; tumor suppressor genes; carcinogenesis

1 - Acadêmicos do 4º ano de Medicina - Hospital Universitário Pedro Ernesto - FCM - UERJ; 2 - Professora Adjunta da Disciplina de Patologia Geral - FCM - UERJ e Pesquisadora - INCA.

Endereço para correspondência: Ana Bárbara M. Delfino - Rua Latino Coelho, 103 - Penha - 21070-720 - Rio de Janeiro - RJ.

Introdução

A morte celular programada foi observada há cerca de 40 anos e inicialmente foi chamada de necrose de redução. Este tipo de morte celular é complementar à mitose na regulação da proliferação celular animal. Devido a seu importante papel cinético, este fenômeno recebeu, em 1971, o nome de "Apoptosis", termo sugerido pelo professor de grego James Cormack da Universidade de Aberdeen (Escócia). A palavra *apoptosis* é usada na Grécia para descrever a queda de pétalas de flores ou folhas de árvores. Wyllie e Curie gostaram da sugestão, e para demonstrar claramente a derivação propuseram que o acento tônico ficasse na penúltima sílaba, e portanto, a segunda metade da palavra seria pronunciada como "ptosis" (com p mudo) que vem da mesma origem de "cair", e já era usada para descrever a queda da pálpebra superior⁽¹⁾. A apoptose é um tipo de morte celular que se diferencia da necrose por fatores bioquímicos e ultra-estruturais. É caracterizada pela redução no tamanho da célula, "blebbing" de membrana, condensação da cromatina, fragmentação do núcleo e do DNA e perda da integridade da membrana plasmática. Células de fibrossarcoma de camundongos, anucleadas com Citocalasina-b, apresentam todas as características morfológicas da apoptose quando tratadas com menadiona (uma quinina oxidante) ou com anticorpos anti-APO1. Isto sugere que a fragmentação do DNA não é indispensável e nem o único passo necessário para que ocorra a morte celular programada. Entretanto, testes com outros fatores que induzem a apoptose necessitam ser realizados em células anucleadas para conclusões mais definidas⁽²⁾.

A apoptose está envolvida em processos fisiológicos e patológicos. No sistema imune, ela desempenha um importante papel na deleção clonal de células T auto-reativas no timo e na seleção de linfócitos no sangue periférico^(2, 3). No sistema nervoso, elimina neurônios que falharam em formar conexões sinápticas. Atua também no desenvolvimento embrionário, na atrofia de tecidos dependentes de hormônios e na renovação celular^(4, 5). Em determinadas infecções virais, como a SIDA, está associada à imunodeficiência⁽⁶⁾. Anormalidades nos níveis fisiológicos da apoptose desencadeiam doenças: a sua inibição gera hiperplasia ou auto-imunidade, enquanto a exacerbação ocasiona doenças

degenerativas⁽⁷⁾. Além disso, parece modular a resistência tumoral a drogas quimioterápicas^(8, 9).

O processo de apoptose é constituído de três etapas: indução, sinalização ou disparo e execução. A indução pode ser iniciada por citocinas, hormônios, toxinas, agentes físicos, retirada de fatores de crescimento e outros. O dano ao DNA é um importante mecanismo indutor. Cabe ressaltar que não existe um fator capaz de iniciar a apoptose em todos os tipos de células, sendo a sinalização tecido-específica. Os executores incluem a protease e outros fatores provavelmente situados no citoplasma, dada à capacidade dos citoplastos anucleados de sofrerem apoptose⁽¹⁰⁾.

A transformação tecidual reflete um desequilíbrio entre a proliferação e a morte celular. Sendo assim, a perda da apoptose, por si só, é, relevante na carcinogênese. A sua perfeita compreensão, bem como a de seus mecanismos reguladores, permitiria o estabelecimento de uma terapêutica tumoral mais eficiente^(11, 12).

Neste artigo, revisamos a atuação isolada e conjunta de genes na regulação da apoptose considerando-se as suas implicações clínicas.

P53

O gene p53, situado no braço curto do cromossomo 17, foi identificado primariamente como oncogene em 1979. Posteriormente, percebeu-se que ele só teria esta função quando mutado⁽¹³⁾. Não possui função essencial no desenvolvimento normal, sendo extremamente importante na carcinogênese^(14, 15).

Foi demonstrado em 1989 que através de sua fosfoproteína, o p53 poderia regular negativamente o crescimento celular, quando na forma selvagem^(13, 16-19). Este gene inibe a proliferação de células com lesão no DNA de duas formas: parando o ciclo celular e induzindo a apoptose. Ao parar o crescimento celular na fase G1, ele permite à célula restaurar a integridade do seu genoma. Entretanto, danos irreversíveis exigem a eliminação das células acometidas^(17, 19).

A ligação dos tetrâmeros de p53 ao DNA promove a codificação da proteína p21, que inibe as quinases dependentes de ciclinas.

Conseqüentemente, não há fosforilação das proteínas Rb, havendo seqüestro de certos fatores de transcrição. Além disso, a proteína p21 se liga diretamente ao antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA), indispensável à replicação do DNA. Outros genes regulados pelo p53 podem afetar a síntese de DNA (GADD45), modular a resposta a agentes terapêuticos (MDR-1) e à angiogênese^(16, 19, 20).

Na ausência de estímulos ao crescimento ou após lesão ao DNA, o p53 induz à desintegração enzimática dos cromossomos pelo processo de morte celular. Ocorre elevação nos níveis do fator BAX, cuja ação é indutora da apoptose e inibição da síntese da proteína bcl-2, inibidora da apoptose,^(13, 19) (Figura 1). Ratos com involução do epitélio mamário apresentam maior expressão da proteína p53, assim como o epitélio prostático de ratos castrados. A IL-6 e o TGF- β inibem a sua expressão, enquanto drogas citotóxicas não parecem modificá-la^(13, 21).

Considerando-se a carcinogênese como um processo complexo envolvendo múltiplos genes, mutações no gene p53 seriam importantes neste processo por ocasionarem um aumento na população celular e maior instabilidade genética^(19, 22). Entre 30% e 70% dos tumores malignos de qualquer órgão ou

tipo histológico demonstram uma mutação pontual em um dos alelos do p53 e perda do outro. Tais mutações derivam tanto de processos celulares normais como da ação direta de fatores ambientais (fumo, poluição, dieta etc.), sendo a importância relativa de cada um variável e neoplasia-específica⁽⁹⁾. A determinação do tempo de surgimento da alteração é difícil, sendo, por vezes, um evento precoce na oncogênese. Algumas lesões pré-malignas, como displasias brônquicas e certos adenomas colônicos, já possuem modificações no p53. Em outros tumores, no entanto, estas alterações assumem importância na promoção^(12, 23, 24).

Nos cânceres de mama, alterações no gene p53 relacionam-se à maior agressividade. Estudos citogenéticos mostram maior proporção de aberrações cromossômicas nestes tumores, sendo verificadas com frequência amplificações nos oncogenes erbB-2 e Her-2-neu. São neoplasias mais avançadas, de histologia medular, sem receptores hormonais e com alta taxa de proliferação celular^(22, 25-27). Displasias pulmonares, que precedem neoplasias em 2-15 anos, demonstram alterações no p53. Inclusive a detecção de anticorpos específicos ocorre antes da detecção tumoral por métodos convencionais. Contudo ainda não foi determinado se os níveis de anticorpos variam na evolução, de-

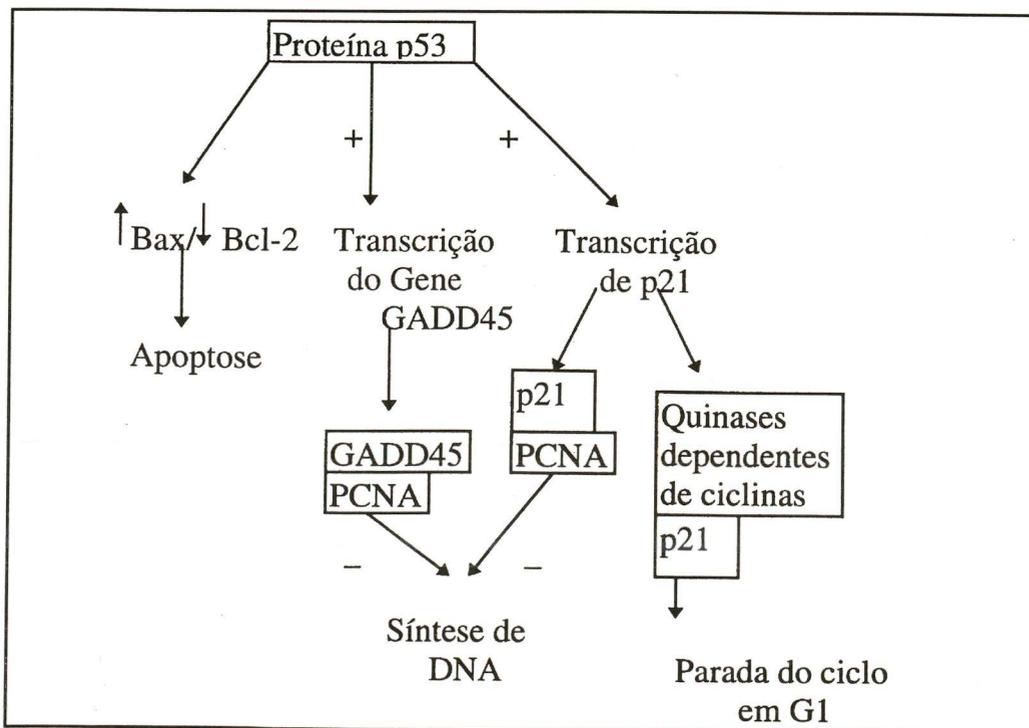


Figura 1 - Resumo da modulação do ciclo celular e indução à apoptose pelo gene p53⁽¹⁹⁾.

saparecem com a remissão completa ou aumentam com a recorrência. A sua dosagem sérica representa uma ferramenta eficaz na detecção precoce das recidivas^(12, 20, 24). A imunorreatividade ao p53 é diretamente proporcional ao grau de displasia nos carcinomas colorretais. Trabalhos imunohistoquímicos concluem que há maior positividade dentre os adenocarcinomas invasivos, ao contrário da mucosa normal. Aliado a isto, os adenomas Flat, de curso clínico mais agressivo que os tubulares e exofíticos, demonstram 50% de positividade para o p53^(23, 28). A presença de anticorpos contra p53 no soro de pacientes guarda relação com o prognóstico: menor diferenciação, tipo Flat e invasão dos vasos sanguíneos^(28, 29). Resultados semelhantes são encontrados nos adenocarcinomas gástricos⁽³⁰⁾.

A análise, pelo método de PCR, de carcinomas de células transicionais da bexiga revela uma incidência muito mais elevada de mutações do p53 nos tipos invasivos e pouco diferenciados^(31, 32). A incidência é baixa nos carcinomas superficiais e bem diferenciados, sendo maior nos tumores que invadem a musculatura. Mesmo dentre os superficiais, os que possuem mutações apresentam maior probabilidade de recorrência. Assim, exigem acompanhamento mais estrito após o tratamento inicial⁽³³⁻³⁵⁾. As anormalidades no p53 são determinantes de mau prognóstico nos cânceres genitais femininos⁽³⁶⁻³⁹⁾. A sua presença nos carcinomas escamosos da vulva reflete a positividade para linfonodos e progressão neoplásica⁽³⁷⁾. Nos adenocarcinomas de endométrio, elas estão associadas a estágios avançados da doença, à pouca diferenciação, ausência de receptores para progesterona e ao carcinoma papilar seroso. Nestes casos, o p53 parece ser o mais importante indicador de sobrevida⁽³⁸⁾.

A introdução de p53 selvagem no carcinoma colônico de humanos resulta em apoptose⁽⁴⁰⁾. A resistência à terapêutica anticâncer geralmente é consequência direta da inativação do gene p53. Na verdade, ele não é essencial para a execução da apoptose, mas representa um mecanismo de disparo eficiente, determinando o sucesso ou fracasso da terapia. Células com mutações são mais propensas a escapar da quimioterapia, predominando nas recidivas^(15, 39). É provável que tam-

bém exista uma correlação entre a radiosensibilidade e a função deste gene. O p53 mutante diminui a parada em G1 após a radiação, dessa forma aumentando a resistência à radioterapia^(39, 41).

O proto-oncogene bcl-2, gene 2 do linfoma e da leucemia de células B, foi identificado em 1984 como consequência de seu envolvimento na translocação cromossomal t^(14, 18), que ocorre frequentemente em linfomas foliculares não-Hodgkin e leucemias de células B. Esta translocação justapõe o gene bcl-2 ao locus de uma imunoglobulina de cadeia pesada (IgH) no cromossomo 14. Desta fusão resulta a elevação dos níveis do bcl-2⁽⁴²⁾.

A exata localização celular do bcl-2 é ainda controversa. O bcl-2 tem sido localizado em diferentes sítios, incluindo a membrana interna mitocondrial⁽⁴³⁾, a superfície interna da membrana plasmática⁽⁴⁴⁾ e o retículo endoplasmático perinuclear⁽⁴⁵⁾. O bcl-2 codifica uma proteína citoplasmática de 26 kda associada à membrana. Ela difere dos produtos de outros proto-oncogenes por funcionar aumentando a sobrevivência de células, ao invés de promover seu crescimento. O aumento da sobrevivência dessas células é atribuído à capacidade do bcl-2 bloquear a apoptose^(43, 45). A inibição da apoptose pelo bcl-2 pode ocorrer em qualquer estágio do ciclo celular, porém os mecanismos envolvidos ainda não estão definidos.

Com a localização da proteína bcl-2 na mitocôndria, foi sugerido que ela poderia proteger as células da morte celular programada por alterar a função mitocondrial^(43, 46). No entanto, foi demonstrado que o bcl-2 evita a apoptose em células sem o DNA mitocondrial⁽⁴⁷⁾. O fato da supressão da fragmentação do DNA pela superexpressão do bcl-2 estar associada a níveis reduzidos de cálcio citosólico e nível elevado de cálcio mitocondrial sugere que bcl-2 possa estar envolvido no controle da distribuição do cálcio intracelular⁽⁴⁸⁾. Considerando-se o aumento da fragilidade da membrana nuclear um evento inicial em células que sofrem apoptose, é possível que a localização da proteína bcl-2 na membrana perinuclear possa inibir esse aumento da fragilidade, prevenindo as etapas que o sucedem e evitando a morte celular⁽⁴⁵⁾.

O bcl-2 exerce uma função antioxidante, através da inibição da peroxidação lipídica⁽⁴⁹⁾. Todavia, estudos vêm mostrando que não ocorre inibição da apoptose em células reativas de oxigênio (EROS). Sugere-se que embora as EROS possam ativar a morte celular, elas não são essenciais. Como o bcl-2 protege as células contra a apoptose por vias independentes das EROS, é possível que elas sejam geradas durante o processo, e que o bcl-2 iniba a sua síntese apenas pelo bloqueio à morte celular⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

Um esquema proposto para explicar a função do bcl-2 como um gene bloqueador da apoptose surge da associação entre os produtos do bcl-2 e dos genes intimamente relacionados Bax, Bcl-x1, Bcl-xs, Bad e Bar (Figura 2). Todos esses genes pertencem a uma família cujo protótipo é o bcl-2, apresentando seqüências homólogas às dele, particularmente nos domínios BH1 e BH2. Contudo, enquanto o bcl-2 e o bcl-x1 protegem as células da apoptose induzida por uma variedade de agentes, bax, bcl-xs, bad e bar são, por si só, indutores da apoptose. Uma complexa interação entre os produtos codificados por estes genes ocorre em nível nuclear, com formação de homodímeros ou heterodímeros entre as diferentes proteínas. A probabilidade de formação de homo- ou heterodímeros entre os vários membros da família depende da concentração relativa de cada proteína, e o predomínio de uma ou outra combinação dessas proteínas eventualmente decide o destino da célula: entrar em apoptose ou ser protegida dela⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. Uma outra proteína, a Bag, não apresenta homologia ao bcl-2, mas também pode interagir e cooperar com ela na proteção das células contra a morte celular programada⁽⁵³⁾.

A expressão do bcl-2 já foi observada numa grande variedade de tecidos normais que demonstram longa viabilidade, como os neurônios, e em outros tecidos que sofrem auto-renovação por mecanismos envolvendo a apoptose, tais como o epitélio colônico⁽³⁾ e a pele⁽⁴⁶⁾. No entanto, não há dúvidas sobre a importância do gene bcl-2 na gênese e no desenvolvimento do câncer humano. Devido à sua função de prevenir a apoptose, acredita-se que tal efeito seria fundamental em estágios iniciais da transformação causada por oncogenes dominantes ativados. Níveis elevados de expressão do bcl-2 foram veri-

| | Bcl-2 | Bcl-x1 | Bcl-xs | Hd |
|-----|-------|--------|--------|----|
| BAX | A | A | ? | A |
| BAD | S | A | X | X |
| BAK | X | A | X | X |
| BAG | S | ? | ? | ? |
| Hd | S | S | A | |

Figura 2 - Resultados da formação de homo- ou heterodímeros entre os diferentes membros da família bcl-2. A indica apoptose; S indica sobrevivência; X denota casos onde não há formação de dímeros. Hd significa homodímeros. Os casos onde a possível formação de dímeros não foi investigada estão marcados por ?⁽⁵³⁾.

ficados em neoplasias renais, tais como carcinoma de células transicionais, carcinomas papilares e tumor de Wilms (nefroblastoma). Resultados semelhantes foram encontrados em áreas displásicas adjacentes a estes tumores^(3, 57, 58). Em regiões da mucosa gástrica que apresentavam metaplasia intestinal, lesão precursora de adenocarcinomas gástricos, foi observada uma expressão aberrante do gene bcl-2⁽⁵⁹⁾. Este achado está de acordo com os resultados de outro estudo, que indicaram ser o bcl-2 predominantemente expresso nos estágios iniciais do desenvolvimento de carcinomas gástricos⁽⁶⁰⁾. Reforça-se a teoria de que o bcl-2 contribui para transformação neoplásica por permitir que as células sobrevivam até que outros oncogenes sinérgicos tornem-se ativos, resultando no desenvolvimento de fenótipos mais malignos.

O exame de frações de nucleoproteínas isoladas do núcleo de leucócitos de pacientes com leucemia mielóide crônica correlacionou a presença de grandes quantidades dos genes bcl-2, p53 e c-abl com o caráter progressivo da doença⁽⁶¹⁾. Por outro lado, a presença de elevados níveis de bcl-2 na leucemia linfoblástica aguda da infância não representa um pior prognóstico⁽⁶²⁾. Uma justificativa para esta paradoxal observação surge a partir de trabalhos realizados com pacientes portadores de leucemia linfóide crônica - B. Nenhuma diferença foi encontrada nos níveis de bcl-2 e p53 entre os pacientes com doença, progressiva ou não. Contudo, o nível de RNAm Bax foi comparativamente maior em células de pacientes com doença não-progressiva⁽⁶³⁾. Esta observação sugere que a análise da expressão

do gene *bcl-2*, o isolado, pode ser insuficiente para determinação da sobrevivência e progressão clínica.

Recentes experimentos relatam uma nova função para a IL-5: a indução da apoptose em células da leucemia linfóide crônica, sendo esta função desempenhada por uma via independente do *bcl-2*⁽⁶⁴⁾. Alguns autores sugerem que o mecanismo de inibição da apoptose mediada pelo INF- α , diferente daquele exercido pela IL-4⁽⁶⁵⁾ e TGF- β 1⁽⁶⁶⁾, não depende da expressão do *bcl-2*⁽⁶⁷⁾. Estes resultados apontam para a existência de múltiplos mecanismos intracelulares independentes na apoptose, alguns dos quais podem ser prevenidos pelo *bcl-2*, outros, não são afetados por este gene. Alternativamente, essas vias adicionais parecem envolver proteínas que, diferentemente, regulam a função do *bcl-2*. Em apoio a esta hipótese, foi demonstrado recentemente que os produtos do gene *bcl-xl* podem atuar como reguladores dominantes da morte celular apoptótica, regulando uma ou mais vias dependentes do *bcl-2*⁽⁵⁴⁾.

Muitos cânceres humanos tomam-se amplamente resistentes aos efeitos da quimio- e radioterapia. A modulação da apoptose pelo *bcl-2* tem um importante papel no desenvolvimento da resistência tumoral. Altos níveis de expressão do *bcl-2* parecem estar envolvidos na resistência celular ao TNF⁽⁶⁸⁾. A proteção contra agentes quimioterápicos proporcionada pelo *bcl-2* define um novo tipo de resistência a drogas, no qual os altos níveis de *bcl-2* não as impedem de penetrar nas células, atingir seus alvos bioquímicos ou de induzir danos ao DNA e outras moléculas. Na realidade, o que *bcl-2* faz é prevenir a tradução dos danos induzidos pela droga em sinais para a morte celular⁽⁵⁵⁾. Experimentos utilizando inibidores da enzima timidilato sintase também depõem contra a modulação de mecanismos clássicos de resistência pelo *bcl-2*⁽⁶⁹⁾. Embora os mecanismos exatos pelos quais os altos níveis de *bcl-2* previnem a apoptose continuem desconhecidos, foi demonstrado que o gene supressor de tumor p53 pode funcionar como um repressor transcripcional do *bcl-2* e como ativador do gene *Bax*⁽⁷⁰⁾. Danos ao DNA são responsáveis por elevações dos níveis do p53. Dessa forma, acredita-se que os altos níveis da proteína *bcl-2* encontrados em alguns cânceres neutralizaria a proteína *bax*, que é produzida em res-

posta a danos ao DNA, com manutenção da razão *bcl-2/bax* numa faixa compatível com a sobrevivência celular, apesar dos sinais para a apoptose iniciados pela droga⁽⁵⁵⁾. O *bcl-2*, por sua vez, desvia a atividade do p53 de indução da apoptose para indução de parada de crescimento, sendo identificado como um modificador da função do p53⁽⁷¹⁾.

A importância que os genes da família *bcl-2* têm no controle da apoptose e da resposta tumoral à quimio- e radioterapia sugere que estes genes e suas proteínas definem um conjunto de alvos que poderiam ser explorados na tentativa de aperfeiçoar a terapêutica antitumoral atualmente disponível. A expressão forçada do *bcl-2* em células da medula óssea, através de técnicas de transferência gênica, pode promover um resgate da mielossupressão induzida pela quimioterapia⁽⁷²⁾. Outras abordagens terapêuticas já foram propostas: 1) utilização de diversos fatores de crescimento, citocinas, etc. com o objetivo de alterar a proporção entre proteínas pró e antiapoptóticas, no sentido de tornar as células tumorais mais sensíveis à apoptose induzida por drogas quimioterápicas e radiação⁽⁷⁰⁾; 2) uso de oligonucleotídeos direcionados contra o RNAm do *bcl-2* e outros genes antiapoptóticos; 3) agentes farmacológicos que atuem na interação proteína-proteína e proteína-DNA, ambas importantes para função dos genes relacionados ao *bcl-2*⁽⁵⁵⁾. Embora estas abordagens necessitem de uma investigação intensa, a descoberta de genes homólogos ao *bcl-2* permitirá que futuras terapias tumorais não sejam direcionadas ao ciclo de divisão celular, mas aos reguladores da morte celular programada.

C-MYC

O proto-oncogene *c-myc* é um conhecido fator transcripcional que age regulando a expressão de genes necessários para a progressão do ciclo celular⁽⁷³⁾. O produto de *myc* é uma fosfoproteína nuclear com características marcantes de fatores transcripcionais, como os domínios de interação proteína-proteína: Helix-loop-helix (HLH) e Leucine zipper (LZ)⁽⁷⁴⁾.

Durante a fase G1 do ciclo celular, a expressão do *myc* está sob o controle do gene supressor de tumor RB, de ciclinas e antígenos virais⁽⁴⁶⁾. Esta hipótese encontra apoio

na homologia estrutural e funcional existente entre c-myc e a proteína adenoviral E1A. Esta proteína associa-se com a proteína RB, liberando-a de sua ligação com o fator transcricional E2F⁽⁷⁵⁾. Genes como o c-myc contêm sítios similares ao sítio de reconhecimento do E2F em seus promotores, e estes sítios parecem ser importantes para a ativação transcricional desses genes⁽⁷⁶⁾.

Nos últimos anos, diversas evidências têm apontado o c-myc como um importante fator de apoptose em vários sistemas. No entanto, os alvos transcricionais modulados pelo c-myc permanecem indefinidos. A porção carboxi-terminal das proteínas da família myc tem sido implicada na interação com outra proteína HLH-LZ, denominada Max. Uma consequência desta associação é o aumento da afinidade com que essas proteínas se ligam ao DNA⁽⁷⁴⁾. Contudo, já foi demonstrado que os complexos max-max e max-myc possuem atividades transcricionais distintas⁽⁷⁷⁾ (Figura 3).

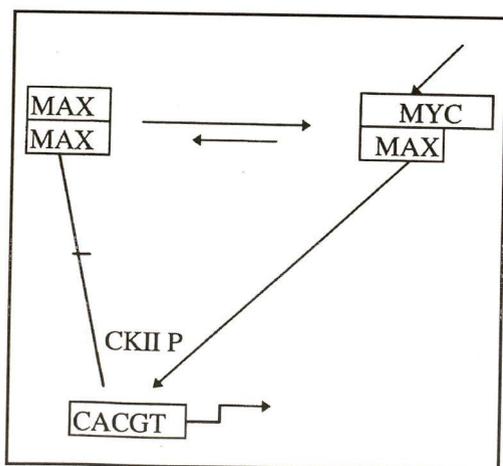


Figura 3 - Homodímeros de Max inibem, enquanto heterodímeros Myc-Max ativam a transcrição. A elevada expressão de Max direciona formação de homodímeros repressores. Por outro lado, a superexpressão de c-Myc eleva os níveis de heterodímeros ativadores. A ligação dos homodímeros Max ao DNA é modulada negativamente pela fosforilação destes⁽⁷⁷⁾.

Um possível mediador da apoptose induzida pelo c-myc é o gene da Ornitina Descarboxilase (ODC). Foi proposto que a atividade da enzima ODC induzida pelo gene c-myc resultaria na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que por sua vez levariam à morte celular. No entanto, a comparação direta das taxas de morte celular entre

clones de c-myc e de ODC demonstrou que a apoptose por c-myc envolve vias dependente e independente da ODC^(73, 78). Foi sugerido que o bcl-2 poderia bloquear a apoptose por prevenir os danos celulares provocados por essas ERO⁽⁷⁹⁾.

Recentemente, a proteína Yin-Yang-1 (YY-1) foi descoberta como reguladora transcricional de muitos genes, incluindo o c-fos, c-myc e N-ras⁽⁸⁰⁾. O c-myc é capaz de inibir ambas as funções, do YY-1, a repressora e a ativadora o que sugere que uma das vias pelas quais o c-myc age é modular a atividade do YY-1⁽⁸¹⁾.

O c-myc está envolvido na apoptose de hibridomas de células T ativados⁽⁸²⁾. A presença da proteína c-myc em extratos nucleares de células sensíveis ao TNF- α sugere que a predisposição à morte celular é induzida por myc⁽⁸⁰⁾. Por outro lado, sinais proliferativos foram induzidos pelo c-myc em células resistentes ao TNF- α ⁽⁶⁸⁾. A superexpressão do c-myc tem um efeito negativo sobre a modulação do p53 e da ciclina D1 no início do ciclo celular⁽⁸³⁾, enquanto tem efeito positivo sobre as ciclinas A e E. Assim, a elevada expressão do c-myc é capaz de superar a parada de crescimento em G1/S causada pelo p53, bem como neutralizar o efeito da quinase dependente da ciclina D1^(46, 75). As duas consequências aparentemente paradoxais da inapropriada expressão do c-myc são a progressão do ciclo celular e a ativação da apoptose. Condições que estimulam uma parada do crescimento em G1 inibem todos os genes que promovem progressão do ciclo celular, incluindo o c-myc. No entanto, se o c-myc é o único gene que permanece ativo nas células cujo crescimento foi interrompido, a presença de sinais contraditórios é reconhecida como uma mutação pela célula afetada, resultando em ativação da apoptose⁽⁷³⁾. Esta afirmativa é apoiada pelo fato da expressão forçada de c-myc em células progenitoras mielóides só resultar em apoptose, quando estas sofrem uma interrupção em seu crescimento, provocada pela IL-3 ou Eritropoetina⁽⁸⁴⁾. Dessa forma, a expressão desregulada do gene c-myc é insuficiente para permitir a expansão clonal de uma célula mutante. Nesse sentido, é necessária a existência de mutações que inibam a morte celular. Na verdade, foi demonstrado que a expressão forçada de bcl-2 em

fibroblastos suprime a apoptose induzida pelo c-myc sem afetar sua função mito-gênica⁽⁸⁵⁾. Essa associação funcional entre o c-myc e o bcl-2 neutraliza a função do p53, impedindo a sua atuação como guardião do genoma⁽⁸⁶⁾. Este achado proporciona um novo mecanismo de cooperação entre oncogenes, sendo de grande importância na carcinogênese e na evolução da resistência tumoral a drogas.

A amplificação do c-myc é uma alteração genética freqüente no câncer, contribuindo para sua progressão. Os mecanismos de amplificação não são completamente conhecidos. É provável que a mutação do gene p53 possa proporcionar à célula maior capacidade de amplificação. Elevados níveis do c-myc são mais freqüentes em cânceres de mama com linfonodos positivos. Contudo não houve nenhuma correlação entre a amplificação e outros fatores clínico-patológicos, como receptores hormonais, tamanho do tumor, ploidia e outros^(87, 88). Em tumores de bexiga, a superexpressão do c-myc tem sido implicada como um provável indicador de invasividade⁽⁸⁹⁾.

Fas-APO-1

O antígeno Fas/APO-1 é uma proteína transmembrana pertencente à família dos receptores para o fator de crescimento neural/TNF- α , possuindo a capacidade de, quando ligado ao anticorpo específico, induzir a apoptose, possivelmente através de uma via das quinases dependentes de ciclinas⁽¹⁰⁾. Em condições normais, este antígeno é encontrado em fibroblastos, células mielóides e linfócitos⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. A sua expressão é extremamente variável nos tumores malignos. Alguns, como o carcinoma broncogênico, apresentam um padrão Fas/APO-1 - negativo, enquanto carcinomas de mama e neoplasias de células B são geralmente positivos. No caso dos cânceres colorretais, ocorre uma heterogeneidade, existindo os padrões positivo, fracamente positivo ou negativo^(91, 92).

A distribuição quantitativa do Fas/APO-1 nas células pode ser modulada por citocinas, como o IFN- γ e o TNF- α , as quais aumentam sua expressão. Os gliomas malignos humanos possuem Fas/APO-1 e sofrem apoptose quando submetidos ao anticorpo específico (Fas/APO-1ab). Citocinas, como TNF- α , IFN- γ , TGF- β 2, IL-1 e IL-8, aumen-

tam a sensibilidade ao Fas/APO-1ab, sendo responsáveis pela maior expressão do antígeno em gliomas malignos⁽⁹²⁾. Sabe-se que a morte celular programada pode ser inibida pela dexametasona, favorecendo ainda mais a carcinogênese.

A resistência ao Fas/APO-1ab foi observada em algumas células malignas linfóides e da glia^(91, 92). Foi relatada uma proliferação de certas linhagens celulares após a morte, mediada pelo Fas/APO-1ab. A causa deste fenômeno pode ser um efeito indireto da seleção de células resistentes, com exacerbação de sua atividade mitótica. Para uma compreensão adequada de outros efeitos, há necessidade de se conhecer a cascata intracelular ativada pelo antígeno Fas/APO-1, bem como a sua regulação. É importante ressaltar que a resistência ao Fas/APO-1ab independe da expressão do gene bcl-2⁽⁹¹⁾.

No caso dos gliomas malignos, o prognóstico e o tratamento dos pacientes são dificultados. Entretanto, a imunoterapia com a utilização do Fas/APO-1ab traz uma possibilidade de tratamento mais eficaz, já que a resistência de clones tumorais poderia ser vencida pela combinação com citocinas sensibilizadoras, e a seletividade do tratamento seria conferida pela ausência do antígeno considerado no parênquima cerebral normal⁽⁹⁰⁻⁹²⁾.

MDR-1 e MDR-2 (glicoproteína-p)

As proteínas codificadas pelos genes MDR-1 e MDR-2 são denominadas, em conjunto, glicoproteínas-p. O produto do gene MDR-2 é pouco conhecido. Todavia a glicoproteína-p derivada do MDR-1 é bastante estudada^(8, 93). A sua expressão é regulada pelo gene p53^(15, 19). Trata-se de uma proteína de membrana com expressão variada nos diferentes tecidos corpóreos. Há tecidos em que a expressão é alta, como nas adrenais; intermediária (intestinos e trato urinário), e baixa (linforreticular)^(8, 93).

Tecidos neoplásicos de alguns órgãos apresentam um aumento na expressão da glicoproteína-p. Aproximadamente 70% dos carcinomas colônicos demonstram, assim como certas condições pré-neoplásicas (retocolite ulcerativa) e 70% dos cólons displásicos e inflamados⁽⁸⁾.

Experimentalmente se verificou que proteínas p53 mutantes podem induzir à transcrição do gene MDR-1. Uma vez que a expressão aumentada está relacionada à multiresistência a drogas, provavelmente mutações no p53 induziram à resistência à quimioterapia⁽¹⁵⁾. O mecanismo evolutivo é o transporte transmembrana dependente de energia, com expulsão das drogas citotóxicas que penetraram na célula^(8, 19). Após o início da quimioterapia, ocorre uma elevação rápida na expressão da glicoproteína-P, sendo esta a responsável pela resistência conferida. Cabe enfatizar que, nos tumores humanos, as mutações no p53 não se correlacionam com altos níveis de glicoproteína-P. Portanto a resistência nas mutações do p53 resulta de mecanismos independentes do MDR-1^(8, 15, 19).

Interação genética na modulação da apoptose

Considerar cada gene como protagonista isolado na apoptose é negligenciar a importante interação e convergência das diversas vias que a regulam. Da ação conjunta dos genes resulta uma maior ou menor propensão à morte celular programada.

Mutações em oncogenes, como o E1A e o Ras, podem sensibilizar as células à apoptose dependente do p53, resultando na maior taxa de apoptose observada nos tumores, quando comparados aos tecidos normais. Outras alterações, entretanto, acabam por aumentar a resistência à terapêutica⁽¹⁵⁾.

Como mencionado anteriormente, o p53 funciona como repressor transcricional do bcl-2 e como ativador do gene bax. Todavia, estudos com imunoblotting e imunohistoquímica mostram elevação do bcl-2 e redução nos níveis de bax, simultaneamente, em apenas alguns tecidos. Parece que o p53 não é o único fator regulador da expressão destes genes, sendo a sua função tecido-específica. O bcl-2, por sua vez, parece inibir a função do p53 por mecanismos indiretos, já que se localizam em compartimentos celulares distintos. Além disso, o bcl-2 não diminui os níveis da proteína p53 ou altera sua localização nuclear⁽⁷¹⁾.

A expressão desregulada do c-myc, na vigência de integridade do p53 ou de condições limitantes ao crescimento celular, in-

duz à apoptose^(10, 85). Contudo, alterações no bcl-2 aumentam a sobrevivência dessas células, permitindo a sua expansão e evolução oncogênica.

Existem vários genes relacionados ao bcl-2, todos implicados na apoptose. As concentrações relativas das várias proteínas codificadas por estes genes determinam o destino da célula⁽⁵³⁾. Atualmente se verificou que a dosagem dos níveis do bcl-2 isoladamente não prevê a evolução do tumor.

A carcinogênese é um processo evolutivo complexo, facilitado por uma maior instabilidade genética. Conseqüentemente, o comportamento dos tumores é dependente da cooperação e antagonismo dos vários genes associados. Um conhecimento mais profundo a respeito da interação destes genes na regulação da apoptose promoverá uma abordagem mais eficaz e consciente das neoplasias humanas.

Referências Bibliográficas

1. Kerr, J.F.R.; Wyllie, A.H.; Currie, A.R. - Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 26: 239-257, 1972.
2. Schultze-Osthoff, K.; Walczak, H.; Droge, W.; Krammer, P.H. - Cell nucleus and DNA fragmentation are not required for apoptosis. *J Cell Biol*, 127: 15-19, 1994.
3. Chandler, D.; El-Naggar, A.K.; Brisbay, S.; Redline, R.W.; Mc Donnell, T.J. - Apoptosis and expression of the bcl-2 proto-oncogene in the fetal and adult human kidney: evidence for the contribution of bcl-2 expression to renal carcinogenesis. *Hum Pathol*, 25(8): 789-796, 1994.
4. Robbins, et al. - Pathologic basis of disease. Quinta edição: 17-21, 1994.
5. Robertson, L.E.; Huang, P.; Keating, M.J.; Plunkett, W. - Apoptosis in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Bull*, 46(2): 130-134, 1994.
6. Pantaleo, G.; Graziosi, C.; Fauci, A.S. - The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 328(5): 327-334, 1993.

7. Meyn, R.W.; Milas, L.; Stephens, C. - Programmed cell death in normal development and disease. *Cancer Bull*, 46: 120-124, 1994.
8. Saclarides, T.J.; Jakate, S.M.; Coon, J.S. et al. - Variable expression of P-glycoprotein in normal, inflamed, and dysplastic areas in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*, 35(8): 747-751, 1992.
9. Su, I-J.; Cheng, A-L; Tsai, T-F; Lay, J-D - Retinoic acid-induced apoptosis and regression of a refractory Epstein-Barr-virus-containing T cell lymphoma expressing multidrug-resistance phenotypes. *Br J Haemat*, 85: 826-828, 1993.
10. Green, D.R.; Martin, S.J. - The killer and the executioner: how apoptosis controls malignancy. *Curr Opin Immunol*, 7: 694-703, 1995.
11. De Vinci, A.; Geido, E.; Infusini, E.; Giaretti, W. - Neuroblastoma cell apoptosis induced by the synthetic retinoid n-(4-hydroxyphenyl) retinamide. *Int J Cancer*, 59: 474-476, 1994.
12. Schulte-Hermann, R.; Bursch, W.; Grasl-Kraupp, B.; Török, L.; Ellinger, A.; Müllauer, L. - Role of active cell death (apoptosis) in multi-stage carcinogenesis. *Toxicol Lett*, 82/83: 143-148, 1995.
13. Donehower, L.A. - Tumor suppressor gene p53 and apoptosis. *Cancer Bull*, 46: 161-166, 1994.
14. Macleod, K.F.; Sherry, N.; Hennen, G. et al. - p53-dependent and independent expression of p21 during cell growth, differentiation, and DNA damage. *Gen Dev*, 9: 935-944, 1995.
15. Lowe, S.W. - Cancer therapy and p53. *Curr Opin Oncol*, 7: 547-553, 1995.
16. Jonathan, D. Oliner - The role of p53 in cancer development. *Scientific Am Science & Med*, Sept-Oct: 16-25, 1994.
17. Symonds, H.; Krau, L.; Remington, L. et al. - p53-dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression in vivo. *Cell*, 78: 703-711, 1994.
18. Lowe, S.W.; Jacks, T.; Housman, D.E.; Ruley, H.E. - Abrogation of oncogene-associated apoptosis allows transformation of p53-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 2069-2070, 1994.
19. Sidransky, D.; Hollstein, M. - Clinical implications of the p53 gene. *Annu Rev Med*, 47: 285-301, 1996.
20. Reeve, J.G.; Xiong, J.; Morgan, J.; Bleehen, N.M. - Expression of apoptosis-regulatory genes in lung tumour cell lines: relationship to p53 expression and relevance to acquired drug resistance. *Br J Cancer*, 73: 1193-1200, 1996.
21. Rasbridge, S.A.; Gillett, C.E.; Seymour, A.M. et al. - The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer*, 70: 335-341, 1994.
22. Eyfjörd, J.E.; Thorlacius, S.; Steinarsdóttir, M.; Valgardsdóttir, R.; Ögmundsdóttir, H.M.; Anamthawat-Jonsson, K. - p53 abnormalities and genomic instability in primary human breast carcinomas. *Cancer Res*, 55: 646-665, 1995.
23. Rubio, C.A.; Rodensjö, M. - p53 overexpression in flat serrated adenomas and flat tubular adenomas of the colorectal mucosa. *J Cancer Res Clin Oncol*, 121: 571-576, 1995.
24. Schlichtholz, B.; Tredaniel, J.; Lubin, R.; Zalchan, G.; Hirsch, A.; Soussi, T. - Analyses of p53 antibodies in sera of patients with lung carcinoma define immunodominant regions in the p53 protein. *Br J Cancer*, 69: 809-816, 1994.
25. Seshadri, R.; Leong, A.S.Y.; McCaul, K.; Firgaira, F.A.; Setlur, V.; Horsfall, D.J. - Relationship between p53 gene abnormalities and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Int J Cancer (Pred. Oncol.)*, 69: 135-141, 1996.
26. Peyrat, J-P.; Bonnetterre, J.; Lubin, R.; Vanlemmens, L.; Fournier, J. - Prognostic significance of circulating p53 antibodies in patients undergoing surgery for colore-

- gional breast cancer. *Lancet*, 345: 621-22, 1995.
27. Ozbun, M.A.; Butel, J.S. - Tumor suppressor p53 mutations and breast cancer: a critical analysis. *Adv Cancer Res*, 66: 71-141, 1995.
 28. Williams, N.S. - Colorectal cancer 1996; 2-7.
 29. Houbiers, J.G.A.; Van-der Burg, S.H.; Van de Watering, L.M.G. et al. - Antibodies against p53 are associated with poor prognosis of colorectal cancer. *Br J Cancer*, 72: 637-641, 1995.
 30. Uchino, S.; Tsuda, H.; Noguchi, M. et al - Frequent loss of heterozygosity at DCC locus in gastric cancers. *Cancer Res*, 52: 3099-3102, 1992.
 31. Fujimoto, K.; Yamada, Y.; Okajima, E. et al. - Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. *Cancer Res*, 52: 1393-1398, 1992.
 32. Glick, S.H.; Howell, L.P.; Deverewhite, R.W. - Relationship of p53 and bcl-2 to prognosis in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 155: 1754-1757, 1996.
 33. Yoshimura, I.; Kudoh, J.; Saito, S.; Tazaki, H.; Shimizu, N. - p53 gene mutation in recurrent superficial bladder cancer. *J Urol*, 153: 1711-1715, 1995.
 34. Nakopoulou, L.; Constantinides, C.; Papandropoulos, J. et al. - Evaluation of overexpression of p53 tumor suppressor protein in superficial and invasive transitional cell bladder cancer: comparison with DNA ploidy. *Urology*, 46(3): 334-40, 1995.
 35. Têtu, B.; Fradet, Y.; Allard, P.; Veilleux, C.; Roberge, N.; Bernard, P. - Prevalence and clinical significance of Her-2/neu, p53 and Rb expression in primary superficial bladder cancer. *J Urol*, 155: 1784-1788, 1996.
 36. Kurvinen, K.; Syrjänen, K.; Syrjänen, S. - p53 and bcl-2 proteins as prognostic markers in human papillomavirus-associated cervical lesions. *J Clin Oncol*, 14(7): 2120-2130, 1996.
 37. Pilotti, S.; D'amato, L.; Della Torre, G. et al. - Papillomavirus, p53 alteration and primary carcinoma of the vulva. *Diag Mol Pathol*, 4(4): 239-248, 1995.
 38. Rose, P.G. - Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*, 335(9): 640-648, 1996.
 39. Neubauer, A.; Thiede, C.; Huhn, D.; Wittig, B. - p53 and induction of apoptosis as a target for anticancer therapy. *Leukemia*, 10(suppl. 3): S2-S4, 1996.
 40. Shaw, P.; Bovey, R.; Tardy, S.; Sahli, R.; Sordat, B.; Costa, J. - Induction of apoptosis by wild-type p53 in a human colon tumor derived cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 4495-4499, 1992.
 41. Siles, E.; Villalobos, M.; Valenzuela, M.T. et al. - Relationship between p53 status and radiosensitivity in human tumour cell lines. *Br J Cancer*, 73: 581-588, 1996.
 42. Lu, Q-L; Abel, P.; Foster, C.S.; Lalani, E.N. - Bcl-2: Role in epithelial differentiation and oncogenesis. *Hum Pathol*, 27(2): 102-109, 1996.
 43. Hockenbery, D.; Nuñez, G.; Millman, C.; Schreiber, R.D.; Korsmeyer, S.J. - Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature*, 348: 334-336, 1990.
 44. Chen-Levy, Z.; Nourse, J.; Cleary, M.L. - The bcl-2 candidate proto-oncogene product is a 24 kilodalton integral-membrane protein highly expressed in lymphoid cell lines and lymphomas carrying the t(14-18) translocation. *Mol Cell Biol*, 9: 701-710, 1989.
 45. Alnemri, E.S.; Robertson, N.M.; Fernandes, T.F.; Croce, C.M.; Litwack, G. - Overexpressed full-length human bcl-2 extends the survival of baculovirus-infected Sf9 insect cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 7295-7299, 1992.
 46. Chiarugi, V.; Ruggiero, M. - Role of three cancer "master genes" p53, bcl-2 and c-myc

- on the apoptotic process. *Tumori*, 82: 205-209, 1996.
47. Jacobson, M.D.; Burne, J.F.; King, M.P.; Miyashita, T.; Reed, J.C.; Raff, M.C. - Bcl-2 blocks apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA. *Nature*, 361: 365-368, 1993.
 48. Baffy, G.; Miyashita, T.; Williamson Jr.; Reed, J.C. - Apoptosis induced by withdrawal of interleukin-3(IL-3) from an IL-3 dependent hematopoietic cell line is associated with repartitioning of intracellular calcium and is blocked by enforced bcl-2 oncoprotein production. *J Biol Chem*, 268: 6511-6519, 1993.
 49. Hockenbery, D.M.; Oltvai, Z.N.; Yin X-M.; Milliman, C.L.; Korsmeyer, S.J. - Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *50II*, 75: 241-251, 1993.
 50. Jacobson, M.D.; Raff, M.C. - Programmed cell death and bcl-2 protection in very low oxygen. *Nature*, 374: 814-816, 1995.
 51. Shimizu, S.; Eguchi, Y.; Kosaka, H.; Kamiike, W.; Matsuda, H.; Tsujimoto, Y. - Prevention of hypoxia-induced cell death by bcl-2 and bcl-xl. *Nature*, 374: 811-813, 1995.
 52. Wachsman, J.T. - The beneficial effects of dietary restriction: reduced oxidative damage and enhanced apoptosis. *Mut Res*, 350: 25-34, 1996.
 53. Kernohan, N.M.; Cox, L.S. - Regulation of apoptosis by Bcl-2 and its related proteins: immunochemical challenges and therapeutic implications. *J Pathol*, 179: 1-3, 1996.
 54. Boise, L.H.; González-García, M.; Postema, C.E. et al. - Bcl-x, a bcl-2-related gene that functions as a dominator regulator of apoptotic cell death. *Cell*, 74: 597-608, 1994.
 55. Reed, J.C. - Regulation of apoptosis by bcl-2 family proteins and its role in cancer and chemoresistance. *Curr Opin Oncol*, 7: 541-546, 1995.
 56. Oltvai, Z.N.; Milliman, C.L.; Korsmeyer, S.J. - Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell*, 74: 609-619, 1993.
 57. Furihata, M.; Sonobe, H.; Ohtsuki, Y. et al. - Detection of p53 and bcl-2 protein in carcinoma of the renal pelvis and ureter including dysplasia. *J Pathol*, 178: 133-139, 1996.
 58. Tomita, Y.; Bilim, V.; Kawasaki, T. et al. - Frequent expression of bcl-2 in renal-cell carcinomas carrying wild-type p53. *Int J Cancer*, 66: 322-325, 1996.
 59. Saegusa, M.; Takano, Y.; Okayasu, I. - Bcl-2 expression and its association with cell kinetics in human gastric carcinomas and intestinal metaplasia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 121: 357-363, 1995.
 60. Saegusa, M.; Takano, Y.; Kamata, Y.; Okayasu, I. - Bcl-2 expression and allelic loss of the p53 gene in gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*, 122: 427-432, 1996.
 61. Nicolson, N.L.; Talpaz, M.; Nicolson, G.L. - Chromatin nucleoprotein complexes containing tightly bound c-abl, p53 and bcl-2 gene sequences: correlation with progression of chronic myelogenous leukemia. *Gene*, 169: 173-178, 1996.
 62. Coustan-Smith, E.; Kitanaka, A.; Pui, C-H. et al. - Clinical relevance of bcl-2 overexpression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 3(1): 1140-1146, 1996.
 63. Aguilar-Santelises, M.; Rottenberg, M.E.; Lewin, N.; Mellstedt, H.; Jondal, M. - Bcl-2, Bax and p53 expression in B-CLL in relation to in vitro survival and clinical progression. *Int J Cancer (Pred. Oncol.)*, 69: 114-119, 1996.
 64. Mainou-Fowler, T.; Craig, V.A.; Coplestone, J.A.; Hamon, M.D.; Prentice, A.G. - Interleukin-5 (IL-5) increases spontaneous apoptosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells in vitro independently of bcl-2 expression, and is inhi-

- bited by IL-4. *Blood*, 84(7): 2297-2304, 1994.
65. Panayiotidis, P.; Ganeshaguru, K.; Jabbar, S.A.B.; Hoffbrand, A.V. - Interleukin-4 inhibits apoptotic cell death and loss of the bcl-2 protein in B-chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol*, 85: 439-445, 1993.
 66. Selvakumaran, M.; Lin, H-K; Sjin, R.T.T.; Reed, J.C.; Liebermann, D.A.; Hoffman, B. - The novel primary response gene MyD118 and the proto-oncogenes myb, myc, and bcl-2 modulate transforming growth factor β 1-induced apoptosis of myeloid leukemia cells. *Mol Cell Biol*, 14(4): 2352-2360, 1994.
 67. Chaouchi, N.; Wallon, C.; Taieb, J. et al. - Interferon- α -mediated prevention of in vitro apoptosis of chronic lymphocytic leukemia B cells: Role of bcl-2 and c-myc. *Clin Immunol Immunopathol*, 73(2): 197-204, 1994.
 68. Fernandez, A.; Honnavara, N.; Ananthaswamy, N. - Molecular basis for tumor necrosis factor-induced apoptosis. *Cancer Bull*, 46(5): 153-160, 1994.
 69. Fisher, T.C.; Milner, A.E.; Gregory, C.D. et al. - Bcl-2 modulation of apoptosis induced by anticancer drugs: resistance to thymidylate stress is independent of classical resistance pathways. *Cancer Res*, 53: 3321-3326, 1993.
 70. Reed, J.C. - Bcl-2 family proteins: regulators of chemoresistance in cancer. *Toxicol Lett*, 82/83: 155-158, 1995.
 71. Chiou, S-K; Rao, L.; White, E. - Bcl-2 blocks p53-dependent apoptosis. *Mol Cell Biol*, 14(4): 2556-2563, 1994.
 72. Kondo, S.; Yin, D.; Takeuchi, J.; Morimura, T.; Oda, Y.; Kikuchi, H. - Bcl-2 gene enables rescue from in vitro myelosuppression (bone marrow cell death) induced by chemotherapy. *Br J Cancer*, 70: 421-426, 1994.
 73. Cleveland, J.L.; Askew, D.S.; Packham, G. - Myc-mediated apoptosis in myeloid progenitor cells. *Cancer Bull*, 46(2): 167-172, 1994.
 74. Blackwood, E.M.; Eisenman, R.N. - Max: a helix-loop-helix zipper protein that forms a sequence-specific DNA-binding complex with myc. *Science*, 251: 1211-1217, 1991.
 75. Jansen-Dürr, P.; Meichle, A.; Steiner, P. et al. - Differential modulation of cyclin gene expression by myc. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 3685-3689, 1993.
 76. Shirodkar, S.; Ewen, M.; Decaprio, J.A.; Morgan, J.; Livingston, D.M. - The transcription factor E2F interacts with the retinoblastoma product and a p107-cyclin A complex in a cell cycle-regulated manner. *Cell*, 68: 157-166, 1992.
 77. Kretzner, L.; Blackwood, E.M.; Eisenman, R.N. - Myc and Max proteins possess distinct transcriptional activities. *Nature*, 359: 426-428, 1992.
 78. Packham, G.; Cleveland, J.L. - Ornithine Decarboxylase is a mediator of c-myc-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*, 14(9): 5741-5747, 1994.
 79. Bissonnette, R.P.; Echeverri, F.; Mahboubi, A.; Green, D.R. - Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature*, 359: 552-554, 1992.
 80. Janicke, R.U.; Lee, F.H.H.; Porter, A.G. - Nuclear c-myc plays an important role in the cytotoxicity of tumor necrosis factor alpha in tumor cells. *Mol Cell Biol*, 14(9): 5661-5670, 1994.
 81. Shrivastava, A.; Saleque, S.; Kalpara, G.V.; Artandi, S.; Goff, S.P.; Calame, K. - Inhibition of transcriptional regulator Yin-Yang-1 by association with c-myc. *Science*, 262: 1889-1892, 1993.
 82. Shi, Y.; Glynn, J.M.; Guilbert, L.J.; Cotter, T.G.; Bissonnette, R.P.; Green, D.R. - Role for c-myc in activation-induced apoptotic cell death in T cell hybridomas. *Science*, 257: 212-214, 1992.
 83. Philipp, A.; Schneider, A.; Väsrik, I. et al. - Repression of cyclin D1: a novel function

- of Myc. *Mol Cell Biol*, 16(6): 4032-4043, 1994.
84. Askew, D.S.; Ihle, J.N.; Cleveland, J.L. - Activation of apoptosis associated with enforced Myc expression in myeloid progenitor cells is dominant to the suppression of apoptosis by interleukin-3 or erythropoietin. *Blood*, 82(7): 2079-2087, 1993.
85. Fanidi, A.; Harrington, E.A.; Evan, G.I. - Cooperative interaction between c-myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature*, 359: 554-556, 1992.
86. Ryan, J.J.; Danish, R.; Gottlieb, C.A.; Clarke, M.F. - p53 induces apoptosis in G1 in hematopoietic cells. *Mol Cell Biol*, 13: 711-719, 1993.
87. Lönn, U.; Lönn, S.; Stenkvist, B. - Prognostic value of erb-B2 and myc amplification in breast cancer imprints. *Cancer*, 75(11): 2681-2687, 1995.
88. Ito, I.; Yoshimoto, M.; Iwase, T. et al. - Association of genetic alterations on chromosome 17 and loss of hormone receptors in breast cancer. *Br J Cancer*, 71: 438-441, 1995.
89. Kubota, Y.; Miyamoto, H.; Noguchi, S. et al. - The loss of retinoblastoma gene in association with c-myc and transforming growth factor- β 1 gene expression in human bladder cancer. *J Urol*, 154: 371-374, 1995.
90. Trauth, B.C.; Klas, C.; Peters, A.M.J. et al. - Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science*, 245: 301-304, 1989.
91. Owen-Schaub, L. - Fas/APO-1: A cell surface protein mediating apoptosis. *Cancer Bull*, 46(2): 141-145, 1994.
92. Weller, M.; Frei, K.; Groscurth, P.; Kramer, P.H.; Yonekawa, Y.; Fontana, A. - Anti-Fas antibody-mediated apoptosis of cultured human glioma cell. *J Clin Invest*, 94: 954-964, 1994.
93. Hsu, B.; Marin, M.C.; Brisbay, S.; Mc Connell, K.; Mc Donnell, T.J. - Expression of bcl-2 gene confers multidrug resistance to chemotherapy-induced cell death. *Cancer Bull*, 46(2): 125-129, 1994.

Carcinoma epidermóide da uretra feminina associado ao vírus do papiloma humano: relato de um caso*

*Epidermoid carcinoma of the female urethra associated with human papillomavirus: a case report**

Ernani Luís Rhoden¹, José Carlos Souto², Luis Antônio Macedo³, Antônio Hartmann⁴, Cláudio Telöken⁵, Carlos Ari Vargas Souto⁶

Resumo

O carcinoma da uretra feminina é uma doença rara. Os autores relatam o caso de uma paciente de cor preta, com 32 anos de idade, que procurou o serviço com quadro de retenção urinária em nível vesical. A investigação pré-operatória demonstrou tratar-se de um carcinoma epidermóide de uretra a causa da obstrução. O tratamento consistiu de cisto-uretrectomia combinada com linfadenectomia pélvica, histerectomia, salpingo-ooforectomia e ressecção da parede vaginal anterior. A reestruturação do trato urinário foi realizada com a confecção de um reservatório urinário pela técnica de Indiana Pouch. Ao estudo imuno-histoquímico da peça operatória, demonstrou-se reação positiva para o antígeno do vírus do papiloma humano (HPV, sigla em Inglês). Atualmente, após 12 meses de seguimento, a paciente não apresenta sinais de recidiva da neoplasia e desfruta de boa qualidade de vida.

Palavras-chaves: carcinoma de uretra; carcinoma epidermóide; vírus do papiloma humano; reservatórios urinários.

Abstract

Primary cancer of the female urethra is a rare malignant neoplasm. The authors report a case of a 32-year-old black female patient who came to the medical center with urinary obstruction. Diagnostic investigation showed urethral epidermoid carcinoma as the subjacent cause of the symptom. Radical cystourethrectomy combined with pelvic lymphadenectomy, total hysterectomy, and resection of the anterior vaginal wall with reconstruction of the urinary tract with a continent urinary reservoir (Indiana Pouch Surgery) were performed. A positive reaction, at the immunohistochemical study, for human papillomavirus (HPV) antigen was observed in the tumor. Now, after 12 months of follow-up, the patient is disease-free and has good quality of life.

Key words: urethral carcinoma; epidermoid carcinoma; human papillomavirus, urinary reservoir

*Trabalho realizado pela Disciplina de Urologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Serviço de Urologia do Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

1 - Urologista. Pós-graduando em Cirurgia da FFFCMPA/ISCMPA; 2 - Residente em Urologia da ISCMPA; 3 - Acadêmico de Medicina da FFFCMPA. Bolsista do CNPq; 4 - Professor Adjunto de Patologia da FFFCMPA. Doutor em Patologia; 5 - Professor Adjunto de Urologia da FFFCMPA. Doutor em Urologia; 6 Professor Titular de Urologia da FFFCMPA e Chefe do Serviço de Urologia da ISCMPA.

Endereço para correspondência: Ernani Luís Rhoden - Av. Alberto Bins, 456-73 - 90030-140 - Porto Alegre - RS

Introdução

O carcinoma da uretra feminina é uma neoplasia rara, responsável por menos de 0,02% dos tumores que ocorrem em mulheres. Ele acomete preferencialmente mulheres na sétima década de vida e de cor branca⁽¹⁾.

Várias neoplasias malignas, genitais e urinárias, têm sido referidas na literatura⁽²⁻⁴⁾ como associadas ao vírus do papiloma humano (HPV). Dentre as principais, destacam-se os carcinomas da vulva e do colo uterino, mas são as neoplasias do pênis e da uretra as mais frequentes no trato urinário⁽²⁻⁴⁾.

A presença de material genético do HPV em peças de carcinoma epidermóide da uretra masculina e feminina tem sido relatada em, respectivamente, 29% e 59% dos casos^(2,4).

É o objetivo dos autores relatar um caso de carcinoma epidermóide de uretra associado ao HPV em uma paciente de 32 anos de idade.

Relato de caso

Paciente feminina, 32 anos, de cor preta, apresentou-se com queixa de disúria progressiva e hematúria, que evoluíram para retenção urinária em cerca de 30 dias, fazen-

do-se necessária a sondagem vesical de demora. A paciente encontrava-se em regular estado geral. O exame especular da genitália revelou leve abaulamento da parede anterior da vagina, que, ao toque, mostrava-se dolorosa e com consistência aumentada. À cistoscopia, observou-se lesão papilífera, que se estendia ao longo de toda a uretra até o nível do colo vesical, achado corroborado pela uretro-cistografia retrógrada e miccional. A biópsia desta lesão revelou tratar-se de um carcinoma epidermóide de uretra. A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada abdominal e pélvica demonstraram lesão sólida, arredondada, de aproximadamente 3,8 cm de diâmetro, situada na região periuretral, e ausência de imagens compatíveis com metástases em gânglios pélvicos e retroperitoneais ou em órgãos intra-abdominais. A cintilografia óssea foi normal assim como o estudo urográfico do trato urinário alto. A paciente foi submetida à cisto-uretrectomia radical, histerectomia total e salpingo-ooforectomia, além da ressecção da parede anterior da vagina e linfadenectomia pélvica. A reestruturação do trato urinário foi realizada com a confecção de um reservatório urinário continente, utilizando-se segmentos de íleo, ceco e cólon ascendente, conforme a técnica de "Indiana Pouch". Ao estudo anatomopatológico da peça cirúrgica, observou-se uma lesão de 3 cm no seu maior diâmetro. O exame histopatológico evidenciou tratar-se de um carcinoma epidermóide bem diferenciado de uretra (Figura 1), invadindo a bexiga e os tecidos moles entre a uretra e a vagina. Os limites cirúrgicos das peças e os linfonodos encontravam-se livres de neoplasia. O estudo imunohistoquímico demonstrou reação positiva ao antígeno do vírus do papiloma humano - HPV, por meio do anticorpo antivírus do papiloma humano; BPV-1, DAKO, Técnica PAP (Figura 2). A evolução pós-operatória foi satisfatória, e a urografia excretora tardia não apresentou anormalidades.

A paciente encontra-se no décimo segundo mês da cirurgia, sem apresentar sinais de recidiva, recebendo estrogênio e progesterona de reposição e o reservatório urinário apresenta bom funcionamento e continência.

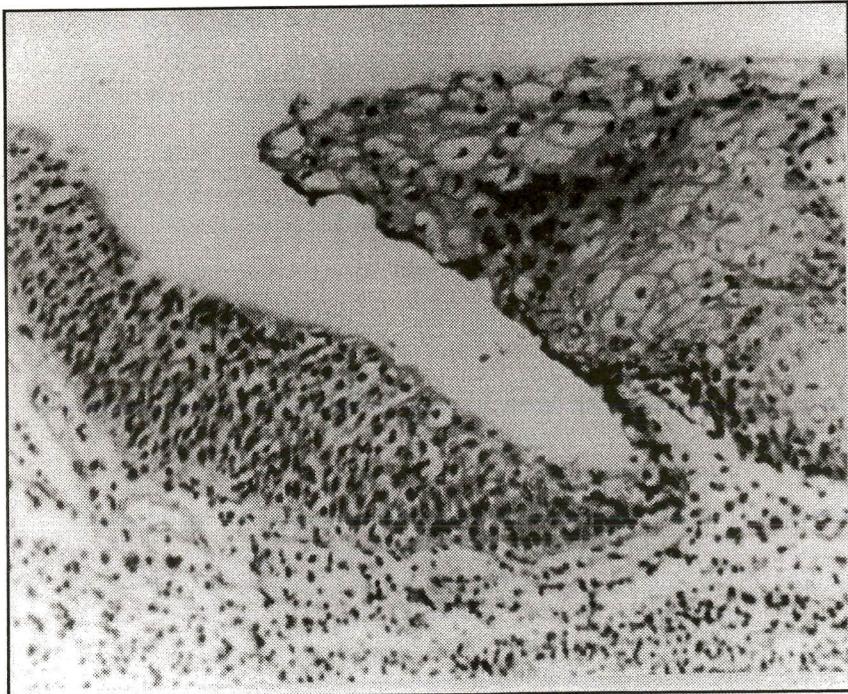


Figura 1 - Estudo histológico da peça operatória evidenciando a presença de carcinoma epidermóide bem diferenciado de uretra(400X).



Figura 2 - Estudo imuno-histoquímico da peça operatória demonstrando reação positiva para o antígeno do vírus do papiloma humano (anticorpo antipapilomavírus; BPV-1, DAKO, Técnica PAP; 400X).

Discussão

O HPV transmitido pelo contato sexual está provavelmente relacionado com neoplasias malignas urogenitais humanas. São conhecidos mais de 65 genótipos do HPV, e os subtipos 16 e 18, em especial, são considerados possuidores de um potencial oncogênico, uma vez que seu material genético tem sido detectado em 70% a 90% dos casos de carcinoma invasivo da cérvix uterina^(4,5).

Estudos "in vitro" reforçam esta hipótese, pela capacidade que apresentam ambos os tipos (16 e 18) de transformar células de roedores e imortalizar queratinócitos humanos⁽⁴⁾.

Wiener e cols.⁽⁵⁾ demonstraram a presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV em 31% das neoplasias epidermóides do pênis, assim como em lesões metastáticas desta neoplasia. Villa e Lopes⁽⁶⁾, por sua vez, demonstraram a presença de HPV em 44% dos casos de câncer de pênis, sendo o subtipo 18 identificado na maioria dos casos.

Estudo semelhante de Wiener e cols.⁽⁵⁾ evidenciou a presença de material genético do HPV em 29% dos casos de carcinomas epidermóides da uretra masculina. No que se refere ao carcinoma invasivo da uretra fe-

minina, a presença de DNA do HPV foi demonstrado em 59% dos casos, sendo mais freqüente o do subtipo 16⁽²⁾.

Produtos proteicos, do HPV 16 e 18, e E6 e E7 têm demonstrado uma ação inibitória sobre o gene supressor p53 e retinoblastoma; entretanto, é controverso o fato de somente neoplasias da cérvix uterina negativas para o HPV conterem mutações neste gene (p53)^(4,5).

Embora seja reconhecido que a simples presença do material genético do HPV dentro do tumor não seja prova suficiente para implicar este vírus na etiologia da neoplasia, existem evidências crescentes que reforçam a hipótese de que este agente é atuante nos estágios iniciais da carcinogênese, uma vez que este é um processo complexo de múltiplos estágios, com acúmulo progressivo de material genético alterado, com o HPV podendo ter um importante papel na iniciação, após o qual outros fatores agiriam⁽²⁾. Além disso, o achado de DNA do HPV em lesões metastáticas é considerado uma forte evidência que relaciona este vírus à neoplasia⁽²⁾.

O caso descrito pelos autores possui aspectos peculiares, tais como a incidência de uma

neoplasia maligna rara fora da faixa etária e do tipo racial comuns, o que sugere fortemente que algum fator etiológico com potencial oncogênico bastante intenso possa ter interagido. A detecção de material gênico do HPV na neoplasia diagnosticada nesta paciente sugere uma associação concreta.

A cirurgia exenterativa ou a radioterapia não parecem influenciar de modo significativo a evolução dos doentes com lesões menores do que 4cm. Entretanto, para aqueles casos de tumores maiores, a cirurgia exenterativa combinada com a radioterapia mostra resultados melhores quando comparada com as modalidades terapêuticas individuais⁽⁷⁾. No caso em tela, a lesão apresentava 3,8 cm em sua maior extensão, razão pela qual optou-se pela alternativa cirúrgica exclusiva, tendo-se em vista que a radioterapia não é isenta de efeitos adversos, principalmente nesta situação particular, em que se utilizaram segmentos intestinais para reestruturação do trato urinário.

Sabendo-se que o epitélio uretral feminino possui susceptibilidade para a transformação pelo HPV, pode-se expandir também para esta topografia os protocolos de detecção do HPV entre mulheres⁽²⁾. Futuras investigações da associação do HPV com neoplasias urogenitais serão importantes para o avanço do conhecimento sobre a carcinogênese, a transmissão venérea de neoplasias urogenitais e, possivelmente, as estratégias para o controle de tais tumores⁽⁴⁾.

Referências Bibliográficas

1. Hahn, P.; Krepart, G.; Malaker, K.- Carcinoma of female urethra. Manitoba experience:1958-1987. *Urology* 37(2): 106-9,1991.
2. Wiener, J.S.; Walther, P.J. - A high association of oncogenic human papillomaviruses with carcinomas of the female urethra: polymerase chain reaction-based analysis of multiple histological types. *J Urol*, 151: 49-53,1994.
3. Barrasso, R.; De Brux J.; Croissant, O.; Orth, G.- High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N E J Med*, 37(15): 916-23,1987.
4. Wiener, J.S.; Walther, P.J.- The association of oncogenic human papillomaviruses with urologic malignancy. *Surg Oncol Clin N Am*, 4(2): 257-76,1995.
5. Wiener, J.S.; Liu, E.T.; Walther, P.J.- Oncogenic human papillomavirus type 16 associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Research*, 52: 5018-22,1992.
6. Villa, L.L.; Lopes, A.- Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *Int J Cancer*, 37: 853-55, 1986.
7. Grigsby, P.W.; Corn, B.W.-Localized urethral tumors in women: indications for conservative versus exenterative therapies. *J Urol.*, 147: 1516-20, 1992

Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto

Clinical, epidemiological and biological differences between cancer in children and in adults

A. Sérgio Petrilli¹, José Leite Carneiro Jr.², Monica Cypriano², Andrea Angel², Sílvia Toledo

Resumo

O câncer representa hoje a primeira causa de morte por doença entre a população de faixa etária compreendida entre 1 e 21 anos nos Estados Unidos e em outros países economicamente desenvolvidos. No Brasil, esta doença figura como a terceira causa de morte por doença entre a população de faixa etária compreendida entre 1 e 14 anos, sendo já a primeira causa de óbito no município e no estado de São Paulo no grupo etário compreendido entre 5 e 14 anos, excluindo-se acidentes e causas externas.

O objetivo deste artigo é informar a classe médica, principalmente a pediátrica, das particularidades do câncer infantil e de suas diferenças com as formas dos adultos, mais conhecidas e freqüentes. Graças à moderna abordagem multidisciplinar, o câncer infantil pode atingir índices de cura de 60% a 70%, mas, para tal, é imprescindível o diagnóstico precoce.

Portanto, é importante que toda a comunidade pediátrica mostre-se motivada e informada sobre os sinais e sintomas das neoplasias pediátricas, já que não dispomos de métodos de "screening" tão úteis e eficazes como para o controle do câncer do adulto.

Palavras-chave: câncer na infância; neoplasia; mortalidade infantil

Abstract

In the United States and in other economically developed nations, cancer is nowadays the most common cause of disease-related mortality for the age group 1 to 21 years. In Brazil it is the third major cause of disease-related mortality for the age - group 1 to 14 years. In São Paulo cancer is the main cause of death, excluding accidents, for the age-group 5 to 14 years.

The purpose of this paper is to inform the medical community, mainly pediatricians, about childhood cancer and differences between childhood cancer and adult neoplasms, which are more frequent and better known.

Due to modern multidisciplinary management, childhood cancer can reach cure rates of 60%-70%, therefore the importance of its early diagnosis.

That's why pediatricians must be motivated and informed about the signs and symptoms of neoplasms in children, as there is no screening methods for childhood cancer that may be so useful and efficient as there is for adult cancer control.

Key words: childhood cancer; neoplastic disease; childhood mortality

1 - Prof. Adjunto do Departamento de Pediatria e Chefe do Setor de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Unifesp-EPM; 2 - Médicos Pediatras do Setor de Oncologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Unifesp-EPM; 3 - Bióloga pesquisadora da Disciplina de Genética do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Unifesp-EPM.
Endereço para correspondência: Dr. A. Sérgio Petrilli - Rua Pedro de Toledo, 743 - Vila Clementino - 04023-061 - São Paulo - SP

Introdução

Uma enorme evolução ocorreu na área do conhecimento e nas possibilidades de cura do câncer da criança nos últimos anos. Pode-se e deve-se encarar a doença de forma nova e otimista. Para que isto ocorra, precisa-se conhecer melhor as características da doença do grupo pediátrico e suas diferenças das formas do adulto, as mais conhecidas.

Epidemiologia

Levando-se em conta a incidência de câncer na criança na década de 80, calculada a partir de dados obtidos em 64 países, aproximadamente 200.000 crianças no mundo todo desenvolvem câncer por ano. Destas, 105.000 estão na Ásia, 30.000 na África, 28.000 nas Américas e 14.000 na Europa⁽¹⁾.

Nos Estados Unidos e na maioria dos países economicamente desenvolvidos, o câncer é a primeira causa de morte por doenças na infância e adolescência (1 a 21 anos de idade). Mais de 10% dos óbitos que ocorrem em crianças menores de 15 anos são devidos a neoplasias, índice superado somente por acidentes⁽²⁾ (Figura 1). Nos países em desenvolvimento, que comportam 75% da população mundial, comparando-se aos outros

tipos de doença que ainda provocam a morte em crianças, o câncer situa-se entre o 3º e o 5º lugar como causa mortis nesta faixa etária. A tendência é que este índice de mortalidade por câncer passe a ser mais importante nos países em desenvolvimento, de um lado pela diminuição da incidência de doenças infecciosas e da taxa de natalidade, por outro, pelo aumento do consumo de tabaco e de alterações na dieta⁽³⁾. No Brasil, de acordo com o censo de 1988, publicado pelo Ministério da Saúde em 1993, o câncer figura como a terceira causa de morte por doença para a faixa etária de 1 a 14 anos⁽⁴⁾.

As infecções e as doenças do aparelho respiratório são as principais causas de morte por doença. (Tabela 1). Os acidentes (causas externas) são as principais causas de óbito não relacionado à doença⁽⁵⁾.

No município de São Paulo, o câncer passou a ser a quarta causa de morte em geral e a terceira causa de óbito por doença, superado somente por afecções do aparelho respiratório e infecções (Tabela 1). No grupo etário entre 5 e 14 anos de idade, no entanto, o câncer é a principal causa de morte por doença em São Paulo.

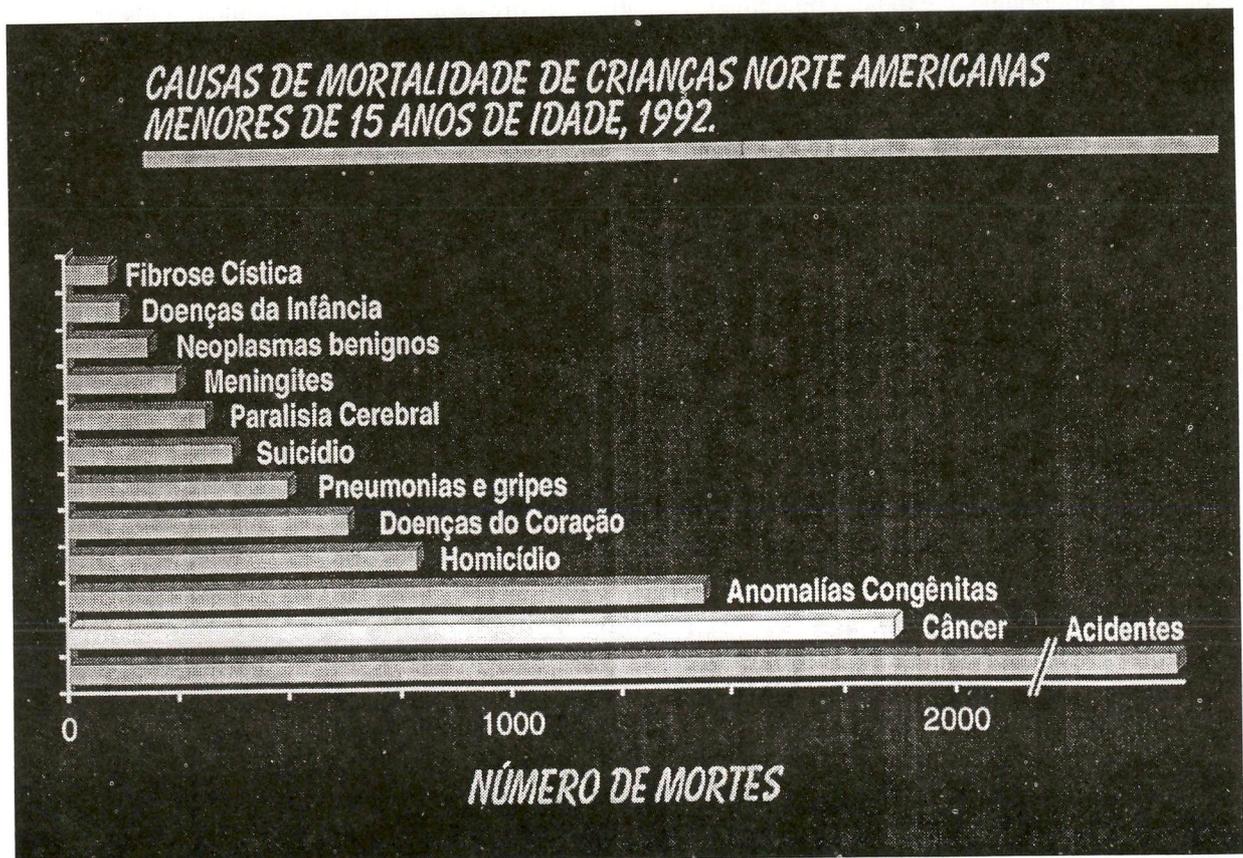


Fig. 1 - Adaptado de Silverberg e Lubera⁽²⁾

Tabela 1 - Comparativo das principais causas de mortalidade devido a doenças nos EUA⁽³¹⁾ e no Brasil⁽⁵⁾ em 1988

| EUA 1-14 anos | Brasil 1-14 anos | São Paulo (Estado) 1-14 anos | São Paulo (Município) | Recife 1-14 anos |
|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Câncer 1726 | Infecções 4789 | Aparelho respiratório 907 | Aparelho respiratório 315 | Aparelho respiratório 95 |
| Anomalias 1309 | Aparelho respiratório 4665 | Infecções 535 | Infecções 181 | Infecções 84 |
| Doenças do coração 626 | Câncer 1887 | Câncer 471 | Câncer 162 | Sistema nervoso 26 |
| Pneumonia 349 | Sistema nervoso 1854 | Sistema nervoso 466 | Sistema nervoso 137 | Anomalias congenitas 24 |
| Paralisia cerebral 85 | | Afecções mal definidas 288 | Aparelho circulatório 80 | Câncer 23 |

Projetando-se dados do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, observa-se que a incidência anual de câncer em americanos menores de 15 anos está em torno de 14/100.000 habitantes, ou seja, mais de 7.500 pessoas menores de 15 anos desenvolvem câncer a cada ano naquele país⁽¹⁾. Já entre os adolescentes na faixa de 15 a 21 anos estima-se que sejam diagnosticados mais de 3.500 casos novos de câncer por ano⁽⁶⁾ e, portanto, 11.000 crianças e adolescentes menores de 20 anos são diagnosticados com câncer a cada ano.

Considerando-se que a população brasileira tem cerca de 50% dos habitantes abaixo de 20 anos de idade, pode-se estimar em torno de 11.000 o número de casos novos de câncer por ano em nosso país, número igual ao norte-americano para esta faixa etária.

Esta incidência parece pequena quando comparada com os 1.500.000 casos novos de câncer que aparecem por ano na população adulta norte americana (> 21 anos), correspondendo a uma taxa anual de 370 casos/100.000 habitantes. Entretanto, apesar de lentamente, a incidência de câncer na infância aumentou em aproximadamente 12% nos últimos 15

anos, e esse aumento deve-se principalmente à elevação das duas neoplasias mais frequentes na criança: a leucemia linfóide aguda (LLA) e os tumores de sistema nervoso central (SNC)⁽⁷⁾. As LLA tiveram a sua incidência aumentada em 25% em 15 anos e os tumores de SNC em 30%. Outras cinco neoplasias da infância (linfoma não Hodgkin-LNH, Doença de Hodgkin, tumores renais, tumores de partes moles e tumores ósseos) não apresentaram aumento de incidência, o que descarta a hipótese de melhor notificação das neoplasias como causa virtual dessa elevação na incidência⁽¹⁾ (Tabela 2).

Na faixa etária maior de 21 anos, notou-se um aumento da incidência de câncer em idosos, em parte pelo aumento da expectativa de vida da população e melhor controle das doenças cardiovasculares e, por outro lado, pelo aumento da incidência de melanoma maligno nos adultos > 21 anos⁽¹⁾.

Com relação ao sexo, tanto meninos quanto meninas foram afetados pelo aumento da incidência. Entretanto, os pacientes menores de 15 anos de cor branca apresentaram incidência maior que os negros da mesma idade e os meninos brancos têm uma incidência consis-

Tabela 2 - Diferenças na epidemiologia entre o câncer de crianças e o de adultos.

| | Câncer em crianças (<21 anos) | Câncer em adultos (≥ 21 anos) |
|---|---|--|
| Novos casos (EUA) (por ano) | 11.000 | 1.500.000 total |
| Taxa de incidência (por 100.000 por ano) | 16 | 370 |
| Incidência x idade | Pico de incidência: no início da infância até 5 anos (idade média ao diagnóstico) | Diretamente proporcional ao crescimento do risco |
| Risco individual (média) | 1 em 330 (até a idade de 20 anos) | 1 em 3 (durante o tempo de vida) |
| Crescimento da incidência | 12% em 15 anos LLA Tumores cerebrais | Câncer em idosos Melanoma |

Adaptado de Bleyer^(1,32).

194

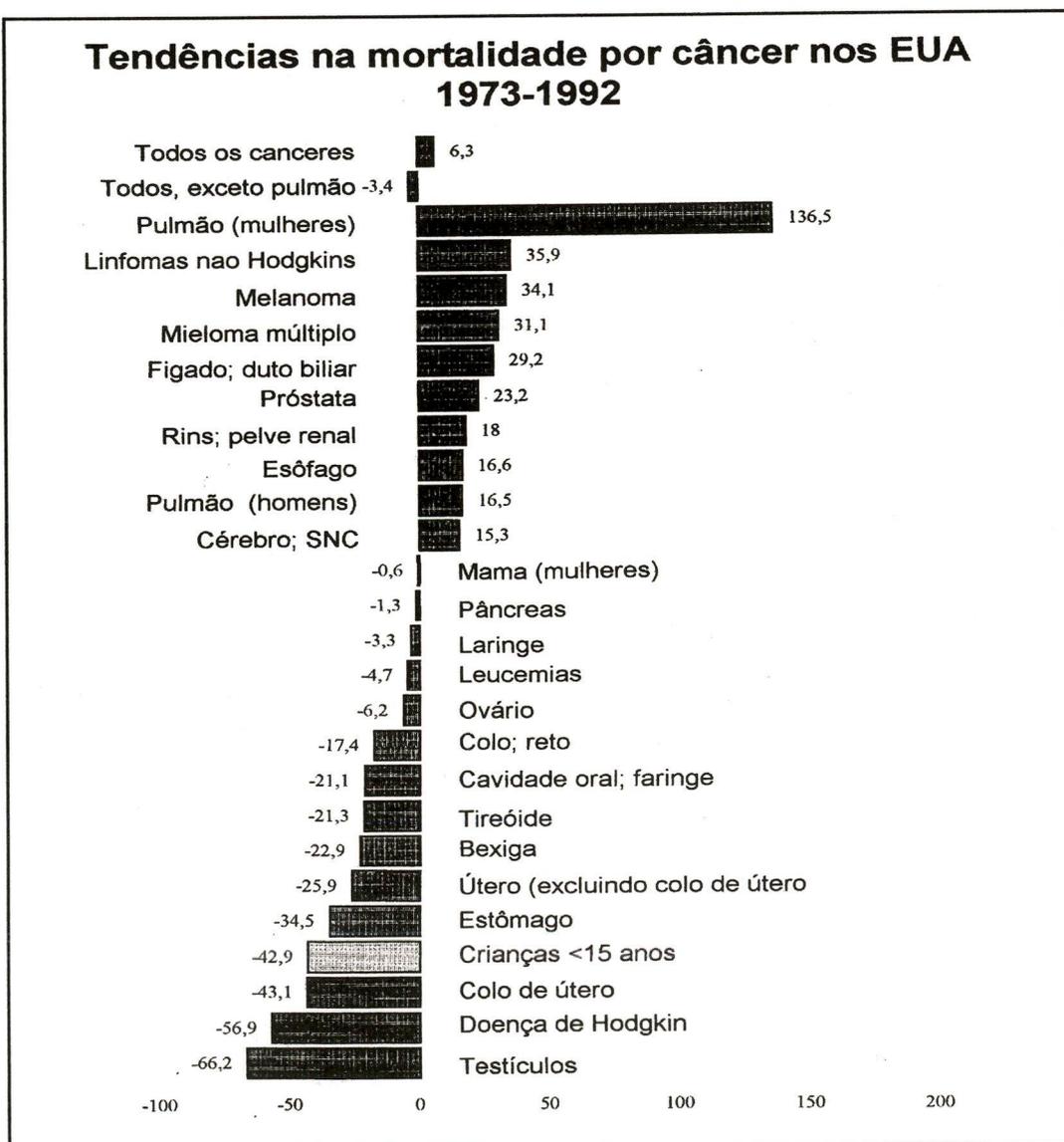


Fig. 2 - Adaptado de Scientific American, September, 96, 275(3):30

tentemente maior que as meninas brancas. Na raça negra, pouca diferença é observada entre homens e mulheres^(1, 7).

Na população adulta é notável o aumento da neoplasia pulmonar em mulheres, fator associado ao tabagismo, enquanto que as taxas de mortalidade do câncer de mama, colo e corpo uterino têm caído nos últimos 15 anos, em parte devido à campanha de educação populacional e, em parte, devido à possibilidade de testes de "screening" que favorecem o diagnóstico precoce⁽³⁾ (Figura 2). O quadro de distribuição das neoplasias no Brasil, de acordo com os dados dos Registros de Base Populacional de 1995⁽⁴⁾ mostra que os cânceres de pulmão, próstata e estômago são as localizações mais frequentes em todos os registros do país, para o sexo masculino. Para o sexo feminino, as localizações de câncer mais frequentes são: mama, colo de útero, cólon e reto. Na criança, as leucemias, linfomas e tumores do sistema nervoso central são os mais comuns.

Com relação à idade, observa-se relação nítida entre o envelhecimento e o aumento na

incidência de casos de câncer, o chamado "câncer da idade". Na criança, entretanto, observa-se um pico abaixo dos 5 anos de idade, o chamado "câncer do crescimento"⁽⁷⁾ (Figura 3).

Sendo assim, a criança é mais propensa a desenvolver câncer nos primeiros 5 anos de vida do que no resto da infância e adolescência. Certamente, causas biológicas, muitas ainda pouco conhecidas, da oncogênese na vida precoce explicam este fenômeno⁽⁷⁾.

Através deste dado epidemiológico isolado, há evidência clara de que o câncer na criança é devido a uma série de fatores diferentes daqueles responsáveis pelo desenvolvimento do câncer na idade adulta.

Biologia e gênese tumoral

O câncer se constitui num grupo heterogêneo de doenças; todos os tumores, entretanto, têm em comum sua origem em alterações do DNA. As neoplasias foram inicialmente relatadas a partir de observações feitas em animais, sendo descritas como o resultado de um processo de mutação de uma célula normal até a célula tumoral⁽⁹⁾.

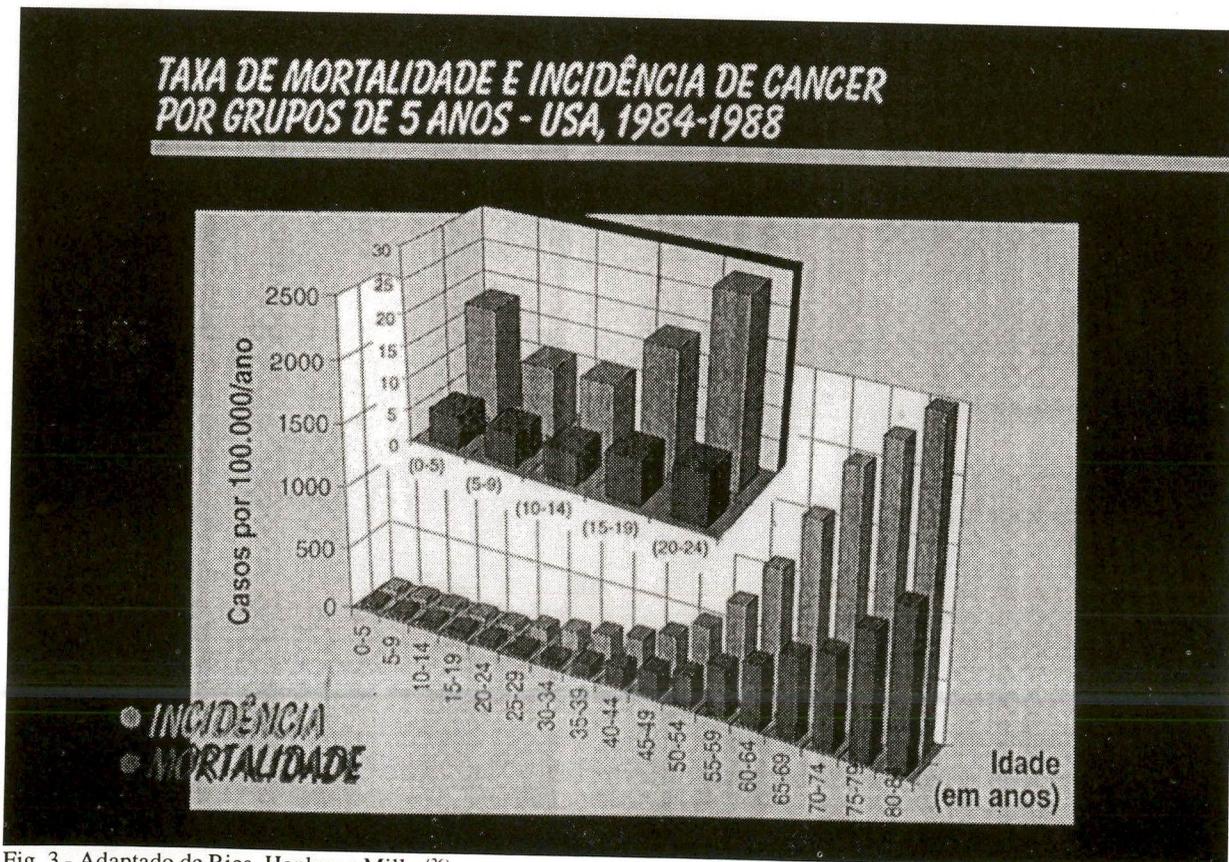


Fig. 3 - Adaptado de Ries, Hankey e Miller⁽²⁶⁾

O processo de formação tumoral tem sido dividido em estágios. O primeiro, chamado de iniciação, se refere ao evento mutagênico que pode ser imediatamente expresso ou permanecer latente por meses ou anos. É necessário um sinal mitogênico, endógeno ou exógeno, para desencadear o segundo estágio do processo tumoral, conhecido como promoção. Neste momento, o conjunto celular pode formar um tumor onde as células já não respondem ao controle de divisão e crescimento celular, mas ainda não estão capacitadas a invadir os tecidos vizinhos, produzindo-se um tumor benigno. As células tumorais são chamadas de malignas quando colecionam eventos genéticos que permitem ao tumor invadir os tecidos vizinhos bem como viajar pelo sistema circulatório, podendo estabelecer novas colônias em sítios distantes. Neste último estágio do processo de formação tumoral, conhecido como progressão, as células apresentam características próprias tais como: velocidade de divisão e crescimento celular, diferenças na resposta hormonal, resistência a drogas e habilidade de estabelecer novos tumores ou metástases, atingindo assim o momento máximo da progressão tumoral (Figura 4).

As mutações em células somáticas não são apenas freqüentes, são inevitáveis. Apesar dis-

to, só existem duas formas onde a mutação põe em risco um organismo: quando provocar uma proliferação celular alterada, gerando um clone de células mutantes, ou quando ocorrer muito cedo na vida embrionária, afetando uma célula que é progenitora de uma fração significativa do organismo como um todo.

Durante todo o processo evolutivo os organismos desenvolveram mecanismos precisos e sofisticados de controle, como por exemplo o mecanismo de levar células potencialmente cancerosas a cometer suicídio por um processo conhecido como morte celular programada (apoptose), ou levá-las à extinção através de respostas imunológicas. Assim, a detecção clínica de um tumor só é possível quando ele atinge a proporção de 10^9 células ou 1 grama de células, tendo desenvolvido meios de inativar ou transpor estes mecanismos precisos de controle.

A maioria dos tratamentos do câncer tem por objetivo combater o crescimento descontrolado, a invasão tecidual e as metástases; entretanto, é fundamental o conhecimento das múltiplas alterações genéticas envolvidas nos processos de tumorigênese, o que permite não só a expansão de possibilidades terapêuticas, como também o desenvolvimento de estratégias de prevenção.

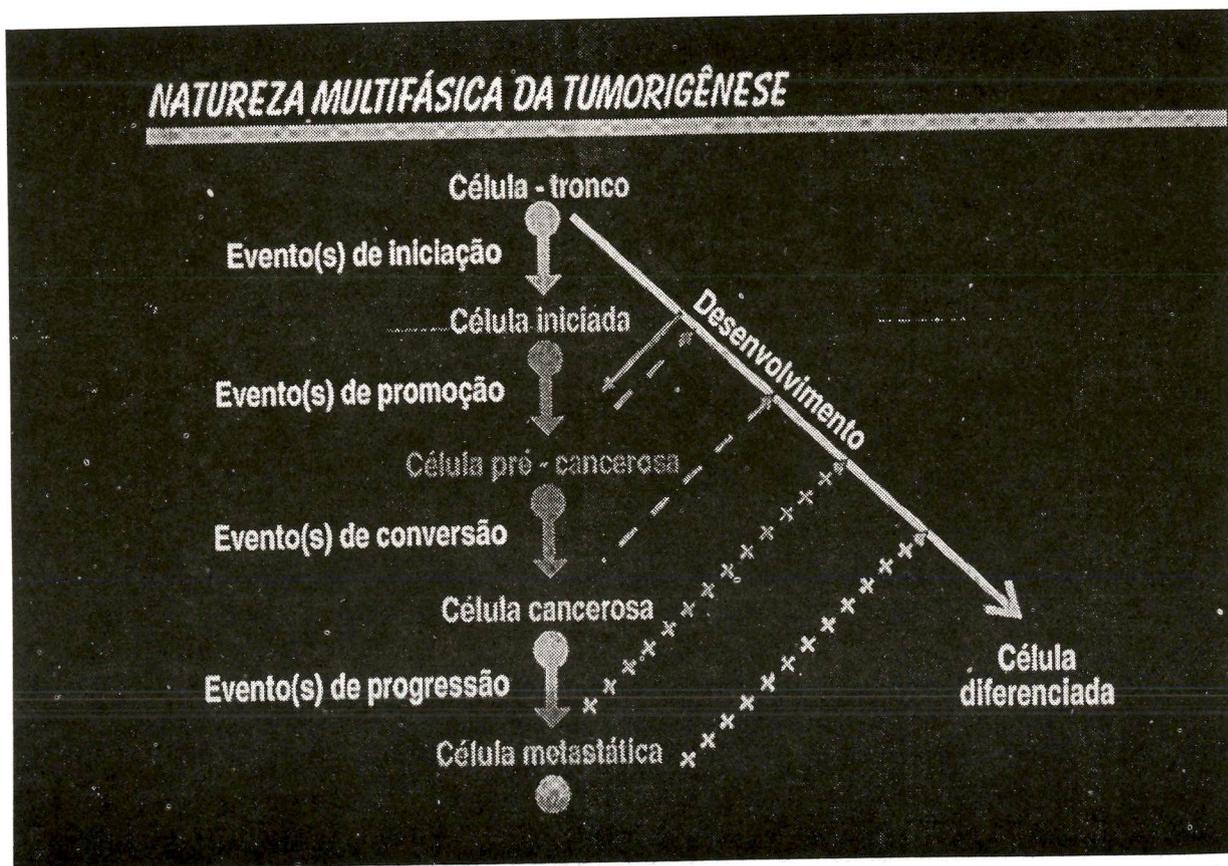


Fig. 4 - Adaptado de Helman, L.J., Thiele, C.J.⁽⁹⁾.

Estudos têm identificado três famílias distintas de genes diretamente relacionados ao câncer: os proto-oncogenes, cuja atividade está relacionada com a divisão e o crescimento celular normal; os genes supressores de tumor, também referidos como antioncogenes, cuja função é controlar a divisão e crescimento celular⁽¹⁰⁻¹²⁾ e os genes indutores de mutação, responsáveis pela manutenção da integridade do genoma e da fidelidade da transferência de informação⁽¹³⁾. O desequilíbrio no controle do crescimento e da proliferação celular está relacionado à ativação de proto-oncogenes em oncogenes, estimulando a divisão e a proliferação celular de forma excessiva ou inapropriada e à perda de função de supressores de tumor, perda esta que impede o controle do crescimento e da proliferação celular. A terceira família de genes, os genes indutores de mutação, não estão diretamente envolvidos no ciclo celular; no entanto, mutações nesses genes levam a uma ineficiência da replicação e reparo do DNA.

Embora os mecanismos de gênese tumoral devam ser similares em adultos e crianças, algumas características teciduais determinam comportamentos biológicos distintos. A maioria dos cânceres, especialmente o dos tecidos sólidos, tem a sua incidência aumentada com o avanço da idade. Alguns estudos sugerem que são necessárias de 4 a 6 mutações para o desenvolvimento de um tumor com capacidade de crescimento indefinido e de produção de metástases^(14, 15). Recentes avanços moleculares têm permitido o entendimento da possível

relação entre carcinogênese e envelhecimento, apesar de ainda permanecer pouco claro se os marcadores genéticos são comuns a todos os tipos de cânceres ou se os marcadores devem ser associados ao avanço da idade nos pacientes com câncer. Os aspectos fundamentais do desenvolvimento do câncer nos idosos não são muito bem conhecidos, os fatores genéticos responsáveis pela iniciação e progressão do câncer e sua conexão com os processos de envelhecimento ainda precisam ser mais bem esclarecidos através dos estudos celulares "in vitro" ou estudos de senescência replicativa⁽¹⁶⁾.

No adulto, onde a massa corpórea já está definida, o crescimento celular respeita os estímulos teciduais específicos; múltiplas agressões levariam ao "stress" proliferativo crônico, gerando a neoplasia. Podemos usar como exemplo a exposição contínua aos raios solares ultravioleta levando ao melanoma (Tabela 3).

Na primeira infância e na puberdade, onde a divisão celular é mais intensa, observamos picos de incidência de algumas neoplasias, sugerindo que o crescimento normal de tecidos embrionários e puberais criam um ambiente propício para a promoção tumoral⁽⁹⁾. Daí a alta incidência de neoplasias dos tecidos hematopoiéticos, linfáticos, osteomusculares, do SNC em crianças e adolescentes (Tabela 4). Os eventos genéticos responsáveis pela iniciação dos tumores infantis, portanto, devem ocorrer durante a vida embrionária, precedendo a diferenciação normal.

Tabela 3 - Diferenças na biologia entre o câncer de crianças e o dos adultos

| | Câncer em crianças (< 21 anos) | Câncer em adultos (≥ 21 anos) |
|------------------------|---|---|
| Etiologia e patogênese | “Câncer de crescimento” Mutações espontâneas | “Câncer da idade” Mutações induzidas por fatores ambientais (60-80%) |
| | Latência curta | Latência longa |
| | Locais de proliferação celular intensa | Locais de stress proliferativo crônico |

Adaptado de Bleyer⁽³²⁾

A latência entre o tumor clinicamente detectável o disseminado tem relação com o comportamento tumoral, o que torna possível o diagnóstico precoce do câncer do adulto por meio de testes de "screening" como o Papanicolaou, pesquisa de sangue oculto nas fezes, autopalpação de mama e mamografia (Tabela 5). Nos adultos, a grande maioria dos tumores tem origem epitelial, e a velocidade

de crescimento, apesar de anormal, é lenta. Em cerca de 80% dos casos, o diagnóstico pode ser feito em tumores localizados ou regionais e 1/3 destes são de apresentação não invasiva. Já na criança, a alta velocidade de replicação celular origina clones agressivos, o que justifica o grande número de casos com tumores avançados ao diagnóstico e com capacidade metastática (Tabela 5).

Tabela 4 - Diferenças na biologia entre o câncer de crianças e o de adultos

| | Câncer em crianças (< 21 anos) | Câncer em adultos (≥ 21 anos) | |
|----------------------|---|--|-----------------------------|
| Localização primária | Tecidos: Hematopoiético Linfático Sistema nervoso Ósseo Muscular Conjuntivo Boca | Órgãos: Mama Pâncreas Rim Pulmão Cólon e reto Estômago Próstata Ovário Bexiga Cérebro Útero Laringe Tiróide Fígado | |
| Histologia | Carcinoma Leucemias/Linfomas Sarcomas Tumores cerebrais Tumores embrionários | $< 3\%$ 48% 17% 20% 7% | 87% 6% 3% 2% 1% |

Adaptado de Bleyer^(1, 32)

Tabela 5 - Diferenças na biologia entre o câncer de crianças e adultos

| | Câncer em crianças (< 21 anos) | Câncer em adultos (≥ 21 anos) |
|------------------------|---|---|
| Estágio do diagnóstico | Disseminado (80%) | Localizado ou regional (80%) |
| Formas não invasivas | Nenhuma | 1/3 de todos os casos: Pele: Carcinoma células escamosas Carcinoma células basais Melanoma não visceral Ca cérvix "in situ" Ca mama "in situ" |
| Regressão espontânea | Rara ($< 0,1\%$ de todos os casos) | Menos rara Carcinoma células renais Melanoma Alguns linfomas |
| Testes de rastreamento | Não disponíveis | Disponível para 60-70% Mamografia, Papanicolaou Sangue oculto nas fezes Colonoscopia, auto-exame |

Adaptado de Bleyer^(1, 32)

Os estudos genéticos do câncer têm permitido uma maior compreensão dos mecanismos de tumorigênese. Estes mecanismos são empregados na prevenção ou no retardo do desenvolvimento de certas neoplasias (como a detecção de alterações genéticas envolvidas na gênese, promoção e progressão do câncer do cólon) e na utilização de achados genéticos que atuam como marcadores biológicos de grande importância prognóstica, como, por exemplo, a presença de amplificação do oncogene N-myc, que indica um prognóstico ruim em neuroblastomas.

Detecção e prevenção (Tabela 6)

Dadas as características biológicas distintas entre as neoplasias da criança e do adulto, torna-se fácil compreender por que a detecção precoce é mais freqüente nestes. Os adultos são portadores de tumores de crescimento lento e localização superficial (tecidos epiteliais), ao passo que as crianças são vítimas de neoplasias de localização mais profunda e crescimento rápido (tecidos mesenquimais)⁽¹⁷⁾.

Mesmo nos países desenvolvidos, o diagnóstico dos tumores da criança é, muitas vezes, feito de forma acidental, em um exame físico de rotina, ou então é percebido pelos pais quando a doença já se encontra em fase mais avançada.

Dentre os sinais e sintomas mais freqüentes do câncer na infância temos: palidez cutâneo-mucosa, adenomegalias, visceromegalias, cefaléia e vômito, massa abdominal, dor óssea ou articular, aumento do volume nas partes moles, febre, emagrecimento, sangramento (petéquias, equimose, hematúria). Mais raramente encontramos hipertensão,

neuroendocrinopatias, dificuldade respiratória, parestesia ou paralisia de membros⁽¹⁸⁾.

Os programas de educação e treinamento são instrumentos importantes na detecção precoce do câncer, tanto no adulto quanto na criança. Quanto a ações de prevenção, elas são eficazes em 60% a 80% dos casos de câncer em adultos; é que os fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento de neoplasia - tabagismo, obesidade, dieta inadequada, antecedentes familiares, exposição ao sol - são diretamente atacados. Esta, entretanto, não é uma possibilidade para a criança; é que o câncer infantil não está associado a fatores de risco.

Tratamento

Nas últimas duas décadas, grandes avanços foram feitos no tratamento das neoplasias pediátricas. O que era uma abordagem pobremente organizada do câncer na infância transformou-se em uma bem organizada subespecialidade, que inclui grande número de pacientes em estudos clínicos controlados. Como resultado, existe uma abordagem sistemática (protocolos padronizados) à maioria das neoplasias infantis, apesar da baixa incidência de alguns tumores em particular.

O aumento da informação sobre o câncer na criança apontou o grande hiato existente entre a prática pediátrica e a clínica de adultos. Não somente protocolos diferentes são utilizados para tratar o mesmo diagnóstico, como também doenças biologicamente semelhantes podem comportar-se distintamente na infância. Como exemplo pode-se lembrar as leucemias linfóides agudas, que têm evolução muito mais favorável nas crianças do que nos adultos.

Tabela 6 - Diferenças na detecção, prevenção e tratamento entre o câncer de crianças e o de adultos

| | Câncer em crianças (< 21 anos) | Câncer em adultos (≥ 21 anos) |
|--------------------------|---|--|
| Detecção precoce | Maioria acidental | Progride com a educação e treinamento |
| Prevenção | Sem efeito para câncer infantil Aumenta o efeito para câncer de adulto | 60-80% previsível Pode ser feita prevenção |
| Tolerância ao tratamento | Mais cirurgia Mais quimioterapia | Mais radioterapia |
| Resposta à terapia | Geralmente responde à quimioterapia | Responde menos à quimioterapia |

Além disso, uma diferença na filosofia de tratamento entre oncologistas pediátricos e de adultos freqüentemente existe. O comportamento da doença e os aspectos psicossociais da criança, do adolescente e da família são muito peculiares, e os oncologistas de adultos podem estar pouco familiarizados para lidar com muitas das questões que envolvem o tratamento do câncer infantil⁽¹⁹⁻²¹⁾. O mesmo ocorreria, certamente, se o oncologista pediatra tratasse de pacientes adultos. Existem evidências de que os pacientes com idade até 21 anos e portadores de moléstias mais freqüentes na adolescência (sarcomas de partes moles, ósseos e linfomas, predominantemente) deveriam ser tratados na área pediátrica/adolescência. No entanto, alguns tipos de leucemias em pacientes acima de 18 anos são melhor manejadas por hematologistas de adultos.

O tratamento do câncer do adulto e da criança representa um grande desafio ao médico generalista, ao especialista e à sociedade.

A cirurgia tem, atualmente, a tendência a ser menos mutilante e menos agressiva, atuando em conjunto com as outras formas de tratamento. Muitas vezes ela é o principal recurso terapêutico, pois os tumores, no adulto, são pouco sensíveis à quimioterapia. Em muitos casos de tumores infantis, entretanto, faz-se necessária a quimioterapia pré-operatória para evitarem-se maiores mutilações. Como exemplo, os sarcomas de partes moles e ósseos devem ser citados.

A radioterapia evoluiu com os modernos aparelhos e técnicas, podendo conseguir doses mais localizadas e com menor efeito colateral a distância. No adulto, a seqüela da radioterapia a longo prazo é de menor amplitude do que nas crianças e adolescentes com tecidos em crescimento.

Sendo a maioria dos tumores do adulto de origem epitelial (carcinomas) e com ciclos celulares mais lentos, as características do tratamento quimioterápico nestes casos são diferentes das do tratamento de tumores pediátricos; são utilizadas combinações de drogas específicas e os intervalos entre os ciclos são habitualmente mais alargados.

A utilização de fatores de crescimento e a infusão de células progenitoras hematopoiéticas abriu espaço para as dosagens mais ele-

vadas, os esquemas quimioterápicos com intensidade de dose maior e a megaterapia (transplante de medula óssea ou de células-tronco periféricas). Estas modalidades, tanto para adultos como para crianças, têm gerado uma grande quantidade de estudos clínicos, que demonstram haver um real benefício para um determinado grupo de pacientes, devendo ser muito bem discutida cada indicação. (Ex.: leucemia mielóide aguda na infância, tumores de mama no adulto.)

A manipulação do sistema endócrino através da hormonioterapia é um procedimento bem estabelecido para o tratamento de algumas neoplasias malignas sensíveis a hormônios. Inicialmente utilizada no câncer de mama, a hormonioterapia foi sendo subsequentemente aplicada a outros tumores que mostravam hormônio-sensibilidade, como os carcinomas de endométrio e de próstata. Na criança este tipo de tratamento praticamente não é utilizado.

A criança tem uma notável tolerância à quimioterapia e uma surpreendente recuperação pós-cirurgia, o que explica, na atual filosofia de terapia multimodal, a preferência a essas duas abordagens terapêuticas. Nos casos em que a radioterapia é indispensável, tenta-se diminuir a dose e o campo irradiado, evitando-se os efeitos colaterais, comuns no passado, como disfunção tireoidiana secundária à irradiação para Doença de Hodgkin ou catarata decorrente da radioterapia de tumores cerebrais⁽²²⁻²⁴⁾. Já os adultos toleram melhor a radioterapia e menos a quimioterapia como modalidade terapêutica.

A quimioterapia (QT) na criança avançou de tal forma que alguns princípios da terapia antineoplásica requerem experiência específica nesta faixa etária, incluindo-se aí os adolescentes, que também são seres em crescimento. Exemplos disso incluem a terapia multimodal, QT combinada, QT adjuvante intensiva, o uso da superfície corpórea ou peso corporal para determinação da dosagem mais adequada ao paciente, QT pré-operatória, melhora das técnicas de administração intravenosa (infusão contínua) e intratecal da QT, princípios de escalonamento e ajuste de dose para cada paciente⁽¹⁷⁾.

As combinações de QT, radioterapia e cirurgia que otimizem o controle do câncer e

diminuam as taxas de complicações são os objetivos de inúmeros estudos atuais, principalmente quanto a de grupos cooperativos.

Esses grupos cooperativos têm papel de destaque na elevação da sobrevida do câncer na criança, porque possibilitam o agrupamento de pacientes com o mesmo tipo de neoplasia e permitem a avaliação da resposta a diversas modalidades terapêuticas, a identificação de fatores prognósticos e o planejamento de novas estratégias para o tratamento e prevenção dos efeitos adversos da terapia⁽¹⁾.

O CCG (Childrens Cancer Group) e o POG (Pediatric Oncology Group) são os principais grupos cooperativos nos EUA. No Brasil através dos comitês da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, vários protocolos cooperativos estão em andamento. O protocolo brasileiro para Leucemias Linfóides Agudas foi o primeiro a ser elaborado, iniciando-se em 1980. Posteriormente iniciaram-se estudos cooperativos para os casos de tumor de Wilms, linfoma não-Hodgkin, osteossarcoma, retinoblastoma, tumores do sistema nervoso central, de células germinativas, histiocitose e outros⁽²⁵⁾.

Mortalidade

Embora o câncer na criança seja distinto, tanto biológica quanto etiologicamente, do câncer do adulto, ambos são invariavelmente fatais se não tratados ou tratados de forma inadequada. A única exceção é o neuroblastoma que apresenta um índice de 1 em 200 casos de involução espontânea^(1, 8).

A despeito do discreto aumento da incidência do câncer na infância, a mortalidade nesta faixa etária apresentou nítida diminuição.

Entre os 25 tipos de câncer retratados por Ries e colaboradores⁽²⁶⁾, o câncer da criança teve o quarto maior declínio nas taxas de mortalidade, precedido pelo câncer do testículo, doença de Hodgkin e câncer de colo do útero⁽⁷⁾ (Figura 2).

Isoladamente, a mortalidade por câncer diminuiu 38% no geral, e mais de 50% nas seguintes patologias: LLA (51%); doença de Hodgkin (68%); LNH (55%) e tumores de partes moles (68%). Essa redução ocorreu em todas as faixas etárias, porém de forma

mais pronunciada em crianças menores de 5 anos^(7, 26) (Figura 3).

A taxa de mortalidade isoladamente não reflete o impacto do câncer na saúde, especialmente entre as crianças com câncer. Por definição, a criança tem mais anos de vida a serem perdidos como resultado da morte pela neoplasia, pois tem o resto da vida produtiva a lucrar; no adulto, entretanto, a idade média ao diagnóstico é de 67 anos, ao término da sua vida produtiva⁽¹⁾.

Relacionando a taxa de mortalidade por câncer com a idade na ocasião do óbito e a expectativa de vida da população, obtemos um índice - anos de vida perdidos devido à neoplasia - medido em pessoas/ano. O índice reverso - pessoas/ano de vida salva - também pode ser calculado, e essa análise mostra que o tratamento eficiente contra o câncer infantil produz a segunda maior taxa de anos/vida salvos, superado apenas pelo câncer de mama^(1, 7).

Uma estimativa de 400.000 pessoas/ano de vida podem ser salvas anualmente, com as taxas atuais de incidência e sobrevida em crianças norte-americanas menores de 15 anos que são diagnosticadas com câncer a cada ano⁽²⁷⁾.

Sobrevida

A taxa de sobrevida, a médio e longo prazo, incluindo-se todos os tipos de câncer na infância, varia de 60%-80%, enquanto que no adulto é de 50-55%. Segundo as tendências atuais de sobrevida, o número de sobreviventes de câncer na infância, projetado para o ano 2000, nos Estados Unidos, é de 180.000 a 200.000, correspondendo a 1 para cada 900 adultos jovens (15 a 45 anos de idade). A menos que a tendência mude, teremos, no ano 2010, uma sobrevida de câncer para cada 250 pessoas entre 15-45 anos⁽²⁷⁾. No protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro para o tratamento de leucemias linfóides agudas na infância, iniciado em 1985 e avaliado recentemente, mostrou-se que 70% das crianças de todos os grupos de risco estão vivas e fora de terapia.

Os estudos por nós conduzido em portadores de osteossarcoma mostram uma sobrevida global livre de doença por 3 anos de 46%, sendo; no entanto, ela é de 60% para

os pacientes com tumores menores (< 12cm de diâmetro) e de 20% para os pacientes com tumores maiores (> 12 cm de diâmetro). Sabemos ainda que esta taxa de sobrevida é para um grupo de pacientes que alcançam os centros especializados multidisciplinares para serem tratados. Estes pacientes na verdade não chegam a ser metade dos 11.000 casos novos previstos de ocorrerem em nosso país anualmente.

O conceito de cura utilizado aplica-se para os pacientes que se mantêm sem evidências de recidiva da doença por um período de 5 anos.

Esse progresso será válido se a qualidade de vida, do ponto de vista físico, psíquico, intelectual, emocional e social justificarem o prolongamento da vida^(6, 28, 29).

Uma das metas no tratamento da neoplasia da infância é aumentar os índices de cura com diminuição dos efeitos indesejáveis a longo prazo, inclusive os efeitos relacionados com a fertilidade e gravidez no futuro⁽³⁰⁾. Nos adultos, essa preocupação não é tão emergente, já que a expectativa de vida é menor e os efeitos tardios são menos pronunciados.

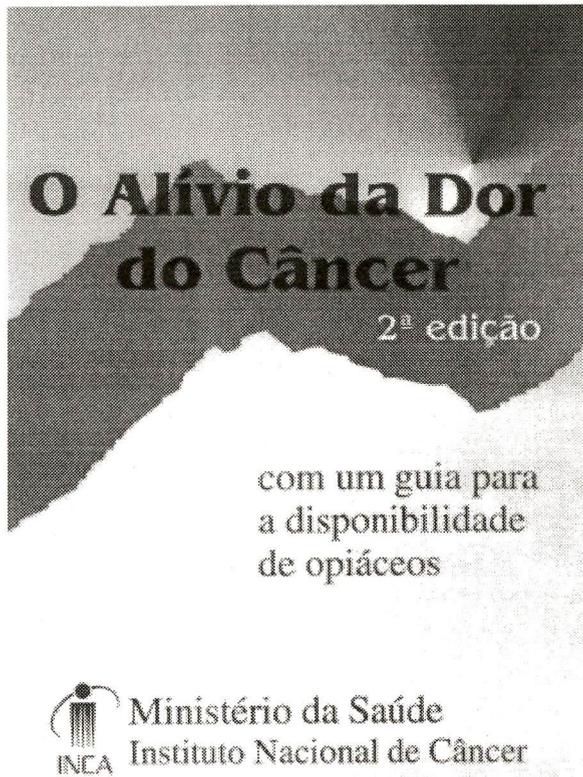
Concluindo, o diagnóstico e tratamento do câncer infantil têm-se mostrado uma das mais promissoras áreas de estudo na Medicina. Tanto do ponto de vista assistencial, já que se trata de uma patologia cada dia mais curável, quanto do ponto de vista genético e celular, pois a gênese do câncer infantil representa um modelo sem paralelo e tem levado a descobertas significativas para o câncer em geral. Sua qualificação como entidade diferente das neoplasias do adulto é de grande importância.

Referências Bibliográficas

1. Bleyer, W.A. - Magnitude of the childhood cancer problem. *Cancer Bull*, 44: 444-450, 1992.
2. Silverberg, E.; Lubera, J.A. - Cancer statistics, 1989. *Ca*, 39: 3-20, 1989.
3. Magrath, I.; Litvak, J. - Cancer in Developing Countries: opportunity and challenge. Review. *J Natl Cancer Inst*, 85: 862-874, 1993.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Câncer no Brasil - Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro, Pro-Onco, 1995, vol. II, 88 p.
5. Organización Panamericana de La Salud. Las condiciones de salud en las Américas. Washington: OPS, 2: 88-89, 1994.
6. Reaman, G.H.; Bonfiglio, J.; Krailo, M. - Cancer in adolescents and young adults. *Cancer*, 71: 3206-3209, 1993.
7. Bleyer, W.A. - What can be learned about childhood cancer from Cancer Statistic Review 1973-1978. *Cancer*, 71: 3229-3236, 1993.
8. Israel, M.A. Pediatric Oncology: Model tumors of unparalleled import. *J Natl Cancer Inst*, 81: 404-407, 1989.
9. Helman, L.J.; Thiele, C.J. - New insights into the causes of cancer. *Pediatr Clin North Am*, 38: 201, 1991.
10. Mc Conkey, E.H. - The genetic basis of cancer. In: Jones and Bartlet Publishers INC. Human geneticity - The molecular evolution, 216-246, 1993.
11. Israel, M.A. - Cancer cell biology. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA. JB. Lippincott, 207-215, 1989.
12. Cutter, R.G.; Semsei, I. - Development, Cancer and Aging: possible common mechanisms of action and regulation. *J Gerontol*, 44: 25-34, 1989.
13. Fishel, R.; Lescol, M.K.; Rao, M.R.S.; Copeland, N.G.; Jenkis, N.A.; Garber, J.; Kane, M.; Kolodmer, R. - The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*, 75: 1027-1038, 1993.
14. Dux, D. - The role of aging in cancer incidence: an epidemiological study. *J Gerontol*, 44: 10-18, 1989.
15. Bodmer, W.F. - Cancer genetics. IN: British Medical Bulletin, v. 50. Genetics of malignant disease. B.A.J. Ponder, Scientific editor, 517-526, 1994.

16. Lee, S.W.; Wei, J.Y. - Molecular interactions of aging and cancer. *Clin Geriatr Med*, 13 (1): 69-77, 1997.
17. Bleyer, W.A. - Principles of cancer chemotherapy in children. *Cancer Bull*, 44: 461-469, 1992.
18. Fletcher, B.D.; Pratt, C.B. - Evaluation of the child with suspicion of a solid malignant tumors. *Clin Ped Am Norte*, 2: 235-259, 1991.
19. Brady, A.M.; Harvey, C. - The practice patterns of adults oncologists care of pediatric oncology patients. *Cancer*, 71: 3237-3240, 1993.
20. Pratt, C.B. - Some aspects of childhood cancer epidemiology. *Pediatr Clin North Am*, 32: 541-556, 1985.
21. Van Eys, J. - Ethical and medical issues in pediatric oncology. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1: 841-848, 1987.
22. Neglia, J.P.; Nesbit, M.E. - Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. *Cancer*, 71: 3386-3391, 1993.
23. Hancock, S.L.; Cox, R.S.; McDougall, I.R. - Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 325: 599-605, 1991.
24. Woo, S.Y.; Eifel P. - Evolution of radiotherapy in pediatric oncology. *Cancer Bull*, 44: 457-460, 1992.
25. Petrilli, A.S.; Gentil, F.C.; Epelman, S.; Lopes, L.F.; Bianchi, A.; Lopes, A.; Figueiredo, M.T.A.; Marques, E.; De Bellis, N.; Consentino, E.; Prospero, D.; Camargo, O.P.; Oliveira, N.R.; Franco, E.; Jaffe, N. - Increased survival, limb preservation and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*, 68(4): 733-37, 1991.
26. Ries, L.A.G.; Hankey, B.F.; Miller, B.A. et al. - *Cancer Statistics Review 1973-1988*, Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1991 NIH publication, no. 91-2789.
27. Bleyer, W.A. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *Ca*, 40: 355-367, 1990.
28. Hays, D.M. Adult survivors of childhood cancer. *Cancer*, 71: 3306-3309, 1993.
29. Ettinger, R.S.; Heiney, S.P. Cancer in adolescents and young adults. *Cancer*, 71: 3276-3279, 1993.
30. Nicholson, H.S.; Byrne, J. Fertility and Pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer*, 71: 3392-3398, 1993.
31. Silverberg, E.; Lubera, J.A. Cancer statistics 1988. *Ca*, 38: 5-22, 1988.
32. Bleyer, W.A. Conferência ministrada durante a 30ª ASCO: Encontro Anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica. Material adaptado com autorização do autor.
33. Parkin, D.M. et al. The International incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*, 42: 511-520, 1988.
34. De Camargo B. Formação de um grupo cooperativo brasileiro para o tratamento de tumor de Wilms. *AMB Rev Assoc Med Bras*, 33: 118-119, 1987.
35. Pro-Onco Nutes. Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro, 1990, 157 p.



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

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

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

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

Para maiores informações:
Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Programas de Controle de Câncer
Av. Venezuela nº 134 BL.A - 9º andar
CEP 20081 Centro - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: 55(021)263-8565 Fax. 55(021)263-8297
e-mail:evinca@omega.incc.br

Carcinoma secundário de mama por tumor metastático de ovário: relato de dois casos

Secondary breast carcinoma from a primary ovarian tumor metastasis

Adrej Kuldelka¹, Claire Vershragen¹, John Kavanagh¹, Ernesto de Paula Guedes Neto², Cristina da Cunha Brodt³, Márcia Denise Dias Dieterich³, Renato de Araújo Spagnoli³, Rosane Ferreira Wink³, Simone Silva Mattiello³

Resumo

Metástases para a mama, a partir de tumores malignos extramamários, são raras, particularmente a partir de carcinoma de ovário. Os autores relatam dois casos de tumor metastático de ovário para mama e revisam a literatura prévia sobre esta entidade clínica pouco usual. Apesar de sua raridade, é importante diferenciar o tumor metastático do tumor primário de mama, uma vez que ambos podem diferenciar-se significativamente quanto ao prognóstico e ao tratamento. De uma maneira geral, o tumor metastático de ovário para a mama é um sinal de que a doença encontra-se disseminada, levando normalmente a uma rápida deterioração do quadro clínico e culminando com a morte do paciente. Tendo em vista que, geralmente, o tumor metastático de mama possui um prognóstico ruim, o tratamento cirúrgico radical muitas vezes é desnecessário; no entanto, o médico deve estar ciente de que a escolha do tratamento ideal pode diferir de um paciente para outro.

Palavras-chave: câncer de ovário; mama; metástases mamárias

Abstract

Metastases to the breast from extramammary neoplasms are rare, particularly from ovarian carcinoma. The authors present two cases of breast metastases due to ovarian adenocarcinoma and review the previous literature of this unusual clinical feature. In spite of its rarity, it is important to distinguish metastatic from primary breast cancer. Both prognosis and treatment are significantly different. Usually metastases to the breast from the ovary signal widespread disease and generally lead to a rapid clinical deterioration and death. Because of its poor prognosis, surgical procedures are usually unnecessary. But we must be aware that ideal treatment can differ from one patient to another.

Key words: Ovarian cancer; breast; breast metastases

Introdução

O câncer de mama é entre as mulheres uma das principais causas de morte por doenças malignas. O câncer primário é muito comum - sua incidência estimada é de uma em cada dez mulheres nos EUA - enquanto a doença de mama secundária à doença metastática extramamária é rara - sua incidência varia de 1,7% a 6,6%⁽³⁾ em uma série de autópsias e de 0,5% a 2,0% em uma série clínica⁽¹⁻³⁾.

Os ovários são sítios usuais de tumores mamários secundários devido a metástases mamárias; no entanto, os tumores mamários secundários a metástases ovarianas são muito raros - na literatura inglesa existem apenas 30 casos relatados⁽⁵⁾. Outros sítios primários extramamários de tumor metastático de mama relatados incluem melanomas e linfomas - os tumores que mais comumente metastatizam para mama; outros, menos comuns, incluem o carcinoma de pulmão, o de ovário, o de estômago e, raramente, o carcinoma nasofaríngeo e outros tumores carcinóides⁽⁷⁾.

O diagnóstico diferencial entre o câncer de mama primário e o secundário é a chave do tratamento ideal para o paciente. Ao se discutir os dois casos seguintes tem-se o objetivo de colocar em evidência essa situação - tumor metastático de ovário para a mama - com a qual o ginecologista-oncologista pode defrontar-se durante a sua vida profissional.

Relato de caso 1

L. E., 67 anos de idade, gesta II, para II, branca, feminino. Em 1986, teve como diagnóstico adenocarcinoma seroso papilar dos ovários, grau 3, em estágio IIIC, segundo a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). A terapia inicial consistiu em cirurgia citoredutora, seguida de nove ciclos de quimioterapia com cisplatina, adriamicina e ciclofosfamida. Em 1987, a paciente foi submetida a uma segunda cirurgia, onde não se encontrou doença residual. Em 1989, ela desenvolveu uma massa na mama, que foi tratada com ressecção segmentar e dissecação axilar. O laudo anatomopatológico confirmou metástase de carcinoma de ovário na mama sem linfonodos comprometidos. Iniciou-se, então, um tratamento quimioterápico com cisplatina e ciclofosfamida por seis ciclos, que foram substituídos por carboplatina e ciclofosfamida por

dois ciclos. Em novembro de 1990 observou-se uma elevação dos níveis plasmáticos do CA 125; utilizou-se, durante um ano, o tamoxifeno (40 mg/dia) e o acetato de leuprolide (3,75 mg/mês, lupron®), havendo, assim, a estabilização dos níveis de CA-125 até fevereiro de 92. Em fevereiro de 92 houve a progressão da doença com metástase para o linfonodo supraclavicular direito e com linfadenomegalia mediastinal detectada por tomografia computadorizada (TC). A partir daí a paciente iniciou um tratamento com paclitaxel (126 mg/m²) durante 12 ciclos de 3/3 semanas. O procedimento foi interrompido em janeiro de 1993 devido à persistente neuropatia. Novamente iniciou-se o tratamento com tamoxifeno até maio de 1994, quando, mais uma vez, a medicação teve de ser interrompida devido à persistente elevação do CA-125 (2100 em 06/08/94), sem, no entanto, evidência de doença. Devido a essa persistente elevação, foi utilizado então o ácido cis-retinóide até 13/07/94, quando os níveis de CA-125 atingiram 4422. Iniciou-se um segundo tratamento hormonal com estradiol e acetato de megestrol, o que reduziu consideravelmente os níveis de CA-125 para 2198 em 21/09/94. Em fevereiro de 95 foi feita uma reindução com seis cursos de carboplatina; em junho do mesmo ano, a paciente apresentou doença metastática para pescoço e partes moles, sendo tratada por radioterapia. Em junho de 95 foi reiniciado o paclitaxel (175 mg/m²) a cada três semanas. Em janeiro de 96, o CA-125 estava em 1576 e a TC mostrou líquido na porção inferior da pleura direita e uma massa paraespinal aumentada, que se estendia do tórax para o rim direito. A paciente encontrava-se em acompanhamento, em uso de inibidor da aromatase (arimidex) na dose de 1 mg por dia, em maio de 1996.

Relato de caso 2

K. J., 50 anos, feminina, branca, gesta II, para II, não apresenta nem história familiar nem fatores de risco relevantes. Com relação à história médica pregressa, a paciente foi submetida, em 1986, à histerectomia e à salpingo-ooforectomia esquerda devido à miomatose uterina; em 1992, ela foi submetida à colecistectomia; em fevereiro de 1995, a uma cirurgia para redução tumoral de adenocarcinoma seroso papilar de ovário grau I, em estágio IIIC, segundo a classificação da FIGO⁽⁶⁾. Não foi possível realizar a ci-

rurgia citoreduzora completa; com isso foi iniciado imediatamente o tratamento quimioterápico: três ciclos de cisplatina (75 mg/m²) e paclitaxel (125 mg/m²). Devido à progressão da doença, a paciente foi submetida a um protocolo experimental de imunoterapia. A doença estabilizou-se com a aplicação de 4 ciclos mensais de vacinas de SIALIL-TN-KLH, com níveis de CA-125 em 129 até dezembro de 1995, quando houve novamente a progressão. Em fevereiro de 1996 observou-se uma massa na mama direita, com 2 x 4 cm² de diâmetro, porém, sem linfonodos palpáveis ao exame clínico. Em 18/03/96, o nível de CA-125 foi de 1503, e a TC mostrou efusão pleural direita e líquido em região pélvica. A massa na mama direita foi diagnosticada como doença metastática ovariana após aspiração com agulha fina. Tendo em vista a progressão da doença e o aumento dos níveis séricos do CA-125 (112 em 15/02/96; 1503 em 18/03/96), a paciente iniciou o 9-nitrocapotissen. A paciente estava em seguimento clínico com doença pleural, na mama direita e na pelve, até maio de 1996.

Discussão

Segundo Duda e colaboradores, Sitzenfrey, em 1907, descreveu o primeiro caso de tumor mamário secundário a carcinoma de ovário⁽¹⁾. Desde então foram relatados 30 casos na literatura inglesa^(1, 3-5, 7, 12). Esse número reduzido de casos reportados pode não ser representativo da real incidência da doença, uma vez que existem poucos estudos baseados em necropsias. Provavelmente, houve mais casos que não foram diagnosticados ou que foram mal diagnosticados^(2, 9).

A mama é um sítio comum de doença primária e o seu tratamento local é a chave para a abordagem do câncer de mama; contudo, na presença de um tumor secundário, a forma de tratamento da massa tumoral possivelmente poderá mudar. Por exemplo, deve-se levar em conta que a maioria dos casos de massa tumoral secundária na mama encontra-se em estágio avançado da doença. Em geral o carcinoma de ovário, quando metastático, compromete órgãos tais como o intestino, o peritônio, o pulmão, o fígado, osso, etc. - como nos dois casos anteriormente relatados - sendo a massa mamária uma exceção.

Já os ovários são sítios usuais de metástases do carcinoma de mama. A incidência do tumor de mama secundário ao carcinoma de ovário varia de 0,5% a 2,0%^(1,4,5). O meio mais provável de disseminação é pela via hemática; a via linfática é outra via possível, especialmente quando há envolvimento da pleura e do sistema de drenagem linfática axilar. Neste último caso, provavelmente, a disseminação ocorre com a drenagem retrógrada da corrente linfática. Pode-se, portanto, considerar que a via mais provável de disseminação metastática do câncer de ovário para mama é a hematológica.

A doença metastática para a mama tem uma manifestação clínica similar à primária. A metástase pode manifestar-se como um nódulo firme, sólido, fixo ou não aos músculos peitorais. O crescimento é rápido e indolor. São raros os episódios de secreção mamilar. A presença de nódulos axilares ou supraclaviculares pode seguir os mesmos padrões observados no câncer primário de mama. Segundo Amichetti e colaboradores, metástases axilares estão presentes em cerca de 14% dos pacientes⁽³⁾. O comprometimento bilateral não é usual, ocorrendo em 8% dos casos.

Na mamografia, os tumores secundários de mama têm os mesmos aspectos radiológicos do tumor primário, podendo apresentar-se como um nódulo sólido com espículas. Pode-se, também, observar microcalcificações, as quais dificultam ainda mais o diagnóstico diferencial radiológico⁽¹⁰⁾.

A história clínica prévia é a chave para que o diagnóstico correto seja feito. Em alguns casos, porém, a lesão mamária pode ser a primeira manifestação de uma doença já disseminada. Nestes casos, o diagnóstico final é imperioso^(8, 11) para conduta médica. Feito o diagnóstico de tumor metastático de ovário na mama, deve-se questionar o tratamento cirúrgico radical, já que não há razão plausível que justifique tal intervenção⁽¹³⁾.

Há um consenso de que o tratamento ideal para o tumor secundário de mama seja a terapia paliativa na forma de quimioterapia ou hormonioterapia, uma vez que a doença tem mau prognóstico^(10, 13). Na maioria dos casos relatados na literatura, mais de 80% destes pacientes morreram no primeiro ano após diagnóstico. Apesar do prognóstico ruim,

uma das pacientes relatadas foi submetida a tratamento cirúrgico - contrariando a idéia de que o tratamento paliativo talvez seja o mais apropriado para esses casos. Quanto ao outro caso relatado, sete anos após o diagnóstico de tumor metastático de mama, a paciente ainda está em acompanhamento.

O tumor secundário de mama não é comum; no entanto, o médico deve estar atento a tais lesões mamárias, pois, apesar de apresentação clínica ser semelhante à doença primária, a conduta terapêutica nem sempre é a mesma. O tratamento conservador parece ser o mais adequado naqueles casos em que a doença apresenta um caráter disseminado, devido ao seu prognóstico ruim; entretanto, o tratamento cirúrgico é uma opção que não deve ser descartada, sendo até mesmo o tratamento de escolha para alguns casos individualizados.

Referências Bibliográficas

1. Duda, R.B.; August, C.Z.; Schink, J.C. - Ovarian carcinoma metastatic to the breast and axillary node. *Surgery*, 110: 552-556, 1991.
2. Abrams, H.L.; Spiro, R.; Goldstein, N. - Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*, 3: 74-85, 1950.
3. Amichetti, M.; Perani, B.; Boi, S. - Metastases to the breast from extramammary malignancies. *Oncology*, 47: 257-260, 1990.
4. Rodier, J.F.; Navarrete, E.; Jancer, J.C.; Auge, B.; Rodier, D. - Metastases mammaire de cancer de l'ovaire. *J Chir (Paris)*, 127: 614, 1990.
5. Yamasaki, H.; Saw, D.; Zdanowitz, J.; Faltz, L. - Ovarian carcinoma metastases to the breast. Case report and review of the literature. *The American Journal Pathology*, 17 (2): 193-197, 1991.
6. Berek, J.; Hacker, N. - Gynecologic Neoplasm - In Haskell (ed). *Cancer Treatment - Third Edition*, W.B. Saunders Company, 1990.
7. Sham, J.S.T.; Choy, D. - Breast metastases from nasopharyngeal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 17: 91-93, 1991.
8. Fishman, A.; Kim, H.S.; Girtanner, R.E.; Kaplan, A.L. - Case report. Solitary breast metastases as first manifestation of ovarian carcinoid tumor. *Gynecologic Oncology*, 54: 222-226, 1994.
9. DiBonito, L.; Luchi, M.; Giavelli, L.; Falconieri, G.; Viehl, P. - Metastatic tumors to the female breast. An autopsy study of 12 cases. *Path Res Pract*, 187: 432-436, 1991.
10. Chaignaud, B.; Hall, T.J.; Powers, C.; Subramony, C.; Scott-Conner, E.H. - Diagnosis and natural history of extramammary tumors metastatic to the breast. *Journal of the American College of Surgeons*, 179: 49-53, 1994.
11. Ron, I.G.; Inbar, M.; Halpern, M.; Chait-chik, S. - Endometrioid carcinoma of the ovary presenting as primary carcinoma of the breast. A case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 71: 81-83, 1991.
12. Kattan, J.; Droz, J.P.; Chakpentiér; Michel, G.; Ltommé, C.; Boutan-Laroze, A.; Prade, M. - Case report. Ovarian dysgerminoma metastatic to the breast, 46: 104-106, 1992.
13. Shetty, M.R. - Letter to the editor. *Journal of the American College of Surgeons*, 180: 381, 1995.

1997

JULHO

Curso de Radiologia da SPR

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

Reunião do Clube Roentgen

09 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 e 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

06 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 e 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

8 th Congress of the World Flaus

01 a 05 de setembro de 1997
Buenos Aires
Tel: 54-1-342-3216

Curso de Radiologia da SPR

03 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**

03 a 06 de setembro
Porto Alegre - RS
Tel: (051)311-2578 / 311-9456

8º Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama

04 a 06 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 e 21 de setembro de 1997
Presidente Prudente - SP
Tel: (011)284-3988

VIII Curso de Atualização em Mastologia*

26 e 27 de setembro de 1997
Sorocaba - SP
Tel: (015)231-5254/ 231-5556/ 231-5557

Simpósio Controvérsias no Tratamento do Câncer de Pulmão

27 de setembro de 1997
São João dos Campos - SP
Informações:
Tel.: (012) 342-6845
Fax: (012) 323-1903
Internet: www.netvale.com.br/cancerwb

6º Congresso Internacional de Informática em Enfermagem

26 a 01 de outubro de 1997
Estocolmo - Suécia
Informações: Srª Anne-Marie Wohlin
Endereço: Ostermalmsgatan 19 - S - 11426 (Estocolmo - Suécia)

OUTUBRO**Curso de Radiologia da SPR**

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

Reunião do Clube de Roentgen

08 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**

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

**XIV CONCAN - Congresso Brasileiro de
Cancerologia**

06 a 08 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

**XV Congresso Brasileiro de
Citopatologia***

23 a 27 de novembro de 1997
Centro de Convenções de Natal / RN
Idéias e Eventos: Tel. (084)219-2923 ou
Fax. (084)219-4210
e-mail: ideias@summer.com.br

DEZEMBRO

Reunião do Clube Roentgen

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

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

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

26 a 29 de abril de 1998
Lucerna, Suíça
Informações: Tel: (+41/31) 389 91 14,
Fax: (+41/31) 389 91 60
e-mail: info@swiscancer.ch
Jeanne Froidevaux Müller

Tel: (+41/22) 809 18 11,
Fax: (+41/22) 809 18 10
e-mail: joye@uicc.ch
Mrs Annicka Joye

AGOSTO

17th International Cancer Congress

22 a 29 de agosto de 1998
Rio de Janeiro - Brasil
Informações: Congrex do Brasil
Av. Presidente Wilson, 164 - 9º andar
Rio de Janeiro - RJ / Brasil
CEP.: 20030-020
Tel: (021)509-4080 274-1122
Fax: (021)509-1492

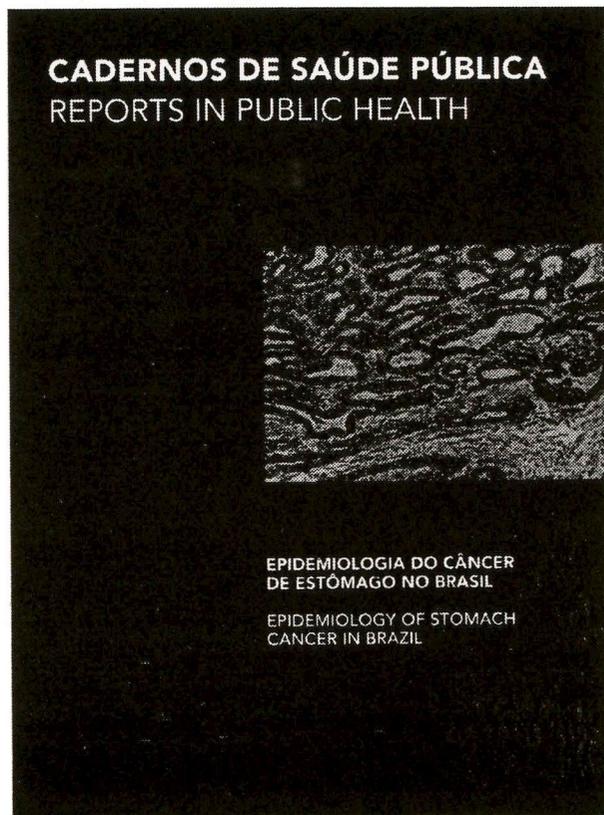
**International Conference on
Environmental and Occupational
Cancer in Developing Countries**

July 30 - August 1, 1998
Informações: JZ Promoções e Assessoria
de Congressos Ltda
Rua Conde de Irajá, 260/2º andar,
Botafogo
Rio de Janeiro - RJ / - Brasil - 22271-020
Tel: (021)286-2846
Fax: (021)537-9134
e-mail: mail@JZ.com.br
Koifman@dccool.cict.fiocruz.br

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

Assinaturas
Subscriptions

Secretaria dos Cadernos de Saúde Pública
Escola Nacional de Saúde Pública
Rua Leopoldo Bulhões 1480 sala 401
21041-201 Rio de Janeiro RJ Brasil
Tel.: (021) 590-3789 ramal 2011
Fax: (021) 208-8194
email: cadernos@ensp.fiocruz.br



212

O *Cadernos de Saúde Pública* lançou um suplemento (Vol. 13, sup. 1, 1997) dedicado à Epidemiologia do Câncer de Estômago no Brasil.

Como se pode ler no Editorial, este suplemento apresenta uma revisão dos fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de estômago, tanto do ponto de vista epidemiológico como do toxicológico; uma atualização abrangente sobre o papel do *Helicobacter pylori* no desenvolvimento do câncer de estômago; uma avaliação da confiabilidade da codificação do conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro, bem como da avaliação do câncer de estômago como causa básica de morte no Município do Rio de Janeiro; e análises descritivas de dados brasileiros sobre a distribuição de exames histopatológicos de pacientes hospitalares com câncer de estômago em São Paulo e no Rio de Janeiro, durante as últimas décadas. Outras contribuições incluídas neste suplemento abordam as vantagens e desvantagens da implantação de programas de rastreamento do câncer de estômago no Brasil, o perfil da doença em diferentes contingentes de imigrantes em São Paulo e uma avaliação dos motivos possivelmente relacionados à persistência das taxas de incidência elevadas do câncer gástrico no Brasil e na América Latina.

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"/> 15/01 | <input type="checkbox"/> 15/02 | <input type="checkbox"/> 15/03 | <input type="checkbox"/> 15/04 | <input type="checkbox"/> 15/05 | <input type="checkbox"/> 15/06 |
| | <input type="checkbox"/> 15/07 | <input type="checkbox"/> 15/08 | <input type="checkbox"/> 15/09 | <input type="checkbox"/> 15/10 | <input type="checkbox"/> 15/11 | <input type="checkbox"/> 15/12 |
| | <input type="checkbox"/> 15/13 | <input type="checkbox"/> 15/14 | <input type="checkbox"/> 15/15 | <input type="checkbox"/> 15/16 | <input type="checkbox"/> 15/17 | <input type="checkbox"/> 15/18 |
| | <input type="checkbox"/> 15/19 | <input type="checkbox"/> 15/20 | <input type="checkbox"/> 15/21 | <input type="checkbox"/> 15/22 | <input type="checkbox"/> 15/23 | <input type="checkbox"/> 15/24 |
| | <input type="checkbox"/> 15/25 | <input type="checkbox"/> 15/26 | <input type="checkbox"/> 15/27 | <input type="checkbox"/> 15/28 | <input type="checkbox"/> 15/29 | <input type="checkbox"/> 15/30 |
| | <input type="checkbox"/> 15/31 | <input type="checkbox"/> 15/32 | | | | |



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 ASSESSORIA 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

Predictive factors for response to cytotoxic treatment in advanced breast cancer. A review

Johanna Sjöström and Carl Blomqvist

For as long as cytotoxic treatment has been used in cancer the question has been asked: Why do some patients respond to therapy and others do not? The identification and better understanding of factors predicting response to chemotherapy might also help toward understanding the basic mechanisms behind response to cytotoxic agents in malignant disease. It would also assist the clinician in selecting the right candidates for chemotherapy and spare the others from unnecessary toxicity.

In vitro, breast cancer cell lines most likely to respond to chemotherapy are those with a short doubling time and no estrogen receptor (1). In vivo, the outcome is much more complicated and depends on several known and unknown host, tumour and biological factors which may also interact with one and other. Since 1970's many studies have been performed in an effort to discover which factors might predict response to chemotherapy in breast cancer. Despite continuous work, for several decades there is a paucity of convincing data on this issue. This article concentrates on factors predicting response to cytotoxic treatment in advanced breast cancer and, partly, also in the neoadjuvant setting, which we think closely resembles the metastatic setting.

Endocrine treatment of advanced breast cancer

Mitchell Dowsett

Endocrine treatment is the preferred first-line therapy for advanced breast cancer because of its good tolerability. There are several groups of agents which differ in their mode of action but almost all in some way reduce stimulation by oestrogen. Over recent years, there has been a substantial increase in the number of medical agents in clinical trial. New antioestrogens with reduced or no agonist activity, and potent, more specific, aromatase inhibitors are now reaching the clinic. In most cases, the clinical effectiveness of these agents remains to be fully established and their optimal therapeutic application is yet to be determined.

Rationale for the use of bisphosphonates in breast cancer

John A. Kanis

The variability of different breast cancers in the susceptibility to metastatic bone disease is poorly understood. Factors that determine the viability of metastatic cells are also poorly understood, but may depend in part upon gene expression of PTHrP and the vitamin D receptor. In contrast, much more is known of the manner in which metastatic breast disease affects bone remodelling to induce osteolytic bone disease. Mechanisms include a generalized increase in activation frequency at sites close to metastatic tissue, an imbalance between the amount of bone formed and that resorbed within resorption cavities, and uncoupling of bone formation from bone resorption. The greatest morbidity from metastatic bone disease arises from osteolytic disease and gives rise to hypercalcaemia, bone pain and fractures. Since osteolysis is primarily mediated by the activation of osteoclasts, there has been a great deal of interest in the use of agents which primarily affect bone metabolism to alter the natural history of metastatic bone disease. Non-steroidal anti-inflammatory agents and cytotoxic agents are capable of inducing responses in bone, but are limited by their toxicity when effective doses are utilized. The use of calcitonin in the long-term suppression of osteolysis has also been disappointing. The bisphosphonates are, however, capable of inducing sustained decreases in osteoclast activity and numbers in patients with osteolytic bone disease. There are now several studies which have examined the effects of the bisphosphonates on skeletal morbidity in breast cancer. Both clodronate and pamidronate decrease the incidence of hypercalcaemia, bone pain and pathological fractures, but do not significantly alter mortality. Given, however, the unchanging survival in patients with metastatic bone disease, significant improvements in the quality of remaining life is an important therapeutic effect.

Proper sequence of endocrine therapies in advanced breast cancer

Carsten Rose

Tamoxifen (TAM) is widely used as therapy in early cancer and first-line endocrine therapy in metastatic disease. Despite this therapy, many patients relapse and an important question is: What is the preferred sequence of endocrine therapies in metastatic breast cancer (MBC). While treatment with oophorectomy, aminoglutethimide or progestins have been a logical choice after failure to Tamoxifen recent research has extended the options for endocrine therapy of MBC. New selective aromatase inhibitors (AI) are now in clinical use. The first commercially available of these inhibitors is LENTARON®. The active ingredient of LENTARON® is a steroidal compound 4-OH-androstenedione: Formestane. It is presented as a depot formulation and applied as an i.m. injection of 250 mg every second week. Previous findings from phase II trials have indicated similar activity as other endocrine treatment modalities. Clinical investigations in properly conducted phase III trials have revealed that the efficacy of LENTARON® matches the results which can be obtained with TAM and Megace® in trials of first and second-line endocrine therapy. Fifty-four and 51% of MBC patients, respectively, did benefit from therapy with LENTARON® in these phase III trials by achieving objective responses or stable disease. Moreover, similar overall survival was seen. The systemic tolerability of LENTARON® is comparable to that of TAM, and LENTARON® seems less systemically toxic than Megace®. Local side effects occurred in approximately 7% of the patients giving rise mainly to pain or inflammation at the injection site. In elderly patients, LENTARON® therapy assures compliance and no interference with other oral medications has been observed. In conclusion, since the endocrine treatment modalities are comparable in terms of efficacy the optimal sequence of these treatments is based upon differences in tolerability. Patients previously treated with Tamoxifen and with a high probability of a further endocrine response could preferably be treated with a selective AI like LENTARON® as second-line endocrine therapy followed by a progestin upon progression in responders.

15/05 - J Natl Cancer Inst, 88: 1659-1664, 1996

Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update

216

R.M. Clark, T. Whelan, M. Levine, R. Roberts, A. Willan, P. McCulloch, M. Lipa, R.H. Wilkinson, L.J. Mahoney*

For the Ontario Clinical Oncology Group

Background: Breast-conservation surgery is now commonly used to treat breast cancer. Postoperative breast irradiation reduces cancer recurrence in the breast. There is still controversy concerning the necessity of irradiation of the breast in all patients. **Purpose:** We present an update of results from a randomized clinical trial designed to examine the efficacy of breast irradiation following conservation surgery in the treatment of women with axillary lymph node-negative breast cancer. The patients were enrolled from April 1984 through February 1989. Initial results were published in 1992 after a median follow-up time of 43 months. It was reported that recurrence of cancer in the breast occurred in 5.5% of the patients who received breast irradiation compared with 25.7% of those who did not. No difference in survival was detected between the two treatment groups. Now that the median patient follow-up has reached 7.6 years, the trial end points have been re-examined and an attempt has again been made to identify a group of patients at low risk for recurrence of cancer in the breast. **Methods:** Eight hundred thirty-seven patients with node-negative breast cancer were randomly assigned to receive either radiation therapy (n = 416) or no radiation therapy (n = 421) following lumpectomy and axillary lymph node dissection. The cumulative local recurrence rate as a first event, distant recurrence (i.e., occurrence of metastasis) rate, and overall mortality rate for the treatment groups were described by the Kaplan-Meier method and compared with the use of the logrank test. The Cox proportional hazards model was used to adjust the observed treatment effect for the influence of various prognostic factors (patient age, tumor size, estrogen receptor level, and tumor histology) at study entry on the outcomes of local breast recurrence, distant recurrence, and overall mortality. All *P* values resulted from the use of two-tailed statistical tests. **Results:** One hundred forty-eight (35%) of the nonirradiated patients and 47 (11%) of the irradiated patients developed recurrent cancer in the breast relative risk for patients in the former versus the latter group = 4.0; 95% confidence interval = 2.83-5.65; *P* < 0.0001). Ninety-nine (24%) of the patients in the former group have died compared with 87 (21%) in the latter group. Age (< 50 years), tumor size (> 2 cm), and tumor nuclear grade (poor) continued to be important predictors for local breast relapse. On the basis of these factors, we were unable to identify a subgroup of patients with a very low risk for local breast cancer recurrence. Tumor nuclear grade, as previously reported, and tumor size were important predictors for mortality. **Conclusions:** Breast irradiation was shown to reduce cancer recurrence in the breast, but there was no statistically significant reduction in mortality. A subgroup of patients with a very low risk for local breast recurrence who might not require radiation therapy was not identified.

Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer

Douglass C. Tormey, Robert Gray, Hendre C. Falkson*
For the Eastern Cooperative Oncology Group

Background: Data from a pilot study published in 1984 suggested that tamoxifen administration (as adjuvant hormonal therapy) for more than 5 years after initial breast cancer surgery might have therapeutic benefit. **Purpose:** A randomized trial was performed to assess the efficacy of maintaining tamoxifen therapy beyond 5 years in women with axillary lymph node-positive breast cancer who had been treated with surgery followed by 1 year of chemotherapy and 5 years of tamoxifen. **Methods:** One hundred ninety-four women (87 postmenopausal and 107 premenopausal) enrolled in two concurrent Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant trials (E4181 for postmenopausal patients and E5181 for premenopausal patients) were randomly assigned to continued tamoxifen therapy or observation. Data for 193 women (87 postmenopausal and 106 premenopausal) were available for analysis. Median follow-up is 5.6 years since the randomization at 5 years, with the longest follow-up being 8.0 years. The major analyses measured events from the time of randomization until relapse or death; these included time-to-relapse analyses, with new opposite-breast cancers counted as treatment failures, and survival analyses. Time-to-relapse comparisons and survival comparisons for women in the two treatment groups were made by use of the Kaplan-Meier method and the logrank test. Reported *P* values are two-sided. **Results:** Five years after the randomization, no statistically significant differences were noted in either time to relapse or survival between women continuing to receive tamoxifen and those on observation. Eighty-five percent of the women receiving tamoxifen were disease free at this time compared with 73% of those on observation ($P=0.10$); survival was 86% for those continuing to receive tamoxifen and 89% for those on observation ($P=0.52$). Differences in the time to relapse and survival between premenopausal and postmenopausal women assigned to the two treatment groups were also not statistically significant (time to relapse: $P=0.38$ and $P=0.16$ for premenopausal and postmenopausal patients, respectively; survival: $P=0.18$ and $P=0.72$ for premenopausal and postmenopausal patients, respectively). There was an indication that women with estrogen receptor-positive tumors may experience a longer time to relapse with continued tamoxifen therapy ($P=0.014$); however, the survival difference for this subgroup was not statistically significant ($P=0.81$). The toxicity patterns in the two treatment groups were similar. **Conclusions and Implications:** Our results suggest that further evaluation of adjuvant tamoxifen therapy beyond 5 years in women with axillary lymph node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer who have also been treated with adjuvant chemotherapy would be appropriate.

15/07 - Am J Clin Oncol, 19(6): 569-573, 1996

Factors influencing the distribution of metastases and survival in metastatic breast carcinoma

Ibrahim Barista, M.D., Esmen Baltali, M.D., Ibrahim H. Güllü, M.D., Nilüfer Güler, M.D., Ismail Çelik, M.D. Osman Saraçbasi, Ph.D., Gülten Tekuzman, M.D., Ayse Kars, M.D. Yavuz Özisik, M.D., Sevket Ruacan, M.D., I. Late Atahan, M.D., and Dinçer Firat, M.D.

A total of 370 patients with metastatic breast carcinoma who had been followed at Hacettepe Oncology Department between 1980 and 1991 were retrospectively analyzed for the factors influencing the distribution of metastases and survival. Median age was 47 years. Radical or modified radical mastectomies were performed in 199 (53.8%). Infiltrative ductal carcinoma was the most common pathologic subtype (69.4%). In 191 patients who were evaluated for estrogen receptor (ER) status, 101 (52.9%) were positive and 90 (47.1%) were negative. The distribution of first metastases did not differ between the soft tissue, bone, and visceral sites. The second, third, and fourth metastases were more common in visceral sites ($p < 0.05$). ER and menopausal status did not affect distribution. Mortality rate was significantly lower in the group having the first metastasis to the bone ($p < 0.05$). Of interest, first metastases were predominantly found in visceral sites in patients having radical or modified radical mastectomies ($p < 0.05$). Response to therapy, presence of initial metastases, axillary status, and age were the important factors influencing the overall survival in univariate analysis, whereas response to therapy, ER status, age, and presence of initial metastases were the important factors according to the multivariate analysis.

Surgical therapy of primary cutaneous melanoma

Patrick J. Geraghty, M.D., Timothy M. Johnson, M.D., Vernon K. Sondak, M.D. and Alfred E. Chang, M.D.

From the Department of Surgery (P.J.G., V.K.S., A.E.C.) and Department of Dermatology (T.M.J.), University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan

This review focuses on the surgical treatment of primary cutaneous melanoma. Interpretation of biopsy results and a rational approach to preoperative screening methods for metastases are examined. The marked changes in operative approach to melanoma over the past century are reviewed, with emphasis on the impact of prospective, randomized trials upon the width of surgical margins for melanoma. General principles of current surgical technique are discussed, with attention given to modifications of technique dictated by unique anatomic tumor sites.

Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination

Marianne Berwick, Colin B. Begg, Judith A. Fine, George C. Roush, Raymond L. Barnhill*

Background: Although some evidence indicates that early detection protects against the development of lethal melanoma, no randomized clinical trials have been conducted to measure the efficacy of early detection (or screening) in preventing death from this disease. Since melanoma incidence in the United States is relatively rare, a randomized clinical trial to test the efficacy of screening would be extremely expensive. *Purpose:* As an alternative to a randomized clinical trial, we conducted a population-based, case-control study to investigate whether early detection through skin self-examination (SSE) is associated with a decreased risk of lethal melanoma (includes the presence of advanced disease with distant metastases in addition to death from melanoma). *Methods:* SSE (conducting a careful, deliberate, and purposeful examination of the skin) was assessed in all subjects by use of a structured questionnaire and personal interviews. The major exposure variable, SSE, was defined following focus-group interviews with melanoma patients and healthy control subjects. The final study population consisted of 1199 Caucasian residents of the state of Connecticut enrolled from January 15, 1987, through May 15, 1989; 650 individuals were newly diagnosed with cutaneous melanoma, and the remaining 549 individuals were age- and sex-frequency matched control subjects from the general population. During the study interviews, nevi on the arms and backs of subjects were counted. In 5 years of follow-up (through March 1994), 110 lethal cases of melanoma were identified. The study design allowed separate estimation of the impact of SSE on reduced melanoma incidence (primary prevention) and survival among incident cases (secondary prevention). Odds ratios (ORs) were used to measure the associations between SSE and melanoma and between SSE and lethal melanoma. *Results:* SSE, practiced by only 15% of all subjects, was associated with a reduced risk of melanoma incidence (adjusted OR = 0.66; 95% confidence interval [CI] = 0.44-0.99; comparing case patients with control subjects). The data indicated further that SSE may reduce the risk of advanced disease among melanoma patients (unadjusted risk ratio = 0.58; 95% CI = 0.31-1.11); however, longer follow-up is required to confirm this latter estimate. If both estimates are correct, they suggest, in combination, that SSE may reduce mortality from melanoma by 63% (adjusted OR = 0.37; 95% CI = 0.16-0.84; comparing lethal cases with general population controls). *Conclusions and Implications:* SSE may provide a useful and inexpensive screening method to reduce the incidence of melanoma. SSE may also reduce the development of advanced disease. The results of this study need to be replicated before strategies to increase the practice of SSE are further developed and promoted.

The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas

M.P. Jenkins, J.C. Alvaranga and J.M. Thomas

Soft Tissue Sarcoma Unit, The Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London SW3 6JJ, U.K.

Over a 5-year period, all retroperitoneal soft tissue sarcomas (119) referred to the Royal Marsden Hospital, London, U.K., were recorded prospectively on a database and managed with a consistent treatment policy. On multivariate analysis, the significant factors responsible for determining prognosis were grade and completeness of excision. Despite improvements in surgical clearance rates (nearly 50% completely excised in this series), the prognosis was poor with 2- and 5-year survival rates of 53 and 20%, respectively. Further improvements in survival rates will depend on better adjuvant treatment.

15/11 - *Gynecologic Oncology*, 63: 234-237, 1996

The relationship between postoperative decline of serum CA 125 levels and size of residual disease after initial surgery in patients with advanced ovarian cancer: A CTF study

Angiolo Gadducci*, Fabio Landoni+, Tiziano Maggino#, Enrico Sartori§, Paolo Zola#, and Antonio Fanucchi*

*Department of Gynecology and Obstetrics, University of Pisa, Pisa, Italy+; Department of Gynecology and Obstetrics, III Branch of the University of Milano (Monza), Milano, Italy; #Department of Gynecology and Obstetrics, University of Padova, Padova, Italy; §Department of Gynecology and Obstetrics, University of Brescia, Brescia, Italy; and #Department of Gynecology and Obstetrics, University of Torino, Torino, Italy

This retrospective study assessed 46 patients with advanced ovarian cancer who had elevated preoperative serum CA 125 (> 35 U/ml) and who had another serum CA 125 assay 6-9 days after surgery. Preoperative CA 125 levels were similar in patients with residual disease below 20 mm and in those with larger residuum. The postoperative decline of serum CA 125 was significantly higher in patients with small residual disease at any preoperative serum CA 125 value. By taking 60% as the cutoff of CA 125 decline, the diagnostic accuracy of this parameter in discriminating between patients with residual disease below or above 20 mm improved progressively when we considered patients with increasing preoperative antigen values. However, even in the subset of patients with preoperative serum CA 125 above 400 U/ml, 2 of the 20 patients with less than 20 mm residual disease had a percentage reduction of antigen levels lower than 60%, whereas 5 of the 10 patients with larger than 20 mm residuum had a CA 125 decline higher than 60%. Therefore, we believe that the perioperative changes of CA 125 levels have a limited clinical relevance in the management of patients with ovarian cancer.

Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study

Ian J. Jacobs, Steven Skates, Ann Prys Davies, Robert P Woolas, Arjun Jeyerajah, Pru Weidemann, Karen Sibley, David H. Oram

Objective - To determine the risk of invasive epithelial ovarian cancer and fallopian tube cancer associated with a raised concentration of the tumour marker CA 125 in asymptomatic postmenopausal women.

Design - Serum CA 125 concentration was measured annually in study participants for one to four years. Participants with a concentration ≥ 30 U/ml were recalled for abdominal ultrasonography. Follow up was by annual postal questionnaire.

Setting - General practice, occupational health departments, ovarian cancer screening unit in a teaching hospital.

Subjects - 22,000 volunteers, all postmenopausal women ≥ 45 years of age; recruited between 1 June 1986 and 1 May 1990.

Intervention - Surgical investigation if the ultrasound examination was abnormal.

Main outcome measures - Cumulative and relative risk of developing an index cancer (invasive epithelial cancer of the ovary or fallopian tube) after a specified CA 125 result.

Results - 49 index cancers developed in the study population during a mean follow up of 6.76 years. The overall cumulative risk of developing an index cancer was 0.0022 for the entire study population and was lower for women with a serum CA 125 concentration < 30 U/ml (cumulative risk 0.0012) but was appreciably increased for women with a concentration ≥ 30 U/ml (0.030) and > 100 U/ml (0.149). Compared with the entire study population the relative risk of developing an index cancer within one year and five years was increased 35.9-fold (95% confidence interval 18.3 to 70.4) and 14.3-fold (8.5 to 24.3) respectively after a serum CA 125 concentration ≥ 30 U/ml and 204.8-fold (79.0 to 530.7) and 74.5-fold (31.1 to 178.3) respectively after a concentration ≥ 100 U/ml.

Conclusion - CA 125 is a powerful index of risk of ovarian and fallopian tube cancer in asymptomatic postmenopausal women.

Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer

Ian Jacobs, M.A., M.D., MRCOG
CRC Human Cancer Genetics Research Group, University of Cambridge and Department of Gynaecological Oncology, The Royal London Hospital, London, United Kingdom

The correlation between 5-year survival rates for ovarian cancer and stage at diagnosis has long suggested that early detection by screening may improve the prognosis for the disease. This hypothesis has not yet been tested in a randomized controlled study and all evidence concerning the efficacy of potential screening tests is indirect. The role of ultrasonography and other imaging techniques such as Doppler color flow in screening for ovarian cancer is considered in other contributions to this publication. This paper will focus briefly on the role of genetic markers in the selection of a target population for screening and discuss the role of tumor markers used alone or as part of a multimodal approach to screen for ovarian cancer.

Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer

Harvey A. Risch, M.D., Ph.D.

Department of Epidemiology and Public Health, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut 06510

Estrogen replacement therapy (ERT), in common use among menopausal women, has been inconsistently related to risk of ovarian cancer. Part of the inconsistency may be due to differences in risk according to tumor histology. We therefore compared, within histologic groups, 367 cases of invasive epithelial ovarian cancer to 564 population controls on history of ERT practices. In multivariate logistic regression analyses adjusted for age, parity, oral-contraceptive usage, and other factors, the relative odds of nonmucinous ovarian cancer increased by 5.1% for each year of ERT use [i.e., adjusted odds ratio, 1.051; 95% confidence interval (CI), 1.01 - 1.09, as multiplicative factor for each year of use]. In particular, compared to never use, women who employed ERT for a total of 5 years or longer had a relative odds of 2.03 (95% CI, 1.04-3.97) of having a serous carcinoma and 2.81 (95% CI, 1.15-6.89) of having an endometrioid carcinoma. Mucinous tumors were not associated with use. ERT usage may contribute to the development of nonmucinous types of ovarian cancer, and additional histology-specific analysis of this association in other studies is warranted.

15/15 - *British Medical Journal*, 306: 1030-1034, 1993

Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography

Ian Jacobs, Ann Prys Davies, Jane Bridges, Isabel Stabile, Toby Fay, Adrian Lower, J.G. Grudzinskas, David Oram

221

Objective - To assess the performance of the sequential combination of serum CA 125 measurement and ultrasonography in screening for ovarian cancer.

Design - The serum CA 125 concentration of each subject was determined and those with a concentration ≥ 30 U/ml were recalled for abdominal ultrasonography. If ultrasonography gave abnormal results surgical investigation was arranged. Volunteers were followed up by annual postal questionnaire.

Setting - General practice, occupational health departments, ovarian cancer screening clinic.

Subjects - 22,000 women volunteers who were postmenopausal and aged over 45 years.

Main outcome measures - Apparent sensitivity, specificity, positive predictive value, years of cancer detected.

Results - 41 women had a positive screening result and were investigated surgically. 11 had ovarian cancer (true positive result) and 30 had other disorders or no abnormality (false positive result). Of the 21,959 volunteers with a negative screening result, eight subsequently presented clinically with ovarian cancer (false negative result) and 21,951 had not developed ovarian cancer during follow up (apparent true negative result). The screening protocol achieved a specificity of 99.9%, a positive predictive value of 26.8%, and an apparent sensitivity of 78.6% and 57.9% at one-year and two-year follow up respectively. The estimated number of years of cancer detected by the prevalence screen was 1.4 years.

Conclusions - This screening protocol is highly specific for ovarian cancer and can detect a substantial proportion of cases at a preclinical stage. Further investigation is required to determine the effect of the screening protocol on the ratio of early to late stage disease detected and on mortality from ovarian cancer.

Treatment results of nasopharyngeal cancer. A nationwide survey from Finland

Mikael Kajanti, Martti Flander, Reidar Grennan, Tenho Hietanen, Maija Romppanen, Marita Turunen, Ritva Valavaara and Heikki Joensuu

The nationwide experience of treating nasopharyngeal cancer in Finland during the period 1980-1989 was reviewed. Of the 107 patients included in the present analysis, 13 were treated palliatively only, and three had metastatic disease at their first clinical presentation, whereas the rest (n = 91) were treated with radical radiotherapy, of whom, 8 patients received adjuvant chemotherapy after radiotherapy. The 5-year actuarial survival rates of these 91 patients was 52%, and by the UICC stage they were classified as follows: stage I 75% (n = 12), stage II 60% (n = 5), stage III 59% (n = 34), and stage IV 38% (n = 40). According to the Cox's stepwise proportional hazard model the most important factors influencing favourable survival were the total dose of radiotherapy expressed in terms of Biologically Effective Dose (BED) with a time factor, a small size of the primary tumour and a high performance status according to the WHO scale, whereas the most important factors influencing the local control analysis were the total dose of radiotherapy (expressed in BED) and the cervical lymph node status.

15/17 - Medical and Pediatric Oncology, 27: 515-520, 1996

Evaluation of patients with advanced neuroblastoma surviving more than 5 years after initiation of an intensive Japanese protocol: a report from the study group of Japan for treatment of advanced neuroblastoma

Makoto Iwafuchi, M.D., Jiro Utsumi, M.D., Yoshiaki Tsuchida, M.D., Michio Kaneko, M.D., Shiro Matsuyama, M.D., Naomi Ohnuma, M.D., Nobuyuki Taguchi, M.D., Hideo Mugishima, M.D., Jotaro Yokoyama, M.D., Shingi Sasaki, M.D., Akira Yoshioka, M.D., Noboru Nagahara, M.D., Masahiro Fukuzawa, M.D. and Sachiyo Suita, M.D.

In January 1985, a single protocol consisting of cyclophosphamide, vincristine, tetrahydropyranil adriamycin, and cis-platinum for the treatment of advanced neuroblastoma was begun nationwide in Japan and was found to improve clinical results significantly in terms of 2- or 3-year survival rate.

Between January 1985 and December 1988, 113 eligible patients (7 infants younger than 12 months of age with stage IVA disease and 106 patients aged 12 months or older with stage III or IV disease) were enrolled and followed up for 5 years or more after initiation of treatment, as of March 1994. In this study, the usefulness of the protocol for the treatment of advanced neuroblastoma was evaluated with survival rates in relation to age, tumor site, stage, and N-myc amplification for patients surviving more than 5 years after initiation of the protocol. Fifty of the 113 patients were alive 5 years or more after initiation of the treatment, 39 without any episodes of disease recurrence. Fourteen (70%) of 20 patients with stage III, 6 (50%) of 12 with stage IVB, and 24 (30%) of 81 with stage IVA disease were alive and disease-free 5 years after initiation of the protocol. Twenty (56%) of 36 patients without N-myc amplification were alive at 5 years after initiation of the protocol. Only one patient who was alive without evidence of the disease at 5 years had recurrence afterward.

Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilm's tumor

J. Bruce Beckwith, M.D., Craig E. Zuppan, M.D., Nancy G. Browning, M.S., Jami Moksness, B.S. and Norman E. Breslow, PhD

The clinical behavior and outcome for any neoplasm are determined originally by its aggressiveness. As adjuvant therapy becomes increasingly effective for that neoplasm, responsiveness to therapy assumes a larger role in determining outcome. Wilms' tumor (WT) provides instructive examples of the dissociation of aggressiveness from responsiveness. The presence of gigantic nuclei with multipolar mitotic figures (anaplasia) appears to be a marker of resistance to therapy, but not of increased aggressiveness. For this reason, anaplasia in a stage I WT and anaplasia confined to discrete foci within the primary tumor have no adverse prognostic significance following surgical resection. The prognostic significance of anaplasia is apparently limited to those patients in whom anaplastic cells remain following attempted surgical resection.

WT with predominantly epithelial differentiation usually have a low degree of aggressiveness. In this study, 81.3% of WT with this pattern were stage I. This feature accounts for the high cure rate associated with this pattern prior to the advent of effective adjuvant therapy. However, epithelial predominant WT that present with advanced stage disease may be quite resistant to therapy, with relapse and death rates higher than for more aggressive WT patterns. In contrast, the diffuse blastemal pattern is associated with marked aggressiveness, but with high survival rates suggesting it is usually responsive to current therapy. These features illustrate the independence of aggressiveness and responsiveness in determining outcome for some patients with cancer. Grading systems must be reevaluated with each significant change in therapy. In order to formulate rational therapy, it is important to determine whether prognostic markers are associated with aggressiveness or responsiveness.

15/19 - *The New England Journal of Medicine*, 331(15): 996-1004, 1994

223

Management of cancer of the prostate

William J. Catalona, M.D.

Prostate cancer is the second leading cause of death from cancer among men; 25 percent of men with prostate cancer die of the disease¹. Moreover, many patients who do not die of prostate cancer require treatment to ameliorate symptoms such as pain, bleeding, and urinary obstruction. Thus, prostate cancer is also a major cause of suffering and of health care expenditures.

The high rate of mortality from prostate cancer may be due to late detection. In recent studies, screening for prostate cancer has combined the measurement of serum prostate-specific antigen (PSA) - the most accurate single test for the detection of prostate cancer - with the more traditional approach of digital rectal examination. As compared with other diagnostic approaches, these two procedures, in conjunction with ultrasound-guided biopsy of the prostate, increase the overall rate of cancer detection by 70 percent, double the detection rate for organ-confined cancers, and avoid detection of most medically unimportant cancers (only 7 percent of detected cancers are microfocal and low in grade)²⁻⁴. The National Cancer Institute has initiated a large trial to determine whether screening for prostate cancer with serum PSA measurements and digital rectal examination will reduce morbidity and mortality, but this study will take several years to complete.

The American Cancer Society and the American Urological Association recommend that men who are 50 years of age or older undergo annual measurement of serum PSA and rectal examination for early detection of prostate cancer and that men at high risk for prostate cancer, such as blacks and those with a strong family history, undergo annual screening starting at the of 40 years. Although there is uncertainty about the natural history of the cancers detected by screening, the available evidence suggests that most are clinically important⁴. Because treatment in the early stages of cancer is less costly than treatment in advanced stages, early detection with the use of these two procedures may be cost effective^{5,6}.

A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors

C. Bokemeyer¹, O. Köhrmann², J. Tischler³, L. Weißbach⁴, U. Räh⁵, A. Haupt¹, P. Schöffski⁶, A. Harstrick⁷ & H.-J. Schmoll⁸

¹Department of Internal Medicine, University of Tübingen, Tübingen; ²Department of Urology, Städtisches Klinikum Mannheim, Mannheim; ³Department of Hematology/Oncology, Klinikum Minden, Minden; ⁴Department of Urology, Krankenhaus Am Urban, Berlin; ⁵Department of Hematology/Oncology, University of Heidelberg; ⁶Department of Hematology/Oncology, Hannover University Medical School, Hannover; ⁷Department of Oncology, West-German Cancer Center, Essen; ⁸Department of Hematology/Oncology, University of Halle, Halle, Germany

Background: Cisplatin-based combination chemotherapy will cure 70% to 80% of patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumors but is associated with the possibility of severe neuro-, oto- and nephro-toxicities. Carboplatin, a cisplatin analogue, is an active drug in testicular cancer with a more favourable spectrum of side effects. In a randomized trial, the German Testicular Cancer Study Group compared a combination regimen of carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) to standard cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) chemotherapy for patients with 'minimal'- and 'moderate-disease' non-seminomatous germ cell tumors, according to the Indiana University classification.

Patients and methods: PEB was given for three cycles at standard doses (given days 1-5), and the CEB regimen consisted of carboplatin (target AUC of 5 mg/ml x min) on day 1, etoposide 120 mg/m² on days 1 to 3 and bleomycin 30 mg on days 1, 8 and 15. Four cycles of CEB were given, with the omission of bleomycin in the fourth cycle. Thus, the cumulative doses of etoposide and bleomycin applied in the two treatment arms were comparable. Fifty-four patients were entered on the trial, 29 were treated with PEB and 25 with CEB chemotherapy. Patients were stratified according to disease extent (minimal *versus* moderate) and the degree of tumor marker elevation. Thirty-two patients (59%) belonged to the group with minimal disease and low markers.

Results: No significant difference in response to chemotherapy was seen between the two arms, with CR rates of 81% for the PEB arm and 76% for CEB treatment. However, more patients treated with CEB (32% *versus* 13%) have relapsed after therapy, and 4 patients (16%) have died of disease progression after CEB in contrast to 1 (3%) after PEB therapy. The first interim analysis of negative events (relapse, vital tumor at secondary resection, death from the disease and therapy-associated death) showed a significantly higher rate after CEB than after PEB therapy, and the trial was terminated early. After a median follow-up of 33 months for all patients, the calculation of negative events is still significantly in favour of PEB-treated patients, particularly since three late relapses > 2 years have been observed in the CEB arm ($P = 0.03$).

Conclusion: This randomized trial demonstrates that even with the use of adequate doses of etoposide and full-dose bleomycin, carboplatin cannot altogether replace cisplatin in patients with testicular cancer. Treatment with the PEB regimen remains the standard approach in patients with 'good-risk' non-seminomatous germ cell tumors.

Deborah S. Smith, PhD, William J. Catalona, M.D., Jonathan D. Herschman, M.D.

Objective - To determine for the first 4 years of serial prostate-specific antigen (PSA) - based screening trends in compliance, prevalence of abnormal screening test results, cancer detection rates, and stage and grade of cancers detected.

Design - A community-based study of serial screening for prostate cancer with serum PSA measurements.

Setting - University medical center.

Subjects - A total of 10,248 male volunteers at least 50 years old who were screened at 6-month intervals for a minimum of 48 months.

Main Outcome Measures - The proportion of men who returned for serial screening, the proportion with elevated PSA levels, the proportion with newly elevated PSA levels, prostate cancer detection rates, and the distribution of tumor stages and grades at diagnosis.

Results - At 48 months, 79% of volunteers returned for screening. During this interval there was a decrease in the proportion of volunteers with serum PSA levels higher than 4.0 ng/mL (from 10% to 6%-7%), in cancer detection rates (from 3% to < 1%), and in the proportion with clinically advanced cancer (from 6% to 2%). In men who underwent surgery, the proportion with high-grade cancer decreased (from 11% to 6%), and the proportion with pathologically advanced cancer was proportionately reduced but not significantly reduced (from 33% to 27%).

Conclusions - With serial PSA-based screening, the proportion of men with abnormal test results decreased, and the prostate cancer detection rate decreased to near the reported population-based incidence rate. There was also a shift to detection of cancers at an earlier clinical stage and detection of lower-grade cancers. If PSA screening is ultimately shown to be beneficial, then appropriate cost-benefit analyses will be required to determine how the shifts in cancer detection rate and cancer stage will affect the economics of serial PSA-based screening.

Flutamide withdrawal and concomitant initiation of aminoglutethimide in patients with hormone refractory prostate cancer

Total androgen deprivation is by many clinicians considered to be the optimal therapeutic regimen for hormone sensitive prostate cancer (1-2). Complete androgen blockade is usually accomplished with either orchiectomy or an LHRH agonist such as leuprolide, that inhibits testicular androgen production, together with an antiandrogen such as flutamide. Flutamide is a pure antiandrogenic compound that prevents the androgen receptor from binding testosterone and dihydrotestosterone (DHT) without exhibiting hormonal activity of its own (3, 4).

Once disease ceases to respond to initial hormonal therapy, it is classified as hormone-refractory. Therapeutic intervention in this patient population is primarily palliative, with no therapy demonstrating a clear survival benefit. The withdrawal of flutamide is a documented maneuver having activity in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) (29-33% response rates) (5, 6). In vitro data suggest that a mutant androgen receptor may be responsible for this withdrawal phenomenon (7-12). The hormone sensitive prostate cancer cell line LNCaP express a mutant androgen receptor which recognizes flutamide, as well as androgenic steroids, estradiol, progesterone, and DHT, as agonists (9-11). An identical androgen receptor mutation has been isolated from patients with HRPC (7, 8, 12).

Aminoglutethimide partially inhibits the synthesis of the steroids testosterone, DHT, progesterone, and estradiol by inhibiting the activity of the enzyme aromatase as well as the conversion of cholesterol to 20 α -hydroxycholesterol, the first reaction of steroidogenesis from cholesterol (13). We hypothesized that if patients with HRPC express a mutant receptor similar to that found in the LNCaP cell line then the addition of aminoglutethimide would potentially enhance the flutamide withdrawal phenomenon. This report analyzes the effect of aminoglutethimide administration on the flutamide withdrawal in a small population of patients with HRPC who progressed after initial treatment with combined androgen blockade, suramin, and hydrocortisone.

Utilidad de la radioterapia en los linfomas no-Hodgkin

M. de las Heras, J. Salinas, J. Fernández

La radioterapia es un tratamiento muy útil en los linfomas no-Hodgkin, aunque debido a la heterogeneidad de estas neoplasias, a los diferentes comportamientos en la clínica, y a las terapéuticas disponibles en la actualidad, sus indicaciones no están bien establecidas. La interacción de la quimioterapia y radioterapia, los dos tratamientos más utilizados en estas enfermedades, necesita una mayor coordinación como ocurre en la enfermedad de Hodgkin.

Lymphoma classification - The gap between biology and clinical management is closing

By Wolfgang Hiddemann, Dan L. Longo, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Fernando Cabanillas, Franco Cavalli, Lee M. Nadler, Vincent T. De Vita, T. Andrew Lister, and James O. Armitage

New Insights into the pathogenesis of lymphoid malignancies have been gained by novel techniques such as genetic, molecular, and immunologic methods and have not only broadened our knowledge about the origin and development of malignant lymphomas, but also have substantial clinical implications. Hence, distinct disorders can be defined more precisely and therapeutic strategies may be directed more specifically to well-defined lymphoma entities. The closing gap between a better understanding of lymphoma biology and its translation into the clinical management of lymphoid malignancies requires an appropriate adaptation of histopathologic classification and clinical grouping and stimulates the reflection and reassessment of previously developed and newly proposed classification systems.

Over the past 40 years, the challenge of adaptation to new knowledge and novel techniques has reappeared several times and has prompted reconsideration of the classification and clinical grouping of malignant lymphomas from time to time. The process of reconsideration has regularly followed a sequence of steps which comprise the proposal of a new classification, its evaluation and testing, its acceptance and broad application or rejection, respectively, and finally its revision and modification as new information is gained (Fig. 1).

Two years ago, a new histopathologic classification for neoplasms of the lymphoid lineage was proposed by the International Lymphoma Study Group¹. It emerged from the joint efforts of an international group of pathologists who tried to adapt the categorization of malignant lymphomas to the present status of knowledge and techniques. The first step of a new classification system was, therefore, signaled by the appearance of the "Revised European American Lymphoma" schema which has now entered the subsequent stages of evaluation and testing². At the second anniversary of its publication in *Blood*, it seems appropriate to consider the general concept of the "Revised European American Lymphoma" classification, its potential clinical application and perspective, as well as its differences from preceding groupings.

Splenectomy for non-Hodgkin's lymphoma

Jeffrey Brodsky, M.D., Antoine Abcar, B.S., and Michael Styler, M.D.

Splenomegaly is a common occurrence in the course of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), sometimes leading to development of bulk symptoms or cytopenias. Splenomegaly may also be the primary manifestation of NHL. We reviewed our experience with diagnostic and therapeutic splenectomy for NHL over the past 3 years. In July of 1991, a prospective database had been established to evaluate elective splenectomy for hematologic disease; of 58 patients, 12 had NHL. Splenectomy was performed for diagnostic purposes, correction of cytopenias, and relief of bulk symptoms. Most patients had more than one indication for splenectomy. Operative hemorrhage requiring transfusion was seen only in patients with massive splenomegaly (> 1,500 g). Median postoperative hospital stay was 4 days. There was no operative mortality or major morbidity. Minor morbidity was seen in 17% of patients. A favorable hematologic response was seen in 80% of cytopenias at the 3-month postoperative interval. Splenectomy is safe and effective in appropriately selected patients with NHL.

Mycosis fungoides and Sézary syndrome

By Eleni Diamandidou, Philip R. Cohen, and Razelle Kurzrock

Mycosis fungoides (MF) is an uncommon, indolent T-cell lymphoma first described by Alibert¹ in the early 1800s. It primarily involves the skin at early stages of the disease, with plaques being the typical feature. After a variable period of time, it may progress with development of cutaneous tumors and spread to visceral sites and lymph nodes (LNs)². Sézary syndrome (SS) is an erythrodermic variant of MF (MF) associated with the presence of circulating tumor cells in the peripheral blood.

Although MF/SS are often called cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs) they should be differentiated from other non-Hodgkin's lymphomas that involve the skin such as peripheral T-cell lymphomas and adult T-cell leukemia/lymphomas. The diagnosis of MF rests on the clinical presentation as well as the histopathologic findings of an epidermotropic lymphoma with light microscopy showing a dermal infiltrate of lymphocytes with hyperconvoluted cerebriform nuclei and Pautrier's microabscesses. The malignant cells usually have a mature CD4⁺ T-helper cell phenotype. Because of the heterogeneity of both clinical and pathologic patterns, the diagnosis of MF is often difficult to make.

A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group

By Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Harald Stein, Peter M. Banks, John K.C. Chan, Michael L. Cleary, Georges Delsol, Christine De Wolf-Peeters, Brunangelo Falini, Kevin C. Gatter, Thomas M. Grogan, Peter G. Isaacson, Daniel M. Knowles, David Y. Mason, Hans-Konrad Muller-Hermelink, Stefano A. Pileri, Miguel A. Piris, Elisabeth Ralfkiaer, and Roger A. Warnke

The histologic categorization of lymphoma has been a source of frustration for many years for both clinicians and pathologists. In the last 10 years, much new information has become available about the lymphomas, resulting in recognition of new entities and refinement of previously recognized disease categories, raising the question of whether it is time for a new lymphoma classification. In this paper we report the result of an international review of lymphomas, which we hope may clarify some of the confusion surrounding this topic.

This review was conducted at a meeting of 19 hematopathologists with particular interest and experience in lymphomas (the International Lymphoma Study Group) in Berlin, Germany, in April 1993. At previous meetings in Europe and the United States, we had come to believe that, despite the variety of classification schemes used, many hematopathologists appeared to agree on a rather large number of distinct lymphoma entities that they recognize and diagnose in daily practice. We believed that we could provide a useful service to both pathologists and clinicians struggling with the classification of lymphomas by attempting to arrive at a consensus regarding the categories of lymphoid neoplasia that can be reliably recognized at present.

What emerged from this meeting was, first, that each of us had independently evolved ways of viewing these diseases that were essentially identical. Surprisingly, there was little divergence between European and US participants. Second, it was evident that, while many of these lymphoma entities are recognized in the Kiel Classification¹⁻⁶, the Lukes-Collins Classification⁷, and the Working Formulation⁸, they often go by different names in different publications and may have variable criteria for diagnosis⁹. Furthermore, we found that many of us had doubts about both the practical feasibility and the scientific validity of distinguishing certain subtypes in these systems. We also found that while some lymphoma categories are easy to recognize, others are disturbingly prone to subjective variability. This feature of lymphoma diagnosis has not been emphasized in previous schemes for classification, which imply that all categories are equally easy for the pathologist to recognize.

Ideally lymphomas, like most other tumors, should be classified according to their presumed normal counterpart, to the extent possible. This should provide the best information about disease biology, natural history, and response to treatment. However, despite extensive study, the definition of lymphoid compartments in humans and movement of cells between these compartments still contains many uncertainties. Furthermore, there are difficulties in defining the full extent of the neoplastic clone in individual cases of lymphoma, and some well-defined lymphoma types lack obvious normal counterparts. Consequently, although differentiation schemes provide useful conceptual frameworks for understanding lymphomas and suggest important new lines of research, our current understanding of both the immune system and the lymphomas appears to be inadequate to support a biologically "correct" lymphoma classification. Thus, a classification strictly based on a theoretical relationship of tumors to normal stages of differentiation is both unrealistic and unnecessary for the practical categorization of human lymphomas.

Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma

Glenn W. Jones, BSc, M.D., FRCPC, Richard T. Hoppe, M.D., and Eli Glatstein, M.D.

This article reviews total skin electron radiation (TSE) as a treatment for mycosis fungoides and the Sézary syndrome (MF). Previous summaries have provided only reviews of radiation techniques^{12,32}, or qualitative descriptions of but a portion of published clinical data¹⁴. The goals of this article are (1) to critically describe the technique, (2) to provide better estimates of the effectiveness of TSE, and (3) to suggest some research questions.

Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia

Richard Gorlick, M.D., Erdem Goker, M.D., Tanya Trippett, M.D., Mark Waltham, Ph.D., Debabrata Banerjee, Ph.D., and Joseph R. Bertino, M.D.

Methotrexate, a folic acid antagonist, is used extensively not only for the treatment of cancer but also for the treatment of rheumatoid arthritis, and autoimmune disease and for the prevention of graft-versus-host disease after transplantation. The drug is also used as abortifacient^{1, 2}. Other folate antagonists are used to treat bacterial infection (trimethoprim), malaria (pyrimethamine), and *Pneumocystis carinii* infection (trimetrexate with leucovorin)^{3, 4}. As with other drugs used to treat infectious diseases or cancers, the development of resistance limits the effectiveness of these folate antagonists. An understanding of the mechanisms of resistance to this class of drugs is important for their optimal use, as well as for the development of new drugs.

The recent application of new and sensitive molecular biologic techniques has made it possible to study the genetic alterations underlying the phenotypic.....associated. with aquired resistance to methotrexate in tumor tissue. Methotrexate is an important component of the treatment of acute lymphocytic leukemia, which can be cured in about 70 percent of children^{5, 6}. The mechanisms of acquired resistance to the drug have been studied in patients with relapses of acute lymphocytic leukemia. In contrast, methotrexate is ineffective in the treatment of acute myelocytic leukemia, and mechanisms of intrinsic resistance to the drug have been examined in patients with this type of leukemia. Here, we review the current understanding of resistance to methotrexate in patients with leukemia. The drug's mechanisms of action and its therapeutic use are reviewed in detail elsewhere^{7, 9}.

Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia

By Sadahiro Tamiya, Masao Matsuoka, Ken-ichiro Etoh, Toshiki Watanabe, Shimeru Kamihira, Kazunari Yamaguchi, and Kiyoshi Takatsuki

Adult T-cell leukemia (ATL), an aggressive neoplasm of mature helper T cells, is etiologically linked with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I). After infection, HTLV-I randomly integrates its provirus into chromosomal DNA. Since ATL is the clonal proliferation of HTLV-I-infected T lymphocytes, molecular methods facilitate the detection of clonal integration of HTLV-I provirus in ATL cells. Using Southern blot analyses and long polymerase chain reaction (PCR) we examined HTLV-I provirus in 72 cases of ATL, of various clinical subtypes. Southern blot analyses revealed that ATL cells in 18 cases had only one long terminal repeat (LTR). Long PCR with LTR primers showed bands shorter than for the complete virus (7.7 kb) or no bands in ATL cells with defective virus. Thus, defective virus was evidence in 40 of 72 cases (56%). Two types of defective virus were identified: the first type (type 1) defective virus retained both LTRs and lacked internal sequences, which were mainly the 5' region of provirus, such as *gag* and *pol*. Type 1 defective virus was found in 43% of all defective viruses. The second form (type 2) of defective virus had only one LTR, and 5'-LTR was preferentially deleted. This type of defective virus was more frequently detected in cases of acute and lymphoma-type ATL (21/54 cases) than in the chronic type (1/18 cases). The high frequency of this defective virus in the aggressive form of ATL suggests that it may be caused by the genetic instability of HTLV-I provirus, and cells with this defective virus are selected because they escape from immune surveillance systems.

A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a southwest oncology group study

By James K. Weick, Kenneth J. Kopecky, Frederick R. Appelbaum, David R. Head, Laura L. Kingsbury, Stanley P. Balcerzak, John N. Bickers, H.E. Hynes, Jeanna L. Welborn, Sheryl R. Simon, and Michael Grever

Interest in high-dose cytarabine (HDAC) for both induction and postremission therapy for acute myeloid leukemia (AML) prompted the Southwest Oncology Group (SWOG) to initiate a randomized trial comparing HDAC with standard-dose cytarabine (SDAC) for remission induction of previously untreated AML and to compare high-dose treatment versus conventional doses for consolidation therapy. Patients less than 65 years of age with de novo or secondary AML were randomized for induction between SDAC 200 mg/m²/d for 7 days by continuous infusion or HDAC at 2 g/m² intravenously every 12 hours for 12 doses; both groups received daunorubicin (DNR) at 45 mg/m²/d intravenously for 3 days. Complete responders to SDAC were randomized to receive either two additional courses of SDAC plus DNR or one course of HDAC plus DNR. Complete responders to HDAC were nonrandomly assigned to receive one additional course of HDAC plus DNR. Of patients randomized between SDAC (n = 493) and HDAC (n = 172) induction, 361 achieved complete remission (CR). The CR rate was slightly poorer with HDAC: 55% versus 58% with SDAC for patients aged less than 50, and 45% (HDAC) versus 53% (SDAC) for patients aged 50 to 64 (age-adjusted one-tailed $P = 0.96$). With a median follow-up time of 51 months, survival was not significantly better with HDAC ($P = 0.41$); the estimated survival rate at 4 years was 32% (HDAC) versus 22% (SDAC) for those aged less than 50, and 13% (HDAC) versus 11% (SDAC) for those aged 50 to 64. However, relapse-free survival was somewhat better following HDAC induction ($P = 0.049$): 33% (HDAC) versus 21% (SDAC) at 4 years for those aged less than 50, and 21% (HDAC) versus 9% (SDAC) for those aged 50 to 64. Induction with HDAC was associated with a significantly increased risk of fatal ($P = 0.0033$) and neurologic ($P < 0.0001$) toxicity. Among patients who achieved CR with SDAC, survival and disease-free survival (DFS) following consolidation randomization were not significantly better with HDAC compared with SDAC ($P = 0.77$ and 0.46 , respectively). Patients who received both HDAC induction and consolidation had the best postremission outcomes; however, the proportion of CR patients who did not go on to protocol consolidation therapy was more than twice as high after HDAC induction compared with SDAC. Induction therapy with HDAC plus DNR was associated with greater toxicity than SDAC plus DNR, but with no improvement in CR rate or survival. Following CR induction with SDAC, consolidation with HDAC increased toxicity but not survival or DFS. In a nonrandomized comparison, patients who received both HDAC induction and consolidation had superior survival and DFS compared with those who received SDAC induction with either SDAC or HDAC consolidation.

A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia

By E. Wattel, A. Guerci, B. Hecquet, T. Economopoulos, A. Copplestone, B. Mahé, M.E. Couteaux, L. Resegotti, V. Voglova, C. Foussard, B. Pegourié, J.L. Michaux, E. Deconinck, A.M. Stoppa, G. Mufti, D. Oscier, P. Fenaux
Groupe Français des Myélodysplasies and European CMML Group

We performed a randomized study of hydroxyurea (HY) versus VP16 in advanced chronic myelomonocytic leukemia (CMML) patients with CMML (according to French-American-British group criteria) and either documented visceral involvement (excluding liver and spleen infiltration) or at least 2 of the following: (1) neutrophils $> 16 \times 10^9/l$ (2) Hemoglobin < 10 g/dL (3) platelets $< 100 \times 10^9/L$ (4) marrow blasts $> 5\%$ (5) spleen > 5 cm below costal margin were eligible for this trial. Initial dosage was 1 g/d for HY and 150 mg/week for VP16, orally (doubled in case of visceral involvement). Doses were scheduled to be escalated up to HY 4 g/d and VP16 600 mg/week in the absence of response, and finally adjusted to maintain white blood cells (WBCs) between 5 and $10 \times 10^9/L$. Crossing over was scheduled only in case of life threatening visceral involvement or major progression. The major endpoint of the study was survival. The study was closed on first interim analysis that showed a superiority of HY over VP16, after inclusion of 105 pts (HY arm: 53, VP16 arm: 52). Results of the second interim analysis, performed 7 months later, are presented here. Median age was 71 (range 38 to 91), median WBC count $20.10^9/L$ (range 10 to 187). Thirteen pts had visceral involvement (3 serous effusions, 8 cutaneous infiltrations, 1 kidney, 1 bone infiltrations). Initial characteristics were similar in the HY and VP16 groups. Median follow up was 11 months in both groups (range 1 to 43⁺). Response to treatment was seen in 60% of the pts in the HY group, versus 36%, respectively, in the VP16 group ($P = 0.02$). Time to response was significantly shorter in the HY group (2.1 v 3.5 months, in the VP16 group, $P = 0.003$) and response duration was significantly longer in the HY group (median 24 v 9 months, in the VP16 group, $P = 0.0004$). The response rate of patients with visceral involvement was 3 out of 7 in the VP16 arm versus 5 out of 6 in the HY group. Three of the 10 pts crossed over from HY to VP16 responded as compared to 6 pts of the 11 pts crossed over from VP16 to HY. HY yielded better response on leukocytosis ($P = 0.002$). The effect on splenomegaly platelets, on hemoglobin level and transfusion requirement was similar in the 2 treatment groups. A significantly higher incidence of alopecia was noted in the VP16 arm (20% v 3%, $P = 0.03$). Fourteen (27%) and 20 (38%) patients in the HY and the VP16 group respectively, progressed to acute myeloid leukemia (difference NS). Twenty-five (53%) and 44 (83%) patients in the HY and the VP16 group, respectively, had died ($P = 0.002$). Median actuarial survival was 20 months in the HY arm, versus 9 months in the VP16 arm ($P < 10^{-4}$). Main factors associated with poor survival were allocation to the VP16 arm, "unfavorable" karyotype (ie, monosomy 7 or complex abnormalities) and anemia. In the HY group, unfavorable karyotype ($P = 0.006$), and low hemoglobin level ($P = 0.004$) were significantly associated with low response rates. Prognostic factors for poor survival in the HY group were also unfavorable karyotype ($P = 0.001$), and low hemoglobin level ($P < 10^{-4}$). In conclusion, we found that HY gave higher response rates and better survival than VP16 in advanced CMML. However, even with HY responses were only partial and survival was generally poor. This stresses the need for new agents in the treatment of CMML, that will have to be compared with HY in future randomized studies.

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

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

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia
Pro-Onco/INCA/MS
Av. Venezuela 134, bl. A, 9^o andar
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Os textos devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas (laudas) datilografadas, em uma só face, em máquina com tipografia *standard*, com 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 1/2 com duas cópias impressas.

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

Página de rosto

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

Resumos

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

Texto propriamente dito

O texto dos trabalhos deverá ser dividido nos principais subtítulos: *Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão*. As subdivisões dessas seções deverão estar bem claras, preferencialmente pelo uso

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

Tabelas

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



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

