

# Revista Brasileira de Cancerologia

ISSN 0034-7116

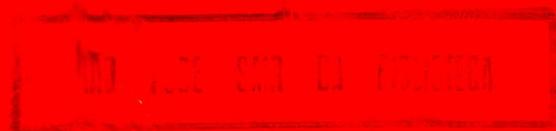
VOL. 41  
Nº 1  
JAN./FEV./MAR  
1995



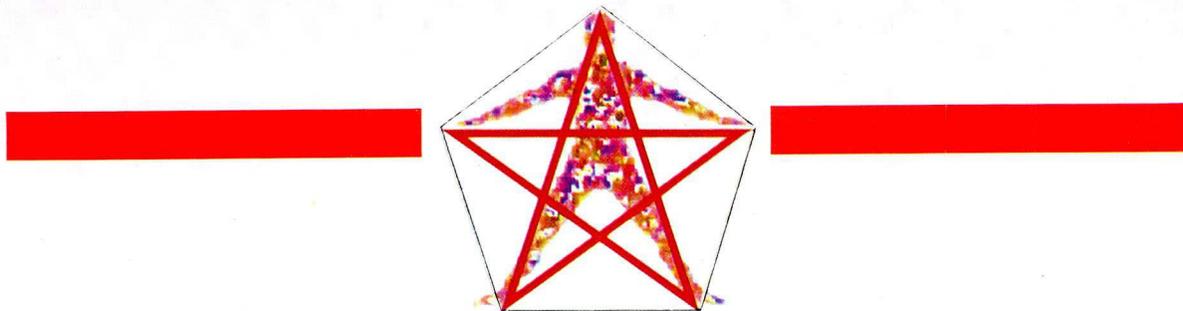
Órgão Oficial das Sociedades Brasileiras de:  
Cancerologia  
Oncologia Clínica  
Oncologia Pediátrica  
Cirurgia Oncológica  
Enfermagem Oncológica



Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer (INCa)  
Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)



# FARMORUBICINA ALTAS DOSES



A terapêutica que melhora  
o tratamento  
do paciente oncológico

MÃO FORTI DA ENFERMEIRA

# Revista Brasileira de Cancerologia

Filiada a  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



VOL. 41

Nº 1

Ex. 1

JAN./FEV./MAR. 1995

## Sumário



- 03 Editorial  
Nasce o Goncorj  
*Pedro Luiz Fernandes, Luiz Eduardo Atalécio*
- 04 Editorial  
ABEC  
*Pedro Luiz Fernandes, Luiz Eduardo Atalécio*
- 05 Editorial  
In Memorium  
*Pedro Luiz Fernandes, Luiz Eduardo Atalécio*
- 07 Estudo de fase II do uso da associação de interferon alfa e isotretinoína no tratamento de tumores sólidos avançados.  
*André M. Murad, Tânia M. Saldanha, Cláudia H. Alves, Maria L.P. Freitas.*
- 15 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama em Jaú-SP e a alta incidência de casos avançados em mulheres idosas.  
*José Roberto F. Caldeira, Rita Maria de Andrade Budin.*
- 19 Análise citogenética de três casos de tumor de Wilms da infância.  
*Ricardo Defavery, Maria Herbenia Oliveira Duarte, Edson Garcia Soares, Luiz Gonzaga Tone.*
- 23 Adenocarcinoma produtor de mucina primário do apêndice.  
*Paulo Henrique S. Fernandes, Luciano Luiz da Silva JR, Lina M.T.M Vieira, Luiz F. Mathias.*
- 29 O valor das microcalcificações agrupadas no diagnóstico precoce do câncer da Mama.  
*Racso Yule Queiroz, Antônio César Hummel*
- 35 Schwannoma retroperitoneal maligno  
*Antônio Carlos Weston, Luis Alberto de Carli, Carlos A. Fuhrmeister, Rubens Henrique Oleques Fernandes, Sérgio R. Pioner, Sali Marlene Wegner, Raul Miguel Alles*
- 39 Avanços médicos: Marcadores tumorais versus carcinoma de mama.  
*Ernesto de Paula Guedes Neto, Patrícia Monteggia, Frederico Fuhrmeister, Alexandre Basso, Daniel Pedrini Siqueira*
- 43 Fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático  
*Décio José Zerwes, Raul Jablosnki Junior, Marcelo Mesquita Moreira, Tomaz Barbosa Isolan, José Dionísio Becker, Heitor Alberto Jannke*
- 47 Atualização Científica

## Revista Brasileira de Cancerologia

DIREÇÃO GERAL  
Marcos Moraes  
EDITOR CHEFE  
Luiz Eduardo Atalécio  
EDITOR ASSOCIADO  
Pedro Luiz Fernandes  
Jorge Wanderley

### CONSELHO EDITORIAL

Alfredo Guarischi (RJ)  
Ricardo Brentani (SP)  
Vivian Rumjanek (RJ)  
Eduardo Faerstein (RJ)  
Marcelo Gurgel (CE)  
Marcos Moraes (RJ)  
Jayme Marsillac (RJ)  
Jacob Kligerman (RJ)  
Rui Haddad (RJ)  
Renato Amaral (RS)  
Haroldo Juaçaba (CE)  
Luís Carlos Zeferino (SP)  
Nestor Piva (SE)  
Maria Isabel S. Pinel (RJ)  
Sérgio Faria (SP)  
Paulo Novaes (SP)  
Luis Souhami (Canadá)  
Miguel Guizzardi (RJ)  
Arthur Katz (SP)  
Gilberto Schwartzmann (RS)  
Ademar Lopes (SP)  
Ernani Saltz (RJ)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Juvenal Oliveira Filho (SP)  
Sergio E. Allan (RJ)  
Herbert Praxedes (RJ)  
Sílvia Brandalise (SP)  
Sergio Petrilli (SP)  
João Paulo Matushita (MG)  
Waldir Pereira (RS)  
SBOC:  
SBCO: Odilon Souza Filho (RJ)  
RADIOTERAPIA: José Waldemar Petitto (SP)  
SOBOPE: Vicente Odone Filho (SP)  
Soc. Bras. Patologia Cervical Uterina e Colposcopia: Waldemar Rivoire (RJ)  
SBC: Adones de Carvalho (BA)

JORNALISTA RESPONSÁVEL  
Ana Maria Funke

SECRETÁRIA  
Pilar Schlaepfer Prado

Ministério da Saúde  
INCa - Pro-Onco

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.: 253-1686 - 263-8565  
Fax.: 263-8297

**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 aceito 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

### Nasce o GONCORJ

O esforço e o interesse conjunto de médicos oncologistas e hematologistas possibilitou a criação do "GRUPO ONCOLÓGICO COOPERATIVO DO RIO DE JANEIRO (GONCORJ). Trata-se de uma entidade privada e independente que tem por objetivo reunir todos os profissionais que trabalham na área do câncer. O encontro se dá mensalmente onde se discute e se desenvolve os trabalhos relacionado com a especialidade. Este esforço visa a criação de protocolos que deverão ser executados por grupos multidisciplinares e mult institucionais.

O GONCORJ tem como fundamento ser um grupo aberto e como característica principal de procurar cada vez mais e de forma exclusiva a melhoria dos resultados em oncologia. Com este objetivo maior de uma padronização e uniformidade oncológica levar-se-ia aos profissionais do Rio e a nível nacional, tornar muito mais fácil e rápido o intercâmbio desta experiência.

A Revista Brasileira de Cancerologia através de seus Editores e de seu Conselho Editorial parabeniza esta iniciativa, e espera que dentro de um futuro bem próximo possamos estar publicando em nossas páginas os resultados oriundos deste Grupo Cooperativo.

Congratulamos também com a Pharmacia que, mais uma vez, se antecipou, dando suporte e apoio a eventos e acontecimentos oncologicos regionais e nacionais.

Aos colegas que queiram conhecer ou participar deste grupo cooperativo, poderão comparecer às reuniões que se realizam toda primeira quinta-feira de cada mês, às 20 hs, no auditório da Pharmacia, à Rua Conde de Irajá 260, 3º andar, Rio de Janeiro.

Pedro Luiz Fernandes

Luiz Eduardo Atalécio

## Editorial

### ABEC

Realizou-se na segunda quinzena de novembro de 1994 em Caxambu - MG patrocinado pelo CNPQ, FINEP, IBM Brasil, LNCC o Vº Encontro de Editores Científicos promovido pela ABEC ( Associação Brasileira de Editores Científicos) sobre a presidência do Prof. Charles Pessanha. Neste encontro foram abordados relevantes temas tais como: A REVISTA CIENTÍFICA NO SÉCULO XXI, EDITORAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA, REVISTA CIENTÍFICA BRASILEIRA, PRODUÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA. A RBC se fez representar com o tema: Passado, Presente e Perspectiva da Revista Brasileira de Cancerologia, apresentando um novo prisma de revista científica segundo as diretrizes da QUALIDADE TOTAL. Foram realizados grupos de trabalhos reunindo as áreas Biológicas, Exatas e Humanas tendo sido debatido com grande interesse, a necessidade de preservar a língua portuguesa em nossos periódicos. Foi também discutido a relação do português com a língua oficiosa de comunicação científica da atualidade o "inglês", e por último discutiu-se o perfil dos nossos periódicos e dos nossos leitores. Na Assembléia Geral de Encerramento a RBC foi mencionada devido ao seu destaque na apresentação do tema livre e seu desempenho nos grupos de trabalho.

Gostaríamos de congratular com os representantes de outros periódicos que se fizeram presente neste evento e com a Diretoria da ABEC pelo alto nível tecno-científico e da organização do Vº Encontro.

Pedro Luiz Fernandes

Luiz Eduardo Atalécio

## **Editorial**

### **In Memorium**

Várias vezes refleti como nós, médicos, somos capazes de transitar entre a vida e a morte. Atuar no sentido de preservar o início, manter o meio e aliviar o fim, segundo as leis de Hipócrates.

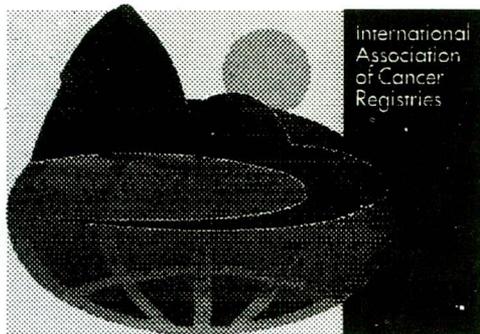
Labutar anos a fio em uma instituição, seguir uma especialidade, formar uma escola, dedicar-se ao ensino, preservar a ética, fazer amigos e curar.

Nós, que vivemos esta labuta, também temos de enfrentar o nosso próprio fim e algumas vezes, cansados pela própria enfermidade cuja especialidade escolhemos praticar.

Em um dado momento, se é chamado para iniciar uma nova jornada, um novo caminho e assim, seguirem nossos saudosos Dr. Francisco Arman Guerpe Filho (Oncologista Pediátrico) e Dr. Onofre Ferreira de Castro (Patologista) do Instituto Nacional de Câncer.

Pedro Luiz Fernandes

Luiz Eduardo Atalécio



International  
Association  
of Cancer  
Registries

# INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES

## 1995 Annual Meeting

October 30 to November 1  
Rio de Janeiro - Brazil

### Sponsored:

Instituto Nacional de Câncer - INCA  
International Association of Cancer Registries - IACR

### COMMITTEES

#### Organising Committee

Dr. Evaldo de Abreu (Chairperson)  
Dr. Aristides Maltez Filho  
Dr. Carlos Marigo  
Eduardo B. Franco  
Dr. Humberto Torloni  
Dr. Marcos F. Moraes  
Dr. Ricardo Renzo Brentani

#### Finance Committee

Dr. Luiz Pedro Pizzatto (Chairperson)  
Dr. Antônio Franco Montoro  
Dra. Sílvia Regina Brandalise

#### International Scientific Committee:

Dr. C. S. Muir (Chairperson)  
Dra. A. Hanai  
Dr. D. M. Parkin  
Dr. F. Corral  
Dra. Helena Restrepo  
Dra. I. Izarzugaza  
Dra. V. Chen

#### National Scientific Committee:

Dra. Marise Rebelo (Chairperson)  
Dra. Anna Valéria de Brito  
Dr. Antenor Madeira Netto  
Dr. Antônio Pedro Mirra  
Dr. Marcelo Gurgel Carlos da Silva  
Dra. Maria Paula Curado  
Dr. Paulo Recena Grassi  
Dr. Sergio Koifman

#### Social Committee:

Dr. Emília Rebelo Lopes (Chairperson)  
Marilyngela F. Lavor

#### Secretariat:

Lucília Reis Pinheiro  
Alexandre Ferreira de Sousa

### IACR - 1995 Secretariat

Av. Venezuela, 134 bloco A 9º andar  
Rio de Janeiro - RJ - Brazil  
CEP 20081 - 310  
Tel.: 55 - (021) 263 - 8565  
55 - (021) 263 - 6568  
Fax.: 55 - (021) 263 - 8297

### Program

#### October 30<sup>th</sup>

08:30 - 09:00 Opening ceremony  
09:00 - 09:30 Keynote - *Causes and Prevention of Cancer In Developing Countries - Breast*  
09:30 - 10:15 Preferred Papers  
10:15 - 10:30 *Coffee break*  
10:30 - 11:45 Preferred Papers  
11:45 - 12:45 Poster Discussion  
12:45 - 14:00 *Lunch*  
14:00 - 14:30 Keynote - *Causes and Prevention of Cancer In Developing Countries - Stomach*  
14:30 - 16:00 Preferred Papers  
16:00 - 16:15 *Coffee break*  
16:15 - 16:45 Keynote - *Causes and Prevention of Cancer In Developing Countries - Prostate*  
16:45 - 18:15 Preferred Papers

#### October 31<sup>st</sup>

08:30 - 09:00 Keynote - *Tobacco and Cancer*  
09:00 - 10:30 Preferred Papers  
10:30 - 10:45 *Coffee break*  
10:45 - 11:15 Keynote - *Diet and Cancer*  
11:15 - 12:45 Preferred Papers  
12:45 - 14:00 *Lunch*  
14:00 - 14:30 Keynote - *Quality Control In Cancer Registries*  
14:30 - 16:00 Preferred Papers  
16:00 - 16:15 *Coffee break*  
16:15 - 16:45 Keynote - *Childhood Cancer*  
16:45 - 18:15 Preferred Papers

#### November 1<sup>st</sup>

08:30 - 09:30 Poster Discussion  
09:00 - 09:30 Keynote - *Causes and Prevention of Cancer In Developing Countries - Cervix*  
09:30 - 10:15 Preferred Papers  
10:15 - 10:30 *Coffee break*  
10:30 - 11:45 Preferred Papers  
11:45 - 12:00 Next Meeting  
12:00 - 12:15 Closing Ceremony  
12:15 - 14:00 *Lunch*

# ESTUDO DE FASE II DO USO DA ASSOCIAÇÃO DE INTERFERON ALFA E ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DE TUMORES SÓLIDOS AVANÇADOS.

ANDRÉ M. MURAD<sup>1</sup>, TÂNIA M. SALDANHA<sup>2</sup>, CLÁUDIA H. ALVES<sup>3</sup>, MARIA L.P. FREITAS<sup>4</sup>

## Resumo

*Estudos laboratoriais e clínicos sugerem a eficácia e sinergismo da associação de interferon e retinóides na indução de regressão tumoral em uma gama variada de neoplasias. No presente estudo prospectivo de fase II, trinta pacientes portadores de tumores sólidos avançados e já refratários às modalidades terapêuticas usuais receberam ácido 13-cis-retinóide, 1 mg/Kg/dia, por via oral e interferon alfa 2a, 6 MUI/m<sup>2</sup> 5 dias por semana, por via subcutânea, por um período de 2 a 6 meses. Dezoito pacientes eram portadoras de carcinoma epinocelular de colo uterino; seis, portadores de carcinoma epinocelular de cabeça e pescoço; cinco, de sarcoma de Kaposi mais SIDA e resistência secundária à interferonterapia e um, portador de xeroderma pigmentoso e múltiplas lesões espino e baso-celulares em pele e mucosas. Houve um total de 5 (16,6%) respostas objetivas, incluindo 4 remissões parciais de 1 resposta completa. Cinco pacientes experimentaram estabilização de sua doença. Somente pacientes com sarcoma de Kaposi não responderam ao tratamento. A sobrevida mediana livre de progressão foi de 6 meses (variação de 3 a 11 meses). A toxicidade foi baixa e tolerável, constando principalmente de febre baixa, calafrios, mialgia, ressecamento de pele e adinamia. A presente associação surpreendentemente consegue induzir respostas tumorais objetivas mesmo em pacientes com tumores escamosos avançados e refratários. Estudos utilizando-a como terapêutica inicial, principalmente na forma neoadjuvante, devem ser realizados.*

**Palavras-Chave:** Interferon, Ácido Retinóico, Neoplasmas do Colo Uterino, Neoplasmas de Cabeça e Pescoço, Sarcoma de Kaposi

## Introdução

As suas últimas décadas têm sido marcadas por um extraordinariamente rápido e crescente desenvolvimento da oncologia clínica. Neoplasias malignas como as leucemias agudas, os tumores trofoblásticos, os tumores testiculares, a doença de Hodgkin, os linfomas não Hodgkin agressivos, parte dos tumores sólidos infantis, o câncer ovariano, e o carcinoma de pequenas células de pulmão têm se firmado como tumores potencialmente curáveis através do moderno tratamento quimioterápico, mesmo quando apresentam-se em estágios mais avançados (1).

Entretanto, a grande maioria dos tumores sólidos ainda é considerada como de relativa quimiorresistência. Artíficos para tornar a quimioterapia nesses casos efetiva se fazem às custas do emprego de doses elevadas e tóxicas de quimioterápicos, o que por sua vez, requer suporte de medula óssea ou de célula-tronco periféricas, tecnologia esta complexa e dispendiosa, e que poucos centros especializados atualmente são capazes de executar (2).

Consequentemente, as pesquisas para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que possam ser igualmente efetivas, mas com uma maior facilidade de utilização, têm se expandido.

1 - Professor Assistente-Mestre e Doutorando do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2 Responsável pelo Setor de Oncologia do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; 3 - Médica Oncologista do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; 4 - Médica Residente Estagiária do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Endereço para correspondência: Prof. André Márcio Murad Serviço de Hematologia/Oncologia Hospital das Clínicas da UFMG 2º andar - Av. Alfredo Balena 130 - CEP: 30130-100

Estudos empregando citoquinas das mais variadas, isoladamente ou em associação a agentes quimioterápicos ou indutores de diferenciação começam a ganhar espaço na literatura.

Mais recentemente, vários estudos pré-clínicos têm sugerido efeitos aditivos e sinérgicos antiproliferativos, diferenciadores e imunomoduladores do interferon alfa e do ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) (3). Muitos desses efeitos potencialmente antitumorais de ambas as drogas parecem ser resultantes de alterações na expressão gênica, mediadas por receptores celulares nucleares e de superfície (4). Adicionalmente, ambos inibem a angiogênese e promovem a apoptose, ou morte celular programada, provavelmente através de mecanismos moleculares distintos (5).

Esses dados experimentais têm justificado estudos clínicos empregando-se a combinação de interferon alfa e isotretinoína no tratamento de pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e de colo uterino localmente avançados, os quais demonstraram respostas objetivas elevadas traduzidas por altos índices de regressão tumoral (6,7).

Lippman et al (6), em um estudo fase I/II, trataram 32 pacientes portadoras de carcinoma escamoso de colo uterino localmente avançado (IIB a IVA) sem nenhuma forma de tratamento prévio, com a combinação de isotretinoína (1 mg/kg/dia) e interferon alfa-2a (6 MU/dia), por pelo menos 2 meses. Pacientes com doença estável após 2 meses de tratamento recebiam escalonamento de doses de ambas as drogas em 25%. Vinte e uma pacientes (66%) tinham carcinoma pobremente diferenciados, enquanto que 15 (53%) possuíam tumores muito volumosos, com 10 cm ou mais em pelo menos uma dimensão. Dezesesseis (50%) pacientes alcançaram respostas objetivas, incluindo 4 respostas completas (3 diagnosticadas histopatologicamente). Doze pacientes obtiveram respostas parciais duráveis. O escalonamento, com consequente elevação das doses dos medicamentos, não produziu, entretanto, respostas objetivas em pacientes com doença estável. A duração mediana das respostas foi de 3 meses. A toxicidade observada foi mínima, e consistiu de quadro gripal-símile transiente, queilite leve, ressecamento da pele, fadiga, anorexia leve e aumento discreto dos triglicérides sanguíneos.

Lippman et al (7) também trataram 28 pacientes com carcinoma escamosa de cabeça e pescoço localmente avançado. Respostas clínicas completas foram observadas em 7 pacientes, com

uma taxa de respostas objetivas de 68%. A toxicidade foi considerada leve.

A associação retinóide/interferon alfa tem sido utilizada em ensaios clínicos no tratamento de outros tumores sólidos como, por exemplo, o sarcoma de Kaposi associado à síndrome de deficiência imunológica adquirida (SIDA) (8). Tal neoplasia é responsiva em grau moderado ao interferon. A adição de um retinóide justificaria-se por suas propriedades já demonstradas *in vitro* de potente bloqueio à duplicação e diferenciação de células de sarcoma de Kaposi em cultura (9). Adicionalmente, ele poderia reduzir ou reverter a resistência tumoral verificada com o uso terapêutico do interferon alfa.

Com o intuito de tentarmos reproduzir os resultados obtidos por tal combinação, optamos por realizar o presente estudo prospectivo de fase II, no qual incluímos pacientes portadores de neoplasia sólida potencialmente responsiva a essa forma de terapêutica, tais como carcinomas de células escamosas e o sarcoma de Kaposi já refratário ao tratamento com interferon alfa. Somente pacientes com doença tumoral não mais tratável por qualquer forma de tratamento curativo foram incluídos no estudo, por razões éticas óbvias.

### Pacientes e Métodos

Pacientes portadores de tumores malignos em fase avançada ou disseminados, já previamente tratados e refratários às formas convencionais de tratamento tidos como efetivos, quais sejam cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e potencialmente responsivos à associação de interferon alfa e isotretinoína foram incluídos nesse estudo prospectivo de fase II. Pretendeu-se tratar preferencialmente carcinoma espinocelular de colo uterino, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, carcinoma espino e baso celular de pele, carcinoma espinocelular de pênis, carcinoma espinocelular de vulva e sarcoma de Kaposi associado à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). No caso de pacientes portadores de sarcoma de Kaposi, o tratamento prévio e refratariedade secundária ao interferon alfa foram considerados como critérios de inclusão, devido ao objetivo específico do estudo de se testar uma possível quebra de resistência tumoral ao interferon pelo ácido retinóico.

*Outros critérios de inclusão foram:*

- Pacientes com até 68 anos de idade.
- Tumor ou tumores histologicamente documentados.

- *Desempenho pessoal ou "Performance Status" superior a 50, pela classificação de Karnofsky.*
- *Doença neoplásica mensurável bidimensionalmente pelo exame físico e/ ou exames radiológicos.*
- *Funções hepática e renal adequadas. Hemograma dentro da normalidade.*
- *Gravidez ou intenção de engravidar-se afastadas, em caso de paciente do sexo feminino.*
- *Proximidade geográfica e condições sociais compatíveis com um acompanhamento clínico adequado.*
- *Termo de consentimento pós-informado assinado.*
- *Ausência de qualquer disfunção gastrointestinal que interferisse com a absorção dos medicamentos.*

### **Esquema de tratamento sistêmico:**

O tratamento sistêmico consistiu no uso de isotretinoína, 1 mg/kg por via oral, diariamente em uma única dosagem, associado ao interferon alfa 2A, 6 MIU/m<sup>2</sup>, via subcutânea, 5 vezes por semana. A isotretinoína foi formulada e preparada pela farmácia de manipulação NEOPHARMA (Belo Horizonte, MG).

### **Avaliação clínico/radiológica/laboratorial:**

- Inicial: Exame clínico completo, incluindo exame ginecológico na paciente com carcinoma de colo uterino, e as biópsias apropriadas, peso e índice de desempenho pessoal; ECG; radiografia de tórax; hemograma com plaquetas e VHS; uréia; creatinina; glicemia de jejum; triglicérides; colesterol total e fracionado; GGT; TGO; TGO; fosfatase alcalina; exames radiológicos com a mensuração adequada do tumor (TC, ultrassonografia, ressonância etc) e consentimento pós-informado assinado.

- Durante o estudo: Exame clínico completo incluindo exame ginecológico e peso corporal a cada 2 semanas; revisão laboratorial e mensuração tumoral a cada 4 semanas.

### **Crítérios de resposta:**

Os critérios adotados foram os recomendados pela OMS (10). Como resposta completa, entendeu-se como o desaparecimento completo de toda a doença detectável clínico/radiologicamente por no mínimo 4 semanas. A remissão parcial requereu mais de 50% de redução da soma dos produtos dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis bidimensionalmente, por um período mínimo de 4 semanas. Doença estável foi

definida como obtenção de regressão tumoral inferior à 50% ou não progressão do mesmo acima de 25%, por um período mínimo de 4 semanas.

A toxicidade do esquema também foi avaliada de acordo com a OMS (10), através da escala de toxicidade.

### **Análise estatística:**

As taxas de respostas foram calculadas conjuntamente com os intervalos de confiança de 95%, para os quais foi utilizado o teorema binomial (11). A curva de sobrevivência livre de progressão foi calculada pelo método de Kaplan-Meier (12), utilizando-se um programa de micro-computador (13).

### **Redução de doses e interrupção do estudo:**

Todos os efeitos colaterais foram descritos na ficha clínica dos pacientes. O paracetamol foi utilizado para reduzir os efeitos "resfriado-símile" do interferon. Um creme hidratante foi prescrito para prevenir ou reduzir o ressecamento da pele ocasionado pela isotretinoína.

As doses de interferon-alfa seriam suspensas em caso dos granulócitos caíssem para um nadir entre 500 e 1.000/mm<sup>3</sup>. Abaixo de 500/mm<sup>3</sup>, a paciente seria retirada do estudo, porém permanecendo avaliável do ponto de vista de toxicidade. Toxicidade do SNC grau 2 (escala OMS) também requeriria redução de ambas as doses pela metade; graus 3 ou 4 requeriam interrupção do tratamento. Qualquer toxicidade não hematológica graus 3 ou 4 determinaria a interrupção completa do estudo.

Evidência clínico/radiológica inequívoca de progressão da doença com 2 meses de tratamento determina o não prosseguimento do tratamento medicamentoso.

## **RESULTADOS**

Um total de 30 pacientes com câncer avançado foram considerados elegíveis para a avaliação de resposta e toxicidade. Dezoito pacientes eram portadoras de carcinoma espinocelular de colo uterino; seis, portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço; cinco, de sarcoma de Kaposi mais SIDA e um, portador de xeroderma pigmentoso e múltiplas lesões espino e baso-celulares em pele e mucosas.

Houve um total de 5 (16,6%) respostas objetivas, incluindo 4 remissões parciais e 1 resposta completa. Cinco pacientes experimentaram a

estabilização de sua doença (TABELA 1). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 6 meses, variando de 3 a 13 meses (FIGURA 1). As respostas individuais para cada sub-grupo de pacientes serão vistas a seguir.

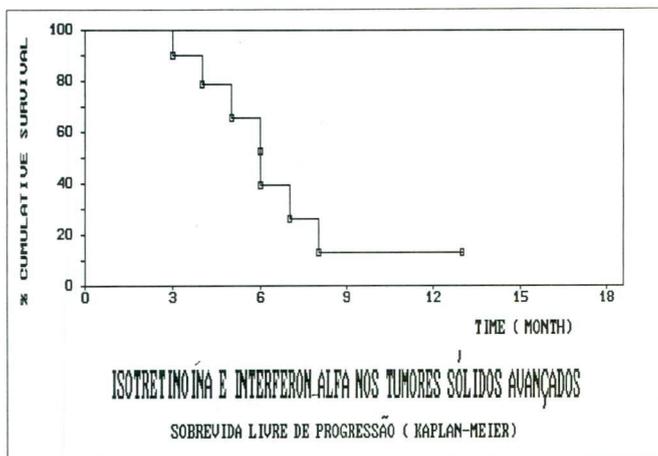
**TABELA 1**  
Isotretinoína e Interferon Alfa nos Tumores Sólidos  
Respostas Observadas

Neoplasia	Nº Pacientes	RP(%)	RC	Int. Conf. 95%	Estabilização
Colo Uterino	18	2(11%)	0	0-25%	5
Cabeça /Pesçoço	6	2(33%)	0	0-71%	0
Sarc. Kaposi	5	0	0	-	-
X. Pigmentosos	1	0	1(100%)	-	-
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>5 (16,6%)</b>		<b>3-30%</b>	<b>5</b>

RP - Resposta Parcial

RC - Resposta Completa

FIGURA 1



## RESPOSTA NO CARCINOMA DE COLO UTERINO.

Dezoito pacientes receberam pelo menos 2 meses de isotretinoína e interferon alfa. Doze pacientes haviam sido tratadas previamente com radioterapia e 6 com radioterapia mais quimioterapia: 3 com metotrexate, vimblastina, adriamicina, cisplatina (MVAC) mais G-CSF e 3 com bleomicina, ifosfamida e carboplatina (BIC). A mediana de idade foi de 43 anos (32-68). A mediana de Karnofsky "Performance Status", foi de 70. Dezesesseis pacientes eram estágio IVA e 2, IVB. A duração do tratamento variou de 2 a 8 meses. Houve 2 respostas parciais (11%); 5 pacientes obtiveram estabilização da doença (28%) (FIGURA 2). Os interv. de conf. de 95% respectivamente são:

0-25% e 6%-49%. Nenhuma paciente previamente submetida à quimioterapia teve resposta ou estabilização da doença. A mediana de duração das respostas e da doença estável foi de 6 meses. A toxicidade foi baixa: febre baixa no início do tratamento (5 pacientes), fadiga (3 pacientes) dores ósseas (2 pacientes), ressecamento da pele (2 pacientes) e aumento leve de triglicérides do sangue (1 paciente). O estudo específico da combinação no tratamento de pacientes com carcinoma de colo uterino já foi publicado por nós separadamente (18).



FIGURA 2 A: Paciente portadora de carcinoma recidivado de colo uterino. Ultrassonografia trans-retal mostra extensa massa tumoral pélvica.

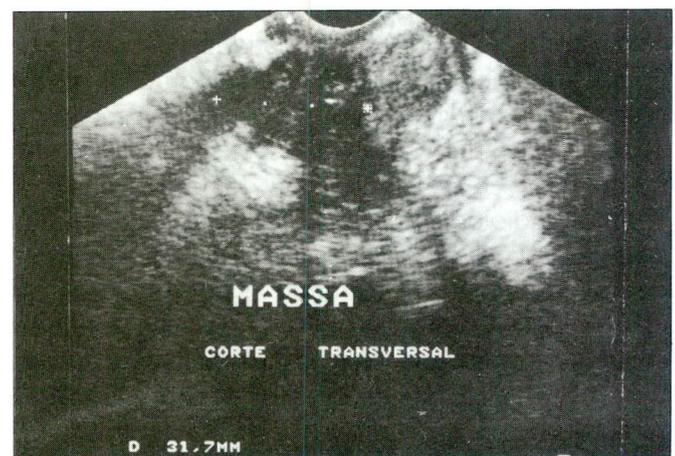


FIGURA 2 B: Mesma paciente após 3 meses de tratamento. Ultrassonografia trans-retal mostra redução de mais de 50% da massa tumoral.

## RESPOSTA NO CARCINOMA DE CABEÇA E PESÇOÇO

Seis pacientes com carcinoma espinocelular avançado recidivado de cabeça e pesçoço submeteram-se ao tratamento de pelo menos 2 meses de interferon alfa e isotretinoína. Cinco eram do sexo masculino e 1, do sexo feminino. A mediana de idade foi de 52 anos (45-67), e a mediana de Karnofsky "Performance Status" de 60. Três pacientes eram

laringe já recidivado após radioterapia e cirurgia (1 paciente) e, cirurgia e quimioterapia com 5-fluorouracil e cisplatina (2 pacientes). Três pacientes eram portadores de carcinoma de base de língua, recidivado após cirurgia, radioterapia e quimioterapia (2 pacientes); e cirurgia e radioterapia (1 paciente). Dois pacientes, um portador de carcinoma de laringe recidivado após radioterapia e cirurgia, e outro portador de carcinoma de base de língua recidivado após cirurgia e radioterapia obtiveram respostas parciais com o tratamento. Não houve nenhuma estabilização da doença. A duração das respostas foi de 4 e 8 meses, respectivamente. A toxicidade foi baixa, e consistiu de febre baixa, mialgia, calafrios e leucopenia leve (nadir de 2.500/mm<sup>3</sup> em 1 paciente).

### RESPOSTA NO SARCOMA DE KAPOSI COM RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA AO INTERFERON ALFA

Seis homossexuais masculinos portadores da SIDA/sarcoma de Kaposi foram incluídos no estudo. Quatro apresentavam sarcoma de Kaposi em estágio IIA e 2, IIIA. Todos estavam em uso de AZT, e mantinham a dosagem de CD4 acima de 400/mm<sup>3</sup>. Os pacientes foram mantidos em tratamento pelo menos durante 2 meses. Não houve nenhuma resposta objetiva ao tratamento. Nos 6 pacientes estudados, observamos uma discreta progressão das lesões, especialmente cutâneas. Como toxicidade, os pacientes apresentaram cefaléia, mialgia e fadiga moderada, principalmente nos primeiros 20 dias de tratamento. Não se observou toxicidade hematológica nos pacientes estudados, que pudéssemos atribuir à isotretinoína e não ao AZT ou ao interferon alfa.

### RESPOSTA NO CARCINOMA DE PELE

O único paciente estudado tratava-se de uma criança do sexo masculino de 7 anos de idade, portadora de xeroderma pigmentoso diagnosticado com a idade de 5 anos, e história de várias remoções cirúrgicas de carcinomas baso e espinocelulares de pele. Um melanoma do dorso torácico havia sido removido recentemente. Em março de 92 foi examinado por um dermatologista que identificou múltiplos carcinomas espino e basocelulares, inclusive ulcerados na pele do rosto, pescoço e tronco, além de atrofia, ressecamento, ceratose actínica e telangectasias múltiplas. Encaminhado ao nosso serviço, optamos por um tratamento sistêmico com a combinação de isotretinoína/interferon alfa. O interferon alfa foi administrado 3 vezes por semana, ao invés de 5, devido ao baixo peso do paciente. Os resultados foram marcantes: com 3 semanas a pele começou a descamar, (FIGURA 3) e, em 7 semanas, houve um completo desaparecimento das lesões malignas, o que foi confirmado historicamente. Com 10 semanas, observou-se inclusive uma melhora na textura da pele, que tornou-se mais macia e menos seca. O paciente permaneceu em remissão completa por 13 meses. A toxicidade do tratamento envolveu febre baixa, ressecamento da pele e mucosas e fadiga, nas primeiras 3 semanas de tratamento.

Infelizmente, por dificuldades de obtenção das

medicações, o tratamento foi suspenso 11 meses após seu início, e vários tumores cutâneo-mucosos, em locais distintos dos inicialmente observados, começaram a aparecer.



FIGURA 3 A: Paciente portador de xeroderma pigmentoso e várias lesões baso e espinocelulares de pele e mucosas



FIGURA 3 B: Mesmo paciente após 40 dias de tratamento, com regressão importante das lesões e descamação da pele.

### DISCUSSÃO

Vários estudos laboratoriais têm reforçado o conceito de que o câncer resulta de uma transformação mutacional de células-tronco. Em diferentes tumores, essa transformação pode ocorrer nos vários pontos da hierarquia da cascata de diferenciação celular, restringindo seu potencial diferenciador. O processo frequentemente resulta em uma expansão de um clone de células-tronco

com baixo potencial de diferenciação citológica ou, em muitos casos, no acúmulo de várias mutações que resultam na excessiva produção de células-tronco aberrantes (14).

Mutações específicas têm sido correlacionadas experimentalmente, e mesmo clinicamente, com vários estágios de pré-malignidade, incluindo a metaplasia e a displasia (14).

A essência da terapia dita como diferenciadora visa a controlar e modular o comportamento anormal das células-tronco e das células pré-malignas, reduzindo sua capacidade de auto-renovação e, principalmente, convertendo-as em células-filhas mais diferenciadas. A possibilidade de se controlar o crescimento tumoral, induzindo sua diferenciação, há muito tem sido buscada, provavelmente por ser uma forma "fisiológica" de terapêutica, além de virtualmente menos tóxica do que a quimioterapia antilblástica convencional, que por sua vez, paradoxalmente, apresenta potencial mutagênico (5).

Existem atualmente uma gama variada de agentes indutores de diferenciação em fases pré-clínica e clínica de experimentação, incluindo citocinas (interferons, fator de necrose tumoral, fatores beta de transformação de crescimento celular e fatores de crescimento hematopoiético), moduladores da transdução de sinal (antagonistas da proteína-quinase C, agonistas ou antagonistas do AMP-cíclico), hormônios esteróides, lipídios selecionados (metabólitos do ácido aracdônico, ácidos graxos de cadeia curta) e vitaminas lipossolúveis, incluindo os análogos da vitamina D e os retinóides (6).

Independentemente da classe a que pertencem, os agentes diferenciadores indistintamente podem atuar terapêuticamente como: quimiopreventivos, ou seja, na prevenção primária de indivíduos predispostos a desenvolverem determinados tipos de câncer, ou na prevenção de tumores secundários; antiprogredão de lesões pré-cancerosas, como reversão de metaplasia ou displasia; e na terapia do tumor estabelecido, atuando no local primário e/ou nas metástases, induzindo à diferenciação das células-tronco aberrantes, sensibilizando as células a outros agentes ou mesmo à radioterapia, e finalmente atuando como tratamento complementar (4).

De todos os agentes diferenciadores conhecidos, sem qualquer dúvida, os retinóides são os mais bem conhecidos e estudados. Retinóides são uma classe de compostos químicos estruturalmente relacionados à vitamina A, e compreendem uma gama de análogos naturais e sintéticos incluindo retinóides de primeira geração, como o ácido all-trans-retinóico e o ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína), os de segunda geração, como os retinóides aromáticos etretinato e acitretina e os de terceira geração, ou os arotinóides poliaromáticos

com ou sem grupos terminais polares (4).

Inicialmente, tais compostos foram desenvolvidos para o tratamento de várias doenças dermatológicas, como acne vulgar e psoríase. Posteriormente, suas propriedades quimiopreventivas e antineoplásicas foram demonstradas *in vitro* e, mais recentemente, em ensaios clínicos. Isotretinoína e etretinato têm sido utilizados com algum sucesso na prevenção de carcinoma basalóide e de células escamosas de pele, tumores superficiais de bexiga e na inibição do surgimento de tumores escamosos secundários, em portadores de carcinoma primário de cabeça e pescoço (9). Também lesões pré-malignas de pele, cavidade oral, laringe, cérvix e vulva têm sido erradicadas eventualmente com o uso dos retinóides. O emprego de isotretinoína local produz regressão de displasia de colo uterino em até 50% dos casos (15).

A descoberta de receptores nucleares retinóicos contribuiu inequivocamente para a compreensão do mecanismo de ação dos retinóides ao seu nível molecular. Até o momento, 6 receptores retinóicos já foram identificados, todos pertencentes à família dos receptores esteróides tireóideos (4). A ligação dos retinóides com seu receptor parece resultar na síntese de RNA mensageiros e proteínas responsáveis pela diferenciação celular. Esse mecanismo parece auxiliar a eficácia do ácido all-trans-retinóico em induzir remissão completa nos pacientes portadores de leucemia mieloblástica pró-mielocítica, a qual caracteriza-se pela translocação cromossômica t(15;17). Tal translocação parece determinar um rearranjo da região codificadora do gene relacionado ao receptor retinóico alfa, produzindo um bloqueio maturativo das células envolvidas (16). Na leucemia pró-mielocítica, o uso do ácido all-transretinóico induz à remissão completa em até 90% dos pacientes, embora de curta duração, se a quimioterapia antilblástica não for utilizada posteriormente (9).

Efeitos indesejáveis do uso do ácido all-trans-retinóico na leucemia pró-mielocítica incluem hiperleucocitose, cefaléia, elevação dos triglicérides sanguíneos e, principalmente, surgimento de resistência à droga, que em parte pode ser justificada pela sua captura por proteínas relacionadas, ainda ao nível citoplasmático, impedindo seu acesso e acoplamento aos receptores nucleares. A temida "síndrome retinóide" pode ocorrer eventualmente, e deve ser rapidamente tratada com altas doses de corticóide (9).

Mais recentemente vários estudos pré-clínicos têm sugerido efeitos aditivos e sinérgicos antiproliferativos, diferenciadores e imunomoduladores do interferon alfa e da isotretinoína. Muitos desses efeitos potencialmente antilblásticos de ambas as drogas parecem ser resultantes de alterações na expressão gênica mediadas por

receptores celulares nucleares e de superfície. Adicionalmente, ambos parecem inibir a angiogênese e promover a apoptose, através de mecanismos moleculares distintos (4).

Esses dados experimentais justificaram estudos clínicos empregando-se a combinação de interferon alfa e isotretinoína no tratamento de pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e de colo uterino localmente avançados, que demonstraram respostas objetivas elevadas traduzidas por altos índices de regressão tumoral.

Os resultados obtidos por Lippman et al (6), foram, sem dúvida, surpreendentes. Trinta e duas pacientes portadoras de carcinoma escamoso de colo uterino localmente avançado (IIB a IVA) sem nenhuma forma de tratamento prévio, receberam a combinação (isotretinoína, 1 mg/kg/dia e interferon alfa-2a, 6 MU/dia). Pacientes com doença estável após 2 meses de tratamento recebiam escalonamento de doses de ambas as drogas em 25%. Vinte e uma pacientes (66%) tinham carcinoma pobremente diferenciados, enquanto que 15 (53%) possuíam tumores muito volumosos, com 10 cm ou mais em pelo menos uma dimensão. Dezesesseis (50%) pacientes alcançaram respostas objetivas, incluindo 4 respostas completas (3 diagnosticadas histopatologicamente). Doze pacientes obtiveram respostas parciais duráveis. O escalonamento, com consequente elevação das doses dos medicamentos não propiciou respostas objetivas em pacientes com doença estável. A duração mediana das respostas, entretanto, foi modesta: 3 meses, o que sugere a necessidade de se associar tal esquema a uma terapia consolidativa, como a radioterapia. A toxicidade foi mínima, e consistiu de quadro gripal-símile transiente, queilite leve, ressecamento da pele, fadiga, anorexia leve e aumento dos triglicérides sanguíneos.

Lippman et al (7) também trataram 28 pacientes com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço localmente avançado. Respostas clínicas completas foram observadas em 7 pacientes, com uma taxa de respostas objetivas de 68%, com uma toxicidade considerada leve.

Vários outros estudos clínicos estão atualmente em andamento, com o objetivo de se testar os retinóides isoladamente ou em associação com os interferons, no tratamento de outros tumores, como o sarcoma de Kaposi, o carcinoma broncogênico não de pequenas células e o carcinoma de células transicionais de bexiga (14).

Baseado nesses dados laboratoriais e clínicos, decidimos por realizar o presente estudo, testando tal associação em pacientes portadores de tumores sólidos avançados, já sem qualquer forma de tratamento potencialmente curativo disponível. A opção pelos carcinoma escamosos

de cervix, pele e cabeça e pescoço, além do sarcoma de Kaposi foi feita pelas sugestões da literatura de uma possível eficácia da associação (5-8).

As respostas parciais por nós observadas nas pacientes portadoras de carcinoma de colo uterino e naqueles portadores de carcinoma de cabeça e pescoço foram surpreendentes, considerando-se principalmente o estado avançado da neoplasia e, principalmente, a já refratariedade ou recorrência a um ou vários tratamentos tidos como efetivos. Ensaio clínico empregando a combinação de isotretinoína e interferon alfa neoadjuvante, ou seja, antes do tratamento radioterápico ou cirúrgico nessas pacientes seriam de inestimável valor científico.

A obtenção de respostas objetivas somente em pacientes não submetidos previamente à quimioterapia nos leva à especulação de que poderia haver uma certa resistência cruzada da associação proposta com drogas quimioterápicas. Entretanto, a baixa amostragem estudada impede uma análise mais criteriosa para a confirmação dessa suposição.

A não obtenção de respostas em pacientes portadores de sarcoma de Kaposi já previamente submetidos e secundariamente refratários ao tratamento com interferon alfa provavelmente sugere que o ácido retinóico seja incapaz de reverter os mecanismos implicados em tal resistência. Estudos empregando a presente combinação como tratamento de primeira linha identificarão sua real eficácia e potencialidade no sarcoma de Kaposi.

A excelente resposta observada no paciente portador de xeroderma pigmentoso também merece nossas considerações. Xeroderma pigmentoso (17) é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por uma sensibilidade anormal da pele aos raios solares, com consequente aparecimento de hiperpigmentação, atrofia, envelhecimento prematuro da pele, ceratose actínica e desenvolvimento de tumores cutâneos múltiplos, como carcinomas baso e espinocelulares e melanomas. Sua patogênese e a razão para o aparecimento dos tumores permanecem obscuras. Entretanto, os pacientes parecem possuir um defeito geneticamente determinado no mecanismo de auto-reparação celular aos danos causados pelos raios ultravioletas. O tratamento da doença até o momento restringe-se à prevenção da exposição ao sol, uso de protetores solares e remoção cirúrgica das lesões malignas precocemente. Entretanto, a morte por metástases ocorre com frequência na segunda ou terceira décadas de vida.

A criança por nós tratada já havia sido submetida a várias remoções cirúrgicas de carcinomas baso e espinocelulares de pele e, entretanto, persistia com um volume considerável de carcinoma espino e basocelular inclusive ulcerados

na pele do rosto, mucosa oral, pescoço e tronco, além de atrofia, ressecamento, ceratose actínia e telangectasias múltiplas. A opção por essa associação recaiu principalmente na necessidade de um tratamento sistêmico, pela multiplicidade de lesões e, principalmente, pela falta de um esquema quimioterápico considerado eficaz.

O clareamento obtido de todas as lesões neoplásticas inicialmente detectadas deve ser conderada como relevante. Um estudo prospectivo com um número adequado de pacientes deve ser tentado. A possibilidade do uso de um retinóide, isolado ou em associação com baixas doses e interferon como tratamento "preventivo" e precocemente instituído nos pacientes portadores de xeroderma pigmentoso também parece justificado.

## CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que a associação de isotretinoína e interferon alfa seja eficaz em induzir regressão tumoral objetiva, com baixa toxicidade, em portadores de tumores escamosos sólidos avançados e já refratários às modalidades terapêuticas usuais, ainda que em um número reduzido de pacientes. Tal propriedade justifica e estimula ensaios clínicos utilizando-se dessa combinação mais precocemente na abordagem terapêutica desses tumores em sua apresentação mais avançada e, eventualmente, associando-a neo-adjuntamente à cirurgia e/ ou à radioterapia.

## SUMMARY

*Some pre-clinical and clinical data support the efficacy and synergism of the combination of retinoids and interferons in the treatment of several solid tumors. In this prospective phase II trial, thirty patients with advanced and refractory solid tumors received interferon alpha-2a, 6 MU/m<sup>2</sup> subcutaneously daily, 5 days a week and 13-cis-retinoic acid, 1 mg/kg orally, daily, for at least 2 months, depending on the response or toxicity. Eighteen had squamous cell cervical carcinoma; 6, squamous cell carcinoma of head and neck; 5, Kaposi's sarcoma already refractory to interferon therapy and 1, xeroderma pigmentosum and several basaloid and squamous cell carcinoma of the skin. There were 5 (16.6%) objective responses, including 4 partial responders and 1 complete responder. Additionally, there were 4 disease stabilization. No patient with Kaposi's sarcoma has responded. Median time to progression was 6 months (range 3-11). Toxicity was very mild and manageable, including low fever, fatigue, dry skin and myalgia. These results are encouraging and the use of such a combination as an initial treatment of squamous cell tumors, mainly in neoadjuvant setting is warranted.*

**Key-words:** Interferon, Retinoic Acid, Cervical Cancer, Head and Neck Cancer, Kaposi's Sarcoma

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SMITH TJ, HILLNER BE, DESCH CE. *Efficacy and cost-effectiveness in oncology: rational allocation of cancer care resources.* J Natl Cancer Inst 85:1460-1474, 1993
- ANTMAN KH, SOUHAMI RL. *High-dose chemotherapy in solid tumors.* Ann Oncol 4 (suppl 1) : S29-S44, 1993
- GALLAGHER R, LURKE K, LEAVITT et al. *Effects of interferon and retinoic acid on the growth and differentiation of clonogenic leukemia cells.* Leuk Res 7:609-619, 1987
- SCHINDLER C. *Interferon-dependent tyrosine phosphorylation of a latent cytoplasmic transcription factor.* Science 257:809-813, 1992
- SMITH MA, PARKINSON DR, CHESON BD et al. *Retinoids in cancer therapy.* J Clin Oncol 1992; 10:837-862.
- LIPPMAN SM, KAVANAGH JJ, PAREDES-ESPINOZA M et al. *13-cis-retinoic acid plus interferon alpha 2-a in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix.* J Natl Cancer Inst 85:499-500, 1993
- LIPPMAN SM, PARKINSON DR, ITRI LM et al. *13-cis-retinoic acid plus interferon alpha-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin.* J Natl Cancer Inst 84:235-241, 1992
- KROWN SE. *Phase I Study of IFN-A/TRA in patients with AIDS- Associated kaposi's sarcoma - MSKCC trial # 92062A2,* 1994
- PARKINSON DR, SMITH MA, CHESON BD et al. *Trans-retinoic acid and related differentiating agents.* Sem Oncol 19:734-741, 1992
- MILLER AB. *Reporting results of cancer treatment.* Cancer 47:207-214, 1981
- FLETCHER R.H.; FLETCHER S.W.; WAGNER E.H. - *Clinical epidemiology, the essentials,* 2.ed. Philadelphia. Williams & Wilkins, 1988 p.82
- KAPLAN E.L. & MEIER P. - *Nonparametric estimation from incomplete observations.* J. Am Stat Assoc. 53 : 457-481, 1958.
- CAMPOS-FILHO N. & FRANCO E.L.F - *Microcomputer - assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators.* Comp Meth Prog Biomed 27: 223-228, 1988.
- WAXMAN S. *The status of differentiation Therapy.* Raven Press, New York, 1988.
- ROMNEY SL, PALAN PR, DATTA GUPTA C et al. *Retinoids in the prevention of cervical dysplasias.* Am. J. Obstet. Gynecol. 141:890, 1991
- STONE R, MAYER R. *The unique aspects of acute promyelocytic leukemia.* J Clin Oncol 8:1913-1921, 1990
- CLEAVER JE. *Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum.* Nature 218:652, 1968
- MURAD AM, OLIVEIRA MA, SALDANHA TM. *Phase II trial of isotretinoin and interferon-alpha in the treatment of advanced recurrent cervical carcinoma.* Int J Gynecol cancer 4: 441-418, 1994

# ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER DE MAMA EM JAU-SP E A ALTA INCIDÊNCIA DE CASOS AVANÇADOS EM MULHERES IDOSAS.

DR. JOSÉ ROBERTO F. CALDEIRA, DRa. RITA MARIA DE ANDRADE BUDIN

## Resumo

*Este trabalho apresenta uma análise estatística dos casos de câncer de mama atendidos no Hospital Amaral Carvalho no período de 1987 a 1990.*

*Também se estuda sua distribuição por estadiamento clínico, tipo histológico e idade.*

*Se faz referência à alta incidência de casos de câncer de mama avançado em mulheres idosas.*

*Finalmente, se sugere a prevenção e diagnóstico precoce nessas pacientes, para diminuir sua incidência.*

**Unitermos:** Câncer de mama, epidemiologia

Devido à alta mortalidade por câncer de mama entre as mulheres, esse assunto tem se tornado motivo de preocupação e estudos crescentes.

O Câncer de mama apesar de ser susceptível de prevenção segue ocupando os primeiros lugares como causa de mortalidade.

Na atualidade, os programas preventivos de câncer mamário não têm alcançado uma cobertura significativa, o que requer se intensificar a educação para saúde e a importância da detecção oportuna e reconhecimento dos fatores de risco (idade, história familiar, uso prolongado de estrógenos, exposição à radiação, nível sócio-econômico alto e obesidade); além de um auto-exame e um exame clínico feito por um médico periodicamente.

Este estudo objetiva avaliar a nível de hospital oncológico da referência, a incidência do câncer de mama, com revisão de lâminas, preocupando-se com a idade, tipo histológico, estadiamento inicial, enfocando pacientes idosos que chegam ao nosso serviço geralmente num estágio avançado.

Pretendemos demonstrar a importância da prevenção oncológica e da conscientização da população; principalmente as mais idosas em procurar um atendimento precocemente.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos todos os casos de neoplasia maligna diagnosticados e estadiados inicialmente no Departamento de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho de Jaú, durante o período de 1987 a 1990.

Dos 1938 pacientes que foram atendidas e submetidas à exame citológico por P.B.A. ou exame Anátomo - Patológico para diagnóstico, 149 (10,6%) corresponderam a casos de câncer de mama. Destes, 68 casos (45,6%) eram pacientes com mais de 60 anos.

Os casos foram estadiados inicialmente segundo a classificação histológica modificada, da OMS (1987).

Assim estabelecidos os casos de câncer de mama em idosas, foram avaliados os números de casos avançados nas faixas etárias e os tipos histológicos mais encontrados.

## RESULTADOS

De acordo com a distribuição por faixa etária: 122 casos (81,8%) ocorreram em mulheres entre 40 e 80 anos. A paciente mais jovem com 27 anos

e a mais velha com 89 anos (Figura 1).

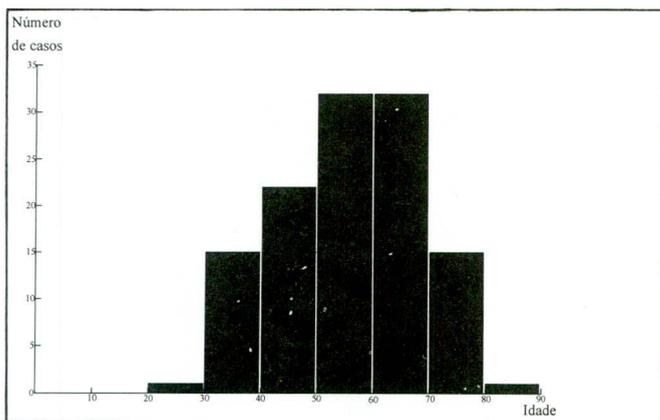


FIGURA 1: Distribuição de casos de câncer de mama segundo a faixa etária.

Quanto ao estadiamento inicial, dos 149 casos, os casos avançados (Estádio clínico III e IV) perfaziam um total de 63 (42,2% dos casos de câncer de mama). Destes 63 casos, 35 (55,55%) entre 61 a 80 anos (Figura 2).

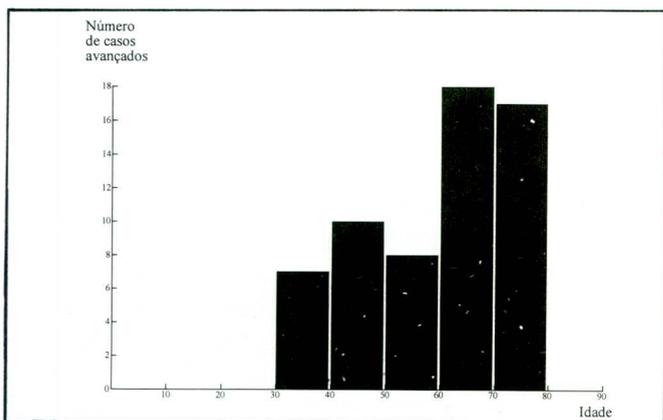


FIGURA 2: Distribuição de casos de câncer de mama avançados segundo a faixa etária.

Com relação aos tipos histológicos (Tabela 1), o carcinoma infiltrativo de ductos mamários sem outras especificações apresentou um número de 128 casos (85,90%).

Conforme mostra a tabela 1, dentre os tipos especiais de carcinoma infiltrativo de ductos, o tipo colóide ou mucinoso foi dominante (6 casos, 4,02%), ainda encontramos o carcinoma lobular infiltrante em 5 casos (3,35%) e 1 caso de cada um dos tipos: Adenocarcinoma papilífero, Tumor Phyllodes, Doença de Paget e Sarcoma.

A incidência dos idosos (indivíduos com mais de 60 anos) seguiu a mesma proporção; com predomínio do carcinoma infiltrativo de ductos sem outras especificações (38 casos ou 33,55%) e um caso de cada um dos tipos histológicos (tipo comedo, tipo tubular, tipo papilífero, carcinoma lobular infiltrante, Tumor Phyllodes, doença de Paget) com um total de 44 casos (ou 29,5%).

TABELA 1 - Distribuição dos resultados de câncer de mama quanto ao tipo histológico.

TIPO HISTOLÓGICO	Nº de Casos	%	Idosos (60 anos)	%
Carc. ductal infiltrante	128	85,90	38	33,55
Carc. ductal tipo comedo	02	1,34	01	0,67
Carc. ductal tipo tubular	02	1,37	01	0,67
Carc. ductal tipo papilífero	01	0,64	01	0,67
Carc. ductal tipo colóide ou mucinoso	06	4,02	06	4,02
Carc. ductal tipo medular	02	1,34	02	1,34
Carc. ductal tipo apócrino	---	---	---	---
Carc. Lobular infiltrante	05	3,35	01	0,67
Tumor phyllodes (Variedade Maligna)	01	0,67	---	---
Sarcoma	01	0,67	---	---
Paget	01	0,67	---	---

## DISCUSSÃO

Apesar do câncer da glândula mamária ocupar os primeiros lugares de mortalidade no grupo de 25 a 44 anos, esse índice é bastante elevado nas mulheres de todas as idades.

A incidência dos tipos histológicos das neoplasias de mama em nosso serviço foi semelhante à literatura e de outros serviços. Nossos estudos mostram o elevado índice de casos nas idosas.

Sem querer extrapolar os dados, a idéia é de que a mulher procura tardiamente (ou não procura) os serviços médicos, com conseqüente menor sobrevida.

Seria necessário incluir nos programas de atendimento ao idoso uma rotina de prevenção do câncer mamário, com uma semiologia completa em pacientes que consultam para qualquer tipo de patologia com os objetivos de evidenciar os casos de câncer de mama, que tratados oportunamente, trazem melhores resultados.

**SUMMARY:**

*This paper shows a statistic analisys on breast cancer cases treated at Hospital Amaral Carvalho, Jaú, S.P., Brazil, between 1987 and 1990.*

*Also, we review the breast cancer incidence by age group, histologic type and clinical period.*

*We mention the high incidence of advanced breast cancer in old women.*

*Finally, we do suggestions on early diagnosis, preventive medicine for women to reduce of breast cancer incidence.*

**Key Words:** *Breast cancer, epidemiology*

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ROBBINS SL, COTRAN RS, KUMARM V. Pathologic of disease 3th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984: 1178 - 1180.
2. MONTORO AF, FILHO OG, FERREIRA CA et al. alternativas diagnósticas e terapêuticas no câncer de mama. 1a. ed. São Paulo: Bradepca, 1987: 13-22.
3. FISHER BT, SLACK NA, BROSS IDJ, et al. Cancer of the breast; size of neoplasm and prognosis - Cancer, 1969; 24:1971 - 80.
4. XYNOS F.P., GOMEZ CL, CASSANELLO G, MENDEZ R.E, ASÍS M: Aportes sobre la biología e história natural del cancer de mama en 433 pacientes. Rev. Argent. Cirug, 53:98, 1987.
5. CARDENAS M.T.C., ROMERO R.E., CORONA B.E.P., CARMANO A.G: Mortalidade por Cancer de La Mujer Mexicana. Salud Pública Méx 1987; 29:299 - 312.



**XXVII<sup>th</sup> Meeting  
of the International Society  
of Paediatric Oncology**

Montevideo, Uruguay - October 10-14, 1995



São Paulo, 22 de dezembro de 1994

Prezado colega,

Como é de seu conhecimento a reunião anual da SIOP será realizada, pela primeira vez, na América Latina, em Montevideu, Uruguai. Haverá, como sempre, uma reunião cirúrgica organizada pela IPSO (International Society Pediatric Surgical Oncology) nos dias 10 e 11 de outubro.

Gostaríamos de estimulá-los a participar e a enviar trabalhos. Caso você tenha interesse escreva rapidamente para o secretário Dr. Richard Spicer (endereço abaixo) solicitando as informações, "abstract forms", etc.

Atenciosamente,

Beatriz de Camargo  
Presidente Continental Latino-Americano-SIOP

Richard Spicer  
Secretary-IPSO  
Bristol Royal Hospital for Sick Children  
Dept. of Surgery  
St Michaels Hill  
Bristol, BS2 8BJ  
United Kingdom  
FAX: 44 272 290 666

---

---

# ANALISE CITOGENÉTICA DE TRÊS CASOS DE TUMOR DE WILMS DA INFÂNCIA

RICARDO DEFAVERY<sup>1</sup>, MARIA HERBENIA OLIVEIRA DUARTE<sup>2</sup>, EDSON GARCIA SOARES<sup>3</sup>, LUIZ GONZAGA TONE<sup>4</sup>

Apresentado no First South American Wilms Tumor Workshop - Agosto de 1993 - São Paulo - Brasil.

Auxílio CNPq - Processop nº 501681/91-4

## Resumo

*Relatamos os resultados da análise citogenética de três casos de tumor de Wilms em crianças. O estudo cromossômico foi realizado a partir do material obtido de cultura de curta duração de células tumorais.*

*Observamos alterações numéricas e estruturais, incluindo aberrações estruturais do cromossomo 1 e trissomias dos cromossomos 8 e 12.*

**Unitermos:** tumor de Wilms, citogenética

## INTRODUÇÃO

Tumor de Wilms é a neoplasia renal mais frequente em crianças e corresponde a 6% dos tumores pediátricos (1,2). A maioria tem ocorrência esporádica, mas formas herdadas tem sido também descritas em menor proporção (3). Associações de tumor de Wilms com aniridia e outras malformações congênitas e com síndromes, como a de Beckwith-Wiedmann são observadas em pacientes com deleção constitucional do braço curto do cromossomo 11 (11p) (1). Análises genéticas relacionam genes localizados em 11p com a predisposição tumoral (1,4). KNUDSON & STRONG (3) sugerem a ocorrência de dois eventos mutacionais para a iniciação tumoral. Em tumores herdados, a primeira mutação é observada em células germinativas e a segunda, nas somáticas. Em casos esporádicos, as duas mutações ocorrem em células somáticas.

As alterações estruturais e numéricas mais comuns deste tumor envolvem principalmente os

cromossomos 1 (p/q). 11p e 16q e trissomias do 12, 13, 17, 18 e 20 respectivamente (2, 4, 5, 6, 7, 8).

Neste trabalho são descritos os aspectos citogenéticos de três crianças com tumor de Wilms, comparando-os com a literatura.

## MATERIAL E MÉTODOS

### DADOS CLÍNICOS:

Os dados clínicos dos três pacientes estudados estão descritos na tabela 1. Os pacientes tinham em média, três anos de idade. Dois, eram do sexo masculino e um, do feminino. Todos os casos eram de tumor de Wilms localizados em rim esquerdo e apresentaram, ao exame histo-patológico, histologia favorável. Os pacientes tiveram boa evolução clínica com o tratamento quimio e radioterápico, com excessão do 2-MC, com estadiamento IV e metástases pulmonares, que apresentou recidiva três meses após o término do tratamento. Foi tratada para recidiva, apresentando resposta satisfatória ao tratamento.

(1) Mestre em Pediatria - Médico Assistente do Departamento de Puericultura e Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. (2) Professora Doutora - Pesquisadora do laboratório de Oncologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. (3) Professor Doutor - Departamento de patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. (4) Professor Doutor - Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. Endereço para correspondência: Luiz Gonzaga Tone - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Av. Bandeirantes, 3900 - Cep.: 14029-900 Ribeirão Preto - SP.

Tabela 1 - Aspectos clínicos dos três casos de tumor de Wilms:

Caso	Idade	Sexo	Histologia	Localização	Estadiamento	Tratamento	Recaída
1-RS	5 a	M	Favorável	Rim E	III	ACT/VCR/ADB/Rad	Não
2-MC	5 a	F	Favorável	Rim E	IV	ACT/VCR/ADB/Rad/CIS/VP16	Sim
3-LS	2 a	M	Favorável	Rim E	I	ACT/VCR	Não

**ACT** - actinomicina                      **ADB** - adriblastina                      **VP16** - vepeside  
**VCR** - vincristina                          **RxT** - radioterapia                      **CIS** - CISPLATINA

### ESTUDO CROMOSSOMICO

Para o estudo citogenético, obteve-se amostra de massa tumoral renal (1 cm<sup>3</sup>) durante cirurgia, colocando-se em frasco estéril sem conservante. No laboratório de Citogenética, em condições assépticas, o fragmento foi colocado em soro bovino fetal (SBF) e fragmentado com uma tesoura fina. O material foi colocado em placas de Petri com meio de cultura RPMI 1640 e em uma estufa a 37°C por 24 e 48 horas (cultura de curta duração) e processado de acordo com a técnica de WILLIAMS modificada (9). O bandamento cromossômico G foi realizado de acordo com a técnica de SCHERES modificada (10) e a análise cariotípica realizada de acordo com o critério do ISCN (11).

### RESULTADOS

Na tabela 11 estão relacionados os cariótipos compostos dos pacientes analisados na presente investigação. A alteração 1p+ foi observada em 40% das células no caso 1-RS (figura 1). A trissomia do 12 foi evidenciada no clone maligno dos casos 2-MC (figura 2) e 3-LS. No estudo citogenético do caso 3-LS, verificou-se hiperdiploidia e trissomias do 8, 12 e 13.

Tabela 11 - Cariótipos Compostos dos Pacientes 1-RS, 2-MC e 3-LS

Casos	Cariótipos	Compostos
1-RS	44-46,XY, add (1) (p21) [cp7]	
2-MC	45-46, XY, + 12 [cp8]	
3-LS	45-49, + 8 [4], + 13 [2] [cp5]	

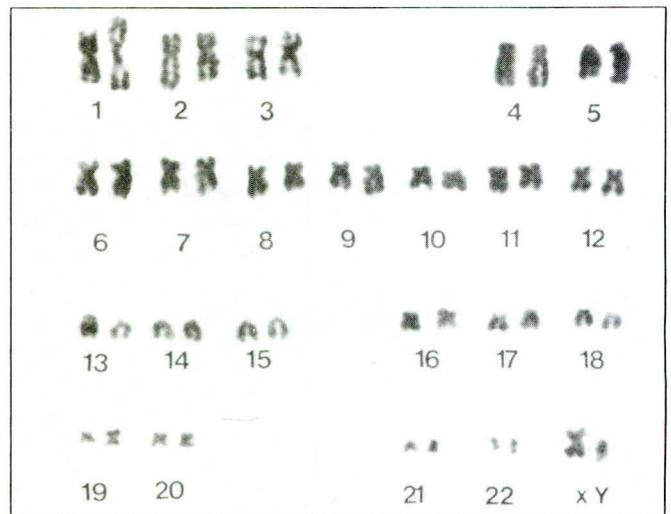


Figura 1: Fotomicrografia do cariótipo obtido de células tumorais do caso 1-RS, tumor de Wilms. Verifica-se alteração cromossômica caracterizada por 1p+. O cariótipo é 46.XY, add (1) (p21).



Figura 2: Fotomicrografia do cariótipo obtido de células tumorais do caso 2-RS, tumor de Wilms. Verifica-se alteração cromossômica caracterizada por trissomia do cromossomo 12 e monossomias do 16 e 22. O cariótipo é 45,XX, + 12, - 16, - 22.

## DISCUSSÃO

O estudo citogenético dos casos estudados mostrou 1p+ (1-RS), trissomias do 12 (2-MC e 3-LS), 8 e 13 (3-LS) e hiperdiploidia (3-LS).

No tumor de Wilms, a associação entre poliploidia e histologia desfavorável é relatada por vários autores (8, 12, 13). O caso 3-LS apresentou células hiperdiploides, porém com histologia favorável e boa evolução clínica.

No caso 1-RS, observou-se 1p+ em 40% das células. Alterações no cromossomo 1 (p/q) são comuns em tumor de Wilms e consideradas secundárias, uma vez que se acham presentes em inúmeros tumores sólidos pediátricos e leucemias (8). Estas alterações, embora não sejam específicas para o tumor de Wilms, relacionam-se possivelmente com a progressão tumoral (6, 8, 14).

A trissomia do 8, encontrada no caso 3-LS é frequente em tumores sólidos, relatada também com a progressão tumoral. WANG-WUU et al. (8) verificaram esta alteração em 16% dos casos.

A trissomia do 12 é a alteração numérica mais frequente em tumor de Wilms e verificada em dois casos (2-MC e 3-LS) (4). Mesmo sendo relacionada com a progressão tumoral, não é específica para tumor de Wilms, sendo observada em leucemia linfóide crônica, sarcoma de Ewing e carcinoma de cólon (15, 16).

Pode-se observar nos três casos analisados neste estudo, alterações cromossômicas numéricas e estruturais previamente relatadas na literatura e associadas com a progressão tumoral. O caso 2-MC, estadiamente IV com recaída ao tratamento quimioterápico e radioterápico, apresentou, ao exame citogenético, a trissomia do 12. Já, o paciente 3-LS, mesmo apresentando células hiperdiploides, o tipo histológico era favorável e a evolução clínica foi boa.

Baseados em nossos estudos e nos da literatura, concluímos como importante um estudo citogenético mais abrangente, com um maior número de casos, a fim de verificarmos a existência de outras alterações cromossômicas em tumor de Wilms e relacioná-las com prognóstico e evolução clínica do paciente.

## SUMMARY

*We reported the results of cytogenetic analysis in three children with wilms tumor. The chromosome study was performed on material obtained from a tumor short-term culture.*

*It was noticed structural and numerical changes, including structural aberrations of chromosome 1 and trisomies of chromosomes 8 and 12.*

**Key words:** Wilms tumor, cytogenetics

## AGRADECIMENTOS

*Agradecemos à Aide Barbosa dos Santos e Márcia Martinez Zoratti Brando pelo auxílio técnico laboratorial.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - RICCARDI.V.M.; SUJANSKY. E.; SMITH, A.C., FRANCKE, U. Chromosoma imbalance in the aniridia-wilms tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978; 61:604-10.
- 2 - SOLIS, V.; PRITCHARD.J; COWELL, J.K. Cytogenetic changes in Wilms tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 34:223-34.
- 3 - KNUDSON, A.G.; STRONG, L.C. Mutation and cancer: a model for Wilms tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst.* 1972; 8: 313-24.
- 4 - SLATER, R.M.; MANNENS, M.M. Cytogenetics and molecular genetics of Wilms tumor of childhood. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 61:111-21.
- 5 - KONDO, K.; CHILCOTE, R.R.; MAURER, H.S.; ROWLEY, J.D. Chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic Wilms tumor. *Cancer Res* 1984; 44:5376-81.
- 6 - DOUGLASS, E.C.; WILIMAS, J.A.; GREEN, A.A.; LOOK, T. Abnormalities of chromosomes 1 and 11 in Wilms tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 14:331-8.
- 7 - SLATER.R.M; de KRAKER, J.; VOUTE, P.A.; DELEMARRA, J.F. A cytogenetic study of Wilms tumor. *Cancer Genet Cytogenetic* 1985; 14:95 - 109.
- 8 - WANG-WUU.S.: SOUKUP, S.; BOVE,K.; GOTWALS.B; LAMPKIN.B. Chromosome analysis of 31 Wilms tumors. *Cancer Res* 1990 : 50:2786-91.
- 9 - WILLIAMS.D.L.; HARRIS.A.; WILLIAMS.K.J.; BROSIUS.M.J.; LEMONDS.W. A direct bone marrow chromosome technique for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984 ; 13:239-57.
- 10 - SCHERES.S.C. Human chromosome banding. *Lancet* 1972 ; 1 : 172-4.
- 11 - ISCN (1991) : Guidelines for Cancer Cytogenetics. Supplement to an International System for Human Cytogenetic Nomenclature. MITELMAN . F. (ed); S. Karger, Basel, 1991.
- 12 - DOUGLASS.E.C. ; LOOK, A.T.; WEBBER,B. et al. Hyperploidy and chromosomal rearrangements define the anaplastic variant of Wilms tumor. *J Clin Oncol* 1986; 4:975-81.
- 13 - TORRES,F.M.; DUARTE.M.H.; SANTOS.A.B. TUCCI.S.; SOARES.E.G.; TONE, L.G. Poliploidia em tumor de Wilms. *J Pediatría* 1991;7/8:267-9.
- 14 - Mc DOWELL,H.; HOWARD.P.; MARTIN.J.; HART.C.; CRAMPTON.J. Chromosome 1 studies in Wilms tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 43:203-9.
- 15 - JULIUSSON.G.; GAHRTON.G. Poor age-corrected survival of cronic lymphocytic leukemia patients with trisomy 12. *Eur J Haematol* 1987;38:315-7.
- 16 - MUGNARET.F. LIZARD.S.; AURIAS.A.; TURC-CAREL.C. Chromosomes in Ewing's sarcoma. 11. Nonrandom additional changes, trisomy 8 and der (16) t (1;16). *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 32:239-45.

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA - SBOC

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) já está agilizando os preparativos para o seu IX Congresso Brasileiro que será realizado no Centro de Convenções Israel Pinheiro - Minascentro, em Belo Horizonte, Minas Gerais, entre os dias 11 e 15 de outubro de 1995. Toda a sua estrutura de apoio está concluída e as primeiras malas diretas começam a ser expedida para todos os profissionais da Oncologia e áreas afins, como Psicologia, Enfermagem, Fisioterapia, e Radiologia, entre outras, contendo informações sobre o evento, que promete ser um dos maiores acontecimentos científicos da área.

Segundo a Comissão Organizadora, durante os cinco dias de debates e conferências, renomadas autoridades, conhecidas mundialmente, vão apresentar as últimas técnicas e tratamentos do câncer que estão sendo aplicadas no Brasil e em países do primeiro mundo, de forma a possibilitar aos participantes uma atualização e reciclagem de seus conhecimentos. Todas as novidades poderão ser acompanhadas, com tradução simultânea, pelos congressistas, através de um telão instalado "in loco".

Como forma de possibilitar uma maior participação ao evento de estudantes de Medicina e residentes, foi criada uma

"bolsa científica", patrocinada por diversos segmentos empresariais. Ao todo serão distribuídas 100 bolsas e quem for premiado terá a inscrição, passagem rodoviária, parte dos custos com alimentação e estadia em hotéis de duas ou três estrelas, durante os cinco dias do evento, totalmente cobertos. O prazo de inscrição às bolsas termina dia 30 de abril de 1995. Quem for contemplado será formalmente informado até 31 de junho.

De acordo com a Comissão Organizadora, a expectativa é do congresso atrair cerca de 1.500 profissionais de todos os estados brasileiros e de diversos países, transformando o evento em um verdadeiro fórum científico da Oncologia mundial.

As inscrições para o IX Congresso Brasileiro de Oncologia estarão abertas a partir do dia 30 de janeiro de 1995. maiores informações na Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC, à Avenida dos Andradas, 2287 - s/ 709 - Floresta - CEP 30260-0 - Belo Horizonte - Telefax (031) 236-6319, ou na Congress, empresa responsável por sua organização: Avenida Francisco Sales, 555 - 1º andar - Floresta - CEP 30150-220 - Belo Horizonte - Tel.: (031) 273-1121 / 273-1128 - fax (031) 273-4770.

# ADENOCARCINOMA PRODUTOR DE MUCINA PRIMÁRIO DO APÊNDICE.

## Relato de caso e revisão da literatura.

PAULO HENRIQUE S. FERNANDES<sup>1</sup>, LUCIANO LUIZ DA SILVA JR<sup>1</sup>,  
LINA M.T.M. VIEIRA<sup>2</sup>, LUIZ F. MATHIAS<sup>3</sup>

### Resumo

*Os autores descrevem caso clínico de paciente com diagnóstico de adenocarcinoma primário de apêndice e revisão bibliográfica, dando ênfase aos aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos.*

**Unitermos:** adenocarcinoma do apêndice, achados clínicos, tratamento e prognóstico

### Introdução

As neoplasias epiteliais malignas não carcinóides do apêndice são raras, sendo descritos aproximadamente 250 casos na literatura (8,15,13). Entre esses, estão alguns cuja origem apendicular permanece duvidosa (28).

Apresentamos o relato do caso de um paciente, tratado no Hospital de Oncologia-RJ, com diagnóstico de adenocarcinoma produtor de mucina primário do apêndice e revisão de literatura, enfatizando-se a classificação anátomo-patológica, tratamento e fatores prognósticos.

### Relato do caso

Paciente de 77 anos, branca, sexo feminino, com queixa de aumento do volume abdominal, dor epigástrica e anorexia há 11 meses, associadas a perda ponderal de 10 kg em 3 meses.

A tomografia computadorizada mostrava lesão expansiva sólido-cística de 5,7 x 5,4 cm em topografia anexal direita e ascite volumosa.

Relatava laparotomia fora deste Serviço em 10/10/91, com o achado de grande quantidade de material mucinoso na cavidade abdominal, cujo resultado histopatológico da biopsia peritoneal foi "pseudomyxoma peritonei".

Evolui com piora dos sintomas, ocasião em

que dirigiu-se a este hospital. Ao exame clínico apresentava péssimo estado geral, emagrecimento acentuado e ascite volumosa, prejudicando a palpação abdominal e o exame ginecológico.

A ultra-sonografia abdomino-pélvica era compatível com ascite, porém inconclusiva para massa intracavitária. A colpocitologia, raio X de tórax, endoscopia digestiva alta e urografia excretora foram normais.

Em 25/09/92 foi submetida a uma nova laparotomia, cujo inventário revelava mucina livre na cavidade abdominal, carcinomatose peritoneal difusa com comprometimento importante do omento maior, tumoração em base do apêndice, perfuração da extremidade do mesmo e saída de mucina. O útero e anexos encontravam-se sem alterações. Realizou-se a retirada de aproximadamente 8 litros de mucina, omentectomia, apendicectomia e ressecção da tumoração na goteira perietocólica direita, bem como de múltiplos implantes peritoneais. A congelação do apêndice foi de adenocarcinoma. A hemicolectomia direita não foi realizada devido ao grande volume de doença residual ("bulky disease"), após a cirurgia de citorredução. O laudo histopatológico revelou cistoadenocarcinoma mucinoso bem diferenciado de apêndice e adenocarcinoma mucinoso metastático em omento e implantes peritoneais.

A paciente foi encaminhada ao Serviço de

<sup>1</sup> Residentes de Cirurgia Oncológica do Instituto Nacional de Câncer - INCa - RJ., <sup>2</sup> Cirurgiã Oncológica do Hospital de Oncologia - INCa - RJ.

<sup>3</sup> Chefe do Serviço de Ginecologia do Hospital de Oncologia - INCa - RJ, Endereço para correspondência: Rua Equador, 831 - Rio de Janeiro - RJ. CEP - 20220-410

Oncologia Clínica, porém abandonou o hospital, retornando em junho de 1993 em bom estado geral, ganho ponderal importante, ascite moderada e hérnia incisional.

Foi submetida à uma nova laparotomia em 14/09/93, com retirada de material mucinoso e fragmentos tumorais, lavagem da cavidade com soro glicosado 5% morno e hernioplastia incisional. O exame histopatológico deste material foi de adenocarcinoma mucinoso metastático.

Atualmente encontra-se em controle ambulatorial e regular estado geral.

### Discussão

Segundo Pugeda (24) o carcinoma de apêndice foi descrito pela primeira vez em 1838, entretanto o primeiro relato incontestável foi de Berger em 1882. Atualmente existem aproximadamente 250 casos descritos na literatura (8,15,13), cuja incidência varia em torno de 0,025 a 0,2% das apendicectomias (13), e de 0,2 a 0,5% dos tumores intestinais (24,1).

Existe uma ligeira predominância para o sexo masculino, numa proporção de 3:2(13,17,28,15) e para a cor branca (5). Incide acima de 40 anos em 90% dos casos, tendo como pico a 7ª. década (24), o mais jovem reportado tinha 17 anos (24) e o mais idoso 83 anos (13). A associação com um segundo tumor primário ocorre em 11% a 32%, sendo os sítios mais encontrados em ordem de frequência: colo, colo uterino, mama, próstata, esôfago, estômago, ovário e bexiga (13,5).

O diagnóstico pré-operatório é uma condição de exceção. Ferro e Anthony (13) em revisão de 145 casos verificaram que as apresentações clínicas mais freqüentes são apendicite aguda e massa abdominal ocorrendo, respectivamente, em 46% e 17% (Quadro 01). Entretanto, também são descritos: íleo adinâmico, infiltração polipóide da parede abdominal, infiltração da bexiga, melena e intussuscepção cecocecal (15).

O enema opaco pode mostrar alterações sugestivas como má-rotação parcial do ceco, falhas de enchimento do contraste no apêndice e tumorações próximas do orifício apendicular (14).

Em 1943, Uihlein e McDonald (27) classificaram os tumores malignos primários do apêndice em carcinóide, cístico ou mucocele maligna e colônico. Aranha (2), sugeriu a substituição do termo mucocele pelos termos etiológicos correlatos, criando uma nova classificação (Quadro 02).

### QUADRO 01. Apresentação clínica de 145 casos de adenocarcinoma de apêndice.

Apendice aguda	67	46 %
Massa apendicular	25	17 %
Descoberta acidental em cirurgias não relacionadas com o apêndice	11	7,5%
Obstrução intestinal	08	5,5%
Ascite	06	4,0%
Massa pélvica à direita e sangramento vaginal	03	2,0%
Hematúria e fecalúria	03	2,0%
Massa cutânea na fossa ilíaca direita	02	1,3%
Tumor de Krukemberg	02	1,3%
Sangramento transvaginal pós-menopausa	01	0,6%
Massa umbilical	01	0,6%
Linfonodo de Virchow	01	0,6%
Não relatados	10	10 %
<b>TOTAL</b>	<b>145</b>	<b>100%</b>

Ferro M. & Anthony P.P.; Adenocarcinoma of the appendix. Dis. Colon & Rectum 28:457-459, 1985.

### QUADRO 02. Classificação dos tumores epiteliais primários do apêndice.

#### Benignos

- Cistoadenoma mucinoso
- Adenoma papilar
- Pólipo adenomatosos

#### Malignos

- Adenocarcinoma
  - \* Produtor de mucina
  - \* Tipo Colônico
- Carcinóide
- Adenoacantoma

Aranha, G.V. & Reyes, C.V.; Primary Epithelial Tumors of the appendix and a Reappraisal of the Appendiceal "Mucocele". Dis. Colon & Rectum 22:472-476, 1979.

O tipo histológico mais freqüente é o carcinóide incidindo em aproximadamente 90% dos

casos, seguido do adenocarcinoma produtor de mucina e do adenocarcinoma tipo colônico, 7% e 3%, respectivamente (1).

Devido a dificuldade em se estabelecer a origem da neoplasia apendicular, Wolf (28) utiliza os seguintes critérios para considerá-la como primária deste:

1. Quando o ceco e o apêndice estão envolvidos em continuidade, apenas aqueles casos em que a maior porção do tumor se encontra no apêndice.
2. Quando o tumor envolve a serosa e há disseminação intraperitoneal, são tidos como originados do apêndice aqueles que apresentam a maior parte da tumoração próxima a sua mucosa.
3. Presença de alterações adenomatosas adjacentes ou associadas com o carcinoma.

A disseminação geralmente ocorre por invasão local, linfática ou hematogênica exceto o adenocarcinoma produtor de mucina que raramente o faz pelos últimos dois meios (1,17).

Alguns aspectos anatômicos favorecem a propagação de células tumorais, sendo os principais: lume estreito e facilmente ocluído, mesmo que por tumores pequenos, e deficiências na camada muscular tornando a mucosa e a submucosa contíguas, facilitando a disseminação pela livre comunicação entre os vasos linfáticos (1,24,5,2).

Não havendo um sistema específico de estadiamento dessas neoplasias utiliza-se a classificação de Dukes (10), utilizada para tumores de reto. (Quadro 3).

A principal forma de tratamento é a cirurgia e os principais procedimentos são apendicectomia isolada e apendicectomia seguida de hemicolectomia direita (2). Parece haver resposta à quimioterapia apenas nos tumores bem diferenciados (26) e nenhum benefício à radioterapia abdominal externa (2).

#### QUADRO 03. Classificação de Dukes

- 
- A - Tumor comprometendo a parede até a muscular própria, sem ultrapassá-la.
  - B - Tumor comprometendo toda a parede.
  - C - Comprometimento linfonodal independente do grau de invasão da parede.
- 

Dukes, C.E. The classification of cancer of the rectum. J. Pathol. 35:323-332, 1932.

A congelação do apêndice deveria ser realizada em todos pacientes idosos ou aqueles cujos achados operatórios fossem suspeitos, uma vez que o diagnóstico intra-operatório é realizado em apenas 38% e pela diversidade de condutas cirúrgicas em relação ao tipo histológico (5).

A apendicectomia isolada é o procedimento de escolha para os tumores epiteliais benignos e para o tumor carcinóide que não apresenta e metástase local, invasão da parede do ceco e com tamanho menor que 2 cm (2). Existe controvérsias quanto a indicação nos casos de adenocarcinoma produtor de mucina confinado à mucosa ou à extremidade do órgão (1,15,2,22).

A apendicectomia associada à hemicolectomia direita é realizada nos adenocarcinomas, produtores de mucina ou do tipo colônico, tumores carcinóides maiores que 2 cm ou com metástases locais e adenoacantomatosas (2). A radicalidade do procedimento se justifica pelos aspectos anatômicos e sentido da drenagem linfática, que acomete linfonodos ileocólicos, para-aórticos e infraduodenais (24,1,5,2).

Os principais fatores prognósticos são: grau de diferenciação, profundidade de invasão e envolvimento linfonodal. A perfuração do órgão não altera a sobrevida, mas a rotura do tumor promove uma disseminação piorando significativamente a mesma (1,15,28,5,22).

Ferro (13), em revisão da literatura, analisou 80 casos de adenocarcinoma, correlacionando os resultados cirúrgicos com o estadiamento de Dukes, e mostrou um aumento da sobrevida nos casos tratados com hemicolectomia direita (Quadro 04).

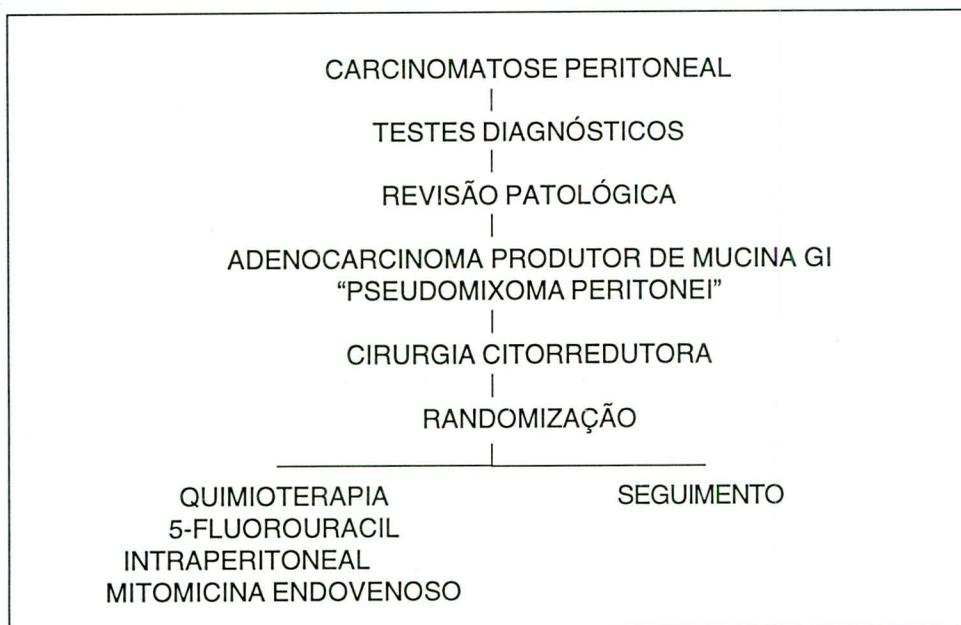
O achado de material mucinoso na cavidade peritoneal é denominado de "pseudomyxoma peritonei", podendo originar-se de patologias benignas ou malignas (02). O "Pseudomyxoma peritonei" maligno é uma denominação usada para as neoplasias de baixo grau de malignidade, caracterizadas por implantes difusos de células malignas e mucina na cavidade abdominal. Origina-se de neoplasia apendicular ou ovariana e geralmente progride lentamente, podendo evoluir para obstrução intestinal, fistulização e óbito. Não apresenta potencial metastático linfático ou hematogênico, apenas celômico (26). Podem ser usados agentes mucolíticos no per ou pré-operatório, para facilitar a remoção da mucina intracavitária por laparotomia ou paracentese, dentre eles cita-se a dextrose a 5% (21). Sugarbaker (26), preconiza como tratamento a cirurgia citorrredutora com eletrovaporização do tumor, quimioterapia intracavitária e sistêmica, mais laparotomias estadiadoras e citorrredutoras (Fluxograma 01), mostrando melhora significativa da qualidade de vida incluindo possibilidade de cura.

**QUADRO 04. Análise dos resultados do tratamento cirúrgico pelo estadiamento de Dukes em 80 casos de adenocarcinoma de apêndice.**

DUKES	Nº pacientes	Tratamento		Óbitos	Sobrevida (5 anos)
		LOCAL	RADICAL		
A	18	09	**	**	100%
		**	09	01	89%
B	46	14	**	04	71%
		**	32	04	87%
C	16	**	**	**	**
		**	16	09	43%

Ferro M., Anthony P.P.; Adenocarcinoma of the appendix. Dis. Colon & Rectum 28:457-459, 1985.

**FLUXOGRAMA 01.**



Sugarbaker, P.H., Kern, K., Lack, E.; Malignant Pseudomyxoma Peritonei of Colonic Origin: Natural History and Presentation of a Curative Approach to Treatment. DIS. Colon & Rectum, 10 (30): 772-779, 1987.

**Summary**

*The authors present a clinical case of primary adenocarcinoma of the vermiform appendix and also a literature review which emphasizes clinical, therapeutical and prognosis features.*

*Key words: Primary adenocarcinoma of the appendix, treatment, prognosis, clinical features.*

**BIBLIOGRAFIA**

- ANDERSSON, A.; BERGDAHL, L.; BOQUIST, L. Primary Carcinoma of the appendix. Ann Surg 183 (1): 53-7, 1976.
- ARANHA, G.V., REYES, C.V. Primary Epithelial Tumors of the Appendix and a Reappraisal of the Appendiceal "Mucocele". Dis. Colon & Rectum 22 (7): 472-476, 1979.
- BEN-AARON, U.; SHPERBER, J.; HALEVY, A. et al. Primary adenocarcinoma of appendix: Report of live cases and review of the literature. J. of Surg. Oncology 36:113-115, 1987.

4. CANÇADO, J.R. Apendicite aguda e outras afecções do apêndice. In *Gastroenterologia Clínica*. Dani. R. e Castro, L.P. (Eds), 2ª edição, Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro: 822-829, 1988.
5. CHANG, P.; ATTIEYH, F.F. Adenocarcinoma of the Appendix. *DIS. Colon & Rectum* 24 (3): 176-180, 1981.
6. COHEN, A.M.; MINSKY, B.D.; SCHILSKY, R.L. Colon Cancer. In *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. DeVita, V.T.; Helman, S.; Rosenberg, S.A. (Eds.). 4th edition, vol. 1, J.B. Lippincott Company, Philadelphia: 929-977, 1993.
7. COHEN, S.E.; WOLFMAM, E.F. Jr. Primary Adenocarcinoma of the Vermiform Appendix. *The American J. of Surg.* 127:704-707, 1974.
8. DALTON, D.P.; DALKIN, B.L.; SENBER, S.F. et al. Enterovesical Fistula Secondary to Mucinous Adenocarcinoma of Appendix. *The Journal of Urology* 138:617-618, 1987.
9. DE MOERLOOSE, J.L.; REVERDIN, N.; WIDMANN, J.J. Adenocarcinome de l'appendice. *Helv Chir Acta* 44:163-174, 1977.
10. DUKES, C.E. The Classification of Cancer of the Rectum. *J. Pathol.* 35:323-332, 1932.
11. EDMUNDSON'S, H.T.; HOBBS, M.L. Primary adenocarcinoma of the appendix. *Am J Surg* 33:717, 1967.
12. FERNANDEZ, R.N.; DALY, J.M. Pseudomyxoma Peritonei. *Arch Surg* 115:409-414, 1980.
13. FERRO, M.; ANTHONY, P.P. Adenocarcinoma of the Appendix. *DIS. Colon & Rectum* 28 (6): 457-459, 1985.
14. GER. R.; BUCH,; HELD, B.T.; FARMAN, J. Carcinoma of the appendix: Report of two cases. *DIS Col & Rect* 17 (3): 370-2, 1974.
15. GILHOME, R.W.; JOHNSTON, D.H.; CLARK, J.; KYLE, J. Primary adenocarcinoma of the vermiform appendix: report of a series of ten cases, and review of the literature. *Br. J. Surg.* 71:553-5, 1984.
16. HESKETH, K.T. The management of the Primary adenocarcinoma of the Vermiform Appendix. *Gut* 4(1): 158-168, 1963.
17. HIGA. E.; ROSAI, J.; PIZZIMBONO, C. A.; WISE, L. Mucosal Hyperplasia, Mucinous Cystoadenoma and Mucinous Cystadenocarcinoma of the appendix. *Cancer* 32 (6): 1525-1541, 1973.
18. HOAG, G.N.; THOMPSON, D.; CHOCHINOV, H. Mucinous Cystadenoma of the appendix: a case report of the diagnoses and management. *J. of Surg. Oncol.* 24:205-208. 1983.
19. HOPKINS, G.B.; TULLIS, R.H.; KRISTENSEN, K.A.B. Primary Adenocarcinoma of the Vermiform Appendix: Report of seven cases and review of the literature. *Dis. Colon & Rectum* 16 (2): 140-144, 1973.
20. JURGELEIT, H.C. Pseudomixoma peritonei. A localized, benign variant of appendiceal origin. *Dis Colon & Rectum* 29:469-470, 1986.
21. MANN, W.J.; WAGNER, J.; CHUMAS, J.; CHALAS, E. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer* 66 (1): 1636-1640, 1990.
22. OTTO, R.E.; GHISLANDI, E.V.; LORENZO, G. A.; CONN, J. Primary Appendiceal adenocarcinoma. *The Am. J. Surg.* 120:704-706, 1970.
23. PECK, J.J. Management of carcinoma discovered unexpectedly at operation for agude appendicitis. *The Am. J. Surg.* 155:683-685, 1988.
24. PUGEDA, F.V.; HINSHAW, J.R.; PHILL, D. Primary adenocarcinoma of the appendix. *Dis. Col & Rect* 12 (6): 457-61, 1969.
25. SCHWARTZ, S.L. In *Princípios de Cirurgia*, SCHWARTZ, S.L.; HINSHAW, G. T.; SPENCER, F.C. (Eds.), 5ª. edição, Editora Guanabara Koogan S.A. , Rio de Janeiro: 1097-1106, 1991.
26. SUGARBAKER, P.H.; HERN, K.; LACK, E. Malignant pseudomyxoma perinei of colonic origin: Natural history and presentation of a curative approach to treatment. *Dis Colon & Rectum* 30:772-779, 1987.
27. UIHLEIN, A.; McDONALD, J.R. Primary carcinoma of appendix resembling carcinoma of the colon. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 76:711-714, 1943.
28. WOLLF, M.; AHMED, N. Epithelial neoplasms of the vermiform appendix (exclusive of carcinoid). *Cancer* 37:2493-2510, 1976.

# PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA

FEVEREIRO	ABRIL	MAIO	JUNHO	JULHO	AGOSTO	SETEMBRO	OUTUBRO	NOVEMBRO
II BRAZIL - JAPAN CANCER MEETING (TOKYO - JAPAN) <b>1</b>	07 E 08 I Workshop de Reciclagem em Oncologia Pediátrica <b>2</b>	13 I Jornada de Anestesia em Oncologia <b>3</b>  19 Curso de Atualização em Enfermagem para Profissionais de Nível Médio <b>4</b>	01 A 03 III Forum de Pesquisas em Câncer de Cabeça e Pescoço. <b>5</b>  III Workshop de Reabilitação em Cabeça e Pescoço <b>6</b>  22 A 24 II Simpósio de Onco- Urologia	06 A 08 III Simpósio de Oncologia Clínica <b>7</b>	10 A 12 II Curso de Angiofluorescinografia <b>8</b>  18 E 19 I Simpósio Sobre Tratamento do Câncer Avançado no Aparelho Digestivo <b>9</b>	19 A 21 II Simpósio de Estomatologia e Odontologia <b>10</b>  12 A 15 X Jornada de Enfermagem Oncológica <b>11</b>  31 A 02 VIII Simpósio Sobre Controvérsias no Câncer Ginecológico <b>12</b>	17 A 21 I Congresso Internacional de Cancerologia XXXVII Reunião Anual de Cancerologia <b>13</b>	09 A 11 II Simpósio Internacional de Mastologia <b>14</b>  18 II Simpósio Sobre Avanços em Câncer de Pulmão <b>15</b>  22 A 24 I Curso Anual de Endoscopia no Câncer do Aparelho Digestivo <b>16</b>

## CURSO CONTINUADO EM CIRURGIA DO CÂNCER PARA O CIRURGIÃO GERAL

11/03	22/04	27/05	10/06	22/07	23/09	28/10	25/11
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

**CURSO BÁSICO ANUAL  
DE ONCOLOGIA DO  
HOSPITAL A. C. CAMARGO**

DE 14/03 A 25/05 (Terças e Quintas Feiras)



**FUNDAÇÃO  
ANTÔNIO  
PRUDENTE**  
**CENTRO DE ESTUDOS  
DO HOSPITAL  
A. C. CAMARGO**



# Intralipid®

LÍDER MUNDIAL COM MAIS DE  
25 ANOS DE EXPERIÊNCIA

# Intralipid®

Líder mundial  
com mais de 25 anos  
de experiência

## COMPOSIÇÃO

Emulsão de gordura 100mg/ml e 200mg/ml para infusão 1.000 ml contém:

- Óleo de soja fracionado 100 ou 200 g, ovo fosfolípido fracionado 12 g, glicerol (USP) 22,5 g, água para injeção para 1.000 ml, pH aproximado 8,0.

**PROPRIEDADES:** Intralipid® é uma emulsão de gordura para uso intravenoso contendo óleo de soja fracionado, emulsificado com fosfolípido fracionado de gema de ovo.

Aproximadamente 60% dos ácidos gordurosos no Intralipid® são essenciais.

Tamanho particular e propriedades biológicas são semelhantes aos quilomicrons naturais. O conteúdo de energia do Intralipid® 10% é de 4,6 MJ (1.100 kcal) por litro, enquanto que Intralipid® 20% tem um conteúdo de energia de 8,4 MJ (2.000 kcal) por litro. Como fonte de energia Intralipid® deve ser considerado como parte integrante do programa completo da Pharmacia para nutrição intravenosa. A administração de Intralipid® supre também as necessidades de ácidos essenciais de gordura.

**INDICAÇÕES:** Intralipid® é indicado como fonte de energia e ácidos essenciais de gordura para pacientes necessitados de nutrição intravenosa.

Distúrbios nutricionais pré-operatórios e pós-operatórios onde grande suprimento de energia é necessário ou desejável, isto é, com o propósito de melhorar o equilíbrio de nitrogênio.

Desordens nutricionais ou distúrbios no equilíbrio de nitrogênio devidos à absorção inadequada ou falha do intestino causado por tumores no trato digestivo gastrointestinal, doença aguda ou crônica do intestino (peritonite, colite ulcerativa, inflamação terminal do íleo) etc.

Nas grandes queimaduras qualquer fornecimento de energia é de valor como meio de reduzir as frequentes perdas excessivas de nitrogênio. Um grande fornecimento de energia melhora também a utilização da proteína ingerida por via oral, bem como a infusão de Vamin®. A administração de gordura por via intravenosa também é indicada em pacientes onde a nutrição oral não é adequada.

Estados comatosos, decorrentes de trauma craniano ou envenenamento em casos onde a alimentação por tubo é inadequada ou impossível.

Função renal prejudicada, condição esta onde um suprimento de energia adequado é essencial para reduzir o "breakdown" de proteína.

**EFEITOS COLATERAIS:** Em casos raros o Intralipid® causa aumento na temperatura do corpo e calafrios.

Aumentos da transaminase, fosfatase alcalina e bilirrubina têm sido observados após 6-8 semanas de infusão. Todos os valores voltam rapidamente ao normal se a dosagem é diminuída (Intralipid® é administrado cada 2 ou 3 dias) ou a infusão da emulsão de gordura é suspensa por algum tempo.

**CONTRA INDICAÇÕES:** Intralipid® é contra-indicado somente nos casos em que se apresentam graves distúrbios no metabolismo da gordura, tais como fígado gravemente avariado ou choque agudo.

**PRECAUÇÕES:** O metabolismo da gordura pode ser perturbado em condições tais como: insuficiência renal, diabetes descompensada, certas formas de insuficiência hepática, distúrbios metabólicos e septicemia.

Se a gordura intravenosa for considerada indicada em pacientes com as doenças acima, a eliminação da gordura deve ser verificada diariamente (veja sob **IMPORTANTE**). Nos casos de constatação ou suspeita de insuficiência hepática, a condição, bem como o funcionamento do fígado devem ser intimamente acompanhados.

## DOSAGEM:

A habilidade do paciente de eliminar a gordura administrada deve reger a dosagem (veja sob **IMPORTANTE**).

**Adultos:** A quantidade da gordura administrada por via intravenosa, normalmente não deve exceder 3 g por quilo de peso corporal por dia. Ao começar a infusão, os seguintes fatores devem ser observados: durante os primeiros 10 minutos o índice de infusão deve ser aproximadamente 20 gotas por minuto. O índice de infusão é então aumentado continuamente e depois de 30 minutos pode ser estabilizado no índice desejado: 40-60 gotas/minuto para Intralipid® 10% e 25-40 gotas/minuto para Intralipid® 20%, índices estes quando 500 ml podem ser aplicados em 3-5 e 5-7 horas respectivamente. O tempo de infusão não deve ser mais curto do que 3 e 5 horas respectivamente.

**Recém-nascidos e crianças:** A habilidade da criança de eliminar a gordura deve reger a dosagem. Dosagem recomendada por 24 horas é 0,5-4 g de gordura por quilo de peso corporal. Dose inicial recomendada para crianças de peso muito baixo ao nascimento e de baixa idade gestacional é de 0,5 g de gordura por quilo de peso corporal por 24 horas.

A dose deve ser aumentada em relação à habilidade da criança de eliminar a gordura que deverá ser controlada diariamente. Veja teste de eliminação da gordura. A dosagem diária deve ser administrada preferivelmente de forma constante por 24 horas através de bomba de infusão.

**IMPORTANTE:** Nos casos onde infusões diárias de gordura são indicadas por mais do que uma semana, a habilidade do paciente de eliminar a gordura administrada deve ser examinada. Antes de começar a infusão uma amostra de sangue em jejum é necessária para ESR (Citrato). A amostra é centrifugada a 1.200-1.500 rpm. Se o plasma é leitoso ou marcadamente opalescente, a infusão planejada deve ser adiada. Nas condições mencionadas sob **PRECAUÇÕES** a habilidade de eliminação da gordura do paciente deve ser controlada diariamente.

Intralipid® não deve ser misturado com outras drogas, nutrientes ou soluções eletrolíticas. O conteúdo não usado de um frasco aberto deve ser descartado e não deve ser guardado para uso posterior.

**ARMAZENAMENTO:** As instruções de armazenamento encontram-se na bula.

**APRESENTAÇÃO:** Intralipid® é fornecido nas seguintes apresentações:

- Intralipid® 10% - 100 ml
- Intralipid® 10% - 500 ml
- Intralipid® 20% - 100 ml
- Intralipid® 20% - 250 ml
- Intralipid® 20% - 500 ml

**FABRICANTE**  
Pharmacia  
Stockholm  
Suécia

## LANÇAMENTO



  
Pharmacia

# O VALOR DAS MICROCALCIFICAÇÕES AGRUPADAS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER DA MAMA

RACSO YULE QUEIROZ <sup>1</sup>; ANTÔNIO CÉSAR HUMMEL <sup>2</sup>.

Setor de Mastologia - Hospital Santa Lúcia - Brasília - DF.

## Resumo

Os autores apresentam 28 casos de microcalcificações agrupadas vistas à mamografia. As lesões foram retiradas cirurgicamente com o auxílio de localização estereotáxica pré-operatória. As radiografias das peças mostraram a presença de calcificações em todos os casos. As peças foram submetidas a cortes semi-seriados e o exame anátomo-patológico revelou: carcinoma, 8 casos (28,5%); hiperplasia epitelial atípica, 5 casos (17,8%); necrose gordurosa, 1 caso; fibroadenoma, 1 caso; e alterações fibrocísticas, 13 casos. Dos 8 carcinomas, 5 foram infiltrativos e 3 intra-ductais. Os autores concluem que as pacientes com microcalcificações agrupadas à mamografia, devem submeter-se a excisão cirúrgica desta área, pois a incidência de lesões malignas e pré-malignas é alta (46,3%).

**Unitermos:** câncer da mama; microcalcificações agrupadas.

## INTRODUÇÃO

A utilização da mamografia em mulheres assintomáticas, especialmente para a detecção precoce do câncer da mama, tem aumentado significativamente nos últimos anos. Consequentemente, um número maior de carcinomas impalpáveis da mama tem sido diagnosticados (1). Tem havido também um grande avanço tecnológico, com o advento dos mamógrafos de alta resolução, que permitem uma melhor qualidade de imagem, aliada a baixas doses de irradiação.

Leborgne (2) descreveu pela primeira vez a presença radiológica de calcificações no carcinoma mamário. Segundo ele, são caracterizadas por calcificações puntiformes, em grande número, semelhantes a finos grânulos de sal. Mais recentemente, outros autores tem associado as chamadas microcalcificações agrupadas com o diagnóstico do carcinoma impalpável da mama (3,4). Esse achado mamográfico tem sido encontrado em cerca de 30 a 47% dos casos de câncer impalpável da glândula mamária.

A finalidade deste trabalho é relatar nossa experiência com a imagem mamográfica das chamadas microcalcificações agrupadas como único sinal de afecção da glândula mamária.

## PACIENTES E MÉTODOS

Nossas pacientes, em número de 28, foram observadas de 01 de agosto de 1992 a 15 de fevereiro de 1994. Todas foram do sexo feminino, com idade variando de 30 a 78 anos (média de 50,9 anos).

Nenhuma das pacientes apresentava tumor palpável ou visível radiologicamente. A única alteração foi a presença de microcalcificações agrupadas à mamografia, utilizando-se o Senógrafo 600 T (General Electric, CgR). Foram excluídas deste estudo, as microcalcificações isoladas ou calcificações grosseiras, que não estão associadas ao carcinoma da mama.

A técnica usada para a localização da área a ser excisionada cirurgicamente foi a Estereotaxia, utilizando-se o Stereotix (General Electric, CgR).

<sup>1</sup> Médico "staff" do Setor de Mastologia, Hospital Santa Lúcia, DF. Médico "staff" da Unidade de Mastologia, Hospital de Base do DF. Títulos de Especialidade em Mastologia e Oncologia. <sup>2</sup> Médico "staff" do Setor de Mastologia, Hospital Santa Lúcia, DF. Títulos de Especialista em Mastologia e Ginecologia-Obstetrícia. — Endereço para correspondência: Dr. Racso Yule Queiroz - SHLS 716, Hospital Santa Lúcia, sala nº 6, CEP 70390-700, Brasília - DF.

Usamos a agulha de Kopans (figura 1) e as localizações foram realizadas em várias incidências, utilizando-se preferencialmente aquela que facilitasse o acesso cirúrgico, ou seja, o mais próximo possível da área a ser biopsiada.



FIGURA 1: Mamografia mostrando microcalcificações agrupadas com o fio localizador.

Uma vez feita a localização, realizava-se a exérese ampla do setor mamário em torno do fio metálico. Após a ressecção cirúrgica, a peça era imediatamente radiografada com magnificação (figura 2). As microcalcificações foram retiradas em todos os casos. O ato cirúrgico foi executado com anestesia local, bloqueio intercostal ou geral, dependendo da localização e profundidade das microcalcificações. A peça cirúrgica e sua respectiva radiografia foram encaminhadas ao Patologista para que realizasse os cortes semi-seriados e a inclusão em parafina. Não se utilizou o exame anátomo-patológico por congelamento.

## RESULTADOS

A radiografia da peça operatória confirmou a presença de microcalcificações agrupadas em todos os casos. Em geral, esta radiografia mostrou maior número de grânulos de cálcio do que na mamografia.

O exame anátomo-patológico dos 28 casos mostrou os seguintes diagnósticos: carcinoma, 8 casos (28,5%); hiperplasia epitelial atípica, 5 casos (17,8%); necrose gordurosa, 1 caso; fibroadenoma, 1 caso; e alterações fibrocísticas, 13 casos.

Dentre os 8 casos de câncer, 5 foram carcinomas ductais infiltrantes e 3 foram intra-ductais ou "in-situ" (figuras 3 e 4). Dos 5 casos de hiperplasia epitelial atípica, 4 foram do tipo ductal e 1, lobular. A idade média das pacientes com carcinoma foi de 49 anos.

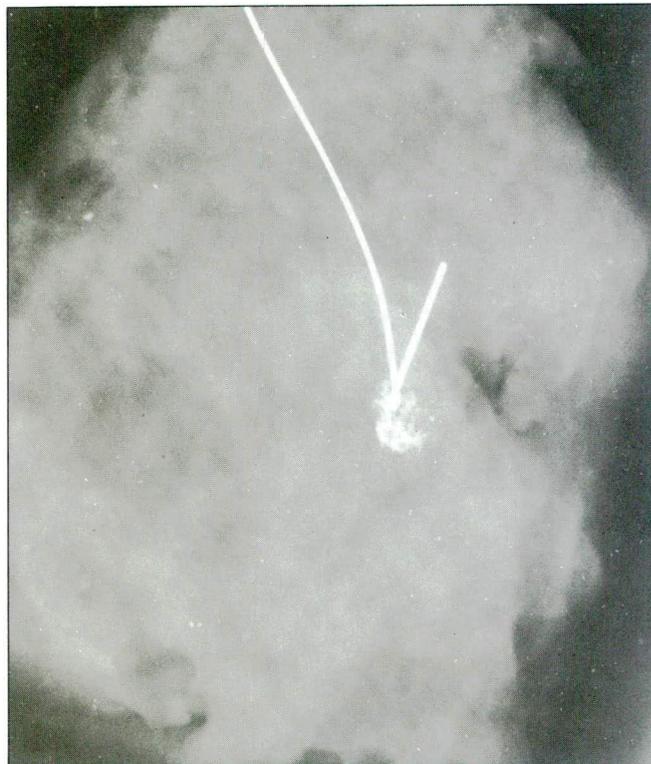


FIGURA 2: Mamografia magnificada de peça operatória mostrando microcalcificações agrupadas.

## DISCUSSÃO

Os nossos resultados mostram que a mamografia pode detectar casos de câncer da mama numa fase incipiente, não diagnosticados pelo exame clínico. A estereotaxia também tem grande utilidade na localização pré-operatória dessas lesões impalpáveis.

Nossa percentagem de carcinomas (28,5%) foi intermediária àquelas encontradas por outros autores. Silva Neto e cols. (5) observaram 36%, Leborgne e cols. (6), 42% e Rosen e cols. (7), 20%. Dentre os nossos 8 casos de câncer, 3 foram carcinomas "in-situ" (37,3%) e 5, carcinomas infiltrantes (62,7%). Esses dados mostram um aumento do número de casos de lesões "in-situ", em comparação com aquelas séries de carcinomas em tumor palpável, onde estes casos não ultrapassam 5% do total (8).

Encontramos 5 casos de hiperplasia epitelial atípica (17,8% do total). Dupont e Page (9) relataram que tais lesões implicam um risco aumentado de câncer da mama na faixa de quatro a cinco vezes o risco da população geral. O risco de desenvolvimento subsequente de

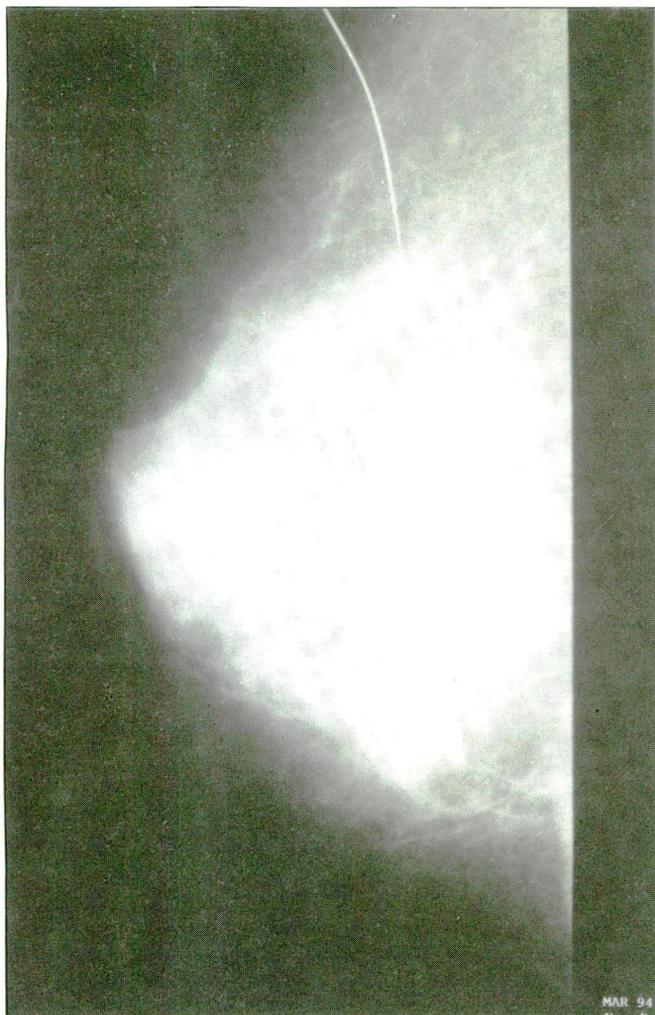


FIGURA 3: Localização pré-operatória de microcalcificações agrupadas em caso de carcinoma intra-ductal.



FIGURA 4: Mamografia magnificada de peça operatória com microcalcificações agrupadas em caso de carcinoma intra-ductal (mesmo caso da fig. 3).

carcinoma da mama distribui-se igualmente entre as mamas, tanto na atipia lobular como na ductal.

A classificação de Sickles (10) para as classificações mamárias nos parece ser de grande importância na prática clínica. Ele as subdivide em 03 grupos: calcificações benígnas, provavelmente benígnas e suspeitas. Suspeita-se de malignidade quando se tem um grupo de calcificações em um volume de 1 cm<sup>3</sup> contendo pelo menos 5 partículas menores de 0,5 mm.

Acreditamos que, na presença de microcalcificações agrupadas, devemos proceder sempre à localização pré-operatória e biópsia cirúrgica com cortes semi-seriados da peça operatória, tendo em vista a nossa taxa de carcinomas e lesões hiperplásicas atípicas, que somadas, representam quase a metade (46,3%) do total de casos.

## SUMMARY

*The authors report 28 cases of clustered microcalcifications on mammographic views. The lesions were surgically removed by using a previous stereotactic localization. The X-rays showed calcifications in all the specimens. The semi-serial sections of all calcified areas and the histologic examination showed: carcinoma, 8 cases (28,5%); atypical epithelial hiperplasy, 5 cases (17,8%); fat necrosis, 1 case; fibroadenoma, 1 case; and fibrocistic disorders, 13 cases. Five carcinomas were infiltrating and 3 ductal carcinomas without infiltration. The authors conclude that the patients with clustered microcalcifications on mammographic views have to take surgical excision, having in mind the rise incidence (46,3%) of malignancy and atypical epithelial hiperplasy,*

**Key words:** breast carcinoma; clustered microcalcifications.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHAPIRO S, STRAX P, VENET L. Periodic breast cancer screening in reducing morbidity from breast cancer, *Jama* 1971; 215:1777-1785.
2. LEBORGNE R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography. Calcifications in carcinomas. *A J R* 1951; 65:1.
3. EGAN RL, SWEENEY MB, SEWEL CW. Intramammary calcifications without an associate mass in benign or malignant diseases. *Radiology* 1980; 137:1.
4. SICKLES EA. Mammographic detectibility of breast microcalcifications. *A J R* 1982; 139:913-918.
5. SILVA NETO JB, MENDES FILHO A, GIANOTTI FILHO O. Valor das microcalcificações agrupadas no diagnóstico precoce do câncer da mama. *Rev Ass Med Brasil* 1976; 22:326-328.
6. LEBORGNE F, LEBORGNER JH, VARAS X. Conducta ante lesiones mamograficas no palpables. *Focus* 1992; 4:43-44.
7. ROSEN P, SNYDER RE, URBAN J, ROBBINS G. Correlation of suspicious mammograms and x-rays of breast biopsies during surgery: results in 60 cases. *Cancer* 1973; 31:656.
8. ASHIKARI R, HAJDU SI, ROBBINS GF. Intraductal carcinoma of the breast (1960/1969). *Cancer* 1971; 28:1182-1187.
9. PAGE DL, DUPONT WD. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-151.
10. SICKLES EA. Evaluacion mamografica de las calcificaciones mamarias. *Focus* 1991; 2:23-28.

## I JORNADA DE UROLOGIA DO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS

### I ENCONTRO DE EX-RESIDENTES DO SERVIÇO DE UROLOGIA DO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS

Prédio 40 - Auditório 202 da Pontifícia Universidade Católica do RS Porto Alegre, 25 a 27 de maio de 1995

#### FICHA DE INSCRIÇÃO

NOME: \_\_\_\_\_  
 ENDEREÇO: \_\_\_\_\_  
 FONE: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_  
 CIDADE: \_\_\_\_\_  
 ESTADO: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

TAXA DE INSCRIÇÃO	Até 15/05	Após 15/05
<input type="checkbox"/> MÉDICOS UROLOGISTAS	R\$ 100,00	R\$ 150,00
<input type="checkbox"/> EX-RESIDENTES EM UROLOGIA/PUCRS	R\$ 50,00	R\$ 75,00
<input type="checkbox"/> ESTUDANTES/RESIDENTES	R\$ 25,00	R\$ 40,00
TOTAL ENVIADO: R\$ _____	DATA: _____	

#### FORMA DE PAGAMENTO:

O pagamento deverá ser efetuado através de cheque nominal à JORNADA DE UROLOGIA DO HOSPITAL SÃO LUCAS e, enviado para a secretaria geral: Plenarium Organização de Congressos Ltda., Rua Ramiro Barcelos, 820 - Porto Alegre - RS - CEP 90035-001, ou inscrições na própria secretaria geral.

#### INFORMAÇÕES:

Passagens/Hotéis: APATUR Turismo (051) 225.2700

## PROGRAMA PRELIMINAR

### DIA 25/05/95 - QUINTA-FEIRA

- 20:15 h - CONFERÊNCIA INAUGURAL: "AVANÇOS EM ONCOLOGIA UROLÓGICA" - Dr. José Edson Pontes (USA)
- 21:00 h - JANTAR - Restaurante Panorâmico PUCRS - 8º andar

### DIA 26/05/95 - SEXTA-FEIRA

- 08:00 às 08:30h - CONFERÊNCIA: "CONSERVAÇÃO VESICAL EM CÂNCER INVASIVO DE BEXIGA: FATIVEL?" - Dr. Miguel Srougi (SP)
- 08:45 às 09:15 h - CONFERÊNCIA: "O QUE FAZER COM A URETRA PÓS-CISTECTOMIA RADICAL?" - Dr. Humberto Villavicencio (Espanha)
- 09:30 às 10:00 h - CONFERÊNCIA: "CARCINOMA METASTÁTICO DE BEXIGA: O QUE HA DE NOVO?" - Dr. José Edson Pontes (USA)
- 10:15 às 10:30 h - INTERVALO
- 10:30 às 12:00 h - MESA REDONDA: "CARCINOMA DE PRÓSTATA"

Palestrantes:

- "INDICAÇÕES DA PROSTATECTOMIA RADICAL" - Dr. Henrique Sarmento Barata (RS)
- "PROSTATECTOMIA RADICAL: COMO DIMINUIR SUAS COMPLICAÇÕES" - Dr. Miguel Srougi (SP)
- "PROSTATECTOMIA SALVADORA" - Dr. José Edson Pontes (USA)

"HORMONIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE PÓS-PROSTATECTOMIA RADICAL" - Dr. Humberto Villavicencio (Espanha)

DISCUSSÃO

- 14:00 às 14:30 h - CONFERÊNCIA: "CIRURGIA DO TRANSEXUAL" - Dr. Guillermo Mac-Millan Soto (Chile)
- 14:45 às 15:15 h - CONFERÊNCIA: "TRATAMENTO DAS HIPOSPÁDIAS" - Dr. Décio Streit (RS)
- 15:30 às 16:00 h - CONFERÊNCIA: "O USO DO ESTÔMAGO EM CIRURGIA UROLÓGICA" - Dr. Aloysio Floriano de Toledo (RS)
- 16:15 às 16:30 h - INTERVALO
- 16:30 às 18:30 h - MESA REDONDA: "URETROPLASTIAS - OPÇÕES PESSOAIS"

Palestrantes:

- Dr. Miguel Srougi (SP)
- Dr. Décio Streit (RS)
- Dr. Guillermo Mac-Millan Soto (Chile)

## DIA 27/05/95 - SÁBADO

- 08:00 às 08:30 h - CONFERÊNCIA: "TRATAMENTO DA HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA: REFLEXÕES PESSOAIS" - Dr. Miguel Srougi (SP)
- 08:45 às 09:15 h - CONFERÊNCIA: "TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS DO TRANSPLANTE RENAL" - Dr. Clóvis M. de Almeida (RS)
- 09:30 às 10:00 h - CONFERÊNCIA: "EXPERIÊNCIA COM VESICOSTOMIA CONTINENTE, PARA CATETERISMO INTERMITENTE" - Dr. Guillermo Mac-Millan Soto (Chile)
- 10:15 às 10:30 h - INTERVALO
- 10:30 às 12:00 h - MESA REDONDA: "DERIVAÇÕES URINÁRIAS"

Palestrantes:

- "QUE TIPO DE DERIVAÇÃO URINÁRIA ESCOLHO PARA OS MEUS PACIENTES?" - Dr. José Edson Pontes (USA)
- "ENTEROCISTOPLASTIA DESTUBULARIZADA" - Dr. Guillermo Mac-Millan Soto (Chile)

"NEO-BEXIGA ORTÓTOPICA APÓS CISTECTOMIA" - Dr. Miguel Srougi (SP)

"SUBSTITUIÇÃO VESICAL DO TIPO STUDER" - Dr. Humberto Villavicencio (Espanha)

- "NEO-BIXIGA GÁSTRICA" - Dr. Aloysio F. de Toledo (RS)
- "O PRINCÍPIO DE MITROFANOFF" - Dr. Décio Streit (RS)

DEBATES

- 12:30 às 14:00 h - INTERVALO
- 14:00 às 16:00 h - SESSÃO DE VÍDEOS
- 16:15 às 16:30 h - INTERVALO
- 16:30 às 17:00 h - CONFERÊNCIA:

"NOVAS PERSPECTIVAS PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO" - Dr. José Edson Pontes (USA)

- 17:00 às 17:30 h - INTERVALO
- 17:30 às 18:30 h - MESA REDONDA: "TUMORES DE TESTÍCULO"

Palestrantes:

"LINFADENECTOMIA RETROPERITONEAL EM CÂNCER DE TESTÍCULO NÃO-SEMINOMATOSO" - Dr. Guillermo Mac-Millan Soto (Chile)

"LINFADENECTOMIA X VIGILÂNCIA NO ESTÁGIO I DE TUMOR DE TESTÍCULO NÃO-SEMINOMATOSO" - Dr. Humberto Villavicencio (Espanha)

"CONDUTA ATUAL NAS MASSAS RESIDUAIS PÓS-QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DE TESTÍCULO" - Dr. Miguel Srougi (SP)

"NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS NOS TUMORES DE TESTÍCULO METASTÁTICO" - Dr. José Edson Pontes (USA)

DEBATES

# 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 15 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  
CEP 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Os textos devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas (laudas) datilografadas, em uma só face, em máquina com tipografia *standard*, com espaçamento duplo, em folha de papel tamanho ofício II, com margens laterais uniformes, de forma que cada lauda tenha 30 linhas de 72 caracteres. Na datilografia, não é obrigatória uma margem direita rigorosa, podendo-se, mesmo, optar por não dividir as palavras em sílabas, porém é fundamental não completar linhas com sinais gráficos alheios ao texto redigido, tais como barras, aspas etc. As laudas devem ser numeradas consecutivamente começando pela página de rosto, na sua extremidade superior direita.

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. 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, com, no máximo, 300 palavras. Cada um deles deve vir acompanhado de um máximo de 10 unitermos.

## Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais deverá ser dividido nos principais subtítulos: **INTRODUÇÃO, MATERIALE 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).

## Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na ordem em que são citadas (entre colchetes) 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 citados em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

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

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

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

Hersh EM, Mavligil GM, Gutterman JU. Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation in the cancer patient. *Med Clin North Am* 1976; 60: 623-639.

## Livros

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5ª ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

## Capítulo de livro

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiologic: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.

# SCHWANNOMA RETROPERITONEAL MALIGNO

ANTONIO CARLOS WESTON <sup>1</sup>, LUIS ALBERTO DE CARLI <sup>1</sup>, CARLOS A. FUHRMEISTER <sup>1</sup>, RUBENS HENRIQUE OLEQUES FERNANDES <sup>2</sup>, SÉRGIO R. PIONER <sup>2</sup>, SALI MARLENE WEGNER <sup>3</sup>, RAUL MIGUEL ALLES <sup>3</sup>

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral da irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) - 10ª Enfermaria.

## Resumo

*O schwannoma ou neurilenoma é um tumor raro que se desenvolve nas células de Schwann, na bainha dos nervos periféricos, tem crescimento lento, e pouca ou nenhuma sintomatologia, passando despercebido por um longo período. A finalidade deste trabalho é relatar dois casos de schwannoma maligno do retroperitônio, observados e tratados em nosso Serviço, bem como uma breve revisão da literatura à respeito desta patologia.*

**Unitermos:** Tumor neurogênico; Schwannoma; Neurilenoma; Retroperitônio.

## INTRODUÇÃO

Os schwannomas ou neurilenomas são tumores incomuns, que se desenvolvem na bainha dos nervos periféricos, onde há células de Schwann; tem crescimento lento e causam pouca ou nenhuma sintomatologia, o que faz com que esses tumores passem despercebidos por um longo período, às vezes, sendo achados em autópsia. <sup>(1)</sup>

Devido à raridade desta patologia, apresentamos dois casos de schwannoma maligno do retroperitônio diagnosticados e tratados em nosso serviço.

## RELATO DOS CASOS

1 - Paciente MLG, 61 anos, masculino, branco, procurou assistência médica devido há 2 meses apresentar dor abdominal contínua de fraca intensidade, com aparecimento de massa abdominal em flanco direito e emagrecimento de 20 kg nos últimos 50 dias.

Ao exame físico estava emagrecido, fígado à 4 cm do rebordo costal direito e massa palpável no flanco direito de aproximadamente 20 cm, de consistência elástica.

A tomografia computadorizada (TC) (fig. 1), mostrou tumoração na região retroperitoneal.

Paciente foi à cirurgia, onde se realizou dissecação de tumor retroperitoneal (com 2,5 kg de peso), junto à veia cava inferior.

O anatomo-patológico revelou tratar-se de schwannoma maligno.

No pós-operatório o paciente apresentou quadro de infecção pulmonar, evoluindo para sepsis, vindo à óbito 10 dias após a intervenção cirúrgica.

2 - Paciente AEIS, 62 anos, feminina, branca, procurou atendimento médico devido à massa abdominal. Queixava-se também de náuseas, tonturas e emagrecimento de 10 kg em 30 dias.

Ao exame físico apresentava dor à palpação epigástrica e hipocôndrio esquerdo, com massa palpável nessa região de aproximadamente 15 cm no maior eixo e 10 cm no menor.

A Tomografia Computadorizada revelou massa expansiva no retroperitônio.

Na cirurgia foi retirado um tumor retroperitoneal com 30 cm e cerca de 2,5 kg (fig. 2).

O anatomo-patológico mostrou ser schwannoma maligno.

A paciente teve alta no 14º pós-operatório.

<sup>1</sup> Instrutor do Serviço de Cirurgia Geral da ISCMPA, <sup>2</sup> Residentes do Serviço de Cirurgia Geral da ISCMPA, <sup>3</sup> Doutorandos do Serviço de Cirurgia Geral da ISCMPA – Endereço para separatas: Dr. Carlos A. Fuhrmeister, Rua Quintino Bocaiúva, 655/503 - CEP 90440-050 - Porto Alegre/RS

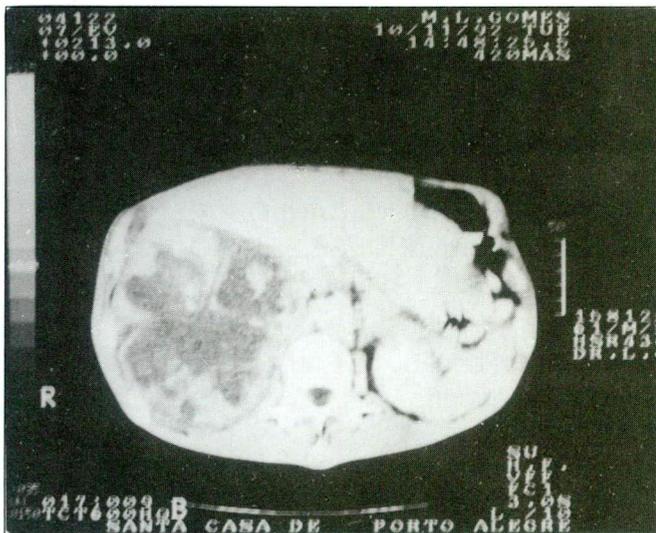


FIGURA 1: TC mostrando grande tumor retroperitoneal.



FIGURA 2: Peça cirúrgica constando de enorme massa tumoral, bem delimitada, constituída por tecido branco-amarelado, na sua grande maioria com consistência firme, notando-se porém, raras áreas amolecidas.

## COMENTÁRIOS

Schwannomas são tumores de origem da bainha dos nervos, mais comumente de nervos cranianos ou periféricos. Estes tumores são raramente achados no retroperitônio, sendo a sua incidência desconhecida. Uma pesquisa mostrou apenas 2 casos dentre 1,5 milhão de internações hospitalares.<sup>(2)</sup>

Gupta e colegas<sup>(3,4)</sup> relataram que somente 0,7% dos schwannomas malignos incidem no retroperitônio. Schwannomas são responsáveis por 10% de todos os tumores retroperitoneais primários em um estudo de 48 casos<sup>(5)</sup>. Entretanto, em uma série de 688 tumores retroperitoneais primários, a frequência de schwannoma foi de 1%<sup>(6)</sup>. Em uma

revisão de 90 casos de tumores retroperitoneais benignos diagnosticados por TC, 5 casos (5,5%) eram de schwannoma retroperitoneal benigno<sup>(7)</sup>. Mais recentemente, Zhang e colab.<sup>(8)</sup> relataram 4 casos (8%) de schwannoma retroperitoneal maligno entre 50 pacientes com sarcoma retroperitoneal.

Coletivamente, schwannomas respondem por 1 a 10 por cento das neoplasias retroperitoneais primárias. Na literatura japonesa, um total de 133 casos de schwannomas retroperitoneais foram relatados, 96 eram benignos e 37 malignos<sup>(9)</sup>.

A apresentação de schwannoma é usualmente entre a segunda e quinta década de vida. O tumor incide mais em homens devido à associação com a doença de Von Recklinghausen<sup>(10)</sup>. Cerca de 4% dos pacientes com doença de Von Recklinghausen tem schwannoma maligno, metade destes pacientes tem achados de neurofibromatose múltiplas. Afora esta predileção genética, pouco é conhecido da patogênese destes tumores. Há alguma evidência de que terapia radiotiva predispõe ao desenvolvimento desta neoplasia<sup>(11)</sup>. É conhecido que schwannoma benigno raramente, ou nunca, apresenta transformação maligna. Entretanto, há relato de um caso, em que um schwannoma maligno foi encontrado no local onde um schwannoma benigno havia sido retirado anteriormente<sup>(3)</sup>.

A maioria dos schwannomas malignos podem ser adequadamente reconhecidos pela histologia e imunohistoquímica<sup>(10,12)</sup>. Ocasionalmente, microscopia eletrônica é necessária a fim de separar células de Schwann de fibroblasto.

Clinicamente, pacientes com schwannoma maligno das extremidades tipicamente se apresentam com uma massa por vários meses. Sintomas sensitivos ou motores podem estar presentes, dependendo do local envolvido. Até o presente, nenhum sintoma específico tem sido descrito como característico de schwannoma maligno retroperitoneal.

A sobrevida em 5 anos de pacientes com schwannoma maligno e neurofibromatose foi de 23 por cento comparada com 47 por cento daqueles que somente tinham schwannoma maligno.

Metástases usualmente apareceram em dois anos, mais comumente no pulmão, fígado, tecido subcutâneo, e osso. Desde que o tumor avança pelos nervos periféricos, é prudente ter margem de ressecção destes. Metástases para linfonodos é incomum, assim linfadenectomia raramente é importante no manejo deste tumor<sup>(10)</sup>. Estes tumores respondem muito pouco à quimioterapia e/ou radioterapia, embora tenha sido oferecido como tratamento adjuvante para pacientes selecionados<sup>(8)</sup>.

# INFORME

## Bolsa de Pós-Graduação

O Departamento de Pediatria do Memorial Sloan Kattering Cancer Center de New York está oferecendo 4 bolsas/ano com duração de 3 meses, para médicos brasileiros na área de Oncologia Pediátrica, sob a supervisão da Dra. Norma Wollner.

**Responsável no Brasil pelo Programa** - *Dr. Marcos F. Moraes*

**Contato** - *Secretária Maria Cristina Penteado P. Berlani*

**Endereço** - *Instituto Nacional de Câncer*

*Praça Cruz Vermelha, 23/3º andar 20230-130 - Rio de Janeiro - RJ.*

**Telefone** - *(021) 292-4110 ramal 293 ou 224-4074.*

Diagnosticar schwannoma no pré-operatório não é fácil. Alterações císticas dentro do tumor tem sido propostas como características radiográficas. Nas séries japonesas, alterações císticas tem sido notadas em 63 por cento dos benignos e 75 por cento dos schwannomas retroperitoneais malignos <sup>(9)</sup>. Entretanto, estes achados não são específicos e muitas vezes insuficientes para distinguir estes tumores de outras neoplasias retroperitoneais.

Quanto à evolução, White (1971)<sup>(13)</sup>, refere que de 15 pacientes com diagnóstico de schwannoma maligno, 9 faleceram dentro de 20 meses após o diagnóstico. Ingels <sup>(14)</sup>, de 94 casos encontrados na literatura, 29, ou seja, 72,5% dos casos foram fatais e com uma sobrevida de 2,01 anos, o que confere ao schwannoma maligno um prognóstico de reservado a muito pobre.

#### SUMMARY

*The schwannoma or neurilenoma is a rare peripheral-nerve-sheath tumor grow in Schwann cells and has slow growth and few symptoms, so that it can go unrecognized for a long time. In the present study we present two cases of retroperitoneal malignant schwannoma treated in our service and review the literature.*

**Key words** - Neurogenic tumor; Schwannoma; Neurilenoma, Retroperitoneum.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. MEYNEM, P.; VAN HOLSBEECK, B.; SEYNAEVE, P.; MORTELMANS, L. Duodenal Schwannoma. *Rofo* 1989; 152: 621-622.
02. WHITAKER, WG. and DROULIAS, C. Benign encapsulated neurilenoma: a report of 76 cases. *Am Surg* 42: 675, 1976.
03. DAS GUPTTA, TK.; BRASFIELD, RD.; STRONG, EW.; HAJOLU, SZ. Benign solitary schwannomas. *Cancer* 24: 355, 1969.
04. DA GUPTTA, TK.; BRASFIELD, RD. Solitary malignant schwannoma. *Am Surg* 171:419, 1970.
05. FELIX, ED.; WOOD, DK.; DAS GUPTA, TK. Tumors of the retroperitoneum. *Curr Probl Cancer* 6: 3-18, 38-40, 1981.
06. SCALAN, DB. Primary retroperitoneal tumors. *J. Urol* 81: 740, 1959.
07. LANE, RH.; STEPHENS, DH.; REIMAN, HM. Primary retroperitoneal neoplasms. CT findings in 90 cases with clinical and pathological correlation. *AJR* 153:83, 1989.
08. ZHANG, G.; CHAN, K.; MARRIVEL, C.; FRALEY, E. Sarcomas of the retroperitoneum and genitourinary tract. *J Urol* 141: 11078, 1989.
09. TAKETERA, H et al. Retroperitoneal schwannoma,. *Urology* 28: 529, 1986.
10. ENZINGER, FM.; WEISS, SW. *Soft Tissue Tumors*. St. Louis, Mosby, ed 2, chap 29, p. 781, 1988.
11. SORDILLO, PP et al. Malignant schwannoma: Clinical characteristics, survival and response to therapy - *Cancer* 47: 2503, 1981.
12. OLIVER, WR.; REDDICK, RL.; GILLESPIE, GY.; SIEGAL, GP. Juxtadrenal schwannoma: verification of the diagnosis by and immunohistochemical ultrastructural studies. *J Surg Oncol* 30: 259, 1985.
13. WHITE, RR. Survival in malignant schwannoma, *Cancer* 27 (3): 720-729, 1971.
14. INGELS, GW.; CAMPBELL, DC.; GIAMPETRO, AM.; KOZUB, RE.; BENTLAGE, CH. Malignant schwannomas of the Mediastinum. *Cancer* 27: 190-201, 1971.

# AVANÇOS MÉDICOS: MARCADORES TUMORAIS VERSUS CARCINOMA DE MAMA

ERNESTO DE PAULA GUEDES NETO <sup>1</sup>, PATRÍCIA MONTEGGIA <sup>2</sup>,  
FREDERICO FUHRMEISTER <sup>2</sup>, ALEXANDRE BASSO <sup>2</sup>, DANIEL PEDRINI  
SIQUEIRA <sup>2</sup>

## Resumo

*Os autores propõe uma revisão sobre o Marcador Tumoral CA 15.3 e o Carcinoma de mama. Entre muitos marcadores já testados nesta doença, o CA 15.3 é o que tem apresentado os melhores resultados.*

*Contudo não podemos considerar o CA 15.3 como ideal, por sua baixa sensibilidade para doença precoce. Muitos estudos ainda devem ser feitos sobre o tema câncer de mama X marcadores tumorais.*

**Palavras Chave:** Marcadores tumorais; carcinoma de mama.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui a neoplasia maligna mais freqüente nas mulheres de países desenvolvidos, principalmente europeus, tanto que uma em quinze alemãs terá câncer de mama no decorrer de sua vida; sendo também a principal causa de morte de mulheres de 35 a 54 anos (1). No Brasil é a terceira neoplasia mais diagnosticada nas mulheres (16,6%) ficando atrás do câncer de pele e colo uterino respectivamente, contudo é a segunda em mortalidade (os tumores de colo uterino são a primeira causa de mortalidade por câncer nas mulheres brasileiras). No Rio Grande do Sul é a segunda neoplasia mais diagnosticada, 19,5% (pele está em primeiro lugar), mas é a primeira em mortalidade. A maior incidência se concentra dos 40 aos 60 anos (2).

Esta elevada incidência do carcinoma de mama tornou-se um incentivo à busca de mecanismos para o diagnóstico e controle da doença, principalmente de marcadores tumorais que detectem a doença precocemente. Deste modo os casos de cancer incipiente poderiam ser tratados precocemente, possivelmente aumentando as taxas de sobrevida e diminuindo a morbidade e mortalidade desta neoplasia.

Desde o início da década de 80 busca-se um marcador tumoral para o câncer de mama que tenha sensibilidade e especificidade ideais. Temos como proposta, com este artigo, fazer uma breve apresentação dos diferentes marcadores que já foram ou ainda estão sendo utilizados no controle da neoplasia mamária e fornecer dados daquele que até então mais tem se aproximado destes objetivos, o CA 15.3 (carcinoma - associated antigenic determinant), que será melhor apresentado a seguir.

Um dos primeiros marcadores utilizados no auxílio ao tratamento do carcinoma de mama avançado foi o Antígeno Carcino-Embriônico (CEA). Onde a elevação sérica deste no pré e/ ou pós-operatório parece estar associada a um prognóstico mais reservado; contudo o CEA está elevado somente em um terço dos casos com metástases demonstráveis clinicamente, e em três quartos das pacientes com doença avançada, sendo, portanto de baixa sensibilidade nos casos de doença inicial e de especificidade duvidosa, já que o CEA constitui-se de um antígeno derivado de adenocarcinoma de cólon humano e podemos encontrá-lo elevado em diversas patologias (1,3,4,5,6).

Muitos outros marcadores permanecem em estudo, são eles:

“Tissue polypeptide antigen” (TPA), que é um

<sup>1</sup> Mestrando do curso de pós-graduação da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), <sup>2</sup> Doutorandos da FFFCMPA —Correspondências, enviar para: Dr. Ernesto de Paula Guedes neto, Rua Luciana de Abreu, 323 cj. 501, Bairro Moinhos de Vento, Porto Alegre - RS. CEP 90570-060.

indicador da atividade tumoral de uso discutível no câncer de mama devido as altas taxas de falso positivo e a pouca especificidade na doença em fase inicial (7,8). Apesar de mostrar-se bem mais sensível que o CEA nos estudos de Birkmayer e Paletta (9).

“Mucin-like carcinoma associated antigen” (MCA), de aplicação no prognóstico e não no diagnóstico de tumores loco-regionais, e geralmente coincidente com o CA 15.3, estando os dois elevados no soro das mesmas pacientes onde ambos foram testados, contudo, sua desvantagem é elevar-se na doença benigna da mama em até 15,8% dos casos (falsos positivos). Entretanto nestes casos apresenta uma concentração inferior às taxas quando comparadas aos casos de câncer (3,10,11).

CA 27.29, que está elevado em 59,5% das pacientes com doença mamária clinicamente detectável, portanto com baixo valor no controle precoce da doença (12).

CA 125 é um marcador tumoral de utilidade na monitorização de pacientes em tratamento para carcinoma de ovário. Estudos foram realizados tentando avaliar sua utilidade no câncer de mama, onde mostrou-se superior ao CEA, mas inferior ao CA 15.3, sendo também útil só na monitorização da resposta terapêutica das pacientes, pois somente eleva-se em 59% dos casos de doença clinicamente detectável (12,13).

CA 549 que mostra-se elevado no soro de pacientes com câncer de mama progressiva, contudo não mostrou-se superior ao CA 15.3, pois tem baixa sensibilidade para detecção de doença precoce, apesar do alto valor preditivo positivo (0,93), provando sua alta especificidade pela doença (14,15).

SP2, que pode elevar-se nas mulheres com neoplasia mamária ou com outras neoplasias, mas é pouco sensível (14).

Hidroxiprolina e Fosfatase Alcalina também foram testadas, sendo de sensibilidade inferior ao CA 15.3 (6).

Catepsina-D (CAT-D) que mostrou relação com a histologia tumoral, sendo tanto mais elevada no soro quanto mais indiferenciado o tumor, sugerindo um pior prognóstico, contudo na detecção da doença também não foi de valor significativo (16).

O CA 15.3 é uma glicoproteína de alto peso molecular, de cerca de 290 KD, encontrada na membrana e no citoplasma de células tumorais da mama humana. Esta expressa por dois anticorpos monoclonais, o 115D8 e o DF3. O anticorpo 115D8 foi descrito por Hilkens e cols, e é uma IgG<sub>2</sub> que

detecta antígeno presente em muitas células carcinomatosas e algumas células epiteliais normais. O DF3 é uma IgG<sub>1</sub>, definida por Kufe e cols que usou anticorpo monoclonal murino preparado frente a membrana de uma fração enriquecida de carcinoma mamário humano (17).

A literatura considera que 30 U/ml é a medida padrão de limite para normalidade. Sendo considerados positivos os exames com resultados superiores a 30 U/ml de CA 15.3 no soro das pacientes (11,18,19,10), contudo alguns autores preferem usar outros valores mais baixos, como 25 U/ml (1,8), diminuindo, deste modo, a especificidade e aumentando a sensibilidade do exame.

O CA 15.3 encontra-se elevado principalmente nas pacientes com doença em estádios mais avançados, geralmente com doença clinicamente detectável. No estágio I (de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO), se encontra positivo em 0 a 5% dos casos; em 6 a 29% dos casos em estágio II; 11 a 32% em estágio III e 45 a 95% dos casos em estágio IV (1,13). Nos casos de doença metastática, o CA 15.3 mostrou-se mais sensível que o CEA (1), sendo de valor preditivo no diagnóstico precoce das metástases pois antecede o surgimento clínico destas, entretanto não mostra relação entre seus níveis séricos e o surgimento de metástases únicas ou múltiplas. Vários estudos evidenciaram que o CA 15.3 está elevado em 0 a 35% dos casos em que o tumor está localizado e em 68 a 100% quando a neoplasia é metastática. Os valores mais elevados de CA 15.3 foram encontrados nos pacientes com metástases ósseas, pulmonares e em múltiplos órgãos (1,18,20).

Byrne e cols. (21), em estudo com 39 pacientes em estágio I avaliaram a correlação entre os receptores para o estrogênio e os marcadores CA 15.3 e MCA e concluíram que nenhum deles pode predizer o “status” dos receptores para estrogênio nas pacientes com neoplasia inicial da mama.

Todavia o CA 15.3 não se mostra elevado somente no câncer mamário. Está aumentando em outros tumores, como carcinoma de colo de útero e endométrio, onde há 10% e 15%, respectivamente, de positividade nos estádios I e II. No carcinoma de ovário, nos estádios III e IV, é positivo em cerca de 70% dos casos (20). Em neoplasias não ginecológicas, como pulmão e intestino grosso também há elevação dos níveis em 7,1% e 10,5% dos casos respectivamente (12).

Algumas doenças benignas também mostram elevação sérica de CA 15.3, como doença hepática

crônica e doença fibrocística da mama (12,22). Foi constatada também elevação sérica de CA 15.3 em 8% das gestantes normais (20).

Collazos e cols (23) afirmam que o CA 15.3 pode ser usado como marcador tumoral na prática oncológica, mesmo com o fato das doenças hepáticas benignas (especialmente a cirrose) aumentarem de modo moderado os níveis séricos do marcador, porém o médico deve ter este aspecto sempre em mente para não incidir em um erro de diagnóstico e/ou prognóstico.

A importância prognóstica do CA 15.3 se concentra na avaliação e monitorização das pacientes com câncer de mama, onde sua elevação muitas vezes precoce precede o surgimento clínico de metástases tumorais em até seis meses (19,24). A medida sérica do marcador, feita periodicamente, em intervalos de 3 a 6 meses em pacientes tratadas ou sob tratamento para neoplasia mamária nos informa que: níveis persistentemente altos em pacientes com doença metastática significa que as metástases não estão cedendo ao tratamento, principalmente as ósseas, sendo o prognóstico reservado; pacientes que demonstravam queda dos níveis séricos de CA 15.3 durante o tratamento tem melhor prognóstico, significando que estão mostrando resposta ao tratamento instituído e a doença está cedendo (na maioria das vezes o tratamento consiste de cirurgia, mais radioterapia e mais quimioterapia, variando o esquema conforme o centro onde se realizou o estudo); pacientes sem sintomas clínicos, mas com níveis persistentemente elevados justifica uma intervenção terapêutica precoce (18,19,6,8).

Concluimos que o CA 15.3 parece ser, até o momento, o melhor antígeno de que dispomos como marcador tumoral para o câncer de mama no que diz respeito à avaliação inicial e seguimento das pacientes sob tratamento ou pós-tratamento. Dentre suas desvantagens está o custo elevado, semelhante ao que ocorre com a grande maioria deste tipo marcadores tumorais. Isto o torna impróprio para o rastreamento de carcinoma mamário, mesmo nos países desenvolvidos. Entretanto a busca de meios para a realização do diagnóstico precoce da neoplasia e acompanhamento das recidivas é extremamente importante, sendo, portanto, indispensável o desenvolvimento de um marcador "ideal", que permita o diagnóstico da doença ainda inicial, quando a morbi-mortalidade são pequenas.

## SUMMARY

*The authors propose a review about Tumor Marker CA 15.3 and Breast Cancer. Among different tumor markers that have been used in the Breast Cancer the CA 15.3 has showed the best results.*

*Otherwise, until that moment we can't consider the CA 15.3 as an ideal tumor marker, because it has a low sensibility to diagnosis early disease. New researchs should be done about breast cancer and tumor markers*

**Key Words:** Tumor markers; breast cancer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SAFI F; KOHLER I; ROTTINGER E; SUHE P; BEGER HG. Comparison of CA 15.3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. *Int J Biol Markers*, 1989; 4: 207-14.
- Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde. Registro Nacional de Patologia Tumoral. Diagnóstico de Câncer no Brasil 1981/85.
- BOCCARDO F; BOMBARDIERI E; ZANARDI S; VALENTI G; ZANABONI F; VALTOLINA M; SEREGNI E; CRIPPA F. Preliminary study on serum levels of mucinous like cancer antigen (MCA) in patients with breast disease: comparison with CEA. *Int J Biol markers* 1991; 6: 12-20.
- LOPRINZI CL; TORMEY DC; RASMUSSEN P; FALKSON G; DAVIS TE; FALKSON HC; CHANG AYC. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimes in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 46-56.
- MUGHAL AW; HORTOBAGYI GN; FRITSCHER HA; BUZDAR AU; YAP HY; BLUMENSCHNEIN GR. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement during treatment of metastatic breast cancer. *JAMA* 1983; 249: 1881-1886.
- FRANCINI G; MONTAGNANI M; PETRIOLI R; PAFFETTI P. MARSILI S; LEONE V. Comparison between CEA, TPA, CA 15.3 and Hydroxyproline, alkaline phosphatase, whole body retention of <sup>99m</sup>Tc in the follow-up of bone metastases in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 65-72.
- CAPONIGRO F; IAFFAIOLI RV; PAGLIARULO C; PLACIDE S; FRASCI G; UNGARO B; MATANO E; BIANCO AR. CA 15.3 in human breast cancer. Comparison with tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA). *Int J Biol Markers* 1990; 5: 73-6.
- BHATAVDEKAR JM; TRIVEDI SN; SHAH NG; PATEL DD; KARELIA NH; SHUKLA MK; GHOSH N; VORA HH. Comparison of prolactin, CA 15.3 and TPA in breast carcinoma. *Int J Biol Markers*, 1989; 4: 150-6.
- BIRKMAYER JGD; PALETTA B. New strategies for follow up of breast cancer patients using CEA, TPA, CA 15.3 and CA 50. *Human Tumor Markers* 1987: 621-30.

10. MOLINA R; FILELLA X; MENGUAL P; PRATS M; ZANON G; DANIELS M; BALLESTA AM. MCA in patients with breast cancer: correlation with CEA and CA 15.3 *Int J Biol Markers* 1990; 5: 14-21.
11. SORIANO A; ALLENDE MT; VIZOSO F; GGARCIA JF; VIVANCIO J; RUIBAL A. MCA and CA 15.3 serum levels in non-malignant diseases. Some preliminary results. Letter to the Editor. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 46-47.
12. JENSEN JL; MACLEAN GD; SURESH MR; ALMEIDA A; JETTE D; LLOYD S; BODNAR D; KRANTZ M; LONGENECKER BM. Possible utility of serum determinations of CA 125 and CA 27-29 in breast cancer management. *Int J Biol Markers* 1990; 6: 1-6.
13. OMAR YT; BEHBEHANI AE; AL-NAQEEB N; MOTAWY MM; FOUDEH MO; AWWAD AH; NASRALLA MY; SZYMENDERA. Preoperative and longitudinal serum levels of CA 125 and CA 15.3 in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 81-6.
14. TORRES M; JIMENEZ-HEFFERNAN A; GARCIA A; VALVERDE A; MATEO A. CA 549 and SP2: new tumor markers in breast cancer. Letter to the Editor. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 97-98.
15. DNISTRIAN AM; SCHWATZ MK; GREENBERG EJ; SMITH CA; DORSA R; SCHWARTZ DC. CA 549 as a marker in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 139-43.
16. KUTE TE; ZBIERANSKI N; LONG R; POELING K. Proteases and other prognostic markers in node negative breast cancer; 14<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 1991; Abstract 183.
17. SCARAMUZZI M; AMOROTTI C; DE PALMA M; FALCHI AM; BALDINI E; DE MARIA D; CASOLO P. Clinical evaluation of CA 15.3 in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 22-26.
18. SCARAMUZZI M; AMOROTTI C; DE PALMA M; FALCHI AM; DE MARIA D; CASOLO P. Prognostic significance of CA 15.3 in metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 35-37.
19. RHODE PS; SCHULZ KD; STURM G; FRICK AR; PRINTZ H. CA 15.3 as a tumor marker in breast cancer. *Int J Biol markers* 1987; 2: 135-42.
20. VIZOSO F; ALLENDE MT; FUEYO A; VIGAL G; MORAN MG; RUIBAL A. CA 15.3 behavior in cystic breast disease. Letter to the editor. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 181-182.
21. BYRNE J; HORGAN PC; ENGLAND S; CALLAGHAN J; GIVEN HF. An evaluation of the usefulness of primary tumour expression of MCA and CA 15.3 as prognostic indicators in breast carcinoma. *Eur J of Surg Oncol* 1992; 28 (3): 230-34.
22. HAYES DF; ZURAWSKI VR; KUFE DW. Comparison of circulating CA 15.3 and carcinoembionic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1542-50.
23. COLLAZOS; GENOLLA J; RUIBAL A. CA 15.3 in nonmalignant liver diseases. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 188-92.
24. ZANCO P; ROTA G; SPORTIELLO V; BORSATO N; FERLIN G. Diagnosis of bone and liver metastases in breast cancer comparing tumor markers and imaging techniques. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 103-105.

# FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO DO CORDÃO ESPERMÁTICO

DÉRCIO JOSÉ ZERWES<sup>1</sup>, RAUL JABLONSKI JUNIOR<sup>2</sup>, MARCELO MESQUITA MOREIRA<sup>3</sup>, TOMAZ BARBOSA ISOLAN<sup>4</sup>, JOSÉ DIONÍSIO BECKER<sup>5</sup>, HEITOR ALBERTO JANNKE<sup>6</sup>

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (RS) - UFPEL

## Resumo

*Os autores relatam um caso de fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático em um homem de 65 anos, com história de um nódulo em região inguinal direita indolor e endurecido com 4 meses de evolução, tratado com dois eventos cirúrgicos. O primeiro com ressecção da massa tumoral e 6 meses após com nova exploração cirúrgica por haver recidiva. O tratamento complementar consistiu em orquiectomia direita com hemiescrotectomia direita e esvaziamento inguino-crural direito até o anel inguinal. Foi planejado e executado curso de telecobaltoterapia com 5000 em 5 semanas, ficando o paciente desde a conclusão da radioterapia em 12/10/93 livre de doença.*

**Unitermos:** *Fibrohistiocitoma maligno, cordão espermático, tratamento cirúrgico e radioterápico.*

## INTRODUÇÃO

O fibrohistiocitoma maligno é um sarcoma de partes moles, comumente encontrado no adulto, entretanto de ocorrência rara no cordão espermático (2).

O'Brien e Stout revisaram 1576 casos de histiocitoma e dermatofibrossarcoma e encontraram somente 15 lesões definitivamente malignas (2).

É de consenso na literatura que para os sarcomas paratesticulares deva-se realizar orquiectomia inguinal, com remoção de todas as estruturas adjacentes, sendo a linfadenectomia retroperitoneal discutível, pela literatura apreciada (1,2,3,5,6,9).

Este parece ser o primeiro caso de fibrohistiocitoma maligno de cordão espermático descrito no Brasil. Em vista de sua raridade nesta localização, desde o primeiro relato de Stout e Lattes (1967), foram coletados aproximadamente 20 casos.

## OBSERVAÇÃO

Um paciente com 65 anos de idade, moreno, masculino, comerciante, vem à consulta no Serviço de Radioterapia do CRO (Centro Regional de Oncologia), dia 17.03.89 encaminhado pelo cirurgião.

Referiu que há cerca de 4 meses notou um nódulo na região do hemiescrotó direito, próxima a virilha, com cerca de 1,0 cm de diâmetro.

No dia 08.03.89 foi submetido a exploração cirúrgica da região inguinal direita, sem violação da bolsa escrotal, sendo ressecada porção de tecido de forma quadrangular medindo 1,0x1,0x1,0 cm e segmento de cordão espermático medindo 7,0x1,0x1,0 cm com áreas noduliformes.

O paciente teve boa evolução pós-operatória a não ser deiscência de dois pontos cirúrgicos.

Como antecedentes o paciente referia crises de lombociatalgia há vários anos, sendo fumante por 15 anos, cerca de 20 cigarros por dia.

1- Professor Adjunto do Departamento de Medicina Especializada (Radioterapia) da Faculdade de Medicina da UFPEL, 2- Professor Adjunto do departamento de medicina Especializada (Radioterapia) da Faculdade de Medicina da UFPEL, 3- Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFPEL, 4- Professor Adjunto do Departamento de Medicina Especializada (Urologia) da Faculdade de Medicina da UFPEL, 5- Coordenador do Centro Regional de Oncologia (CRO) Pelotas (RS), 6- Professor Titular da Disciplina de Patologia do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da UFPEL, — Endereço para correspondência: Dr. Dércio José Zerwes: Av. Duque de Caxias, 250, 96.030-000 - PELOTAS (RS)

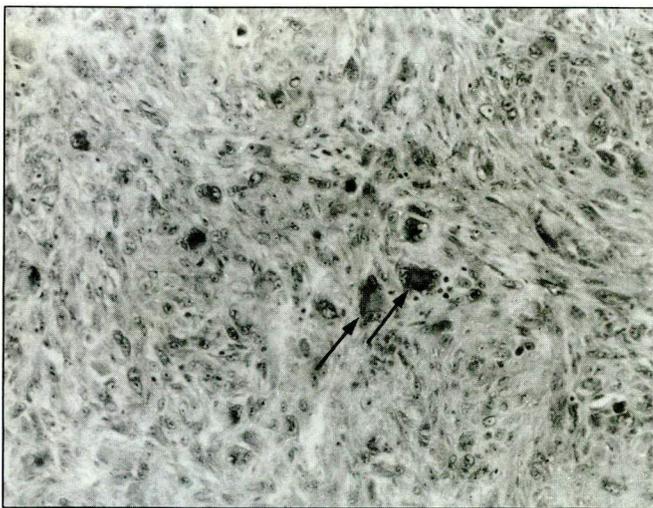
Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, obeso, com mucosas normocoradas, pulmões com creptantes em bases, fígado sem particularidades.

Na região inguinal direita observava-se a presença de cicatriz cirúrgica e área de deiscência de dois pontos cirúrgicos com empastamento pericicatricial.

No cordão espermático em sua porção intraescrotal palpava-se formação nodular medindo cerca de 6,0x3,0 cm de consistência endurecida, não apresentando sinais de linfadenomegalias em regiões inguinais pela palpação. Nada digno de nota foi observado no hemiescroto contralateral.

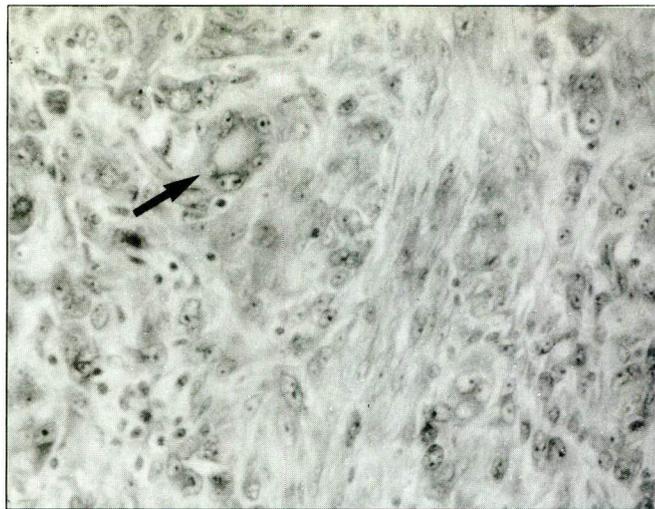
A conduta do serviço de radioterapia do CRO, foi sugerir nova abordagem cirúrgica por haver forte suspeita clínica de recidiva local, realizando-se orquiectomia direita com hemiescrotectomia direita e esvaziamento inguino-crural direito até o anel inguinal, cirurgia esta realizada em 01.09.89.

O diagnóstico do primeiro exame anátomo-patológico foi de provável sarcoma que na parafina classificou-o como fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático (Fig. 1 e 2). O diagnóstico anátomo-patológico da segunda intervenção foi de zonas residuais de fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático bem diferenciado recidivante; fibrose de estruturas de cordão espermático e testículo com zonas de atrofia e fibrose.



**FIGURA 1:** Proliferação neoplásica fibro-histiocitária, com alguns histiócitos atípicos multinucleados (setas). (H.E. 200x)

O paciente retornou ao serviço de radioterapia em 01.09.89, adotando-se como conduta realizar curso de telecobaltoterapia dirigido à região inguinal direita, tendo o paciente recebido 5000 cGy em 5 semanas, sendo 200 a cada sessão.



**FIGURA 2:** Microfotografia exibindo densa proliferação celular, ressaltando-se clássicas células histiocitárias (seta). (H.E. 400x)

A radioterapia foi concluída em 12.10.89 sendo neste serviço realizadas reavaliações em 21.09.91, 29.09.91 e 06.02.92 nas quais não foram evidenciados quaisquer sinais de doença recidivante.

## DISCUSSÃO

O fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático é uma neoplasia que se apresenta como uma massa endurecida, indolor, envolvendo gradualmente região inguinal ou escroto (2,3,6).

O fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático acomete homens entre 32-81 anos de idade numa média de 59 anos (9).

Apresenta-se com evolução rápida, variando de uma semana a 6 anos, com média de 1 a 3 meses (7).

A dor não é um fato comum, sendo relatada em dois casos, num deles de caráter inflamatório e noutro pela extensa invasão local (7,9).

A sobrevida média pós-operatória é de 25 meses (5).

O diagnóstico diferencial deve incluir outras doenças inguinoescrotais, tais como hérnias, hidrocele, espermatocoele, hematocele, orquiepididimites tuberculosas ou luéticas e várias doenças primárias dos testículos ou epidídimo (6,7,9).

A presença de nódulo satélite inclui uma maior chance de recorrência local e metástases, tendo então valor prognóstico (7,9).

Anatomopatologicamente o fibrohistiocitoma maligno tem sido comparado ao sarcoma de células reticulares e também tem sido referido como fibroxantoma maligno e fibroxantossarcoma (1). Admite-se dificuldade na classificação e identificação dessas lesões, porque o padrão histológico pleomórfico se assemelha a outros sarcomas tais como o

rabdomiossarcoma pleomórfico e o lipossarcoma (1).

Vários relatos tem tentado definir parâmetros histológicos prognósticos com diferentes resultados. O'BRIEN e STOUT referem que o tamanho, a agressividade local, a composição celular e o número de mitoses podem criar dificuldades diagnósticas no enquadramento de lesão benigna ou maligna, e que a presença de metástases é definitiva de malignidade.

As metástases do fibrohistiocitoma ocorrem principalmente por via hematogênica (1,2,3).

A maior linha de tratamento para o fibrohistiocitoma maligno de cordão espermático é a orquiectomia radical com ligadura alta de cordão (2,5,6,9). Quando envolve estruturas do testículo e escroto, é prudente a hemiescrotectomia para evitar recorrências que são freqüentes nestes tumores (5). A dissecação dos linfonodos retroperitoneais é de valor questionável na literatura. Entretanto a relativa escassez de casos descritos impede a validade estatística da comparação da linfadenectomia retroperitoneal (1).

SCLAMA (1) acredita que a linfadenectomia retroperitoneal contribui para o aumento da sobrevivência de seus pacientes e propõe que este procedimento seja considerado no início do tratamento do fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático na ausência de metástases hematogênicas (1).

Devido a sua baixa incidência de invasão linfática, torna-se questionável o benefício da linfadenectomia retroperitoneal bilateral precoce para esta neoplasia. Em vários trabalhos relatados previamente a recorrência local oscilou entre 30% e 60% e metástases a distância situaram-se entre 39% e 78% (1,3,7,9).

A efetividade de ambos, quimioterapia e radioterapia no tratamento do fibrohistiocitoma maligno do cordão espermático após a cirurgia é controversos. Entretanto ambos os métodos tem sido aplicados, após recidivas ou metástases (1,2,3,4,5,6,7,9).

A radioterapia tem sido aplicada satisfatoriamente nos sarcomas de cordão espermático, visto que 71% dos pacientes que receberam o tratamento não apresentaram recorrência (6).

## SUMMARY

*The authors report a case of a malignant fibrous histiocytoma of the spermatic cord in a patient aged 65, who had a painless, firm inguinal nodule which had appeared four months before. A resection of the tumoral mass was performed, and six months later another surgical procedure was necessary in order to such for recurrency. It consisted of right orchiectomy with hemiscrotectomy and right inguino-cruural lymph node dissection and complementary superficial and deep cycle of telecobalt therapy with 5000 cGy lasting five weeks, and since the end of this period the patient has been free from disease.*

**Key Words:** Malignant fibrous histiocytoma, Spermatic cord, Surgical and Radiotherapeutic treatment

## AGRADECIMENTOS

*Agradecemos a Armed Institut of Pathology (AFIP), pela confirmação do diagnóstico.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCLAM, A.O; BERGER, B.W.; CHERRY, J.M. and YOUNG J.D.J.E.: Malignant fibrous histiocytoma of the spermatic cord: The role of retroperitoneal Linfadenectomy in Management. J. Urol. 130:577, 1983.
2. DIAS, R.; FERNANDES, M and GAET, H.P.: Malignant fibrous histiocytoma of spermatic cord. Urology, 12:365, 1978.
3. SMAILOWITZ, Z.; KAWETI, J.; SABER, I.; KRUGLIAK, L. and SAKS, M.: Malignant fibrous histiocytoma of spermatic cord. J. Urol. 130:150, 1983.
4. WILLIAMSON, J.C.; JOHNSON, J.D.; LAMM, D.L. and TIO, F.: Malignant fibrous histiocytoma of the spermatic cord. J. Urol. 123:785, 1980.
5. BOTMA, J.P.; DE KOCK, M.L.S. and LAUBSCHER, W.M.: Malignant fibrous histiocytoma of the spermatic cord. A case report. S. Afr. Med. J. 71:326, 1987.
6. NISTAL, M.; REGADERA, J.; JARENO, E. and PANIAGA, R.: Inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the spermatic cord. Urol. Int. 43:188-92, 1988.
7. MAGUIRE, B.B.; LEWIS, S.B. and COOKE, S.L.: Malignant fibrous histiocytoma: Reviw and case report. Aust N.Z.J. Surg. 61 (8): 636-639, 1991.
8. ALGABA, F.; RIOS, I. and CASTRO, C.: Inflammatory malignant fibrous histiocytoma of spermatic cord. with eosinophilia. Histopatologia 14 (3): 319-321, 1989.
9. BRUIN, M.J.; PELGER, C.M.; MEYER WILLEM, S. and GIARD RAYMOND, W.M.: Malignant fibrous histiocytoma of spermatic cord. J. Urol. 142 (1): 131-133, 1989.

## 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:*

*Apt, sala, grupo, etc.:*

*CEP:*

*Cidade:*

*Estado:*

**Desejo receber separata dos artigos assinalados:**

Trabalhos nº.:       06/01    06/02    06/03    06/04    06/05    06/06  
                          06/07    06/08    06/09    06/10    06/11    06/12

## Atualização Científica

06/01 - Cancer Forum, Australian Cancer Society, Vol 18, Nº 2, July 1994, page 71 - 104

### BREAST CANCER CONSENSUS CONFERENCE

*The first Australian Cancer Consensus Conference - CCC94 - was held from 15-17 June 1994 at the Royal Pines Resort on the Gold Coast. It was jointly sponsored by the Clinical Oncological Society of Australia, the Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group, the Medical Oncology Group of Australia and the Royal Australasian College of Physicians, Breast Section.*

*The immediate product of that meeting is the Consensus Report, reproduced on the following pages in this issue. The ultimate result will, I hope, be a better standard of care and a more rapid progress in research to improve the outcome for thousands of Australian women with breast cancer.*

*Such a meeting requires a lot of input from a great many people. I would especially like to thank Mrs Annita Keating, who demonstrated her concern for breast cancer problems in opening the Conference, the expert speakers, the members of the Panel, who worked through the night to prepare a draft report, and the secretarial team who made that possible. Among the many Panel members, I should particularly acknowledge the input of Professor Richard Fox, Vice-President of the Australian Cancer Society and panel Chairman; Professor William C Wood, Chairman of the Department of Surgery at Emory University, Atlanta, Georgia, whose experience in chairing the last United States NIH consensus panel on early breast cancer was invaluable; Dr. Ruth McKenzie, a general practitioner and breast cancer patient, and Ms Carmel Travers, General Manager of News and Current Affairs at Network Ten, who added a community and media perspective to the Panel's deliberations.*

*The consensus meeting had three distinct components. Expert speakers presented state of the art information in their areas of knowledge. A Panel, acting rather like a jury, had the task of assessing the evidence and eventually preparing a statement of what, in its view, had been established, in terms of knowledge and of policy for future action. The third component was the audience, who were able to interact with the process both at the stage of the presentation of data, and in responding to a draft of the consensus document. Over 250 people attended, and the standard of discussion throughout was friendly, informed and constructive.*

*The scope of the subject matter to be tackled by a consensus meeting has to be confined, and for this meeting I chose to focus on early diagnosed breast cancer, excluding problems related to screening on the one hand, and those of the palliation of advanced disease on the other.*

*The speakers and members of the panel were not nominated by, or chosen as representatives of, any organisation. They were therefore free to make presentations and recommendations as they saw fit.*

*This was the first time that a meeting of this type has been held in Australia to consider problems in cancer. The planning of this meeting dates back more than two years. Many other initiatives related to breast cancer have arisen during that time, though none combines the scientific rigour and breadth of professional and community consultation inherent in this consensus process. I am confident that the quality and breadth of the presentations, together with the wisdom of the Panel, have resulted in a worthwhile Consensus.*

*A Coates  
President, Clinical Oncological Society of Australia*

06/02 - Cancer 72:760 - 765, 1993.

### CHRONIC VENOUS ACCESS IN PATIENTS WITH CANCER

*Selective Use of the Saphenous Vein*

*Gerald S. Treiman, M.D., \* and Howard Silberman, M.D.*

*Background. Dependable chronic venous access is an important aspect of supportive care for patients requiring chemotherapy or other long-term therapy because it enables such patients to be treated on an outpatient basis.*

*Methods. The authors studied 56 patients with cancer requiring chronic venous access who had an infusion catheter placed into the inferior vena cava (IVC) through open saphenous venotomy, most commonly because superior vena cava (SVC) occlusion, severe chest wall infection, or chest wall malignancy precluded standard subclavian or jugular cannulation.*

*Results. The 56 catheters were in place for 12-550 days. The overall complication rate was 0.30 complications per 100 catheter-days. Thirty-six patients (64%) had no complications. Among the remaining 20 patients, 8 (14.3%) had a local infection. 2 (3.6%) had systemic bacteremia, and 10 had lower extremity edema, including 9 patients (16.1%) in whom the IVC was thrombosed. Twelve of the 20 complications were treated successfully without catheter removal. Thus, in 86% (48 of 56) of patients, the catheter was effective for as long as infusion therapy was required.*

*Conclusion. Venous cannulation through the saphenous vein is a useful method of achieving and maintaining chronic venous access in patients in whom the subclavian or jugular veins are unavailable.*

06/03 - Seminars in Oncology, Vol 20, No 4 (August), 1993: pp 296-301

### CHEMOTHERAPY OUTCOMES IN ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CARCINOMA

Randal J. Liu

*LUNG CARCINOMA is the major cause of cancer deaths in the United States. Non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) comprises squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and large-cell carcinoma, and accounts for at least 80% of the cases lung cancer. At the time of diagnosis, approximately 70% of the patients have regionally advanced or metastatic disease. This article will review current chemotherapeutic regimens for advanced (stage IV) NSCLC.*

06/04 - Cancer 71: 1780-1790, 1993

### PATHOLOGIC CORRELATES OF PROGNOSIS IN LYMPH NODE-POSITIVE BREAST CARCINOMAS

Frederic Clayton, M.D., and Charlotte Lynn Hopkins

**Background.** Many pathologic features of breast carcinomas have been proposed as prognostic correlates; their interrelationships and their relative value as prognostic indicators were studied.

**Methods.** A series of 399 axillary lymph node-positive infiltrating ductal breast carcinomas was studied histologically and compared with the patient prognosis.

**Results.** Many pathologic findings fit into two groups of closely related features - those related to the extent of local spread and those related to histologic anaplasia and mitotic count. Both groups correlated with the primary tumor size. The best predictors of long-term survival were measures of the extent of axillary metastasis (the numbers of axillary metastases, the size of the largest metastasis, and lymph node capsular invasion, which are components of the pathologic node stage. The mitotic count, tumor grade, primary tumor stage, smooth tumor border, tumor necrosis, and multifocal primary tumors were weaker but significant survival correlates. The mitotic count and Bloom-Richardson grade best predicted the survival time of patients with node-positive disease who died. Four years after diagnosis, less than 25% of the patients who would die of breast carcinoma in the low mitotic count and Bloom-Richardson Grade 1 (well differentiated) groups already had died: more than 75% of those in the high mitotic count and Bloom-Richardson Grade 3 (poorly differentiated) groups already had died. Among patients with small tumors (< 1.8 cm in diameter), those with one micrometastasis (1-2 mm) had a worse prognosis than those with uninvolved lymph nodes of similar size.

**Conclusion.** The extent of axillary metastasis best predicted the long-term prognosis of patients with infiltrating ductal carcinoma and axillary metastases. The mitotic count and tumor grade best predicted the survival time of those who died.

06/05 - Cancer 71: 1791-1796, 1993.

### OVERALL SURVIVAL FROM BREAST CANCER IN KERALA, INDIA, IN RELATION TO MENSTRUAL, REPRODUCTIVE, AND CLINICAL FACTORS.

M. Krishnan Nair, M.D., F.R.C.R., \* R. Sankaranarayanan, M.D., K. Sukumaran Nair, N. Sreedevi Amma, M.D., Cherian Varghese, M.D., G. Padmakumari, M.Sc., and Thomas Cherian, M.S., M.Ch.

**Background.** Breast cancer accounts for one-fourth of cancer cases seen in female patients in Kerala, India. Results of a retrospective analysis of breast cancer in Kerala are presented in this article.

**Methods.** Case records of 449 patients with breast carcinoma treated during 1983-1984 were reviewed. Survival analysis was done by the Kaplan-Meier product limit method. The survival curves were compared by the log-rank test. A forward stepwise procedure with the Cox proportional hazards regression analysis was performed to identify factors influencing survival.

**Results.** The overall 5-year survival rate was 40%. The 5-year survival rates were 85% for patients with T1, 63% for T2, 32% for T3, and 21% for T4 lesions. Those with No disease had a 68% 5-year survival rate. The survival rates were 90% for patients with Stage I, 65% for Stage II, 33% for Stage III, and 6% for Stage IV disease. On multivariate analysis, the following factors were found to significantly influence survival: response to treatment ( $p < 0.001$ ), stage ( $p < 0.01$ ), and regional nodal involvement ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Two-thirds of patients with advanced stage disease on presentation seem to account for the poor overall survival. Early detection of breast cancer by breast self-examination and physician breast examination should be encouraged in developing countries to improve treatment results in breast cancer.

06/06 - Cancer 71: 1964-1971, 1993.

### A PILOT STUDY OF HEPATIC ARTERY FLOXURIDINE COMBINED WITH SYSTEMIC 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN

#### *A Potential Adjuvant Program after Resection of Colorectal Hepatic Metastases*

Nancy Kemeny, M.D., John A. Conti, M.D., Elin Sigurdson, M.D., Alfred Cohen, M.D.; Karen Seiter, M.D.; Robert Lincer, M.D., Donna Niedzwiecki, Ph.D., José Botet, M.D. Douglas Chapman, M.S. Patrícia Costa, R.N., and Andrew Budd, B.S.

**Background.** Most patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver have relapses after surgical resection of hepatic metastases with failures divided equally between hepatic and extrahepatic sites. A pilot study was begun using a regimen combining intrahepatic floxuridine (FUDR) and systemic 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) to determine its safety and efficacy.

**Methods.** Because this was a pilot study, 21 patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma were treated to assess the regimen's toxicity. Eight patients had liver metastases that were resected completely; then they received treatment. FUDR was given by hepatic arterial pump through a 14 day continuous infusion at 0.25 mg/kg/day. Systemic therapy consisted of LV 200 mg/m<sup>2</sup> and 5-FU 280 mg/m<sup>2</sup> using a bolus dose of 5-FU for 5 days with escalation of the 5-FU dose in separate patient cohorts. The maximally tolerated 5-FU dose was 325 mg/m<sup>2</sup>.

**Results.** The median survival in the 21 unresectable patient was 16 months with a partial response rate of 56% (10 of 18 evaluable patients: 95% confidence interval. 38-79%). The major systemic toxicity was diarrhea. Grade 3 or 4, in 54% of patients being treated in the 4-week regimen and 19%, in the 5-week regimen. The level of hepatic toxicity was similar to that in previous studies using intrahepatic chemotherapy alone, i.e., 48% of patients had a 200% increase in alkaline phosphatase levels and 10% had bilirubin elevations of more than 3.0 mg/dl (one patient had documented biliary sclerosis). All eight patients treated with adjuvant therapy were alive with out disease after a median follow-up of 23 months.

**Conclusions.** Systemic 5-FU and LV can be combined safely with intraarterial FUDR without loss of efficacy or increased biliary toxicity. Eight patients treated with this regimen adjuvant therapy after liver metastasis resection were alive and disease-free after a median follow-up of 23 months.

06/07 - Cancer 71: 1948 - 1953, 1993.

### LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA OF GASTRIC CARDIA

Liang-Shun Wang, M.D., Chew-Wun WU, M.D., May-Jye Hsieh, M.D., Huei-Jyh Fahn, M.D., Min-Hsiung Huang, M.D.; and Kway-Yu Chien, M.D.

**Background and Methods.** Prospectively a consecutive series of 42 patients undergoing extended radical total gastrectomies (R 3/4 lymph node dissection) for adenocarcinoma of the gastric cardia from January 1988 to June 1991 were studied. The aims of this study were to evaluate the status of lymph node metastasis and the relationship between the frequency of nodal involvement and the extent of the primary tumor invasion. The Japanese criteria was used for postoperative staging.

**Results.** The incidences of operative morbidity and mortality in the series were 40.5% and 9.5% respectively. Twenty-two (52%) of the patients had lymph node metastasis. For those patients, the most common sites of nodal involvement were the lesser curvature (72.7%), pericardiac (68.2%), left gastric artery (45,5%), left greater curvature (31,8%), splenic artery (31.8%), and the hilum (22.7%), inferior paraesophageal (18,2%), and diaphragmatic (18.2%) regions. Only one skip lymph node metastasis was discovered. In addition, no lymph node metastasis was found in the following areas: hepatoduodenal ligaments, mesenteric root, right paradrenal, and subcardinal lymph nodes.

**Conclusions.** The study's results demonstrate that there seemed to a correlation among the status of lymph node metastasis, tumor size, and the depth of tumor invasion. However, the depth of tumor invasion appears to be a more important factor than tumor size in influencing the status of lymph node metastasis. The local recurrence rate was 24%. Consequently, the authors recommend that for the tumor with mucosal invasion only, a relatively conservative lymphadenectomy may be sufficient, but for tumor that invade beyond the mucosal region, radical lymphadenectomy may be helpful in preventing local recurrence.

06/08 - Int. J. Radiation. Biol. Phys. Vol. 28, Nº 4, pp 905-912, 1994.

### ALTERED MOTILITY CAUSES THE EARLY GASTROINTESTINAL TOXICITY OF IRRADIATION

Beth A. Erickson, M.D., Mary F. Otterson, M.D., M.S., John E. Moulder, Ph.D. and Sushil K. Sarna, Ph.D.

*Departments of Radiation Oncology and Surgery and the Digestive Discase Research Center.  
Medical College of Wisconsin. Milwaukee. W1*

**Purpose:** Total abdominal radiation produces symptoms of nausea, vomiting abdominal cramping and diarrhea. Each of these symptoms is associated with disordered intestinal motility. This article reviews studies of large and small intestinal contractile activity following radiation exposure.

**Methods and Materials:** Studies of motility utilize strain gauge transducers surgically implanted on the seromuscular layer of the small intestine. All studies were performed in mixed breed dogs to record the occurrence of normal contractions, giant migrating contractions (GMCs) and retrograde giant contraction (RGCs) before, during and after irradiation (22.5 Gy in 9 fractions at 3 fractions/week). Giant migrating contractions and retrograde giant contractions are infrequent in the healthy state. However, in diseased states. GMCs are associated with abdominal cramps and diarrhea, and RGCs precede vomiting.

**Results:** In fasted animals, fractionated abdominal irradiation dramatically increased the frequency of GMCs, with the incidence peaking after the second dose. The increased frequency of GMCs occurred as early as a few hours after the first radiation fraction, and returned to normal within days of cessations of radiation. RGCs were also significantly increased after abdominal irradiation. The frequency of RGCs was greatest on the first and sixth dose of radiation. Clinically, the dogs develop nausea, vomiting and diarrhea as early as the first day of irradiation. In dogs studies in the fed state, decreased amplitude, duration, and frequency of postprandial contraction occurred. These changes may slow intestinal transit during irradiation. Radiation also produced a striking increase in the frequency of colonic GMCs; these changes in colonic motor activity were associated with diarrhea as early as the second irradiation.

**Conclusion:** Changes in GI motility during fractionated irradiation precede the appearance of histopathological lesions in the GI tract. Thus, the symptoms of nausea, vomiting, and diarrhea experienced during radiotherapy (particularly those within the first week) are directly related to changes in bowel motility. It is hoped that further understanding of the etiology of these distressing symptoms will help to guide their treatment.

06/09 - Journal of Clinical Oncology, Vol 12, Nº 5 (May), 1994: pp 981-985.

### SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY LUNG CANCER IN PATIENTS LESS THAN 40 YEARS OF AGE

By Takatsugu Shimono, Takashi Hayashi, Makoto Kimura, Isao Yada, Shoji Namikawa, Hiroshi Yuasa, and Minoru Kusagawa

**Purpose and Methods:** The major purpose of this study was to determine whether the survival rate in young lung cancer patients after surgical treatment differs from that in older patients. An analysis was performed for all patients with bronchogenic carcinoma who underwent surgery at Mie University Hospital from 1965 to 1990.

**Results:** Of 803 patients, 24 (2.99%) were 33 to 39 years old. At the time of surgery, the disease was diagnosed as stage I in seven patients (29%), stage II in four (17%), stage IIIa in seven (29%), stage IIIb in two (8%), and stage IV in four (17%), while 46.3% of the patients older than 40 years of age had either stage IIIa, IIIb, or IV disease. All of the 24 patients less than 40 years of age underwent thoracotomy: curative resection in 14 cases, palliative resection in six, and probe-thoracotomy in four. The 5-year survival rate for all stages of disease was 31.4% in these 24 patients, and 41.9% in 603 patients greater than 40 years of age. The 5-year survival rate for stages I disease was 35.7% in the seven younger patients and 78.0% in the 207 older patients; for stage II, it was 25.5% in the four younger patients and 40.6% in the 98 older patients; for stage III, it was 33.3% in the nine younger patients and 15.6% in the 250 older patients; and for stage IV, it was 25% in the four younger patients and 6.6% in the 48 older patients. There were no significant differences in survival rate between the two age groups for all patients or for those with each stage of disease.

**Conclusion:** Although younger patients tended to have more advanced disease, long-term survival in these patients did not differ from that of older patients.

06/10 - Journal of Clinical Oncology, Vol 12, Nº 5 (May), 1994: pp 1005-1011

### SEQUENTIAL PROPHYLACTIC ORAL AND EMPIRIC ONCE-DAILY PARENTERAL ANTIBIOTICS FOR NEUTROPENIA AND FEVER AFTER HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS BONE MARROW SUPPORT

By Colleen Gilbert, Barry Meisenberg, James Vredenburgh, Maureen Ross, Atif Hussein, John Perfect, and William P. Peters.

**Purpose:** We studied the effectiveness of prophylactic oral ciprofloxacin and rifampin on fever prevention in patients undergoing autologous bone marrow transplantation (ABMT) for breast cancer. Furthermore, we evaluated the toxicity and efficacy of empiric once-daily vancomycin and tobramycin for febrile neutropenia.

**Patients and Methods:** Ninety-nine assessable women received prophylactic ciprofloxacin and rifampin after high-dose chemotherapy (HDC) for advanced or high-risk primary breast cancer supported with either bone marrow and peripheral-blood progenitor cells (PBPCs) or bone marrow purged with chemotherapy and monoclonal antibodies. Neutropenic fever was treated with empiric once-daily vancomycin and tobramycin. Patients were compared with historic controls treated with the identical HDC and bone marrow support regimen.

**Results:** In patients treated with bone marrow and PBPCs, the incidence of fever during neutropenia was reduced by ciprofloxacin and rifampin from 98% to 57%. Document infections were reduced from 42% to 13% ( $p < .01$ ) and bacteremia from 18% to 0% ( $p < .001$ ). In purged bone marrow recipients, the overall infection rate decreased from 74% to 17% ( $p < .001$ ), and bacteremia from 29% to 7% ( $p = .02$ ). No patient developed breakthrough bacteremia or sepsis syndrome while on study. Serum creatinine level greater than 1.8 g/dl was noted in 7% of controls and 10% of study patients. In creased ototoxicity was not encountered with the higher peak concentrations of vancomycin and tobramycin.

**Conclusion:** The therapeutic strategy of ciprofloxacin and rifampin followed by once-daily vancomycin and tobramycin markedly reduced the incidence of infection and virtually eliminated bacteremia in both purged and nonpurged bone marrow recipients. Once-daily vancomycin and tobramycin was safe and effective and, because of the ease of use, facilitates outpatient management of ABMT patients.

06/11 - Seminars in Radiation Oncology Vol 3, Nº 3 (July), 1993: pp 154-168.

### CURRENT STATUS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN THE RADIOTHERAPEUTIC MANAGEMENT OF PROSTATIC CANCER

Kenneth J. Russel and Michel A. Boileau

The current data involving the use of prostate-specific antigen (PSA) in the radiotherapeutic management of localized prostatic cancer is reviewed. Controversies and ongoing debate notwithstanding, a number of general conclusions have been made. (1) PSA as a screening test has increased prostate cancer detection rates and is recommended as part of routine screening to supplement digital rectal examination. (2) Preradiotherapy PSA levels are correlated with tumor stage but also provide prognostic information that is independent of tumor stage and histological grade. (3) Following the completion of radiotherapy, PSA levels must decline to normal values to assure a successful treatment outcome. Disagreement persists as to what constitutes a normal PSA value after radiotherapy, and in what time frame after treatment such a level must be achieved. (4) Different proposed models of PSA decline after radiotherapy are discussed, but it remains premature to assess their relative success as predictors of subsequent clinical events. (5) Postradiotherapy prostate biopsy results (negative versus positive) correlate reasonably well with post-treatment PSA status (normal versus elevated). (6) The management of patients with a rising PSA following radiotherapy must be individualized, with early hormonal intervention being an attractive, although unproven, therapeutic option for selected patients. (7) PSA data confirm the value of adjuvant radiotherapy for positive surgical margins and strengthens the indications for its use. (8) Preliminary data regarding PSA levels following transperineal interstitial brachytherapy implantation of the prostate appear favorable.

06/12 - Int. J. Radiation Oncology Phys Vol 28, N° 4, pp 991 - 999, 1994.

### **CARCINOMA OF THE NASOPHARYNX IN YOUNG PATIENTS**

Wm. Dean Martin, M.D. And Kamila J. Shan, M.D.

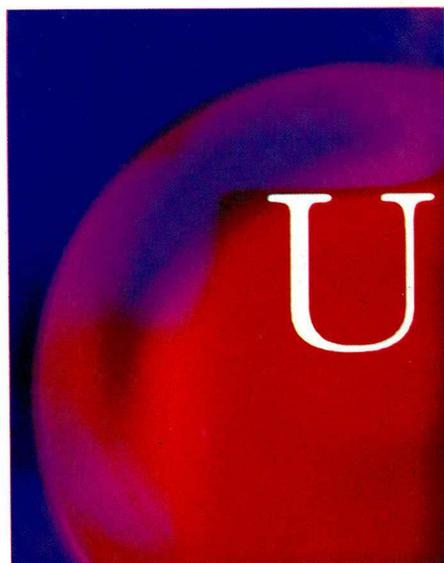
Georgia Radiation Therapy Center. The Medical College of Georgia Hospital and Clinics, Augusta, GA 30912

**Purpose:** To provide an analysis of eighteen cases of adolescent nasopharyngeal carcinoma treated between 1971 and 1989.

**Methods and Materials:** Between 1971 and 1989, 48 cases of nasopharyngeal carcinoma were evaluated at the Medical College of Georgia Hospital and Clinics. Eighteen patients between the ages of 9 and 29 years were treated at the Georgia Radiation Therapy Center. All patients for treatment with (AJCC) Stage IV disease. Fifteen patients with lymphoepithelioma and three with squamous cell carcinoma histologies received definitive radiation therapy to a median dose of 64.8 Gy. Males outnumbered females by more than 2:1 and the majority of patients (67%) were black. Nine patients received multiagent adjuvant chemotherapy.

**Results:** Thirteen patients are alive from 7 to 166 months (median 32 months) including three with disease at 17, 24, and 132 months. Overall and disease-free survival at 5 and 10 years were 63% and 54%, respectively. Five patients died from disease; four patients had pulmonary metastases while one had CNS metastasis. Eighty percent of relapses occurred within the first 2 years following treatment. Acute and chronic toxicities were limited, consisting primarily of mucositis and xerostomia. Radiation doses of 65 Gy or more ( $p=0.049$ ) and age greater than 20 years ( $p=0.005$ ) were positive prognosticators for survival. Adjuvant chemotherapy, race, and sex were not found to be of prognostic value. Disparities in the distribution of patients with lymphoepithelioma and squamous cell histologies and the presentation of advanced regional disease precluded analysis for prognostic significance of histology and nodal status in this series.

**Conclusion:** The results of the present series compare favorably with those published from the institutions. High doses of radiation and a high systemic failure rate continue to be the fundamental obstacles to effective management and enhanced survival for patients with nasopharyngeal carcinoma.



## Uma nova antraciclina no tratamento das leucemias agudas

Após uma década de pesquisas,  
está sendo lançado **Zavedos**<sup>®</sup>

(Idarubicina), uma nova e mais potente antraciclina com elevada atividade antileucêmica. Farmacologicamente **Zavedos**<sup>®</sup> caracteriza-se por sua maior potência quando comparado às alternativas existentes, pela presença de metabólito ativo com atividade similar ao composto de origem e menor cardiotoxicidade comparativamente à doxorubicina em ratos e coelhos considerando-se doses equivalentes.

Esta superioridade farmacológica foi confirmada através de uma série de ensaios clínicos randomizados onde os pacientes que utilizam **Zavedos**<sup>®</sup> apresentaram: maior tempo de sobrevivência, maiores índices de remissão completas, maior duração de remissão em comparação aos pacientes que utilizaram daunorubicina. O aumento da eficácia com um aceitável perfil de segurança faz com que **Zavedos**<sup>®</sup> apresente um índice terapêutico superior durante a indução quando comparado à daunorubicina. **Zavedos**<sup>®</sup> representa um significativo avanço no tratamento das leucemias agudas principalmente quando convenientemente combinado com técnicas, como: transplante de medula ou modificadores de resposta biológica.

  
Pharmacia

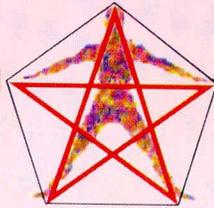
# ZAVEDOS<sup>®</sup>

CLORIDRATO DE IDARUBICINA

## O antileucêmico dos anos 90

- Maior sobrevida
- Maior número de remissões completas
- Maior captação intra-celular
- Maior potência antiblástica
- Menor cardiotoxicidade

# FARMORUBICINA ALTAS DOSES



Existe uma clara relação dose-resposta para Farmorubicina Altas Doses, em câncer de mama e pulmão

A quimioterapia intensiva com Farmorubicina Altas Doses demonstrou ser altamente eficaz no tratamento primário de câncer de pulmão, tanto de pequenas células, como de não pequenas células.

A quimioterapia intensiva com Farmorubicina Altas Doses no tratamento primário do câncer de mama avançado, proporcionou um incremento da taxa de resposta quase o dobro das doses convencionais

Farmorubicina Altas Doses no tratamento do câncer de mama avançado, apresentou um aumento de duração de resposta.

As reações adversas associadas com esquemas de Farmorubicina Altas Doses são controláveis e não requerem geralmente suporte hematopoiético



Pharmacia

**BIBLIOGRAFIA** 1. Marschner N, Nagel GA, Beyer J-H, Adler M, Ammon A. High-dose epirubicin in combination with cyclophosphamide (HD-EC) in advanced breast cancer: Final results of a dose finding study and phase II trial. *Onkologie* 14,4: 272-278, 1990. 2. Ries F, Focan C, Closos MT, Andrien JM, Dicato M, Labelle JP. Dose intensity for epirubicin is highly correlated to tumor response in advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 62(Suppl. 12): 30, 1990. 3. Focan C, Closos MT, Andrien JM, Dicato M, Driesschaert P, Focan-Henrard D, Lemaire M, Lobelle JP, Longrée L, Ries F. Dose response relationship of an epirubicin based first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J of Clinical Oncology*, in press. 4. Blackstein M, Eisenhauer EA, Wierzbicki R, Yoshida S. Epirubicin in extensive small-cell lung cancer: A phase II study in previously untreated patients: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 8(3): 385-389, 1990. 5. Banham SW, Henderson AF, Bicknell S, Hughes J, Milroy R, Monie RD. High-dose epirubicin chemotherapy in untreated poorer prognosis small cell lung cancer. *Respiratory Medicine*, 84: 241-244, 1990. 6. Wils J, Utama I, Sala L, Smeets J, Riva A. Phase II study of high-dose epirubicin in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 26(11/12): 1140-1141, 1990. 7. Smit F, Berendsen HH, Pires DA, Smeets J, Riva A, Postmus PE. A phase II study of high dose epirubicin in resectable non small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 65(3): 405-408, 1992. 8. Martoni A, Melotti B, Guaraldi M, Pannuti F. Activity of high-dose epirubicin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 27(10): 1231-1234, 1991. 9. Fountzilas G, Skarlos D, Pavlidis NA, Makrantonakis P, Tsavaris N, Kalogera-Fountzila A, Giannakakis T, Beer M, Kosmidis P. High-dose epirubicin as a single agent in the treatment of patients with advanced breast cancer. *Tumori*, 77: 232-236, 1991. 10. Praga C, Trave F, Petroccione A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimo WS et al: Clinical measurement in drug evaluation. Wolfe Publishing Ltd, London, 131-142, 1991. 11. De Marinis F, Nosedà MA, Migliorino MR, Pallotta G. Epirubicina ad alte dosi, cisplatino e vindesina nella terapia del non-small cell lung cancer (NSCLC) non resecabile: Un lavoro di fase II. *Tumori*, 77(Suppl. 3): 84, 1991. 12. Casadio M, Guaraldi M, Mantoni A, Blotta AB, Busutti L, Pannuti F. Epirubicina ad alte dose (H.D. EPI) + cisplatino (CP) nel carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC): risultati preliminari di uno studio fase II. *Tumori*, 77(3 Suppl.): 83, 1991. 13. Beretta G, Villa E, Tancini G, Frontini L, Arnoldi E, Martingoni G, Scansi F, Merzagalli M, Bollina R, and Members of the Goal-Group of Oncomedical Associates in Lombardy. Clinical evaluation of an intensive polychemotherapy FEC 1+ 8 for advance/metastatic breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 11: 79, 1992. 14. Bezwodna WR, Seymour L, Ariad S, Vorobiof D. High-dose 4' epirubicin as primary treatment for advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 10: 49, 1991. 15. Sledge GW, Roth BJ, Munshi N, Baughman C, Einhorn LH, Reynolds R. High-dose epirubicin (EPI) as initial therapy for advanced breast cancer. Proceedings of ASCO, 11, March, 1992. 16. Neri B, Pacini P, Cappellini M, Algeri R, Rinaldini M, Tucci E, Rivas A. Conventional vs high-dose epirubicin (E-DX) as single agent in advanced breast cancer (ABC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 10: 64, 1991. 17. Habeshaw T, Paulo J, Jones R, Stallard S, Steward M, Kaye SB, Soukop M, Symonds RP, Reed NS, Rankin EM. Epirubicin at two dose levels with prednisolone as treatment for advanced breast cancer: The results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 9(2): 295-304, 1991. 18. Tomiak E, Piccart MJ, Kerger J, Tueni E, Awada A, Nogaret JM, Bartholomeus S, Matthei W. Highdose 4-epirubicin (E) and cyclophosphamide (C) as neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer (LABC). 3rd Intern Cong on Neo-Adjuv Chem, Paris, 1991. 19. Eckhardt S. Randomized phase II trial of high-dose 4'-epidoxorubicin + cyclophosphamide versus high-dose 4'-epi-doxorubicin + cisplatin in previously untreated patients with extensive small cell lung cancer. *Oncology*, 49: 4, 1992.

**Em breve a primeira  
Antraciclina por via oral**

**ZAVEDOS<sup>®</sup>**

CLORIDRATO DE IDARUBICINA

  
**Pharmacia**  
Farmitalia

R. Conde de Irajá, 260/3º Andar - Botafogo  
Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22271-020