

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



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

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

Ex. 3

42  
nº 2

# Revista Brasileira de Cancerologia

Órgão Oficial do Instituto Nacional de Câncer



**FAF**  
Fundação Ary Frauzino  
Para Pesquisa  
e Controle do Câncer

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

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

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



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

**Instituto Nacional de Câncer**

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

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

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

# Revista Brasileira de Cancerologia



Abr/Mai/Jun - 1996

Volume 42 - nº 2

Ex.3

**Direção Geral**  
Marcos Moraes

**Editor Chefe**  
Luiz Eduardo Atalécio

**Editores Associados**  
Pedro Luiz Fernandes  
Jorge Wanderley

## 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. Vitoria (RS)  
Eduardo Faerstein (RJ)  
Ernani Saltz (RJ)  
Eugenio Del Vigna Filho (BH)  
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 (BH)  
Joel Francisco Gonçalves (RJ)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Luis Souhami (Canadá)  
Luiz 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 Lavour (RJ)  
Mario A. Eisenberg (USA)  
Mario Brock (Alemanha)  
Marise Souto Rebelo (RJ)  
Matti Aapro (Itália)  
Milton Rabinowits (RJ)  
Nestor Piva (SE)  
Nils Gunnar Skare (PR)  
Oswaldo Giannotti Filho (SP)  
Paulo Eduardo R. dos Santos Novaes (SP)  
Regina Moreira Ferreira (RJ)  
Renato Luiz Amaral (RS)  
Ricardo Pasquini (PR)  
Ricardo Renzo Brentani (SP)  
Sergio Edgar Allan (RJ)

Sergio Luiz Farias (SP)  
Silvia Regina Brandalise (SP)  
Stella Aguinaga (USA)  
Vivian Rumjanek (RJ)

## Revisor

Carlos André Oighenstein (RJ)

## Secretárias

Maria de Fátima Correia Góes  
Pilar Schlaepfer Prado

Filiada a  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



77

## Projeto Gráfico

Imagemaker Programação Visual

## Produção

 **CIDADE - Editora Científica Ltda.**

Rua México, 90 - 2º andar  
Tels.: 240-4728, 262-4764  
Telefax: 262-5462  
CEP 20031-141 - Rio de Janeiro - RJ

## Impressão e Acabamento

 **editora gráfica serrana ltda.**

Rua General Rondon, 1500  
Tels.: (0242) 42-0055



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

Endereço editorial:

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

**Informações sobre o direito de cópia** (copyright). É condição, para efeitos da publicação, que os manuscritos enviados a esta revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia sejam transferidos à revista, desde que aceite para publicação. Os direitos de cópia (copyright) incluem os direitos exclusivos, para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida, 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



---

**Editorial**

Cuidados Paliativos, Uma Imperiosa Necessidade Brasileira  
*Marcos F. Moraes*

81

**Conversando com o leitor**

RBC - Novos Rumos  
*Luiz Eduardo Atalécio, Pedro Luiz Fernandes*

83

**Cartas ao leitor**

*Maria Inez Pordeus Gadelha*

85

---

**Prevenção do carcinoma do colo uterino em uma Unidade Sanitária da UFPel**

*Simone de Menezes Karam, Bernardo Lessa Horta, Cristina Rovére Ghelling*

87

79

---

**Fisiopatologia e tratamento da leucemia mielóide crônica: novos conceitos e perspectivas**

*Bernardo Garicochea, Pedro Enrique Dorlhiac-Llacer*

93

---

**Câncer de mama: epidemiologia e grupos de risco**

*Emilia Rebelo Lopes, Maria Souto Rebelo, Andreia Ribeiro Abib, Evaldo de Abreu*

105

---

**Fibrossarcoma de mama - Relato de caso**

*Álvaro Lopes Vereno Filho, Antônio Chambô Filho, Eduardo Frizzera Scárdua, Ronney A. Guimarães, Carmem L. S. Mattedi, Mara Rejane Barroso Barcelos*

117

---

**Informe Científico I**

O processo de criação de estórias com crianças hospitalizadas  
*Patrícia Marinho Gramacho*

121



---

**Informe Científico II**

Registro hospitalar de câncer - Hospital de Oncologia/  
Instituto Nacional de Câncer/MS. Seguimento (follow-  
up) do ano base de 1992 - junho 1996

*Ernani Sampaio, Fernando Paiva, Iara de Souza*

125

---

**Atualização Científica**

133

---

**Informações aos Colaboradores**

143

80



# Cuidados Paliativos, Uma Imperiosa Necessidade Brasileira

Uma das três prioridades estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde - OMS, a prestação de cuidados paliativos aos pacientes fora de terapia antitumoral específica representa, mais do que um desafio profissional e gerencial, uma imperiosa necessidade no nosso meio.

Esta assertiva parte de uma realidade irrefutável: se, em termos gerais, 70% a 80% dos tumores malignos são, no Brasil, diagnosticados em estádios avançados de doença, o contingente de pacientes que necessitam ou necessitarão de cuidados paliativos imprime um fluxo constante de demanda a que o sistema de saúde brasileiro não tem atendido adequadamente.

De imediato, porém, vale ressaltar as iniciativas de se criar e manter, em algumas cidades brasileiras, serviços de cuidados paliativos, ligados a centros especializados de tratamento do câncer, cuja principal característica vem sendo a assistência domiciliar, para o que o treinamento e o concurso dos familiares é fator primordial, não só para os cuidados, mas, principalmente, para o alcance do equilíbrio psico-emocional tão necessário à manutenção de uma vida compartilhada e digna. Faz-se necessário também lembrar que um paciente sem indicação de terapia antitumoral não tem obrigatoriamente um encontro marcado nem com um sofrimento inevitável nem com a morte, podendo sobreviver bem até anos nessa condição.

A implantação de serviços de cuidados paliativos, para ser sistematizada e expandida, superar os principais empecilhos criados por uma prática assistencial que prioriza a terapêutica antitumoral (que desvincula o paciente do hospital em que se tratou), pela resistência ao trabalho em equipe multiprofissional e pela institucionalização, nos sistemas educacional e assistencial, da prática de especialidades como sendo a mais importante, valorizada e resolutiva do sistema.

Essas limitações prejudicam até a evolução das profissões e especialidades, já que impedem a plena aplicação dos seus conceitos, ações e condutas e o crescimento dos profissionais, do ponto de vista técnico e humano. O último aspecto é bem ilustrado com as dificuldades que os profissionais da saúde brasileiros costumam apresentar no que respeita à adequada prescrição e administração de analgésicos, à prestação de cuidados paliativos e para lidar, técnica e emocionalmente, com os pacientes e seus familiares.

Urge que todos os que atuamos em Canceirologia nos unamos para enfrentar, corajosa e decididamente, o preconceito (maléfico e reacionário, como todo preconceito) que, no Brasil, tornou pejorativas expressões como *FPT*, *paciente terminal* e *cuidados paliativos*.

Que os serviços, centros, hospitais e institutos especializados no tratamento do câncer incentivem a criação e o pleno funcionamento de núcleos de suporte terapêutico e que incluam nas atividades educativas dos seus treinandos, residentes ou estagiários, a formação para a assistência paliativa; que os centros de ciências da saúde, contemplem igualmente nos seus currículos e atividades acadêmicas os cuidados paliativos; que os profissionais já envolvidos com esse tipo de assistência ampliem o seu campo de ação e busquem mais espaço institucional e nacional para a importante função que exercem, organizando-se de forma representativa; e que nós, os dirigentes institucionais, conscientizemo-nos da nossa responsabilidade e missão de dar à Canceirologia brasileira um rumo mais abrangente e humano.

Marcos F. Moraes  
Diretor do Instituto Nacional de Câncer

**27 de Novembro**

# **Dia Nacional de Combate ao Câncer**

Lançamento do Programa Nacional de Controle  
do Câncer do Colo Uterino

Desenvolvimento de Projetos-piloto  
Belém, Brasília, Curitiba, Recife e Rio de Janeiro

*Toda mulher com idade entre 35 e 49 anos  
deverá ter garantido pelo Programa,  
pelo menos, um exame citológico em sua vida.*

## RBC - Novos Rumos

No último comunicado, chamamos a atenção dos nossos colaboradores para as adaptações que deverão ser feitas nos artigos a serem enviados para o Conselho Editorial da RBC.

Essas adaptações prendem-se aos novos e importantes objetivos a que nos propomos, a saber: indexação no *Index Medicus*, permanência no *Projeto Antares* e inclusão na *Internet*. As providências para os dois últimos já estão encaminhadas, e o primeiro será motivo de nossos esforços ao longo deste ano. Com isto posto, teremos uma maior divulgação da nossa revista, proporcionando aos nossos autores a certeza que seus artigos atingirão um público maior.

Para tanto, torna-se necessário que os artigos encaminhados ao Conselho Editorial

contenham resumos em Português e em Inglês que espelhem com clareza o que se quer dizer no texto. Ambos deverão ter entre 15 e 20 linhas e contemplar todas as partes do artigo: Introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão. As palavras chave e *key words* não deverão ultrapassar seis e as referências bibliográficas deverão ser atuais, o que significa dizer que cerca de 70% das citações datem dos últimos cinco anos.

Reiteramos a necessidade de um resumo em Inglês bem detalhado, pois este será o enviado para a *Internet* e para o *Projeto Antares*.

Luiz Eduardo Atalécio  
Pedro Luiz Fernandes  
Internet e mail:atalécio@venus.rdc.puc-rio.br  
Editores da RBC

# EVENTOS

## **XXVII Meeting of the International Society for Pediatric Oncology**

1 a 5 de Outubro  
Viena, Áustria  
Informações: Imedex, P.O.B. 3283, 5203 - DG's -  
Hertogenbosch, Netherlands

## **2<sup>nd</sup> Meeting of the American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Novel Approach in Blood and Marrow Transplantation**

San Diego, CA, EUA  
Informações: American Association for Cancer Research,  
Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independ-  
ence Mall  
West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9313

## **Tutorial on Malignant Lymphomas**

3 a 5 de outubro  
Salonika, Grécia  
Informações: Department of Pathology - Aristotle  
University of Thessaloniki,  
School of Medicine, Thessaloniki, 54006, Greece  
Tel.: (00-30) 31-999-204  
Fax: (00-30) 31-999-229

## **Carcinogenesis from Enviromental Pollution**

Joint Meeting With the IARC  
6 a 9 de outubro  
Budapeste, Hungria  
Informações: American Association for Cancer Research,  
Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independ-  
ence Mail West, Philadelphi, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax.: (00-1) 215-440-9313

## **Programmed Cell Death**

19 a 23 de outubro  
Bolton Loding, Ny, EUA  
Informações: American Association for Cancer Research,  
Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independ-  
ence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9313

## **Disrupted Transcription Factors in Cancer**

16 a 20 de novembro  
Informações: American Association for Cancer Research,  
Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independ-  
ence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9300

## **13<sup>th</sup> Asia Pacific Cancer Conference**

18 a 22 de novembro  
Penang, Malásia  
Informações: National Cancer Society of Malaysia - A@,  
27 Komtar, 10000 Penang, Malaysia

## **7<sup>th</sup> EORTC Breast Cancer Working Conference**

11 a 13 de dezembro  
Bordoaux, França  
Informações: L. Mauriac, Fondation Bergonité - CRLCC,  
180, Rue de Saint-Genès, 33076, Bordeaux, France

---

**1997**

---

## **Growth Factors and Cancer Joint Meeting With Lome Cancer Congress**

13 a 16 de fevereiro  
Lome, Victoria, Austrália  
Informações: American Association for Cancer Research,  
Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independ-  
ence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9313

## **Eight International Conference of Human Retrovirology: HTLV**

9 a 13 de junho  
Rio de Janeiro, Brasil  
Informações: JZ Promoções e Assessoria de Congresso  
Ltda.  
Rua Visconde de Irajá, 260/2º andar - Botafogo  
22271-020 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil  
Tel.: (021) 286-2846/Fax: (021) 537 - 9134

## **II Convenção Latino-America da European School of Oncology**

12 a 14 de junho de 1997  
Centro de Convenções Rebouças  
São Paulo - Brasil  
Informações: Assessoria de Eventos  
Tel./Fax: (011) 606-9428

## **XIV Congresso Brasileiro de Cancerologia - Sociedade Brasileira de Cancerologia**

Setembro de 1997  
Rio de Janeiro, RJ

---

**1998**

---

## **17th International Cancer Congress**

23 a 29 de agosto de 1998  
Rio de Janeiro - Brasil  
Informações: Congresso do Brasil  
Rua do Ouvidor, 60 grupo 414 - Centro  
20040-050 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil  
Tel.: (021) 224-6080 - Fax: (021) 231-1492

À medida que se dissemina a informação científica no Brasil, tem-se disseminado também um conjunto de equívocos que, lamentavelmente, estão se incorporando ao vocabulário e à prática oncológicas nacionais.

Gostaria de ressaltar alguns desses equívocos:

1º) O conceito de que o estadiamento é mutável com a progressão ou a recidiva de um tumor maligno, criando-se a definição de *estádio inicial* e *estádio atual*. Estes conceitos e definições contradizem frontalmente a terceira das *Regras Gerais do Sistema TNM*, que reza que, *após definidas as categorias T, N e M ou pT, pN e pM, elas podem ser agrupadas por estádios e que a classificação TNM e o grupamento por estádios, uma vez estabelecidos, devem permanecer imutáveis no prontuário médico*. Logo, um caso de recidiva com metástases ósseas, por exemplo, de um câncer de mama tratado em estágio II permanecerá neste mesmo estágio II e não passará a ser IV.

2º) Relativamente ao símbolo x, na Classificação dos Tumores Malignos pelo Sistema TNM, ele não significa que a categoria T, N ou M seja desconhecida, como muitos no Brasil têm interpretado, mas sim que a categoria não pode ser avaliada, seja porque o tumor primário não foi examinado patologicamente após ter sido excisado ou curetado ou porque ele foi destruído por fulguração ou porque ele regrediu espontaneamente - situações que corresponderiam a Tx; seja porque os linfonodos não podem ser avaliados por meios diagnósticos complementares e um estadiamento cirúrgico não foi procedido (situação comum em casos de câncer de esôfago e próstata) - situação que corresponderia a Nx; ou seja porque não há como determinar-se a ausência ou presença de uma metástase à distância

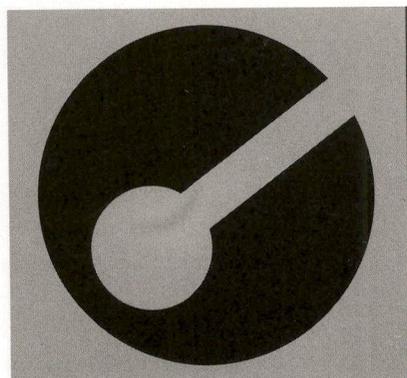
(tumor que origina metástase para um local de difícil avaliação ou para o qual não há meio diagnóstico específico disponível) - situação que corresponderia a Mx. Assim, é inconcebível e inaceitável a classificação TxNxMx. Já as notações que incluem Tx (TxNxM1, por exemplo) podem ser interpretadas como *metástase de origem desconhecida* ou *tumor primário desconhecido*.

3º) A denominação de *Instituto* dada a alguns serviços brasileiros, inclusive na área da Oncologia, expressa a fatuidade de seus responsáveis e a superficialidade no uso da Língua. Ademais, recorda-se que serviços, centros, hospitais ou institutos são de ciências e não de doenças nem de doentes...

4º) *Através* significa atravessar algo fisicamente, vencendo resistência, ou transcorrer no tempo e não *por meio de*, *com o uso de*, como vem sendo largamente utilizado. Recorda-se que, em inglês, *through* pode ter o sentido de meio, ação ou causa.

5º) A conjunção coordenativa *ou* estabelece relações de igualdade (*Estudar ou trabalhar é gratificante*) ou de alternância (*De duas uma: ou ele não ouve ou ele não entende*) entre dois elementos independentes de uma oração ou entre duas orações independentes. Quando alternativa, a conjunção *ou*, repetida ou não, liga dois termos ou orações de sentido distinto, indicando que, ao cumprir-se um fato, o outro não se cumpre, ou seja, trata-se de fatos excludentes entre si. Assim, a utilização de *e/ou*, tão disseminada na literatura técnico-científica nacional e internacional, não passa da repetição de um erro, incorporado ou por desconhecimento ou por falta de crítica.

Maria Inez Pordeus Gadelha  
Rio de Janeiro - RJ



**X**  
**Congresso Brasileiro**  
**de**  
**Oncologia Clínica**

*São Paulo, SP*

*Hotel Meliá*

14 a 16 de Agosto de 1997

# Prevenção do carcinoma do colo uterino em uma Unidade Sanitária da UFPel

## *Prevention of cervix carcinoma in a Federal University of Pelotas health service unit*

Simone de Menezes Karam<sup>1</sup>, Bernardo Lessa Horta MSC<sup>2</sup>, Cristina Rovére Ghelings<sup>3</sup>

### Resumo

Este estudo avaliou a adesão das pacientes de uma Unidade Sanitária da Universidade Federal de Pelotas ao Programa de Prevenção do Carcinoma do Colo Uterino. Foram entrevistadas 224 mulheres com idade entre 15 e 55 anos que consultavam nesta US, com um questionário padronizado. O questionário continha perguntas sobre o uso de métodos anti-concepcionais, hábito de fumar, atividade sexual, realização do exame de Papanicolaou (se ela já havia a ele se submetido, há quanto tempo e qual seu resultado).

Do total de entrevistados, 81,2% delas haviam feito pré-câncer; das com vida sexual ativa, aproximadamente 80% tinham feito o exame de Papanicolaou pelo menos uma vez. Estes resultados demonstram uma alta cobertura do programa.

Unitermos: colo uterino; epidemiologia; prevenção

### Abstract

*This survey evaluated patient compliance to the Cervix Cancer Program, at a Health Care Unit of Pelotas Federal University. Two hundred twenty four women aged 15-55 years who had appointments at the Health Care Unit were interviewed, by means of a standartized questionnaire, inquiring on family planning, smoking, sexual activity, papsmear (if she has ever taken one, how long ago and what was the result).*

*Of the women that answered the questionnaire, 81.2% had already taken a papsmear, thus 18.8% had never taken it; among women with active sexual life, almost 80% had taken a papsmear. This data reflects high coverage of the program.*

Key words: cervix uteri; epidemiology; prevention

### Introdução

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o carcinoma de colo uterino é a segunda neoplasia mais freqüente entre as mulheres. No Rio Grande do Sul, é a terceira neoplasia mais incidente na população feminina sendo responsável por 12,5% dos casos de câncer, sucedendo aos cânceres de pele e mama<sup>(1)</sup>. Em Pelotas, cidade onde se desen-

volveu este trabalho, o coeficiente de mortalidade foi estimado em 2,18 por 100.000 habitantes, no período de 1980-1984<sup>(2)</sup>. Saliencia-se o fato de que o total de casos diagnosticados 71% são invasivos, o que sugere falha em algum momento da prevenção.

A incidência do carcinoma de colo uterino pode ser reduzida pelo diagnóstico precoce

Trabalho apresentado no III Congresso Brasileiro de Epidemiologia.

Acadêmicas 6º ano Faculdade de Medicina-UFPel1,3, Departamento Materno-Infantil-FURG2.

Endereço para correspondência: Centro de Pesquisas Epidemiológicas - Caixa Postal 464 - Av. Duque de Caxias, 250 - 96010-160 - Pelotas - RS

através do método Papanicolaou<sup>(3)</sup> que é simples, barato e de grande sensibilidade<sup>(4)</sup>. Estas características são consideradas como de fundamental importância para um método de screening, soma-se a isso o fato de que essa neoplasia tem uma evolução lenta, aproximadamente 10 anos, apresenta uma alta prevalência do estágio pré-clínico e principalmente o fato de que o diagnóstico precoce permite a cura da doença, uma vez que os estágios pré-malignos da neoplasia cervical são bem definidos<sup>(5)</sup>.

Na Inglaterra e País de Gales, a neoplasia cervical mata 2.000 mulheres por ano, a maioria delas sem exame cervical prévio<sup>(6)</sup>. Aproximadamente 20% dos casos de câncer cervical, ocorrem nos países desenvolvidos e cerca de 80% nos países em desenvolvimento. Entretanto, mesmo nos países cuja comunidade dispõe de nível sócio-econômico semelhante, pode existir uma grande diferença na incidência do câncer de colo, um exemplo disso é a Finlândia, onde existe um programa nacional de prevenção desta doença, desde os anos 60. Neste país, a incidência é de 5,5 por 100.000 mulheres, uma das menores do mundo, já na Noruega, onde não há um programa de prevenção semelhante, a incidência sobe para 15,6 por 100.000<sup>(7)</sup>. Na Costa Rica, um estudo longitudinal demonstrou que o câncer cervical in situ atinge seu pico máximo dos 35 aos 44 anos, enquanto o carcinoma invasor cresce progressivamente a partir dessa idade. Nesse país a incidência de carcinoma de colo in situ e invasor é de respectivamente 36,3 e 33,6 por 100.000 mulheres. Segundo o mesmo estudo, que mapeou as diversas áreas do país e as classificou como de muito alto risco, alto, moderado e baixo risco para carcinoma invasor, as diferentes incidências regionais são condicionadas à detecção precoce<sup>(8)</sup>.

Sabendo-se da alta mortalidade causada por essa doença, é fundamental elaborar programas de prevenção, avaliando a sua evolução e adesão periodicamente. O presente estudo teve como objetivo avaliar a adesão das usuárias de uma unidade sanitária de atenção primária à saúde, da Universidade Federal de Pelotas, ao Programa de Prevenção ao Câncer de Colo Uterino.

## Material e métodos

Foram entrevistadas 224 pacientes do sexo feminino, com idade entre 15 e 55 anos que consultaram na Unidade Sanitária (US) do Bairro Areal, localizada em uma área da periferia próxima ao centro da cidade, durante o mês de fevereiro de 1993. A US pertence à Universidade Federal de Pelotas servindo como posto de assistência e ensino.

O instrumento utilizado foi o questionário padronizado e pré-codificado, que continha perguntas sobre: idade, escolaridade, ocupação, atividade sexual, hábito de fumar, história reprodutiva, uso de métodos anticoncepcionais e frequência ao programa de prevenção do câncer de colo uterino e há quanto tempo haviam feito o último exame. O questionário era aplicado por duas entrevistadoras previamente treinadas, sendo os questionários aplicados na sala de espera, antes da paciente ser atendida.

No final do dia os questionários eram revisados e codificados com auxílio do supervisor. Foram feitas duas digitações no programa Epi Info<sup>(9)</sup>, quando também utilizou-se o programa CHECK que realizava a checagem automática da consistência dos dados que estavam sendo digitados. A análise dos dados foi feita no programa SPSS/PC<sup>(10)</sup>.

## Resultados

Das 224 mulheres entrevistadas, 191 eram do Bairro Areal e 33 não pertenciam à área de abrangência dessa US, mas lá consultavam periodicamente.

Com relação ao trabalho remunerado, 31,3% responderam que trabalhavam, destas apenas 0,9% eram profissionais de nível superior, 4,2% exerciam funções de escritório, 20,9% trabalho normal semi-especializado ou especializado e 72,2% trabalho manual não especializado, caracterizando uma população de baixo nível sócio-econômico. Quanto ao estado civil, 74,3% eram casadas ou tinham companheiro, 17% eram solteiras e 8,7% viúvas ou separadas.

No que diz respeito ao tabagismo, 70,4% das mulheres entrevistadas não eram fumantes, 9,0% delas fumavam menos de 10 cigarros

por dia, 29% fumavam de 10-19 cigarros diariamente e 7,6% fumavam 20 cigarros ou mais por dia.

Das mulheres que já tinham mantido relação sexual, 187 (83,4%) já haviam feito o exame de Papanicolaou. Destas, 72,2% tinham realizado o último exame a menos de um ano, 27,8% há mais de um ano. Sobre o resultado do último CP, 6,6% não sabiam responder, 78,0% não referiam alterações, 13,2% referiam alterações inflamatórias; Uma paciente (0,5%) referiu metaplasia e uma outra (0,5%) displasia moderada. Duas pacientes (1,1%) ainda não haviam recebido o resultado.

Quando se analisa a frequência ao programa de prevenção do câncer de colo uterino de acordo com a idade da mulher, observa-se que ocorre um aumento no percentual de mulheres que já haviam feito o exame a medida que a idade aumenta. Em relação ao tempo decorrido do último exame, observa-se que 100% das mulheres com idade entre 15-19 anos fizeram Papanicolaou há um ano ou menos; das pacientes de 20-29 anos 77,5% o fizeram nesse mesmo período. No grupo de 30-39 anos 72,4% realizaram o exame há menos de 12 meses e entre 40-55 anos, 50% o realizou há menos de 12 meses e 50% há mais tempo (Tabela 1).

Último exame há menos de um ano (%)	
	@
Idade em anos	
15-19 anos	100,0
20-29 anos	77,5
30-39 anos	72,4
40-55 anos	50,0
Escolaridade	
Sem escolaridade	62,5
1-4 anos	71,4
5-8 anos	71,0
≥ 9 anos	85,7

Tabela 1 - Percentual de mulheres que fizeram o último exame de Papanicolaou há menos de um ano de acordo com variáveis demográficas. Pelotas, 1993.

@  $p < 0,05$

No que diz respeito a história reprodutiva, 15,7% das mulheres nunca haviam engravidado, 58,6% tiveram de uma a três gestações e 10% três ou mais gravidezes. Em relação ao uso de métodos anticoncepcionais, 59% estavam utilizando algum método para não engravidar, 19,2% não utilizavam, 11,4% estavam grávidas, 6,1% no climatério, 2,2% das pacientes haviam feito histerectomia e 2,2% estavam no puerpério.

### Discussão

Este tipo de estudo pouco dispendioso, de fácil aplicação e realizado em curto espaço de tempo, permitiu uma avaliação da real cobertura do programa de prevenção do câncer de colo uterino como também a mensuração das oportunidades perdidas de prevenção.

Segundo Zefferino e col. observou-se que a incidência da neoplasia intra-epitelial cervical - NIC III aumenta a partir dos 20 anos de idade, mantendo-se alta até os 50<sup>(11)</sup>. Já no carcinoma invasor, estágio clínico - I, a elevação ocorre a partir dos 30 anos com um novo pico aos 60<sup>(11)</sup>. Dessa forma, escolhemos avaliar pacientes na faixa etária de 15 a 55 anos, por ser o grupo etário com maior risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Em outro trabalho realizado na Itália foram estudadas mulheres entre 20 e 79 anos. Nesse estudo foi observada uma frequência mais alta de lesões dos 30 aos 49 anos<sup>(12)</sup>.

A alta prevalência de tabagismo na amostra, aponta para o problema deste hábito na população estudada. O hábito de fumar é considerado como um fator de risco para o câncer de colo uterino, vários estudos sugerem um risco duas vezes maior para a neoplasia de colo uterino em mulheres fumantes em relação as que nunca fumaram<sup>(7)</sup>. Devesa sugere que o hábito de fumar é um fator de risco para o carcinoma de células escamosas, independentemente de sua associação com hábitos sexuais<sup>(13)</sup>. Portanto, estas mulheres devem receber uma maior atenção por parte do serviço de saúde, não só no que diz respeito ao estímulo para o abandono do tabagismo, como também para um maior acompanhamento no programa de pré-câncer.

Conforme o esperado, houve uma associação entre a idade da paciente e o fato de já ter feito este exame. Pelo menos uma vez na vida, 40,7% das entrevistadas entre 15 e 19 anos já haviam feito o exame, no grupo de 20-29 anos este percentual foi de 83,3% e de 89,7% entre as pacientes com idade entre 30-39 anos. Observamos assim, uma tendência maior à adesão em mulheres no final da adolescência, pois após os 20 anos a variação do percentual é mínima (Tabela 2).

	Fez pré-câncer (%)	Nº
Idade em anos	#	
15-19 anos	40,7	27
20-29 anos	83,3	90
30-39 anos	89,7	68
40-55 anos	89,5	38
Escolaridade		
Sem escolaridade	84,2	19
1-4 anos	81,6	87
5-8 anos	78,9	90
≥ 9 anos	85,2	27

Tabela 2 - Cobertura do programa de prevenção do câncer de colo uterino de acordo com variáveis demográficas. Pelotas, 1993.

#  $p < 0,001$

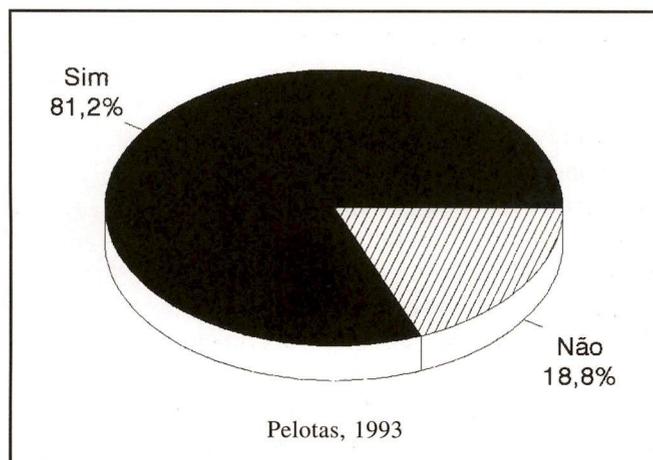


Figura 1 - Cobertura do programa de pré-câncer.

Atualmente existe uma controvérsia no que diz respeito a idade para o início do rastreamento para o câncer de colo uterino e o intervalo entre os exames, a Sociedade Americana do Câncer preconiza que o rastrea-

mento por Papanicolaou, inicie também quando do início da vida sexual ou a partir dos 18 anos e que após dois exames negativos consecutivos anualmente, deve ser feito a cada três anos. O Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras tem opinião diferente e prega que o exame seja repetido a cada ano. A OMS admite que a prevenção do câncer de colo uterino seja feito anualmente, por dois anos, a partir dos 25 anos de idade e, se estes controles forem negativos, a cada três anos até os 60 anos de idade. O MS, a partir de 1988 passou a propor periodicidade trienal para os programas de prevenção do câncer de colo uterino, após a obtenção de dois resultados negativos com intervalo de um ano. A faixa etária estabelecida foi de 25-60 anos<sup>(8, 11)</sup>. Em estudo feito na Escócia, os resultados mostram um efeito protetor do exame de Papanicolaou nos primeiros anos após um resultado negativo, e também, que isso decaiu para pacientes que o fizeram entre 6 e 10 anos antes<sup>(12)</sup>.

Independente do intervalo a ser considerado entre um exame e outro, a frequência das mulheres ao programa pode ser considerada como adequada, pois metade havia feito o exame a menos de um ano e cerca de 70% a pelo menos três anos.

Este estudo demonstra que com pequenos esforços é possível atingir altos níveis de cobertura (Figura 1) e que a avaliação periódica do programa é importante no sentido de mensurar a efetividade das ações e corrigir eventuais distorções.

### Referências Bibliográficas

1. Registro Nacional de Patologia Tumoral - Diagnóstico de Câncer. Brasil 1981-1985. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco).
2. Faleiros, J.J.; Piccini, R.X.; Fassa, A.G. - Avaliação da prevenção do carcinoma de colo de útero numa Clínica de Atenção Primária a Saúde. *Revista Brasileira de Medicina Geral e Comunitária*, 1: 10-3, 1987.
3. Shun-Zhang, Y.; Miller, A.B.; Sherman J. - Optimising the age, number of tests,

- and test interval for cervical screening in Canada. *J Epidemiol Community Health*, 36: 1-10, 1982.
4. Giles, J.A.; Hudson, E.; Crow, J.; Williams, D.; Walker, P. - Colposcopic assessment of the accuracy of cervical cytology screening. *BMJ*, 296: 1099-102, 1988.
  5. Sacket, D.L.; Haynes, R.B.; Guyatt, G.H.; Tugwell, P. - *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 441: 1991.
  6. Champion, M.J.; Singer, A.; Mitchell, H.S. - Complacency in diagnosis of cervical cancer. *BMJ*, 294: 1337-9, 1987.
  7. Muñoz, N.; Bosch, F.X. - Epidemiology of cervical cancer. In: Muñoz, N.; Bosch, F.X.; Jensen, O.M. *Human papillomavirus and cervical cancer*. IARC Scientific Publication N° 94, Lyon 1989.
  8. Sierra, R.; Barrantes, R. - Epidemiology of cervical cancer of the uterine cervix in Costa Rica, 1980-1983. *Boletín da Oficina Sanitária Panamericana*, 105: 345-52, 1988.
  9. Dean, A.G.; Dean, J.A.; Burton, A.H.; Dicker, R.C. - *EpiInfo, Version 5: a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers*. Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA, 1990.
  10. Norusis, M.J. *SPSS/PC+ - Statistical Package for Social Science*. Chicago: SPSSInc, 1990.
  11. Zeferino, L.P.; Palmeira, F.; Moreira, V.L.; Pinotti, J.A. - Prevenção do câncer do colo uterino. *Rev Ginecologia Obstetrícia*, 3: 5-11, 1992.
  12. Ferraroni, M.; La Vecchia, C.; Pagano, R.; Negri, E.; Parazzini, F.; Decarli, A. - Pattern of cervical screening utilization in Italy. *Tumori*, 75: 420-2, 1989.
  13. Devesa, S.S.; Young, J.L.; Brinton, L.A.; Fraumeni, J. - Recent trends in cervix uteri cancer. *Cancer*, 64: 2184-90, 1989.
  14. South-Paul, J.E. - Periodic Health Examinations in Women. *AFP*, 40: 74s-90s, 1989.

CONTINUING MEDICAL  
EDUCATION APPROVED

2nd INTERNATIONAL CONFERENCE

on the  
**ADJUVANT  
THERAPY  
OF  
MALIGNANT  
MELANOMA**

14-15 MARCH 1997

at THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE

This meeting is held under the auspices  
of the International Union Against  
Cancer, the European Society for Medical  
Oncology and Charing Cross Hospital  
(Charing Cross and  
Westminster Medical School)



**S E C O N D   A N N O U N C E M E N T  
&   C A L L   F O R   A B S T R A C T S**

# Fisiopatologia e tratamento da leucemia mielóide crônica:

## novos conceitos e perspectivas

### *Physiopathology and treatment of chronic myeloid leukemia: new concepts and perspectives*

Bernardo Garicochea<sup>1</sup>, Pedro Enrique Dorlhiac-Llacer<sup>2</sup>

#### Resumo

Descobertas recentes sobre a atividade do gene quimérico BCR/ABL têm auxiliado na elucidação de diversos mecanismos envolvidos na gênese e progressão da leucemia mielóide crônica (LMC). Apesar de a LMC ser ainda, uma doença incurável para os pacientes que não podem submeter-se a um transplante alogênico de medula óssea, a sobrevida geral tem aumentado progressivamente, devido especialmente a medidas capazes de prolongar a fase crônica. A técnica de reação da polimerase em cadeia (PCR) para a detecção do gene quimérico BCR/ABL tem sido um teste bastante valioso para a identificação de casos Philadelphia negativos que apresentam o rearranjo genético ao nível molecular e para a detecção de doença residual mínima, especialmente em indivíduos transplantados. Novas formas de tratamento devem traduzir-se em maior sobrevida nos próximos anos quando utilizadas em estágios precoces da doença: transplante autólogo de células-tronco com células mobilizadas e coletadas após quimioterapia em altas doses, o uso de interferon e a terapia gênica. O interferon já é a droga de escolha para o tratamento da maioria dos pacientes. O transplante autólogo é um procedimento promissor que tem sido aplicado por vários centros como uma alternativa ao transplante alogênico. Os resultados de diferentes estratégias de terapia gênica têm sido desapontadores até o momento, mas a melhoria tecnológica neste campo do conhecimento será extremamente interessante para o tratamento da LMC, considerando-se o papel biológico central do gene BCR/ABL nas células malignas.

Unitermos: leucemia mielóide crônica; cromossomo Philadelphia; translocação BCR/ABL, transplante de medula óssea; interferon-alfa

Médico Assistente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da USP, Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo. Pós-Doutor em Biologia Molecular pela Royal Postgraduate School of Medicine, Londres, Reino Unido<sup>1</sup>, Diretor Técnico-Científico da Fundação Hemocentro de São Paulo. Médico Assistente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da USP, Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo<sup>2</sup>.

Endereço para correspondência: Bernardo Garicochea - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 1º andar, bl. 12 - 05403-000 - São Paulo - SP.

## Abstract

*Recent breakthroughs on the functional activity of the BCR/ABL chimeric gene translated in further insights on the genesis and progression of chronic myeloid leukemia (CML). Despite CML still is an incurable disease for those patients not eligible for a bone marrow transplant, the overall survival is progressively increasing specially because of prolongation of chronic phase. PCR for BCR/ABL gene is proving a valuable tool in identifying Ph-patients who present the rearrangement at molecular level and to detect minimal residual disease specially in transplanted patients. New forms of treatment might translate in survival gain in the next years mainly when used at early stages of the disease: autologous stem cell transplant (ASCT) with cells mobilised and collected after high dose chemotherapy; the use of interferon and genetherapy. Interferon is already the principal choice of treatment for the majority of the cases. ASCT is a promising procedure and has been used in many institutions as an alternative to allo-BMT. Results of different approaches of genetherapy are disappointing so far, but the improvement of technology in this field will be of most interest in treating CML considering the ubiquitous and functional role of the BCR/ABL gene in the malignant cells.*

*Key words: chronic myelogenous leukemia; Philadelphia chromossome; BCR/ABL translocation; bone marrow transplantation; alpha-interferon*

## Introdução

A leucemia mielóide crônica (LMC) é possivelmente a neoplasia hematológica mais investigada, apesar de ser uma doença com baixa incidência na população geral. A razão deste interesse vem de uma particularidade única desta doença: mais de 90% dos pacientes portadores de LMC apresentam uma anormalidade citogenética peculiar, o cromossomo Philadelphia (Ph+), o que garante à doença a característica incomum de possuir um marcador constante e de alta prevalência. Além disso, sabe-se que a história natural da doença inclui a evolução inexorável da fase crônica, a fase "benigna" desta leucose, para um quadro de leucemia aguda, o que permite que encaremos a fase crônica como uma "pré-leucemia", ou melhor ainda, um modelo excelente de estudo para as leucemias agudas em fases pré-clínicas. Além disso, a LMC apresenta uma característica extremamente interessante raramente observada em outras neoplasias: o clone maligno não perdeu a capacidade de se diferenciar. A vasta maioria dos tumores malignos perde o potencial de diferenciação e é por isso que todas as células de uma leucemia aguda ou de um carcinoma de mama apresentam um aspecto fenotípico monótono quando examinadas ao microscópio. Na LMC, pode-se observar, durante a fase crônica, o espectro completo de elementos da família mielóide.

Mais do que isto, hoje sabemos que a doença se estende por todos os compartimentos hematopoiéticos, poupando possivelmente em fases iniciais somente os linfócitos T. Pela sua uniformidade, a LMC passou a ser tratada como o modelo de estudo de outras neoplasias hematológicas. Não causa surpresa, portanto, que a citogenética decolou de mera curiosidade laboratorial para o poderoso teste que é hoje na definição de prognósticos e diagnósticos, a partir da determinação do cromossomo Philadelphia em 1960<sup>(1)</sup>.

## A LMC como modelo molecular de oncogênese

Os dois grandes vilões responsáveis pela transformação maligna nos tumores sólidos são alterações estruturais envolvendo proto-oncogenes e genes supressores de tumores (anti-oncogenes). Nas leucemias, no entanto, as translocações são as anomalias mais encontradas, e a LMC não foge desta regra. Na LMC, parte do gene ABL, localizado no cromossomo 9, transloca-se para uma região variável do gene BCR, no cromossomo 22. Parte do gene BCR no cromossomo 22, por sua vez, transloca-se para o gene ABL, e como esta translocação envolve quantidade maior de material genético, o cromossomo 22 que resta é de tamanho bastante reduzido e facilmente identificado por análise citogenética simples, o cromossomo Philadelphia<sup>(2,3)</sup>.

Todas as evidências apontam para esta translocação como evento iniciador da doença. Experimentos em camundongos onde o gene BCR/ABL foi introduzido em stem-cells, demonstraram que estes animais produziam uma leucose extremamente semelhante à LMC<sup>(4)</sup>. Mais ainda, todos os pacientes transplantados que permanecem livres de doença por mais de cinco anos não apresentam sinais desta translocação quando estudados por técnicos extremamente sensíveis como PCR<sup>(5,6)</sup>.

O gene quimérico BCR/ABL transcreve uma proteína com atividade tirosino-quinase, conhecida como p210, cuja atividade biológica é muito mais intensa que a da proteína sintetizada pelo gene ABL isoladamente<sup>(7)</sup>. O gene ABL em células normais localiza-se no cromossomo 9q34 e parece ser fundamental como ativador transcripcional<sup>(8)</sup>. Alguns autores sugerem que este gene agiria em vias relacionadas com morte celular programada (apoptose)<sup>(9)</sup>. A proteína codificada pelo gene BCR parece participar em vias de sinalização dependentes de guanosina tri-fosfato (GTP) e de fosfoquinase. Em células em interfase esta proteína localiza-se no citoplasma, mas quando a célula entra em mitose a proteína passa a localizar-se em sítios pericromossômicos, especialmente em heterocromatina. Estes achados sugerem que a proteína BCR tenha participação na regulação do ciclo celular<sup>(10)</sup>. A fusão destes genes leva à ativação direta da proteína produzida pelo exon 1 do gene BCR ao domínio SH2 tirosina-quinase da proteína ABL com amplificação da capacidade quinase de ABL<sup>(11)</sup>. Os elementos intermediários nas vias de sinalização induzidas pelo produto do gene BCR/ABL ainda não são conhecidos em sua totalidade. Recentemente, um grande avanço foi dado com a descoberta que BCR/ABL ativa múltiplas vias de sinalização para RAS<sup>(12)</sup>, um sistema de sinalização que envolve proteínas intranucleares e que é bastante frequente em eucariotos. Este achado é especialmente interessante quando se considera que desregulações no sistema de sinalização conhecido como RAS estão presentes em diversos tipos de leucemias humanas. Nos próximos anos toda a cascata de sinalização que se encontra desregulada pela ação

da proteína quimérica BCR/ABL deverá ser elucidada. O significado desta descoberta não somente será importante para a melhor compreensão sobre os mecanismos pelos quais uma translocação causa leucemia, mas especialmente possibilitar alternativas específicas de terapêutica. (Tabela 1)

	Características moleculares	Tipo de tirosina-quinase
<b>Normal</b>	Ph- e BCR/ABL-	p 145
<b>LMC</b>	Ph+ e BCR/ABL+	p 210
	Ph- e BCR/ABL+	p 210
	Ph+ e BCR/ABL-	p 145 (mielodisplasia?)
<b>LLA</b>	Ph+ e BCR/ABL+	p 210 (LMC em crise blástica?)
	Ph+ e BCR/ABL-	p 190 (LLA de novo)
	Ph- e BCR/ABL-	p 145 (LLA de novo)

Tabela 1 - Tipos de tirosina quinases e transcritos envolvendo os genes BCR e ABL encontrados em doenças hematológicas.

### Qual a células de origem da LMC?

Um conceito que está definitivamente associado à LMC é que esta doença surge em uma "stem cell"<sup>(13-16)</sup>. Durante vários anos perguntou-se se esta "stem-cell" seria a célula progenitora mais precoce da escala hematopoiética ou se seria um progenitor mais diferenciado, especificamente comissionado para a linhagem mielóide. Se a primeira hipótese se mostrasse verdadeira, é possível que a cura desta doença só poderia ser obtida com a substituição total da medula óssea, ou seja, por transplante alogênico. Esta questão começou a ser respondida através de estudos elegantes feitos por Fialkow et al. na década de 70 que sugeriam que alguns linfócitos B, mas não linfócitos T, faziam parte do clone maligno<sup>(17)</sup>. Nós demonstramos recentemente que linfócitos T não possuem a translocação 9;22 utilizando-se um método bastante sensível, a hibridização in situ<sup>(18)</sup>. O significado mais importante destes achados é a constatação clara que a fase crônica da LMC, ainda restam células pluripotenciais que não pertencem ao clone maligno e que são capazes de diferenciarem-se em linfócitos e seguramente outros elementos hematopoiéticos normais<sup>(19-20)</sup>. O impacto destes achados tem influenciado radicalmente tanto o nosso

conhecimento sobre a gênese e progressão da doença, como possibilitado o surgimento de novas armas terapêuticas que começaram a emergir nos últimos anos, como o interferon, os estudos promissores com terapia gênica e os métodos de remoção de progenitores Ph+ para subsequente transplante de células Ph-selecionadas.

Portanto, hoje parece claro que a translocação BCR/ABL causa a LMC, e que pelo menos durante etapas iniciais da doença, os portadores desta doença apresentam uma convivência, não tão pacífica, de stem-cells normais e leucêmicas.

### **Como e porque ocorre evolução da fase crônica da LMC para estágios clinicamente mais agressivos?**

Existe um grande empenho no meio científico na busca dos possíveis genes e na melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no processo de aceleração e agudização da LMC. Este esforço não foi muito recompensador até o momento: mutações de proto-oncogenes, como o RAS, foram observados em uma minoria de pacientes<sup>(21)</sup>; deleções ou mutações de genes supressores de tumores como p53 e p16 também acometem alguns pacientes<sup>(22-23)</sup>. Especialmente no que tange a deleções homozigóticas do gene supressor tumoral p16, que está envolvido normalmente na regulação do ciclo celular, Sill et al. demonstraram uma preferência para a perda deste gene em alguns casos de transformações linfóides mas não de agudização mielóide em LMC<sup>(24)</sup>. Genes supressores de tumores (como NF-1, RB e WT por exemplo), cujas mutações são freqüentes em diversos tipos de neoplasias, aparentemente estão intactos em LMC durante todo o curso da doença<sup>(24-25)</sup>. Estes achados foram também observados pelo nosso grupo<sup>(26)</sup>. Oncogenes nucleares como c-myc, por outro lado, apresentam níveis altos de expressão nas células BCR/ABL e a sua implicação na progressão da doença vem sendo estudada<sup>(27)</sup>. Ao nível cromossômico, os achados citogenéticos mais freqüentes nas fases de aceleração e crise blástica são a aquisição de cópias extras do cromossomo Ph+, hipodiploidia e deleções cromossômicas diversas, se bem que nem todos os pacientes apresentam alterações citogê-

nicas durante a transformação da doença<sup>(28)</sup>. Parece claro que novas alterações genéticas devam ocorrer no processo de progressão da fase crônica para as fases acelerada e aguda. No entanto, esta ou estas alterações ainda são obscuras e a descoberta de novos genes envolvidos em transformação maligna não contribuirão somente para melhorar a nossa compreensão a respeito da biologia deste distúrbio, mas especialmente pelo potencial de se utilizar estes genes como marcadores de evolução da doença, permitindo a utilização de tratamentos mais eficientes previamente à instalação das fases de aceleração e crise blástica.

### **Existe de fato LMC Ph -, ou trata-se de outra doença?**

Parece um paradoxo que ao se demonstrar que a translocação 9;22 causa a LMC, continue-se considerando sob o nome de LMC as doenças onde esta anormalidade citogenética não é encontrada. Isto é parcialmente verdadeiro, 85 a 90% dos casos de LMC são cromossomos Ph+. Dos restantes 10 a 15%, mais da metade apresentam a translocação quando avaliados por técnicas mais sofisticadas, como a reação em cadeia da polimerase (PCR)<sup>(29)</sup>. Nestes casos, existem translocações complexas envolvendo mais de dois cromossomos, ou, mais comumente, não há translocação recíproca, ou seja, parte do gene BCR não desloca-se para o cromossomo 9, e portanto o cromossomo 22 afetado não diminui de tamanho<sup>(30)</sup>. Estes pacientes, apesar de não possuírem a translocação visível à citogenética, comportam-se clinicamente da mesma forma que os pacientes classicamente Ph+. Os pacientes restantes não apresentam sinais da translocação a nível molecular. A doença nestes casos tem evolução distinta da LMC com translocação 9;22, e possivelmente trata-se de uma forma variante de mielodisplasia ou de mieloproliferação<sup>(31)</sup>.

### **Avanços no diagnóstico da LMC**

Até meados dos anos 80, o diagnóstico de LMC dependia exclusivamente da citologia, histologia de medula óssea e da citogenética e da determinação dos níveis de fosfatase de neutrófilos. O exame de medula óssea é de valor limitado na LMC, já que o único achado na maioria das vezes é um aumento

expressivo na celularidade às custas de elementos das linhagens mielóides e eritróide e megacariocítica. A presença do cromossomo Ph+ à citogenética segue sendo o principal teste diagnóstico nesta doença, apesar de não específico dela. Trinta por cento dos casos de LLA comum em adultos e 2% dos casos de LMA também apresentam esta translocação<sup>(32-33)</sup>. Mas a associação dos achados clínicos e histopatológicos na medula óssea com o cromossomo Ph+ são suficientes para elaborar-se o diagnóstico de LMC em virtualmente todos os casos. No entanto, como já foi dito, uma parte dos casos de LMC não cursa com o cromossomo Ph+. A introdução rotineira de técnicas muito sensíveis de biologia molecular a partir do início da década de 90, como o PCR, solucionou este problema. A PCR é uma técnica capaz de identificar a presença de determinado fragmento de material genético contido em uma célula diluída em até um milhão de células que não apresentem esta seqüência. Tal sensibilidade logo mostrou-se inestimável não somente para fins diagnósticos em LMC, mas também para o acompanhamento de doença residual mínima após tratamento com interferon ou transplante de medula óssea<sup>(34-35)</sup>. Vale a pena ressaltar que a citogenética é capaz de identificar uma célula leucêmica em 100 células normais. Além disso, a PCR fornece resultados em menos de 24 horas e é uma técnica bastante confiável e de mais simples execução nas mãos de um técnico relativamente experiente, ao contrário da citogenética, onde o tempo de preparo do material pode levar vários dias, os resultados podem ser prejudicados pela ausência de células em divisão e exige um profissional altamente qualificado para sua interpretação. No laboratório de biologia molecular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da USP nós temos utilizado a PCR como teste diagnóstico associado à citogenética desde agosto de 1994. A utilidade desta técnica ficou evidenciada nos casos de cinco pacientes que haviam sido classificados como LMC Ph - com citogenética em períodos que precederam o uso da PCR como rotina. Quatro destes casos apresentavam transcritos BCR/ABL ao estudo com PCR e um paciente era PCR negativo. Este paciente teve resposta pobre ao tratamento com hidroxiuréia e se apresen-

tou ao diagnóstico com leucocitose pouco importante para os padrões normais de LMC, sugerindo a possibilidade de tratar-se de outra doença. O acompanhamento a longo prazo deste caso pode vir a fornecer mais elementos para confirmarmos esta suposição.

### Avanços no tratamento da LMC

Estudos prospectivos multicêntricos cujos resultados foram revelados nos últimos três anos modificaram radicalmente algumas das condutas tradicionais dedicadas à LMC. Alternativas atuais para o tratamento desta doença estão representados na Tabela 2. O único tratamento comprovadamente curativo que dispomos no momento é o transplante alogênico de medula óssea<sup>(36)</sup>. É consenso científico que a todo o paciente jovem, com menos de dois anos de diagnóstico, e que possua um doador HLA-compatível deve ser oferecida esta opção de tratamento preferencialmente. Como apenas um terço dos pacientes vão apresentar um doador nestas condições, o esforço em se obter terapêuticas mais eficientes para os demais indivíduos tornou-se prioridade nos diversos centros de referência para o tratamento da LMC.

A sobrevida dos pacientes com LMC vem aumentando substancialmente nas últimas décadas e este fato não se deve somente à introdução e melhoria do procedimento de transplante de medula. A doença vem sendo diagnosticada mais precocemente - possivelmente pela disseminação de hemogramas feitos rotineiramente para exames de saúde e para admissão em empregos - e este fato, aliado ao uso de drogas menos tóxicas e mais eficientes durante a fase crônica possivelmente atuam de forma muito eficiente no controle da carga de células leucêmicas. Mesmo os pacientes que se encontram em fases acelerada e em crise blástica apresentam sobrevida maior hoje do que há alguns anos<sup>(37)</sup>. Neste caso específico, no entanto, o prolongamento da sobrevida tem menos relação com melhor controle da doença por novos esquemas quimioterápicos, do que com o surgimento de novos antibióticos e melhoria nos serviços hemoterápicos e de terapia intensiva. Inúmeros esquemas quimioterápicos foram tentados nestes pacientes com resultados pouco convincentes<sup>(38-39)</sup>. O mesmo ocorreu com o uso do transplante

	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Doses preconizadas</b>
<b>Bussulfan</b>	Remissão hematológica na grande maioria dos casos; baixo custo; administração via oral	Aplasia medular em 10% dos pacientes; difícil controle de dosagem	Terapêutica inicial: 4 a 8 mg/kg por dia manutenção: 2 a 4 mg/kg por dia
<b>Hidroxiuréia</b>	Remissão hematológica na grande maioria dos casos; baixo custo; fácil controle de dosagem; poucos efeitos colaterais; administração via oral	Não induz supressão completa do clone maligno	Inicial: 1 a 2 g por dia manutenção: variável, dependendo da leucometria, plaquetometria e níveis de Hb (sugerido: 20 a 30 mg/kg por dia)
<b>Interferon</b>	Remissão hematológica na maioria dos casos; remissão citogenética parcial ou total em 30% dos pacientes	Alto custo; efeitos colaterais importantes; administração subcutânea ou intramuscular	3 a 5 milhões de unidades/m <sup>2</sup> dia
<b>Transplante alogênico de medula óssea</b>	Curativo em 50% dos casos	Disponibilidade de doadores; alto custo; alta taxa de morbimortalidade associada ao procedimento	
<b>Transplante autólogo de medula óssea</b>	Não necessita de doador HLA-compatível; custo menor que o TMO alogênico; prolonga a sobrevida mesmo nos pacientes que recaem; permite manipulação do enxerto "ex vivo"; possivelmente é curativo em uma minoria de casos	Alto custo; maior morbimortalidade que o tratamento convencional; menor índice de sobrevida livre de doença após cinco anos que o TMO alogênico	

Tabela 2 - Alternativas terapêuticas atuais para LMC.

de medula alogênico na fase de crise blástica da doença, ou seja, os resultados são tão pobres que muitos centros internacionais de transplante são relutantes em transplantar estes pacientes baseados na possibilidade de até reduzir a sobrevida dos mesmos em nome de uma remissão da doença que é muito provável. Presentemente possuímos apenas duas certezas: 1) Crises blásticas linfóides respondem melhor à quimioterapia que crises mielóides e 2) nenhum esquema quimioterápico se mostrou melhor que outros para crises mielóides. Nós temos recomendado o uso inicial de vincristina (2 mg semanal) e prednisona (60 mg/m<sup>2</sup> diário) até

que os resultados de imunofenotipagem identifiquem o tipo celular predominante dos blastos. Se a crise for de origem linfóide, mantém-se o esquema acima; se for de origem mielóide, temos sugerido o uso de protocolos que contenham antracíclicos e citosino-arabinosídeo ou VP16 em doses moderadas, já que o objetivo nestes casos não é a cura do paciente, mas o prolongamento da sobrevida em alguns meses, com os menores efeitos tóxicos possíveis.

Estudos randomizados com longos "follow-up" comprovaram que a hidroxiuréia definitivamente aposentou o bussulfan como

droga preferencial na fase crônica. Os dados comparativos entre ambas as drogas mostram uma vantagem incontestável da hidroxiuréia em termos de sobrevida (58 meses contra 45 meses com o bussulfan) e morbidade<sup>(40)</sup>. Dez por cento dos pacientes que são tratados cronicamente com bussulfan apresentam hipoplasias medulares irreversíveis; além disso, se reconhece há muito tempo as desagradáveis complicações pulmonares e dermatológicas associadas a esta droga. A hidroxiuréia, por sua vez, apresenta como complicação mais freqüente a mielotoxicidade, que é rapidamente corrigida ao se suspender a droga. Portanto, ao nosso ver, no momento, não se justifica iniciar-se o tratamento de um caso recém-diagnosticado de LMC com bussulfan, se a hidroxiuréia é disponível.

O interferon é uma citoquina que tem sido usado com efeitos mais satisfatórios nestes pacientes. A grande vantagem desta droga reside na sua capacidade de conseguir suprimir parcial ou totalmente o clone Ph+ em 15 a 35% dos pacientes, coisa que nem a hidroxiuréia, nem o bussulfan, em doses terapêuticas normais, conseguem<sup>(41, 42)</sup>. Esta redução no número de células Ph+ no entanto, só se dá à nível citogenético, já que virtualmente todos os pacientes permanecem PCR positivos<sup>(43)</sup>. As desvantagens do interferon residem no seu alto custo e nos efeitos colaterais, que não são desprezíveis. Agudamente, o paciente pode se apresentar com quadro de dores musculares e ósseas, calafrios e febre. Estes sintomas são facilmente controláveis com drogas como paracetamol, ou evitáveis, iniciando-se a administração da droga com metade da dose alvo (que é de 3 a 5 milhões de unidades/m<sup>2</sup> subcutâneo) três vezes por semana. O uso crônico do interferon pode ser complicado por quadros auto-imunes, como púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica ou tireoidite e especialmente por distúrbios psiquiátricos, que podem se manifestar por episódios de mania ou de depressão profunda eventualmente seguidos até de suicídio<sup>(44)</sup>.

A capacidade do interferon em suprimir o clone Ph+ parece mudar a história da doença. A sobrevida dos pacientes que apresentam remissões citogenéticas maiores à droga (isto

é, mais de 65% de células Ph-) é significativamente maior do que nos não respondedores<sup>(45)</sup>. Mesmo nos casos onde não se obtém resposta citogenética o interferon ainda parece ser uma melhor opção terapêutica. Estudo recente publicado por um grupo cooperativo do Reino Unido demonstrou resultados também bastante convincentes em termos de superioridade nos pacientes que receberam interferon alfa em comparação com os tratados com hidroxiuréia<sup>(46)</sup>. Portanto, apesar do ainda pequeno número de estudos, e da controvérsia a respeito da superioridade do interferon sobre a quimioterapia convencional pode-se inferir que, no momento, a meta central nos pacientes com LMC em fase crônica sem um doador compatível para transplante é a remissão hematológica, ou seja, reduzir-se a contagem de leucócitos para menos de  $12.000 \times 10^9/\text{mm}^3$ . Se o interferon em doses diferentes ou em grupos selecionados é capaz de promover sobrevida maior do que a quimioterapia convencional, é ainda uma questão a ser respondida. Mas o que parece claro é que ainda estamos subutilizando medicamentos bastante eficientes em LMC. Se a redução da massa tumoral retarda a evolução da LMC e prolonga a sobrevida - e esta conclusão está claramente refletida no fato que o controle da leucocitose associa-se a fase crônica mais duradoura - é provável que o potencial total das drogas que hoje utilizamos não esteja sendo adequadamente explorado. Nos próximos anos deveremos observar incrementos de sobrevida em LMC às custas do prolongamento da fase crônica da doença simplesmente pela melhor classificação dos pacientes, definindo em que grupos a terapia deve ser mais agressiva. Recentemente, iniciamos um estudo randomizado no Departamento de Hematologia e Hemoterapia da USP no qual um grupo de pacientes recebe doses mais altas de hidroxiuréia buscando manter-se a contagem de leucócitos entre 3.000 e 5.000/mm<sup>3</sup> e outro grupo recebe doses para sustentar-se a contagem de leucócitos entre 5.000 e 12.000/mm<sup>3</sup>. Um terceiro grupo vem sendo tratado com interferon. O período de acompanhamento ainda é pequeno, mas a expectativa é que o controle mais rígido da leucocitose possa influir na capacidade de evolução do clone maligno e portanto a agudização da doença.

O transplante autólogo constitui-se no maior avanço dos últimos cinco anos para o tratamento da LMC. À primeira vista, transplantar-se uma medula repleta de células malignas parece um contra-senso. Este tipo de procedimento foi tentado inicialmente com medula coletada durante a fase crônica e transplantada durante a evolução para fase acelerada e crise blástica da doença, na tentativa de reconstituir-se uma fase crônica<sup>(47)</sup>. A maioria dos pacientes reverteu o quadro agudo da doença, mas de forma temporária. Na tentativa de reduzir-se a carga tumoral, alguns autores transplantaram pacientes durante a fase crônica, e surpreendentemente, alguns pacientes recuperaram a medula após o transplante com uma grande percentagem de células Ph-!<sup>(48)</sup> A explicação para este fenômeno ainda é puramente teórica, mas como já foi dito, especialmente nas fases iniciais da doença, existem lado a lado na medula óssea progenitores Ph+ e Ph-. É possível supor-se que quando estas células são reinfundidas em uma medula tornada aplásica pelo condicionamento pré-transplante, que células Ph- sejam recrutadas ao acaso para o repovoamento hematopoiético<sup>(49)</sup>. Mais que isto, já foi bem documentada a capacidade de progenitores Ph-, capazes de entrar em ciclo, de apresentarem índices proliferativos maiores a curto prazo para progenitores Ph+<sup>(50)</sup>. Tem sido também sugerido que a redução maciça de células malignas remova fatores humorais que bloqueavam a proliferação de progenitores normais<sup>(51)</sup>. De qualquer maneira, transplantes autólogos para LMC passaram a ser feitos em diversos centros do mundo e os resultados destes procedimentos são indubitavelmente promissores.

As vantagens do transplante autólogo sobre o transplante alogênico são claras. A morbidade e a mortalidade do primeiro são consideravelmente menores, assim como o custo e a possibilidade de ser aplicado a qualquer indivíduo abaixo dos 60 anos por não necessitar de doador HLA-compatível. Por outro lado, a sobrevida livre de doença é indiscutivelmente maior nos pacientes que receberam transplantes alogênicos. Nos últimos anos tem havido uma grande cooperação entre vários grupos internacionais na tentativa de se melhorarem os resultados do

transplante autólogo. A grande estratégia parece ser a máxima remoção de células Ph+ do material a ser transplantado, ou alternativamente, fornecer vantagens proliferativas "in vitro" para os progenitores Ph-.

Entre os métodos utilizados para promover "purping" da medula coletada "ex-vivo" o mais bem sucedido foi o protocolo do grupo de Vancouver cujos resultados foram publicados no início da década de 90<sup>(52)</sup>. Este grupo observou que células de medula óssea de pacientes com LMC colocadas em cultura de longo termo (tipo Dexter) apresentavam ao final de 14 dias de incubação a presença quase que exclusiva de colônias Ph-. Aparentemente as células Ph+ morrem ao serem mantidas em culturas deste tipo por não possuírem mecanismos de adesão ao estroma adequados. As células Ph- foram então transplantadas e diversos pacientes que receberam este material mantiveram longos períodos de remissão citogenética e molecular, sendo que alguns mantêm-se desta forma há mais de cinco anos (Coutinho L, comunicação pessoal). O procedimento de Vancouver ainda é feito em alguns centros, mas o seu custo elevado, a difícil operacionalidade e o fato que um número razoável de pacientes não obteve pega do enxerto, talvez pelo baixo número de células progenitoras transplantadas, desestimulou o seu uso de forma mais ampla.

Mais simples do que tratar-se a medula "in vitro" é tentar o "purping" no próprio paciente. Esta idéia não é recente. Já há algum tempo é conhecida a possibilidade de se induzir parcial ou total remissão citogenética em pacientes submetidos a doses altas de quimioterapia<sup>(53)</sup>. O trabalho do grupo de Genova<sup>(54)</sup>, mostrou a eficiência no uso de um esquema de quimioterapia em altas doses composto por etoposide, idarrubicina e ciclofosfamida seguido da coleta de células progenitoras periféricas<sup>(54)</sup>. A maior parte do material coletado era Ph- e os pacientes transplantados subsequentemente permaneceram Ph- por períodos variados. O grupo de Simonsson<sup>(55)</sup>, obteve resultados similares utilizando-se de estratégia parecida com a de Carella, e utilizando como método de "purging" diversos esquemas de quimioterapia em altas doses, sugerindo que o efeito

de recrutamento de células Ph- em pacientes com LMC em fase crônica é perfeitamente factível e pode fornecer resultados ainda melhores quando estudos prospectivos já em andamento definirem qual o esquema citoreduzidor mais adequado e menos tóxico<sup>(56, 57)</sup>. Uma metanálise publicada recentemente mostra que 60% dos pacientes que foram submetidos a transplantes autólogos em diversos centros europeus utilizando-se ou não de técnicas de "purging" permanecem vivos oito anos após o transplante e 35% do total de transplantados estão livres de doença<sup>(58)</sup>. Estes resultados são especialmente animadores em pacientes que submeteram-se ao transplante até dois anos após o diagnóstico de LMC.

As perspectivas terapêuticas para a LMC são muito otimistas para a próxima década. É interessante observar que a melhoria na sobrevivência destes pacientes observada nos anos 80 ocorreu paralelamente com o progresso no conhecimento da biologia da doença. Avanços em pesquisa básica na LMC deverão determinar com maior precisão subgrupos de pacientes que podem se beneficiar de tratamentos mais agressivos; mais ainda, o conhecimento mais detalhado a respeito do comportamento biológico das células Ph+, deve-se refletir na descoberta de novas drogas e em técnicas mais eficientes para "purging" em transplante autólogo de medula ou sangue periférico, que possivelmente será a principal forma de tratamento curativo desta doença na próxima década.

### Referências Bibliográficas

1. Nowell, P.C.; Hungerford, D.A. - A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia, *Science*, 132: 1497, 1960.
2. Rowley, J.D. - A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243: 290-293, 1973.
3. Heisterskamp, N.; Stephenson, J.R.; Groffen, J.; Hansen, P.; De Klein, F.; Bartram, C.R.; Grosveld, G. - Localization of the C-ABL oncogene adjacent to a translocation breakpoint in chronic myelocytic leukemia. *Nature*, 306: 239-242, 1983.
4. Heisterkamp, N.; Jenster, G.; Ten Hoeve, J.; Zovich, D.; Patengale, P.K.; Groffen, J. - Acute leukemia in bcr/abl transgenic mice. *Nature*, 344: 251-253, 1990.
5. Guerrasio, A.; Martinelli, G.; Saglio, G.; Rosso, C.; Zaccaria A.; Rosti, G.; Testoni, N.; Ambrosetti, A.; Izzi, T.; Sessarego, M.; Frassoni, F.; Gasparini, P.; Chiamenti, A.; Di Bartolomeo, A.; Pignatti, P.F. - Minimal residual disease status in transplanted chronic myelogenous leukemia patients: low incidence of polymerase chain reaction positive cases among 48 long disease-free subjects who received unmanipulated allogeneic bone marrow transplants. *Leukemia* 6: 507-512, 1992.
6. Arnold, R.; Janssen, J.W.G.; Heize, B.; Bunjes, D.; Herteistein, B.; Wiesneth, M.; Kubanek B.; Heimpel H.; Bartram, C.R. - Influence of graft-versus-host disease on the eradication of minimal residual leukemia detected by polymerase chain reaction in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. *Leukemia*, 7: 47-751, 1993.
7. Yinon, B.N.; Daley, G.Q.; Mes-Masson, A.M.; Witte, O.N.; Baltimore, D. - The chronic myelogenous leukemia-specific p210 protein is the product of the BCR/ABL hybrid gene. *Science*, 233: 212-214, 1986.
8. Clarkson, B.; Strife, A. - Linkage of proliferative and maturational abnormalities in chronic myelogenous leukemia and relevance to treatment. *Leukemia*, 7: 1683-1721, 1993.
9. McGahon, A.; Bissonette, R.; Schmitt, M.; Cotter, K.M.; Green, D.R.; Cotter, T.G. - BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood*, 83: 1179-1187, 1994.
10. Wetzler M.; Talpaz M.; Yee, G.; Stass, A.S.; Van Etten, R.A.; Andreef, M.; Goodacre, A.M.; Kleine, H-D.; Mahadevia, R.K.; Kuzrock, R. - Cell cycle-related

- shifts in subcellular localization of BCR: Association with mitotic chromosomes and with heterochromatin. *Blood*, 84: 1391, 1994.
11. Witte, O.N. - Role of the BCR-ABL oncogene in human leukemia: fifteenth Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*, 53: 485, 1993.
  12. Goga, A.; McLaughlin, J.; Afar, D.E.H.; Saffran, D.C.; Witte, O.N. - Alternative signals to RAS for hematopoietic transformation by the BCR-ABL oncogene. *Cell*, 82: 981, 1995.
  13. Fialkow, P.J.; Gartler, S.M.; Yoshida, A. - Clonal origin in chronic myelocytic leukemia in man. *Proc natl Acad Sci USA*, 58: 1468, 1987.
  14. Fialkow, P.J.; Martin P.J.; Najfeld, V.; Penfold, G.F.; Jacobsen, R.J.; Hansen, J.A. - Evidence for a multistep pathogenesis for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 58: 158, 1981.
  15. Goldman, J.M.; Shiota, F.; Th'ng, K.H. - Circulating granulocytes and erythroid progenitor cells in chronic granulocyt leukemia. *Br J Haematol*, 46: 7, 1980.
  16. Dubé, I.D.; Kalousek, D.; Coulombel, I. - Cytogenetic studies in early myeloid progenitor compartments in Ph1 - positive chronic myeloid leukemia. II. Long term culture reveals the persistence of Ph1-negative progenitors in treated as well as newly diagnosed patients. *Blood*, 63: 1172, 1984.
  17. Fialkow, P.J.; Jacobson, R.J.; Papayannopoulou, T. - chronic myelocytic leukemia. Clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med*, 63: 125, 1977.
  18. Garicochea, B.; Chase, A.; Lazaridou, A.; Goldman, J.M. - T-lymphocytes in CML: No evidence of the BCR/ABL fusion gene detected by fluorescence in situ hybridization. *Leukemia*, 8: 1197, 1994.
  19. Bernstein, I.; Singer, J.; Smith, F.; Andrews, R.; Flowers, D.; Petersens, J.; Steinmann, N.; Najfeld, V.; Savage, D.; Fruchtman, S.; Arlin, Z.; Fialkow, P. - Differences in the frequency of normal and clonal precursors of colony-forming cells in chronic myelogenous leukemia and acute myelogenous leukemia. *Blood*, 79: 1811, 1992.
  20. Pichert, G.; Alyea, E.P.; Soiffer, R.J.; Roy, D.C.; Ritz, J. - Persistence of myeloid progenitor cells expressing BCR/ABL mRNA after allogenic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 84: 2109, 1994.
  21. Serra, A.; Guerrasio, A.; Gaidano, G.; Rosso, C.; Rege-Cambrin, G.; Petroni, D.; Mazza, U.; Saglio, G. - Molecular defects associated with the acute phase CML. *Leukemia Lymphoma*, 11(supl 1): 25, 1993.
  22. Ahuja, H.G.; Bar-Eli, M.; Advani, S.H.; Benshimol, S.; Cline, M.J. - Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 6783, 1989.
  23. Sill, H.; Goldman, J.M.; Cross, N.C.P. - Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 85: 2013.
  24. Nakai, H.; Misawa, S.; Horiike, S.; Taniwake, M.; Seriu, T.; Shimazaki, C.; Fujii, H.; Maekawa, T.; Furukawa, T.; Abe, T.; Ishizaki, K.; Kashima, K. - Analysis of mutations and expression of GAP-related domain of neurofibromatosis type 1 (NF1) gene in the progression of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*, 8: 1994, 1027.
  25. Wetzler, M.; Talpaz, M.; Estrov, Z.; Kurzrock, R. - CML mechanisms of disease initiation and progression. *Leukemia Lymphoma*, 11: 1993, suppl 1, 47.
  26. Bendit, I.; Garicochea B.; Manzella, L.; Dorlhiac-Llacer, P.E.; Chamone, D.A.F.;

- Bydlowski, S.P. - Neurofibromatosis type 1 (NF1) mutational analysis by PCR-SSCP in chronic myelogenous leukemia in chronic phase and blast crisis. *Acta Haematol*, 93: 180, 1995.
27. Sawyers, C.L.; Callahan, W.; Witte, O.N. - Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes. *Cell*, 70: 901, 1992.
28. Alimena, G.; Brandt, L.; Dallapiccola, B.; Mitelman, F.; Milsson, P.G. - Secondary chromosome changes in chronic myeloid leukemia: Relation to treatment. *Cancer Genet Cytogenet*, 1: 79, 1979.
29. Dobrovic, A.; Trainor, K.J.; Morley, A.A. - Detection of the molecular abnormality in chronic myeloid leukemia by use of the polimerase chain reaction. *Blood*, 72: 2063, 1988.
30. Rowley, J.D. - A consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243: 290, 1973.
31. Kantarjian, H.M.; Deisseroth, A.; Kurzrock, R.; Estrov, E.; Talpaz, M. - Chronic myelogenous leukemia: A concise update. *Blood*, 82: 691, 1993.
32. Saglio, G.; Guerrasio, A.; Tassinari, A.; Ponzetto, C.; Zaccaria, A.; Testoni, P.; Celso, B.; Rege Cambrin, G.; Serra, A.; Pegoraro, L.; Avanzi, G.C.; Attadia, V.; Falda, M.; Gavosto, F. - Variability of the molecular defects corresponding to the presence of a Philadelphia chromosome in human hematologic malignancies. *Blood*, 72: 1203, 1988.
33. Crist, W.; Carrol, A.; Shuster, J.; Jackson, J.; Head, D.; Borowitz, M.; Behm, F.; Link, M.; Steuber, P.; Ragab, A.; Hirt, A.; Brock, B.; Land, V.; Pullen, J. - Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A pediatric oncology group study. *Blood*, 76: 498, 1990.
34. Hughes, T.P.; Morgan, G.J.; Martia, P.; Goldman, J.M. - Detection of residual leukemia after bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia: Role of the polymerase chain reaction in predicting relapse. *Blood*, 77: 874, 1991.
35. Cross, N.C.P.; Feng, L.; Chase, A.; Bungey, J.; Hughes, T.P.; Goldman, J.M. - Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR/ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. *Blood*, 82: 1929, 1993.
36. Baccarini, M. - For the Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Evaluating survival after allogenic bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia in chronic phase: A comparison of transplant versus no-transplant in a cohort of 258 patients first seen in Italy between 1984 and 1986. *Br J Haematol*, 85: 292, 1993.
37. Goldman, J.M. - The treatment of chronic myeloid leukaemia - much still to be achieved. *J Intern Med* 1994; 235: 289.
38. Allen, S.L.; Coleman, M. - Terminal-phase chronic myelogenous leukemia: Approaches to treatment. *Cancer Invest*, 3: 491, 1985.
39. Kantarjian, H.M.; Keating, M.J.; Estey, E.H.; O'Brien, S.; Pierce, S.; Beran, M.; Koller, C.; Feldman, E.; Talpaz, M. - Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon- $\alpha$  and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol*, 10: 772, 1992.
40. Hehlmann, R.; Heimpel, H.; Hasford, J.; Kolb, H.J.; Pralle, H.; Hossfeld, D.K. et al. - Randomized comparison of busulphan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: Prolongation survival by hydroxyurea. *Blood*, 82: 398, 1993.
41. Alimena, G.; Morra, E.; Lazzarino, M. et al. - Interferon Alpha 2b as therapy

for Ph1-positive chronic myelogenous leukemia. A study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood*, 72: 642, 1988.

42. Baccarani, M.; Tura, S. - For the Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon  $\alpha$  2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 330: 820, 1994.
43. Lee, M-S.; Kantarjian, H.; Talpaz, M.; Freireich, E.J.; Deissroth, A.; Trujillo, J.M.; Stass, S.A. - Detection of minimal residual disease by polymerase chain reaction in Philadelphia chromosome-positive myelogenous leukemia following interferon therapy. *Blood*, 79: 1920, 1992.
44. Ronnblom, L.E.; Alm, F.V.; Oberg, K.E. - Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med*, 115: 178, 1991.
45. Hehlmann, R.; Heimpel, H.; Hasford, J.; Kolb, H.J.; Pralle, H.; Hossfeld, D.K.; Queisser, W.; Loffler, H.; Hochhaus, A.; Heinze, B.; Ansari, H. and the German CML study group - Randomized comparison of interferon-alfa with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood*, 84: 382a, 1994.
46. Allan, N.C.; Richards, S.M.; Shepherd, P.C.A. - UK Medical Research Council randomised, multicentric trial of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet*, 345: 1392, 1995.
47. Butturini, A.; Keating, A. Goldman, J.M.; Gale, R.P. - Autotransplants in CML: Strategies and results. *Lancet* 1990; 335: 1255.
48. Hughes, T.; Brito-Babapulle, F.; Marcus, R.E. - Transient Ph-negativity after autografting with blood-derived stem-cells for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Bone Marrow Transplant*, 4(suppl 1): 51, 1989.
49. Eaves, C.; Udomsakdi, C.; Cashman, J.; Barnett, M.; Eaves, A. - The biology of normal and neoplastic stem-cells in CML. *Leuk Kymph*, 11(suppl 1): 245, 1993.

# Câncer de mama: epidemiologia e grupos de risco

## *Breast cancer: epidemiology and risk factors*

Emilia Rebelo Lopes<sup>1</sup>, Marise Souto Rebelo<sup>2</sup>, Andreia Ribeiro Abib<sup>3</sup>, Evaldo de Abreu<sup>4</sup>

### Resumo

Os autores, por meio dos dados coletados dos Registros de Base Populacional e Hospitalar, apontam para o grave problema de saúde pública em que está se constituindo o câncer de mama. Comparam os dados brasileiros com os internacionais e tiram conclusões importantes, como a que inclui o Brasil no mesmo nível dos países desenvolvidos quanto às elevadas taxas de incidências e mortalidade por esta neoplasia, mas não na consecução das medidas necessárias à prevenção, diagnóstico precoce e controle da doença.

Além de comentários sobre os dados estatísticos, é feita também uma revisão bibliográfica sobre os fatores de risco da doença, para demonstrar a relação desses fatores com as diferenças sócio-econômicas regionais e com importantes mudanças nos hábitos de vida das mulheres, nas últimas décadas.

O artigo é encerrado enfatizando-se a importância da consecução de medidas que minimizem o problema, sobretudo ações educativas e de diagnóstico precoce.

Unitermos: câncer de mama; incidência; mortalidade; frequência relativa; fatores de risco

### Abstract

*The authors, through data collected by Hospital and Population Based Cancer Registry, focus the serious public health problem of breast cancer. They compare Brazilian and international data, and draw important conclusions, as the one that places Brazil among developed countries as to high incidence and mortality of this disease, but not in what concerns the development of measures for its prevention, early diagnosis and control.*

*Besides commenting on statistic data, the authors review bibliography on risk factors for the disease, showing how these factors relate to regional social and economical differences, and to major changes in the life style of women in the past decades.*

*The paper ends stressing the importance of developing measures to minimize the problem; actions for education and early diagnosis are specifically pointed out as effective for this purpose.*

*Key words: breast cancer; incidence; mortality; relative frequency; risk factors*

*Chefe da Divisão de Educação da Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>1</sup>, Chefe do Serviço de Epidemiologia da Divisão de Informação - Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>2</sup>, Epidemiologista do Serviço de Epidemiologia da Divisão de Informação - Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>3</sup>, Coordenador da Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>4</sup>.*

*Endereço para correspondência: Divisão de Educação Pro-ONCO/INCa/MS - Av. Venezuela, 134, bl. A, 9º andar - 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ.*

## Introdução

Importantes mudanças no padrão de mortalidade, ocorreram nas últimas décadas no Brasil, entre elas uma redução proporcional de óbitos por doenças infecciosas e parasitárias (de 45% em 1930 para 11% em 1980), e um aumento percentual do número de óbitos por doenças cardiovasculares, câncer e causas externas<sup>(5)</sup>.

Segundo estimativas do Banco Mundial<sup>(5)</sup>, o câncer, as doenças cardiovasculares e as causas externas, que foram responsáveis por 54% dos óbitos em 1980, estarão associados a 74% dos óbitos no ano 2020. As doenças crônico-degenerativas em conjunto com a AIDS, serão os grandes problemas de saúde pública no País nas próximas décadas.

É importante salientar que, a distribuição dos cânceres por topografia, é diferente nas várias regiões geográficas do Brasil, mostrando, nos últimos anos, uma tendência à substituição de alguns tumores, geralmente associados às regiões subdesenvolvidas, como os do colo uterino e do estômago, por tumores de regiões desenvolvidas, tais como os de mama e pulmão. Contudo, espera-se para os próximos 30 anos um quadro misto, de manutenção dos índices padronizados de mortalidade.

Em relação ao câncer de mama, vem sendo observado um aumento constante em sua incidência, de forma mais marcante nos países desenvolvidos; porém já se observa o mesmo fenômeno nos países em desenvolvimento, representando a principal causa de mortalidade da população feminina e um grave problema de saúde pública. Os índices de mortalidade têm aumentado nos países do terceiro mundo devido, principalmente, ao retardamento do diagnóstico.

A ocorrência do câncer de mama é relativamente rara antes dos 35 anos de idade, porém cresce rapidamente após esta idade, principalmente nas faixas etárias mais elevadas.

As causas do câncer de mama são desconhecidas mas é aceita pela comunidade científica, a relação da doença com fatores próprios do hospedeiro, como a duração da atividade ovariana e a hereditariedade, e com fatores ambientais, tais como a alimentação e a utilização de determinados medicamentos.

## Incidência e mortalidade no mundo

O câncer de mama é hoje um grave problema de saúde pública em todo o mundo, e responsável por um número significativo de óbitos entre as mulheres adultas.

Se analisarmos as estatísticas de incidência nas diferentes regiões geográficas do mundo, poderemos verificar que o câncer de mama é o tumor mais incidente no sexo feminino, nos Estados Unidos, Canadá, Noruega, Cuba, Índia, Suécia, Austrália e Brasil, e o segundo no Equador, Argélia e Japão.

Nos Estados Unidos o câncer é a segunda causa de morte (23,1%), perdendo apenas para as doenças cardíacas (34,1%). Entre as neoplasias malignas, a mama é a principal localização do tumor em mulheres, tendo sido estimada, para o ano de 1993, uma frequência de 32,0% do total dos tumores. Esta neoplasia é responsável por 18,0% dos óbitos por câncer neste país<sup>(2)</sup>.

Aproximadamente uma em cada oito mulheres, nos Estados Unidos, desenvolverá câncer de mama (0 a 85 anos).

A partir do início dos anos 70, a taxa de incidência do câncer de mama feminino aumentou em torno de 2% ao ano, estabilizando-se a partir de 1987 em torno de 107,0 por 100.000. A observação dos aumentos na incidência do câncer de mama parece ser devidos à utilização da mamografia, que possibilita o diagnóstico em estágios iniciais. A taxa de mortalidade no período 1987-1989 foi de 27,2 por 100.000 com o aumento de 6% em relação ao período 1957-1959, com a estimativa de 46.000 mortes por câncer de mama feminino para 1993<sup>(3)</sup>.

O câncer foi a principal causa de morte no Canadá no ano de 1992. Estima-se que o da mama feminino corresponda a 28% do total de casos de câncer neste sexo, e seja responsável por 20% das mortes por câncer em mulheres neste país. A incidência estimada do câncer de mama para 1992 é de 77 casos por 100.000 mulheres, sendo observado um incremento de 1,2% na taxa de incidência no período de 1981 a 1987, com um aumento da taxa de mortalidade no mesmo período de 0,7%. No ano de 1987 foram notificados 12.307 casos novos e 4.585 óbitos, levando a uma previsão de 15.700 casos novos e 5.200 mortes em 1992<sup>(35)</sup>.

Na América Central, em Cuba, no ano de 1986, o câncer de mama feminino foi o mais incidente, com uma taxa de 35,1 por 100.000, correspondendo a 20,6% do total de cânceres<sup>(16)</sup>.

Na América do Sul, em Quito, no período de 1985-1990, a taxa de incidência em mulheres foi de 14,3 por 100.000 e corresponde à segunda localização mais freqüente, perdendo apenas para o câncer do colo uterino (taxa de incidência 49,7 por 100.000). A taxa de mortalidade geral é de 6,3 por 100.000<sup>(34)</sup>.

No continente Europeu, na Itália (Lombardia e Varese - 1983/87), o câncer de mama feminino correspondeu a 28,2% do total de tumores malignos, sendo isoladamente a topografia mais freqüente, com uma taxa de incidência de 104,3 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Na Noruega, ele também é o mais incidente, com uma taxa de 86,0 por 100.000 em 1991, o que correspondeu a 2.113 casos<sup>(34)</sup>.

Na Suécia (1983/87), o câncer de mama feminino correspondeu a 25% do total de cânceres em mulheres, com uma taxa de incidência de 107,1 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Ao analisarmos os dados da população de Setif - na Argélia, continente africano -, correspondente ao período de 1986 a 1989, verificou-se uma taxa de incidência de 4,0 por 100.000, que é muito menor que aquelas observadas nos países de outras regiões do mundo. Contudo, em termos de freqüência, o câncer de mama feminino é a segunda topografia mais freqüente, correspondendo a 15,1% do total de neoplasias malignas, sendo inferior apenas ao colo uterino<sup>(37)</sup>.

No continente asiático, temos na Índia (Bombay - 1983/87), o câncer de mama feminino como o mais incidente, correspondendo a 22,1% do total dos casos, apresentando uma taxa de incidência de 15,8 por 100.000<sup>(16)</sup>.

No Japão (Hiroshima - 191/85), o câncer mais incidente nas mulheres japonesas foi o de estômago correspondendo a 22,3% do total, seguido do câncer de mama feminino correspondendo a 13,7% do total e apresentando uma taxa de incidência de 30,1 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Na Oceania - Austrália (1983/87), o câncer de mama feminino correspondeu a 25,1% do total dos casos de câncer no sexo feminino, tendo uma taxa de incidência de 53,3 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Na Tabela 1 são apresentadas as taxas de incidência brutas e padronizadas do câncer de mama feminino em diferentes países, onde se evidencia a alta incidência do câncer de mama feminino nos países desenvolvidos, que pode estar associada a mudanças de estilo de vida como, por exemplo, dieta não balanceada e sedentarismo, redução no número de filhos decorrente do uso de contraceptivos, principalmente os orais, e primeira gravidez tardia, que são comumente identificados como fatores de risco para o câncer de mama. Por outro lado, na Ásia a taxa de incidência é menor, mesmo em países desenvolvidos como o Japão.

País/região geográfica (ano)	Taxa de incidência por 100.000	
	Taxa bruta	Taxa padronizada
<b>África</b>		
Argélia/Setif (86-89)	4,0	6,4
<b>América do Sul</b>		
Equador/Quito (85-90)	14,3	26,9
<b>América Central</b>		
Cuba (86)	35,1	35,0
<b>América do Norte</b>		
Canadá (83-87)	91,1	71,1
EUA/Nova Iorque (83-87)	107,9	72,1
<b>Ásia</b>		
Índia/Bombaim (83-87)	15,8	24,6
Japão/Hiroshima (81-85)	30,1	25,2
<b>Europa</b>		
Itália/Lombardia (83-87)	104,3	66,0
Suécia (83-87)	107,1	62,5
<b>Oceania</b>		
Austrália (83-87)	53,3	59,0

Tabela 1 - Incidência do câncer de mama no mundo.

Fonte: IARC - Cancer Incidence in Five Continents Volume VI.

Nota:

Taxa Bruta (TB) - Calculada a partir do número de casos novos ocorridos, por localização topográfica do tumor e sexo, na população de uma região geográfica, em um período de tempo especificado.

Taxa Padronizada (TP) - Calculada a partir do número de casos novos especificados por faixa etária, sexo e localização topográfica do tumor e padronizada pela população mundial.

Na Tabela 2 são apresentados os dados correspondentes à frequência relativa do câncer de mama em relação ao total de cânceres que acometem o sexo feminino, onde observa-se a relevância desta neoplasia. O câncer do colo do útero é o mais freqüente na Argélia e Equador; no Japão, o mais freqüente é o de estômago.

Continentes/país/região geográfica (ano)	Frequência (%)
África	
Argélia/Setif (86-89)	15,1
América do Sul	
Equador/Quito (85-87)	13,1
América Central	
Cuba (86)	20,6
América do Norte	
Canadá (83-87)	26,7
EUA/Nova Iorque (83-87)	27,0
Ásia	
Índia/Bombaim (83-87)	22,1
Japão/Hiroshima (81-85)	13,7
Europa	
Itália/Lombardia (83-87)	28,2
Suécia (83-87)	25,0
Oceania	
Austrália (83-87)	25,1

Tabela 2 - Frequência relativa do câncer de mama no mundo.

Fonte: IARC - Cancer Incidence in Five Continents Volume VI.

### Incidência e mortalidade no Brasil

No Brasil, são grandes as diferenças regionais quanto aos aspectos de ordem econômica e social. Esta situação parece ter influência sobre o quadro de incidência, frequência relativa e mortalidade do câncer de mama, nas diversas localidades brasileiras observadas.

Em Belém (1989) na região Norte, Recife (1980) no Nordeste e Goiânia (1991) na região Centro-Oeste, os dados mostram o câncer do colo do útero como a principal localização de neoplasia maligna nas mulheres. Nestas localidades o câncer de mama feminino ocupou o segundo lugar, em frequência. Em Fortaleza (1985) na região Nordeste, São Paulo (1978) e Campinas (1992) na região Sudeste e Porto Alegre (1991) na região Sul o câncer de mama feminino foi a principal causa de câncer diagnosticado em mulheres.

A magnitude do problema é ressaltada em Fortaleza, Campinas e Porto Alegre onde o câncer de mama corresponde, nos anos re-

feridos, a 24% dos casos de câncer, ou seja, um quarto dos casos de câncer registrados nessas cidades são desta neoplasia; mesmo em Belém e Goiânia, onde o câncer de mama ocupa a segunda colocação, ele teve uma incidência relativa de 15%.

Segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer a estimativa para o Brasil em 1996 é de 31.210 casos novos de câncer de mama, sendo que, 1.310 ocorrerão na região Norte, 7.520 na região Nordeste, 12.940 na região Sudeste, 1.130 na região Centro-Oeste e 8.310 na região Sul.

Na Tabela 3 pode ser observada a grande variação nas taxas de incidência do câncer de mama feminino entre as várias regiões do País, desde o padrão semelhante ao de países desenvolvidos (ressalte-se as taxas encontradas em Porto Alegre) até valores compatíveis com o padrão de ocorrência dos países do terceiro mundo.

A ocorrência do câncer de mama é rara em mulheres com menos de 35 anos de idade, porém cresce rapidamente após esta idade, principalmente nas faixas etárias mais elevadas.

Região geográfica/cidade (ano)	Taxa de incidência/100.000	
	Taxa bruta	Taxa padronizada*
<b>NORTE</b>		
Belém (89)	20,3	29,5
<b>NORDESTE</b>		
Fortaleza (85)	31,7	43,9
Recife (80)	36,2	48,2
<b>CENTRO-OESTE</b>		
Goiânia (91)	21,7	39,3
<b>SUDESTE</b>		
São Paulo (78)	53,8	65,5
Campinas (92)	37,1	42,2
<b>SUL</b>		
Porto Alegre (91)	70,2	66,1

Tabela 3 - Incidência do câncer de mama em localidades selecionadas - Brasil.

Fonte: IARC - Cancer Incidence in Five Continents Volume VI.

MS/INCa - Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional, 1991 e 1995.

\*padronizada por idade pela população mundial de 1960.

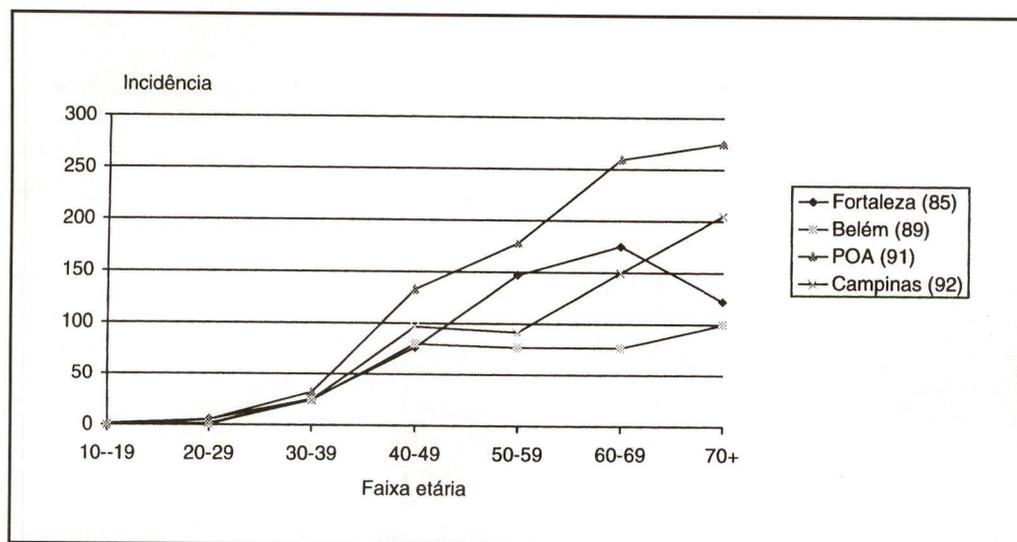


Gráfico 1 - Incidência do câncer de mama feminino por faixa etária, no Brasil.

Fonte: MS/INCa - Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional, 1995.

No Gráfico 1 pode-se verificar a incidência do câncer de mama, por faixa etária, em diferentes cidades do Brasil.

Em todas as regiões geográficas do Brasil, a principal causa de mortalidade está associada às doenças cardiovasculares. Este dado, no entanto, pode estar superestimado em decorrência do preenchimento inadequado dos atestados de óbito.

Em relação à mortalidade em geral, também são marcantes as diferenças regionais: nas regiões Norte e Nordeste, de padrão sócio-econômico mais baixo, são relevantes as doenças perinatais, infecciosas e parasitárias, enquanto nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste destaca-se a ocorrência de óbitos por neoplasias.

Os óbitos por câncer ocorridos no período de 1985/87, corresponderam a 9,1% do total de óbitos no País e a principal causa de morte, por câncer, em mulheres foi devido ao câncer de mama. Em 1979 os óbitos por câncer de mama já representavam 13,6% dos óbitos por câncer ocorridos em mulheres e desde então, esta neoplasia vem apresentando um aumento de sua frequência relativa: em 1989 ela já era responsável por 15,4% desses óbitos.

As taxas de mortalidade por câncer de mama mostram que oito mulheres em cada 100.000

morreram por câncer de mama no Brasil em 1989 e as taxas de mortalidade padronizadas mais recentes, não parecem apontar para uma situação favorável de redução da mortalidade por esse tumor (Tabela 4).

Ano	Taxa bruta	Taxa padronizada*
1984	6,6	9,5
1985	6,8	9,8
1986	7,0	9,9
1987	7,4	10,4
1988	7,4	10,1
1989	7,7	10,3

Tabela 4 - Mortalidade por câncer de mama no Brasil - 1984/1989.

Fonte: Estatísticas de Mortalidade/Ministério da Saúde - 1984/1989  
Estimativas populacionais - Beltrão K. In: Minayo, 1995.  
\*padronizada por idade pela população mundial de 1990.

Quando comparamos as frequências relativas de mortalidade nas diversas regiões do País, verificamos o mesmo padrão das de incidência (maiores taxas nas regiões mais desenvolvidas): na região Sudeste, o câncer de mama representa 16,5% dos óbitos por câncer ocorridos no Brasil, enquanto na região Norte esse tumor representa 8,5% (Gráfico 2).

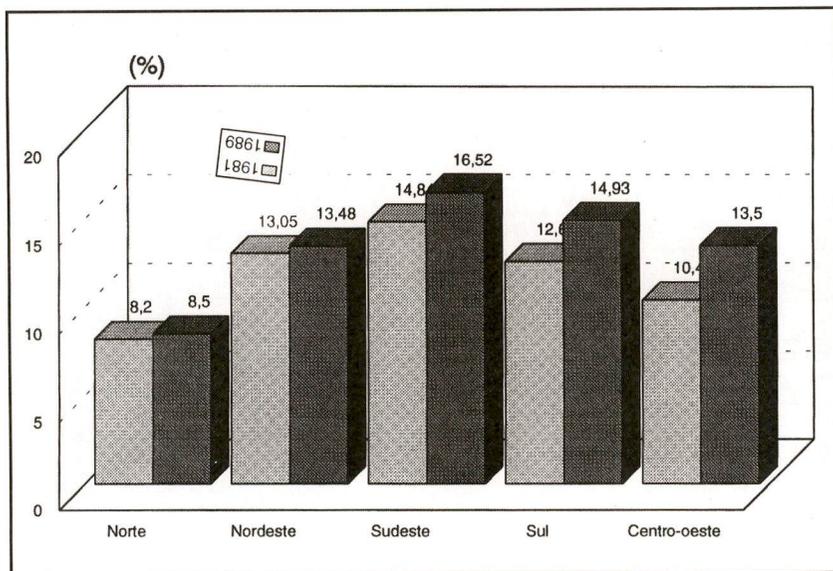


Gráfico 2 - Mortalidade proporcional por câncer de mama nas regiões do Brasil.

Fonte: Estatísticas de Mortalidade/Ministério da Saúde - 1981/1989.

### Dados dos registros hospitalares

Os dados dos Registros Hospitalares de Câncer refletem o padrão da clientela com diagnóstico de neoplasia maligna assistida na instituição hospitalar, tendo sua análise o objetivo principal de avaliar a qualidade da assistência médica prestada naquela instituição.

No Hospital do Câncer do INCa (1990), o câncer de mama feminino foi a topografia freqüente; para o Hospital Aristides Maltez da LBCC (1990) e Instituto Ofir Loiola da Sec. Est. de Saúde do Pará (1º semestre de 1991) este tumor foi a segunda causa; e no Hospital Araújo Jorge da ACCG (1990) e Hospital Erasto Gaertner da LPCC (1º se-

Cidade - Estado - Hospital (ano)	Freqüência relativa
Belém - PA Instituto Ofir Loiola (1º semestre/91)	9,9%
Salvador - BA Hospital Aristides Maltez	23,1%
Goiânia - GO Hospital Araújo Jorge (90)	14,3%
Rio de Janeiro - RJ INCa/Hospital do Câncer (90)	21,9%
Curitiba - PR Hospital Erasto Gaertner (1º semestre/91)	21,6%

Tabela 5 - Freqüência relativa dos casos de neoplasia maligna de mama feminina.

Fonte: Registros Hospitalares de Câncer.

mestre), a neoplasia maligna de mama foi a terceira causa.

Na Tabela 5 são apresentados os dados de freqüência relativa do número de casos de câncer feminino atendidos em cada um dos hospitais em relação ao número total de casos de câncer atendidos na instituição.

Outro dado muito importante que se pode depreender dos Registros Hospitalares de Câncer é a condição em que a paciente chega para o diagnóstico. Infelizmente, para o câncer de mama, em todos os registros disponíveis (Gráfico 3), as mulheres chegam para tratamento em estádios avançados da doença com poucas chances de tratamentos menos agressivos ou cura, traduzindo a precariedade das ações de prevenção, diagnóstico precoce e controle da doença no Brasil.

### Grupos de Risco

#### Aspectos clínicos e genéticos

Entre os variados aspectos relacionados com o risco de desenvolvimento do câncer de mama, o fator familiar é, talvez, o mais aceito na comunidade científica. Mulheres com mãe ou irmã com câncer de mama têm duas a três vezes mais risco; e, se ambas, mãe e irmã, têm câncer de mama, o risco aumenta mais, especialmente se tiver sido diagnosticada numa idade precoce. Se o câncer de mama da irmã for detectado antes dos 55 anos, por exemplo, a probabilidade da mulher desenvolver o câncer de mama antes dos 65 anos é de 50%. O risco aumenta também se o câncer for bilateral.

A Tabela 6 mostra alguns dos aspectos da história clínica, capazes de interferir no risco familiar para câncer de mama.

Paciente (câncer de mama)	Risco (para parentes de 1º grau)
Bilateral na pré-menopausa	8x
Bilateral na pós-menopausa	6x
Unilateral abaixo dos 45 anos	4x
Unilateral entre 45 e 55 anos	2,5x
Unilateral maior de 55 anos	1,5x

Tabela 6 - Risco de acordo com história clínica.

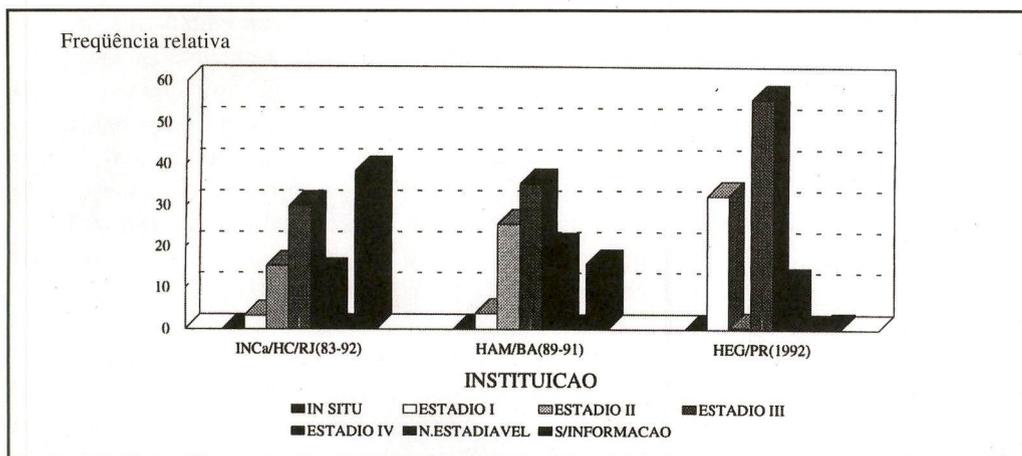


Gráfico 3 - Câncer de mama feminino segundo o estágio clínico.

Fonte: Registros Hospitalares de Câncer

Anderson sugeriu que a susceptibilidade familiar para o câncer de mama pode ocorrer, tanto na linhagem paterna quanto na materna, e o risco é proporcional ao número de parentes afetados<sup>(4)</sup>.

O risco de uma mulher desenvolver um segundo câncer de mama primário, pode ser acima de cinco vezes o risco da população feminina em geral<sup>(9)</sup>, particularmente nas mulheres relativamente jovens e/ou com história familiar de câncer de mama. Estima-se que cerca de 0,5% das mulheres com história prévia de câncer em uma das mamas, desenvolverá um segundo câncer de mama primário nos 15 anos subsequentes ao primeiro. Casos de câncer de mama têm também um risco algo aumentado (risco relativo menor que 2,0) de desenvolvimento de cânceres de endométrio e ovário e, provavelmente, de cólon, melanoma, de glândula salivar e de tireóide; por outro lado, mulheres com estes cânceres parecem ter um risco também um pouco elevado para câncer de mama. Estas associações podem ser atribuíveis aos mesmos fatores de risco. Outros cânceres múltiplos primários que ocorrem mais frequentemente que o esperado, podem resultar do tratamento radioterápico ou quimioterápico, como por exemplo câncer de mama seguindo doença de Hodgkin<sup>(13)</sup>.

Recentes evidências indicam que certos tipos de doenças benignas de mama, diag-

nosticadas por biópsias, estão associadas a um aumento de risco para câncer de mama. Riscos elevados foram encontrados para doença proliferativa benigna com hiperplasia atípica (risco relativo de 2,5-5,3) e algo elevados para doença proliferativa sem atipia (risco relativo de 1,6 - 22,2). Pouca ou nenhuma elevação no risco é vista quando não existem evidências de doença proliferativa (risco relativo de 0,9-1,6). Algumas evidências sugerem que a adenose esclerosante e a doença cística grosseira podem estar associadas a um aumento de risco. Mulheres com carcinoma ductal *in situ* e carcinoma lobular *in situ* têm um risco bastante elevado de desenvolver câncer de mama. O risco relativo entre mulheres com carcinoma lobular *in situ* tem sido de 6,0 ou mais.

A descarga papilar pode ser obtida de 30 a 50% das mulheres em idades entre 30 e 50 anos que se submetem à expressão da papila. Mulheres com células epiteliais atípicas em sua descarga papilar têm cerca de cinco vezes mais risco de câncer de mama do que as que não apresentaram líquido, e um risco três vezes mais alto do que aquelas que mostram um líquido com citologia normal.

Mulheres com mamas nas quais o parênquima, visto à mamografia, é amplamente ocupado por áreas de densidades difusas ou nodulares, têm um risco mais elevado para câncer de mama e aquelas com ductos proeminentes à mamografia, têm um risco mo-

deradamente elevado. Tem sido demonstrado que a relação entre as densidades mamográficas (a proporção de tecido conjuntivo/epitelial e o tecido gorduroso) é um meio de prognóstico melhor do que os métodos de classificação qualitativos.

Quando mais de 75% do volume da mama é ocupado por densidades mamográficas, o risco é três a quatro vezes mais alto do que nas mulheres com mamas compostas predominantemente de tecido gorduroso<sup>(18)</sup>.

Esforços têm sido feitos para isolar o gen BRCA1 no cromossomo 17q 12-21. Evidências sugerem que mutações neste gen predisõem ao câncer de mama. Estimase que mulheres com mutações na configuração genômica original do BRCA1 têm um risco de 85% de desenvolver câncer de mama em suas vidas. Autores têm identificado diversas famílias que mostram uma relação entre o câncer de mama e marcadores genéticos que evidenciam a região genética que codifica o BRCA1. É possível agora, dentro destas famílias, identificar os membros que carregam mutações no BRCA1. Embora ainda limitada a uma pequena parcela da população americana, novas pesquisas e investimentos, poderão tornar esta identificação disponível, em breve, como um método de rastreamento para mutações do BRCA1<sup>(7)</sup>.

### **Aspectos reprodutivos e hormonais**

As características reprodutivas associadas a um maior risco de câncer de mama incluem menarca precoce, menopausa tardia, idade da primeira gravidez completa após os 20 anos, nuliparidade e lactação. Os riscos relativos para cada grupo de alto risco, quando comparados com os seus correspondentes de baixo risco, são cerca de 2,0 ou menos<sup>(19)</sup>.

Hendersen e colaboradores relataram que, casos de mulheres com câncer de mama estabeleciam ciclos menstruais regulares mais rapidamente do que os controles, e que, a combinação de menarca precoce (até os 12 anos) e o estabelecimento de ciclos regulares (dentro de um ano após a menarca), estava associada a um aumento do risco, maior que três vezes<sup>(11)</sup>.

A taxa no aumento da incidência do câncer de mama diminui acentuadamente na época da menopausa e a menopausa antes dos 45 anos de idade está associada a um risco duas vezes menor, quando comparada à menopausa ocorrendo após os 55 anos<sup>(38)</sup>. Do mesmo modo, a ooforectomia antes dos 40 anos confere uma redução no risco de 50%, em comparação com menopausa natural por volta dos 50 anos<sup>(19)</sup>.

Duas das primeiras características reprodutivas da epidemiologia do câncer de mama conhecidas foram o decréscimo do risco com o aumento da paridade e o aumento do risco nas mulheres solteiras. MacMahon e colaboradores<sup>(22)</sup> fizeram o maior avanço para o entendimento do papel da gravidez no risco do câncer de mama, através da análise de um estudo colaborativo internacional de caso-controle: mulheres solteiras e casadas nulíparas tinham o mesmo risco, aumentado, para câncer de mama que era, aproximadamente, 1,4 vezes o das mulheres casadas com filhos. Entre as casadas, em cada país, mulheres com câncer de mama tinham menos filhos do que os controle. MacMahon<sup>(22)</sup> demonstrou claramente, entretanto, que este aparente efeito protetor da paridade era, na realidade, devido ao efeito protetor da idade precoce do primeiro nascimento (uma gravidez completa inclui a lactação do bebê). Aquelas mulheres com o primeiro parto ocorrendo antes dos 20 anos, tinham cerca da metade do risco das nulíparas ou daquelas com o primeiro parto até os 30 anos ou mais. Após o controle por idade do primeiro parto, partos subsequentes tinham pouca importância no risco de desenvolvimento do câncer de mama. Mulheres com câncer de mama tinham poucos filhos, simplesmente porque elas tinham tido o seu primeiro filho numa idade tardia. Dois estudos em outras populações observaram um pequeno efeito protetor residual no aumento do número de filhos, e isto sugere que deve haver certas circunstâncias nas quais a multiparidade oferece alguma proteção adicional. Em um recente estudo realizado em Shanghai, foi observado que havia um efeito protetor em múltiplas gravidezes, mais notável após o quinto filho. Entretanto, o principal efeito protetor da gravidez resulta de uma gestação a termo

ocorrendo em idade precoce. No estudo de MacMahon<sup>(22)</sup>, gravidezes incompletas não têm qualquer efeito protetor. Recentemente Hendersen<sup>(12)</sup> referiu que um aborto de primeiro trimestre, espontâneo ou induzido, antes da primeira gravidez a termo está, na verdade, associado com um aumento do risco para câncer de mama. Esta observação tem sido confirmada em um estudo de coorte em mulheres de Connecticut (EUA) que tinham tido apenas um parto com filho vivo. Neste estudo, abortos após a primeira gravidez a termo completa, não levaram a um aumento do risco para câncer de mama.

O papel da lactação não tem sido claramente estabelecido: nem no aumento do risco, nem na proteção para o desenvolvimento do câncer de mama. Se o número cumulativo dos ciclos ovulatórios é diretamente relacionado com o risco de câncer de mama, um efeito benéfico da longa duração da amamentação seria esperado, já que a mesma faz com que haja um substancial retardo do restabelecimento da ovulação após uma gravidez completa. Devido a uma pequena proporção de mães com um grande número cumulativo de meses de amamentação, muitos estudos epidemiológicos prévios não têm permitido estimativas precisas dos efeitos da lactação no risco do câncer de mama. Recentemente Hendersen<sup>(12)</sup>, completou um estudo de caso-controle de base populacional, na China, em uma população na qual a longa duração da amamentação era o usual. Neste estudo 30% de redução no risco de câncer de mama foi observado para cada cinco anos de amamentação<sup>(12, 41)</sup>.

Os contraceptivos orais têm sido amplamente utilizados desde o início dos anos 60 existindo agora, uma literatura apreciável sobre a relação com o risco de câncer de mama. Apesar da existência de trabalhos evidenciando um aumento do risco, outros importantes estudos de caso-controle e de coorte, mostram evidências convincentes de que os contraceptivos orais, quando usados por longo tempo, não alteram o risco do câncer de mama. Em relação a sua utilização na adolescência, permanece indefinido o seu papel na alteração do risco.

Estudos com contraceptivos orais ou injetáveis de longa duração, compostos apenas de progestagênios - acetato de medroxiprogesterona depot (DMPA) -, mostram poucas evidências de aumento do risco de câncer de mama, embora esta possibilidade não tenha sido descartada<sup>18</sup>.

O uso por longo tempo de estrogênio terapia de reposição, em doses moderadamente altas, segundo os dados confiáveis disponíveis, aumenta o risco de câncer de mama; já para as dosagens baixas por longos períodos de tempo, os estudos são insuficientes, sendo pouco provável que tenham efeito substancial no aumento de risco.

A utilização do dietilestibestrol entre as décadas de 40 e 60, com finalidade de reduzir o risco de abortos, tem sido associada, em muitos estudos, a um aumento do risco (1,5) para câncer de mama<sup>(12)</sup>.

### **Aspectos nutricionais e ambientais**

Importantes variações nas taxas de incidência do câncer de mama, verificadas em nível mundial e estudos em animais, como por exemplo, o trabalho pioneiro de Tannenbaum, em 1942, que mostrou um aumento no número de tumores de mama em camundongos alimentados com uma dieta rica em gorduras, levantaram suspeitas sobre papel dos lipídios na etiologia do câncer de mama<sup>(21)</sup>. Entretanto, os estudos epidemiológicos analíticos, realizados até o momento, não tem implicado qualquer constituinte específico da dieta. O papel da dieta no que concerne ao aumento de risco (1,5 a duas vezes) para o desenvolvimento do câncer de mama, tem sido verificado apenas nas mulheres na pós-menopausa.

Willet e colaboradores argumentaram que, o efeito protetor do peso corporal elevado, nas mulheres na pré-menopausa, poderia ser devido a maior facilidade de diagnóstico do câncer de mama em mulheres magras, bem como o aumento do risco em mulheres obesas na pós-menopausa, seria explicado pela maior conversão da androstenediona em

estroma no tecido adiposo, por ser a maior fonte de estrogênios endógenos nestas mulheres<sup>(40)</sup>.

Recentes estudos prospectivos indicam que a dieta rica em gorduras pode ser um fator de aumento do risco de câncer de mama quando a ingestão de gorduras é elevada na infância e adolescência.

Alguns autores atribuem uma modesta elevação no risco para câncer de mama nas mulheres com estaturas elevadas, na pós-menopausa.

Há indicações que a vitamina A ou outros agentes antiproliferantes possam reduzir o risco; outras evidências sugerem que uma baixa ingestão calórica total, durante a fase de crescimento, também seria um fator redutor do risco.

O consumo de álcool tem sido apresentado como um fator de risco para câncer de mama. Porém, estudos realizados não demonstram de forma consistente essa associação, bem como a quantidade de álcool necessária para trazer aumento no risco. Além disso, um mecanismo biologicamente aceito que explique a associação não tem sido identificado<sup>(31)</sup>.

O hábito de fumar cigarros não parece estar envolvido na etiologia do câncer de mama, embora alguns autores associem o tabagismo em idades precoces a um leve aumento de risco<sup>(28)</sup>.

Existem evidências do efeito carcinogênico das radiações ionizantes sobre as mamas, a partir de estudos de seguimento dos sobreviventes de explosões atômicas no Japão e também de mulheres que foram submetidas a altas doses de radiação ionizante no tratamento de mastites e tuberculose<sup>(14)</sup>. A extensão do risco é diretamente proporcional à dosagem da radiação e indiretamente à idade da mulher na época da radiação. Os efeitos de doses baixas, tais como aquelas feitas para diagnósticos médicos, entre elas a mamografia, e exposições ocupacionais permanecem incertos. Pouco é conhecido sobre o risco de câncer de mama e outros tipos de radiação, como por exemplo, a radiação eletromagnética, porém estudos a este respeito, vêm sendo desenvolvidos<sup>(17)</sup>.

## Comentários

Com o aumento da expectativa de vida da população brasileira e o conseqüente aumento do contingente feminino em idades mais avançadas, uma tendência de incremento nas taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama é esperada.

Mudanças no estilo de vida e ações de caráter educativo, associadas ao uso de tecnologias que possibilitem o diagnóstico precoce do câncer de mama, são as grandes armas para reverter esta tendência, já que o aumento nos anos de vida da população, o retardo da primeira gravidez, a redução no número de filhos - que foi no Brasil de 45% entre 1965 e 1985 -, e principalmente o diagnóstico tardio, colaboram para o agravamento da situação do câncer de mama na população feminina. No Brasil, a grande diversidade de características sócio-econômicas entre as regiões geográficas, faz com que tenhamos padrões diversos de ocorrência das doenças. Independente dos fatores regionais, individuais e hereditários, o câncer de mama feminino aparece em qualquer destes cenários como um sério problema de saúde pública e responsável por uma perda importante de anos de vida da população adulta feminina.

Para a resolução do problema, faz-se necessário uma decisão política de enfrentamento da situação, que requer altos investimentos em educação e pesquisa. O processo educacional deve ser dirigido tanto aos profissionais de saúde como à população em geral, visando especialmente a prevenção e o diagnóstico precoce. Faz-se necessário também uma melhor estruturação da rede primária e secundária de atendimento, com utilização adequada e racionalizada de métodos diagnósticos.

## Referências Bibliográficas

1. Abreu, E.; Rebelo, M.S. - Mortalidade por câncer no Brasil 1985-1987. Poster exposto no Internacional Meeting of Cancer Registry. Tchecoslováquia, 1993.
2. American Cancer Society - Cancer Statistics 1993. Professional Education Publication. USA, 1993.

3. American Cancer Society - Cancer Facts & Figures, 1993. Atlanta, USA, 1993.
4. Anderson, D.E. - Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. *Cancer*, 34: 1090-1097, 1974.
5. Banco Mundial Brasil - Novo desafio à saúde do adulto. Série de estudos do Banco Mundial sobre países. Washington, DC, 1990.
6. Bernstein, L.; Ross, R.K. - Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, 15: 48-65, 1993.
7. Biesecker, B.B; Boehnke, M.; Calzone, K. et al. - Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer: *JAMA*, 269: 1970-1974, 1993.
8. Brinton, L.A.; Schairer, C. - Estrogen replacement therapy and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, 15: 66-79, 1993.
9. Chaudary, M.A.; Millis, R.R.; Hoskins, E.O. et al. - Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg*, 71: 711-714, 1984.
10. Gammon, M.D.; John, E.M. - Recent etiologic hypotheses concerning breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 163-168, 1993.
11. Hendersen, B.E.; Pike, M.C.; Casagrande, J.T. - Breast cancer and the oestrogen window hypothesis. *Lancet ii*: 363-364, 1981.
12. Hendersen, B.E.; Ross, R.; Bernstein, L. - Estrogens as a cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*, 48: 246-253, 1988.
13. Hislop, T.G.; Elwood, J.M.; Coldman, A.J. et al. - Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer*, 49: 79-85, 1984.
14. Howe, G.R. - Epidemiologic of radiogenic breast cancer. *Prog Cancer Res Ther*, 26: 119-129, 1984.
15. Hunter, D.J.; Willett, W.C. - Diet, body size and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 110-132, 1993.
16. International Agency for Research on Cancer - Cancer incidence in Five Continents Vol. VI. IARC Scientific Publications n° 120, Lyon, France, 1992.
17. John, E.M.; Kelsey, J.L. - Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 157-162, 1993.
18. Kelsey, J.L. - Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiologic Reviews*, 15: 36-47, 1993.
19. Kelsey, J.L.; Gammon, M.D.; John, E.M. - Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Reviews*, 15: 36-47, 1993.
20. Lopes, E.R.; Abreu, E.; Gadelha, M.I.P. - A detecção do câncer de mama: atualização e recomendações. *Rev Bras Cancerol*, 39: 21-26, 1993.
21. Lopes, E.R.; Mendonça, G.A.; Mattos I.E. et al. - Câncer e meio ambiente em: Leal M.C.; Sabroza, P.C.; Rodriguez, R.H. et al. Saúde, ambiente e desenvolvimento 1992, Hucitec-Abrasco, Rio de Janeiro.
22. MacMahon, B.; Cole, P.; Brown J. - Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst*, 50: 21-42, 1973.
23. Malone, K.E.; Daling, J.R.; Weiss N. - Oral contraceptives on relation to breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 80-97, 1993.
24. Malone, K.E. - Diethylbestrol (DES) and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 108-109, 1993.
25. Mant, D.; Vessey, M.P. - Epidemiology and primary prevention of breast

- cancer in: Bland K.I.; Copeland, E.M. *The breast*, 1991, *W.B. Saunders Company*, Philadelphia.
26. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional. Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer, Rio de Janeiro, 1991.
  27. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional. Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer, Rio de Janeiro, 1993.
  28. Palmer, J.R.; Rosenberg, L. - Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 145-156, 1993.
  29. Pike, M.C.; Spicer, D.V.; Dahmouh, L. et al. - Strogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Reviews*, 15: 17-35, 1993.
  30. Pinotti, J.A. et al. - Programa de Controle do Câncer de Mama em Países em Desenvolvimento. *Rev Bras Mast*, 2: 13-18, 1992.
  31. Rosenberg, L.; Metzger, L.S.; Palmer J.R. - Alcohol consumption and risk of breast cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiologic Reviews*, 15: 133-144, 1993.
  32. Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente - Comunicado técnico. Registro de Câncer de Base Populacional de Porto Alegre, 1994.
  33. Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará - Câncer em Belém do Pará, Amazônia-Brasil Dados 1988. Núcleo de Pesquisa-NUP. Registro de Câncer de Base Populacional, Belém, 1992.
  34. Sociedad de Lucha contra el cancer - Cancer en Quito Anuario, 1990. Quito, Equador, 1992.
  35. Societé Canadienne du Cancer - Statistiques canadiennes sur le cancer 1992. Ontario-Canadá, 1992.
  36. Stanford, J.L.; Thomas, D.B. - Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 98-107, 1993.
  37. The Cancer Registry of Norway - Incidence of cancer in Norway, Oslo, Norway, 1993.
  38. Trichopolous, D.; Mac Mahon, B.; Cole, P. et al. - The menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 48: 605-613, 1972.
  39. Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Registro de Câncer de Base Populacional de Campinas dados de 1991. Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, 1993.
  40. Willet, W.C.; Browne, M.L.; Bain C. - Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol*, 122: 731-740, 1985.
  41. Yang, C.P.; Weiss, N.S.; Band, P.R. et al. - History of lactation and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 138: 1050-1056, 1993.

# Fibrossarcoma de mama - Relato de caso

## *Breast fibrosarcoma - Case report*

Álvaro Lopes Vereno Filho<sup>1</sup>, Antônio Chambô Filho<sup>1</sup>, Eduardo Frizzera Scárdua<sup>1</sup>, Ronney A. Guimarães<sup>1</sup>, Carmem L.S. Mattedi<sup>1</sup>, Mara Rejane Barroso Barcelos<sup>1</sup>

### Resumo

Os autores relatam um caso de fibrossarcoma de mama em uma mulher de 19 anos, abordando a conduta e a terapêutica utilizadas. Revisam a literatura, quanto à incidência, diagnóstico e tratamento realizado. A abordagem diagnóstica, além da propedêutica clínica, pode ser confirmada com segurança por biópsia Trucut e por biópsia aspirativa por agulha fina. No caso relatado, procedeu-se à biópsia excisional.

O diagnóstico diferencial se fez com o fibrohistiocitoma angiomatoso maligno. Para estabelecer o diagnóstico histopatológico de certeza e elaborar o plano terapêutico foi utilizado estudo de imunohistoquímica, que confirmou tratar-se a peça de um fibrossarcoma.

As terapêuticas utilizadas por vários autores foram comparadas, e optou-se por se fazer uma mastectomia simples. Apesar de este tumor ser pouco freqüente, observa-se que a estratégia terapêutica deve ser baseada no seu comportamento biológico e na sua origem histogenética, inclusive quanto ao modo de disseminação. Logo, é de se enfatizar a importância de publicações de relatos de casos.

Unitermos: fibrossarcoma de mama; sarcoma de mama; câncer de mama; câncer

### Abstract

*The authors report a case of breast fibrosarcoma in a 19-year-old-female patient, and how the case was managed. Literature review of various authors (Silva Neto and Pollard to name a two) is done. Besides physical examination and complementary exams, diagnosis is accurately given by Trucut needle biopsy and thin needle biopsy. In the case under study, excisional biopsy was performed. For differential diagnosis, malign angiomatous fibrohistiocytoma was considered. In order to diagnose the disease and set up a therapeutic plan, a immunohistochemical study was done. Therapeutics prescribed by different authors were compared, and the option was for a regular (simple) mastectomy.*

*Breast fibrosarcoma is a rare tumor; therapeutics should be based on its biological behavior and histogenetic origin, including its way of dissemination. Thus, it to be stressed the importance of case report papers to be published*

*Key words: breast fibrosarcoma; breast sarcoma; breast cancer; cancer*

### Introdução

Sarcomas de mama representam menos que 1% dos tumores primários de mama. A incidência do fibrossarcoma, segundo Pollard, representa 16% dos tumores de linhagem mesenquimal e contribui com 0,25% de todos os tumores malignos de mama, segundo Silva Neto. O diagnóstico pré-operatório pode ser confiável por

Trucut biópsia ou biópsia aspirativa por agulha fina (Luzzatto e Hannada), diferenciando-se das neoplasias mais freqüentes de mama. É importante a avaliação do comportamento biológico desses tumores. Para definição de sua natureza histogenética está indicada a imunohistoquímica, podendo-se assim, traçar o plano terapêutico (Brasileiro e cols.).

O presente relato refere-se a um caso de fibrossarcoma de mama diagnosticado através de biópsia excisional e confirmado por imunohistoquímica, diante de diagnóstico diferencial com o fibrohistiocitoma maligno angiomatóide.

### Relato de caso

Paciente de 19 anos, branca, solteira, atendida no Ambulatório de Mastologia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM - em dezembro de 1990, relatava aparecimento de nodulação de aproximadamente 4 cm de diâmetro em quadrante superior interno de mama direita com evolução de dois meses. Não referia outros sintomas, traumas ou cirurgias prévias. Clinicamente o nódulo se apresentava com limites precisos, móvel, indolor e com consistência fibroelástica, assemelhando-se ao aspecto de um fibroadenoma. Ao exame, paciente apresentava descarga papilar e axila negativa. Foi indicada a biópsia excisional e o diagnóstico nos revelou fibrossarcoma de mama (Figura 1). Feita a revisão de lâmina, foi aventado o diagnóstico de fibrohistiocitoma maligno angiomatóide e para melhor definição do componente fusocelular da neoplasia mamária, solicitamos avaliação imunohistoquímica, com a técnica de AVIDINA - BIOTINA - PEROXIDASE (ABC). O diagnóstico imunohistoquímico e achados morfológicos foram compatíveis com sarcoma fusocelular com baixo índice de mitoses, portanto, baixo grau de malignidade, provável fibrossarcoma de mama. A partir dessa confirmação diagnóstica foi indicada a mastectomia simples e o exame histopatológico da peça não apresentava tumor residual.

A paciente continuou seu follow-up regularmente, completando quatro anos de seguimento livre da doença no dia 19/05/95.

### Discussão

Histologicamente o fibrossarcoma é um tumor de células fusiformes dispostas em fascículos entremeados, produzindo o que é referido como padrão "HERING BONE".

A incidência desse tipo histológico e o curso de sarcoma de mama não é bem definido na literatura pela sua raridade em menos de 1% das lesões malignas de mama (Oberman).

Silva Neto e Pollard apresentam casuística semelhante, 1,1 e 1%, respectivamente. Os sarcomas estão presentes em qualquer idade, mas os casos relatados aparecem em torno da 4ª e 5ª décadas da vida (Nazir).

Na abordagem diagnóstica pré-operatória pode ser confiável a Trucut biópsia e a biópsia por agulha fina, assim como é realizado para outros tipos histológicos (Luzzatto e Hannada). Dentre 16 casos de neoplasia mesenquimal, Degrell cita 12 casos diagnosticados claramente por biópsia com agulha fina. No caso relatado especificamente, não havia indicação de tal procedimento pelo próprio tamanho do tumor, mas concordamos e utilizamos a punção com agulha fina quando optamos pelo acompanhamento clínico de tumores que sugerem benignidade e/ou de pequenas dimensões, evitando, assim, resultados surpreendentes a posteriori. O diagnóstico de fibrossarcoma foi confirmado pelo exame histopatológico da peça extirpada por biópsia excisional. No entanto, foram observadas características morfológicas que sugeriam diagnóstico diferencial com o fibrohistiocitoma maligno angiomatóide: lagos sangüíneos simulando dilatação aneurismática e depósitos de hemosiderina (Figura 2) (o fibrohistiocitoma maligno angiomatóide combina aspectos de uma neoplasia fibrohistiocística e vascular, tem predileção por pessoas jovens e é constituído por lesões circunscritas e firmes. Aproximadamente 2/3 dos pacientes desenvolvem recidiva local e a quinta parte metástases, estas ocorrendo mais comumente para os pulmões) (Enzinger e Weiss).

Após estudos imunohistoquímico, obtivemos como resultado negatividade nas células neoplásicas para marcadores musculares, neurais e epiteliais, afastando, respectivamente, o diagnóstico de leiomiossarcoma - sarcoma com diferenciação neural e carcinoma fusocelular. A positividade para vimentina associada à morfologia e negatividade dos marcadores (Proteína S-100, Actina muscular, Desmina e Citoqueratina) foi compatível com o diagnóstico de fibrossarcoma de mama.

A escassez de mitoses (Figura 3), a ausência de necrose e a celularidade tumoral não muito exuberante são características de

sarcoma histologicamente de baixo grau de malignidade, permitindo, então, utilizar a mastectomia simples como recurso terapêutico.

Da série estudada por Silva Neto, dois casos foram submetidos à mastectomia radical: um caso de rabdiossarcoma com presumível envolvimento axilar e um caso de fibrossarcoma previamente biopsiado em outro hospital, com dúvida no resultado histopatológico; de seis pacientes portadores de fibrossarcoma, quatro (66,6%) apresentaram sobrevida de cinco anos livre da doença após cirurgia conservadora. Este mesmo autor recomenda mastectomia simples para os sarcomas, visto a raridade das metástases axilares.

Adair e Herrmann em duas séries de fibrossarcoma obtiveram 57% de sobrevida em cinco anos, realizando mastectomia simples e mastectomia radical.

No grupo estudado por Pollard, foram diagnosticados 11 fibrohistiocitomas malignos, seis lipossarcomas e um sarcoma de células claras. Destes, nove, três, três e um morreram, respectivamente, obtendo sobrevida média de 18,7 meses, estando a excisão local associada com inaceitável recorrência local de 67%, e a mastectomia simples de 54%. Em todo o grupo, o pior prognóstico foi associado com limites tumorais infiltrativos, ritmo mitótico maior e células gigantes, importantes critérios para escolha do tratamento.

Kennedy e Biggart apresentaram 19 casos operados com cinco anos de sobrevida, geralmente por mastectomia simples.

Outro tratamento, como a quimioterapia, tem sido desapontador no sarcoma de mama, pode haver, porém, uma melhora com o advento dos novos regimes quimioterápicos (Barnes). A manipulação hormonal não tem lugar, pois os sarcomas parecem não demonstrar receptores hormonais de estrogênio (De Potter).

A radioterapia apresenta resultados desapontadores e, quando utilizada, surge nova lesão na mama irradiada, e aparece como entidade mais agressiva (Vera Sempere).

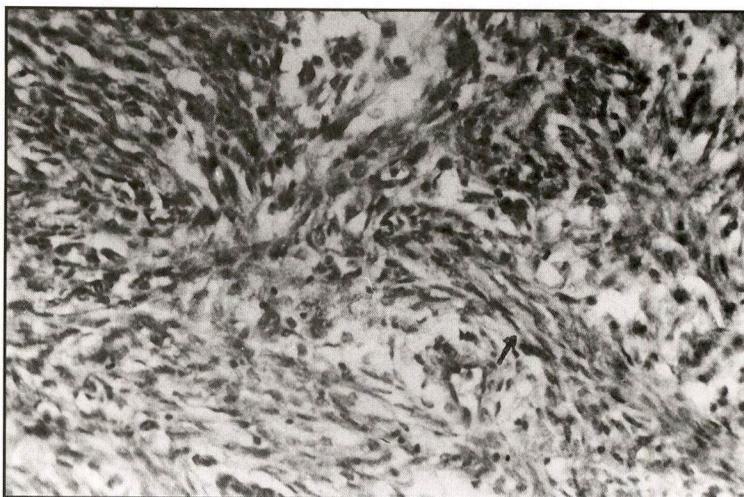


Figura 1 - Microscopia do fibrossarcoma, mostrando padrão fusiforme e fasciculado das células (HE, 200X).

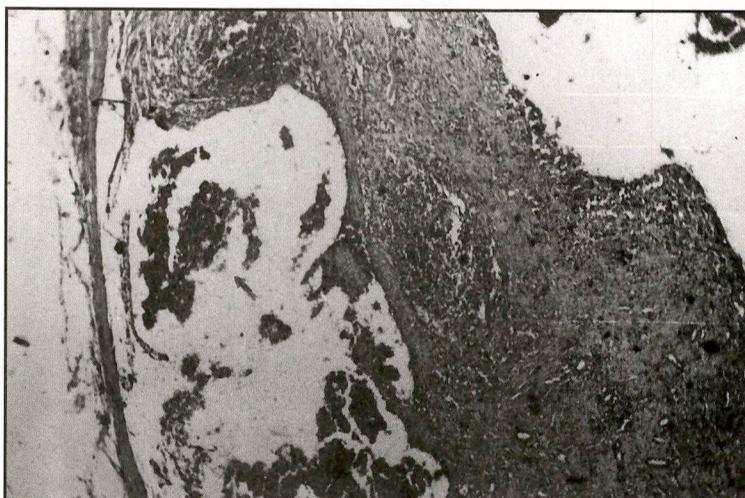


Figura 2 - Vasos sanguíneos parecidos com dilatações aneurismáticas (HE, 100X).

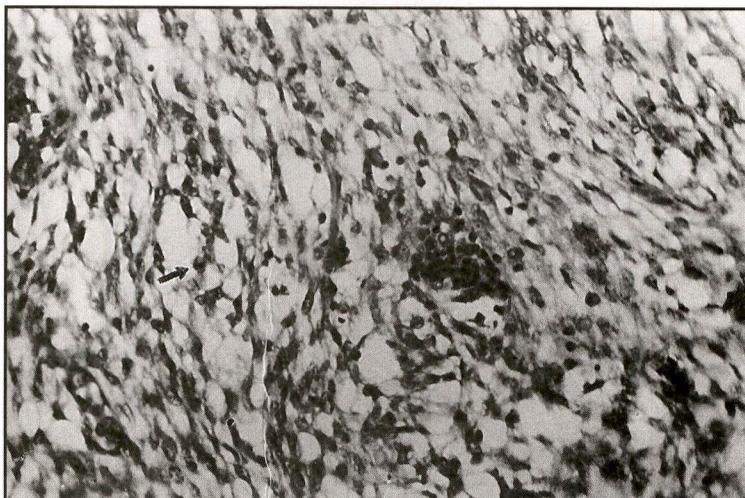


Figura 3 - Sarcoma fusocelular com baixo índice de mitose (HE, 200X).

Portanto, a comparação entre o resultado de diferentes séries de sarcoma é dificultada por duas razões:

- a) é um tumor raro, de pequeno significado;
- b) os resultados dependem da percentagem de fibrossarcoma presentes nas diferentes séries.

Finalizando, a estratégia terapêutica usada deve ser baseada no comportamento biológico e origem histogenética do tumor, incluindo seu modo de disseminação. A raridade do tumor dificulta trabalhos prospectivos e muito do nosso conhecimento é feito por anotações, assinalando a importância de publicações e relatos de casos.

---

#### Referências Bibliográficas

1. Pollard, S.G.; Marks, P.V.; Temple, L.N. et al.- Breast sarcoma. *Cancer*, 66: 941-944, 1990.
2. Silva Neto, J.B. - Results of 22 cases of breast sarcoma over five years after surgery. *Tumori*, 39-46, 1970.
3. Luzzato, R.; Grossman, S.; Scholl, J.G.; Recktenvald, M - Postration pleomorphic malignant fibrous histiocytoma of the breast. *Acta Cytol (Baltimore)*, 30: 48-50, 1966.
4. Hannada, M.; Maeda, T.; Takeuchi, N. - Cystosarcoma phylloides of the breast with features of malignant fibrous histiocytoma. *Acta pathol Jpn*, 30: 91-99, 1980.
5. Brasileiro, G.F.; Pereira, F.E.; Pittella, J.E.H.; Bambirra, E.A.; Barbosa, A.J.A. - Patologia Geral - Bogliolo. Por: Brasileiro, G.F.; Barbosa, A.J.A.; Miranda, D.-Métodos de Estudo em Patologia. Guanabara Koogan S.A., 8-10, 1993.
6. Oberman, H.A. - Sarcomas of the breast. *Cancer*, 18: 1233-1243, 1965.
7. Nazir, H.W.; Markhdoomi, B.A.; De Wani, K. - Fibrosarcoma breast. A case report. *Indian Journal of cancer*, 26: 265-269, 1989.
8. Degrell, I. - Fine-needle biopsy of sarcoma of the breast *Acta Academie Scientiarum Hungaricae, Tomus*, 37(1): 73-81, 1980.
9. Enzinger, F.M.; Weiss, S.W. - Softy tissue tumors. St. Louis CV Mosby, 1988.
10. Adair, F.E.; Herrmann, J.B. - Sarcoma of the breast. *Surgery*, 19: 55-73, 1946.
11. Kenney, T.; Biggart, J.D. - Sarcoma of the breast. *Br J Cancer*, 21: 635-644, 1967.
12. Barnes, L.; Pietruska, M. - Sarcoma of the breast. A clinicopatologic analysis of ten cases. *Cancer*, 40: 1577-1985, 1977.
13. De Potter, C.R.; Eechaute, W.; Roels, H.; Luesen, I. - Comparative study between histochemical and biochemical of estrogen receptores in tumors. *J Recept Res*, 5: 245-265, 1985.
14. Vera Sempere, F.; Llombart-Bosch, A. - Malignant fibrohistiocytoma (MFH) of the breast. Primary and posstirradiation variants - an ultrastructural study. *Pathol Res pract*, 1778: 289-296, 1984.

# O processo de criação de estórias com crianças hospitalizadas

## *The process of creating stories with hospitalized children*

Patrícia Marinho Gramacho<sup>1</sup>

### Resumo

A ACCG - Associação de Combate ao Câncer em Goiás atua junto ao Hospital Araújo Jorge, que é especializado no tratamento oncológico, atendendo principalmente a pacientes provenientes das regiões Centro-Oeste e Norte do Brasil. O trabalho proposto tem como objetivo a descrição do processo de criação de estórias, realizado pelas crianças internadas no serviço de Pediatria deste hospital. Forma-se com as crianças um grupo de atividades lúdicas coordenado por uma psicóloga, durante o período de nove meses. Segue-se a análise qualitativa dos conteúdos apresentados, para melhor se compreender a realidade interna de cada criança, ampliando-se os canais de contato com a equipe que a cerca. Procura-se demonstrar que é construindo diferentes formas de representação inconsciente que as crianças se apropriam da realidade e assimilam esta realidade externa-adulta a sua realidade interna.

Unitermos: pediatria; criança hospitalizada; abordagem psicológica; câncer

### Abstract

*The ACCG - Cancer Fighting Society of Goiás works within the Araújo Jorge Hospital, which is specialized in cancer treatment, and whose patients are mainly from Mid-West and North regions of Brazil. This paper describes the process of creating stories, undergone by the children admitted to the Pediatric Department of the hospital. It is set up a play time support group for children with cancer, in which each child is encouraged to reveal his/her feelings and conflicts during the treatment. This support group is coordinated by a psychologist and lasts nine months. Next, a qualitative analysis of the results is done, as to better understand the internal reality of each child, and to enhance the communication channels with the support staff. This support group is to prove that by creating different forms of unconscious expression that children see reality, blending the external adult reality with their own internal reality.*

*Key words: pediatrics; hospitalized child; psychological approach; cancer*

*Trabalho do Setor de Psicologia, Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Goiânia, GO.*

*Trabalho realizado pelo Serviço de Psicologia da ACCG (Hospital Araújo Jorge - Goiânia - Goiás) e já apresentado nos seguintes eventos: 1º Encontro de Saúde Mental do SUDS-GO - 2º Encontro Brasileiro de Psico-Oncologia.*

*Psicóloga Clínica e Hospitalar do Serviço de Pediatria do Hospital Araújo Jorge Goiás*

*Endereço para correspondência: Patrícia Marinho Gramacho - Rua 261-A esq. c/242 nº 1.170 - Setor Universitário - 74603-190 - Goiânia - GO.*

## Introdução

Ao iniciarmos nosso trabalho como psicóloga na Pediatria do Hospital Araújo Jorge, passamos por um período de intensa observação do grupo de crianças internadas, cuja idade variava entre dois a 14 anos. Nossa preocupação era de selecionar brincadeiras que pudessem relaxar e interessar estas crianças dentro da *geralmente* tão tensa situação hospitalar. Foi fácil perceber que as atividades de recorte e colagem eram as mais concorridas, promovendo uma descarga de tensão, funcionando como um momento de catarse, principalmente da agressividade frente a passividade pela estrutura hospitalar.

Coincidência ou não, aproximadamente uma semana após nossa entrada no Hospital, a Pediatria recebeu vários livros de contos infantis e passamos a usá-los com maior frequência na atividade em grupo. A estória tem a incrível capacidade de acalmar a criança, a partir do instante que a retira de uma situação momentaneamente desagradável (Ex.: soro, situações de dor, depressão, solidão) e a transporta para um mundo de fantasias onde situações aparentemente impossíveis de serem enfrentadas, o são, de forma fantástica satisfatória, atendendo as necessidades inconscientes da criança.

Percebemos que, como a doença e o tratamento impõe certas restrições físicas ao doente, as crianças, diferentemente dos adultos, sentem mais essas limitações, uma vez que possuem um vigor natural e uma energia que as impulsiona ao crescimento, visto que ainda se encontram em desenvolvimento.

Frente a esta situação, as atividades lúdicas desempenham um relevante papel, visto que possibilitam a criança exprimir desejos e temores, elaborando seus sentimentos com relação ao mundo e tendo a oportunidade de vivenciar a sua situação no hospital de forma menos angustiante.

Ao trabalharmos com crianças hospitalizadas e portadoras de diferentes tipos de câncer, nosso instrumento essencial foi a escuta, pois foi a partir dela que pudemos estar em contato mais profundo com esta

criança doente, fazendo-a reconhecer que não será apenas através da sua doença física que ela será ouvida, mas também através da palavra.

## Metodologia

### **Descrição do grupo de crianças**

O grupo de atividades lúdicas é realizado diariamente com as crianças internadas na Pediatria do Hospital Araújo Jorge, com a duração de uma hora, em uma sala de transição para as demais dependências da enfermagem; não é uma sala isolada mas sim o local central de encontro na pediatria.

A idade das crianças, neste trabalho, variou entre a faixa de dois a 14 anos, tinham diferentes tipos de câncer e encontravam-se em diferentes etapas do tratamento. Participaram em média oito crianças em cada reunião.

## Procedimento

### **Desenvolvimento do processo de criação de estórias**

Visando uma melhor utilização dos livros de contos infantis, passamos a preceder qualquer atividade lúdica anteriormente programada (pintura, massinha etc.) com um conto de fadas. Os mais frequentes eram: Chapéuzinho Vermelho, Branca de Neve, A Polegarzinha, João e o Pé de Feijão, Cinderela, O Patinho Feio, Rapunzel, A Bela Adormecida. Nestes, os mais requisitados eram, em ordem de frequência:

- 1 - Chapéuzinho Vermelho
- 2 - A Polegarzinha
- 3 - João e o Pé de Feijão
- 4 - Cinderela
- 5 - A Bela Adormecida

Quando fazíamos atendimento nos leitos, perguntávamos à criança qual dos personagens ela gostaria de ser, incitando-a a sair através da fantasia, de momentos de extrema passividade para outros de atividade. Sempre que possível, associávamos o conteúdo da estória à realidade hospitalar, de forma consciente, ou seja: "Se o lobo mau não tivesse morrido, para onde ele iria com a barriga cortada pelo caçador?" A partir

desta pergunta, começava-se toda uma discussão sobre hospital, cirurgia, pontos, dor e morte, permitindo à criança conversar naturalmente e em grupo sobre assuntos até então exclusivos do pai, da mãe e do médico.

Frente a estas respostas positivas das histórias sobre o comportamento das crianças, passamos a deixar livros de um dia para o outro com elas. Ainda que não soubessem ler, as figuras mobilizavam seus conteúdos e muitas vezes aproximavam a criança da acompanhante, a partir do instante que esta solicitava a leitura da história pelo mesmo.

Quando enfim as crianças se acostumaram a ouvir histórias, passamos a mudar o roteiro das mais conhecidas, procurando mostrar às crianças que as situações podiam ser mudadas e que uma Chapéuzinho Vermelho boazinha e passiva podia transformar-se em uma menina danada e ativa. As crianças divertiam-se no início em nos fazer perceber que estava errada, contando-nos a história de forma correta. Quando persistíamos em inverter a situação elas desistiam e algumas chegavam a nos auxiliar na criação.

Foi a partir deste instante que passamos a desenvolver o potencial criativo de cada criança com relação a montagem de histórias. Elas nos mostravam que quando incitadas poderiam criar. Elas já estavam prontas para montarem suas próprias histórias.

Sendo assim, baseados em nossa experiência com a montagem de histórias conjuntamente com crianças e apoiados em trabalhos já realizados por Madalena Freire passamos a funcionar como “escriva” dos relatos das crianças internadas, possibilitando-lhes “a revelação de seu mundo interno, seus conflitos, alegrias e tristezas proporcionando-lhes uma ocasião para a elaboração destes sentimentos.” Umbelino Souza, 1989).

A partir deste momento, surgiu no grupo a “hora de inventar histórias” onde qualquer palavra que surgisse na cabeça das crianças e que fosse verbalizada era encaixada em uma história, obedecendo a técnica de associação livre. Nossa intervenção nas histórias era sempre a de

quem lançava desafios, questionava, irradiava, retratava e devolvia o que via.

## Resultados

Todo o processo de criação de histórias foi extremamente rico para nós e principalmente para as crianças pois através dos contos de fadas foram trabalhadas inúmeras de suas frustrações pois lhes permitiam imaginar situações em que sua imagem corporal e seus desejos mais internos eram projetados nos personagens infantis e somente naquele momento eram realizados de forma satisfatória, encontrando formas de reação às dificuldades. *Os contos de fada mobilizaram um ponto comum: a certeza de que as transformações são possíveis.*

*O tema básico de todas as histórias criadas pelas crianças foi sempre a morte e o abandono acompanhado de manifestações de alta agressividade no comportamento das personagens. Esta agressividade era reforçada quando viam que estavam assustando aos adultos presentes, se dando o direito de manifestar tais sentimentos. Agindo dessa maneira as crianças compensavam as inúmeras frustrações que a realidade hospitalar lhes oferecia, elaborando e recuperando esta realidade.*

*O medo do abandono é uma das maiores causas de ansiedade na infância e nas histórias, foi retratado nas atitudes defensivas de esquecimento, agressividade e isolamento como forma de burlar a ansiedade e as fantasias de perseguição. O hospital sempre foi visto como algo ruim, como um castigo ou como a chegada ou proximidade da morte e o casamento sempre retratou o ideal de família feliz.*

*O problema nas relações de poder entre grandes e pequenos foi retratado na escolha de animais sempre fortes, altos e gigantescos (anta, girafa, boi gigante) que se defrontavam com animais pequenos e indefesos (pato, sapo), levando-nos a questionar a relação paciente-equipe hospitalar. Pela escolha dos animais as crianças pareciam querer demonstrar o medo e a distância que existia entre elas e a equipe que a cercava.*

*A maturidade afetiva da criança doente geralmente encontrava-se regredida.* As estórias funcionaram como uma forma de su-plantar este afeto agredido através das tentativas de encontro, junção e aconchego entre as personagens, sempre em busca de um final feliz.

*A criação da estória sempre era vista de forma conjunta, nunca individual.* Dessa maneira, o grupo se protegia. Cada componente criava coragem na fala do outro como se finalmente percebessem que não estavam no barco sozinhos, fato que anteriormente não acontecia. Havia um receio de entrar em contato com a dor, a solidão, o abandono do outro, mas nas estórias, as crianças unificaram seus conteúdos e passaram a perceber que a situação ruim ficava melhor quando era dividida com o grupo. E assim, o sentimento de solidariedade foi reforçado incitando a criança a uma maior integração ao grupo.

As estórias sempre funcionaram como um canal para a liberação de conteúdos inconscientes, por isso, quando terminadas eram somente lidas às crianças como forma de devolução e colocados no mural à vista de todos. Algumas crianças pediam que copiássemos a estória pois queriam guardá-la. Acreditamos que a estória funcionava para alguns como um documento de passagem pela vida hospitalar e que elas gostavam de ler "lá fora", como um aviso: "Eu ainda produzo".

### **Conclusão**

A atividade de montagem de estórias se desenvolveu durante nove meses, de maio a dezembro. Foram montadas 14 estórias muito ricas em conteúdo. O grupo sempre fora aberto para atender a própria dinâmica do hospital, porém havia algumas crianças que funcionavam como pivôs para o desenvolvimento da atividade. Os pivôs eram aquelas crianças com maior tempo de hospitalização. Elas mesmas motivaram o gru-

po, ensinando aos que não sabiam, motivando os vergonhosos e principalmente criando. Com a saída dessas crianças é preciso criar novas bases. É necessário a partir de agora se reiniciar todo o processo. Ensinar às crianças que todos aqueles pensamentos antes confusos e caóticos podem ser organizados em uma fantástica estória que tem tudo a ver com sua realidade. Cabe a nós, enquanto psicólogos, propiciar esses momentos de extravasamento emocional inconsciente, fugindo às explicações racionais, lembrando sempre que "já que somos humanos, nada que é humano pode ser estranho a mim" (Terencio), aceitando assim, a realidade interna de cada criança e compreendendo cada vez mais nossa própria realidade.

Foi interessante observar que um trabalho tão simples ou melhor o simples ato de ser escriba das crianças, mobilizou toda a equipe de saúde que entrava na Pediatria. De repente, no mural estava uma realidade que modificava a maneira de ver e lidar com aquelas crianças. Compreender a criança, é poder amá-la mais profundamente.

---

### **Referências Bibliográficas**

1. Bettelheim, B. - A Psicanálise dos Contos de Fadas. Edit. Paz e Terra - 6ª edição.
2. Bettelheim, B. - Uma Vida para seu Filho. Edit. Campus - 16ª edição.
3. Freire, M. - A Paixão de Conhecer o Mundo. Edit. Paz e Terra - 4ª edição.
4. Souza, A. - Câncer-visão psicossomática. Texto.
5. Umbelino Souza M.G. - Coisinha, anjinho ou diabinho: a criança aos olhos da professora pré-escolar. Tese de Mestrado: São Paulo-PUC, 1984.
6. Barros, S.K. - Dois discursos - A arte da escuta. Texto.

# Registro hospitalar de câncer - Hospital de Oncologia/Instituto Nacional de Câncer/MS. Seguimento (Follow-up) do ano base de 1992 - junho 1996

## *Hospital based registry - Oncology Hospital/ Brazilian National Cancer Institute/Ministry of Health. Patient follow-up in 1992*

Ernani Sampaio<sup>1</sup>, Fernando Paiva<sup>2</sup>, Iara de Souza<sup>2</sup>

### Resumo

Os autores relatam as atividades do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Oncologia (RHC/HO), que teve início em abril de 1993, com o propósito de colher e analisar documentos e informes científicos de procedimentos médico-assistenciais exercidos na unidade hospitalar quanto aos aspectos quantitativos, qualitativo e percentuais. O objetivo do trabalho é o de diagnosticar entraves e dificuldades funcionais, para que a direção institucional, em conjunto com o corpo administrativo e clínico, possa solucioná-los no menor espaço de tempo possível.

Unitermos: câncer; registro hospitalar; seguimento

### Abstract

*The authors report actions developed by the Oncology Hospital Cancer Registry, set up in April, 1993, in order to collect and analyse documents and scientific reports on health care procedures performed at the facility, as to quantity, quality and proportions. The purpose of this paper is to assess functional problems and barriers, so that the board of the institution, along with administrative personnel and clinical staff, may solve them promptly.*

*Key words: cancer; hospital registry; follow-up*

### Introdução

As atividades do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Oncologia (RHC/HO), tiveram início em abril de 1993, objetivando colher e analisar documentos e informes científicos, quantitativos, qualitativos e percentuais de procedimentos médico-assistenciais exercidos na unidade hos-

pitalar, objetivando diagnosticar entraves e dificuldades funcionais, procurando, juntamente com a Direção Institucional, Corpos Administrativos e Clínicos, solucioná-los no menor espaço de tempo possível. A colaboração de todos profissionais do Hospital de Oncologia foi fundamental para que alcançássemos nossos objetivos.

*Análise crítica do seguimento correspondente ao ano-base 1992 - follow-up - após 54 meses.*

*Coordenador do RHC/HO, Oncologista Clínico<sup>1</sup>, Membros do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Oncologia<sup>2</sup>.*

*Endereço para correspondência: Registro Hospitalar de Câncer - Hospital de Oncologia - Rua Equador nº 831 - Santo Cristo - 20220-410 - Rio de Janeiro - RJ.*

Nos anos de funcionamento do RHC, realizamos o cadastramento dos anos-bases 1992, 1993 e 1994, após avaliar e analisarmos cerca de 8.000 prontuários médicos, cujos elementos obtidos foram publicados na Revista Brasileira de Cancerologia, 1995; 41(4): 265-270. No corrente ano estamos compilando e computando os dados correspondentes ao ano-base 1995, retrocedemos ao ano de 1991 e, realizando follow-up de todos os anos já registrados pelo RHC.

Em junho/1996 e passados 54 meses, terminamos o processo de seguimento (follow-up) dos pacientes cadastrados e tratados no Hospital de Oncologia com matrícula realizada no ano de 1992, perfazendo um total de 804 casos de neoplasia maligna.

Em primeira instância, os dados foram recuperados através da consulta ao prontuário médico, posteriormente a computação de dados identificados dos pacientes, realizamos busca ativa dos pacientes residentes no Estado do Rio de Janeiro, através de contato telefônico com os mesmos, familiares e responsáveis. Dos 804 casos registrados (663 mulheres e 141 homens) concluímos que até junho do corrente, ocorreram 270 óbitos (33,6%), sendo: 77 óbitos do sexo masculino (28,5%) e; 193 óbitos do sexo feminino (71,5%). Dos 77 casos de óbitos masculinos, constituem o percentual de 54,6%; enquanto os 193 casos de óbitos femininos, constituem o percentual de 29,1% do total. Entre os óbitos do sexo masculino, predominam os casos de estômago (22,1%) e esôfago (19,5%); entre os óbitos do sexo feminino predominam os casos de mama (37,8%) e colo uterino (24,3%),

Ao final de 54 meses verificamos que 380 casos apresentam-se sem evidência clínica de doença - SED (47,3%); doença estável, 43 casos (5,4%); doença em progressão, 18 casos (2,2%); fora de possibilidades terapêuticas - FPT, 30 casos, (3,7%); óbitos, 270 casos (33,6%) e; finalmente, 63 casos permanecem sem informação (7,8%).

## Material e métodos

O Registro Hospitalar é possuidor de uma série de vantagens. Primeiramente há de se considerar o prontuário médico fonte rica e estável de dados, como subsistem ao longo do tempo, torna-se a mais importante fonte de dados, desde que, esteja sempre com suas informações atualizadas. É de baixo custo, pois exige apenas disponibilidade de tempo por parte dos registradores. Não exige contato com os pacientes e não é influenciado pelas circunstâncias que envolvem este contato.

O desenvolvimento dos primeiros passos está em selecionar os casos cadastrados com neoplasia maligna, conforme data do diagnóstico da neoplasia e data de matrícula do paciente no HO; esse procedimento deve ser realizado anualmente no mês de diagnóstico do tumor.

São excluídos os casos de neoplasias de Pele com morfologia de Carcinoma Basocelular e as neoplasias de Colo Uterino, com morfologia de Carcinoma "in situ" e tratamento cirúrgico.

Os casos de óbitos constatados na primeira fase de seleção são automaticamente excluídos desta segunda fase.

Através de análise documentária dos prontuários médicos, recuperamos as informações relativas ao follow-up dos pacientes, como: evolução do tumor; qualidade de sobrevivência e; tratamentos complementares radicais.

Ao final, realizamos manutenção do nosso banco de dados com a inclusão de novos tumores, exclusão por óbito do paciente, adição de novos tratamentos radicais, fechamento da "data do final do tratamento" para os casos de tratamento com durabilidade maior.

## Apresentação dos dados

A seguir são apresentados os dados, de forma selecionada, do Hospital de Oncologia do ano de 1992. A distribuição dos prontuários por tipo de diagnóstico, quantitativo por neoplasia maligna.

	benignos	malignos	m/nr	s/diag	vazio	n/visto
1992	53,1	30,9	15,2	0,4	0,3	0,1

**Distribuição de neoplasmas malignos segundo localização e sexo - Hospital de Oncologia - 1992.**

Topografia CID O	Homem		Mulher		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
147 Nasofaringe			1	0,2	1	0,1
150 Esôfago	17	12,1	8	1,2	25	3,1
151 Estômago	27	19,1	14	2,1	41	5,1
152 Intestino delgado	3	2,1	2	0,3	5	0,6
153 Cólon	9	6,4	11	1,7	20	2,5
154 Reto, c. anal e ânus	12	8,5	14	2,1	26	3,2
155 Fígado	1	0,7			1	0,1
156 Vesícula biliar	1	0,7	2	0,3	3	0,4
157 Pâncreas	2	1,4	1	0,2	3	0,4
158 Retroperitônio e peritônio	2	1,4	1	0,2	3	0,4
162 Pulmão	5	3,5	4	0,6	9	1,1
169 Sistema hematopoético	4	2,8	1	0,2	5	0,6
170 Osso	1	0,7	2	0,3	3	0,4
171 Tecido conj., subc. e moles	8	5,7	4	0,6	12	1,5
173 Pele	24	17,0	26	3,9	50	6,2
174 Mama feminina			300	45,2	300	37,3
175 Mama masculina	5	3,5			5	0,6
180 Colo do útero			199	30,0	199	24,8
182 Corpo do útero			37	5,6	37	4,6
183 Ovário			22	3,3	22	2,7
184 Outros órgãos gen. femininos			5	0,8	5	0,6
185 Próstata	3	2,1			3	0,4
186 Testículo	1	0,7			1	0,1
187 Pênis	1	0,7			1	0,1
188 Bexiga urinária	2	1,4	1	0,2	3	0,4
189 Rim			1	0,2	1	0,1
193 Tireóide			1	0,2	1	0,1
196 Linfonodo	5	3,5	4	0,6	9	1,1
199 Localização primária desc.	6	4,3	2	0,3	8	1,0
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>100,0</b>	<b>663</b>	<b>100,0</b>	<b>804</b>	<b>100,0</b>

Os casos de mama feminina e colo uterino predominam com 499 casos, equivalentes a 62,1%; pele vem em segundo com 6,2% seguido por estômago com 5,1% do total de neoplasmas malignos registrados.

Estão incluídos na categoria prontuários de neoplasia maligna, todos os casos atendidos no hospital, com diagnóstico histopatológico notificável, habilitado ao cadastro no Registro Hospitalar de Câncer, de acordo com critérios preestabelecidos.

Os prontuários M/NR, malignos não registráveis, são casos com diagnóstico de neoplasia maligna, no entanto, o prontuário não dispõe de todas as informações necessárias para o cadastramento.

Nos casos classificados como patologia benigna, estão incluídas as neoplásicas ou não.

No Hospital de Oncologia, observa-se que o nível de informações contidas nos prontuários necessárias para a análise e cadastramento dos casos foi de 99,2% e, apenas 0,8% não se adequou.

Com relação à distribuição das neoplasias malignas, segundo o seu follow-up após 54 meses, dos 804 casos registrados, permanecem em nosso arquivo corrente 469 casos. Pois já foram excluídos 27 casos de carcinoma basocelular de pele; 38 casos de carcinoma epidermóide "in situ" de colo uterino com cirurgia e; 270 casos de óbito.

**Distribuição de neoplasmas malignos segundo o estado do paciente após 54 meses da matrícula no HO.**

Estado da doença	1992	Junho/1996
Nenhuma evidência da doença	10,7%	47,3%
Remissão parcial	0,1%	0,0%
Doença estável	0,3%	5,4%
Doença em progressão	4,4%	2,2%
FPT	4,6%	3,7%
Óbito	9,2%	33,6%
Não se aplica	15,1%	0,0%
S/informação	55,6%	7,8%
<b>Total</b>	<b>746</b>	<b>804</b>

A primeira coluna mostra o levantamento dos casos registrados nos primeiros 12 meses após matrícula do paciente no Hospital de Oncologia e, a segunda, o follow-up realizado em junho de 1996.

Foram acrescidos 58 novos casos através de reavaliação de cadastro do RHC/92 e multiplicidade de tumores num mesmo paciente.

Verifica-se diminuição significativa dos casos sem informação, graças a intenção entre o RHC/HO e o corpo clínico da Instituição; proporcionando maior eficiência no preenchimento dos prontuários e, conseqüentemente, obtenção de dados mais precisos e; busca ativa do paciente, como sua localização e convocação para nova avaliação do HO, resgatados por telefone ou carta.

**Distribuição dos neoplasmas malignos mais freqüentes segundo localização, sexo e óbito.**

**Mulher**

Mama	300 casos	73 óbitos	24,3%
Colo do útero	199 casos	47 óbitos	23,6%
Corpo do útero	37 casos	10 óbitos	27,0%
Ovário	22 casos	10 óbitos	45,4%
Estômago	14 casos	10 óbitos	71,4%
Reto	14 casos	10 óbitos	71,4%

**Homem**

Estômago	27 casos	17 óbitos	62,9%
Pele	24 casos	06 óbitos	25,0%
Esôfago	17 casos	15 óbitos	88,2%
Reto	12 casos	04 óbitos	33,3%
Cólon	09 casos	04 óbitos	44,4%
Tecidos ósseos e conectivos	08 casos	05 óbitos	62,5%

Observa-se que, apesar de um número menor de óbitos entre os homens, percentualmente é maior que entre as mulheres. Explica-se pelo fato da maioria das neoplasias nos homens serem do trato gastrointestinal, de alta mortalidade.

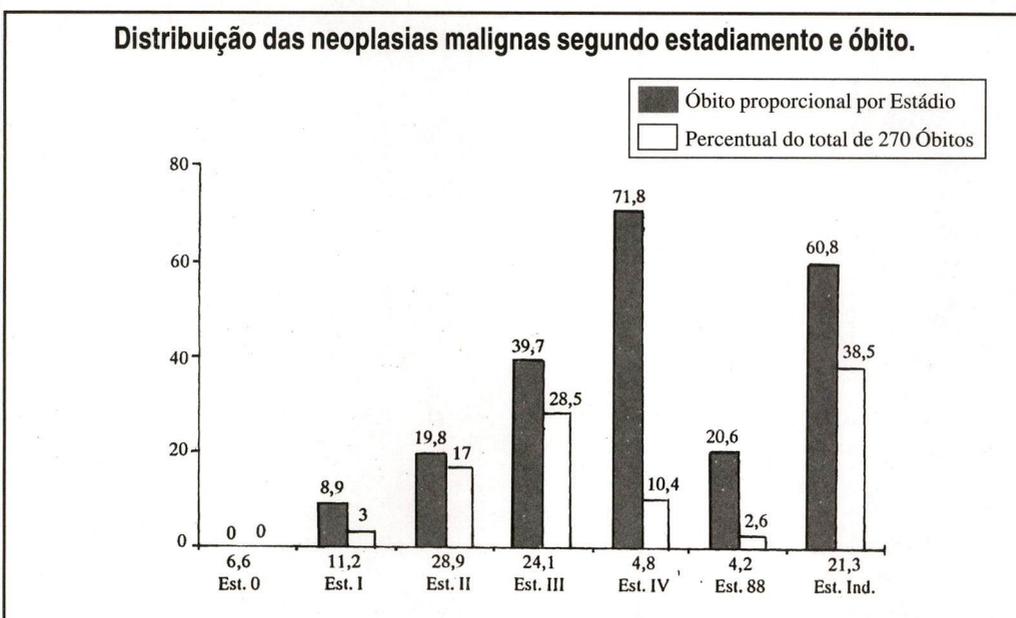
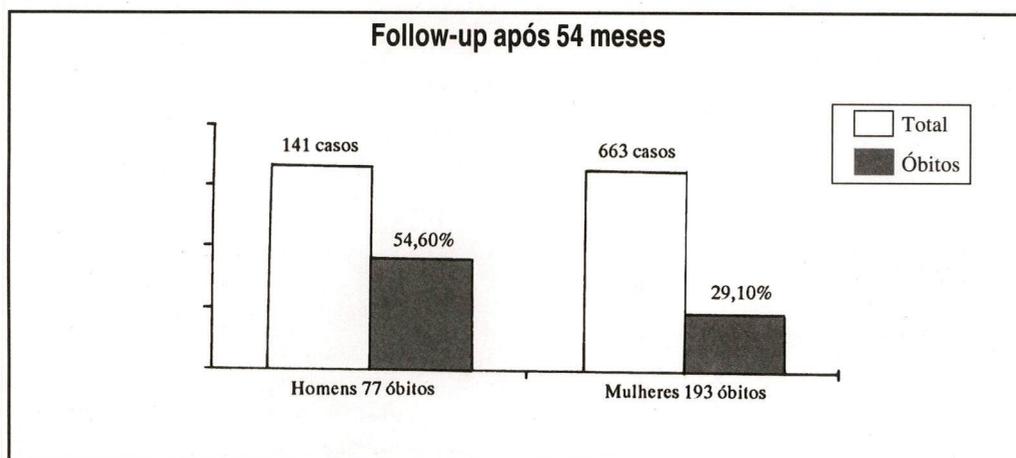
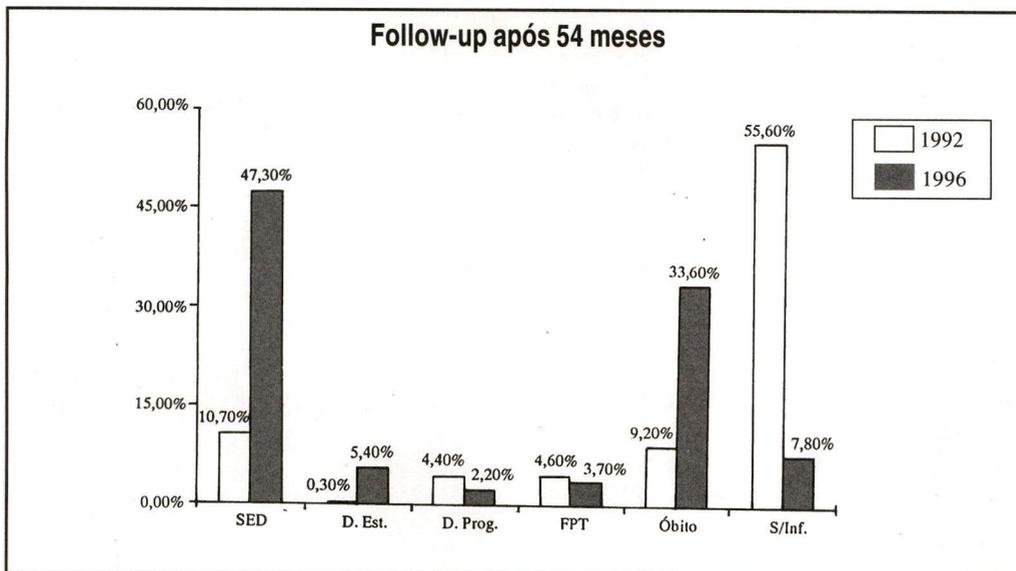
**Análise dos dados**

Para interpretar-se corretamente os dados de um registro, é necessário compreender as fontes dos dados e a metodologia pela qual eles foram coletados e processados. Tal conhecimento só se obtém com a experiência e a vivência de cada uma das atividades que se desenvolvem em um registro. É também necessário um conhecimento sobre a precisão dos dados.

A metodologia utilizada foi a de pesquisa documental, os dados aqui apresentados correspondem a um conjunto de informações disponíveis e obtidas nos prontuários médico-hospitalares.

A escolha dos dados a serem estudados assim como sua estrutura obedeceu a padronização preestabelecida.

A exemplo de relatórios anteriores, não se teve o objetivo de esgotar o potencial das informações existentes no banco de dados do registro de câncer, pois para maior detalhamento basta-se ter o acompanhamento de profissional especializado. Os dados apresentados nesta publicação correspondem a um corte temporal (1992-96) no HO, não se devendo extrapolar para outras instituições.



Observamos que a distribuição das neoplasias segundo estadiamento se concentra no estágio III; os óbitos, no estágio indeterminado é, proporcionalmente, no estágio IV. O estágio 88 significa óbito com segundo primário, pois este se refere à ca. basocelular.

---

### Referências Bibliográficas

1. Brasil - UICC, TNM - Classificação de Tumores Malignos, 4ª edição, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1989.
2. IARC - International Agency for Research on Cancer - no. 95 - Cancer Registration Principles and Methods - Lyon, 1991.
3. Sampaio, E.; Paiva, F.; Souza, I. - Estudo Comparativo RHC/HO anos-bases 1992, 93, 94 - Levantamento prospectivo - Boletim Interno - 1995.
4. Sampaio, E. - Relatório das Atividades Médico-Assistenciais e Índices Hospitalares no período 1985-1988 - *Revista do Hospital de Oncologia*, 1(2), 1989.
5. Sampaio, E.; Paiva, F.; Souza, I. - Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 41(4): 265-270, 1995.
6. Soares, F.C.; Bartmann, F.C. - Introdução aos Métodos Estatísticos em Oncologia. OPAS/UFMG/SBOC - 1985.



# 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"/> 10/01 | <input type="checkbox"/> 10/02 | <input type="checkbox"/> 10/03 | <input type="checkbox"/> 10/04 | <input type="checkbox"/> 10/03 10/05 |
|              | <input type="checkbox"/> 10/06 | <input type="checkbox"/> 10/07 | <input type="checkbox"/> 10/08 | <input type="checkbox"/> 10/09 | <input type="checkbox"/> 10/0310/10  |
|              | <input type="checkbox"/> 10/11 | <input type="checkbox"/> 10/12 | <input type="checkbox"/> 10/13 | <input type="checkbox"/> 10/14 | <input type="checkbox"/> 10/03 10/15 |
|              | <input type="checkbox"/> 10/16 | <input type="checkbox"/> 10/17 | <input type="checkbox"/> 10/18 | <input type="checkbox"/> 10/19 | <input type="checkbox"/> 10/03 10/20 |
|              | <input type="checkbox"/> 10/21 |                                |                                |                                |                                      |

# Oportunidade de Bolsa no "Memorial Cancer Center" (USA)

## Instituição Financiadora:

Brazilian Children's Committee  
New York – EUA

## Local de Realização do Treinamento:

Memorial Sloan-Kettering  
Cancer Center

## Público Alvo:

Profissionais Brasileiros da Área de Oncologia, atuantes em:  
– Medicina (Cirurgia, Radiação, Radiologia)  
– Serviço Social  
– Enfermagem  
– Administração  
– Outras

## Objetivos:

Auxiliar médicos e profissionais técnicos da área de Saúde, brasileiros, a obter treinamento de alto nível, nos EUA.

## Requisitos:

- a) Os candidatos devem ter, pelo menos, 3 anos de treinamento em sua área de especialização.
- b) Devem demonstrar ter atingido excelente performance em seu campo de atuação.
- c) Devem já possuir oferta de emprego ou estar trabalhando no campo de especialização onde poderão aplicar ou demonstrar o aprendizado obtido no Memorial.

## Duração:

03 (três) meses

## Bolsa:

Brazilian Children's Fund  
US\$ 10,000

## Informações:

Os interessados deverão entrar em contato com:  
Rosa Maria Boscher  
Instituto Nacional de Câncer  
Praça Cruz Vermelha, 23 – 3º andar  
Gabinete – Rio de Janeiro – RJ  
Tel: (021) 224-4074/224-4531  
Fax: (021) 252-9598

---

10/01 - *BMJ*, 311: 1047-1052, 1995

---

### **Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review**

Henry McQuay, Dawn Carroll, Alejandro R Jadad, Philip Wiffen, Andrew Moore

*Objective.* To determine effectiveness and adverse effects of anticonvulsant drugs in management of pain.

*Design.* Systematic review of randomised controlled trials anticonvulsants for acute, chronic, or cancer pain identified by using Medline, by hand searching, by searching reference lists, and by contacting investigators.

*Subjects.* Between 1966 and february 1994, 37 reports were found; 20 reports, of four anticonvulsants, were eligible.

*Main outcome measures* - Numbers needed to treat were calculated for effectiveness, adverse effects, and drug related withdrawal from study.

*Results* - The only placebo controlled study in acute pain found no analgesic effect of sodium valproate. For treating trigeminal neuralgia, carbamazepine had a combined number needed to treat of 2:6 for effectiveness, 3:4 for adverse effects, and 24 for severe effects (withdrawal from study). For treating diabetic neuropathy, anticonvulsants had a combined number needed to treat of 2:5 for effectiveness, 3-1 for adverse effects, and 20 for severe effects. For migraine prophylaxis, anticonvulsants had a combined number needed to treat of 1-6 for effectiveness, 2-4 for adverse effects, and 39 for severe effects. Phenytoin had no effect on the irritable bowel syndrome, and carbamazepine had little effect on pain after stroke. Clonazepam was effective in one study temporomandibular joint dysfunction. No study compared one anticonvulsant with another.

*Conclusions* - Anticonvulsants were effective for trigeminal neuralgia and diabetic neuropathy and for migraine prophylaxis. Minor adverse effects occurred as often as benefit.

---

10/02 - *Lancet*, 346: 1009-11, 1995

---

### **Cancer progression and p53**

Dennis A Carson, Augusto Lois

In a complex organism, somatic cells are under intermittent selection pressure for the emergence of mutants that can survive environmental insults and that can grow autonomously despite adverse conditions. Repeated rounds of mutation, selection, and proliferation may lead to cancer. The organism prevents malignant transformation by assuring accurate DNA repair before cell division, by forcing the death of cells with excessive DNA damage, and by placing limits on the replicative lifespans of most somatic cells. The p53 gene is a "guardian of the genome"- it regulates multiple components of the DNA damage control response and promotes cellular senescence. Disabling mutations and deletions of p53 occur in 50% of human tumours, p53-deficient cancers are often unstable, aggressive, and resistant to therapy.

**Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials**

J.M. Chessells, S.M. Richards, C.C. Bailey, J.S. Lilleyman and O.B. Eden

*Department of Haematology and Oncology. Hospital for Sick Children, and Institute of Child Health, London; Clinical Trials Service Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford; Regional Paediatric Oncology Unit, Seacroft Hospital, Leeds; Sheffield Children's Hospital, Sheffield; Academic Department of Paediatric Oncology, St Bartholomew's Hospital, London.*

*Received 24 May 1994; accepted for publication 14 October 1994*

**Summary.** We have examined the factors influencing prognosis in over 4000 children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) aged 1-14 who have been treated on consecutive MRC UKALL trials from 1972 to 1990. During this time the results of treatment have improved steadily but are consistently superior in girls when compared with boys; the 5-year event-free survival in girls improving from 51% to 71% and in boys from 31% to 57%. These results were independent of age and presenting leucocyte. Boys not only had a testicular relapse rate of 10% but an excess of bone marrow relapse, particularly evident after 2 years from diagnosis. Other prognostic factors included organomegaly and the morphology of leukaemic blast cells; immunophenotype of the leukaemia, however, had no independent significance after allowance for age, sex and leucocyte count.

The influence of sex on prognosis was reaffirmed when we examined various methods of identifying children at highest risk of treatment failure for whom alternative therapy such as bone marrow transplantation might be justified. In MRC UKALL x children had been deemed "high risk" on the basis of leucocyte count alone, but with further follow-up it has become apparent that girls with an initial leucocyte count of  $> 100 \times 10^9/l$  have a similar prognosis to boys with a lower count. We therefore derived a risk score based on sex, age and count which has given better discrimination between standard risk (66% 5-year survival) and poor risk (39%) survival than other methods. This group of worse-risk children includes 16% of boys but only 3% of all girls.

Gender remains an important prognostic factor in UKALL trials and there are very few girls who are at highest risk of treatment failure. The reasons for this remain unclear, but the pattern of relapses suggests that boys more often get inadequate systemic therapy. We postulate that the reasons for treatment failure may relate to sensitivity to continuing (maintenance) chemotherapy.

**Key words:** lymphoblastic leukaemia; treatment; prognostic factors; clinical trials; gener

**Current concepts. Chronic lymphocytic leukemia**

Ciril Rozman, M.D., Emilio Montserrat, M.D.

Chronic lymphocytic leukemia (CLL), the most frequent form of leukemia in Western countries, is characterized by the clonal proliferation and accumulation of neoplastic B lymphocytes in the blood, bone marrow, lymph nodes, and spleen. The median age of patients at diagnosis is 65 years, with only 10 to 15 percent under 50 years of age. In most series, more men than women are affected. The course of the disease is variable. Whereas some patients with CLL have a normal life span, others die within five years after diagnosis. During the past few years, important advances have been made in the understanding of the biology, natural history, and treatment of CLL.

### **Chemotherapy for mycosis fungoides and the sézary syndrome**

Steven T. Rosen, M.D., Francine M. Foss, M.D.

Although conventional cytotoxic chemotherapy agents used alone or in combination have demonstrated activity in MF/SS, there are no studies that clearly demonstrate improvement in survival of treated patients. Newer compounds worthy of further clinical investigation in these patients include temazolamide, an alkylating agent with activity in brain neoplasms, the taxanes, and topoisomerase inhibitors, including topotecan and CPT-11. In addition, the combination of cytotoxic chemotherapies with biologic modalities, such as targeted toxins and immunomodulatory agents, has yet to be explored.

---

10/06 - *Schering Plough International*: 5-12, 1995

---

### **Prevention, detection, diagnosis, and staging**

Brigitte Dréno

Director of the Unit of Cellular and Gene Therapy. Department of Dermatology. University of Nantes, France. Published by Oxford Clinical Communications 213 Barns Road, Oxford  
0 x 4 3UT

Melanoma is the leading cause of death from skin disease. It has reached epidemic proportions in many parts of the world, and its incidence continues to rise exponentially. Deaths from melanoma are increasing at a faster rate than death from other malignancy except lung disease<sup>1</sup>, yet melanoma is relatively easy to prevent. Moreover, it can be treated with a high degree of success if diagnosed at an early stage.

135

---

10/07 - *Eur J Cancer*, 31A(10): 1599-1604, 1995

---

### **Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection**

J.P. Donohue, J.A. Thornhill, R.S. Foster, R.G., Rowland and R. Bihrlé

Between 1965 and 1989, 1,180 patients at Indiana University, U.S.A., underwent retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for non-seminomatous germ cell (NSGC) testis cancer of whom 638 cases had primary RPLND. A subset of 174 cases were considered clinical stage B (or II) before surgery (retroperitoneal nodal metastases by clinical staging). Surgery revealed that 23% ( $n = 41$ ) had pathological stage A disease (no cancerous nodes). This error rate in clinical staging has decreased somewhat with improved techniques, but remains approximately 20% over the last decade. The relapse rate in pathological stage A ( $n = 41$ ) was 5% ( $n = 2$ ), both of whom were cured by chemotherapy. The relapse rate in pathological stage B without postoperative adjuvant treatment ( $n = 54$ ) was 35% ( $n = 19$ ); 2 patients died. This indicates that 65% of pathological stage B cases were cured by RPLND alone. From 1979 to 1989, the 140 pathological stage B cases participated in a randomised prospective trial of post-RPLND adjuvant chemotherapy versus no postoperative treatment. Forty-two per cent ( $n = 59$ ) received platinum-based therapy (two cycles), and there has been no relapse after RPLND for stage B disease. While advances in chemotherapy for NSGC testis cancer have led to its application by several study groups to clinical stage B (or II) testis cancer (with surgery reserved only for those in partial remission), the equivalent cure rate with RPLND surgery with chemotherapy rescue reserved for those who relapse appears to have both cost and risk-benefit advantages.

*Key words:* clinical stage B testis cancer; retroperitoneal lymph node dissection; comparison to primary chemotherapy

### **Role of postradical prostatectomy irradiation in carcinoma of the prostate**

Carlos A. Perez, Avraham Eisbruch

Copyright© 1993 by W.B. Saunders Company

The indications and results of postradical prostatectomy adjuvant pelvic radiation therapy (6,000 to 6,500 cGy) are reviewed. In patients with positive surgical margins, 80% to 100% local tumor control has been reported: in 42 patients treated at our institution, the 5-year actuarial tumor control rate was 85%. Most authors report higher disease-free survival (DFS) rates in patients receiving adjuvant postoperative irradiation for positive margins (70% to 80% at 5 years and 50% to 70% at 10 years) compared with nonirradiated patients (50% at 5 years and 40% at 10 years). However, more difficult to document and never indisputably reported has been the improvement in overall survival (OS) rates with adjuvant irradiation; the actuarial survival rates, 75% to 80% at 5 years and 45% to 60% at 10 years, are comparable to those of nonirradiated patients. Results have been published on patients with positive pelvic lymph nodes (stage D1) following pelvic irradiation (6,000 to 6,500 cGy). At our institution, the 5-year DFS rates were 60% in 22 patients without extracapsular tumor extension and 20% in 34 patients with periprostatic involvement. In 24 patients with postprostatectomy persistently or subsequently elevated prostatic specific antigen (PSA) levels, preliminary analysis showed initial 79% decrease in PSA level after pelvic irradiation (6,000 to 6,500 cGy), although only 70% of the patients have sustained such decreased levels. Patients with persistent or subsequent elevation of PSA after irradiation have a high incidence of distant metastases (50%). There is a suggestion that patients with elevated PSA levels treated to the pelvic lymph nodes (4,500 to 5,000 cGy), in addition to a boost to the prostatic bed (to a total dose of 6,500 cGy), have better results than patients treated to the prostatic bed only. However, longer follow-up is necessary to definitely ascertain the value of irradiation in these patients. Patients with postprostatectomy isolated, clinically palpable recurrences, when treated with irradiation (to 6,500 cGy), have a high probability of local tumor control (90% in 23 patients) at our institution. There is a suggestion that irradiation of the pelvic lymph nodes, in addition to the prostatic recurrence, yields better results. Unfortunately, approximately 60% of these patients develop distant metastases and have poor rates of survival. In conclusion, adjuvant irradiation plays a major role in patients treated with radical prostatectomy in various clinical situations. Radiation therapy as described is well-tolerated. Additional prospective randomized studies are necessary to better assess the role of irradiation in the treatment of these patients.

136

### **Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence**

Steven H. Woolf, M.D., M.P.H.

After lung cancer, prostate cancer is the leading cause of deaths from cancer among men in the United States. It will claim 40,000 lives in 1995. Studies in the early 1990s demonstrated that levels of prostate-specific antigen (PSA), a serine protease, are elevated in most men clinically important prostate cancer and that measuring them is the best means for early detection of the disease. In 1993, the American Cancer Society recommended that clinicians measure PSA in all men 50 years of age and older as part of an annual prostate examination and that PSA screening should begin at the age of 40 in men at high risk. The American Urological Association issued similar recommendations. Support for PSA screening is not universal, however. Recommendations against PSA screening have been issued by the U.S. Preventive Services Task Force, the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, and the Canadian Urologic Association. Recommendations by the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians are currently under review. Physicians in practice have opposing views about PSA screening.

**Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial**

By Christopher J. Logothetis, Laury D. Finn, Terry Smith, Robert G. Kilbourn, Julie A. Ellerhorst, Alexander A. Zukiwski, Avishay Sella, Shi-Ming Tu, Robert J. Amato

*Purpose:* Hematopoietic growth factors have been shown to ameliorate the side effects of chemotherapy. Here we assess the ability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) to increase the dose-intensity and reduce the side effects of escalated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy.

*Patients and methods:* A prospective randomized trial to compare escalated MVAC versus escalated MVAC with rhGM-CSF was conducted. All patients were treated at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center (UTMDACC) and had a metastatic or unresectable urothelial tumor. Forty-eight patients were randomized (25 to MVAC with rhGM-CSF and 23 to escalated MVAC alone). The clinical characteristics of the study populations were similar (i.e., degree of tumor dissemination and performance status).

*Results:* The dose-intensity in the two arms of the study did not differ significantly. No difference in the frequency of bacteriologically documented infections occurred between the two study arms.

*Conclusion:* The use of the hematopoietic growth factor rhGM-CSF did not result in an increased dose-intensity of escalated MVAC. The inability to increase the dose intensity of MVAC further was a result of nonhematologic side effects of the chemotherapy. Escalation of treatment delivered at its median-tolerated dose is unlikely to result in additional therapeutic benefit for patients with common solid tumors. Future development of therapy may require the development of new agents or concepts, rather than modification of existing therapies.

**Lymph node staging standards in gastric cancer**

By A.M.G. Bunt, P.C.W. Hogendoorn, C.J.H. van de Velde, J.A. Bruijn, J. Hermans

*Purpose:* In tumor-node-metastasis (TNM) staging, no recommendations are provided on the number of lymph nodes to examine per N level. We investigated the relationship between number of nodes examined and probability of detecting metastases, and ultimately staging accuracy.

*Patients and methods:* Data from 473 curatively resected gastric cancer patients, from a randomized trial that compared the Western resection with limited and the Japanese resection with extended lymphadenectomy, were used.

*Results:* Yields varied between zero to 67 in N1 and zero to 43 in N2. Yields correlated significantly with classification; the more nodes examined, the more likely the classification was N+. Calculating the probability of detecting metastases using either a likelihood-ratio estimate or an exponential model, this probability increased steeply in the lower range and more gradually in the higher range yield.

*Conclusion:* To standardize treatment results, we emphasize histologic examination of a fixed number of nodes per anatomically defined N level (20 in N1 and 15 in N2), corresponding with a probability to detect metastases of 60% 65% and 40% to 45%, respectively. These yields are feasible in all resection specimens, while the extra increase in the chance of detecting metastases by examining more nodes does not compensate the effort to increase yields further. Thus, standardization of histologic TNM staging can improve and render comparison of surgical and adjuvant treatment modalities feasible.

**Risk factors for the development of oesophageal cancers as a second primary tumour**

H.K. van Halteren, B.G. Taal, H. van Tinteren, F.E. van Leeuwen

Exposure to irradiation or chemotherapy as well as prolonged exposure to risk factors, such as alcohol and tobacco, may induce a second primary carcinoma of the oesophagus. To estimate the potential risk of previous treatment regimens, we performed a case-control study. In the Tumours Registry of the Netherlands Cancer Institute, from 1955, 27 cases of squamous cell carcinoma of the oesophagus were identified following treatment for malignant lymphoma ( $n = 11$ ), breast cancer ( $n = 8$ ) and lung cancer ( $n = 8$ ). The median interval was 6.6 years (range 1-16). Preferably 3 controls from the same tumour registry were matched to each case on the basis of sex, age, primary tumour, location of primary treatment (academic or general hospital), calendar year at diagnosis of primary tumour and duration of follow-up. Clinical data and details of treatment were obtained from the medical records. In patients who had smoked for more than 5 years, there was a 3.2-fold increased risk of oesophageal carcinoma ( $P = 0.04$ ); for those with a regular alcohol intake the relative risk was 3.3 ( $P = 0.01$ ). There was significant relationship between irradiation of the mediastinum and subsequent risk for oesophageal cancer. The number of chemotherapy-treated patients was too small to calculate the relative risk associated with cytostatic drugs. In conclusion, oesophageal cancer as second primary cancer is extremely rare. Risk factors include the well known abuse of alcohol and tobacco. No significant relationship with previous mediastinal irradiation could be demonstrated.

*Key words:* oesophageal cancer; aetiology; radiotherapy; case-control

**Case-control study of digital-rectal screening in relation to mortality from cancer of the distal rectum**

Lisa J. Herrinton, Joe V. Selby, Gary D. Friedman, Charles P. Quesenberry, Noel S. Weiss

The authors conducted a case-control study to examine the benefit of digital-rectal examination in reducing mortality from distal rectal cancer. The Kaiser Permanente Medical Care Program provides prepaid medical services to approximately 30 percent of the residents in the northern California service area. Members of the program aged 45 years and over who were diagnosed with fatal cancer of the distal rectum during the period 1971-1986 and who died before 1988 as a result of their cancer ( $n = 172$ ) and matched controls were selected for the study. Information on digital-rectal examinations received in the absence of recorded symptoms during the 10 years prior to the diagnosis date of the case was obtained from medical charts. Similar proportions of cases (20.9%) and controls (23.3%) had been screened during the year before the diagnosis of the case (adjusted odds ratio = 0.96, 95% confidence interval 0.56-1.7) and during longer intervals throughout the 10 years before the diagnosis date of the case. These results suggest no efficacy of digital-rectal examination for preventing mortality from rectal cancer, although a modest effect cannot be ruled out.

*Key words:* case-control studies; mass screening; rectal neoplasms

### **Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials**

*Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*

**Objective:** To evaluate the effect of cytotoxic chemotherapy on survival in patients with non-small cell lung cancer.

**Design:** Meta-analysis using updated data on individual patients from all available randomised trials, both published and unpublished.

**Subjects:** 9387 patients (7151 deaths) from 52 randomised clinical trials.

**Main outcome measure:** Survival.

**Results:** The results for modern regimens containing cisplatin favoured chemotherapy in all comparisons and reached conventional levels of significance when used with radical radiotherapy and with supportive care. Trials comparing surgery with surgery plus chemotherapy gave a hazard ratio of 0.87 (13% reduction in the risk of death, equivalent to an absolute benefit of 5% at five years). Trials comparing radical radiotherapy with radical radiotherapy plus chemotherapy gave a hazard ratio of 0.87 (13% reduction in the risk of death; absolute benefit of 4% at two years), and trials comparing supportive care with supportive care plus chemotherapy 0.73 (27% reduction in the risk of death; 10% improvement in survival at one year). The essential drugs needed to achieve these effects were not identified. No difference in the size of effect was seen in any subgroup of patients. In all but the radical radiotherapy setting, older trials using long term alkylating agents tended to show a detrimental effect of chemotherapy. This effect reached conventional significance in the adjuvant surgical comparison.

**Conclusion:** At the outset of this meta-analysis there was considerable pessimism about the role of chemotherapy in non-small cell lung cancer. These results offer hope of progress and suggest that chemotherapy may have a role in treating this disease.

### **Routine tests during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer**

M. Hagen<sup>1</sup>, M. Fey<sup>1</sup>, F. Cavalli<sup>1</sup>, H.-J. Senn<sup>1</sup>, M. Castiglione<sup>1, 12</sup>, A. Goldhirsch<sup>1, 12</sup>, A.S. Coates<sup>2</sup>, R. Reed<sup>2</sup>, J. Collins<sup>2</sup>, M. Byrne<sup>2</sup>, M.H.N. Tattersall<sup>2</sup>, J.F. Forbes<sup>2</sup>, C.-M. Rudenstam<sup>3</sup>, J. Lindtner<sup>4</sup>, H. Cortés-Funes<sup>5</sup>, A. Gudgeon<sup>6</sup>, H.G. Schnürch<sup>7</sup>, D. Crivellari<sup>9</sup>, E. Simoncini<sup>10</sup>, K.N. Price<sup>13</sup>, R.D. Gelber<sup>13</sup>, R.D. Gelber<sup>13</sup>, for the International (Ludwig) Breast Cancer Study (IBCSG)

<sup>1</sup>Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK); <sup>2</sup>Australia New Zealand Breast Cancer Trials Group (ANZ-BCTG); <sup>3</sup>West Swedish Breast Cancer Study Group, Göteborg, Sweden; <sup>4</sup>The Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; <sup>5</sup>Madrid Breast Cancer Group, Spain; <sup>6</sup>Groote Schuur Hospital, Cape Town, S. Africa; <sup>7</sup>West German Tumor Center, Essen, Germany; <sup>8</sup>The Royal Free Hospital, London, U.K.; <sup>9</sup>Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italy; <sup>10</sup>Spedali Civili & Beretta Foundation, Brescia, Italy; <sup>11</sup>University of Düsseldorf, Germany; <sup>12</sup>IBCSG Coordinating Center, Bern, Switzerland; <sup>13</sup>IBCSG Statistical & Data management Centers, Boston, MA, Amherst, NY, U.S.A.

**Background:** Follow-up tests for patients after diagnosis and primary treatment of breast cancer are routinely performed. However, the usefulness of these follow-up parameters remains unclear. We determined the yield of a variety of blood tests used to detect the presence of overt metastatic disease.

**Methods:** 4105 patients enrolled in International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (IBCSG) randomized clinical trials from 1978 to 1985 were analyzed for abnormal or equivocal findings in six routine blood tests obtained every 3 months for the first two years, every six months for years 3-5 and yearly thereafter. The relationship of test results to the occurrence of overt metastatic disease was evaluated. The relapses were categorized as follows in order to estimate the yield of the different tests for relevant sites of metastases: any breast cancer relapse, bone ± other; liver ± other.

**Results:** Alkaline phosphatase alone was abnormal in a high proportion of patients with either bone metastases, liver metastases, or both. SGOT and gamma-GT were also sensitive for patients with liver metastases. Billirubin, serum calcium, and serum creatinine were relatively insensitive indicators of relapse. Abnormal tests results were reported sometime during a patient's disease-free period for 3% to 6% of patients, depending on the test.

**Conclusions:** Alkaline phosphatase was the most effective blood test to distinguish patients with relapse from those without relapse. It is inexpensive and its yield is relatively high for predicting liver and bone metastases. The routine use of the other tests analysed to detect metastases was not justified.

**Key words:** breast cancer; follow-up; evaluation; routine tests

**CEA, MCA, CA 15.3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study**

A. Martoni, C. Zamagni, B. Bellanova, L. Zanichelli, F. Vecchi, N. Cacciari, E. Strocchi, F. Pannuti

Serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA), mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA), CA 15.3 and CA 549 were concurrently assayed in patients with metastatic breast cancer. Overall sensitivity in detecting metastatic breast cancer (201 pts) was CEA 45%, MCA 59%, CA 15.3 71% and CA 549.72% ( $P < 0.01$ ). Sensitivity increased by only 6% to 8% when two or more antigens were simultaneously considered. An overall sensitivity of correlation with objective response ( $n = 71$ ) was observed in the range of 53-67% ( $P = n.s.$ ) in patients with abnormal baseline marker values, and in the range of 42-87% ( $P < 0.05$ ) in patients with normal baseline values. The combination of two or more markers did not improve sensitivity, but decreased specificity of correlation with objective response. In conclusion, CA 15.3 and CA 549 have individually higher sensitivity in detecting metastatic breast cancer. No clinical advantage was observed for using two or more markers concurrently over CA 15.3 or CA 549 alone in the monitoring of metastatic breast cancer.

*Key words:* CA 15.3; CA 549, MCA, CEA, serum markers, metastatic breast cancer monitoring

**Routine or delayed axillary dissection for primary breast cancer?**

R.J. Epstein

Prophylactic lymph node excision has long been recommended for preventing axillary recurrence of primary breast cancer, and has more recently gained support from the finding that adjuvant systemic therapy preferentially benefits patients with axillary node metastases. Despite these justifications, medical opinion in many communities has become deeply polarised over the merits of routine axillary dissection. A factor likely to be contributing to this split is the popularity of prescribing adjuvant systemic therapy (usually tamoxifen) on an expectant basis. Since there has been no controlled assessment of the net benefits of axillary dissection in patients receiving routine adjuvant systemic therapy - followed where necessary by delayed ("salvage") axillary treatment - objective data are urgently needed. If no substantial benefit is lost by replacing routine with delayed dissection, a small but significant improvement in quality of life could be expected for the majority of breast cancer patients.

*Key words:* breast neoplasms; axillary dissection

**Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials**

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group\*

*Abstract. Background.* Randomized trials of radiotherapy and surgery for early breast cancer may have been too small to detect differences in long-term survival and recurrence reliably. We therefore performed a systematic overview (meta-analysis) of the results of such trials.

*Methods.* Information was sought on each subject from investigators who conducted trials that began before 1985 and that compared local therapies for early breast cancer. Data on mortality were available from 36 trials comparing radiotherapy plus surgery with the same type of surgery alone, 10 comparing more-extensive surgery with less-extensive surgery, and 18 comparing more-extensive surgery with less-extensive surgery plus radiotherapy information on mortality was available for 28, 405 women (97.4 percent of the 29,175 women in the trials).

*Results.* The addition of radiotherapy to surgery resulted in a rate of local recurrence that was three times lower than the rate with surgery alone, but there was no significant difference in 10-year survival; among a total of 17,273 women enrolled in such trials, mortality was 40.3 percent with radiotherapy and 41.4 percent without radiotherapy ( $P=0.3$ ). Radiotherapy was associated with a reduced risk of death due to breast cancer (odds ratio, 0.94; 95 percent confidence interval, 0.88 to 1.00;  $P=0.03$ ), which indicates that, after 10 years, there would be about 0 to 5 fewer deaths due to breast cancer per 100 women. However, there was an increased risk of death from other causes (odds ratio, 1.24; 95 percent confidence interval, 1.09 to 1.42;  $P=0.002$ ). This, together with the age-specific death rates, implies, after 10 years, a few extra deaths not due to breast cancer per 100 older women or per 1000 younger women. During the first decade or two after diagnosis, the excess in the rate of such deaths that was associated with radiotherapy was much greater among women who were over 60 years of age at randomization (15.3 percent vs 11.1 percent [339 vs. 249 deaths]) than among those under 50 (2.5 percent vs 2.0 percent [62 vs. 49 deaths]). Breast conserving surgery involved some risk of recurrence in the remaining tissue, but no significant differences in overall survival at 10 years were found in the studies of mastectomy versus breast-conserving surgery plus radiotherapy (4891 women), more-extensive surgery versus less-extensive surgery (4818 women), or axillary clearance versus radiotherapy as adjuncts to mastectomy (4370 women).

*Conclusions.* Some of the local therapies for breast cancer had substantially different effects on the rates of local recurrence - such as the reduced recurrence with the addition of radiotherapy to surgery - but there were no definite differences in overall survival at 10 years.

**The role of low dose rate brachytherapy in the treatment of cervix carcinoma. Experience of the Gustave-Roussy Institute on 1254 patients**

A. Gerbaulet, G. Michell, C. Haie-Meder, D. Castaigne, E. Lartigau, C.L.'Homme, P. Duvillard, A. Lusinchi, H. Marsiglia, J. Masselot

*Summary:* From 1974 to 1992, 1245 patients with cervix carcinoma were treated at the Institut Gustave-Roussy using several treatment protocols all of which included LDR brachytherapy. We present and discuss the results of our experience.

*Key words:* cervix Ca; combined treatments; LDR brachytherapy curietherapy

**Human papillomavirus detection in cervical smears and cervical tissue excised by the Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP). Diagnostic value cytology, colposcopy and histology**

M.A. Vardar, A. Altintas, F. Doran, N. Aridogan, C. Demir, R. Burgut, S. Varinli

*Summary:* A study was performed on 176 patients with benign cervical lesions. Human papillomavirus (HPV) structural antigens which were stained with the immunoperoxidase staining were sought for in cervical smears and in cervical tissues excised by the loop electrosurgical excision procedure (LEEP). HPV infection was found in 16.4% of the patients. Furthermore, cytologic screening on Papanicolaou (PAP) smears, colposcopy and histologic examinations of whole transformation zones excised by the LEEP were performed.

The diagnosis of HPV was based on the positive immunoperoxidase staining of either the exfoliated cells or the cervical tissue. HPV was detected on 5.6% of the PAP smears. The reliability of cytologic colposcopic, and histologic diagnosis of HPV was investigated.

*Key words:* human papillomavirus; loop electrosurgical excision procedure; colposcopy; cytology

**A retrospective study of tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer patients**

Dale C. Robinson, M.D., Jeffrey D. Bloss, M.D., Michael A. Schiano, M.D.

Wilford Hall Medical Center, Lackland AFB, San Antonio, Texas 78236-5300. Received February 15, 1995

©1995 Academic Press, Inc.

*Objective:* To assess the relationship between low-dose tamoxifen, usage and endometrial cancer in breast cancer patients. *Methods.* In this case-control study, the records of the 1017 patients treated at Wilford Hall Medical Center for primary breast cancer between 1978 and 1989 were reviewed. Dose and duration of tamoxifen therapy were recorded as well as the presence of a uterus. Potential confounding variables including diabetes mellitus, hypertension, age, weight, tobacco use, and family history of breast or gynecologic cancer were recorded.

*Results:* Of the 1017 patients in the study, 56 had inadequate records and 375 undergone a prior hysterectomy and these patients were excluded from the study, leaving 586 eligible patients. Of these 586 women with primary breast cancer and no previous hysterectomy, 108 patients had received tamoxifen, 10 mg twice a day for greater than 1 year. Four of the 108 patients subsequently developed endometrial adenocarcinoma. Four hundred seventy-eight breast cancer patients did not receive tamoxifen and 4 later developed endometrial adenocarcinoma. The odds ratio for the development of endometrial cancer when exposed to tamoxifen was 15.2 with a 95% confidence interval of 2.8-84.4. The patients exposed and not exposed to tamoxifen were compared for potential confounding variables and after controlling for the potential confounders, tamoxifen was found to be an independent risk factor for the development of endometrial cancer.

*Conclusions:* Low-dose tamoxifen when given for greater than 1 year is associated with secondary endometrial cancer in patients with primary breast cancer.

# Informações aos colaboradores

A *Revista Brasileira de Cancerologia - RBC* tem por finalidade publicar artigos que contribuam para conhecimento sobre a cancerologia e ciências afins. Publica também artigos nas seções Cartas, Informes, Publicações e Notícias, entre outras.

Serão fornecidas 5 separatas de cada trabalho publicado na *RBC*, ao seu Autor responsável.

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

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

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

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

Os textos devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas (laudas) datilogra-

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

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

## Página de rosto

Nesta lauda devem constar o título do trabalho, 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 em português e inglês. 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 e o outro em inglês de 15 a 20 linhas. Cada um deles deve vir acompanhado de um máximo de 6 unitermos e key words.

## Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais 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 artigos deverão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

### Tabelas

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

### Ilustrações

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

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

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

Fotos coloridas custaram 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 não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citado em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

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

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

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

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

#### Livros

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

#### Capítulo de livro

WEINSTEIN, L.; SWARTZ, M.N. - Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr. Sodeman WA, eds. Pathologic 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

