

Revista Brasileira de Cancerologia

ISSN 0034-7116

VOL. 41

Nº 2 *Ex 3*

ABR/MAI/JUN

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)



AVEDOS[®] Oral

IDARUBICINA CÁPSULAS

**A primeira
antraciclina
ativa
por via oral**



Pharmacia

Revista Brasileira de Cancerologia

Filiada a
Associação Brasileira
de Editores Científicos



Revista Brasileira de Cancerologia

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

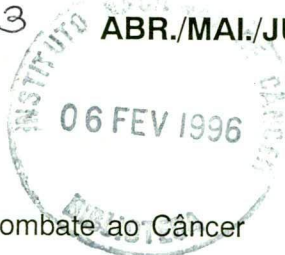
VOL. 41

Nº 2

Ex. 3

ABR./MAI./JUN.

Sumário



- 55 Editorial
27 de novembro – Dia Nacional de Combate ao Câncer
- 57 Editorial
Mais um Avanço da Cancerologia
- 59 Adenocarcinoma primário e precoce do esôfago superior
Alberto Julius Alves Wainstein, Giovana Moutinho Vilela, Andy Petroianu
- 63 Câncer na América Latina – Perspectivas sombrias
Carlos Marigo
- 75 Casos examinados por el Programa de Detección Precoz del
Cáncer Bucal. Cuba 1986–1990.
Armando Rodríguez Salvá, Leticia Fernández Garrote, Magali Carabaloso Hernández
- 81 Metástase, uma visão atualizada
Fernando A. B. Pitrez, Hélio F. Lemchem, Rogério Grossmann, José Pio Furtado, Richard Borba Magalhães, Reginaldo Castilho
- 89 Metástases ósseas: opções de tratamento sistêmico
Solange Moraes Sanches
- 93 Revisão e atualização sobre carcinogênese química cutânea
Maria Angélica Guzmán-Silva
- 109 Efeito da quimioterapia com cisplatina
(Cis-diaminodicloroplatina-II) na cicatrização de anastomoses
do intestino delgado em ratos. Aspectos histológicos¹
*Paulo Cesar Alves Carneiro, TCBC-RJ, Tereza Cristina
Ferreira Gutman, Onofre Ferreira de Castro, TCBC-RJ.*
- 121 Exames de diagnóstico do câncer da mama: análise dos
periódicos nacionais
Maria de Lourdes da Silva M. Ferreira, Marli Vilella Mamede
- 127 Atualização Científica
- 137 Informe

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

mídia
artes gráficas ltda.

Rua Sargento Silva Nunes, 113 - Bonsucesso
CEP 21040-230 - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: 290-5345 - Tel./Fax: 290-5391

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 aceite para publicação. Os direitos de cópia (copyright) incluem os direitos exclusivos, para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer outra forma, sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (copyright).

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia
©1987 Instituto Nacional de Câncer

Editorial

27 de novembro – Dia Nacional de Combate ao Câncer

O *Dia Nacional de Combate ao Câncer* foi instituído pelo Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 707, de 07 de dezembro de 1988, com o objetivo de evocar a importância histórica das entidades de combate ao câncer, de consagrar os serviços que elas têm prestado ao Brasil e de proporcionar a mobilização popular para os aspectos educativos e sociais do combate ao câncer.

Desde 1991, ele vem sendo comemorado nacionalmente, sob a coordenação geral do Instituto Nacional de Câncer, e um tipo de câncer é escolhido para ser destacado no ano. *Câncer, Câncer de Boca, Câncer de Mama e Câncer do Colo Uterino* já foram os temas enfocados. Em 1995, o destaque será dado ao câncer de próstata, tendo-se como lema *Câncer de Próstata – Se toque aos 50* e como parceiros de coordenação, a Sociedade Brasileira de Urologia e o Instituto Nacional de Câncer.

O câncer de próstata no Brasil representa um sério problema de saúde pública, em vista das suas altas taxas de incidência e mortalidade.

Considerando-se os dados de incidência nas capitais brasileiras que dispõem de registros de câncer de base populacional, observa-se que o câncer de próstata ocupa sempre uma das três primeiras posições entre os cinco tumores mais freqüentes no sexo masculino (de estômago, pulmão, próstata, cólon/reto, esôfago e laringe), variáveis conforme a capital considerada. Já em termos da mortalidade por câncer, o de próstata tem correspondido ao terceiro lugar, seguindo-se aos de estômago e pulmão, nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, e ao quarto lugar na Região Sul, onde cede lugar para o câncer de esôfago.

Enquanto a incidência se relaciona com características demográficas, a mortalidade alta relaciona-se com o retardo do diagnóstico, que favorece o curso de um tumor cuja capacidade biológica de invasão local e de disseminação para outros órgãos é potencialmente elevada, e que é incurável quando tratado em fase metastática. Analisando-se os dados de registros de câncer de hospitais brasileiros, ressalta-se a proporção de estádios avançados de doença (III e IV), que devem ser em muito maior número, se se considerarem os percentuais dos prontuários sem informação e os de casos não estadiáveis.

Por sua vez, o retardo do diagnóstico prende-se a diversos fatores: a desinformação da população leiga, que mantém crenças ultrapassadas e negativas sobre o câncer e seu prognóstico; a falta de alerta dos profissionais da saúde para o diagnóstico precoce dos casos; o preconceito, da parte da população leiga e também de profissionais da saúde, contra o câncer e o toque retal; a inexistência de um exame específico e sensível que possa detectar tumor em fase microscópica; a ausência de recomendações governamentais de ações de controle; e a falta de rotinas abrangentes programadas nos serviços de saúde, públicos e privados, que favoreçam a detecção do câncer, inclusive o de próstata.

Os dados do Registro Nacional de Patologia Tumoral, referentes ao período de 1976 a 1990, demonstram que os percentuais de diagnósticos do câncer de

próstata não se têm alterado através dos anos, mantendo-se em terceiro lugar (seguindo-se aos de pele e estômago), o que pode significar um quadro de inércia do setor da saúde, no Brasil, que não tem conseguido alterar o quadro epidemiológico dos cânceres que afligem os brasileiros.

Urge, assim, que todos os envolvidos com a saúde e a educação, no Brasil, unam-se num esforço contínuo e deliberado para que se busque alterar o perfil de morbidade e mortalidade e melhorar a qualidade do diagnóstico do câncer de próstata no Brasil, não se esquecendo de que o acesso ao tratamento adequado dos casos diagnosticados esteja garantido, sem o que o esforço perderá a razão de ser.

O Instituto Nacional de Câncer e a Sociedade Brasileira de Urologia consideram que o *27 de Novembro – Dia Nacional de Combate ao Câncer* é uma oportunidade ímpar para dar-se início ao planejamento e desenvolvimento de ações articuladas, por parte dos secretários municipais e estaduais de saúde, e à conscientização de todos, população e profissionais da saúde, para o que podem fazer, individual e coletivamente, para o controle do câncer de próstata no Brasil.

Dr. Marcos F. Moraes

Diretor do Instituto Nacional de Câncer

Dr. Benedito Barreto de Oliveira

Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia

Editorial

Mais um Avanço da Cancerologia

Como parte integrante de um programa de expansão da prevenção e controle do câncer, cujo objetivo principal é o de reduzir a morbi-mortalidade por esta doença, a educação em Enfermagem, ao nível da graduação, deve participar com uma melhor formação dos enfermeiros, tendo em vista que grande parte destes desconhece que a maioria dos tumores malignos que incidem na população pode ser previsível, prevenida ou potencialmente curável. Assim, por despreparo técnico-científico, o enfermeiro deixa de assumir o importante papel que lhe cabe nos programas de controle do câncer. Em 1988, a Comissão Nacional Para o Ensino da Oncologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem, constituída pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer, elaborou e divulgou uma proposta de ensino. A partir de 1990, o Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer, associou-se ao Departamento de Enfermagem da Escola Paulista de Medicina, dando-se início à implantação de ações mais efetivas na área da educação em Cancerologia para enfermeiros. Em 1990, foram realizados cursos especiais, um nacional e um internacional, para os professores de Enfermagem. Em 1992, buscou-se levantar a situação atual do ensino da Oncologia nos cursos de graduação em Enfermagem, por meio do envio de questionários às 96 escolas existentes naquela época. A maioria informou que ministra conteúdos relativos à Oncologia, porém de forma estanque ou isolada, existindo também grande disparidade entre o número de horas destinadas ao ensino. Também em 1992, realizou-se o Seminário Nacional Sobre o Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem, visando a discutir e elaborar uma proposta de ensino, do qual participaram enfermeiros de várias regiões do Brasil e cujo lançamento se deu por ocasião do segundo seminário sobre o tema que aconteceu em São Paulo, em junho p.p. O livro foi desenvolvido para o professor de Enfermagem, com o objetivo de que ele possa contar com um material didático que o auxilie a levar adiante a sua missão de ensinar, buscando abranger os múltiplos e complexos aspectos da Cancerologia e, como já citado, é um produto de autoria coletiva e sua elaboração foi possível graças ao trabalho conjunto do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (ex-Escola Paulista de Medicina) e da Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer – Pro-Onco, do Instituto Nacional de Câncer, como parte do *Projeto de Implantação do Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem*.

Espera-se que este seja mais um passo para que seja alcançado o principal objetivo do projeto, que é o de proporcionar bases educacionais para o planejamento e implantação de programas de prevenção e controle do câncer.

Mariângela Freitas Lavor
Coordenadora do Projeto de Implantação do
Ensino da Cancerologia nos Cursos de
Graduação em Enfermagem – Pro-Onco/INCa

27 de Novembro
Dia Nacional
de Combate ao Câncer
1995
Câncer de Próstata



Se toque aos 50!

Ministério da Saúde
Instituto Nacional do Câncer
Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer - Pro-Onco
Sociedade Brasileira de Urologia

Adenocarcinoma primário e precoce do esôfago superior

Alberto Julius Alves Wainstein¹, Giovana Moutinho Vilela², Andy Petroianu³

Resumo

Apesar de o adenocarcinoma primário do esôfago ser uma afecção rara, sua incidência vem aumentando nos últimos anos. As hipóteses mais aceitas para explicar a etiopatogenia dessa doença são metaplasia glandular, persistência de mucosa embrionária, mucosa gástrica ectópica e degeneração de glândulas submucosas do esôfago. Sua única possibilidade de cura é através de um diagnóstico precoce, seguido de ressecção dentro dos princípios oncológicos. Apresentamos um caso onde foi feito o diagnóstico precoce. A lesão era originária de degeneração maligna de glândulas esofágicas remanescentes e o seu tratamento cirúrgico foi curativo.

Unitermos: Adenocarcinoma de esôfago; tratamento cirúrgico; diagnóstico precoce.

O adenocarcinoma primário do esôfago superior é muito raro. Entretanto, nos últimos anos, tem-se observado um aumento dos relatos dessa afecção principalmente na população masculina branca^(1,2,3,4). Sua incidência cresceu de 2,4% dos cânceres esofágicos até 1966, para 27% em 1984^(1,4).

Os critérios para definir-se o adenocarcinoma primário do esôfago são o confinamento da lesão do esôfago, presença de epitélio colunar ou escamoso ao redor da lesão e ausência de adenocarcinoma no estômago ou em outra parte do trato digestivo⁽⁵⁾. De acordo com o local, o adenocarcinoma primário do esôfago é encontrado na junção esofagogástrica em 53% dos casos, no terço inferior, em 38%, e no terço superior, em apenas 1,9%.

As hipóteses mais aceitas para explicar essa neoplasia são metaplasia glandular devido ao refluxo ácido, persistência de mucosa embrionária e/ou mucosa gástrica ectópica. Outras possibilidades são degeneração de glândulas submucosas do esôfago ou a invasão por adenocarcinomas primários da árvore respiratória.

Os poucos relatos dessa doença refletem a falta de metodologia para seu diagnóstico, e justificam a apresentação deste caso.

Relato do caso

A.R.L., feoderma, feminina, 73 anos, era hígida até dois meses antes de procurar nosso Serviço, quando passou a queixar de disfagia para alimentos sólidos. A endoscopia evidenciou uma lesão polipóide, pediculada e arredondada, medindo 3,5 x 2,0 x 1,0 cm, a 22 cm da arcada dentária. O restante da mucosa esofágica estava normal. No estômago, constatou-se antrite crônica. O diagnóstico, através da biópsia endoscópica, foi adenocarcinoma pouco diferenciado invasor em parede muscular lisa.

A paciente foi submetida a esofagectomia (Figura 1a) com esofagogastroplastia. A peça operatória confirmou o adenocarcinoma pouco diferenciado do esôfago, invasor até a submucosa (Figura 1b). O restante da mucosa esofágica não mostrou alterações macroscópicas. À microscopia evidenciaram-se glândulas esofágicas displásicas (Figura 1c). Adjacente à lesão polipóide, sem continuidade com a mesma, havia outros focos microscópicos de crescimento neoplásico, ligeiramente protuberantes e recobertos por epitélio escamoso estratificado, adelgado (Figura 1d). As evidências histopatológicas sugeriram que a neoplasia tenha tido origem em ductos de glândulas esofágicas (Figura

¹Médico Residente em Cirurgia Geral no Hospital das Clínicas da UFMG.

²Especialista em Anatomia Patológica e Citopatologia.

³Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, Docente Livre da Escola Paulista de Medicina, Docente Livre da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Pesquisador I do CNPq.
Instituição: Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital das Clínicas da UFMG. – Avenida Alfredo Balena, 110 – Belo Horizonte – MG – CEP 30130-100.

Endereço para correspondência: Dr. Andy Petroianu – Av. Afonso Pena, 1626 – ap. 1901 – CEP 30130-005 – Belo Horizonte – MG – Fones: (031) 222-0147, 239-7177, 239-7168

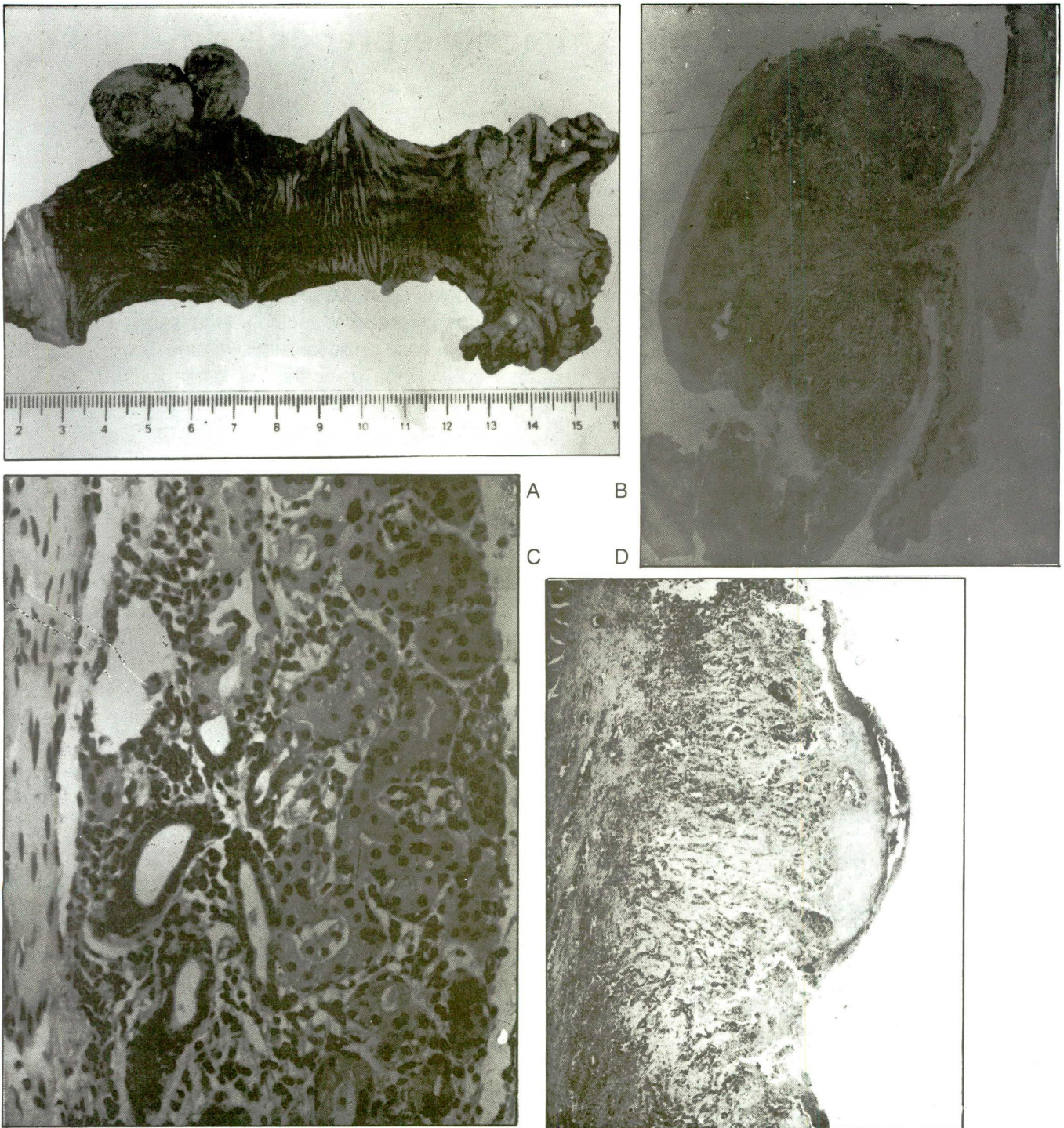


Figura 1 –

- A) Peça cirúrgica de esofagectomia mostrando um tumor polipóide no terço superior do órgão
 B) Corte histológico da neoplasias apresentando proliferação glandular anômala restrita à camada submucosa
 C) Glândulas esofágicas da submucosa com alterações displásicas acentuadas em região próxima à lesão principal
 D) Crescimento glandular neoplásico adjacente à lesão, epitélio neoplásico

b). Os linfonodos paraesofágicos ressecados não estavam acometidos pela neoplasia.

Discussão

A dificuldade diagnóstica e as dúvidas em relação à etiopatogenia decorrem principalmente do crescimento tumoral destruir o tecido do qual se

originou^(5,6). Dos 38 casos de adenocarcinoma primário do esôfago descritos, 29 não tiveram a sua origem definida, oito derivaram de mucosa gástrica ectópica e apenas um originou-se de glândula esofágica⁽⁷⁾.

Mucosa colunar no esôfago é descrita em até 8% das autópsias. Na maioria das vezes, suas

dimensões reduzidas podem ser englobadas pelo câncer, dificultando seu diagnóstico. As neoplasias precoces originadas em glândulas esofágicas apresentam-se geralmente sob forma de pequenas lesões protudentes, recobertas por epitélio esofágico, podendo mostrar constituição histológica normal e tornando a biópsia endoscópica insuficiente ao diagnóstico⁽⁶⁾.

É fundamental diferenciar-se o adenocarcinoma esofágico primário daquele originado no esôfago de Barrett. Esta última afecção aumenta em 30 vezes o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma, que se caracteriza pela forma olipóide^(9,10,11). Mesmo as pequenas áreas de tecido anômalo do esôfago podem originar lesões malignas específicas. Todavia, a malignização é mais freqüente em displasias maiores do que oito centímetros⁽⁹⁾.

A possibilidade de curar o câncer do esôfago decorre de um diagnóstico precoce seguido por um tratamento cirúrgico radical, complementado por químico e/ou radioterapia em casos selecionados⁽¹²⁾. Parece que o tempo para o carcinoma "in situ" progredir para um estágio avançado varia entre quatro e cinco anos⁽¹³⁾. Os marcadores tumorais, como o P53, ativação de proto-oncogenes e a deleção de genes oncos-supressores são alternativas ou perspectivas auxiliares ao diagnóstico dessa afecção^(14,3). A ressecção endoscópica deve ser evitada pelo fato de o tumor poder ser multicêntrico e de crescimento submucoso.

Conclusão

O adenocarcinoma precoce do esôfago pode ter sua etiopatogenia definida através do exame histológico. Esse diagnóstico é importante na conduta terapêutica e prognóstico. Portanto, a origem dessa afecção deve ser pesquisada. A detecção precoce do tumor pode ocorrer mesmo em casos de sintomatologia avançada, como no caso desta comunicação onde, apesar de a paciente ter sido sintomática, sua lesão ainda foi superficial e curável.

Summary

Although primary adenocarcinoma of esophagus being a rare disease, its incidence seems to increase during the last years. The hypotheses that best explain its etiopathogeny are glandular metaplasia, embryological remnant of mucosa, ectopic gastric mucosa and degeneration of esophageal submucosa islands. The only possibility of cure is by an early diagnosis and oncologic resection. We present a case of an early esophageal

adenocarcinoma. The lesion arised from the malignant degeneration of esophageal glands. The surgical resection was curative.

Uniterms: Adenocarcinoma of the esophagus, surgical treatment, early diagnosis.

Referências Bibliográficas

- ZHENG, T.; MAYNE, S.T.; HOLFORD, T.R.; BOYLE, P.; LIU, W.; CHEN, Y.; MADOR, M.; FLANNERY, J. – Time trend and age-period-cohort effects on incidence of esophageal cancer in Connecticut, 1935-89. *Cancer Causes Control*, 3:481-92, 1992.
- KENYA, P.R.; ASAL, N.R. – Epidemiological and clinical aspects of oesophageal carcinoma in the USA. *East Afr Med J*, 68:283-98, 1991.
- HESKETH, P.J.; CLAPP, R.W.; DOOS, W.G.; SPECHLER, S.J. – The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer*, 64:526-30, 1989.
- ALPERN, H.D.; BUELL, C.; OLSON, J. – Increasing percentage of adenocarcinoma in primary carcinoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol*, 84:574, 1989.
- STEIGER, Z.; WILSON, R.F.; LEICHMAN, L.; BUSUITO, M.J.; ROSENBERG, J.C. – Primary adenocarcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol*, 36:68-70, 1987.
- CHRISTENSEN, W.N.; STENBERG, S.S. – Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in ectopic gastric mucosa. Two cases report and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 11: 397-402, 1987.
- YOSHIDA, M.; IDE, H.; YAMADA, E.M. – Early detection of adenocarcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 18:44-8, 1986.
- ISHII, K.; OTA, H.; NAKAYAMA, J.; KATSUYAMA, T.; MATSUZAWA, K.; HONDA, T.; AKAMATSU, T. – Adenocarcinoma of the cervical oesophagus arising from ectopic gastric mucosa and the histochemical determination of its origin. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol*, 419:159-64, 1991.
- IFTIKHAR, S.Y.; JAMES, P.D.; STEELE, R.J.; HARDCASTLE, J.D.; ATKINSON, M. – Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut*, 33:1155-8, 1992.
- LI, H.; WALSH, T.N.; HENNESSY, T.P. – Carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Surg Gynecol Obstet*, 175: 167-72, 1992.
- SCHNELL, T.G.; SONTAG, S.J.; CHEJFEC, G. – Adenocarcinoma arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*, 37:137-43, 1992.
- AAGAARD, M.T.; KRISTENSEN, I.B.; LUND, O.; HASENKAM, J.M.; KIMOSE, H.H. – Primary malignant non-epithelial tumours of the thoracic oesophagus and cardia in a 25-year surgical material. *Scand J Gastroenterol*, 25:876-82, 1990.
- GUANREI, Y.; SONGLIANG, Q.; HE, H.; GUIZEN, F. – Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in People's Republic of China. *Endoscopy*, 20:95-8, 1988.
- JANKOWSKI, J.; COGHILL, G.; HOPWOOD, D.; WORMSLEY, K.G. – Oncogenes and onco-suppressor gene in adenocarcinoma of the oesophagus. *Gut*, 33:1033-8, 1992.

Oportunidade de Bolsa no “Memorial Cancer Center” (USA)

Instituição Financiadora:

Brazilian Children's Committee
New York – EUA

Local de Realização do Treinamento:

Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

Público Alvo:

Profissionais Brasileiros da Área de Oncologia, atuantes em:

- Medicina (Cirurgia, Radiação, Radiologia)
- Serviço Social
- Enfermagem
- Administração
- Outras

Objetivos:

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

Requisitos:

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

Duração:

03 (três) meses

Bolsa:

Brazilian Children's Fund
US\$ 10,000

Informações:

Os interessados deverão entrar em contato com:

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

Câncer na América Latina

Perspectivas sombrias

Carlos Marigo¹

Resumo

Na América Latina ainda persistem os fatores de risco de câncer relacionados com a pobreza; ao mesmo tempo, já estão presentes aqueles decorrentes do desenvolvimento. A tendência temporal das taxas de mortalidade revela que apenas o Uruguai, a Argentina, a Região Sul do Brasil e Cuba têm índices de mortalidade proporcional próximos aos países desenvolvidos, isto é, 20%. No sexo masculino prevalecem ainda os cânceres de pulmão e estômago, sem grandes diferenças regionais. No sexo feminino o câncer de útero é o primeiro da lista nas regiões menos desenvolvidas, como Venezuela, México e Nordeste do Brasil, e o de mama, nas mais desenvolvidas, como Uruguai, Argentina e Sul do Brasil. A localização colorretal está assumindo características epidêmicas em algumas dessas regiões mais desenvolvidas, em ambos os sexos. São também importantes a ocorrência do câncer de vesícula biliar em mulheres nos países do Oeste, principalmente Chile, e do esôfago em homens nos países do Sul, quais sejam Uruguai, Argentina e extremo Sul do Brasil. Considerando-se que em várias regiões a melhoria da expectativa de vida contrapõe-se à permanência da pobreza em outras, fica evidente para as próximas décadas considerável aumento de morbidade e mortalidade por câncer na América Latina.

Introdução

Na primeira metade do século XX a América Latina era designada como "Terceiro Mundo" devido ao subdesenvolvimento. No que se refere às neoplasias malignas predominavam aqui os chamados cânceres associados à pobreza.

Na segunda metade, e muito claramente neste fim de século, alguns países foram agraciados com a denominação de países em desenvolvimento. Realmente, o relativo desenvolvimento cultural e socioeconômico de algumas regiões da América Latina modificou a situação do problema câncer, infelizmente complicando-o. Isto é, não foram eficazmente reduzidos os chamados cânceres da pobreza e já estão presentes os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento.

Tendências da Mortalidade por Câncer

Na tabela 1, referente às taxas de mortalidade por câncer na população de sessenta países⁽¹⁾, verificamos que os latino-americanos e caribenhos estão mesclados com os demais de todo o globo,

predominando porém entre os de menor taxa. Este fato poderia parecer contraditório, isto é, vantajoso para os países do Terceiro Mundo, não fosse devido, entre outros fatores, à baixa expectativa de vida entre as populações mais pobres. A triste realidade, portanto, é que a média de vida nas populações menos favorecidas é baixa, não atingindo aquelas onde a incidência do câncer é maior. As más condições socioeconômicas estão diretamente implicadas nesse quadro, pois contribuem para o aumento das taxas de mortalidade por outras doenças, em faixas etárias mais jovens.

Assim sendo, a mortalidade proporcional, isto é, a porcentagem de morte por câncer entre todas as causas, tornou-se um índice de referência que acompanha na razão direta o desenvolvimento socioeconômico; com a melhoria das condições de vida, as doenças infecto-contagiosas diminuem e, proporcionalmente, as mortes por câncer aumentam. Essa proporção atinge um patamar em torno de 20% nos países desenvolvidos. Quando este índice aumenta ainda mais, pode significar que o

¹Coordenador da Unidade de Epidemiologia, Fundação Oncocentro de São Paulo. Professor Titular de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Tabela 1 – Taxas Ajustadas de Mortalidade por Câncer, Países Selecionados, Segundo Sexo

Posto	País	Homens		Posto	País	Mulheres	
		Ano	Taxa			Ano	Taxa
1	Hungria	89	242.1	1	Dinamarca	88	141.8
4	-Uruguai	87	203.4	3	Hungria	89	130.9
5	-Bahamas	87	203.4	7	Inglaterra	89	127.2
6	França	88	202.2	10	-Uruguai	87	116.7
10	Rússia	88	196.4	11	-Chile	87	115.1
12	Itália	88	194.7	12	-Costa Rica	88	114.8
16	Dinamarca	88	182.4	14	Canadá	88	111.7
21	-Martinica	85	180.3	20	U.S.A.	88	109.7
22	Inglaterra	89	179.9	22	-Barbados	88	107.7
24	Canadá	88	173.2	26	-Martinica	85	102.6
28	-Costa Rica	88	169.1	27	-Trin. Tobago	86	102.3
31	USA	88	162.6	29	-Cuba	88	101.6
32	-Barbados	88	162.5	30	Itália	88	100.0
35	Espanha	86	157.9	32	Suécia	87	98.6
37	-Argentina	86	152.0	34	-Bahamas	87	98.0
38	Japão	89	151.3	35	-Argentina	86	97.7
42	-Chile	87	141.2	38	Rússia	88	93.9
43	Portugal	89	140.8	42	França	88	89.2
45	-Cuba	88	136.4	43	-Venezuela	87	88.7
46	Suécia	87	127.7	47	Portugal	89	83.4
48	-Porto Rico	87	118.4	49	Espanha	86	79.2
49	-Trin. Tobago	86	117.9	50	-México	86	78.2
51	-Santa Lúcia	88	117.1	52	Japão	89	77.2
52	-Venezuela	87	95.8	53	-Porto Rico	87	73.2
54	-Brasil	85	87.8	56	-Santa Lúcia	88	68.8
56	-México	86	77.2	57	-Brasil	85	65.9
59	-Guatemala	84	47.9	58	-Guatemala	84	65.8
60	Sri Lanka	85	39.4	60	Sri Lanka	85	39.8

Fonte: World Health Statistics Annual, WHO, 1990 Fundação Oncocentro de São Paulo-FOSP

melhor atendimento à saúde está contribuindo para reduzir também as mortes por doenças cardiovasculares, as quais ocupam o primeiro lugar em todos os países do Primeiro Mundo.

Utilizando este parâmetro em gráficos temporais, podemos avaliar como se comportaram alguns países latino-americanos nos últimos trinta anos. Foi possível reuni-los em quatro grupos por ordem decrescente da porcentagem de morte por câncer (período 1960-1990)⁽²⁾.

Na figura 1 verificamos que os três países latinos representados já apresentavam índice acima de 15% em 1960. Incluímos Canadá e Estados Unidos

para comparação. Vemos nesta figura que Argentina e Uruguai já haviam atingido índices semelhantes aos dos países do Primeiro Mundo, que permanece alto no Uruguai; nota-se, porém, que a Argentina passou por período crítico nas duas primeiras décadas e, aparentemente, está recuperando sua posição, ao passo que Cuba não está conseguindo manter a tendência inicial, permanecendo com índices estáveis. Canadá e Estados Unidos revelam aumento contínuo de seus índices.

Na figura 2 os quatro países estavam com índice abaixo de 15% em 1960. Verifica-se que o Chile e a Costa Rica apresentam tendência crescente

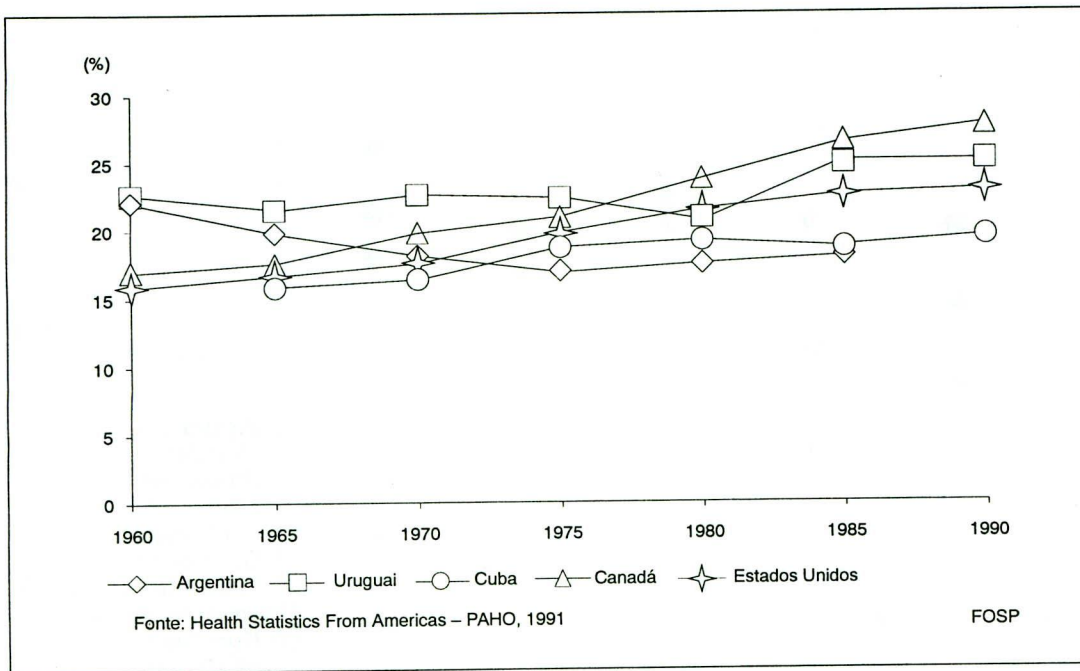


Figura 1 – Mortalidade Proporcional por Câncer (%) em Países Seleccionados, 1960-1989 (Grupo I)
 Fonte: Health Statistics From Americas – PAHO, 1991 - FOSP

contínua atingindo os 20%. Portanto, já nesta década passam para o primeiro grupo; Panamá e Porto Rico não conseguiram manter o mesmo ritmo das décadas de 60 e 70 e permanecem em torno de 15%.

Na figura 3 observamos que Equador, Venezuela, Colômbia e México revelam tendência ascendente contínua, mas permanecem com taxas relativas baixas, não atingindo 14%.

Por último, na figura 4 estão alguns países com os menores índices de mortalidade proporcional por câncer, denotando progresso pouco expressivo, todos ainda situados abaixo de 8%.

Diferenças Regionais

Pode parecer estranho que o Brasil não esteja em nenhum dos quatro grupos citados. A explicação é simples: devido à sua extensão territorial apresenta diferenças regionais marcantes, tendo grandes áreas pouco desenvolvidas (Norte, Nordeste), outras desenvolvidas (Sul) e outras ainda onde existem as duas condições (Sudeste, Centro-Oeste). Isto se traduz por taxas percentuais muito diversas, as quais crescem do Norte para o Sul (Figura 5), fato que se repete também nos centros urbanos dessas grandes regiões (Tabela 2)⁽³⁾. Apesar de outros países da América Latina

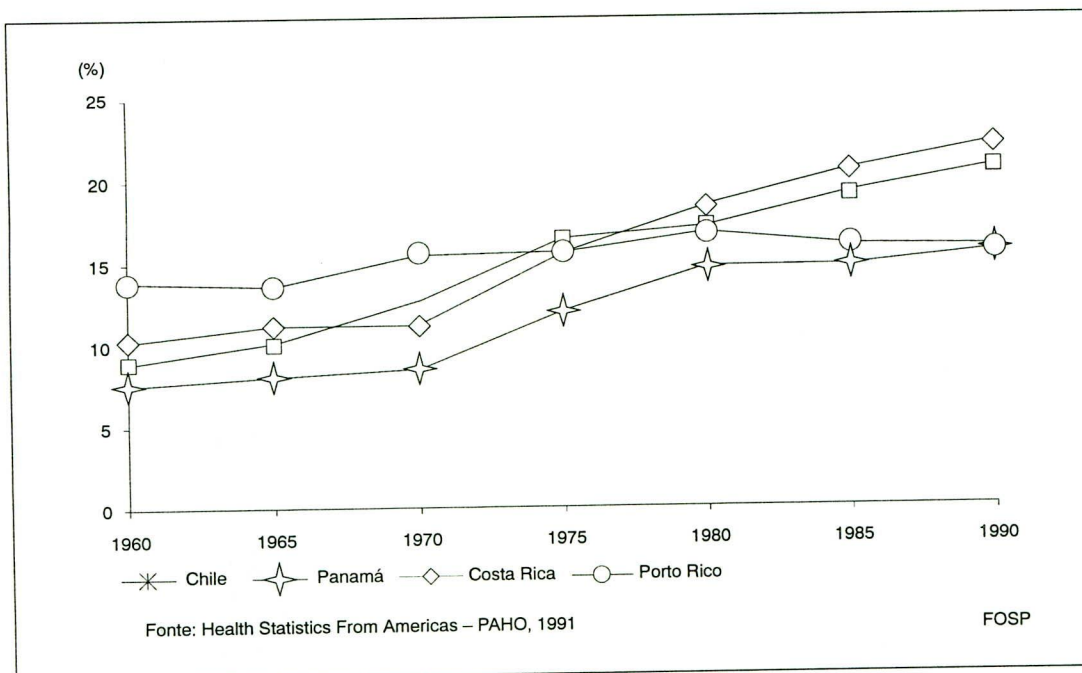


Figura 2 – Mortalidade Proporcional por Câncer (%) em Países Seleccionados, 1960-1989 (Grupo II)
 Fonte: Health Statistics From The Americas – PAHO, 1991 - FOSP

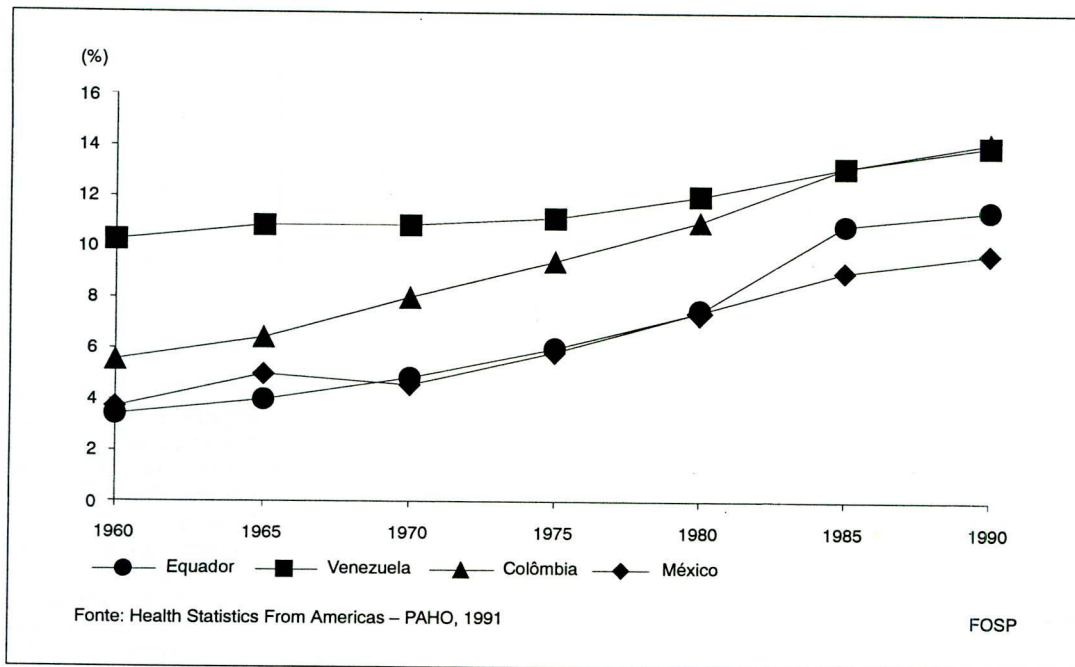


Figura 3 – Mortalidade Proporcional por Câncer (%) em Países Seleccionados, 1960-1989 (Grupo III)
 Fonte: Health Statistics From The Americas - PAHO, 1991 - FOSP

também apresentarem divergências regionais, no Brasil elas são tão acentuadas que os números médios não traduzem a realidade do país. Assim, em 1988 a mortalidade proporcional por câncer no Brasil⁽⁴⁾ foi de 9,49%, o que o situa no grupo III, mas essa média contém uma variação geográfica acentuada. Podemos exemplificar citando o índice 3,41% do Estado de Alagoas (Região Nordeste) semelhante aos países do grupo IV, ao passo que o índice 16,13% do Estado do Rio Grande do Sul (Região Sul) o coloca no grupo II.

Para melhor ilustrar este contraste entre regiões de um mesmo país, mostramos na tabela 3 o que ocorreu em quatro cidades brasileiras naquele mes-

mo ano. Exemplificamos com os cânceres de mama feminina e colorretal (cânceres do desenvolvimento), usando como comparação a mortalidade por doenças infecto-parasitárias (indicadores de subdesenvolvimento). Verificamos que a mortalidade por esses cânceres cresce para o Sul (região mais rica), ao passo que a das doenças infecto-parasitárias é maior no Nordeste (região mais pobre).

Mostramos a seguir variações por sexo entre países do Norte e do Sul da América Latina, utilizando mortalidade por tipo de câncer (os mais freqüentes), traduzindo também influências socioeconômicas, além de prováveis fatores de risco regionais.

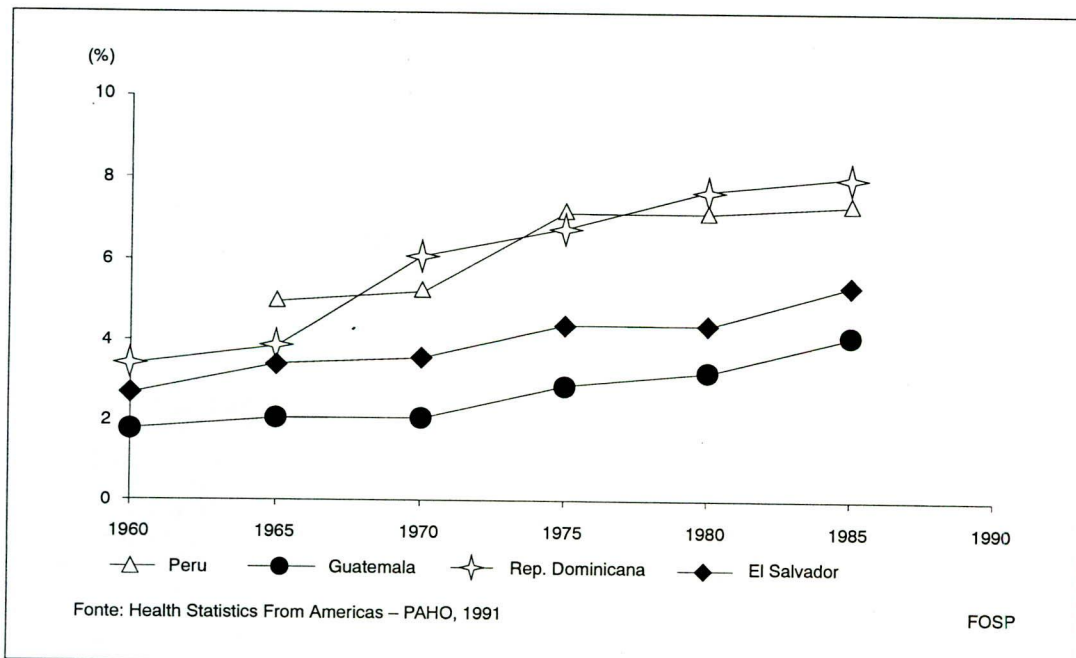


Figura 4 – Mortalidade Proporcional por Câncer (%) em Países Seleccionados, 1960-1989 (Grupo IV)
 Fonte: Health Statistics From The Americas - PAHO, 1991

Tabela 2 – Mortalidade Proporcional por Câncer em Algumas Capitais das Regiões do Brasil, 1986

Região	Capital	Estado	(%)
Nordeste	Recife	Pernambuco	9,4
	Fortaleza	Ceará	9,5
	Salvador	Bahia	9,9
Norte	Manaus	Amazonas	9,5
	Belém	Pará	11,4
Centro-Oeste	Goiânia	Goiás	10,2
	Campo Grande	Mato Grosso Sul	11,4
	Brasília	Distrito Federal	11,8
Sudeste	Belo Horizonte	Minas Gerais	11,9
	São Paulo	São Paulo	13,3
	Rio de Janeiro	Rio de Janeiro	14,2
Sul	Curitiba	Paraná	14,1
	Florianópolis	Santa Catarina	16,2
	Porto Alegre	Rio Grande Sul	19,2

Fonte: Fundação Nacional da Saúde, 1991
Fundação Oncocentro de São Paulo-FOSP

No sexo masculino (Tabela 4), vemos a mortalidade pelos dez primeiros tipos de câncer em dois países do Norte e dois do Sul da América Latina. Com exceção da Venezuela⁽⁵⁾, onde ocupa o segundo lugar, o câncer de pulmão está em primeiro lugar, sendo que no Uruguai e Argentina⁽⁶⁾ as taxas

Tabela 3 – Taxas Brutas de Mortalidade por Cânceres Seleccionados e Doenças Infecto-parasitárias em Algumas Cidades Brasileiras, 1988

	Colo-Retal	Mama	D.Infecto-Par
Fortaleza	5,9	7,9	52,1
Recife	7,8	14,1	80,5
São Paulo	12,5	15,3	29,8
Porto Alegre	14,7	23,9	24,4

Fonte: Estatística de Mortalidade: Brasil, Ministério da Saúde, 1988

são altas; no México, apesar de ser o primeiro no “rank”, a taxa é muito menor do que nos países do Sul. A próstata tem posição destacada em todos os países, acompanhando a tendência internacional. O câncer colorretal no Uruguai já ultrapassou o de estômago como causa de morte, ao contrário de outros países. O câncer de esôfago revela contrastes marcantes, sendo a quinta causa nos países do Sul, provavelmente pelos fatores regionais (ver adiante). Nos demais tipos de câncer, as diferenças são menos significativas.

No sexo feminino (Tabela 5) observa-se nítida diferença na posição e nas taxas de mortalidade por câncer de mama e útero entre os países do Norte e do Sul, semelhante à vista no Brasil, o que está sem dúvida relacionado com as diferenças de desenvolvimento socioeconômico e cultural. O câncer colorretal, cuja incidência e mortalidade, principalmente nas mulheres, tem crescido em padrões epidêmicos em países do Primeiro Mundo,

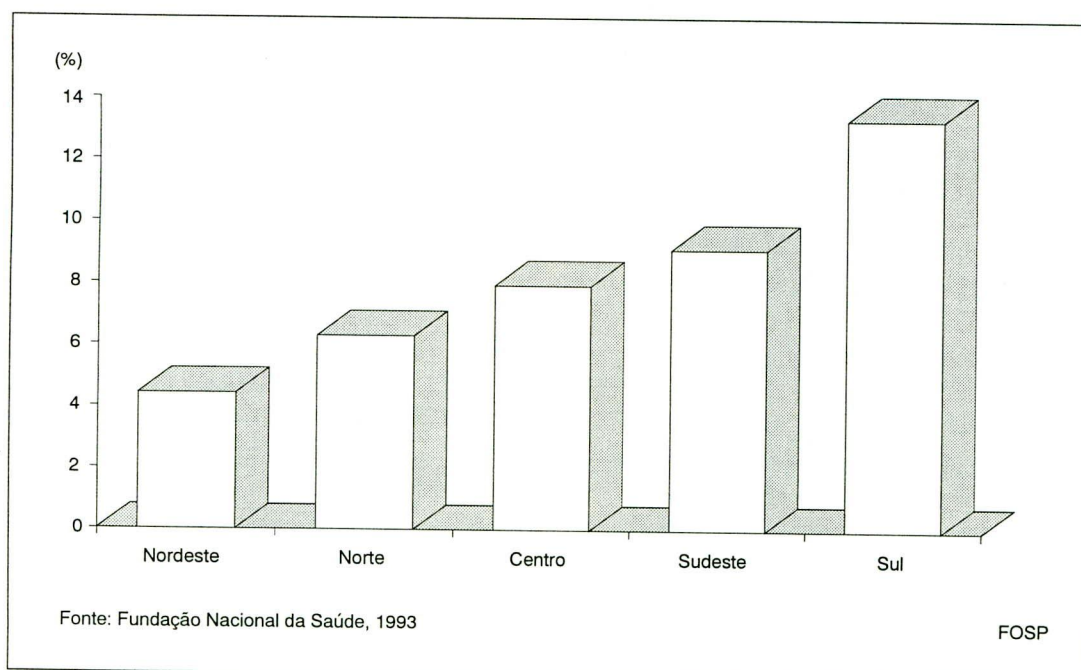


Figura 5 – Mortalidade Proporcional por Câncer (%) nas Grandes Regiões do Brasil, 1988
Fonte: Fundação Nacional da Saúde, 1993 - FOSP

Tabela 4 – Mortalidade por Câncer em Países Selecionados: 10 Primeiras Localizações e Taxas por 100.000* Homens

Localização	Uruguai (1989)		Argentina (1980-86)		Venezuela** (1988)		México (1983-87)	
	Posição	Taxa	Posição	Taxa	Posição	Taxa	Posição	Taxa
Pulmão	1º	55.9	1º	41.7	2º	–	1º	14.9
Próstata	2º	20.2	3º	11.6	3º	–	3º	8.9
Cólon/Reto	3º	19.5	4º	9.8	5º	–	6º	3.0
Estômago	4º	19.1	2º	14.4	1º	–	2º	9.8
Esôfago	5º	12.1	5º	9.4	10º	–	9º	1.9
Pâncreas	6º	8.1	6º	7.2	8º	–	8º	2.1
Bexiga	7º	7.9	7º	6.4	–	–	10º	1.3
Laringe	8º	7.8	9º	5.3	9º	–	7º	2.4
Linfomas	9º	5.9	–	–	7º	–	–	–
Leucemias	10º	5.6	8º	5.3	4º	–	5º	3.7
Fígado	–	–	10º	5.1	6º	–	4º	4.2

*Ajustada por idade

**Posição por número de casos

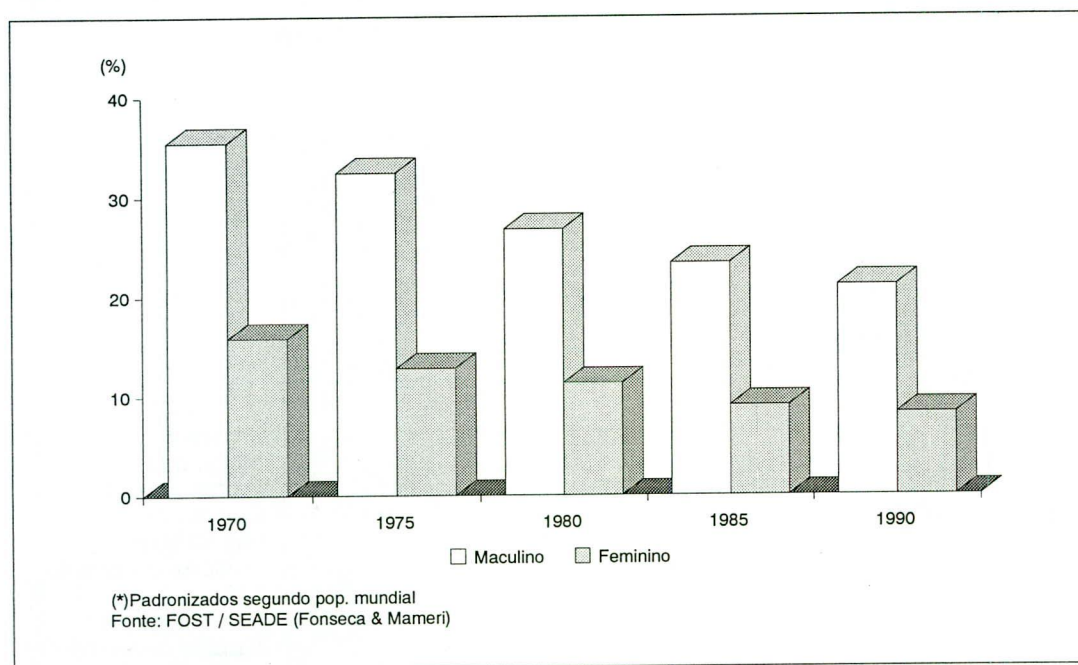
Fontes: Câncer en el Uruguay, n° 2, Registro Nacional de Câncer, 1991

Registro Central de Câncer, (Venezuela), UICC-Rio, 1991

Cancer Mortality Statistics in the World, UICC, 1989

Death Rates for Malignant Neoplasms, UICC, 1992

Loria, D.; Vilenski, M. & Matos, E., (Argentina) UICC-Rio, 1991

**Figura 6** – Coeficiente de Mortalidade por Câncer de Estômago no Estado de São Paulo, 1970-1990, segundo sexo (* (*)) Padronizados segundo pop. mundial

Fonte: FOSP / SEADE (Fonseca & Mameri)

Tabela 5 – Mortalidade por Câncer em Países Seleccionados: 10 Primeiras Localizações e Taxas por 100.000* Mulheres

Localização	Uruguai (1989)		Argentina (1980-86)		Venezuela** (1988)		México (1983-87)	
	Posição	Taxa	Posição	Taxa	Posição	Taxa	Posição	Taxa
Mama	1º	26.8	1º	20.3	2º	–	3º	7.1
Cólon/Reto	2º	15.0	3º	7.8	5º	–	6º	3.1
Útero	3º	11.4	2º	11.7	1º	–	1º	18.5
Estômago	4º	7.4	4º	6.4	3º	–	2º	7.8
Pulmão	5º	5.4	5º	5.5	4º	–	4º	5.8
Pâncreas	6º	5.1	6º	4.6	9º	–	9º	2.2
Ovário	7º	5.0	9º	3.9	8º	–	10º	2.0
Vesícula	8º	4.5	7º	4.5	–	–	8º	2.7
Leucemia	9º	4.0	10º	3.6	6º	–	7º	3.0
S N C	10º	3.3	–	–	–	–	–	–
Fígado	–	–	8º	4.2	7º	–	5º	5.4
Linfoma	–	–	–	–	10º	–	–	–

*Ajustada por idade

**Posição por número de casos

Fontes: *Câncer en el Uruguay, nº 2, Registro Nacional de Câncer, 1991**Registro Central de Câncer, (Venezuela), UICC-Rio, 1991**Cancer Mortality Statistics in the World, UICC, 1989**Death Rates for Malignant Neoplasms, UICC, 1992**Loria, D.; Vilenski, M. & Matos, E.; (Argentina) UICC-Rio, 1991*

ocupa já o segundo lugar no Uruguai, tendo ultrapassado a taxa do câncer de útero, ao contrário dos países do Norte. É possível verificar ainda outras diferenças, em menor escala, no que se refere à posição dos cânceres de pâncreas, fígado e vesícula biliar.

Situação de Alguns Cânceres mais Frequentes

Esôfago – Área geográfica de maior incidência e mortalidade: Sul do Brasil, Uruguai, Norte da Argentina e Paraguai, predominando no sexo masculino⁽⁹⁾. Fatores de risco prováveis: fumo (tabaco negro), bebidas alcoólicas e alta temperatura no mate (chimarrão). O consumo adequado de frutas frescas e vegetais parece exercer ação protetora.

Estômago – Apesar da marcada redução ocorrida neste século em países desenvolvidos, principalmente nos Estados Unidos e sem nenhuma intervenção deliberada, o câncer gástrico ainda é

um dos maiores problemas latino-americanos devido às taxas de incidência e de mortalidade, sendo que Costa Rica^(7,8) possui a maior taxa mundial de mortalidade para ambos os sexos. Temos alguns indícios de redução da mortalidade na tendência temporal em áreas mais desenvolvidas da América Latina, como o Estado de São Paulo^(10,11) (Figura 6).

Nas regiões andinas, principalmente na Colômbia^(12,13), os estudos epidemiológicos auxiliaram na identificação de uma seqüência de eventos que levariam ao câncer e seus prováveis fatores causais⁽⁹⁾. Recentemente foram acrescentados dois agentes infecciosos implicados na gastrite, quais sejam, o *Helicobacter pylori*^(9,14) e o *Gastrospillum hominis*⁽¹⁵⁾, os quais estão associados a baixos níveis socioeconômicos. Além destas bactérias, são fatores de risco a ingestão excessiva de sal, principalmente aquele adicionado aos alimentos à me-

Tabela 6 – Esperança de Vida ao Nascer na Região das Américas (1950-55, 2020-2025)

País	1950-1955	1970-1975	1990-1995	2020-2025
Argentina	62.5	67.2	71.3	74.1
Bahamas	59.8	66.6	72.2	77.6
Barbados	57.2	69.4	75.6	79.3
Bolívia	40.4	46.7	61.2	72.5
Brasil	51.0	59.8	66.2	72.1
Canadá	69.0	71.3	77.4	80.7
Chile	53.7	63.6	72.0	74.6
Colômbia	50.6	61.7	69.3	74.6
Costa Rica	57.3	68.1	76.3	79.4
Cuba	59.4	70.9	75.7	77.0
Equador	48.4	58.9	66.6	72.5
El Salvador	45.3	58.7	66.4	74.1
Guadalupe	56.5	67.8	74.6	78.8
Guatemala	42.1	54.0	64.8	72.3
Guiana	52.3	60.0	65.2	72.8
Haiti	37.6	48.5	56.6	66.1
Honduras	42.3	54.0	65.8	73.6
Jamaica	57.2	68.6	73.6	78.3
Martinica	56.5	69.2	76.2	79.8
México	50.8	62.9	70.3	75.3
Nicarágua	42.3	55.3	66.7	74.1
Panamá	55.3	66.3	72.7	74.3
Paraguai	62.6	65.6	67.3	69.6
Peru	43.9	55.5	64.6	72.0
Porto Rico	64.8	72.5	75.0	78.0
Rep. Dominicana	46.0	59.9	67.5	73.6
Trinidad & Tobago	58.2	65.7	71.3	77.2
Uruguai	66.1	68.8	72.5	74.6
Estados Unidos	69.0	71.3	75.9	79.7
Venezuela	55.2	66.2	70.3	73.7

Fonte: Boletim Epidemiológico / OPS
Vol. 15, nº 1, março de 1994

sa, e a baixa ingestão de nutrientes anti-oxidantes (protetores) encontrados nas frutas e vegetais frescos. A hipótese recente⁽¹⁶⁾ de que o decréscimo da incidência deste câncer nos países desenvolvidos estaria ligado à melhor conservação dos alimentos pela refrigeração deve ser repensada, pelo menos quanto ao *H. pylori*, pois o mesmo sobrevive bem no refrigerador. Na figura 7 estão resumidos os eventos e fatores já evidenciados pela epidemiologia e demais ciências médicas a respeito da etiopatogenia do câncer gástrico. Convém notar ainda que o tipo histológico predominante, por exemplo no Brasil, ainda é o intestinal (epidêmico).

Cólon e Reto – A incidência e a mortalidade estão crescendo, principalmente nas áreas urbanas mais desenvolvidas da América Latina, em todas as raças e em ambos os sexos, principalmente em mulheres. O Sul do Brasil, o Uruguai e a Argentina são os exemplos mais nítidos. Tudo leva a crer que a ocidentalização dos hábitos alimentares com pouca ou nenhuma fibra é o principal fator, reduzindo o bolo fecal e retardando o trânsito intestinal, o que permitiria ação prolongada de possíveis agentes carcinogênicos⁽¹⁶⁾. A indústria da alimentação, responsável por esta situação, está agora tentando revertê-la, produzindo alimentos com

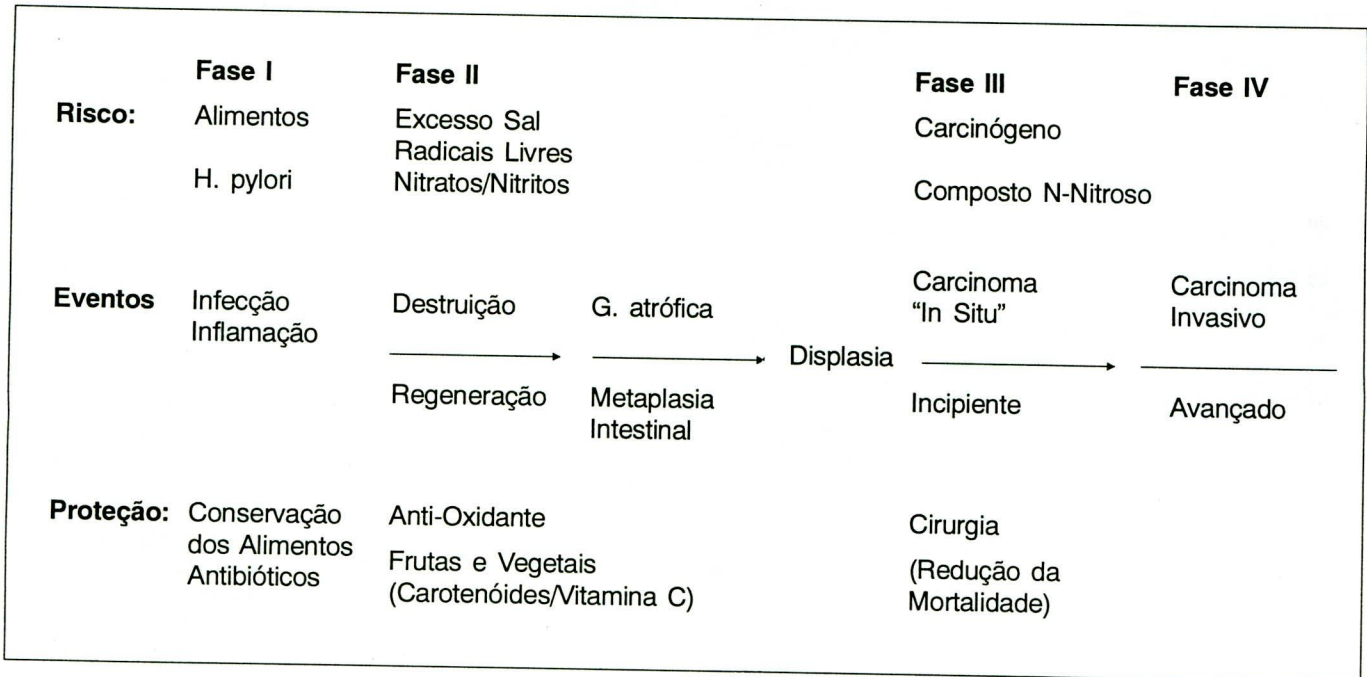


Figura 7 – Câncer de Estômago - Tipo Epidêmico / Intestinal (Adenocarcinoma)

fibras ou só fibras e, logicamente, aumentando os seus lucros. Paralelamente, uma parte da população está, cada vez mais, optando por alimentos naturais ricos em fibras e vitaminas. Apenas o tempo poderá confirmar ou não o papel da fibra, mesmo porque não se conhece nenhum fator etiológico que possa ser diretamente combatido.

Vesícula Biliar – Chile, Bolívia, Peru, Equador e México são os países mais afetados. No Chile⁽¹⁷⁾ é a primeira causa de morte em mulheres (Figura 8). A coleditíase, citada como fator de risco, por si só não explica a mortalidade crescente. Nas últimas décadas surgiu um fator importante, representado pela redução da taxa de colecistectomias (por falta

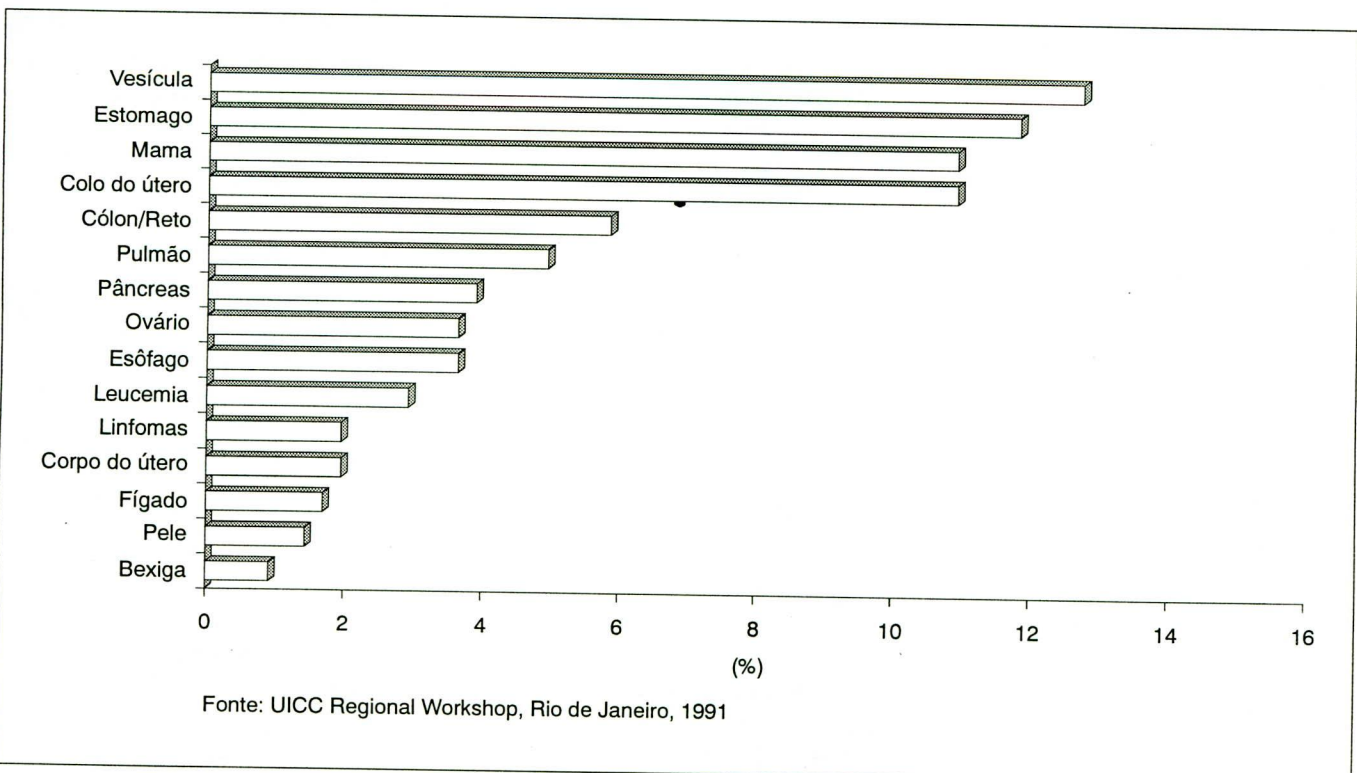


Figura 8 – Distribuição Percentual da Mortalidade por Câncer em Mulheres (Chile, 1988)

Fonte: UICC Regional Workshop, Rio de Janeiro, 1991

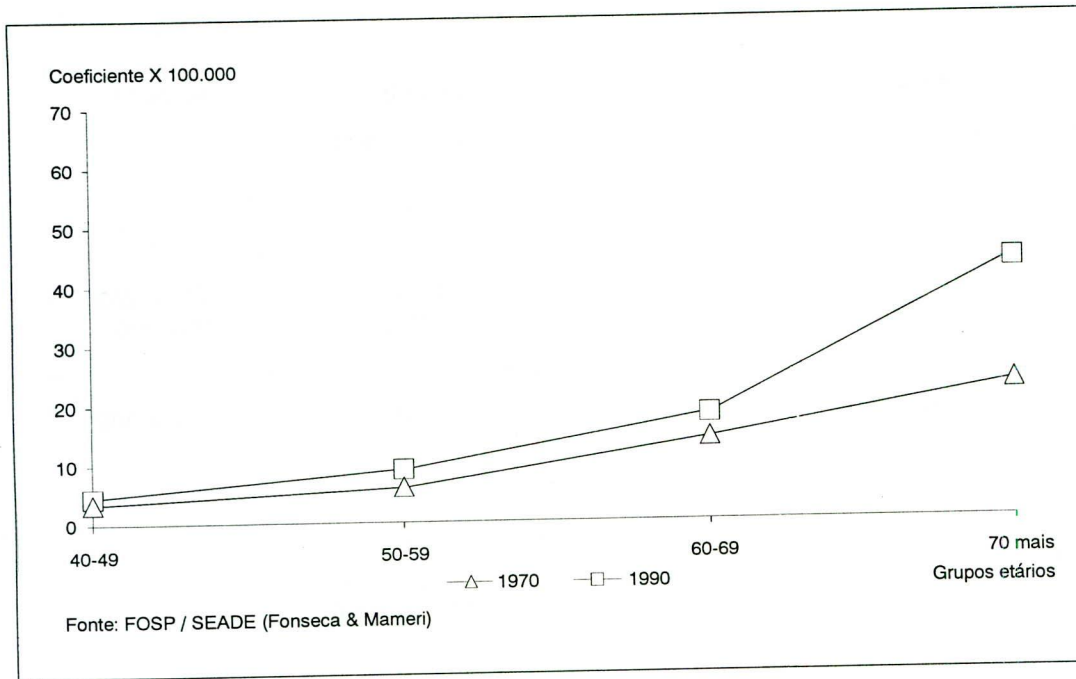


Figura 9 – Coeficiente de mortalidade por câncer de pulmão no sexo feminino segundo 4 grupos etários, Estado de São Paulo, 1970 e 1990

Fonte: FOSP / SEADE (Fonseca & Mameri)

de recursos médicos-hospitalares). Assim, a diminuição desses atos cirúrgicos “preventivos” influenciaria o aumento da mortalidade por este câncer.

Pulmão – O hábito de fumar é o fator de risco indiscutível^(9,16). Além do pulmão outras localizações são dependentes do fumo, como a boca, faringe, laringe, traquéia, o esôfago e a bexiga. Todos os países da América Latina apresentam altas taxas de incidência e mortalidade. O hábito está diminuindo entre os homens, mas ainda não alterou a mortalidade, sendo a primeira causa no Sul do Brasil, Uruguai e Argentina. Infelizmente o hábito está aumentando nas mulheres, o que já foi comprovado na Argentina, no Uruguai, Brasil, Chile,

Peru, na Venezuela, Colômbia, Jamaica e no México. Conseqüência: as taxas de mortalidade entre mulheres estão crescendo, inclusive nos grupos etários mais jovens, como está demonstrado no estado de São Paulo⁽¹¹⁾ (Figura 9).

Colo do Útero – Regiões com baixo nível socioeconômico têm as maiores taxas. Os principais fatores de risco já estabelecidos são a atividade sexual precoce, múltiplos parceiros e multiparidade. O vírus do papiloma humano está implicado como fator etiológico, principalmente os tipos 16/18. A importância do HPV está sendo tão valorizada pelas novas técnicas de imuno-histoquímica e biologia molecular, que já se recomenda muita cautela para

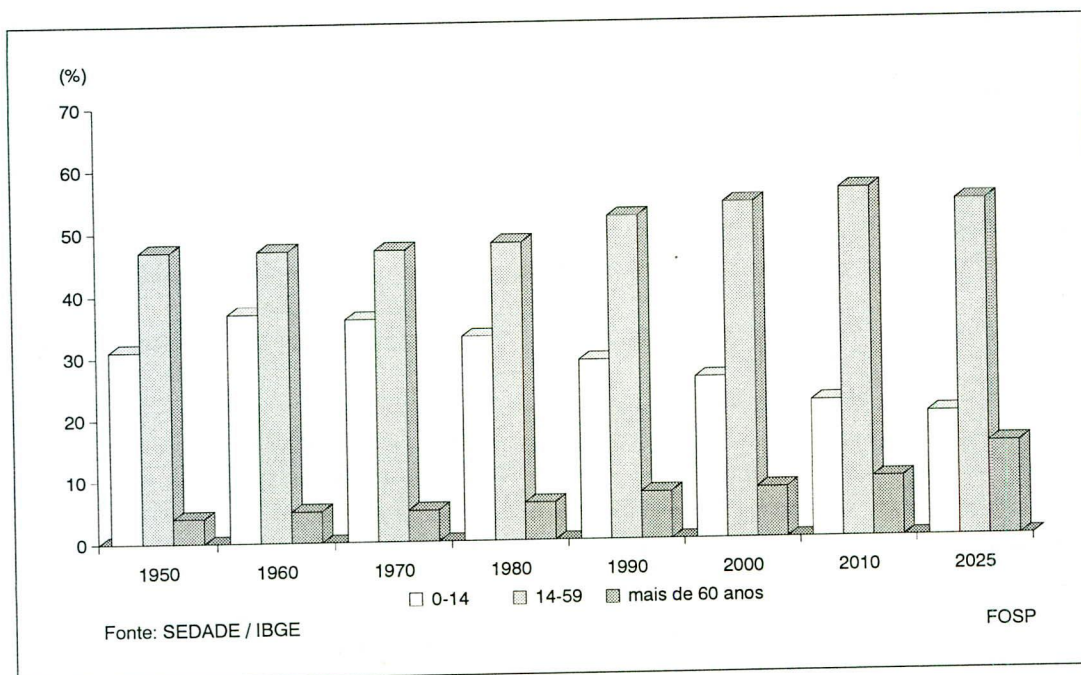


Figura 10 – Distribuição Etária da População do Brasil, 1950-1990 e Projeções Até 2025

Fonte: SEADE / IBGE FOSP

evitar tratamentos agressivos devido à simples presença do vírus. A mortalidade continua muito alta⁽²⁾ ocupando o primeiro posto no México, na Bolívia, no Equador, na Venezuela e no Nordeste do Brasil⁽⁴⁾, devido à falta de cobertura adequada pelo exame de Papanicolaou, o qual permite diagnóstico precoce e tratamento curativo.

Mama – Ao contrário do que acontece com o colo do útero, as regiões mais desenvolvidas apresentam maior incidência, sendo a obesidade fator de risco, ao passo que multiparidade e amamentação são fatores indiretos de proteção, pois propiciam o amadurecimento da glândula. Não há agente etiológico conhecido e a mortalidade continua alta, ocupando o primeiro posto na Argentina, no Uruguai⁽²⁾ e Sul do Brasil⁽⁴⁾. O diagnóstico continua sendo feito muito tardiamente, pois os índices de auto-exame e de mamografia na América Latina não estão aumentando de acordo com o desenvolvimento socioeconômico, mesmo nas regiões mais desenvolvidas.

Agentes Infecciosos

Além do *H. pylori* e do *Gastrospirillum hominis*, provavelmente implicados no câncer gástrico, do HPV no colo do útero e do vírus Epstein-Barr do linfoma de Burkitt, é de particular interesse para a América Latina⁽⁹⁾ a presença dos vírus humanos linfotrópicos-T (HTLV). O HTLV-1 parece ter origem africana, mas o HTLV-2 foi encontrado em comunidades indígenas isoladas da América (Panamá, Andes, Amazônia colombiana e Amazônia brasileira). Até agora, as pesquisas indicam que o HTLV-1 está associado a algumas doenças neurológicas e à leucemia de células T do adulto.

Raças e Migrantes – Os estudos realizados em vários países da América, focalizando os descendentes dos emigrantes africanos, dos colonizadores espanhóis e portugueses, assim como as emigrações italiana e japonesa do começo deste século, têm indicado que na América os fatores ambientais são mais influentes do que os genéticos na patogênese do câncer.

Perspectivas

Como veremos em seguida, a média de vida está aumentando em muitos países da América Latina e, portanto, também a porcentagem de pessoas mais velhas, nas quais, como sabemos, a incidência de câncer é maior.

Os estudos de transição demográfica nas Américas⁽¹⁸⁾ têm revelado que os índices de mortalidade e fecundidade estão decrescendo, aumentando a esperança de vida ao nascer, o que podemos ob-

servar na tabela 6. Todos os países americanos estão aí representados por ordem alfabética. Verifica-se que, neste lustro, as populações de numerosos países latino-americanos já alcançaram mais de 70 anos como esperança de vida ao nascer e, no período 2020-2025, praticamente todos deverão ultrapassar esse índice.

Quanto à idade da população, podemos ver na figura 10 o que ocorreu, por exemplo, no Brasil⁽¹⁹⁾, nesta segunda metade do século, e o que está previsto para o começo do século XXI:

- A população até 14 anos, onde a incidência do câncer é pequena, atingiu índice proporcional acima de 40% em 1960 e está sofrendo redução considerável, devendo ficar em torno de 20% no ano 2025.
- A população de 15 a 59 anos (onde a incidência de câncer já é considerável), está crescendo e só deverá cair após o ano 2025.
- Por sua vez, a população com mais de 60 anos de idade, onde a incidência e a mortalidade por câncer são muito altas, revela um crescimento proporcional constante, o qual vai se acentuar no próximo século.

Acresce o fato de que o desenvolvimento socioeconômico, na maioria destes países da América, não está ocorrendo nos moldes que possam contribuir para redução significativa dos bolsões de pobreza e, portanto, dos cânceres a ela relacionados.

Conclusão

Como conseqüência, está previsto considerável aumento da morbidade e da mortalidade por esta doença nas próximas décadas em toda América Latina. A previsão de aumento da mortalidade por câncer nos países em desenvolvimento para os próximos trinta anos^(20,21) é de 140%, ao passo que nos países desenvolvidos é de apenas 20%. A não ser que se consiga intervir com eficácia para melhorar a prevenção, os índices de diagnóstico precoce e o tratamento adequado, esse quadro não será alterado.

Logicamente, essas metas só serão atingidas em nível continental se houver priorização da melhoria dos padrões socioeconômicos e culturais regionais, reduzindo as marcantes diferenças apontadas.

Summary

Cancer risk factors related to poverty in Latin America are observed as well as the risks associated with the level of the country development. Time trends show that mortality rates in Uruguay,

Argentina, south of Brazil and Cuba are of 20%, which are similar to the rates of developed countries. The prevalence of lung and stomach cancers is observed among males, although with no significant regional differences. Uterine cancer is first among females in less developed regions such as Venezuela, Mexico and northeast of Brazil, while breast cancer is first in more developed regions like Uruguay, Argentina and south of Brazil. Colorectal cancer has shown epidemical features in more developed regions, both in females and males. Moreover, a significant occurrence of gallbladder cancer among females in Western countries, specially Chile, and esophageal cancer among males in Southeast countries such as Uruguay, Argentina and down south of Brazil, is observed. These data, added to the increasing lifetime in some regions and the continuity of poverty in others, suggest a considerable evident increase of cancer morbidity and mortality in Latin America for the next decades.

Referências Bibliográficas

- 1 World Health Statistics Annual. World Health Organization, 1990.
- 2 Healths Statistics From Americas. Scientific Publication, nº 537, Pan American Health Organization, 1991.
- 3 Estatística de Mortalidade: Brasil, 1986. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Brasília, 1991.
- 4 Estatística de Mortalidade: Brasil, 1988. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Brasília, 1993.
- 5 National Cancer Planning Workshop, UICC, Rio de Janeiro, Brazil, 4-8 Novembro, 1991. Não Publicado.
- 6 VASSALLO J.A. – Câncer en el Uruguay nº 2. Registro Nacional de Câncer del Uruguay, 1991.
- 7 AOKI K. et al. – Death Rates for Malignant Neoplasms for Selected Sites by Sex and Five-Year Group, in 33 Countries, 1953-57 to 1983-87. University of Magoya Coop. Press/UICC, May 1992.
- 8 KURIHARA M. et al. – Cancer Mortality Statistics in the World. The University of Magoya Press/UICC, 1989.
- 9 LITVAK J. et al. – Workshop on Cancer Epidemiology in Latin America and the Caribbean (Commentary). *J. Natl. Cancer Institute*, 84:484-488, 1992.
- 10 FONSECA L.A.M. – Mortalidade por Câncer no Estado de São Paulo, *Oncologia Atual*, 2:6-14, 1992.
- 11 FONSECA L.A.M. e MAMERI C.P. – Mortalidade por Câncer no Estado de São Paulo, Edição SEADE/FOSP, 1994.
- 12 CORREA P. et al. – Gastric Precancerous Process in a High Risk Population: Cohort Follow-up I. *Cancer Research* 50:4737-40, 1990.
- 13 CORREA P. et al. – Gastric Precancerous Process in a High Risk Population: Cross-sectional Studies. *Cancer Research* 50:4731-36, 1990.
- 14 MARSHALL B.J., WARREN Jr. – Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1:1311-5, 1984.
- 15 SOLNICK J.V. et al. – An Uncultured Gastric Spiral Organism Is a Newly Identified *Helicobacter* in Human. *The Journal of Infection Disease* 168:379-85, 1993.
- 16 DOLL R. – Progress Against Cancer: an epidemiologic assessment. *Am. J. Epid.*, 134:675-688, 1991.
- 17 SERRA I., CALVO A., SHARP A. – Gallbladder Cancer. *Rev. Med. Chil.* 1987, 11:706-708, 1987.
- 18 Transición demográfica an las Americas. *Boletim Epidemiológico/OPS*, Vol. 15, nº 1, 1994.
- 19 Jornal "O Estado de São Paulo", caderno Cidades pag. 1, 30 de maio de 1993.
- 20 MAURICE J. – Cancer will "overwhelm" the Third World, *New Scientist*, Vol. 132, nº 1799, pag. 9, 1991.
- 21 Combatendo o Câncer no Século 21 – OMS promove programas nacionais de controle do câncer. WHO PRESS (Press Release WHO/58, de 02 de dezembro de 1991).

Casos examinados por el Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal. Cuba 1986-1990.

Armando Rodríguez Salvá¹, Letícia Fernández Garrote², Magali Caraballoso Hernández³

Resumen

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo del índice de asistencia de los pacientes remitidos por el estomatólogo hacia las consultas de cirugía máxilo facial y todos los pacientes examinados realmente en estas consultas de atención secundaria, durante los años 1986 al 1990, por provincias, según el Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal. Una proporción considerable de los pacientes remitidos (71,6%) no concurren al especialista para su seguimiento y tratamiento. Sólo las provincias de Villa Clara, Granma y Ciego de Avila presentan tendencias hacia el incremento. Esto indica que existen fallas en las actividades de rescate de los casos. Se sugiere realizar actividades educativas y cumplimentar lo establecido por el Programa, mediante trabajo conjunto entre el estomatólogo, el médico de familia y las organizaciones de masas

Terminos: Cáncer bucal, evaluación de programas, *screening*, diagnóstico temprano.

El cáncer es una afección cuya incidencia puede incrementar-se con el desarrollo económico e industrial de los países⁽¹⁾. De acuerdo con estimados mundiales de la incidencia de cáncer, obtenidos por la OMS en 1980, el cáncer de la boca se encontraba en los primeros lugares de incidencia, siendo el 6% de todos los diagnosticados. En los países en desarrollo ocupaba el tercer lugar (8.5%)⁽²⁾.

En Cuba según informes del Registro Nacional de Cáncer (RNC), en 1988, el cáncer bucofaríngeo se encontraba en el sexto lugar de incidencia en el sexo masculino. Mientras la mortalidad por esta causa se hallaba en el décimo lugar en ambos sexos con 388 fallecidos y una tasa de 3,7 x 100.000 hab. En el sexo masculino ocupaba el sexto lugar⁽³⁾.

El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) oficializó mediante Resolución Ministerial en enero de 1986 el Programa Nacional de Diagnóstico Precoz de Cáncer Bucal (PDCB)⁽⁴⁾, que se fundamenta en el examen sistemático de los pacientes que acuden a la consulta estomatológica, mediante una atención escalonada.

En muchos programas de detección se ha observado que a pesar de la intensa propaganda y la acción educativa, una proporción considerable de los interesados no comparecen al especialista para su seguimiento y tratamiento. Una importante causa es la creencia de que nada puede hacerse para combatir el cáncer, ni siquiera cuando se diagnostica a tiempo^(5,6). La calidad de un programa está dada por el cumplimiento efectivo de todas las actividades previstas en el mismo. Es importante no sólo detectar las lesiones sospechosas o malignas, sino confirmar el diagnóstico y aplicar el tratamiento oportuno, de aquí la necesidad de que todos los pacientes que sean pesquisados por el estomatólogo general acudan a la consulta del especialista para completar el ciclo de diagnóstico y tratamiento. En este trabajo estableceremos la relación entre los casos examinados en el nivel primario y los asistentes a las consultas especializadas con el objetivo de profundizar en este importante aspecto del programa.

¹Especialista de I grado en Epidemiología. Especialista de I grado en Administración de Salud. Investigador Aspirante. Grupo del Registro Nacional de Cáncer. INOR.

²Candidata a Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II grado en Bioestadística. Investigador Titular. Profesora Asistente. Vice-Directora de Investigaciones del INOR.

³Especialista de II grado en Epidemiología. Profesora Auxiliar. Jefa del Departamento de Higiene y Epidemiología en la Facultad de Salud Pública de La Habana.

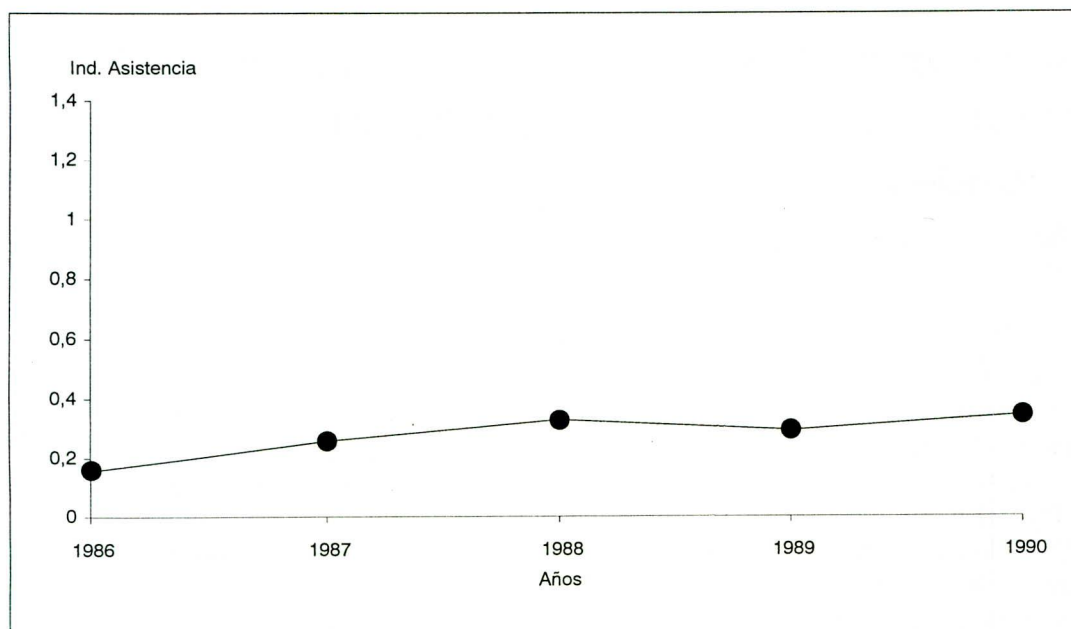


Figura 1 –
Comportamiento del Índice de Asistencia. Cuba. 1986–1990.
Fuente: Dirección Nacional de Estadística.

Material y Metodo

Se realizó un estudio epidemiológico de carácter descriptivo. El Universo estuvo constituido por todos los pacientes remitidos por el estomatólogo general hacia las consultas de cirugía máxilo facial y todos los pacientes examinados realmente en estas consultas de atención secundaria, durante los años 1986 al 1990, por provincias.

La fuente de información estuvo constituida por las tablas de salida del Sistema de Información Estadística del PDCB disponibles en la Dirección Nacional de Estadística (DNE) del Ministerio de Salud Pública.

La información fue procesada manualmente, utilizando el indicador de asistencia (IA), el que se define como:

Tabla 1 – Índice de asistencia de pacientes remitidos a consulta de cirugía maxilo facial segun años y provincias. Años 1986–1990.

Provincias	Índice de asistencia				
	1986	1987	1988	1989	1990
Pinar del Río	0.56	0.78	0.50	0.37	0.27
La Habana	0.17	0.06	0.10	0.09	0.45
Ciudad Habana	0.05	0.11	0.27	0.11	0.07
Matanzas	0.21	0.20	0.07	0.09	0.10
Villa Clara	0.29	0.34	0.56	0.80	0.81
Cienfuegos	0.43	0.43	0.26	0.52	0.32
Sancti Spíritus	0.33	0.14	0.27	0.12	0.35
Ciego de Avila	0.15	0.34	0.49	0.56	0.56
Camagüey	0.15	0.18	0.40	0.25	0.27
Las Tunas	0.06	0.00	0.06	0.00	0.13
Holguín	0.28	0.57	0.60	0.53	0.47
Granma	0.00	0.00	1.04	1.24	0.92
Santiago de Cuba	0.12	0.20	0.30	0.28	0.29
Guantánamo	0.15	0.60	0.40	0.31	0.34
Isla de la Juventud	0.27	0.55	0.48	0.59	0.16
CUBA	0.17	0.25	0.33	0.29	0.34

Fuente: Dirección Nacional de Estadística.

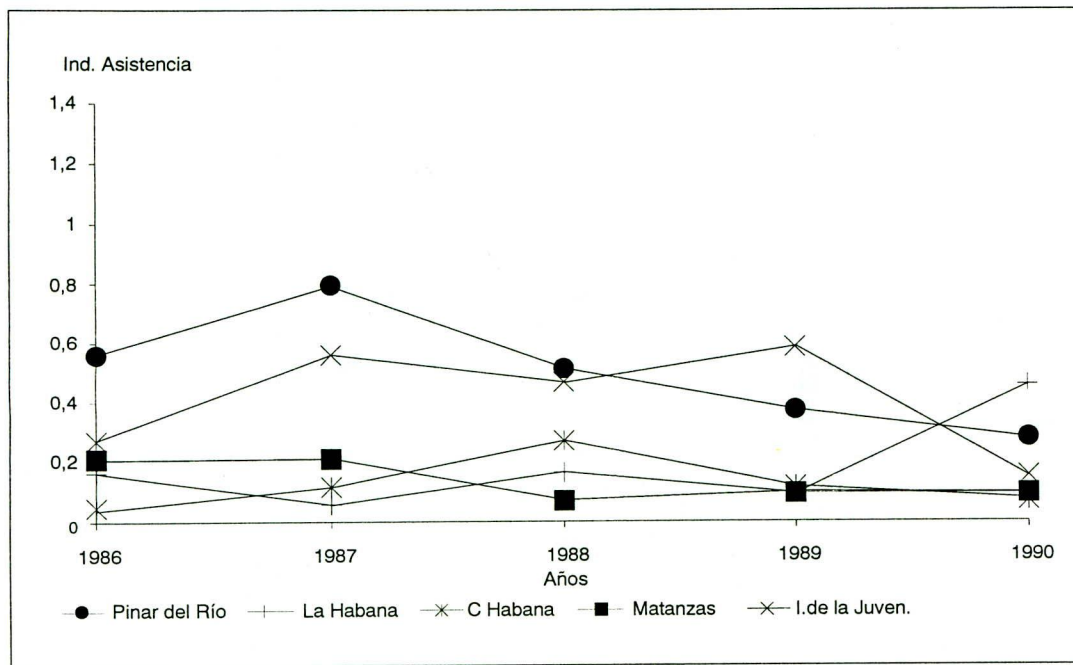


Figura 2 – Comportamiento del Índice de Asistencia. Región Occidental. 1986-1990.

Fuente: Dirección Nacional de Estadística.

$$IA = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos examinados por el máxilo facial}}{\text{N}^\circ \text{ de casos remitidos por el estomatólogo}}$$

Los valores obtenidos del indicador de asistencia se agruparon según la siguiente clasificación:

0,80 y más = muy bueno

0,79 – 0,60 = bueno

0,59 – 0,40 = aceptable

0,39 – 0,20 = bajo

menos de 0,20 = muy bajo

Este indicador fue analizado por años y provincias.

Resultados

Según los informes anuales del MINSAP⁽⁷⁾ durante el período comprendido entre los años 1986 al 1990 se remitieron a los servicios hospitalarios de cirugía máxilo facial como sospechosos de patología maligna o premaligna de la boca, 23.426 pacientes, para su re-examen y diagnóstico definitivo, lo que representa el 0,23% de los atendidos. De estos sólo acudió a los centros donde se les había enviado, el 28,4%.

Al analizar los casos remitidos y examinados por años para Cuba (Tabla N° 1 y Figura N° 1), se observó que el comportamiento del IA fue hacia el incremento. A pesar del ascenso, los valores corresponden a niveles de bajo y muy bajo según nuestra clasificación.

El descenso ocurrido en el año 1989 puede ser debido al aumento en el número de casos remitidos, superior a los 6.000, pues en años anteriores había oscilado entre 3.500 y 4.800. Sin embargo, el tra-

bajo de rescate de los inasistentes no correspondió a los niveles requeridos.

Para analizar el desarrollo del programa por provincias se procedió a agruparla por regiones. En la región occidental (Tabla N° 1 y Figura N° 2), se observan los IA más bajos; Pinar del Río y el municipio Isla de la Juventud presentan resultados inestables, mientras en La Habana, Ciudad Habana y Matanzas el trabajo es deficiente en el período analizado al obtener indicadores bajos y muy bajos.

Si tenemos en cuenta la importancia de Ciudad Habana para la buena marcha del programa dado que su población es la quinta parte del total de Cuba, se explican los indicadores bajos y muy bajos del país en relación a los pacientes remitidos a la consulta de cirugía máxilo facial.

En la región central (Tabla N° 1 y Figura N° 3) existe una situación algo más favorable, ya que los índices de asistencia además de ser mayores, presentaron tendencia al incremento en Villa Clara y Ciego de Avila, siendo más favorable el trabajo en la primera, al finalizar con índices muy buenos. La provincia de Cienfuegos tuvo un trabajo fluctuante, finalizando 1990 con un índice bajo. Sancti Spíritus y Camagüey también presentaron inestabilidad en su trabajo, predominando los años con indicadores bajos y muy bajos.

En la región oriental (Tabla N° 1 y Figura N° 4), Granma mostró un comportamiento atípico, debido a que presentó índices de asistencia superiores a 1,0 durante dos años, pues en los primeros años no informó los casos examinados a la DNE y en 1988 comenzó a recuperar la información⁽⁸⁾. Por esta razón notificó indicadores muy buenos en

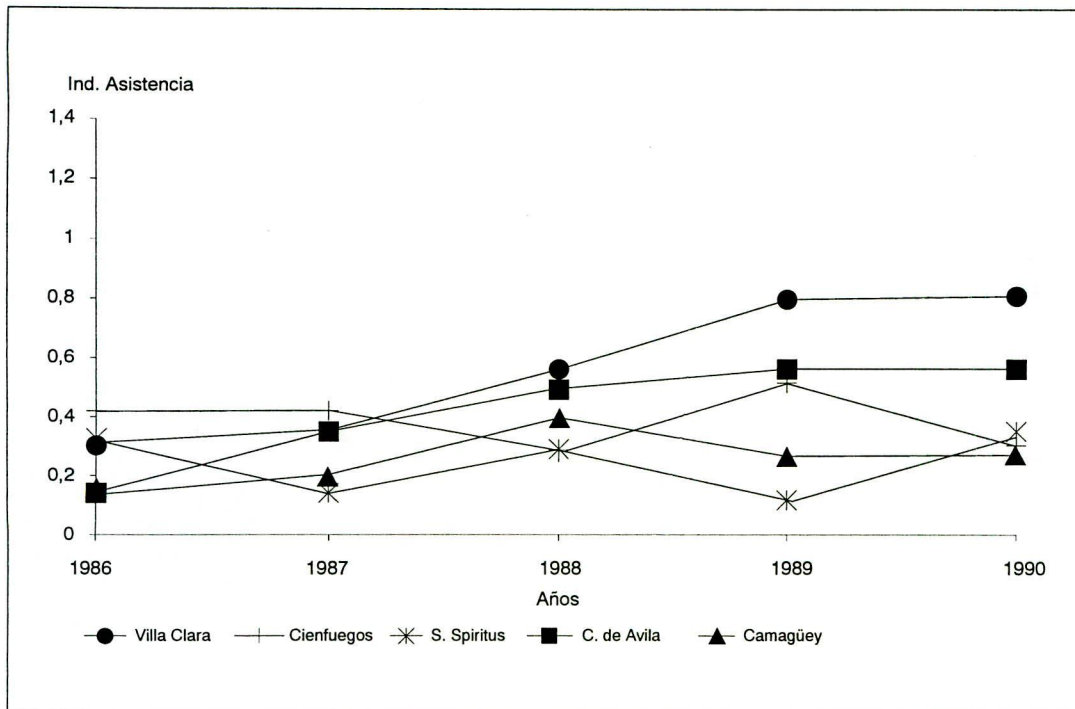


Figura 3 – Comportamiento del Índice de Asistencia. Región Central. 1986–1990.

Fuente: Dirección Nacional de Estadística.

1988, 89 y 90 respectivamente, reportando en el período de los cinco años estudiados, 86% de asistencia. En Holgín, Santiago de Cuba y Guantánamo, aunque tuvieron fluctuaciones en los años analizados, se observó un incremento en el índice de asistencia con relación a 1986, finalizando la primera con un índice aceptable y las otras con índices bajos.

En Las Tunas la situación se puede calificar de desfavorable, pues se mantuvo todo el quinquenio con índices muy bajos, e incluso en 1987 y 1989 no reportó casos examinados. En este estudio no se encontró relación entre el sexo y los casos asistentes a la consulta de cirugía máxilo facial.

Según experiencias similares, nuestros resultados son inferiores a los obtenidos en Sri Lanka^(9,10). Estos desde el inicio comprobaron que uno de los mayores problemas era persuadir a los pacientes que se les había detectado alguna lesión, a que acudieran para el re-examen por profesionales especializados, por lo que establecieron un sistema de citaciones a los que no se presentaban espontáneamente para el examen confirmatorio. Se remitieron 1.220 pacientes, de los cuales acudió voluntariamente el 31,4%, el 7,4% asistió después de recibir citaciones y el 11,5% fue re-examinado durante visitas de terreno para el rescate. En total se re-examinó el 50,3% de los pacientes.

Discusión

El índice de asistencia encontrado indica que existen fallas en este aspecto, a pesar de que el PDCB

contempla dentro de los procedimientos las actividades requeridas para el rescate de los casos, evidentemente éstas no se cumplen. Esto puede estar influido por un control no adecuado de los mismos y la no participación del estomatólogo y el médico de familia en la localización y envío para examen de los inasistentes, dejando a la voluntad de los pacientes su asistencia a la consulta especializada. No podemos obviar las dificultades que puedan presentarse para el rescate de inasistentes en un Programa Nacional, que pesquiza como promedio dos millones de personas en un año.

En este sentido resulta necesaria la labor educativa y preventiva que debe desempeñar el médico de familia, el estomatólogo vinculado a la comunidad en localidades donde este exista, así como el resto de los integrantes del equipo de salud de atención primaria en la comunidad.

El análisis de los resultados obtenidos en este estudio permite extraer las siguientes conclusiones: — Una proporción considerable de los pacientes remitidos no concurren al especialista de cirugía máxilo facial para su seguimiento y tratamiento. Sólo las provincias de Villa Clara, Granma y Ciego de Avila presentan resultados aceptables o buenos que tienden hacia el incremento. Esto está íntimamente relacionado al no cumplimiento de las actividades de rescate por el estomatólogo y el médico de familia.

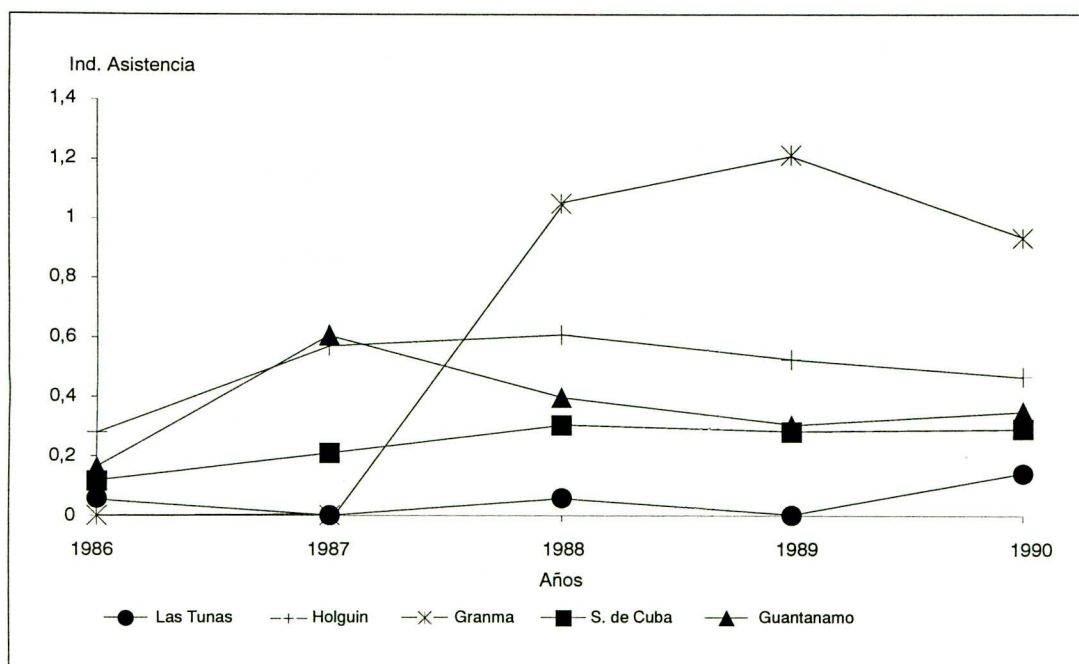


Figura 4 – Comportamiento del Índice de Asistencia. Región Oriental. 1986-1990.
Fuente: Dirección Nacional de Estadística.

— La situación en Ciudad Habana es preocupante, ya que en ella se encuentra la quinta parte de la población del país.

Según los resultados presentados recomendamos:

- Cumplimentar las actividades de rescate establecidas en el programa, mediante trabajo conjunto entre el estomatólogo, el médico de familia y las organizaciones de masas.
- Enfatizar en el desarrollo y fomento de una educación sanitaria y relación médico paciente adecuada.
- Insistir en el control sistemático y análisis del indicador de asistencia para la evaluación del programa.

Summary

A descriptive epidemiologic study was performed to measure the ratio of attendance of patients remitted by the dentists to the maxillo surgeons and those who were really seen by the surgeons. Data from the National Program to Early Diagnosis of Oral Cancer were studied by provinces in the time-period from 1986 to 1990. A considerable proportion of the remitted patients (71.6%) did not attend to the specialist to receive treatment and follow-up. Only the provinces Villa Clara, Granma and Ciego de Avila showed increasing trends. These features indicate falls in the rescuing of cases. The complimentation of the established procedures in the Program and additional educative activities,

which conjugate the efforts of dentists, family-doctors and social organizations, are suggested.

Uniterms: Oral cancer, screening, cancer program evaluation, early diagnosis

Referencias Bibliograficas

1. MARINELLO, V.Z. – *Nociones y reflexiones sobre el cáncer*. 1983. Ciudad de La Habana. Editorial Científico-Técnica, 1983.
2. OPS. Cáncer y estilo de vida. Temas de actualidad. *Bol of Sanit Panam*, 105 (2): 201-203, 1988.
3. RNC. Registro Computarizado de Defunciones e Incidencia. 1982-1988. INOR.
4. MINSAP. Dirección Nacional de Estomatología. Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Bucal. Ciudad Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1986.
5. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Detección Precoz del Cáncer. Serie de Informes Técnicos N° 422. Ginebra, 1969.
6. SPIEGHT, P.M., ZAKREZEWSKA J., DOWNER, M.C. – Screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol Eur J Cancer*, 28B(1): 45-48, 1992.
7. MINSAP. Balance anual. Años 1986 al 1990.
8. NIETO LLUIS, M., SANTANA GARAY, J.C. – Algunos aspectos relacionados con la calidad del Sistema Estadístico del Programa de Detección del Cáncer Bucal en 1986. *Información Estadística*, 4 (Junio). (Folleto), 1987.
9. WARNAKULASURIYA, K.A.A.S., EKANAYAKE, A.N.I., SIVAYOHAM, S. et al. – Puede el agente de atención primaria de salud encargarse del examen colectivo para la detección del cáncer de la boca. *Foro Mundial de la Salud*, 4(3): 234-237, 1983.
10. WARNAKULASURIYA, K.A.S.S., EKANAYAKE, A.N.I., SIVAYOHAM, S. et al – Utilization of primary health care workers for early detection of oral cancer and precancer cases in Sri Lanka. *Bull WHO* 62(2): 243-250, 1984.

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 expedidas 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”.

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.

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.

Lutando

Pela Vida?

Que belo destino. A incessante batalha pela preservação da saúde. Sempre lutando para melhorar a qualidade de vida.

Isto explica precisamente porque nosso lema é "Pela Vida"!

E porque nós estamos totalmente dedicados a esta tarefa.

Nós somos Pharmacia, uma das companhias farmacêuticas líderes no mundo, com todos os 20.000 funcionários lutando em direção da mesma meta: melhorar a vida, torná-la mais fácil.

Orgulhosos porém estamos desta missão, ser um cidadão do mundo significa ser respeitado por todos na comunidade. Intensamente envolvidos na proteção da saúde. Sempre abertos a discutir questões.

A contínua testemunha de nossos esforços só poderia certamente ser a inovação em novos e melhores tratamentos.

Como já descobrimos há muito tempo atrás, isto significa uma constante busca de idéias inovadoras. Formulando perguntas, mas jamais nos fixando em respostas simples.

Na verdade, pacientes do mundo inteiro já estão experimentando os benefícios de nossa luta... Que é apenas como deveria ser.

Nós esperamos que vocês acompanhem nossos incansáveis esforços em direção a uma melhor saúde e a sua proteção, agora que já nos conhecemos.

"Pela Vida"!

Pela Vida



Pharmacia

Estamos em atividade em mais de 100 países e somos líder mundial em número de especialidades no campo da terapia de: Câncer, Deficiência de Hormônio do Crescimento, Anti-Tabagismo, Cirurgia Ocular, Nutrição e diagnóstico de Alergia. Estamos também em atividade em várias áreas terapêuticas tais como: Trombose, Doenças do Sistema Nervoso Central, Urologia/Ginecologia, Reumatismo, Inflamação Crônica dos Ossos, Imunologia. Somos hoje uma das 20 maiores empresas farmacêuticas no mundo.



Fundação Antonio Prudente Hospital A.C. Camargo

Centro de Estudos

X. JORNADA DE ENFERMAGEM

ONCOLÓGICA

HOSPITAL A.C. CAMARGO

PERÍODO: 12 A 15 DE SETEMBRO DE 1995

**Local: Auditório Sen. José Ermírio de Moraes
Rua Prof. Antonio Prudente, 211
Liberdade - S. Paulo - S. Paulo**

**Informações e Inscrições: Centro de Estudos
Fone: 278 8811
Ramal 1038 / 1039**

PROGRAMA

12.09.95 (3a. Feira)

19:30h - Abertura
20:00h - Conferência "O papel da Enfermeira
Oncológica"
21:00h - Coquetel

13.09.95 (4a. Feira)

08:00h - Inscrições
09:00h - Mesa Redonda
"A inserção dos conteúdos de oncologia no
ensino de nível médio e superior de
Enfermagem"

10:30h - Intervalo

10:45h - Debate

"Prevenção e a oncologia - Como se tem
feito?"

12:00h - Almoço

15:00h - Mesa Redonda

"Riscos Ocupacionais relacionados ao
manuseio de Quimioterápicos
Anti-neoplásicos"

17:00h - Mesa Redonda

"Riscos Ocupacionais em Radioterapia"

14.09.95 (5a. Feira)

09:00h - Mesa Redonda

"Serviço de Transplante de Medula Óssea -
Relato de experiência (atuação do Enfermeiro)"

10:00h - Intervalo

10:15h - Conferência

"Dor no paciente oncológico"

10:45h - Sessão de Temas Livres e Sessão Pôster

12:00h - Almoço

14:00h - Debate

"Qualidade de vida do paciente fora de
possibilidades terapêuticas"

15.09.95 (6a. Feira)

09:00h - Mesa Redonda

"Reações dos Profissionais frente ao
paciente oncológico"

10:30h - Intervalo

10:45h - Premiação de Temas Livres

10:45h - Encerramento

Metástase, uma visão atualizada

Fernando A. B. Pitrez¹, Hélio F. Lemchem¹, Rogério Grossmann¹, José Pio Furtado¹, Richard Borba Magalhães², Reginaldo Castilho²

Resumo

Os autores revisam a Cascata Metastática, nome que designa a seqüência de fenômenos que levam à implantação da célula metastática e sua multiplicação no órgão alvo.

Através de uma revisão atualizada da literatura pertinente, expõem as múltiplas teorias e experimentos que tentam esclarecer os complexos mecanismos bioquímicos e enzimáticos que envolvem este fascinante processo, bem como sua implicação terapêutica.

Unitermos: Metástases; cascata metastática.

Apesar do extraordinário desenvolvimento médico dos últimos anos, muitas patologias ainda hoje encerram enigmas intrigantes que persistem como verdadeiros desafios ao avanço científico.

A neoplasia é um desses exemplos mais contundentes. Inobstante o vasto conhecimento a respeito, os seus mecanismos mais íntimos ainda permanecem obscuros, e provavelmente a palavra final sobre o assunto tão cedo não será escrita.

Por que motivo, em um dado momento, um grupo de células começa a multiplicar-se de maneira anárquica, incontroladas pelos sensores orgânicos, e passa a lançar na corrente sangüínea e linfática brotos celulares que se implantam e começam a desenvolver-se da mesma maneira que o foco inicial? São as metástases, que há muitos anos recebem uma atenção especial dos estudiosos no sentido de esclarecer os intrincados mecanismos que determinam o crescimento desenfreado, as vias de disseminação e sua preferência por esse ou aquele órgão.

O presente estudo pretende, através de uma revisão atualizada, trazer, de modo didático, alguns esclarecimentos eminentemente técnicos sobre o assunto, revelando sucintamente algumas experimentações e teorias a respeito, bem como atraentes propostas terapêuticas recentes.

A cascata metastática

O complexo mecanismo de formação das metástases pode ser entendido por uma seqüência lógica de fatos atualmente designados como "Cascata Metastática". A célula neoplásica inicialmente

degrada os componentes da matriz extracelular (MEC) presente no estroma do órgão sítio do tumor primário. Em prosseguimento, a célula metastática desenvolve motilidade, invadindo os tecidos e caindo, por fim, no compartimento intravascular⁽¹⁾.

O transporte das células tumorais na circulação se dá de forma passiva. Tendo sobrevivido a todas as barreiras impostas pelo organismo no sistema circulatório, o passo seguinte é a aderência, implantação e crescimento dessas células no órgão alvo⁽²⁾.

Para sintetizar, podemos dividir a Cascata Metastática em cinco fases principais, sobre as quais embasaremos a presente revisão:

1. dissociação das células do tumor primário e movimento através do estroma tumoral;
2. travessia das células através da membrana basal e entrada na circulação;
3. transporte passivo na circulação;
4. aderência da célula metastática ao órgão alvo e extravasamento;
5. colonização da nova área.

1. Dissociação das células do tumor primário e movimento através do estroma tumoral

O processo de invasão tumoral inicia com a extensão direta de algumas células ou clones celulares do neoplasma primário em direção aos recintos adjacentes. Estas células possuem características de motilidade e invasividade, que são o resultado da combinação de forças mecânicas, de-

¹Oncologistas da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/Hospital Santa Rita.

²Acadêmicos da FFFCMPA.

créscimo da adesividade entre as células tumorais e fatores bioquímicos⁽¹⁾.

A força de expansão tumoral exerce pressão nos tecidos adjacentes, promovendo a separação destes e posterior implantação de células tumorais nestes espaços. Entretanto, em estudos de sistemas tumorais onde esta força de expansão não existia, também ocorreu invasão de células tumorais, determinando, assim, não ser este um elemento essencial para a invasão tecidual⁽²⁾. Na prática clínica, isto fica bem demonstrado nos pacientes que apresentam inúmeras metástases, às vezes disseminadas por múltiplos órgãos, mas apesar de todos os exames realizados não se consegue determinar o tumor primário. São as chamadas metástases múltiplas de tumor primário desconhecido e que corresponde ao TX de classificação TNM.

De um modo geral, as células neoplásicas são mais facilmente destacáveis do que as de qualquer outro tecido normal. Uma modificação metabólica que leva a esta condição é uma produção defeituosa ou diminuição na produção de fibronectina, elemento que auxilia na adesão e organização celular.⁽¹⁾ A "Zônula Aderens" é outro elemento que mantém a adesão celular, e cujo mecanismo possivelmente seja mediado pelas caderinas, que são uma família de moléculas de adesão celular dependentes do cálcio⁽³⁾. Postula-se que uma alteração na regulação das caderinas influencia o potencial metastático; todavia, não existe uma relação direta entre a diminuição das caderinas e o aumento do potencial metastático, simplesmente pelo fato de a célula com baixa regulação de caderinas ter maior facilidade para se desprender do tumor. Ao mesmo tempo esta célula possuirá, igualmente, uma menor adesividade aos elementos figurados no sangue, os quais lhe garantiriam maior chance de sobrevivência na circulação⁽³⁾.

Outro componente relevante na invasão da matriz extracelular (MEC) pela célula neoplásica é a interação direta entre estas células, as células do hospedeiro e a própria MEC.

Liotta (1986) propõe que isso ocorra em três etapas⁽⁴⁾:

- a) adesão à MEC;
- b) degradação enzimática;
- c) motilidade⁽⁴⁾.

A adesão pode ocorrer diretamente entre receptores na membrana da célula neoplásica e componentes da MEC, tais como a Fibronectina e Vitronectina no estroma, e colágeno IV e V e laminina na membrana basal. Os receptores celulares para a MEC podem ser divididos em duas grandes ca-

tegorias: as Integrinas e Não-integrinas. As integrinas são produtos gênicos com afinidade para determinados elementos da MEC. As não-integrinas são determinantes da superfície celular que podem atuar como moléculas adesivas e influenciar no potencial metastático, como é o caso do CD44.⁽³⁾

Uma vez aderida a MEC, o estágio seguinte é a degradação enzimática local de seus componentes por proteases liberadas somente por células metastáticas.

O primeiro a notificar a capacidade dos proteonases em degradar a MEC foi o autor antes citado, correlacionando a expressão da 92 KDa gelatinose com progressão do CA de mama, e de 95 KDa gelatinose com CA de cólon. As enzimas até o momento melhor relacionadas com a degradação da MEC são a Colagenase IV a V, Cathepsina B, Elastase, Heparanase e Ativador do Plasminogênio, entre outras.⁽⁵⁾

Têm sido definidas influências do órgão sítio do tumor primário na ativação das enzimas degradativas da MEC. O colágeno tipo IV é a maior proteína estrutural de membrana basal que existe entre as células do tecido conectivo e as parenquimatosas. A colagenase, obtida a partir de células tumorais metastáticas, atua de forma preferente sobre o colágeno da membrana basal. Em um estudo feito por Cajot et al. (1986), uma linhagem de células tumorais secretava somente uma pró-enzima da colagenase IV, quando na hipoderme, enquanto que no ceco produzia a mesma pró-colagenase IV intacta (inativa) e parcialmente clivada (ativada). O aparecimento de formas ativas da colagenase IV é provavelmente o resultado do aumento da atividade de enzimas presentes no próprio órgão⁽⁶⁾. Vários tipos de enzimas são conhecidas por estarem envolvidas na ativação das Metalloproteases, em especial a Uroquinase Ativadora do Plasminogênio (uPA) e o ativador do Plasminogênio Tecidual (tPA). Em outro estudo mais recente, Nakajima demonstrou que em um sítio com muitas metástases foi encontrado um meio com alta concentração de uPA, e num meio com poucas metástases, encontrou-se baixa concentração de uPA⁽⁵⁾.

Todavia, conforme o mesmo autor, não basta que exista uma produção aumentada de uPA para que haja ativação das pró-enzimas, é necessária a presença de receptores na superfície celular capazes de mediar essa ativação.

Acredita-se, ainda, que da mesma forma que existem ativadores das pró-enzimas, possam existir também inibidores, presentes na intimidade dos tecidos. Um destes fatores inibidores é o TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases), que pode

inibir collagenases intersticiais, stromelysina e gelatinases⁽⁷⁾. Inibidores da atividade do plasminogênio (Pai 1 e 2) também já foram demonstrados e se revelaram potentes reguladores negativos da degradação da MEC⁽⁸⁾.

Alguns componentes da MEC também podem estimular a produção e ativação das enzimas. É o caso de uma porção da molécula de laminina A, que estimulou a produção de Colagenase IV e aumento nas metástases pulmonares de melanoma Murino⁽⁹⁾. Fato semelhante ocorre com a Fibronectina, que aumenta a atividade de uPA em CA de mama⁽¹⁰⁾.

Também ocorre no mecanismo de invasão da MEC uma interação entre a atividade das células neoplásicas e as células normais (fibroblastos, macrófagos, linfócitos), que resulta na ativação e liberação de enzimas que degradam a MEC. Ao mesmo tempo, fatores orgânicos, tais como as Interleucinas, fatores de crescimento epidermal e os derivados das plaquetas, também podem estimular a produção e secreção de proteinases de células neoplásicas⁽⁵⁾.

Conforme os experimentos de Stracke et al.⁽¹¹⁾, no ano de 1991, após iniciada a degradação enzimática da MEC, a célula começa a apresentar motilidade para avançar na matriz degradada. Essa motilidade é conseguida de duas formas: uma inclui a descoberta de uma nova classe de citoquinas, o AMF (Autocrine Motility Factor), e a outra um fator quimiotático derivado da degradação da MEC.

As células do tumor primário presumivelmente secretam AMF até concentrações suficientemente altas para estimular a motilidade, através de receptores de membrana, em células aptas a responder a este estímulo. O AMF parece possuir alguma especificidade para as células tumorais. Após a sua ligação com o receptor celular, a movimentação se dá a partir da formação de pseudópodos na célula metastática. A glicólise é, de fato, a origem da energia utilizada durante a motilidade, mas na ausência de incremento de glicólise, a célula pode utilizar respiração mitocondrial como fonte de energia.

O outro fator implicado na motilidade celular é a quimiotaxia, onde moléculas produzidas durante a degradação da MEC serviriam como quimiotáticos e estimulariam o movimento celular. Em um dos seus estudos utilizando componentes da MEC, tais como laminina, fibronectina e colágeno IV, Stracke observou que os mesmos estimularam a motilidade das células neoplásicas, tendo sido essa resposta variável para os diferentes clones celulares em relação às concentrações relativas dos

diferentes componentes da MEC utilizados. Isso significa que existem diferentes receptores nas células metastáticas para as diferentes frações proteicas da MEC.

2. Travessia das células através da membrana basal e entrada na circulação

Neste estágio se repetem os passos da invasão tecidual: ancoragem, degradação enzimática e motilidade, que visam especificamente a ultrapassagem da membrana basal endotelial e subsequente entrada no compartimento intravascular.

Um fator importante nesta etapa é a angiogênese induzida pelo tumor. Tumores com até 2 mm de diâmetro podem receber nutrição por difusão. A partir deste tamanho os tumores estimulam uma neovascularização⁽¹²⁾. Tumores malignos não produzem seus vasos sanguíneos, mas induzem o crescimento de novos capilares a partir do tecido do hospedeiro mediante a ligação de fatores angiogênicos. Alguns destes fatores angiogênicos foram recentemente identificados e isolados por Folkman et al.⁽¹³⁾

Os novos vasos formados são mais suscetíveis à invasão⁽¹⁴⁾, pois geralmente apresentam defeitos estruturais em sua parede, ou por má formação ou por necrose, muito comum nos tumores.⁽¹⁵⁾

Uma vez que o tumor tenha ganho acesso à circulação, ele deve permanecer no sítio de entrada e proliferar para em seguida liberar êmbolos tumorais. Estando nos vasos, tanto a disseminação hemática como a linfática pode ocorrer. A idéia de que sangue e linfa estão separados é errada. Existe grande comunicação entre estes compartimentos, e metástases hemáticas e linfáticas podem ocorrer em paralelo.⁽¹⁶⁾

3. Transporte passivo na circulação

Após atingirem a circulação, as células neoplásicas tornam-se mais sensíveis às barreiras mecânicas e imunológicas. A presença de células tumorais na circulação ainda não se constitui em uma metástase, porquanto a maioria dessas células liberadas são rapidamente destruídas. Muitos êmbolos tumorais são destruídos antes de se implantarem.⁽¹⁷⁾ É estimado que a sobrevivência celular esteja entre 1:1.000 a 1:1.000.000⁽¹⁸⁾. Isso se deve, em parte, ao trauma causado pela turbulência intravascular, adesão inadequada, oxigenação insuficiente ou atividade do sistema imune⁽¹⁾. Um dos mecanismos utilizados pela célula tumoral para evitar a sua destruição é a agregação homotípica:

uma agregação celular tumoral em uma unidade multicelular embólica, onde a porção externa serviria para proteger as células do interior dos danos externos. Outro mecanismo é a agregação heterotípica, onde algumas unidades celulares tumorais se agregam com outras do hospedeiro, como linfócitos e plaquetas, ou estimulam a formação de fibrina ao seu redor, após se aderirem ao leito tecidual receptor.⁽⁴⁾ As metástases podem ser o resultado das células centrais viáveis, protegidas, do meio hostil, pelos agregados circunjacentes.

4. Aderência da célula metastática ao órgão alvo e extravasamento

Tem sido postulado que a localização de uma metástase em um órgão específico pode ser devida a relações vasculares anatômicas e/ou inter-relações entre as células malignas e o órgão alvo⁽¹⁶⁾.

A implantação mecânica é caracterizada pela chegada da célula metastática no primeiro leito capilar encontrado. Este fator é responsável por cerca de 50% de todas as metástases.⁽¹⁹⁾ Uma característica que favorece essa implantação é a formação de êmbolos multicelulares (homotípico): o tamanho do êmbolo favorece sua apreensão no leito capilar.⁽¹⁶⁾

Por outro lado, já em 1889, Paget sugeriu que as metástases são o resultado final de interações muito específicas entre a célula tumoral e o órgão colonizado ("Seed and Soil")⁽²⁰⁾. Uma dessas interações pode ser devida a uma capacidade das células neoplásicas em aderirem a moléculas localizadas na parede vascular. Johnson et al. (1991), em um estudo experimental, demonstrou que preparados de microvasculatura de pulmão apresentaram uma grande avidéz migrante por células metastáticas comumente encontradas neste sítio, enquanto preparados de outros tecidos não apresentaram⁽²¹⁾.

Outro tipo de interação seria a presença de substâncias nas células capazes de intermediar a adesão com o endotélio vascular ("Vascular adhesins")⁽²²⁾. Algumas dessas substâncias são encontradas fisiologicamente em linfócitos, sendo que algumas também servem como mediadoras da adesão das células tumorais (ELAM-1; INCAM-110)⁽²³⁾.

Algumas formas variantes de uma glicoproteína que têm sido propostas como mediadora da adesão de linfócitos à membrana vascular (CD 44), igualmente parecem estar envolvidas no mecanismo de adesão⁽²⁴⁾.

Quando ocorre a adesão das células metastáticas ao endotélio vascular, pode ocorrer a retração

das células endoteliais e a conseqüente exposição dos componentes da matriz extracelular (MEC).⁽²⁵⁾ Esta exposição constitui-se usualmente em um grande substrato adesivo para células tumorais, ao contrário das endoteliais⁽²⁶⁾. A fibrina, componente da interação célula metastática – plaqueta, é outro fator envolvido no dano à membrana basal do endotélio. Essa interação estimula a produção de colagenase IV pela célula metastática, dando início ao processo de degradação enzimática da membrana basal endotelial e conseqüente invasão local do parênquima. Os produtos resultantes da degradação da MEC servem como estimulantes da motilidade celular, auxiliando, conseqüentemente, a invasão do tecido⁽²⁷⁾.

5. Colonização da nova área

A habilidade de algumas células para proliferar no parênquima de um órgão "específico" está associada com as metástases em órgãos específicos; todavia, as bases dessa interação permanecem obscuras. Durante a interação da célula metastática com as células e os sistemas do hospedeiro, fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos, sozinhos ou em combinação, podem servir como estímulo ou inibição da proliferação celular metastática⁽²⁷⁾. Este fenômeno caracteriza uma grande influência do meio ambiente do órgão alvo no crescimento da célula metastática, fortalecendo, desta forma, a teoria da "semente e do solo", na qual células tumorais específicas necessitam de um meio ambiente também específico para se desenvolverem. A fim de ratificar tais afirmações, Morikawa et al. (1988), em um estudo experimental feito com populações celulares de carcinoma de cólon com diferentes propriedades metastáticas, implantadas no baço e no ceco de alguns ratos (implantação ortotópica), observou que estas células produziram metástases exclusivamente hepáticas ou para linfonodos. Essas mesmas células, quando implantadas no subcutâneo ou intramuscular, apresentaram um pequeno crescimento e raramente metástases⁽²⁸⁾.

Vários outros fatores influenciam o crescimento metastático no órgão alvo. Um desses é a habilidade da célula em produzir seu próprio fator de crescimento (estimulação autócrina). Alguns são secretados pela célula e interagem com o receptor na membrana celular (CSF-1, IL-2, BOMBESIN e GM-CSF); outros interagem com o receptor no compartimento intracelular (PDGF, IL-3, GM-CSF, BFGF)⁽²⁹⁾. Rodeck et al., realizando experimento com metástases de melanoma humano, cultivadas *in vitro*, mostrou que as mesmas apresentaram um

crescimento autônomo, sugerindo-se o envolvimento de fatores autócrinos de crescimento⁽³⁰⁾. Todavia, somente esses elementos não seriam suficientes para o crescimento tumoral e metastático^(16,27). De extrema importância são os fatores parácrinos, aqueles derivados do órgão alvo. Esses fatores são peptídeos produzidos pela célula normal; contudo, a concentração necessária para estimular o crescimento das metástases é desconhecida.⁽²⁷⁾ Um interessante achado é que a matriz extracelular pode funcionar como um depósito de alguns fatores de crescimento (B FGF, TGF B). O heparan sulfato armazena B FGF ligando-se a ela. Quando ocorre a invasão tecidual do órgão alvo pelas células metastáticas, a heparanase é ativada, degradando o heparan sulfato e liberando a B FGF, que pode interagir com o receptor e estimular o crescimento metastático⁽³¹⁾.

O adenocarcinoma de próstata é um tumor de crescimento lento em seu sítio primário. Frequentemente, este tumor metastatiza para a coluna vertebral, onde, ao contrário, ostenta um crescimento bastante acelerado. Foram encontradas na coluna vertebral substâncias capazes de promover o crescimento de células de carcinoma prostático, sendo, provavelmente, estes fatores os responsáveis por esta diferença⁽³²⁾.

O contato célula-célula também é importante na relação fator de crescimento-receptor. Um precursor de fator de crescimento localizado na membrana celular (TGF) e o seu receptor (EGF) funcionam como mediadores da adesão célula-célula, exercendo uma estimulação mitogênica⁽³³⁾.

O meio ambiente orgânico atua, da mesma forma, inibindo o crescimento das metástases. Alguns fatores inibitórios isolados são a TGF B 2⁽¹⁴⁾ e a AR⁽³⁴⁾ (amphiregulin). Com o tempo, algumas células vêm a perder a sensibilidade aos efeitos inibitórios do crescimento.

Os fatores fisiológicos de regeneração tecidual também parecem exercer influência no crescimento tumoral. Durante o reparo de determinado órgão, aumenta o número de mitoses desse órgão por estimulação de fatores de crescimento fisiológicos próprios do mecanismo de regeneração. Um desses, recentemente identificado, é a TGF, descrita como um regulador fisiológico da regeneração hepática⁽³⁵⁾. Van Dale e Galand (1988) inocularam células de adenocarcinoma de cólon no sistema circulatório porta de ratos parcialmente hepatectomizados e verificaram um dramático aumento do crescimento e incidência de colônias tumorais no fígado desses animais, em comparação com o grupo controle⁽³⁶⁾. Desta forma, quando tecidos nor-

mais, como o fígado, são danificados (possivelmente por invasão de células tumorais), fatores de crescimento são liberados para estimular o reparo do órgão, e, ao mesmo tempo, também estimulam a proliferação das células neoplásicas receptíveis.

Ao chegar no órgão alvo, a célula metastática necessita de suprimento sanguíneo adequado para o seu desenvolvimento. Para isso, libera substâncias que estimulam a angiogênese. Algumas dessas já foram isoladas: TAF (fator de angiogênese tumoral), fatores de crescimento ácidos e básicos dos fibroblastos, angiogenina, fatores de crescimento modificados e prostaglandinas e certas proteases degradativas do soro.^(12,13,37-41)

6. Propostas terapêuticas

Baseados nos conceitos acima delineados, no momento estão em estudo algumas drogas que seriam capazes de bloquear, em algum estágio, a cascata metastática, trazendo novas perspectivas na terapia das metástases. Podem ser divididas nos seguintes grupos:

Antiinvasivas: visam bloquear a invasão do tumor primário, bloqueando enzimas proteolíticas (Aprotinin ou Cysteine)^(42,43).

Antiadesivas: inibem a adesão das células tumorais à fibronectina e laminina, como o peptídeo GRGDS⁽⁴²⁾.

Anti-motilidade: inibem a glicólise, fonte de energia para a motilidade celular. Como exemplo o Oxamato⁽¹¹⁾.

Anticoagulante: devido a conhecidas alterações na coagulação que ocorrem em animais e seres humanos com neoplasias malignas, agentes que afetam a coagulação e a agregação plaquetária têm sido estudados⁽⁴⁴⁾. O Warfarim, já usado em humanos, promoveu um aumento da sobrevivência e retardamento na progressão da doença em pacientes com carcinoma brônquico de pequenas células⁽⁴⁵⁾.

Antiangiogênese: baseado na fato de que o crescimento ou a proliferação de neoplasias primárias e metástases é grandemente dependente de um adequado suprimento sanguíneo, têm sido estudadas drogas que vão interferir com ou inibir a vascularização das células neoplásicas⁽⁴⁶⁾. A primeira droga identificada é o ICRF-159 (razoxane), que inibe a disseminação de células tumorais, normalizando a estrutura da vascularização tumoral e resultando em uma redução do escape de células malignas para a corrente sanguínea⁽⁴⁴⁾.

Bioterápia: visa o controle imunológico da formação de metástases através de substâncias que

estimulariam o sistema imunológico do hospedeiro, como o Interferon⁽⁴⁷⁾ e técnicas para ativação de macrófagos⁽⁴⁸⁾ e anticorpos monoclonais⁽⁴²⁾. Esta, atualmente, constitui-se no enfoque mais atual e promissor na abordagem medicamentosa das metástases.

Summary

The authors described in details Metastatic Cascade that means a phenomenous sequence goes to implantation of metastatic cell and its multiplication on target organ. Actual review was made in agreement with specific literature to explain many theories and trials which try to understand enzymatic and bioquimic mechanisms as well as its therapeutic implications involved in this exciting process.

Uniterms: Metastatic cascade; metastatic cells implantation.

Referências Bibliográficas

1. DUDJAK, L.A. – Cancer Metastasis. *Semin Oncol Nurs*, 8(1):40-50, 1992.
2. KUPEHELLA, C.E. – The spread of cancer: invasion and metastasis. Dimension of cancer. Belmont CA, Wadsworth, 1987.
3. EVANS, C.W. – Cell adhesion and metastasis. *Cell Biol Int Rep*, 16(1):1-10, 1992.
4. LIOTTA, L.A. – Tumor invasion and metastasis – role of the extracellular matrix. Rhoads Memorial Award Lecture. *Cancer Res*, 46:1-7, 1986.
5. NAKAJIMA, M.; CHOP, A.M. – Tumor invasion and extracellular matrix enzymes: regulation of activity by organ factors. *Semin Cancer Biol*, 2(2):115-27, 1991.
6. CAJOT, J.F.; SORDAT, B.; BACHMAN, F. – Human primary colon carcinoma xenografted into nude mice. II. Modulation of tumor plasminogen activator activity by the host tissue environment. *J Natl Cancer Inst*, 77:1099-107, 1986.
7. KHOKHA, R.; DENHARDT, D.T. – Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases: a review of their role in tumorigenesis and tissue invasion. *Invasion Metastasis*, 9:391-405, 1989.
8. BLASI, F.; VERDE, P. – Urokinase-dependent cell surface proteolysis and cancer. *Semin Cancer Biol*, 1:117-26, 1990.
9. KANEMOTO, T. et al. – Identification of an amino acid sequence from the laminin A chain that stimulates metastasis and collagenase IV production. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:2279-83, 1990.
10. POURREAU-SCHNEIDER, N. et al. – Modulation of plasminogen activator systems by matrix components in two breast cancer cell lines: MCF-7 and MDA-MB-231. *J Natl Cancer Inst*, 81:259-266, 1989.
11. STRACKE, M.L. et al. – Cell motility, principal requirement for metastasis. *Experientia Suppl*, 59:147-62, 1991.
12. FOLKMAN, I. – How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? *Cancer Res*, 46:467-73, 1986.
13. FOLKMAN, I.; KLAGSBRUM, M. – Angiogenic Factors. *Science*, 235:442-7, 1987.
14. FIDLER, I.J.; BALCH, C.M. – The biology of cancer metastasis and implication for therapy. *Curr Probl Surg*, 24:137-209, 1987.
15. POSTE, G.; FIDLER, I.J. – The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature*, 283:139-46, 1980.
16. BRODLAND, D.G. et al. – Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol*, 27(1):1-8, 1992.
17. MCCARTHY, J.B.; SKUBITZ, A.P.N.; PALM, S.L. et al. – Metastasis inhibition of different tumor types by purified laminin fragments and a heparin-binding fragment of fibronectin. *J Natl Cancer Inst*, 80:108-16, 1988.
18. ZETTER, B.R. – The cellular basis of site-specific tumor metastasis. *N Engl J Med*, 332:605-12, 1990.
19. LIOTTA, L.A.; KOHN, E. – Cancer invasion and metastasis. *JAMA*, 263:1123-6, 1990.
20. PAGET, S. – Distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1:571-3, 1889.
21. JOHNSON, R.C. et al. – Endothelial cell membrane vesicles in the study of organ preference of metastasis. *Cancer Res*, 51:394-9, 1991.
22. BERG, E.L. et al. – Homing receptors and vascular addressins: cell adhesion molecules that direct lymphocyte traffic. *Immunol Rev*, 108:5-18, 1989.
23. RICE, G.E.; BEVILACQUA, M.P. – An inducible endothelial cell surface glycoprotein mediates melanoma adhesion. *Science*, 246:1303-6, 1989.
24. GUNTHER, U. et al. – A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell*, 65:13-24, 1991.
25. NICOLS, G.L. – Cancer metastasis: tumor cells and host organ properties important in metastasis to specific secondary sites. *Biochim Biophys Acta*, 948:175-224, 1988.
26. LICHTNER, R.B.; BELLONI, P.N.; NICOLSON, G.L. – Differential adhesion of metastatic rat mammary carcinoma cells to organ-derived microvessel endothelial cells and subendothelial matrix. *Expl Cell Biol*, 57:146-52, 1989.
27. RUSCIANO, D. et al. – Why do cancer cells metastasize into particular organs? *Bioessays*, 14(3):185-94, 1992.
27. RADINSKY, R. – Groth factors and their receptors in metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2(3):169-77, 1991.
28. MORIKAWA, K. et al. – In vivo selection of highly metastatic cells from surgical specimens of different colon carcinomas implanted into nude mice. *Cancer*, 48:1943-8, 1988.
29. BROWDER, T.M.; DUNBAR, C.E.; NIENHUIS, A.W. – Private and public autocrine loops in neoplastic cells. *Cancer Cells*, 1:9-17, 1989.
30. RODECK, A. et al. – Metastatic but not primary melanoma cell lines grow in vitro independently of exogenous growth factors. *Int J Cancer*, 40:487-90, 1987.
31. RVOSLAHTI, E.; YAMAGUCHI, Y. – Proteoglycans as modulators of growth factor activities. *Cell*, 64:867-9, 1991.
32. CHACKAL-ROY, M. et al. – Stimulation of human prostatic carcinoma cell growth by factors present in human bone marrow. *J Clin Invest*, 84:43-50, 1989.
33. ANKLESARIA, P. et al. – Cell-cell adhesion mediated by binding of membrane-anchored transforming growth factor alpha to epidermal growth factor receptors promotes cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:3289-92, 1990.
34. PLOWMAN, G.D. et al. – The amphiregulin gene encodes a novel epidermal growth factor-related protein

- with tumor inhibitory activity. *Mol Cell Biol*, 10:1969-81, 1990.
35. MEAD, J.E.; FAUSTO, N. – Transforming growth factor may be a physiological regulator of liver regeneration by means of an autocrine mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:1558-62, 1989.
36. VAN DALE, P.; GALAND, P. – Effect of partial hepatectomy on experimental liver invasion by intraportally injected colon carcinoma cells in rats. *Invasion Metastasis*, 8:217-27, 1988.
37. FOLKMAN, J.; MERLER, E.; ALBERNATHY, C. et al. – Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*, 133:275-88, 1971.
38. FURCHT, L.T. – Critical factors controlling angiogenesis: cell products, cell matrix, growth factors. *Lab Invest*, 55:505-9, 1986.
39. D'AMORE, P.A.; KLAGSBRUN, M. – Angiogenesis: factors and mechanisms, in Sirica, A.E. (ed): The pathobiology of neoplasia. Nova York, Plenum, pp. 513-32, 1989.
40. SCHREIBER, A.B.; WINKLER, M.E.; DERNYCK, R. – Transforming growth factor-alpha: a more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. *Science*, 232:1250-3, 1986.
41. LIOTTA, L.A.; STETLER-STEVENSON, W.G. – Principles of molecular cell biology of cancer: Cancer Metastasis, in Devita. V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 98-115, 1989.
42. OLDEN, K. – Experimental approaches for the prevention of hematogeneous metastasis. *Oncology*, 11:83-100, 1989.
43. GOLDFARB, R.H.; BRUNSON, K.W. – Overview of current understanding of tumor spread. Fundamental Aspects of Cancer. Dorchecht, Netherlands Kluwer Academic, 1989.
44. POLLACK, V.A. – Therapy of metastasis in animal models, in Oldfarb, R.H. (ed.). Fundamental Aspects of Cancer. Boston, MA, Kluwer Academic, 192-200, 1989.
45. ZACHARSKI, L.R. et al. – Effect of warfarin anticoagulant on survival in carcinoma of the lung. *Cancer*, 53:2046-52, 1984.
46. GIRALDI, T.; SAVA, G. – Selective antimetastatic drugs (review). *Anticancer Res*, 1:163-74, 1987.
47. GORELIK, G.; GUNJI, Y.; GOLDFARB, R.H. – Interaction of tumor cells and immune system in the metastatic process. *Biochem Cell Biol*, 66:617-25, 1988.
48. FIDLER, I.J. – Macrophages and metastasis – biological approach to cancer therapy: Presidential Address. *Cancer Res*, 45:4714-26, 1985.



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. Humbertc Tortoni
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)
Mariangela F. Lavor

Secretariat:

Lucilia 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 30th

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

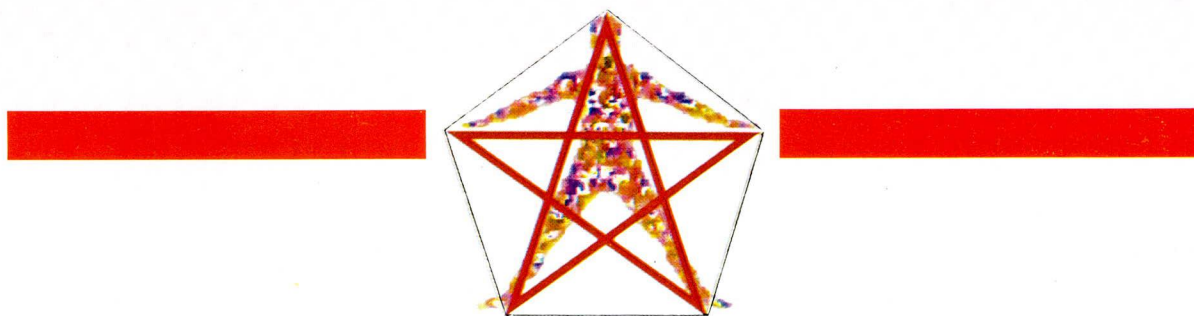
October 31st

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 1st

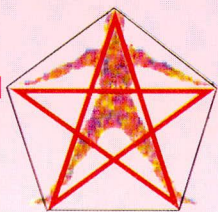
08:30 - 09:30 Poster Discussion
09:00 - 09:30 Keynote - *Causes and Prevention of Cancer In Developing Countries - Cervix*
09:30 - 10:15 Preferred Papers
10:15 - 10:30 *Coffee break*
10:30 - 11:45 Preferred Papers
11:45 - 12:00 Next Meeting
12:00 - 12:15 Closing Ceremony
12:15 - 14:00 *Lunch*

FARMORUBICINA ALTAS DOSES



A terapêutica que melhora
o tratamento
do paciente oncológico

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, Closon 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, Closon MT, Andrien JM, Dicato M, Driesschaert P, Focan-Henard 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, Berebdsen HH, Pires DA, Smeets J, Riva A, Postmus PE. A phase II study of high dose epirubicin in unresectable 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. Fountzilias 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, Noseda 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, Amoldi E, Martingnoni G, Scansi F, Merregalli 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. Bezvoda 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-epidriamycin (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.

Metástases ósseas: opções de tratamento sistêmico

Solange Moraes Sanches¹

Resumo

As metástases ósseas podem ser um dos primeiros indicativos de doença disseminada nos pacientes com câncer, principalmente de mama, pulmão e próstata. Embora a maior parte desses pacientes tenha sua sobrevida diminuída após o diagnóstico de doença metastática, uma proporção considerável sobreviverá por um período de tempo suficientemente grande para que a doença óssea provoque sintomas significativos, causando dor e afetando a qualidade de vida do indivíduo. Alternativas de tratamento vêm sendo pesquisadas para esses pacientes, em tentativas de interferência no processo fisiopatológico da doença óssea. Radioisótopos e agentes sem atividade citotóxica têm se destacado neste aspecto, e este artigo sobrepasa as diversas alternativas terapêuticas em investigação clínica para esse grupo de pacientes.

Unitermos: Metástases ósseas; tratamento sistêmico; radioisótopos; nitrato de gálio; bifosfonatos.

Introdução

As metástases ósseas causam dor e comprometem a qualidade de vida de um grande número de pacientes com câncer. Muitas vezes, são o primeiro indicativo de doença disseminada e embora o prognóstico seja ruim, uma parte dos pacientes viverá por vários meses ou até mesmo anos, e necessitará de tratamento ativo por sintomas decorrentes da doença óssea⁽¹⁾. Tumores de mama, pulmão e próstata são os sítios primários mais freqüentes, responsáveis por mais de 80% das metástases ósseas, embora outros tumores, como os de rim, tireóide, endométrio, bexiga e do trato gastrointestinal também possam metastatizar para os ossos^(1,2).

A dor óssea é o sintoma dominante em 75% dos pacientes, com um ou mais sítios localizados de dor. As fraturas patológicas ocorrem em 8 a 30% dos pacientes com metástases ósseas, sendo o tumor de mama responsável por 50 a 60% destas fraturas. A hipercalcemia ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes e a compressão medular em cerca de 5% deles⁽³⁾. Sem dúvida, a dor e suas conseqüências na mobilidade do indivíduo e o estado de ansiedade ou depressão que acarretam são problemas importantes no tratamento destes pacientes.

Considerando-se que as metástases ósseas são um indicativo de doença disseminada, a abordagem sistêmica da doença de base é imperativa, seja por hormônio ou quimioterapia.

Hormonioterapia

A hormonioterapia é uma modalidade de tratamento que leva a recalcificação em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes, com regressão da lesão em partes moles e alívio da dor ocorrendo em uma freqüência maior. Como apresenta poucos efeitos colaterais, é uma alternativa de tratamento paliativo atraente para tumores hormônio-responsivos⁽¹⁾.

No tumor de mama metastático, aproximadamente 1/3 de todas as pacientes obtêm alívio da dor com a hormonioterapia, sendo que 50% das pacientes com tumores com receptores de estrógeno positivo apresentam resposta à manipulação hormonal, contra somente 10% daquelas com receptores de estrógeno negativo, responsivas a este tratamento⁽⁴⁾. O tamoxifeno é geralmente o agente de primeira linha no tratamento deste tumor, embora não haja evidências absolutas de que seja superior a qualquer outro tipo de hormonioterapia. Pacientes que param de responder a um tipo de hormonioterapia podem se beneficiar com outro

¹Titular do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo – Fundação Antônio Prudente – São Paulo – SP
Endereço para correspondência: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo – CEP 01509-010

agente hormonal, embora as respostas, nesses casos, sejam de curta duração. O uso de agentes hormonais combinados não parece proporcionar nenhuma vantagem sobre o uso seqüencial dos mesmos⁽⁴⁾.

No tumor de próstata, 70 a 80% dos pacientes não tratados podem obter alívio de dor com hormonioterapia. Esta resposta pode ser extremamente rápida, ocorrendo dentro de 24 horas do início do tratamento e com duração média de 12 meses. Após falha da primeira linha de hormonioterapia, o benefício com terapêuticas subseqüentes é limitado, embora alguns pacientes apresentem alívio transitório da dor⁽⁵⁾. A combinação de antiandrogênicos e de agonistas LHRH parece não proporcionar resultados melhores que a monoterapia, principalmente em pacientes com doença extensa e sintomáticos⁽⁶⁾. Porém, pacientes assintomáticos e com doença metastática óssea mínima podem obter um benefício com a terapêutica combinada, com aumento na sobrevida global e intensidade dos sintomas, quando comparado com o agonista LHRH isolado⁽⁶⁾.

Quimioterapia

A quimioterapia tem eficácia demonstrada no tratamento das metástases ósseas de certos tumores, e à potencial melhora no sintoma dor e na qualidade de vida contrapõe-se a toxicidade deste tipo de tratamento.

No câncer de mama, várias drogas efetivamente tratam as metástases ósseas, com alívio de dor em 10 a 14 dias do início do tratamento, com recalcificação ocorrendo em frequência muito menor que o alívio de dor. Um subgrupo de aproximadamente 20% de pacientes com tumor de mama apresenta metástases ósseas somente, e têm um prognóstico mais favorável. São quase sempre pacientes com tumores com receptores de estrógeno positivos, beneficiando-se da hormonioterapia, sendo a quimioterapia também efetiva para estas pacientes, porém com uma maior incidência de efeitos colaterais. Este tipo de resposta à quimioterapia pode ser devido a um comportamento biológico mais favorável neste subgrupo específico, que a uma maior responsividade ao tratamento.

Outros poucos tumores sólidos com envolvimento ósseo são responsivos à quimioterapia. Em tumores de pulmão de pequenas células, 50 a 80% dos pacientes com sintomas ósseos podem ter resposta com quimioterapia, com a sobrevida sendo usualmente curta para que se possa avaliar recalcificação óssea⁽⁷⁾.

Radioisótopos

Embora seja uma máxima tratar doença sistêmica sistemicamente com quimio ou hormonioterapia, os problemas se multiplicam a partir do momento em que esta doença poderá não ser primariamente responsiva ou parar de responder a estes tipos de tratamento. Neste ponto, terapêuticas utilizando radioisótopos, como por exemplo o estrôncio 89, são muito interessantes, com estudos mostrando uma diminuição da dor e melhora da qualidade de vida importantes, sendo utilizadas isoladamente, em associação ou adjuvância à radioterapia convencional^(8,9). O estrôncio 89 é um análogo radiativo do cálcio que emite uma partícula beta de radiação de 1,43 MeV. Em lesões osteoblásticas, este análogo do cálcio é incorporado como precursor ósseo, sem possibilidade de remoção metabólica⁽⁸⁾. A administração sistêmica deste agente proporciona alívio gradativo da dor, em 1 a 2 semanas do início do tratamento e duração aproximada de 10 a 12 semanas, podendo o tratamento ser repetido a cada 10 semanas, por até 10 vezes⁽⁸⁾. Uma abordagem interessante é tornar pacientes com tumor de próstata disseminado e com múltiplos pontos de dor passíveis de tratamento com radioterapia localizada nos locais dolorosos remanescentes, após controle da maior parte dos pontos algícos. A toxicidade hematológica ocorre principalmente em pacientes submetidos previamente à quimioterapia, sendo de grau leve (decréscimo de 20 a 30% na contagem de plaquetas) nos demais pacientes.

O samário-153 e o rênio-186 são também promissores para o tratamento das metástases ósseas, com estudos mostrando redução significativa da dor^(10,11). Porém estes resultados devem ser interpretados de maneira cautelosa, pelo tamanho da população estudada, critérios de avaliação de dor não validados e ausência de dados que determinem a correlação entre dose e resposta.

Nitrato de gálio

Agentes sem atividade antineoplásica, direcionados exclusivamente ao tratamento da doença do esqueleto, vêm sendo testados para a palição das metástases ósseas e suas conseqüências, com resultados promissores. O nitrato de gálio é uma alternativa de tratamento que se mostrou segura e altamente eficaz nas hipercalcemias. Atua como inibidor da reabsorção óssea, diminui o "turnover" ósseo, interferindo no tamanho e organização dos cristais de hidroxiapatita, tornando-os menos solúveis e portanto com menor possibilidade de reabsorção^(12,13). Em um estudo piloto randomizado em

pacientes portadores de mieloma múltiplo, a utilização de nitrato de gálio em baixas doses produziu alívio da dor e alteração no metabolismo do cálcio, aumentando a incorporação deste íon no tecido ósseo⁽¹⁴⁾, podendo vir a se firmar como um tratamento adjuvante no retardo da osteólise ou mesmo revertendo este processo. É uma droga bem tolerada, com toxicidade renal pouco significativa e não cumulativa.

Bifosfonatos

Os bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato endógeno, com uma estrutura principal fosfato-carbono-fosfato, com a propriedade de regular o "turnover" ósseo pela inibição da atividade dos osteoclastos⁽¹⁵⁾. Vários análogos foram sintetizados, com diferenças em atividade, potência e efeitos colaterais. Os novos bifosfonatos contêm um grupo amino ou um anel heterocíclico na cadeia lateral, sendo mais potentes que os compostos desenvolvidos anteriormente. Sabe-se que a natureza específica da cadeia lateral determina a biodistribuição e o efeito bioquímico do bifosfonato na função do osteoclasto⁽¹⁵⁾. Por exemplo, aproximadamente 20% do clodronato administrado a humanos é retido no esqueleto, enquanto 50% do alendronato ou pamidronato é distribuído aos ossos. Também, os aminobifosfonatos localizam-se preferencialmente em locais de "turnover" ativo dos ossos, aderem a superfícies ósseas e inibem a reabsorção mediada por osteoclastos em doses com pouco ou nenhum efeito sobre a mineralização óssea geral. O etidronato tem como principal desvantagem sua baixa potência na prevenção da reabsorção óssea em doses que também inibem a mineralização óssea normal.

Estudos clínicos com as drogas liberadas para utilização em humanos (etidronato, clodronato e pamidronato), em alguns tumores, mostraram uma clara utilidade no tratamento da hipercalemia e são promissores na abordagem das outras complicações das metástases ósseas^(16,17,18,19). O etidronato, pelo motivo citado anteriormente, não é uma boa droga para aplicação clínica. Estudos com clodronato mostram um efeito positivo quanto à redução de dor, com uma redução na excreção urinária de cálcio, sugerindo que o alívio da dor possa ser resultado do efeito anti-reabsortivo dos bifosfonatos, retardo de progressão das metástases ósseas e de diminuição na taxa de fraturas e deformidades^(17,18). Estudos com pamidronato mostram resultados semelhantes, e particularmente interessante é a observação em um destes estudos, randomizado e controlado, em que a utilização

desta droga por via oral na dose de 300 mg/dia em pacientes com tumor de mama metastático reduziu significativamente a dor óssea, a incidência de hipercalemia e de fraturas patológicas, num período de acompanhamento de 18 meses⁽¹⁹⁾. O efeito parece ser dose-dependente, porém a toxicidade gastrointestinal destes compostos é limitante neste aspecto. A crítica aos estudos com bifosfonatos, quanto à avaliação do quesito dor, é que os trabalhos utilizam concomitantemente tratamento sistêmico citotóxico ou analgésico, o que limita o entusiasmo no uso desses agentes para o tratamento de dor.

Conclusão

Em síntese, a doença óssea metastática constitui um importante problema clínico, decorrente de processos fisiopatológicos complexos. Usualmente, no momento em que o paciente apresenta sintomas, já há uma extensa destruição óssea. Em estados avançados de doença óssea, a osteólise mediada por osteoclastos é apenas um dos mecanismos de progressão, e por isso o papel dos bifosfonatos é limitado nesta fase. Talvez a doença metastática óssea em fase mais precoce poderá ser mais responsiva a estes agentes.

Embora a literatura sugira que os bifosfonatos possam ser ativos, não há até o momento uma demonstração inequívoca de que qualquer deles seja efetivo no tratamento da dor óssea ou outras complicações mórbidas das metástases ósseas, com exceção da hipercalemia.

Por fim, uma vez que pacientes com doença metastática óssea que escapam ao tratamento padrão são de difícil controle clínico, não tendo sido determinada até o momento qual a melhor abordagem terapêutica, o desenvolvimento de novos estudos em populações rigorosamente definidas, prospectivos, randomizados e controlados, empregando mensurações validadas de resposta a drogas específicas, são de fundamental importância para determinar o real valor de tratamentos não citotóxicos a estes pacientes.

Summary

Bone metastases may be present as one of the first signs of disseminated disease, mainly in breast, lung and prostate cancer. Although the majority of these patients will have a short survival, a considerable proportion of them will survive time enough to develop symptoms of the bone disease, suffering pain and affecting their quality of life. Therapeutic alternatives that interfere in the physiopathologic process of bone disease are being investigated,

and radioisotopes and agents without citotoxic activity are promising in this area. This article is an overview of the several options at clinical investigation for these subset of patients.

Uniterms: Bone metastases; sistemic therapy; radioisotopes; gallium nitrate; bisphosphonates.

Referências Bibliográficas

1. NIELSEN, O.S.; MUNRO, A.J.; TANNOCK, I.F. – Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol*, 9(3):509-24, 1991.
2. STOLL, B.A. – Natural history, prognosis, and staging of bone metastases. In: STOLL, B.A.; PARBHOO, S. (eds). Bone metastases: monitoring and treatment. New York, NY, Raven, pp 1-20, 1983.
3. MALAWER, M.M.; DELANEY, T.F. – Treatment of metastatic cancer to bone. In: DE VITA, V.T.Jr; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S.A. (eds). Cancer: principles and practice of oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 2225-2245, 1993.
4. HARRIS, J.R.; MORROW, M.; BONADONNA, G. – Cancer of the breast. In: DE VITA, V.T.Jr; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S.A. (eds). Cancer: principles and practice of oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 1264-1332, 1993.
5. HANKS, G.E.; MYERS, C.E.; SCARDIUNO, P.T. – Cancer of the prostate. In: De Vita, V.T.Jr; Hellman, S. & Rosenberg, S.A. (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 1073-1113, 1993.
6. CRAWFORD, E.D.; EISENBERGER, M.A.; MCLEOD, D.G. et al – A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*, 321:419-24, 1989.
7. HIDE, D.C.; PASS, H.I.; GLATSTEIN, E.J. – Small cell lung cancer. In: DE VITA, V.T.Jr; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S.A. (eds). Cancer: principles and practice of oncology, Philadelphia, PA, Lippincott, pp 723-30, 1993.
8. ROBINSON, R.G. – Strontium-89: Precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer*, 72:3433-35, 1993.
9. PORTER, A.T.; MCEWAN, A.J.B.; POWE, J.E.; REID, R.H.; MCGOWEN, D.C.; LUKKA, H. et al. – Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25:805-13, 1993.
10. FARHANGI, M.; HOLMES, R.A.; VOLKERT, W.A.; LOGAN, W.; SINGH, A. – Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med*, 33:1451-8, 1992.
11. MAXON, H.R.I.; SCHRODER, L.E.; HERTZBERG, V.S.; THOMAS, S.R.; ENGLARO, E.E.; SAMARATUNGA, R. et al. – Rhenium-186-HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med*, 32:1877-81, 1991.
12. BOCKMAN, R.S.; BOSKEY A.; BLUMENTHAL, N.C. et al. – Gallium increases bone calcium and crystallite perfection of hydroxyapatite. *Calcif Tissue Int*, 39:376-81, 1986.
13. WARREL, R.P.; ALCOCK, N.W.; BOCKMAN, R.S. – Gallium nitrate inhibits accelerated bone turnover in patients with bone metastases. *J Clin Oncol*, 5(2):292-8, 1987.
14. WARREL, R.P.; LOVETT, D; DILLMANIAN, F.A.; SCHNEIDER, R.; HEELAN, R.T. – Low-dose gallium nitrate for prevention of osteolysis in myeloma: results of a pilot randomized study. *J Clin Oncol*, 11(12):2443-50, 1993.
15. AVERBUCH, S.D. – New bisphosphonates in the treatment of bone metastases. *Cancer*, 72:3443-52, 1993.
16. SMITH, J.A. – Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*, 141:85-7, 1989.
17. LAHTINEN, R.; LAAKSO, M.; PALVA, I.; VIRNUKKEN, P.; ELOMAA, I. – Randomized, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet*, 340:1049-52, 1992.
18. PATERSON, A.H.G.; POWLES, T.J.; KANIS, J.A.; MCCLOSKEY, E.; HANSON, J.; ASHLEY, S. – Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*, 11(1):59-65, 1993.
19. VAN HOLTEN-VERZANTVOORT, A.T.M.; KROON, H.M.; BIJVOET, F.J.; CLETON, L.V.A.M. et al. – Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*, 11(3):491-8, 1993.

Revisão e atualização sobre carcinogênese química cutânea

Maria Angélica Guzmán-Silva¹

Resumo

A pele de camundongo tem uma longa história como modelo experimental vantajoso no estudo da carcinogênese. As informações adquiridas através da indução química de tumores cutâneos indicam que o desenvolvimento neoplásico consiste de múltiplas etapas. As pesquisas mais recentes têm elucidado alguns dos eventos moleculares e celulares essenciais nas etapas de iniciação, promoção e progressão. Este artigo descreve os conceitos atuais sobre carcinogênese química cutânea multifásica e os mecanismos biológicos relacionados à iniciação tumoral.

Unitermos: Carcinogênese; iniciação; promoção; pele.

Histórico da indução química de neoplasias

A primeira observação relacionando uma substância química como agente etiológico de neoplasia foi realizada em 1775, quando Percival Pott associou a elevada incidência de tumores cutâneos em limpadores de chaminé com o fato desses indivíduos estarem continuamente expostos a fuligem. Só 140 anos depois, em 1915, Yamagiwa e Ichikawa comprovaram a existência de um agente químico cancerígeno, ao induzir experimentalmente tumores cutâneos em coelhos, através do pincelamento repetido das orelhas com alcatrão de hulha^(1,3).

Na década de 1930, o trabalho realizado por Cook e colaboradores possibilitou a extração do cancerígeno benzopireno (BP) do alcatrão da hulha. Na mesma época, outros pesquisadores efetuaram a síntese de diversos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) cancerígenos, tais como dibenzantraceno (DBA), dimetilbenzantraceno (DMBA) e metilcolantreno (MC)^(3,4). O tratamento repetido da pele com qualquer uma das referidas substâncias induz à formação de tumores e constitui o chamado modelo cumulativo de carcinogênese cutânea.

Desde a década de 1920, os estudos feitos por Deelman indicavam a natureza bifásica da carcinogênese. Esse autor observou que, tratando a pele de camundongo com alcatrão até surgir o primeiro tumor, as feridas feitas nessa pele, previamente tratada, provocavam o crescimento de múltiplos tumores⁽¹⁾. Mas foi só na década de 1940 que Rous e sua equipe, ao estudar a relação exis-

tente entre cancerígenos, agentes irritantes hiperplásicos e produção de tumores na pele de coelhos, indicaram a existência de duas fases distintas na carcinogênese, sendo definidas como iniciação e promoção^(5,6). Uma das experiências consistiu no pincelamento das orelhas de coelhos com cancerígeno, por um determinado número de vezes; depois, as orelhas ainda aparentemente normais eram perfuradas, ocorrendo então a formação rápida de tumores no local das feridas.

Na mesma época, Berenblum⁽⁷⁾ determinou o efeito co-cancerígeno do óleo de cróton (OC) e da sua resina, ao aplicá-los na pele de camundongo juntamente com o cancerígeno. O OC é uma mistura complexa de substâncias lipídicas – ésteres de forbol – extraída das sementes da planta *Croton tiglium* L, que tem efeitos altamente flogísticos e hiperplásicos na pele^(8,10).

Entende-se por co-carcinogênese o fenômeno de aumento na produção de tumores, devido à interferência de um outro fator cancerígeno ou não, ao atuar simultaneamente com o cancerígeno original ou de forma sucessiva a ele. São co-cancerígenos agentes tais como radiações, vírus, irritantes inespecíficos e traumas. A carcinogênese com agentes iniciadores e promotores é considerada um modelo especial de co-carcinogênese^(1,11-13).

Ainda na década de 1940, Mottram simplificou os procedimentos experimentais, ao comprovar que uma única aplicação de cancerígeno, seguida de aplicações repetidas de OC, induz à formação de tumores⁽¹⁾. Estudos posteriores, aplicando-se a técnica de Mottram, confirmaram os conceitos de ini-

¹Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense.
Endereço para correspondência: Rua Marquês de Paraná, 303 – Niterói – RJ – CEP 24030-210.

ciação e promoção, descritos inicialmente por Rous e colaboradores^(14,15).

Ficou assim estabelecido o modelo bifásico de carcinogênese cutânea, e do ponto de vista operacional foram então definidos os seguintes aspectos:

a) A iniciação e a promoção são fases distintas mas interdependentes nessa seqüência para que a ação seja eficaz, isto é, iniciação seguida de promoção. Esse fenômeno foi comprovado pela experiência inversa, sendo empregado o promotor de forma prévia ao iniciador sem obter-se a formação de tumores⁽¹⁶⁾. A iniciação, sem o tratamento subsequente de promoção, não induz à formação de tumores durante toda a vida do animal. Nesta etapa ocorre a transformação de algumas células normais em células tumorais latentes.

b) A iniciação é um processo rápido e irreversível. O caráter permanente da iniciação foi demonstrado pela experiência do retardo da promoção por um ano, sendo comprovado que o intervalo de tempo entre a iniciação e a promoção não alterava o período de latência e só havia uma leve diminuição na incidência tumoral⁽¹⁷⁾. Para efetivar a iniciação é necessária apenas uma única aplicação de cancerígeno incompleto ou de uma pequena quantidade – dose subcancerígena – de cancerígeno completo. Entende-se por cancerígeno completo – DMBA, MC e outros HAP – aquele que induz à formação de tumores, seja com uma única dose maciça ou quando aplicado em pequenas doses de forma repetida, tendo então efeito cumulativo; portanto, possui atividade iniciadora e promotora. Já o cancerígeno incompleto só possui atividade iniciadora, como é o caso do uretano quando aplicado na pele^(18,19).

c) A promoção é um processo lento e gradual, que consiste na progressão de efeitos, os quais isoladamente são reversíveis, requerendo-se assim a exposição contínua da pele iniciada a agentes que provocam o crescimento de papilomas e de carcinomas em períodos mais prolongados de tratamento. Boutwell⁽¹⁾ demonstrou que o efeito promotor do OC só é efetivo quando este é aplicado numa quantidade suficiente de cada vez e com um intervalo de tempo não muito longo entre as aplicações.

Embora Berenblum⁽⁷⁾, ao utilizar a resina de OC, já tivesse observado um efeito co-cancerígeno mais acentuado do que o registrado com o OC bruto, a purificação, a identificação e a síntese dos ésteres de forbol, bem como do agente promotor mais potente na pele de camundongo, o 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), devem-se, po-

rém, aos trabalhos realizados na década de 1960 pelas equipes de Hecker⁽²⁰⁾ e de Van Duuren⁽⁹⁾.

O conceito de carcinogênese bifásica foi posteriormente comprovado em diversos órgãos e tecidos, aplicando-se, em cada caso, modelos experimentais específicos, com iniciadores e promotores adequados^(1,11,21-23).

Ainda na década de 1960, Boutwell⁽¹⁾, mediante diversos estudos experimentais, demonstrou que o processo de promoção consiste em duas etapas, por ele definidas como conversão e propagação. Na conversão, pelo tratamento com algumas doses de OC, as células anteriormente iniciadas passam a ser células tumorais “adormecidas”. Na propagação, as células tumorais “adormecidas”, pelo estímulo subsequente com agentes irritantes, como terebintina, proliferam constituindo tumores visíveis. Portanto, pode-se considerar o OC, e por conseguinte o TPA, como promotores completos, dessa forma convertendo e propagando as células iniciadas, enquanto que a terebintina, outros irritantes e as feridas só têm atividade propagadora e são promotores incompletos.

No início da década de 1980, os estudos de Slaga e sua equipe^(24,25) e de Fürstenberger e colaboradores^(26,27), utilizando respectivamente mezeireína e 12-O-retinoilforbol-13-acetato (RPA), ambos diterpenos semelhantes ao TPA tanto na sua estrutura quanto nos seus efeitos biológicos, mas que são promotores incompletos dentro do modelo de carcinogênese trifásica – iniciação/conversão/propagação –, confirmaram e ampliaram o conceito de Boutwell, ao concluir que a promoção, e portanto a carcinogênese química, é um processo que consiste de múltiplas etapas, sendo individualizada ainda a progressão de papilomas e carcinomas^(28,29) (Figura 1).

Cada uma das diversas etapas envolve mecanismos específicos e, ainda, agentes inibidores e/ou modificadores afetam distintamente iniciação, conversão e propagação^(28,30-34).

A partir do reconhecimento de várias etapas no processo de carcinogênese, e considerando-se o efeito irritativo de diversas substâncias químicas, foi pesquisado o potencial cancerígeno destas e sua possível participação em etapas específicas do processo.

Substâncias oxidantes, como os peróxidos, demonstraram ser promotores tumorais em pele de camundongo previamente iniciada com HAP – DMBA, BP – ou com agentes alquilantes como metilnitro-N-nitrosoguanidina (MNNG)⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Particularmente, o peróxido de benzoíla (PB) também age na progressão tumoral, ou seja, no modelo

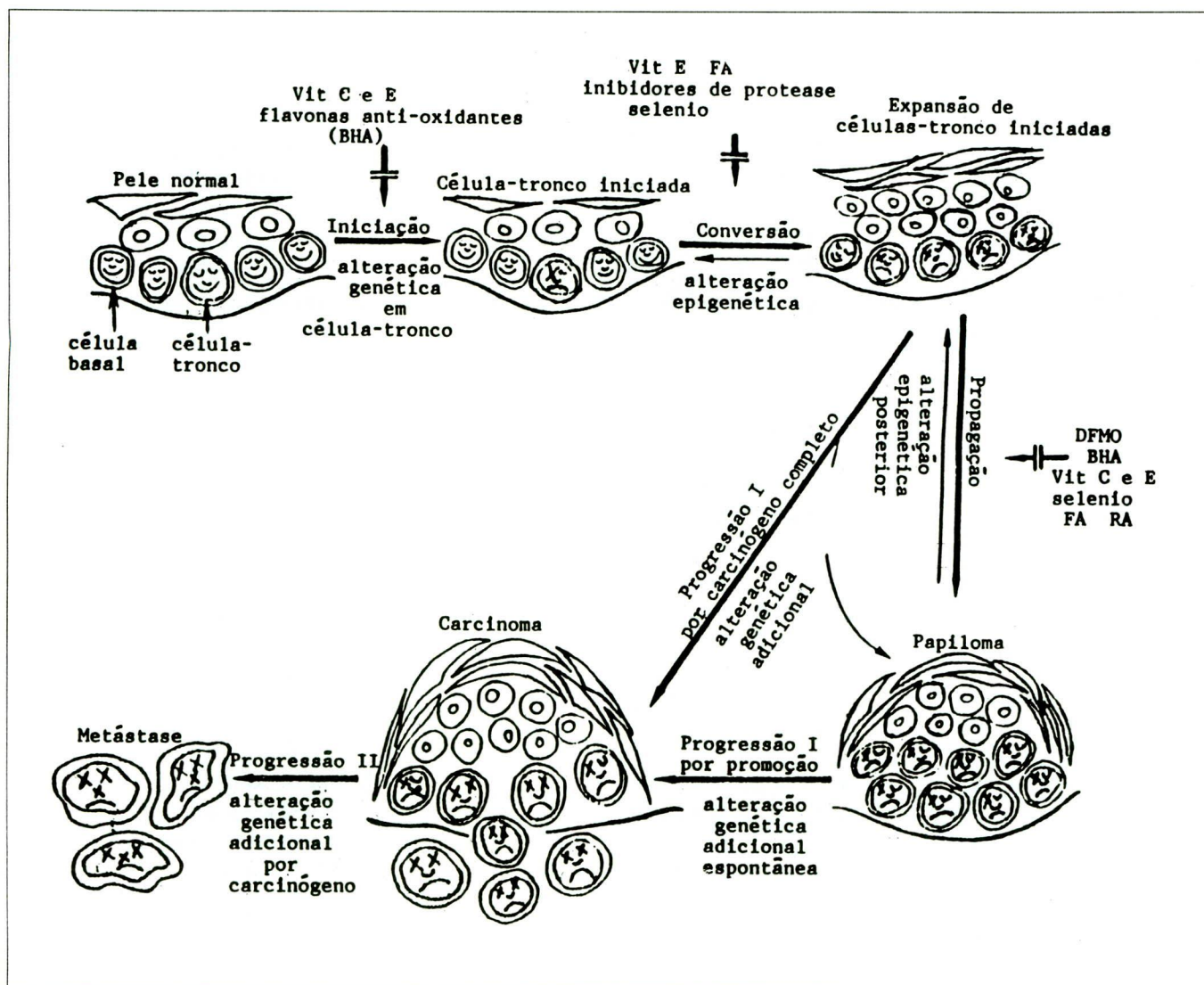


Figura 1 – Diagrama dos vários estágios da carcinogênese química cutânea, segundo Slaga e Butler⁽²⁶⁾.

iniciação – HAP/promoção – TPA/progressão – PB; o tratamento repetido de papilomas com PB aumenta significativamente o número de carcinomas e queratoacantomas⁽⁴¹⁾.

Estas observações experimentais geraram, na década de 1980, grande controvérsia quanto ao potencial cancerígeno do PB e ao risco existente para seres humanos expostos na vida diária a esta substância⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

O PB é um composto gerador de radicais livres, derivado de subprodutos do alcatrão de hulha e utilizado pelo homem, desde o início do século, por suas propriedades anti-sépticas, favorecendo a cura de feridas. Atualmente, o PB é largamente utilizado na indústria de plásticos e resinas como agente inicial da polimerização, na indústria alimentícia como agente de branqueamento de vários produtos – farinha, leite, queijo – e na indústria farmacêutica como agente terapêutico do *acné vulgaris*^(42,46). O conteúdo de PB nas diversas fórmulas

farmacológicas para tratamento tópico do acné, varia entre 5% e 10%^(38,39,42,43,46), sendo esta utilização a fonte potencial de risco carcinogênico mais discutida⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Estudos preliminares sobre o efeito biológico do PB administrado por diversas vias – oral, subcutânea, tópica – em ratos e camundongos não demonstraram qualquer efeito carcinogênico desta substância⁽⁴⁷⁾. Entretanto, após análise da literatura existente até 1985, os pesquisadores da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) concluíram que as evidências sobre a carcinogenicidade em animais e humanos eram inadequadas, por haver falhas metodológicas nos delineamentos experimentais e/ou na apresentação dos resultados⁽⁴²⁾.

As evidências experimentais indicam que o PB exerce, sim, efeito promotor tumoral em pele de camundongo apenas quando da iniciação com HAP ou agente alquilante^(35-37,40), e não chega a influen-

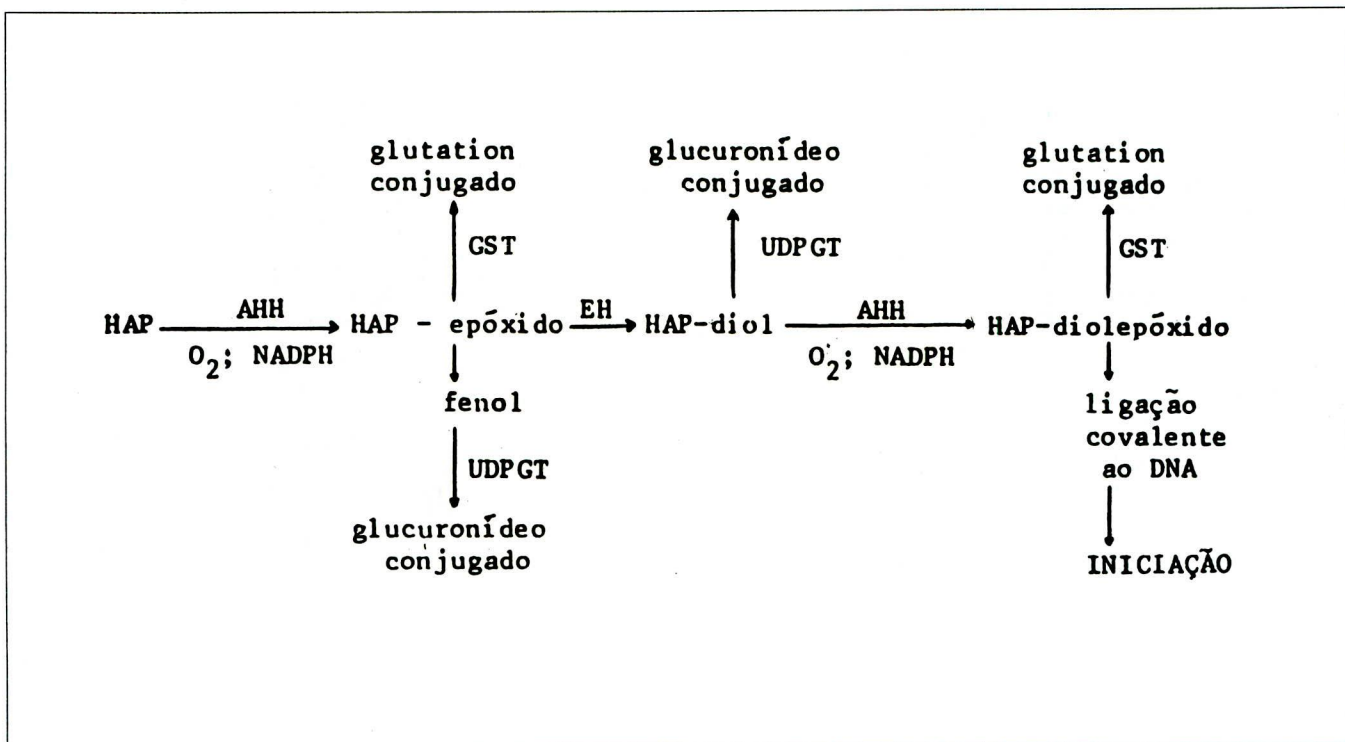


Figura 2 – Diagrama da iniciação, segundo Slaga e colaboradores⁽²⁵⁾.

ciar a carcinogênese cutânea iniciada por radiação UV^(38,39). Estas observações sobre a especificidade – espécie animal, iniciação química – do efeito promotor do PB têm sustentado a continuidade no uso desta substância como agente terapêutico do acné, uma vez que a carcinogênese cutânea humana é relacionada principalmente à exposição e radiação UV⁽⁴⁵⁾.

Mecanismos de ação

Iniciação

Hennings e Boutwell⁽⁴⁸⁾ afirmaram que nas células iniciadas a alteração crítica ocorre no DNA que normalmente não é transcrito em qualquer etapa do ciclo celular.

Yuspa e colaboradores⁽⁴⁾, ao referir-se à natureza irreversível da iniciação, sugeriram que a transformação de células normais em células tumorais latentes deveria envolver alterações na informação genética que controla o crescimento e a diferenciação celular. O fenótipo tumoral poderia resultar de modificações no material genético – DNA – ou poderia refletir efeitos epigenéticos, através de moléculas protéicas e RNA alterados. Em qualquer um desses eventos, a ligação covalente do cancerígeno químico a moléculas críticas na célula parece estar relacionada ao mecanismo de transformação neoplásica.

O estudo da interação dos HAP cancerígenos com as macromoléculas teciduais foi iniciado na década de 1950 por Miller⁽⁴⁹⁾, que confirmou a ligação do cancerígeno BP com proteínas da pele de camundongo. Posteriormente, Brookes & Lawley⁽⁵⁰⁾ demonstraram a ligação de vários HAP cancerígenos com DNA, RNA e proteínas isolados de pele de camundongo, e acharam que há uma boa correlação entre a quantidade de HAP ligada ao DNA e a potência cancerígena deles, correlação essa que não existe na ligação com RNA ou proteínas. Os autores, empregando métodos de extração do HAP ligado ao DNA, indicaram a ocorrência de ligação covalente entre essas moléculas, baseados na resistência da extração do HAP. A relação da ligação dos HAP ao DNA de origem epidérmico com a carcinogenicidade deles foi confirmada por Goshman & Heidelberg⁽⁵¹⁾ e, mais tarde, por Slaga e sua equipe^(25,30).

Sabe-se, atualmente, que os HAP requerem ativação metabólica para interagir com as macromoléculas teciduais. Existe na pele e em outros órgãos-alvo, um sistema enzimático microsossomal que consiste de um grupo de oxidases de função associada, denominado arilhidrocarbonetohidroxilase (AHH) e relacionado ao sistema citocromo P-450. Esse sistema enzimático metaboliza os HAP em epóxidos que, seguindo diversas vias, resultam na detoxificação ou na ativação da forma original –

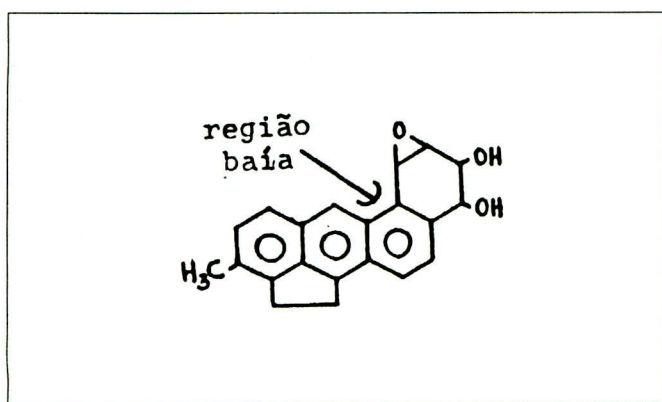


Figura 3 – Estrutura de 9,10-diolepóxido de 3-metilcolantreno, mostrando a “região baía”.

pró-cancerígeno – para formas reativas eletrofílicas que agem como cancerígeno terminal^(2,4,13,25,52).

De acordo com Van Lancker⁽²⁾, o epóxido, produto da oxidação do HAP, mediada pela enzima AHH, pode:

- reagir espontaneamente com grupos nucleofílicos de proteínas, RNA e DNA;
- ser conjugado com glutation, através da enzima glutation-S-epoxidotransferase (GST);
- isomerizar-se espontaneamente, formando fenol, que por sua vez se conjuga ao ácido glucurônico ou a radicais sulfato;
- ser hidratado pela ação da enzima epoxidohidrase (EH), originando dihidrodiol.

O produto dihidrodiol pode entrar num outro ciclo de ativação metabólica, mediada também por oxidases microssômicas, dando origem a diolepóxidos, que têm uma potência cancerígena muito maior que o epóxido de origem⁽²⁵⁾ (Figura 2).

Eastman e Bresnick⁽⁵³⁾ estudaram o metabolismo do MC e a ligação dos produtos metabólicos ao DNA. A cromatografia do produto da incubação de MC com microssomas isolados de fígado de rato, revelou 17 metabólitos que, submetidos a metabolismo adicional, ligavam-se ao DNA com uma eficiência variável, sendo que sete metabólitos eram mais efetivos que o HAP de origem. O maior percentual de ligação ao DNA foi obtido com o metabólito identificado como trans-9,10-dihidrodiol, isso devido provavelmente ao metabolismo subsequente, que originaria o diolepóxido correspondente na “região baía” do HAP.

Ao ser estudada a atividade tumorigênica de diversos metabólitos do MC na pele de camundongos CD-1, observou-se uma maior atividade com o hidróxi-9,10-dihidrodiol, apesar de que outros metabólitos também mostraram atividade superior ao MC⁽⁵⁴⁾. Já outros autores, ao utilizar diversos dihidrodiois derivados de MC, em camundongos

da mesma linhagem referida acima, acharam que o 9,10-dihidrodiol, embora tendo atividade iniciadora, não era, todavia, superior à obtida com o HAP de origem⁽⁵⁵⁾.

Muito embora exista alguma discrepância quanto ao metabólito mais efetivo, ambos trabalhos reforçam a teoria da “região baía”, que se refere à ativação dos HAP. De acordo com essa teoria, o cancerígeno terminal de um HAP é o diolepóxido, formado em carbonos vizinhos, relacionados à “região baía”⁽⁵⁶⁾, a qual ocorre no HAP pela fusão angular de anéis benzênicos (Figura 3). A potência cancerígena desse diolepóxido pode, inclusive, ser incrementada pela presença de grupo metilo na “região baía”^(57,58).

Há referências na literatura, indicando que o cancerígeno se liga de forma preferencial às bases purínicas, e que essa ligação ao DNA não requer divisão celular e ocorre predominantemente na fase de síntese⁽⁵⁹⁾. Além disso, existe um outro fator que interfere no processo de iniciação: é o mecanismo de reparo do DNA^(2,21,52,60).

Na década de 1980, com o surgimento da teoria dos oncogenes a partir dos estudos com retrovírus, e a constatação do elo entre oncogenes e componentes protéicos das vias de comunicação intracelular, pode-se entender que qualquer aberração no funcionamento desses genes poderia levar a distúrbios do crescimento celular típicos de neoplasia^(52,61,62).

Dentre os diversos oncogenes identificados, alguns são relacionados ao ciclo celular proliferativo, outros a fatores de crescimento – PDGF – ou a receptores – tirosina quinase – para fatores de crescimento, e ainda, outros são relacionados aos sistemas que participam da transdução de sinais a partir da membrana celular, como proteína G e via do inositol^(52,61) (Figura 4).

Os oncogenes podem ser ativados por diversos mecanismos, tais como mutação pontual, amplificação gênica ou translocação, sendo que todas essas mutações são efetivamente induzidas por vários agentes químicos, sejam HAP – DMBA – ou carcinógenos alquilantes como MNNG⁽⁶³⁾.

Dentre os diversos oncogenes atualmente reconhecidos, a indução de mutações específicas no gene *Ha-ras* tem-se verificado mais constantemente em tumores cutâneos induzidos quimicamente. Essas mutações explicam-se pela interação do carcinógeno terminal com o gene alvo durante a etapa de iniciação⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾.

Balmain e sua equipe tem demonstrado que uma alta percentagem, > 90%, dos tumores cutâneos, papilomas e carcinomas, iniciados com

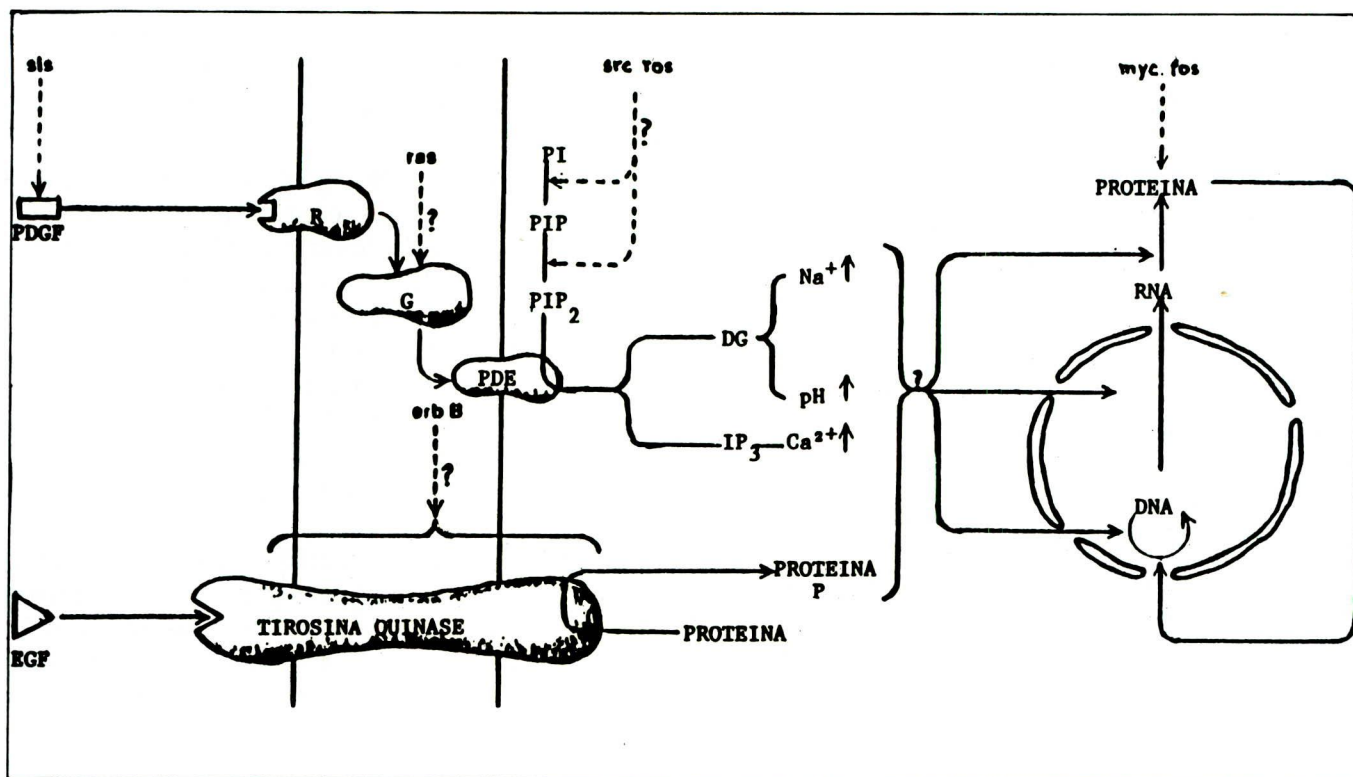


Figura 4 – Diagrama do controle do crescimento celular via "segundo mensageiro" e oncogenes, segundo Berridge⁽⁶¹⁾.

DMBA, exibem uma única mutação pontual no codon 61 do gene *Ha-ras*; já tumores iniciados com MNNG não apresentam esta mesma mutação^(23,63).

Outras evidências da relação entre iniciação e ativação de oncogenes específicos correspondem aos resultados da transfecção do oncogene *Ha-ras* em células epidérmicas murinas, a qual determina alterações no programa de diferenciação epidérmica, similares às exibidas por células tumorais⁽⁶⁹⁾, bem como crescimento tumoral quando as células transfectadas são inoculadas em camundongo atímico⁽⁷⁰⁾.

Ainda na década de 1980, diversas experiências *in vitro*, realizadas por Yuspa e colaboradores, esclareceram a possível alteração biológica das células iniciadas, que expressam uma capacidade de proliferar em condições nas quais as células normais não proliferam e são determinadas a se diferenciar. Esta alteração parece ser um evento precoce no processo de transformação, correspondendo tal vez à essência da iniciação⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

Se as células basais, mantidas em cultura, respondem ao aumento do cálcio extracelular de forma semelhante aos eventos associados ao recrutamento para a diferenciação epidérmica e afastamento da membrana basal *in vivo*⁽⁷¹⁻⁷³⁾, as células epidérmicas murinas tratadas com DMBA ou outro iniciador, após a elevação da [Ca²⁺] no meio, res-

pondem formando colônias celulares resistentes à diferenciação induzida pelo cálcio⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

Outros estudos confirmam que esta alteração na proliferação/diferenciação está relacionada à etapa de iniciação na carcinogênese cutânea^(71,75-78). Quando camundongos adultos são tratados topicamente com dose iniciadora de carcinógeno e, posteriormente, as células epidérmicas são cultivadas *in vitro*, também surgem colônias celulares resistentes à diferenciação terminal induzida pelo cálcio, após a elevação da [Ca²⁺] no meio; isto não acontece em culturas de células epidérmicas provenientes de pele tratada apenas com o solvente.

A indução de colônias resistentes à diferenciação terminal induzida pelo cálcio também ocorre em culturas de células epidérmicas obtidas de camundongos neonatos, submetidos a iniciação por via transplacentária⁽⁷⁹⁾.

As células assim selecionadas diferem das células normais por não experimentar o bloqueio da proliferação que acompanha a diferenciação terminal induzida pelo cálcio, e por continuar a proliferar em condições nas quais as células normais são obrigadas a seguir a diferenciação terminal. Esta alteração é similar àquela descrita para as células basais em papilomas de camundongo, e pode ser fundamental ao desenvolvimento de neoplasia em tecidos lábeis, cujas células experimen-

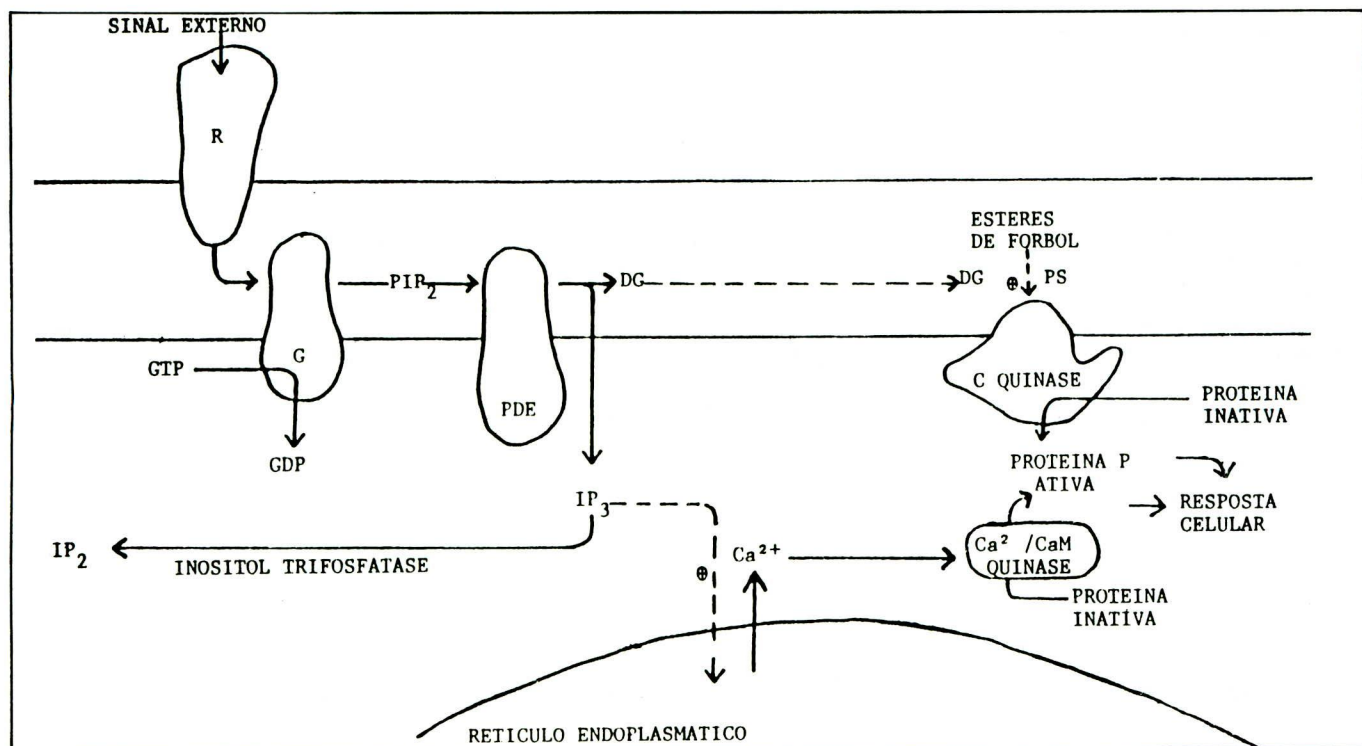


Figura 5 – Diagrama da via do inositol, segundo Berridge⁽⁶¹⁾.

tam renovação constante através da diferenciação terminal^(71-73,80).

Conforme o conhecimento atual, a iniciação é um fenômeno genético, cujo caráter irreversível se deveria à atividade mutagênica do cancerígeno terminal, gerado por ativação metabólica. Este teria efeito mutagênico ao ligar-se de forma covalente ao DNA, mais especificamente ao grupo amino exocíclico da adenina ou da guanina, em genes que participam do controle do crescimento e da diferenciação celular – oncogenes – modificando-se assim o comportamento biológico das células afetadas. A eficácia da iniciação parece depender da relação existente entre a ativação e a detoxificação do HAP e, ainda, do reparo da ligação do diolépoóxido ao DNA; ao estar inibido o reparo por escisão ou aumentado o reparo propenso a erro, prevaleceria a interação crítica entre o cancerígeno terminal e o DNA. Entretanto, duas ou três divisões celulares seriam necessárias para fixar o evento ao genoma^(25,52).

Promoção

Após terem sido isolados os agentes promotores do OC, foi estudado o papel desses agentes na carcinogênese química, particularmente seu efeito sobre as membranas biológicas. Considerando que a membrana plasmática, através da permeabilidade seletiva de diversas substâncias, desempenha um

papel importante no controle da divisão celular, a interação dos ésteres de forbol com a membrana plasmática pode resultar em alteração dos mecanismos de controle do ciclo celular. Mediante experiências *in vitro*, verificou-se que as membranas celulares expostas a ésteres de forbol têm perda da permeabilidade específica⁽¹²⁾. Van Duuren⁽⁹⁾ relatou também a perda da inibição por contato em células cultivadas *in vitro*, devida à ação do agente promotor sobre a membrana plasmática, e sugeriu efeito similar *in vivo*. Portanto, o papel primário do promotor tumoral seria a alteração das propriedades das membranas celulares.

Já Hennings e Boutwell⁽⁴⁸⁾ verificaram que após uma única aplicação de OC na pele de camundongo STS – “Skin Tumor Susceptible” – ocorre um estímulo inicial, duplicando e até triplicando a síntese de RNA em 6 horas, e a de proteínas, em 12 horas. Além disso, há uma inibição inicial da síntese de DNA, seguida de um estímulo, triplicando-a 18 horas depois da aplicação; sete dias depois, os níveis de síntese macromolecular retornam aos valores normais. Os autores postularam a participação do estímulo de síntese de RNA específico na promoção tumoral, mais especificamente na etapa de conversão, ao interferir na expressão genética, permitindo a transcrição do DNA alterado das células iniciadas. Raick e Ritchie⁽⁸¹⁾ descreveram resultados similares referentes à síntese de DNA e

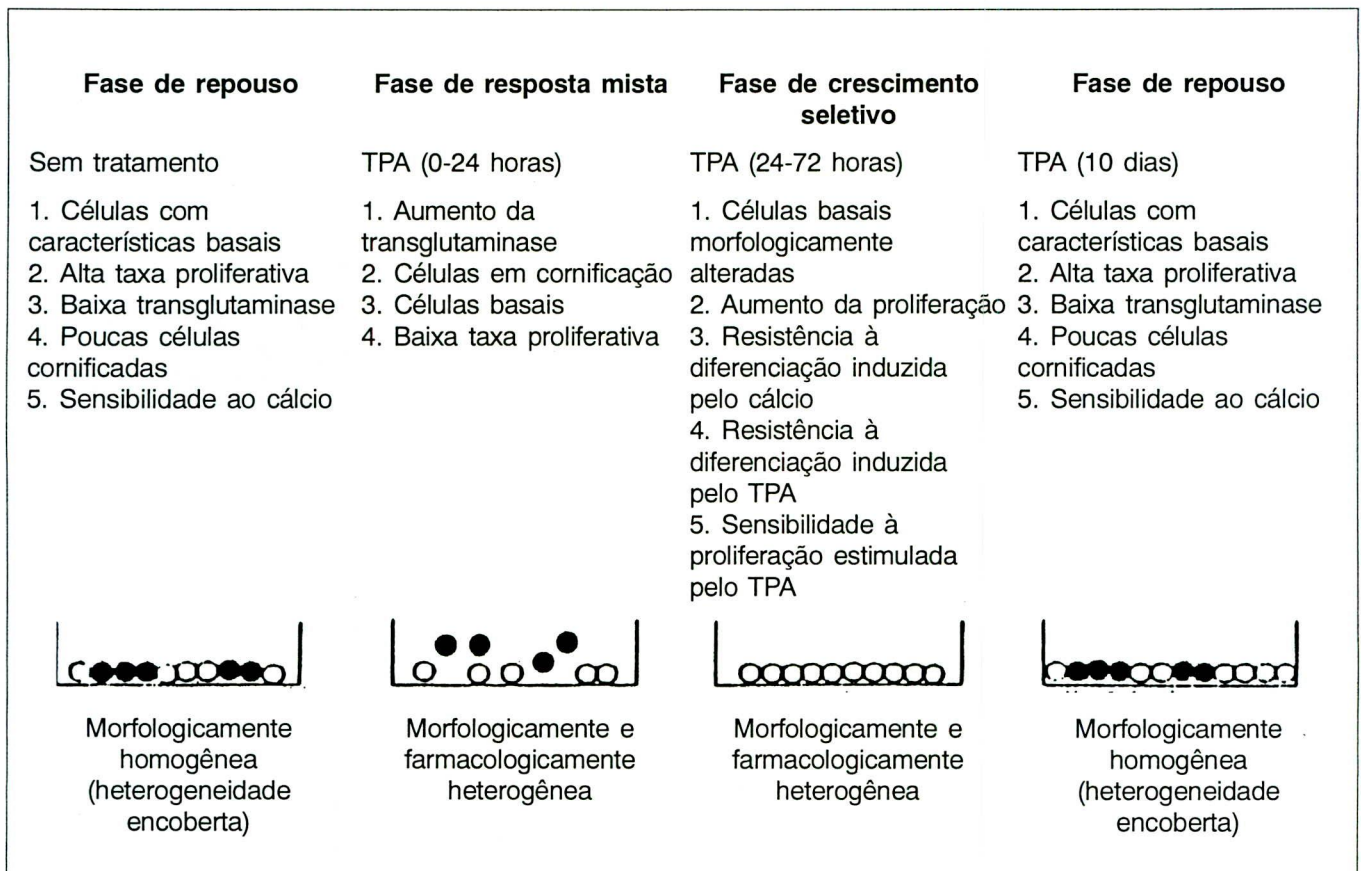


Figura 6 – Diagrama da resposta heterogênea das células epidérmicas basais expostas a TPA *in vitro*, segundo Yuspa⁽¹³²⁾.

RNA, obtidos com a fração A₁ de OC na pele de camundongo.

Os resultados de diversas pesquisas, realizadas no início da década de 1980, sobre a interação de ésteres de forbol com receptores de membrana, indicaram, inicialmente, que os promotores atuam ligando-se a receptores⁽⁸²⁻⁸⁵⁾ de forma específica, saturável e reversível⁽⁸⁶⁾.

Estudos posteriores permitiram a purificação de um receptor da fração protéica de cérebro de camundongo, que requer cálcio divalente e fosfatidilserina como cofatores para manter a ligação ao TPA, verificando-se, mais tarde, que o receptor do TPA é uma proteína de membrana – proteína C quinase – através da qual o TPA ativa a fosforilação de proteínas intracelulares⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾.

Diversos laboratórios já isolaram a seqüência de DNA que codifica a proteína C quinase; trata-se de uma família multigenes com expressão diferencial de genes individuais em tecidos específicos, o que explica serem também tecido-específicos os efeitos dos ésteres de forbol⁽²³⁾.

Esse receptor com atividade proteína quinase é ativado por fosfolípeos e cálcio, bem como por TPA e outros ésteres de forbol, por diacilglicerídeos insaturados e por proteólise, sendo o mesmo re-

ceptor envolvido na cascata de eventos – via do inositol – que ocorrem em resposta a muitos estímulos celulares⁽⁹¹⁾.

Na chamada via do inositol, o sinal externo liga-se ao receptor (R) de membrana, o qual transmite a informação através da proteína G (G) ativando a fosfodiesterase (PDE), que por sua vez cliva o inositol difosfato (PIP₂) em duas moléculas que agem como “segundo mensageiro”, o inositol trifosfato (IP₃) e o diacilglicerol (DG). O IP₃ é hidrossolúvel, difunde-se no citoplasma e libera cálcio a partir do retículo endoplasmático, o qual, por sua vez, estimula uma proteína quinase – calmodulina – citoplasmática. O DG permanece na membrana, onde ativa a proteína C quinase; o fosfolípeo de membrana fosfatidilserina (PS) é um cofator para essa ativação. Os dois braços desta via levam a fosforilação de proteínas distintas, e podem ser ativados independentemente, como é o caso do TPA interagindo diretamente com a proteína C quinase e desencadeando uma série de efeitos biológicos⁽⁶¹⁾ (Figura 5).

Tanto o TPA aplicado uma ou repetidas vezes, como um DG sintético – *s,n*-1,2-didecanoilglicerol – apenas quando aplicado em alta freqüência com efeito promotor completo, diminuem a atividade

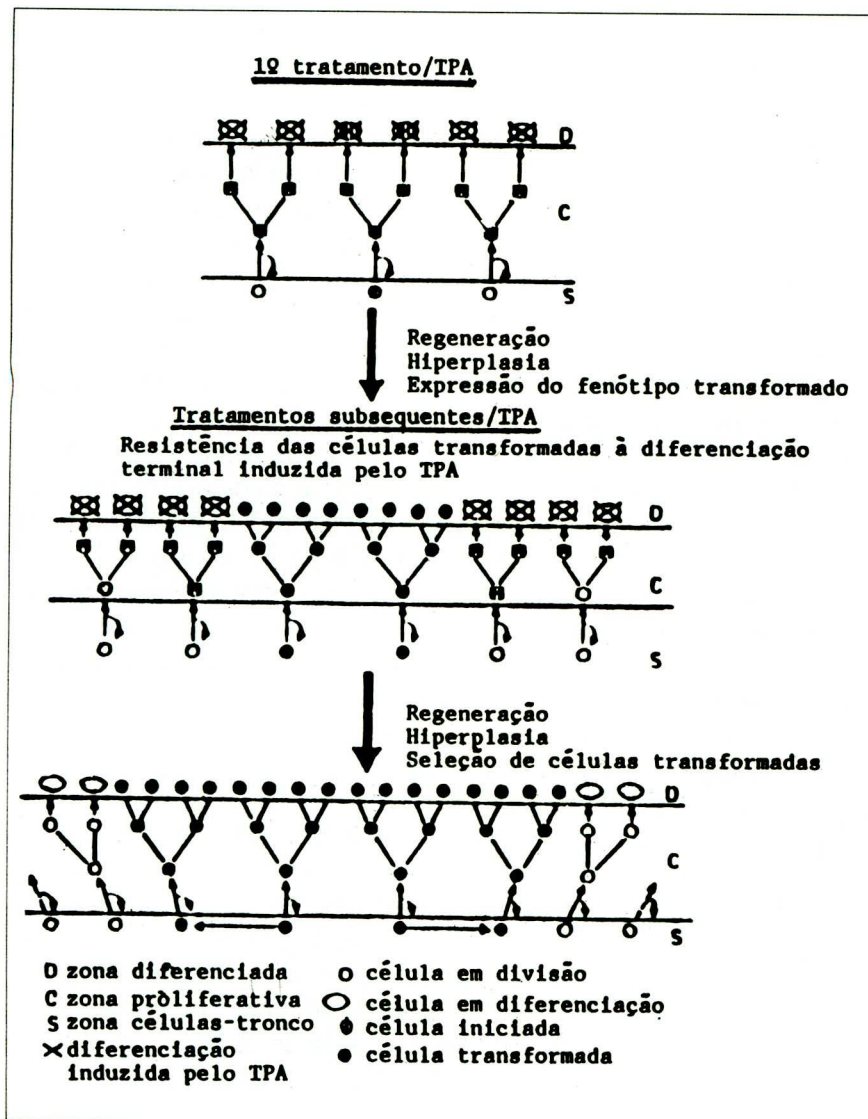


Figura 7 – Diagrama da expansão clonal de células iniciadas e sua progênie, segundo Parkinson⁽¹³⁴⁾.

total da proteína C quinase pelo fenômeno de “down regulation”⁽⁹²⁾. Após a ligação, a perda aparente do número de receptores para ésteres de forbol – “down modulation” – parece ser o resultado de alterações na configuração dos receptores⁽⁹³⁾, cujo significado biológico pode ser a permissividade para os processos de hiperplasia e promoção tumoral⁽⁹²⁾.

Junto com a ativação da proteína C quinase, logo após o tratamento da pele com TPA, ocorre uma série de respostas morfológicas e bioquímicas, sumarizadas por Slaga e Klein-Szanto⁽³²⁾ e listadas a seguir:

- indução de inflamação e hiperplasia
- aumento na síntese de DNA, RNA e proteína
- aumento inicial na queratinização seguido de diminuição
- aumento na síntese de fosfolipídeos
- aumento na síntese de prostaglandinas
- aumento na síntese e fosforilação de histonas

- aumento na atividade ornitina descarboxilase (ODC) seguido de aumento de poliaminas
- aumento na atividade histidina e DOPA descarboxilase
- diminuição na estimulação do AMP_c pelo isoproterenol
- diminuição no número de receptores para dexametasona
- diminuição de superóxido dismutase (SOD) e catalase
- indução de estado embrionário na pele de camundongos adultos.

Portanto, os promotores – ésteres de forbol – interagem com membranas, estimulam e alteram a expressão genética e, eventualmente, aumentam a taxa de proliferação celular; uma ou várias dessas interações seriam responsáveis pelo mecanismo de ação⁽⁴⁾. Entretanto, devido à ampla gama de efeitos determinados pelos ésteres de forbol, tem sido difícil estabelecer quais das respostas são

componentes essenciais ao processo de promoção tumoral. Outros autores referem a produção de “células escuras”, a inibição da maturação e a eliminação da cooperação metabólica como essenciais à promoção⁽¹³⁾. Já Slaga e Butler⁽²⁸⁾ consideram a indução de proliferação epidérmica, ODC, poliaminas, prostaglandinas e “células escuras” como os efeitos que melhor se correlacionam com a atividade promotora.

A produção de prostaglandinas, após o tratamento da pele com TPA, inicia-se pela ativação Ca-dependente da fosfolipase A₂, e talvez da fosfolipase C, ocorrendo acúmulo imediato de prostaglandina E₂ e acúmulo retardado de F_{2α}⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾. As prostaglandinas parecem ter papel importante na promoção, uma vez que as prostaglandinas F_{2α} e E₂ comprovadamente aumentam a promoção tumoral por TPA⁽⁹⁷⁾ e revertem a inibição da atividade ODC pela indometacina^(25,98). Mais ainda, a inibição da promoção tumoral pela indometacina é revertida seletivamente mediante a prostaglandina F_{2α}⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

Há uma série de evidências experimentais sobre o efeito do TPA e de outras substâncias promotoras – mezereína, PB, quinonas – estimulando a atividade epidérmica da enzima ODC⁽⁹⁹⁻¹⁰⁹⁾. Ainda, o tratamento repetido com TPA⁽¹⁰³⁾ ou com PB⁽¹⁰⁸⁾, em intervalos de mais de 48 horas, induz ao aumento da atividade ODC bem mais acentuado do que uma única aplicação, porém, o tratamento repetido com mezereína – propagador – e etilfenilpropiolato (EPP) – hiperplásico não promotor – não chega a induzir atividade ODC proporcional ao grau de hiperplasia⁽¹⁰⁹⁾.

O pico máximo de atividade ODC verifica-se 4,5 a 5 horas após o tratamento com TPA^(99,100,106), sendo precedido por elevação dos níveis de GMPc e AMP_c⁽¹⁰⁰⁾; a indução da atividade ODC resulta de aumento transitório nos níveis de RNAm-ODC e na taxa de síntese de proteína-ODC⁽¹⁰⁶⁾, e culmina com acúmulo de poliaminas – putrescina, espermidina, espermina – e síntese de DNA⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

A expressão do gene ODC, induzida pelo TPA, acontece através da ativação da proteína C quinase⁽¹⁰⁴⁾, uma vez que:

- o TPA não induz atividade ODC em células epidérmicas cultivadas na ausência de cálcio;
- a adição de cálcio ao meio de cultura reverte essa situação;
- o DG 1-oleil-2-acetilglicerol, similar ao ativador biológico da proteína C quinase, induz à atividade ODC e eleva os níveis de RNAm-ODC;
- a fosfolipase C, que libera diacilglicerol dos fosfolípidos de membrana, induz a atividade ODC;

– a atividade ODC induzida pela fosfolipase C se correlaciona com níveis elevados de RNAm-ODC;

– um inibidor específico da proteína C quinase inibe o efeito do TPA sobre a atividade ODC e a elevação dos níveis de RNAm-ODC, bem como inibe a promoção tumoral pelo TPA.

Os resultados da utilização experimental de diversos modificadores da promoção tumoral indicaram que o estímulo da atividade ODC e a elevação conseqüente de poliaminas são importantes no processo de promoção, visto que a inibição dessa atividade pelo ácido retinóico reduz a indução de tumores^(25,110,111), e ainda, a inibição da atividade ODC mediante inibidor específico – difluorometilornitina – inibe a promoção tumoral pelo TPA⁽⁹¹⁾.

Boutwell e colaboradores relataram que a maioria dos tumores espontâneos, assim como os de origem viral, os resultantes de radiações e os quimicamente induzidos mostram atividade ODC elevada e, ainda, que todos os promotores tumorais induzem atividade ODC em tecido normal⁽¹³⁾. Conforme esses autores, as poliaminas, cuja síntese é determinada pela enzima ODC, participam no controle da síntese de DNA, RNA e proteínas, e parecem desempenhar um papel decisivo na divisão celular e provavelmente na maturação celular. Paulsen e Astrup⁽¹⁰²⁾ consideram a indução de atividade ODC e poliaminas como sendo um evento associado à cinética do ciclo celular durante o estímulo da proliferação celular, sem ser específico da promoção.

Outrossim, os efeitos hiperplásico e promotor dos ésteres do forbol têm sido associados à redução induzida nos níveis de receptor para glucocorticóides no citosol das células epidérmicas^(112,113). Uma vez que os glucocorticóides são potentes inibidores, na pele de camundongo, da síntese de DNA e da divisão celular⁽¹¹⁴⁻¹¹⁸⁾, e que o nível de receptor para glucocorticóides em papilomas é muito baixo⁽¹¹³⁾, pode-se considerar que o número destes receptores desempenha um papel importante no controle da proliferação celular epidérmica⁽¹¹²⁾.

Vários pesquisadores, ainda na década de 1980, determinaram que o TPA altera os perfis de proteínas epidérmicas, especialmente o das queratinas, que são o principal produto da diferenciação epidérmica. As modificações na epiderme de camundongos SENCAR – “Sensitive to Carcinogenesis” – após o tratamento único ou repetido com TPA, resultam em padrões de queratina semelhantes aos da epiderme de camundongo neonato, refletindo uma reversão na expressão da síntese

de queratinas. As células de papilomas e carcinomas quimicamente induzidos também apresentam padrões de queratina alterados, similares aos da epiderme de neonatos⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾.

Há evidências também da interferência dos ésteres de forbol com capacidade promotora na expressão de diversos oncogenes⁽¹²²⁾ induzindo, particularmente, de forma transitória e seqüencial, *c-fos*, *c-myc* e o gene ODC, na pele de camundongo *in vivo*, via ativação de proteína C quinase. Ésteres de forbol apenas mitogênicos, mas não promotores, não aumentam da mesma forma a expressão desses genes⁽¹²³⁾.

Por outro lado, o TPA inibe a comunicação intercelular – cooperação metabólica – em cultura primária de células epidérmicas de camundongo⁽¹²⁴⁾, bem como em co-culturas de células epidérmicas HEL/37 e fibroblastos PG-19 murinos, ao passo que outros ésteres de forbol sem atividade promotora não determinam esse mesmo efeito⁽¹²⁵⁾. Outros promotores, como o PB, administrados em dose não tóxica, também inibem a cooperação metabólica em células epidérmicas humanas cultivadas *in vitro*⁽¹²⁶⁾. Considerando que a comunicação celular mediada por “gap junctions” participa do controle da proliferação e diferenciação celular⁽¹²⁷⁾, poderia ser este o mecanismo biológico pelo qual os promotores interferem na diferenciação e favorecem a expansão clonal seletiva das células previamente iniciadas⁽¹²⁸⁻¹³¹⁾.

O conjunto de respostas bioquímicas/biológicas da pele ao TPA pode ser dividido em dois grandes grupos, relacionados quer seja a proliferação ou a diferenciação terminal epidérmica. Uma vez que ambos processos se excluem mutuamente em uma mesma célula, parece haver grande heterogeneidade na população epidérmica alvo dos efeitos do TPA^(73,132).

Diversos estudos *in vitro* confirmaram que há subpopulações de células basais epidérmicas com sensibilidade distinta ao TPA^(71,73,132,133). A exposição ao TPA induz a diferenciação terminal de uma subpopulação basal, efeito esse que pode ser detectado tanto pelo aumento na atividade transglutaminase, enzima epidérmica associada à diferenciação, como pela formação de corneócitos ou envoltórios cornificados; a outra subpopulação é estimulada a proliferar e torna-se resistente aos sinais que determinam a diferenciação, quer seja elevação da $[Ca^{2+}]$ ou nova exposição ao TPA^(71,132,133) (Figura 6).

Portanto, os ésteres de forbol desencadeiam nas células epidérmicas basais uma resposta heterogênea, porém balanceada e programada, com

relação à proliferação e diferenciação. O efeito desta resposta é selecionar e expandir a população proliferativa a cada nova exposição ao promotor⁽¹³⁴⁾. Uma vez que as células iniciadas são resistentes ao sinal biológico – cálcio – que determina a diferenciação terminal, espera-se um aumento do número destas células durante a redistribuição na população epidérmica. A expansão clonal seletiva das células iniciadas resultaria, finalmente, em papiloma^(34,71,73,132,133) (Figura 7).

O promotor tanto pode levar a seleção induzindo as células iniciadas a crescerem mais rapidamente, como pode acelerar seletivamente a maturação das células não iniciadas, aumentando assim de forma indireta o número relativo de células iniciadas. De fato, linhagens de células epidérmicas iniciadas são resistentes à diferenciação terminal induzida pelo TPA, entretanto a resposta proliferativa destas células ao TPA é variável⁽³⁴⁾.

A atividade promotora dos ésteres de forbol vem sendo atribuída, em parte, a sua capacidade de gerar estado pró-oxidante na pele, através do estímulo na produção celular de lipídeos oxidados e radicais de oxigênio^(28,135), bem como de alterações nas diversas enzimas que participam do metabolismo de formas reativas de oxigênio⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾.

Em pele de camundongo, comprovadamente, o TPA reduz os níveis de atividade SOD e catalase, enzimas detoxificadoras de radicais livres, ânion superóxido e peróxido de hidrogênio, respectivamente⁽¹³⁸⁾, e aumenta a atividade de xantina oxidase (XO), enzima geradora de ânion superóxido e peróxido de hidrogênio^(136,137).

Por outro lado, o TPA, como conseqüência da ativação da proteína C quinase, estimula a fosfolipase A₂, e talvez a fosfolipase C, resultando em estímulo do metabolismo do ácido aracdônico e aumento na formação de intermediários do ácido hidroperóxido aracdônico. Formas reativas de oxigênio são produzidas quando esses produtos intermediários, instáveis, reagem formando os respectivos derivados hidroxila⁽¹³⁹⁾.

A promoção tumoral certamente envolve a modulação da expressão de genes relacionados ao crescimento e à diferenciação de células iniciadas, resultando na formação de tumores pela seleção e expansão clonal dessas células. As formas reativas de oxigênio, tanto os hidroperóxidos lipídicos, como seus produtos de degradação, poderiam ser responsáveis por essa modulação ao agir como fatores clastogênicos, ou seja, componentes de baixo peso molecular que provocam quebras cromossômicas no próprio tecido e em outros distantes. As formas reativas de oxigênio podem mo-

dular a expressão de genes relacionados à promoção e progressão tumoral tanto ao induzir alterações estruturais – rearranjo de genes – em oncogenes previamente mutados pelo iniciador, como ao participar de mecanismos epigenéticos que resultam em expressão gênica alterada, por exemplo, através da modificação de proteínas cromossômicas pela ADP-ribosilação⁽¹³⁹⁾.

Outras evidências que sustentam a hipótese de participação de radicais livres na promoção tumoral consistem na atividade promotora dos peróxidos, compostos oxidantes geradores de radicais livres⁽³⁵⁻⁴⁰⁾, e na atividade inibitória da promoção por parte de várias substâncias antioxidantes^(28,31,35,94,140,141).

Diversos pesquisadores confirmaram a existência de duas ou mais etapas na fase de promoção. Conforme Slaga e sua equipe⁽²⁵⁾, a promoção é um fenômeno epigenético. Na primeira etapa, isto é, na conversão de Boutwell, haveria a desdiferenciação a estados embrionários através de mecanismos ainda não esclarecidos, mas que têm expressão morfológica sob a forma de “células escuras”, descritas inicialmente por Raick e Ritchie⁽¹⁴²⁾. A produção de prostaglandina $F_{2\alpha}$ também tem sido vinculada à etapa de conversão, devido a que promotores incompletos – apenas propagadores –, como RPA, não determinam esse efeito⁽⁹⁶⁾. A síntese de DNA nesta etapa parece ser um evento essencial, visto que a administração de hidroxiurea – inibidor da síntese de DNA – 18 horas após o TPA, ou seja, no pico de síntese de DNA, determina inibição completa da formação tumoral mediante o modelo trifásico⁽¹⁴³⁾. Ainda mais, a indução de aberrações cromossômicas pode ter papel importante na etapa de conversão, uma vez que, ao ser utilizado metilmetanossulfonato (MMS), agente alquilante e clastogênico que provoca danos cromossômicos, este demonstrou ser um potente agente convertogênico no protocolo trifásico⁽¹⁴⁴⁾. Na segunda etapa, que corresponde à propagação de Boutwell, seriam críticas e necessárias a elevação de poliaminas e prostaglandinas⁽²⁵⁾, particularmente E_2 ^(94,96), e também a proliferação celular. Este último evento poderia constituir, conforme hipótese de Slaga e sua equipe⁽²⁵⁾, uma terceira etapa na promoção tumoral.

Em suma, pode-se considerar que a promoção tumoral envolve a indução de novo fenótipo celular, bem como a seleção de subpopulações de células iniciadas⁽²³⁾.

Summary

The results of experimental mouse skin tumorigenesis studies, first started in the 1940's,

have led to many significant concepts dealing with the multistage theory of cancer. Recent years have witnessed meaningful advances in the understanding of molecular and cellular events involved in the stages of initiation, promotion and progression. This article describes the multistage skin carcinogenesis concepts and the mechanisms related to tumor initiation and promotion.

Uniterms: carcinogenesis; initiation; promotion; skin.

Referências Bibliográficas

- BOUTWELL, R.K. – Some biological aspects of skin carcinogenesis. *Prog Exp Tumor Res*, 4:207-250, 1964.
- VAN LANCKER, J.L. – Molecular and cellular mechanisms in disease. New York: Springer-Verlag, pp 970-988, 1976.
- SELKIRK, J.K. – Chemical carcinogenesis: a brief overview of the mechanism of action of polycyclic hydrocarbons, aromatic amines, nitrosamines, and aflatoxins. In: Slaga TJ, ed. *Modifiers of chemical carcinogenesis: an approach to the biochemical mechanism and cancer prevention*. New York, Raven Press, pp 1-31, 1980.
- YUSPA, S.H.; HENNINGS, H.; SAFFIOTTI, U. – Cutaneous chemical carcinogenesis: past, present and future. *J Invest Dermatol*, 67:199-208, 1976.
- ROUS, P.; KIDD, J.G. – Conditional neoplasms and subthreshold neoplastic states. A study of tar tumors in rabbits. *J Exp Med*, 73:365-389, 1941.
- FRIEDWALD, W.F.; ROUS, P. – The initiating and promoting elements in tumor production. *J Exp Med*, 80:101-125, 1944.
- BERENBLUM, I. – The cocarcinogenic action of croton resin. *Cancer Res*, 1:44-48, 1941.
- SAFFIOTTI, U.; SCHUBICK, P. – Studies on promoting action in skin carcinogenesis. *Natl Cancer Inst Monogr*, 10:489-507, 1963.
- VAN DUUREN, B.L. – Tumor promoting agents in two-stage carcinogenesis. *Prog Exp Tumor Res*, 11:51-68, 1969.
- SCHMIDT, R.J.; EVANS, F.J. – Skin irritant effects of esters of phorbol and related polyols. *Arch Toxicol*, 44:279-289, 1980.
- SALAMAN, M.H.; ROE, F.J.C. – Cocarcinogenesis. *Br Med Bull*, 20:139-144, 1964.
- VAN DUUREN, B.L.; SIVAK, A. – Tumor-promoting agents from *Croton tiglium* L. and their mode of action. *Cancer Res*, 28:2349-2356, 1968.
- BOUTWELL, R.K.; VERMA, A.K.; ASHENDEL, C.L.; ASTRUP, E. – Mouse skin: a useful model system for studying the mechanism of chemical carcinogenesis. *Carcinog Compr Surv*, 7:1-12, 1982.
- BERENBLUM, I.; SHUBICK, P. – The role of croton oil applications, associated with a single painting of carcinogen, in tumor induction of the mouse's skin. *Br J Cancer*, 1:379-382, 1947.
- BERENBLUM, I.; SHUBICK, P. – A new, quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in mouse's skin. *Br J Cancer*, 1:383-391, 1947.
- BERENBLUM, I.; HARAN, N. – The significance of the sequence of initiating and promoting actions in the process of skin carcinogenesis in the mouse. *Br J Cancer*, 9:268-271, 1955.

17. BERENBLUM, I.; SHUBICK, P. – The persistence of latent tumor cells induced in the mouse's skin by a single application of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene. *Br J Cancer*, 3:384-386, 1949.
18. POUND, A.W.; WITHERS, H.R. – The influence of some irritant chemicals and scarification on tumour initiation by urethane in mice. *Br J Cancer*, 17:460-470, 1963.
19. POUND, A.W. – Carcinogenesis and cell proliferation. *N Z Med J*, 67:88-99, 1968.
20. HECKER, E. – Cocarcinogenic principles from the seed of *Croton tiglium* and from other *Euphorbiaceae*. *Cancer Res*, 28:2338-2348, 1968.
21. SCRIBNER, J.D.; SÜSS, R. – Tumor initiation and promotion. *Int Rev Exp Pathol*, 18:137-198, 1978.
22. WEINSTEIN, I.B.; TROLL, W. – National Cancer Institute workshop on tumor promotion and cofactors in carcinogenesis. *Cancer Res*, 37:3461-3463, 1977.
23. COLBURN, N.H.; FARBER, E.; WEINSTEIN, I.B.; DIAMOND, L.; SLAGA, T.J. – American Cancer Society workshop on tumor promotion and antipromotion. *Cancer Res*, 47:5509-5513, 1987.
24. SLAGA, T.J.; FISCHER, S.M.; NELSON, K.; GLEASON, G.L. – Studies on the mechanism of skin tumor promotion: evidence for several stages in promotion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:3659-3663, 1980.
25. SLAGA, T.J.; FISCHER, S.M.; WEEKS, C.E.; KLEIN-SZANTO, A.J.P. – Multistage chemical carcinogenesis in mouse skin. *Curr Probl Dermatol*, 10:193-218, 1980.
26. FÜRSTENBERGER, G.; BERRY, D.L.; SORG, B.; MARKS, F. – Skin tumor promotion by phorbol esters is a two-stage process. *Proc Natl Acad Sci USA*, 78:7722-7726, 1981.
27. FÜRSTENBERGER, G.; SORG, B.; MARKS, F. – Tumor promotion by phorbol esters in skin: evidence for a memory effect. *Science*, 220:89-91, 1983.
28. SLAGA, T.J.; BUTLER, A.P. – Cellular and biochemical changes during multistage skin tumor promotion. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 14:291-301, 1983.
29. MARKS, F.; FÜRSTENBERGER, G. – Experimental evidence that skin carcinogenesis is a multistep phenomenon. *Br J Dermatol*, 115:1-8, 1986.
30. SLAGA, T.J.; FISCHER, S.M.; WEEKS, C.E.; KLEIN-SZANTO, A.J.P.; REINERS, J. – Studies on the mechanisms involved in multistage carcinogenesis in mouse skin. *J Cell Biochem*, 18:99-119, 1982.
31. SLAGA, T.J.; FISCHER, S.M.; WEEKS, C.E.; NELSON, K.; MAMRACK, M.; KLEIN-SZANTO, A.J.P. – Specificity and mechanism(s) of promoter inhibitors in multistage promotion. *Carcinog Compr Surv*, 7:19-34, 1982.
32. SLAGA, T.J.; KLEIN-SZANTO, A.J.P. – Initiation-promotion versus complete skin carcinogenesis in mice: importance of dark basal keratinocytes (stem cells). *Cancer Invest*, 1:425-436, 1983.
33. BOUTWELL, R.K. – On the role of tumour promotion in chemical carcinogenesis. *IARC Sci Publ*, 56:3-11, 1984.
34. HENNINGS, H.; YUSPA, S.H. – Two-stage tumor promotion in mouse skin: an alternative interpretation. *JNCI*, 74:735-740, 1985.
35. SLAGA, T.J.; KLEIN-SZANTO, A.J.P.; TRIPLETT, L.L.; YOTTI, L.P.; TROSKO, J.E. – Skin tumor-promoting activity of benzoyl peroxide, a widely used free radical-generating compound. *Science*, 213:1023-1025, 1981.
36. KLEIN-SZANTO, A.J.P.; SLAGA, T.J. – Effects of peroxides on rodent skin: epidermal hyperplasia and tumor promotion. *J Invest Dermatol*, 79:30-34, 1982.
37. REINERS JR. J.J.; NESNOW, S.; SLAGA, T.J. – Murine susceptibility to two-stage skin carcinogenesis is influenced by the agent used for promotion. *Carcinogenesis*, 5:301-307, 1984.
38. IVERSEN, O.H. – Carcinogenesis studies with benzoyl peroxide (Panoxyl gel 5%). *J Invest Dermatol*, 86:442-448, 1986.
39. IVERSEN, O.H. – Skin tumorigenesis and carcinogenesis studies with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene, ultraviolet light, benzoyl peroxide (Panoxyl gel 5%) and ointment gel. *Carcinogenesis*, 9:803-809, 1988.
40. DI GIOVANNI, J.; WALKER, S.C.; BELTRAN, L.; NAITO, M.; EASTIN JR., W.C. – Evidence for a common genetic pathway controlling susceptibility to mouse skin tumor promotion by diverse classes of promoting agents. *Cancer Res*, 51:1398-1405, 1991.
41. O'CONNELL, J.F.; KLEIN-SZANTO, A.J.; DI GIOVANNI, D.M.; FRIES, J.W.; SLAGA, T.J. – Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide. *Cancer Res*, 46:2863-2865, 1986.
42. IARC – Benzoyl peroxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risk. *Chem Hum*, 36:267-283, 1985.
43. JONES, G.R. – Skin cancer: risk to individuals using the tumour promoter benzoyl peroxide for acne treatment. *Hum Toxicol*, 4:75-78, 1985.
44. WATTS, P. – Peroxides, genes and cancer. *Food Chem Toxicol*, 23:957-960, 1985.
45. ZBINDEN, G. – Scientific opinion on the carcinogenic risk due to topical administration of benzoyl peroxide for the treatment of acne vulgaris. *Pharmacol Toxicol*, 63:307-309, 1988.
46. COTTERILL, J.A. – Benzoyl peroxide. *Acta Derm Venereol (Stock)*, Suppl 89:57-63, 1980.
47. SHARRATT, M.; FRAZER, A.C.; FORBES, O.C. – Study of the biological effects of benzoyl peroxide. *Fed Cosmet Toxicol*, 2:527-538, 1964.
48. HENNINGS, H.; BOUTWELL, R.K. – Studies on the mechanism of skin tumor promotion. *Cancer Res*, 30:312-320, 1970.
49. MILLER, E.C. – Studies on the formation of protein-bound derivatives of 3,4-benzopyrene in the epidermal fraction of mouse skin. *Cancer Res*, 11:100-108, 1951.
50. BROOKES, P.; LAWLEY, P.D. – Evidence for the binding of polynuclear aromatic hydrocarbons to the nucleic acids of mouse skin: relation between carcinogenic hydrocarbons and their binding to deoxyribonucleic acid. *Nature*, 202:781-784, 1964.
51. GOSHMAN, L.M.; HEILDERBERG, C. – Binding of tritium-labeled polycyclic hydrocarbons to DNA of mouse skin. *Cancer Res*, 27:1678-1688, 1967.
52. FARBER, E. – Possible etiologic mechanisms in chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 75:64-70, 1987.
53. EASTMAN, A.; BRESNICK, E. – Metabolism and DNA binding of 3-methylcholanthrene. *Cancer Res*, 39:4316-4321, 1979.
54. LEVIN, W.; BUENING, M.K.; WOOD, A.W. et al. – Tumorigenic activity of 3-methylcholanthrene metabolites on mouse skin and in newborn mice. *Cancer Res*, 39:3549-3553, 1979.

55. CHOUROULINKOV, I.; GENTIL, A.; TIERNEY, B.; GROVER, P.L.; SIMS, P. – The initiation of tumours on mouse skin by dihydrodiols derived from 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and 3-methylcholantrene. *Int J Cancer*, 24:455-460, 1979.
56. SAWYER, T.W.; BAER-DUBOWSKA, W.; CHANG, K.; CRYSP, S.B.; HARVEY, R.G.; DI GIOVANNI, J. – Tumor-initiating activity of the bay-region dihydrodiols and diol-epoxides of dibenz[a,i]anthracene and cholanthrene on mouse skin. *Carcinogenesis*, 9:2203-2207, 1988.
57. HECHT, S.S.; AMIN, S.; HUIE, K.; MELIKIAN, A.A.; HARVEY, R.G. – Enhancing effect of a bay region methyl group on tumorigenicity in newborn mice and mouse skin of enantiomeric bay region diol epoxides formed stereoselectively from methylchrysenes in mouse epidermis. *Cancer Res*, 47:5310-5315, 1987.
58. SAWYER, T.W.; CHANG, K.; HARVEY, R.G.; DI GIOVANNI, J. – Further investigations into the effect of non-benzo ring bay-region methyl substituents on tumor-initiating activity of polycyclic hydrocarbons. *Cancer Lett*, 36:317-324, 1987.
59. RYSER, H.J.P. – Chemical carcinogenesis. *New Engl J Med*, 285:721-734, 1971.
60. FARBER, E. – Chemical carcinogenesis: a biologic perspective. *Am J Pathol*, 106:271-296, 1982.
61. BERRIDGE, M.J. – The molecular basis of communication within the cell. *Sci Am*, 253:124-134, 1985.
62. MARKS, F. – What's new in oncogenes and growth factors? *Path Res Pract*, 182:831-848, 1987.
63. BALMAIN, A.; BROWN, K.; AKHURST, R.J.; FEE, F.M. – Molecular analysis of chemical carcinogenesis in the skin. *Br J Cancer*, 58(Suppl IX):72-75, 1988.
64. PELLING, J.C.; ERNST, S.M.; STRAWHECKER, J.M.; JOHNSON, J.A.; NAIRN, R.S.; SLAGA, T.J. – Elevated expression of Ha-ras is an early event in two-stage skin carcinogenesis in SENCAR mice. *Carcinogenesis*, 7:1599-1602, 1986.
65. PELLING, J.C.; FISCHER, S.M.; NEADES, R.; STRAWHECKER, J.; SCHWEICKERT, L. – Elevated expression and point mutation of the Ha-ras proto-oncogene in mouse skin tumors promoted by benzoyl peroxide and other promoting agents. *Carcinogenesis*, 8:1481-1484, 1987.
66. HARPER, J.R.; REYNOLDS, S.H.; GREENHALGH, D.A.; STRICKLAND, J.E.; LACAL, J.C.; YUSPA, S.H. – Analysis of the Ha-ras oncogene and its p21 product in chemically induced skin tumors and tumor-derived cell lines. *Carcinogenesis*, 8:1821-1825, 1987.
67. YAMASAKI, H.; HOLLSTEIN, M.; MARTEL, N.; CABRAL, J.R.P.; GALENDO, D.; TOMATIS, L. – Transplacental induction of a specific mutation in fetal Ha-ras and its critical role in post-natal carcinogenesis. *Int J Cancer*, 40:818-822, 1987.
68. WONG, D.T.W.; GERTZ, R.; CHOW, P. et al. – Detection of Ki-ras messenger RNA in normal and chemically transformed hamster oral keratinocytes. *Cancer Res*, 49:4562-4567, 1989.
69. DIAZ-GUERRA, M.; HADDOW, S.; BAULUZ, C. et al. – Expression of simple epithelial cytokeratins in mouse epidermal keratinocytes harboring Harvey ras gene alteration. *Cancer Res*, 52:680-687, 1992.
70. WEINBERG, W.C.; MORGAN, D.L.; GEORGE, C.; YUSPA, S.H. – A comparison of interfollicular and hair derived cells as targets for the v-ras{Ha} oncogene in mouse skin carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 12:1119-1124, 1991.
71. YUSPA, S.H.; HENNINGS, H.; LICHTTI, U. – Initiator and promoter induced specific changes in epidermal function and biological potential. *J Supramol Struct Cell Biochem*, 17:245-257, 1981.
72. YUSPA, S.H.; KULESZ-MARTIN, M.; BEN, T.; HENNINGS, H. – Transformation of epidermal cells in culture. *J Invest Dermatol*, 81:162s-168s, 1983.
73. YUSPA, S.H. – Mechanisms of initiation and promotion in mouse epidermis. *IARC Sci Publ*, 56:191-204, 1984.
74. KILKENNY, A.E.; MORGAN, D.; SPANGLER, E.F.; YUSPA, S.H. – Correlation of initiating potency to induce resistance to terminal differentiation in cultured mouse keratinocytes. *Cancer Res*, 45:2219-2225, 1985.
75. KAWAMURA, H.; STRICKLAND, J.E.; YUSPA, S.H. – Association of resistance to terminal differentiation with initiation of carcinogenesis in adult mouse epidermal cells. *Cancer Res*, 45:2748-2752, 1985.
76. YUSPA, S.H.; MORGAN, D.L. – Mouse skin cells resistant to terminal differentiation associated with initiation of carcinogenesis. *Nature*, 293:72-74, 1981.
77. MILLER, D.R.; VIAJE, A.; ALDAZ, C.M.; CONTI, C.J.; SLAGA, T.J. – Terminal differentiation-resistant epidermal cells in mice undergoing two-stage carcinogenesis. *Cancer Res*, 47:1935-1940, 1987.
78. MILLER, D.R.; VIAJE, A.; ROTSTEIN, J.; ALDAZ, C.M.; CONTI, C.J.; SLAGA, T.J. – Induction of terminal differentiation-resistant epidermal cells in mouse skin and in papillomas by different initiators during two-stage carcinogenesis. *Cancer Res*, 49:410-414, 1989.
79. WANG, J.C.; YAMAMOTO, S.; KATO, R. – Differential sensitivities of transplacentally initiated newborn mouse epidermal cells to different tumor promoters. *Carcinogenesis*, 13:251-257, 1992.
80. YUSPA, S.H.; MORGAN, D.; LICHTTI, U. et al. – Cultivation and characterization of cells derived from mouse skin papillomas induced by an initiation-promotion protocol. *Carcinogenesis*, 7:949-958, 1986.
81. RAICK, A.N.; RITCHIE, A.C. – Early ultrastructural and biochemical changes induced by croton oil fraction A1 in mouse skin. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 11:65, 1970.
82. DELCLOS, K.B.; NAGLE, D.S.; BLUMBERG, P.M. – Specific binding of phorbol ester tumor promoters to mouse skin. *Cell*, 19:1025-1032, 1980.
83. DRIEDGER, P.E.; BLUMBERG, P.M. – Specific binding of phorbol ester tumor promoters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:567-571, 1980.
84. SOLANSKI, V.; SLAGA, T.J. – Specific binding of phorbol ester tumor promoters to intact primary epidermal cells from Sencar mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 78:2549-2553, 1981.
85. HOROWITZ, A.D.; GREENEBAUM, E.; WEINSTEIN, I.B. – Identification of receptors for phorbol ester tumor promoters in intact mammalian cells and of an inhibitor of receptor binding in biologic fluids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 78:2315-2319, 1981.
86. BLUMBERG, P.M.; DELCLOS, K.B.; DUNPHY, W.G.; JAKEN, S. – Specific binding of phorbol ester tumor promoters to mouse tissues and cultured cells. *Carcinog Compr Surv*, 7:519-535, 1982.
87. NIEDEL, J.E.; KUHN, L.J.; VANDENBARK, G.R. – Phorbol diester receptor copurifies with protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80:36-40, 1983.

88. LEACH, K.L.; JAMES, M.L.; BLUMBERG, P.M. – Characterization of a specific phorbol ester aporeceptor in mouse brain cytosol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80:4208-4212, 1983.
89. ASHENDEL, C.L.; STALLER, J.M.; BOUTWELL, R.K. – Solubilization, purification, and reconstitution of a phorbol ester receptor from the particulate protein fraction of mouse brain. *Cancer Res*, 43:4327-4332, 1983.
90. ASHENDEL, C.L.; STALLER, J.M.; BOUTWELL, R.K. – Protein kinase activity associated with a phorbol ester receptor purified from mouse brain. *Cancer Res*, 43:4333-4337, 1983.
91. BOUTWELL, R.K.; TAKIGAWA, M.; VERMA, A.K.; ASHENDEL, C.L. – Observations on the mechanism of skin tumor promotion by phorbol esters. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 14:177-193, 1983.
92. HANSEN, L.A.; MONTEIRO-RIVIERE, N.A.; SMART, R.C. – Differential down-regulation of epidermal protein kinase C by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and diacylglycerol: association with epidermal hyperplasia and tumor promotion. *Cancer Res*, 50:5740-5745, 1990.
93. SOLANSKI, V.; SLAGA, T.J. – The down-modulation of receptors for phorbol ester tumor promoter in primary epidermal cells. *Carcinogenesis*, 3:993-998, 1982.
94. MARKS, F.; FÜRSTENBERGER, G. – Multistage tumor promotion in skin. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 14:273-287, 1983.
95. FÜRSTENBERGER, G.; MARKS, F. – Growth stimulation and tumor promotion in skin. *J Invest Dermatol*, 81:157S-162S, 1983.
96. FÜRSTENBERGER, G.; GROSS, M.; MARKS, F. – Eicosanoids and multistage carcinogenesis in NMRI mouse skin: role of prostaglandins E and F in conversion (first stage of tumor promotion) and promotion (second stage of tumor promotion). *Carcinogenesis*, 10:91-96, 1989.
97. FISCHER, S.M.; GLEASON, G.L.; BOHRMAN, J.S.; SLAGA, T.J. – Prostaglandin enhancement of skin tumor initiation and promotion. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 6:517-522, 1980.
98. VERMA, A.K.; ASHENDEL, C.L.; BOUTWELL, R.K. – Inhibition by prostaglandin synthesis inhibitors of the induction of epidermal ornithine decarboxylase activity, the accumulation of prostaglandins, and tumor promotion caused by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res*, 40:308-315, 1980.
99. MARKS, F.; BERTSCH, S.; FÜRSTENBERGER, G. – Ornithine decarboxylase activity, cell proliferation, and tumor promotion in mouse epidermis *in vivo*. *Cancer Res*, 39:4183-4188, 1979.
100. PERCHELLET, J.P.; BOUTWELL, R.K. – Enhancement by 3-isobutyl-1-methylxanthine and cholera toxin of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-stimulated cyclic nucleotide levels and ornithine decarboxylase activity in isolated epidermal cells. *Cancer Res*, 40:2653-2660, 1980.
101. ASTRUP, E.G.; PAULSEN, J.E. – Changes in epidermal polyamine biosynthesis and specific activity of DNA following a single application of TPA to hairless mouse skin. *Carcinogenesis*, 2:545-551, 1981.
102. PAULSEN, J.E.; ASTRUP, E.G. – Effects of single applications of TPA, mezerein, or EPP on DNA synthesis and polyamine levels in hairless mouse epidermis. *Cancer Res*, 43:4126-4131, 1983.
103. TAKIGAWA, M.; SIMSIMAN, R.C.; BOUTWELL, R.K. – Tumor promoter-induced refractory state against ornithine decarboxylase induction by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mouse skin. *Cancer Res*, 46:106-112, 1986.
104. VERMA, A.K.; PONG, R.; ERICKSON, D. – Involvement of protein kinase C activation in ornithine decarboxylase gene expression in primary culture of newborn mouse epidermal cells and in skin tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res*, 46:6149-6155, 1986.
105. PERCHELLET, J.; ABNEY, N.L.; THOMAS, R.M.; GUISLAIN, Y.L.; PERCHELLET, E.M. – Effects of combined treatments with selenium, glutathione, and vitamin E on glutathion peroxidase activity, ornithine decarboxylase induction, and complete and multistage carcinogenesis in mouse skin. *Cancer Res*, 47:477-485, 1987.
106. GILMOUR, S.K.; VERMA, A.J.; MADARA, T.; O'BRIEN, T.G. – Regulation of ornithine decarboxylase gene expression in mouse epidermis and epidermal tumors during two-stage tumorigenesis. *Cancer Res*, 47:1221-1225, 1987.
107. MONKS, T.J.; WALKER, S.E.; FLYNN, L.M. CONTI, C.J.; DI GIOVANNI, J. – Epidermal ornithine decarboxylase induction and mouse skin tumor promotion by quinones. *Carcinogenesis*, 11:1795-1801, 1990.
108. GIMÉNEZ-CONTI, I.; VIAJE, A.; CHESNER, J.; CONTI, C.; SLAGA, T.J. – Induction of short-term markers of tumor promotion by organic peroxides. *Carcinogenesis*, 12:563-569, 1991.
109. GILMOUR, S.K.; ROBERTSON, F.M.; MEGOSH, L.; O'CONNELL, S.M.; MITCHELL, J.; O'BRIEN, T.G. – Induction of ornithine decarboxylase in specific subpopulations of murine epidermal cells following multiple exposures to 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, mezerein and ethyl phenylpropiolate. *Carcinogenesis*, 13:51-56, 1992.
110. VERMA, A.K.; BOUTWELL, R.K. – Vitamin A acid (retinoic acid) a potent inhibitor of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis. *Cancer Res*, 37:2196-2201, 1977.
111. VERMA, A.K.; SHAPAS, B.G.; RICE, H.M.; BOUTWELL, R.K. – Correlation of the inhibition by retinoids of tumor promoter-induced mouse epidermal ornithine decarboxylase activity and skin tumor promotion. *Cancer Res*, 39:419-425, 1979.
112. DAVIDSON, K.A.; SLAGA, T.J. – Effects of phorbol ester tumor promoters and hyperplasiogenic agents on cytoplasmic glucocorticoid receptors in epidermis. *J Invest Dermatol*, 79:378-382, 1982.
113. DAVIDSON, K.A.; SLAGA, T.J. – Glucocorticoid receptor levels in mouse skin after repetitive applications of TPA and mezerein. *Cancer Res*, 43:3847-3851, 1983.
114. TRAININ, N. – Adrenal imbalance in mouse skin carcinogenesis. *Cancer Res*, 23:415-419, 1963.
115. VIAJE, A.; SLAGA, T.J.; WIGLER, M.; WEINSTEIN, I.B. – Effects of anti-inflammatory agents on mouse skin tumor promotion, epidermal DNA synthesis, phorbol ester-induced cellular proliferation, and production of plasminogen activator. *Cancer Res*, 37:1530-1536, 1977.
116. SLAGA, T.J.; BOWDEN, G.T.; BOUTWELL, R.K. – Acetic acid, a potent stimulator of mouse epidermal

- macromolecular synthesis and hyperplasia but with weak tumor-promoting ability. *JNCI*, 55:983-987, 1975.
117. SLAGA, T.J.; LICHTI, U.; HENNINGS, H.; ELGJO, K.; YUSPA, S.H. – Effect of tumor promoters and steroidal anti-inflammatory agents on skin of newborn mice *in vivo* and *in vitro*. *JNCI*, 60:425-431, 1978.
 118. SLAGA, T.J. – Anti-inflammatory steroids: potent inhibitors of tumor promotion. In: Sлага TJ, ed. *Modifiers of biochemical carcinogenesis: an approach to the biochemical mechanism and cancer prevention*. New York: Raven Press, 1980, pp 111-126.
 119. NELSON, K.G.; SLAGA, T.J. – Keratin modifications in epidermis, papillomas and carcinomas during two-stage carcinogenesis in the SENCAR mouse. *Cancer Res*, 42:4176-4181, 1982.
 120. NELSON, K.G.; STEPHENSON, K.B.; SLAGA, T.J. – Protein modifications induced in mouse epidermis by potent and weak tumor-promoting hyperplasiogenic agents. *Cancer Res*, 42:4164-4175, 1982.
 121. SCHWEIZER, J.; WINTER, H. – Changes in regional keratin polypeptide patterns during phorbol ester-mediated reversible and permanently sustained hyperplasia of mouse epidermis. *Cancer Res*, 42:1517-1529, 1982.
 122. GIACOMONI, P.U. – Onc-gene expression in hyperplasia induced by tape stripping or by topical application of TPA. *Br J Dermatol*, 115(Suppl 31):128-32, 1986.
 123. ROSE-JOHN, S.; FÜRSTENBERGER, G.; KRIEG, P.; BESEMFELDER, E.; RINCKLE, G.; MARKS, F. – Differential effects of phorbol esters on *c-fos* and *c-myc* and ornithine decarboxylase gene expression in mouse skin *in vivo*. *Carcinogenesis*, 9:831-835, 1988.
 124. YAMASAKI, H. – Cell-cell interaction and carcinogenesis. *Toxicol Pathol*, 14:363-369, 1986.
 125. FITZGERALD, D.J.; MURRAY, A.W. – Inhibition of intercellular communication by tumor-promoting phorbol esters. *Cancer Res*, 40(Pt 1):2935-2937, 1980.
 126. LAWRENCE, N.J.; PARKINSON, E.K.; EMMERSON, A. – Benzoyl peroxide interferes with metabolic cooperation between cultured human epidermal keratinocytes. *Carcinogenesis*, 5:419-421, 1984.
 127. PITTS, J.D.; FINBOW, M.E.; KAM, E. – Junctional communication and cellular differentiation. *Br J Cancer*, 58(Suppl IX):52-57, 1988.
 128. TROSKO, J.E.; CHANG, C.C.; MEDCALF, A. – Mechanisms of tumor promotion: potential role of intercellular communication. *Cancer Invest*, 1:511-526, 1983.
 129. TROSKO, J.E.; CHANG, C.C. – Role of intercellular communication in tumor promotion. In: Sлага TJ, ed. *Mechanisms of tumor promotion. Cellular responses to tumor promoters*. Boca Raton: CRC Press, pp 119-145, 1984.
 130. YAMASAKI, H.; ENOMOTO, T.; MARTEL, N. – Intercellular communication, cell differentiation and tumor promotion. *IARC Sci Publ*, 56:217-238, 1984.
 131. TROSKO, J.E. – Mechanisms of tumor promotion: possible role of inhibited intercellular communication. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 23:599-601, 1987.
 132. YUSPA, S.H. – Molecular and cellular basis for tumor promotion in mouse skin. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 14:315-326, 1983.
 133. YUSPA, S.H.; BEN, T.; HENNINGS, H.; LICHTI, U. – Divergent responses in epidermal basal cells exposed to the tumor promoter TPA. *Cancer Res*, 42:2344-2349, 1982.
 134. PARKINSON, E.K. – Defective responses of transformed keratinocytes to terminal differentiation stimuli. Their role in epidermal tumor promotion by phorbol esters and by deep skin wounding. *Br J Cancer*, 52:479-493, 1985.
 135. DURÁN, H.A.; DE REY, B.M. – Differential oxidative stress induced by two different types of skin tumor promoters, benzoyl peroxide and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Carcinogenesis*, 12:2047-2052, 1991.
 136. PENCE, B.C.; REINERS JR, J.J. – Murine epidermal xanthine oxidase activity: correlation with degree of hyperplasia induced by tumor promoters. *Cancer Res*, 47:6388-6392, 1987.
 137. REINERS JR, J.J.; PENCE, B.C.; BARCUS, M.C.S.; CANTU, A.R. – 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-dependent induction of xanthine dehydrogenase and conversion to xanthine oxidase in murine epidermis. *Cancer Res*, 47:1775-1779, 1987.
 138. REINERS JR, J.J.; THAI, G.; RUPP, T.; CANTU, A.R. – Assessment of the antioxidant/prooxidant status of murine skin following topical treatment with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and throughout the ontogeny of skin cancer. Part I: quantitation of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and xanthine oxidase. *Carcinogenesis*, 12:2337-2343, 1991.
 139. CERUTTI, P.A. – Prooxidant states and tumor promotion. *Science*, 227:375-381, 1985.
 140. SLAGA, T.J.; KLEIN-SZANTO, A.J.P.; FISCHER, S.M.; WEEKS, C.E.; NELSON, K.; MAJOR, S. – Studies on mechanism of action of anti-tumor-promoting agents: their specificity in two-stage promotion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:2251-2254, 1980.
 141. FISCHER, S.M.; BADWIN, J.K. ADAMS, L.M. – Effects of anti-promoters and strain of mouse on tumor promoter-induced oxidants in murine epidermal cells. *Carcinogenesis*, 7:915-918, 1986.
 142. RAICK, A.N.; RITCHIE, A.C. – The fine structural changes induced in the epidermis by croton oil fraction A 1 and two stage carcinogenesis in mouse skin. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 12:66, 1971.
 143. KINZEL, V.; LOEHRKE, H.; BOERTTLER, K.; FÜRSTENBERGER, G.; MARKS, F. – Suppression of the first stage of phorbol 12-tetradecanoate 13-acetate-effected tumor promotion in mouse skin by nontoxic inhibition of DNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81:5858-5862, 1984.
 144. FÜRSTENBERGER, G.; SCHURICH, B.; KAINA, B.; PETRUVSKA, R.T.; FUSENIG, N.E.; MARKS, F. – Tumor induction in initiated mouse skin by phorbol esters and methyl methanesulfonate: correlation between chromosomal damage and conversion ('stage I of tumor promotion') *in vivo*. *Carcinogenesis*, 10:749-752, 1989.

Efeito da quimioterapia com cisplatina (Cis-diaminodicloroplatina-II) na cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos. Aspectos histológicos¹

Paulo Cesar Alves Carneiro², TCBC-RJ, Tereza Cristina Ferreira Gutman³, Onofre Ferreira de Castro⁴, TCBC-RJ.

Resumo

Foi estudada a ação da cisplatina (Cis-diaminodicloroplatina-II) administrada intraperitonealmente sobre a cicatrização de anastomoses do intestino delgado do rato, do ponto de vista histológico. Foram operados 48 ratos Wistar machos, com peso médio de 315,5 gramas, no Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Nos 24 animais do grupo-controle foi injetado, por via intraperitoneal, soro fisiológico a 0,9% (20% do peso corporal) e 24 horas após realizou-se laparotomia mediana associada à ressecção de 1 cm de íleo e anastomose término-terminal com fio de seda 6-0 em plano único total com sutura contínua. Nos ratos do grupo-experimento foi administrada cisplatina (5 mg/kg de peso corporal) associada a soro fisiológico a 0,9% na proporção de 20% de peso corpóreo e, após um dia, foi efetuado o mesmo procedimento cirúrgico do grupo-controle. Os animais foram sacrificados nos 7^o, 14^o e 21^o dias de pós-operatório. O estudo histológico com microscopia óptica evidenciou: o número de vasos/campo foi maior no grupo de ratos tratados com cisplatina ($p < 0,01$), e o número de fibroblastos e histiócitos em transformação (núcleos, fusiformes/campo) foi maior no controle ($p < 0,01$) no 7^o dia de pós-operatório; o tecido de granulação e a área de necrose foram maiores nos tratados com cisplatina ($p < 0,01$); no 21^o dia de pós-operatório o número de vasos/campo foi maior no grupo controle ($p < 0,01$). Concluem que a cisplatina retarda a cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos.

Unitermos: Cicatrização das feridas; anastomoses intestinais; cisplatino; quimioterapia; efeitos adversos; intestino delgado.

Introdução

A utilização de modo crescente de agentes anti-neoplásicos como terapêutica adjuvante, subsequente ao tratamento cirúrgico das neoplasias malignas, tem se tornado de elevada importância e, conseqüentemente, ampliado os limites da cirurgia oncológica^(1,2,3,4). A administração dessas drogas citotóxicas no período perioperatório pode melhorar a possibilidade de ressecção de tumores ou pro-

mover a diminuição da incidência de recidivas locais e metástases, como, por exemplo, destruindo células tumorais no momento do ato operatório⁽⁴⁾.

As operações de emergência efetuadas em pacientes portadores de câncer metastático ou disseminado, que recebem quimioterapia, apresentam altas taxas de morbidez e mortalidade cirúrgicas^(3,5). O percentual e a gravidade das complicações, neste tipo de paciente, tende a aumentar quando

¹Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRJ e laureado com o prêmio "Gerardo Majela Bijos" da Academia Brasileira de Medicina Militar.

²Professor Adjunto da Faculdade de Medicina-UFRJ. Cirurgião do Hospital Geral de Bonsucesso, Ministério da Saúde. Livre Docente da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO) e da Universidade Gama Filho (UGF). Doutor e Mestre em Medicina (Cirurgia Geral) da FMUFRJ. Especialista (CBC, PUC, CFM). Ex-residente do INCa. Médico pela Universidade Federal do Ceará.

³Mestre em Medicina (Anatomia Patológica) da UFF. Patologista do INCa.

⁴Professor Titular do Departamento de Patologia da UFF. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do INCa. Membro da Academia Nacional de Medicina. In Memorium.



Figura 1 – Pode-se observar a extremidade proximal e distal do intestino delgado do rato, sem lesão mesenterial, após ressecção de aproximadamente um centímetro de íleo.

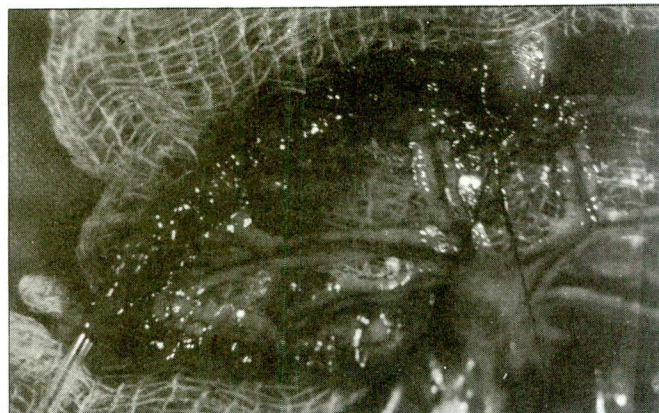


Figura 2 – Introdução da sonda uretral nº 4 após a abertura de um pequeno orifício na borda antimesentérica, localizada a seis centímetros da extremidade cranial e ultrapassando para a extremidade caudal. Presença de ponto cirúrgico na borda mesenterial.

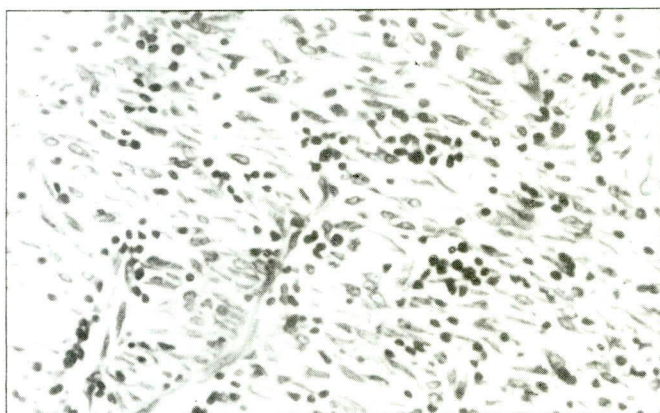


Figura 3 – Tecido de granulação no 7º dia de pós-operatório do rato do grupo-controle. Evidencia-se grande número de vasos neoformados e de células com núcleos fusiformes. A₁₋₇, H-E.Oc.10X, Obj. 20X.

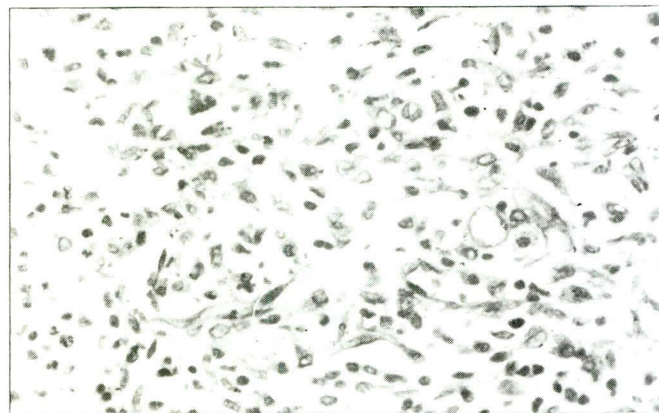


Figura 4 – Tecido de granulação no 7º dia de pós-operatório do rato tratado com cisplatina. Observar menor quantidade de vasos e de células com núcleos fusiformes em relação à figura anterior. Rato A₂₋₈, H-E.Oc.10X, Obj. 20X.

Tabela 1 – Área de tecido de granulação (mm²) no tecido inflamatório, nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório, em cada animal dos grupos controle e experimento (cisplatina).

Nº de ordem (Rato)	7º dia		14º dia		21º dia	
	Controle (A ₁)	Cisplatina (A ₂)	Controle (B ₁)	Cisplatina (B ₂)	Controle (C ₁)	Cisplatina (C ₂)
1	550,0	250,0	55,0	225,0	97,5	48,8
2	910,0	800,0	309,4	162,5	105,0	41,3
3	1200,0	1035,0	81,3	250,0	110,3	175,0
4	875,0	450,0	56,3	225,0	138,5	112,5
5	70,0	261,3	56,9	218,8	24,7	210,0
6	534,4	446,3	151,3	247,5	29,0	110,0
7	525,0	376,3	68,8	337,5	54,8	55,0
8	39,4	460,0	328,1	403,1	32,2	64,5
	W=60 ^{n.s.} (p > 0,05)		W=88,0* (p < 0,05)		W=79,0 ^{n.s.} (p > 0,05)	

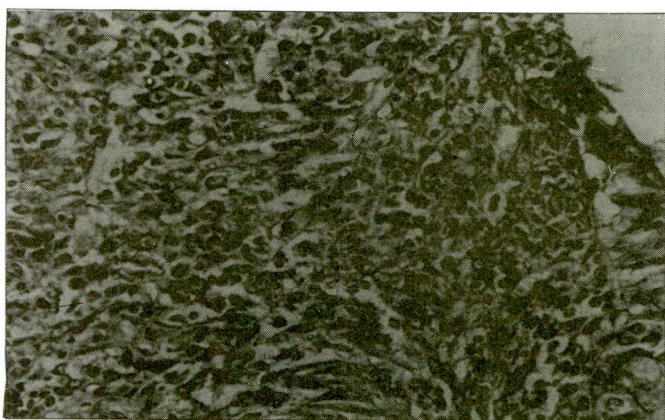


Figura 5 – Área de cicatrização da anastomose intestinal em rato do grupo-controle no 14º dia de pós-operatório. Verifica-se tecido de granulação, regeneração do epitélio de revestimento e ausência de necrose. Rato B₁₋₇. H-E.Oc.10X, Obj. 20X.



Figura 6 – Área de cicatrização da anastomose intestinal no 14º dia de pós-operatório de rato tratado com cisplatina. Destaca-se a extensa área de necrose introduzida pelo aspecto eosinofílico e amorfo da parte superior da fotomicrografia. Rato B₂₋₅. H-E.Oc.10X, Obj. 20X.

em concomitância com desnutrição, diabetes mellito, terapêutica radioterápica, anemia, uso de corticosteróides, idade avançada, icterícia, neoplasia disseminada, uremia e eventualidades menos comuns^(6,7).

Assim, nos parece de real valor o estudo do efeito de cada droga isolada ou em associação, e se exercem ou não um efeito adverso sobre a cura de ferimentos cirúrgicos, em especial na cicatrização de anastomoses intestinais^(8,9).

Atualmente, a cisplatina (Cis-diaminodichloroplatina-II), um composto hidrossolúvel inorgânico que inibe a síntese do ácido desoxiribonucléico (ADN) (“in vitro” e “in vivo”) por ligações intra e interfilamentares, vem sendo amplamente utilizada, como droga antineoplásica, no tratamento de afecções neoplásicas malignas no homem e em animais de laboratório^(2,8,9,10).

A presente pesquisa objetiva estudar a ação da cisplatina, administrada intraperitonealmente (IP) sobre a cicatrização de anastomoses do intestino delgado do rato, do ponto de vista histológico.

Método

Foram utilizados 48 ratos, brancos, machos, adultos, da raça Wistar (“Rattus norvegicus albinus, Rodentia mammalia”), bem nutridos e saudáveis, cujos pesos variaram de 200 a 444 gramas, enquanto o peso médio foi de 315,5 gramas. As idades variaram de quatro a oito meses.

Os animais foram alojados em gaiolas apropriadas, forradas com palha, com ventilação, iluminação e temperatura ambientes, na proporção de dois ratos por gaiola, no período pré e pós-operatório.

Tabela 2 – Área de necrose (mm²) no tecido inflamatório nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório, em cada animal dos grupos controle e experimento (cisplatina).

Nº de ordem (Rato)	7º dia		14º dia		21º dia	
	Controle (A ₁)	Cisplatina (A ₂)	Controle (B ₁)	Cisplatina (B ₂)	Controle (C ₁)	Cisplatina (C ₂)
1	90,0	90,0	2,0	125,0	6,0	Não
2	90,0	120,0	1,5	18,8	10,0	Não
3	100,0	90,0	3,8	11,3	8,1	Não
4	120,0	100,0	4,5	27,0	6,5	Não
5	5,25	113,8	3,0	12,0	2,3	3,8
6	157,5	96,3	2,5	15,0	3,0	Não
7	200,0	146,3	2,3	11,3	3,2	Não
8	100,0	157,5	3,0	11,9	2,0	Não
	W=70 ^{n.s.} (p > 0,05)		W=100** (p < 0,01)		-	

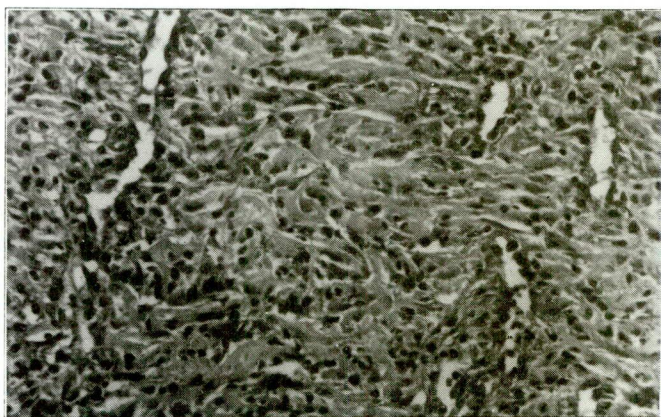


Figura 7 – Tecido de granulação no 14º dia de pós-operatório de rato do grupo-controle. Chama-se a atenção da fibroplasia e dos canais vasculares bem constituídos. Rato B₁₋₃. H-E.Oc.10X, Obj. 20X.

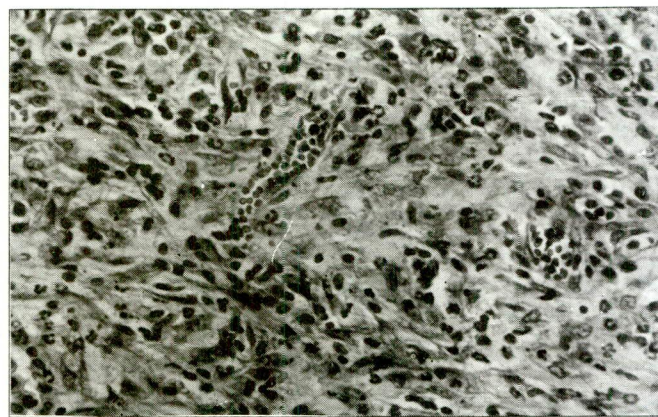


Figura 8 – Tecido de granulação no 14º dia de pós-operatório de rato tratado com cisplatina, mostrando menor quantidade de vênulas que o grupo-controle, conforme ilustrado na figura anterior. Rato B₂₋₃. H-E.Oc.10X, Obj. 20X.

Tabela 3 – Média do número de vasos/campo, no tecido inflamatório nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório, em cada animal dos grupos controle e experimento (cisplatina).

Nº de ordem (Rato)	7º dia		14º dia		21º dia		
	Controle (A ₁)	Cisplatina (A ₂)	Controle (B ₁)	Cisplatina (B ₂)	Controle (C ₁)	Cisplatina (C ₂)	
1	9	12	24	17	12	5	
2	11	14	28	22	14	4	
3	10	12	26	30	11	7	
4	9	11	23	26	13	5	
5	2	12	25	16	15	7	
6	10	13	33	18	16	6	
7	10	14	26	27	13	6	
8	9	9	29	21	15	5	
		W=94,0** (p < 0,01)		W=52,0 ^{n.s.} (p > 0,05)		W=100,0** (p < 0,01)	

Tabela 4 – Média do número de núcleos redondos/campo no tecido inflamatório nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório, em cada animal dos grupos controle e experimento (cisplatina).

Nº de ordem (Rato)	7º dia		14º dia		21º dia		
	Controle (A ₁)	Cisplatina (A ₂)	Controle (B ₁)	Cisplatina (B ₂)	Controle (C ₁)	Cisplatina (C ₂)	
1	135	125	100	105	38	37	
2	140	117	104	160	51	30	
3	150	130	105	117	49	47	
4	147	170	120	96	41	43	
5	20	147	117	90	56	41	
6	150	125	105	98	40	60	
7	130	140	120	140	42	34	
8	110	160	97	100	45	28	
		W=70,5 ^{n.s.} (p > 0,05)		W=64,0 ^{n.s.} (p > 0,05)		W=100** (p < 0,01)	

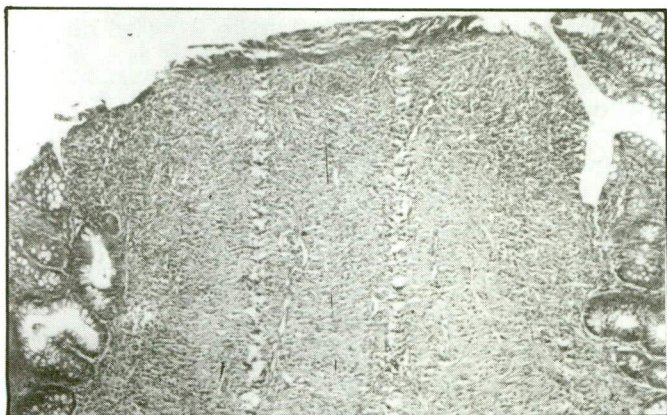


Figura 9 – Área de cicatrização da anastomose intestinal em rato do grupo-controle no 14º dia de pós-operatório. As bordas da mucosa que foram suturadas estão separadas por faixa relativamente estreita de tecido de granulação. Rato B₁₋₂. H-E.Oc.10X, Obj. 5X.



Figura 10 – Área de cicatrização da anastomose intestinal no 14º dia de pós-operatório de rato tratado com cisplatina. À direita observa-se uma das bordas da mucosa. Os 3/4 do lado esquerdo da fotomicrografia mostram o tecido de granulação com necrose, o que comprova a maior distância "epitélio-epitélio" na cicatrização da ferida nesse grupo de animais. Rato B₂₋₅. H-E.Oc.10X, Obj. 5X.

Foram alimentados com ração padronizada, por via oral, permanecendo, no mínimo, oito dias para adaptação com a referida dieta.

Os 48 ratos foram distribuídos de forma randomizada em dois grupos abaixo caracterizados:

- grupo-controle (não tratado) (A₁, B₁ e C₁): constituído de 24 animais com oito em cada grupo. Receberam soro fisiológico (SF) a 0,9% por via IP, um dia antes do ato cirúrgico e em volumes equivalentes ao grupo-experimento. Em cada um deles foi feita laparotomia mediana associada à ressecção de um centímetro de intestino delgado + anastomose término-terminal com sutura contínua em plano único total, com fio de seda 6-0;
- grupo-experimento (tratado) (A₂, B₂ e C₂): formado de 24 animais com oito em cada subgrupo. Foram submetidos à quimioterapia com cisplatina em dose única, seguida de SF-0,9%, na proporção de 20% do peso do animal, administrados 24 horas antes do ato cirúrgico, ambos por via IP. O procedimento cirúrgico efetuado foi idêntico ao grupo-controle.

Os ratos permaneceram em jejum para alimentos sólidos nas 24 horas anteriores à cirurgia e mantidos em dieta de água "ad libitum".

A dose empregada de cisplatina foi de 5 mg/kg de peso corporal do rato em dose única, 24 horas antes do ato cirúrgico.

Os animais foram submetidos individualmente à anestesia inalatória, iniciada em câmpula de vidro hermeticamente fechada, contendo em seu interior uma compressa umedecida com éter sulfúrico.

A sistematização da técnica operatória obedeceu às seguintes etapas:

- a) rato em decúbito dorsal; tricotomia abdominal; anti-sepsia da parede ântero-lateral do tórax e abdome com álcool iodado a 2%; colocação do campo operatório adequado para o animal;
- b) incisão longitudinal mediana da pele, de aproximadamente 4 cm de extensão; diérese da linha alba e peritônio; hemostasia por compressão manual com gaze umidificada com SF-0,9%; abertura da cavidade peritoneal e tração das bordas da ferida cirúrgica da parede abdominal; inspeção da cavidade peritoneal;
- c) exteriorização do ceco, parte dos cólons e do intestino delgado; marcação do local a ser ressecionado, que se situa a cerca de 15 cm do intestino delgado a partir da junção íleo-cecal;
- d) exposição pelo auxiliar cirúrgico, através de tração manual do segmento ileal a ser ressecionado e incisão a bisturi, de aproximadamente dois centímetros de mesentério, localizada entre a arcada vascular marginal do intestino delgado;
- e) ressecção de aproximadamente um centímetro de extensão do íleo, o qual foi seccionado em sentido transversal até a borda mesentérica (Figura 1); exérese do segmento intestinal, com aproximação das extremidades proximal e distal para confecção de anastomose;
- f) abertura de um pequeno orifício na borda anti-mesentérica com bisturi nº 15, a seis centímetros de distância da boca cranial, sendo introduzida uma sonda uretral nº 4 para moldar a luz intestinal e facilitar a anastomose (Figura 2);

Tabela 5 – Média do número de núcleos fusiformes/campo no tecido inflamatório nos 7^o, 14^o e 21^o dias de pós-operatório em cada animal dos grupos controle e experimento (cisplatina).

Nº de ordem (Rato)	7 ^o dia		14 ^o dia		21 ^o dia	
	Controle (A ₁)	Cisplatina (A ₂)	Controle (B ₁)	Cisplatina (B ₂)	Controle (C ₁)	Cisplatina (C ₂)
1	125	56	87	81	47	140
2	116	48	93	96	62	130
3	145	46	85	97	52	105
4	154	55	72	89	58	127
5	60	50	88	95	67	130
6	139	58	76	105	70	164
7	121	57	83	70	68	125
8	100	43	84	83	63	122
	W=110** (p < 0,01)		W=79,5 ^{n.s.} (p > 0,05)		W=60,5 ^{n.s.} (p > 0,05)	

Tabela 6 – Distância borda-borda ("epitélio/epitélio") da superfície da ferida intestinal (mm), em cada animal dos grupos controle e experimento (cisplatina).

Nº de ordem (Rato)	7 ^o dia		14 ^o dia		21 ^o dia	
	Controle (A ₁)	Cisplatina (A ₂)	Controle (B ₁)	Cisplatina (B ₂)	Controle (C ₁)	Cisplatina (C ₂)
1	3,0	5,0	0,9	3,5	1,5	1,5
2	2,5	3,5	1,5	3,7	1,3	1,0
3	2,6	4,6	1,4	3,2	1,2	0,9
4	3,0	4,6	1,1	3,5	1,5	1,0
5	1,3	4,9	1,0	2,5	1,5	2,0
6	2,5	4,8	1,4	3,0	2,0	1,8
7	3,3	5,0	1,1	2,8	1,8	1,5
8	1,5	4,7	0,9	3,1	2,5	1,0
	W=100** (p < 0,01)		W=100,0** (p < 0,01)		W=93,0** (p < 0,01)	

- g) anastomose término-terminal iniciada na borda mesentérica em sutura contínua cruzada com fio de seda 6-0. Foi realizada primeiro a sutura da parede anterior, e em seguida a da posterior; retirada da sonda uretral nº 4 e suturado o local do pequeno orifício de introdução da mesma;
- h) fechamento da parede abdominal em dois planos: o peritônio, os músculos retos abdominais e aponeurose foram suturados em plano único total (chuleio contínuo com interrupções), utilizando fio mononáilon 5-0 com agulha cuticular; a síntese da pele foi efetuada também com mononáilon 5-0 em pontos separados.

Imediatamente após o ato operatório, os animais permaneciam em jejum para nutrientes sólidos no primeiro dia (P.O), todavia dieta líquida com soro

glicosado a 20% era administrada "ad libitum" e a partir do 2^o dia (P.O) a ração balanceada era triturada e colocada nas gaiolas.

Foram sacrificados obedecendo ao seguinte cronograma: os subgrupos A₁ e A₂ no 7^o dia (P.O), os subgrupos B₁ e B₂ no 14^o dia (P.O) e os subgrupos C₁ e C₂ no 21^o dia (P.O).

Procedeu-se a uma ampla incisão da parede abdominal em forma de "U", com inclusão da cicatriz cirúrgica pediculada ao rebordo costal, visando manter íntegras as possíveis aderências parietais e para inventário da cavidade peritoneal. A seguir, as aderências foram desfeitas, procurando-se evitar ao máximo lesões da anastomose. Posteriormente, seccionou-se o intestino delgado 1,5 cm a juzante, com inclusão da referida anastomose.

Tabela 7 – Presença de granuloma no tecido inflamatório nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório, em cada animal dos grupos controle e experimento (cisplatina).

Nº de ordem (Rato)	7º dia		14º dia		21º dia	
	Controle (A ₁)	Cisplatina (A ₂)	Controle (B ₁)	Cisplatina (B ₂)	Controle (C ₁)	Cisplatina (C ₂)
1	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
2	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
3	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
4	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
5	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
6	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
7	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
8	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
	2/8	0/8	3/8	2/8	0/8	3/8

Estudo histológico:

Dos espécimens fixados em formalina a 10% tamponada ao pH = 7,4 por um período de 18 a 24 horas, foram confeccionados quatro cortes de 2,5 mm para processamento histológico e inclusão em parafina. Os cortes histológicos foram de quatro micrômetros.

As secções histológicas foram coradas pela hematoxilina-eosina (HE) e pelas colorações especiais: tricrômico de Gomori, tricrômico de Masson, impregnação argêntea para fibras de reticulina (reticulina) e Van Gieson.

Foram avaliados ao nível de microscopia óptica os seguintes parâmetros: área de tecido de granulação (mm²); área de necrose (mm²); média do número de vasos/campo; média do número de núcleos redondos/campo; média do número de núcleos fusiformes/campo; distância entre as bordas da ferida cirúrgica intestinal (“epitélio-epitélio”); presença ou ausência de granuloma.

Através da coloração (H-E), as áreas de tecido de granulação e de necrose foram medidas com a ocular milimetrada calibrada no microscópio (Spencer fabricado pela American Optical Corporation), usando objetiva de 20X e ocular de 10X. Foram calculadas as referidas áreas, multiplicando-se o comprimento pela altura em milímetros.

A média do número de vasos por campo foi calculada, contando os vasos em dez campos com objetiva 20X e ocular 10X e dividindo por dez (coloração H-E).

A média do número de células com núcleos redondos (monócitos, polimorfonucleares, eosinófilos, plasmócitos e células epitelióides) foi contada em dez campos com objetiva 40X e ocular 10X, como também o número médio de células com núcleos fusiformes (fibroblastos e macrófagos em transformação).

Para estudo quantitativo das células de núcleos fusiformes foram utilizadas as colorações especiais: tricrômico de Masson, de Gomori, Van Gieson e reticulina, porque melhor evidenciam os referidos núcleos e as separam de outras fibras colágenas, elásticas e de reticulina.

A distância entre as bordas da sutura intestinal (“epitélio-epitélio”) foi medida com lupa graduada em milímetros (marca Rainbow).

Para o estudo estatístico foram aplicados os testes não paramétricos de Wilcoxon e Friedman, para comparação dos tempos estabelecidos, segundo Campos⁽¹¹⁾. Foi fixado o nível de rejeição da hipótese de nulidade em cinco por cento ($\alpha = 0,05$).

Resultados**Avaliação histológica****a) Grupo-controle (não tratado)**

Comparando-se as áreas de tecido de granulação e de necrose nos períodos de 7, 14 e 21 dias (P.O), foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os subgrupos

A₁ e B₁ e os subgrupos A₁ e C₁, conforme dados das tabelas 1 e 2. Entretanto, quando comparou-se os subgrupos B₁ e C₁, não houve diferença significativa ao nível de 5%.

Quanto ao número de vasos/campo, ele foi maior no 14º dia de observação (subgrupo B₁); todavia, quando foi efetuada a comparação entre os subgrupos-controles (teste de Friedman), ocorreu diferença significativa apenas entre os subgrupos B₁ e C₁ (14 e 21 dias), conforme verifica-se na tabela 3.

Aplicando-se o teste não paramétrico de Friedman, para contagem do número de núcleos redondos e fusiformes por campo, houve um resultado significativo do ponto de vista estatístico somente entre os subgrupos A₁ e C₁.

A distância em milímetros entre as bordas da ferida cirúrgica intestinal ("epitélio-epitélio") foi maior no subgrupo A₁, todavia evidenciou uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os subgrupos A₁ e B₁, segundo a tabela 6.

Dos 24 animais que constituíram o grupo-controle (A₁, B₁ e C₁), ou seja, onde não foi utilizada a quimioterapia com cisplatina, ocorreram em cinco (20,0%) a presença de granulomas de corpo estranho (Tabela 7).

b) Grupo-experimento (tratado)

Neste grupo, onde a cisplatina foi administrada por via IP, analisando-se o parâmetro "área de tecido de granulação", observa-se uma diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos A₂ (sete dias – com cisplatina) e C₂ (21 dias – com cisplatina), ao nível de 5%, de acordo com a tabela 1.

Para avaliação da "área de necrose" foi utilizado o teste de Wilcoxon, notando-se uma diferença significativa ao nível de 1% ($W = 42,0^*$ e $p < 0,01$) entre os subgrupos A₂ e B₂, sendo maior em A₂, segundo consta na tabela 2.

Quando estudado o número de vasos por campo, pelo teste de Friedman, nota-se uma diferença significativa entre os subgrupos A₂ e B₂, sendo maior no 14º dia (P.O) (Tabela 3). Não houve contraste significativo entre os subgrupos A₂ e C₂, bem como entre os subgrupos B₂ e C₂.

Quanto ao número de núcleos redondos por campo, verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os subgrupos A₂ e C₂ e entre os subgrupos B₂ e C₂, conforme se observa na tabela 4.

Quando se comparou o número de núcleos fusiformes por campo (Tabela 5) entre os subgrupos A₂ e C₂, utilizando o teste de Friedman, observou-se

uma diferença significativamente maior no subgrupo C₂.

Em relação à distância "epitélio-epitélio" entre as bordas da ferida intestinal, nota-se uma diferença significativa entre os subgrupos A₂ e C₂, e entre B₂ e C₂.

c) Estudo histológico comparativo entre o grupo-controle (não tratado) e o grupo-experimento (tratado)

Quando se comparou a evolução do processo de cicatrização dos ratos com cisplatina e sem a sua utilização nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório, pode-se observar o abaixo relacionado:

– Subgrupo A (7º dia de pós-operatório):

a) a área de tecido de granulação ($W = 60^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 1) (Figuras 3 e 4) e de necrose ($W = 70,0^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 2), não mostrou resultado significativo do ponto de vista estatístico;

b) a contagem do número de vasos por campo foi maior no grupo de ratos tratados com cisplatina (A₂) com diferença estatística ($W = 94,0^{**}$; $p < 0,01$), conforme consta na tabela 3 e figuras 3 e 4;

c) a quantificação do número de núcleos redondos por campo não mostrou contraste estatisticamente significativo ($W = 70,5^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 4);

d) o número de núcleos fusiformes por campo foi maior no subgrupo-controle A₁ (sete dias – sem cisplatina), com diferença estatisticamente significativa ao nível de 1% ($W = 110^{**}$; $p < 0,01$) (Tabela 5);

e) a distância das bordas da ferida intestinal "epitélio-epitélio" foi maior no subgrupo A₂ (com droga), cuja diferença foi significativa ($W = 100,0^{**}$; $p < 0,01$) (Tabela 6).

– Subgrupo B (14º dia de pós-operatório):

a) a área de tecido de granulação ($W = 88,0^*$; $p < 0,05$) (Tabela 1) e a área de necrose ($W = 100,0^{**}$; $p < 0,01$) (Tabela 2) (Figuras 3 e 4) foram maiores no subgrupo de ratos com cisplatina B₂;

b) o número de vasos/campo ($W = 52,0^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 3) (Figuras 7 e 8), a quantidade de núcleos redondos por campo ($W = 64,0^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 4), a quantidade de núcleos fusiformes por campo ($W = 79,5^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 5) não mostram diferença estatisticamente significativa;

c) a distância entre as bordas da ferida intestinal "epitélio-epitélio" foi significativamente maior nos

animais onde se administrou cisplatina ($W = 100,00^{**}$; $p < 0,01$) (Tabela 6) (Figuras 9 e 10);

d) no subgrupo B, ocorreu formação de granulomas de corpo estranho em cinco animais, sendo três pertencentes ao subgrupo controle B₁ (com cisplatina) (Tabela 7).

– *Subgrupo C (21º dia de pós-operatório):*

a) a área de tecido de granulação ($W = 79,0^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 1), o número de núcleos redondos ($W = 55,5^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 4), o número de núcleos fusiformes ($W = 60,5^{n.s.}$; $p < 0,05$) (Tabela 1) não mostram diferenças com significado estatístico, quando comparado ao subgrupo-controle;

b) o número de vasos por campo foi maior no subgrupo-controle com diferença significativa ($W = 100,0^{**}$; $p < 0,01$) (Tabela 3);

c) distância entre as bordas da ferida cirúrgica (“epitélio-epitélio”) foi maior no subgrupo onde utilizou-se cisplatina com contraste significativo ($W = 93,0^{**}$; $p < 0,01$) (Tabela 6);

d) ocorreu em três animais (com cisplatina) a formação de granuloma de corpo estranho (Tabela 7).

Discussão

Engelmann e col.⁽¹⁾, estudando a influência da cisplatina na cicatrização de enterostomias nos intestinos delgado e grosso de ratos Sprague-Dawley, injetaram a referida droga na dose de 5 mg/kg de peso corporal, na veia da cauda, enquanto uma quantidade de solução salina a 0,9% igual a 25% do peso do corpo do animal foi simultaneamente injetada por via intraperitoneal, com o objetivo de minimizar os vários efeitos deletérios da droga sobre a economia orgânica.

Nesta pesquisa, optou-se pela administração da droga na cavidade peritoneal, tendo em vista as facilidades de ordem técnica e a certeza de uma boa absorção. Por outro lado procurou-se minimizar os seus efeitos colaterais, com a injeção simultânea de 20% de solução de cloreto de sódio a 0,9%.

Foi utilizada a anestesia inalatória com éter sulfúrico, a qual permitiu que o animal permanecesse inconsciente, sedado por tempo adequado à execução de injeção intraperitoneal de cisplatina, bem como durante o procedimento cirúrgico proposto. E, ainda, com a mesma evitou-se possível interação da droga citotóxica com o agente anestésico, caso tivesse optado pela anestesia intraperitoneal.

Preferiram-se as anastomoses em um plano de sutura, por considerar que são mais precocemente revascularizadas, ser menos isquêmiantes, tão ou

mais resistentes que as anastomoses em dois planos^(8,12).

As alterações no processo cicatricial dos ferimentos, verificados em associação com a terapêutica citostática, estão na dependência do tipo de agente antineoplásico, da dosagem, da via e do tempo de administração utilizado^(8,9,13,14).

De acordo com o agente citotóxico usado experimental ou clinicamente, pode-se observar interferências em uma ou mais fases de cicatrização. Ainda está para ser efetivamente comprovado como as drogas antiblásticas agem exatamente na cicatrização das anastomoses intestinais, tanto em condições normais quanto nas adversas.

A quimioterapia antineoplásica pode afetar a cicatrização das feridas de diversos modos^(14,15,16,17,18,19,20), tais como: balanço nitrogenado negativo; retardo na produção de fibroblastos; diminuição da contratatura da ferida; diminuição da fibroplasia; diminuição do diâmetro da fibra colágena; diminuição da síntese de hidroxiprolina e colágeno; atraso na formação de tecido de granulação; interferência na replicação do ADN, com produção de ARN, com a divisão celular e síntese protéica.

Em 1983, Engelmann e col.⁽¹⁾ estudaram a influência da cisplatina sobre a cicatrização de anastomoses intestinais em 104 ratos de raça Sprague-Dawley, e constataram que uma dose pré-operatória de 5 mg/kg de peso corpóreo, na veia dorsal da cauda do animal, reduzia muito a força de ruptura intestinal nos 4º, 7º, 14º, 21º e 28º dias após a operação. A força de ruptura intestinal foi significativamente mais baixa nos animais tratados do que no grupo-controle.

No decorrer do mesmo ano, Schaeffer e col.⁽²¹⁾, em outro protocolo clínico sobre o tratamento multimodal do câncer da cabeça e do pescoço, que incluiu a radioterapia pré-operatória e a cisplatina, mostraram algum retardo na cicatrização das feridas; todavia, somente uma deiscência foi observada.

Engelmann e col.⁽²²⁾, na Alemanha, injetaram cisplatina (5 mg/kg de peso corporal) nos primeiro e quinto dias de pré-operatório em ratos. Concluíram que a cisplatina conduz uma significativa redução da força de ruptura da ferida, principalmente no 14º dia de pós-operatório, cujas justificativas foram a redução da indução da proliferação de fibroblastos e células endoteliais, bem como um atraso na proliferação vascular.

Posteriormente, o mesmo pesquisador e seus associados⁽²⁾ relataram seus achados ao nível de microscopia óptica, informando que a quantidade

de tecido cicatricial produzida foi mais baixa nos grupos tratados com cisplatina em relação ao grupo-controle, e afirmaram que parece existir menos fibras e mais elementos celulares em anastomoses tratadas do que em não tratadas⁽¹⁵⁾. Entretanto, não fizeram um estudo histológico quantitativo com o executado no presente trabalho.

Em 1986, Van Zuidewijn e col.⁽⁴⁾, na Holanda, estudaram a quimioterapia por via intravenosa com bleomicina (2 mg/kg/dia), 5-fluorouracil (10 mg/kg/dia) e cisplatina (0,35 mg/kg/dia) sobre a cicatrização de anastomoses intestinais em 90 ratos Wistar, machos, cuja cura anastomótica foi avaliada através de medição das pressões de ruptura e da dosagem dos níveis de hidroxiprolina. Essa combinação de drogas foi escolhida, tendo em vista que é muito empregada do ponto de vista clínico como tratamento citostático do carcinoma do esôfago. Os efeitos não foram muito acentuados, quando a operação foi feita no meio do curso da quimioterapia. Esses efeitos foram mais pronunciados no 7º dia de pós-operatório.

Ecknauer & Rommel⁽²³⁾ relataram que as alterações bioquímicas e histológicas, subseqüentes à administração de agentes citotóxicos, ocorrem freqüentemente no intestino delgado, em especial no jejuno, assinalando também alterações de menor intensidade no cólon.

Na presente pesquisa, optou-se pelo estudo do processo de cicatrização em anastomoses ileais.

A medida da área de tecido de granulação e da área de necrose foi maior no subgrupo de ratos tratados com cisplatina B₂ no 14º (P.O), com nível de significância de 5% e 1%, respectivamente.

O processo proliferativo do epitélio do intestino delgado recebe influências múltiplas e variadas, que vão desde a presença de alimento na luz intestinal até o trauma cirúrgico^(8,24).

Kralovanszky e col.⁽¹⁰⁾, em 1988, analisando os efeitos tóxicos intestinais dos complexos de platina, verificaram que, seis horas após o tratamento com cisplatina, o nível de todas as enzimas e de proteínas tinha se elevado discretamente. A restauração dos níveis enzimáticos iniciou após dois dias, porém a regeneração total do epitélio da mucosa intestinal necessitou de mais quatro dias. Portanto, a CDDP possui um efeito danoso reversível na mucosa do intestino delgado.

Fundamentados em modelos experimentais, foi comprovado que ocorrem efeitos tóxicos moderados dos complexos de platina na mucosa do intestino delgado. A cisplatina tem um efeito tóxico na mucosa intestinal intermediária entre a carboplatina e a iproplatina⁽¹⁰⁾.

A quantificação da média do número de vasos por campo foi maior no subgrupo de ratos tratados com cisplatina A₂ no 7º dia (P.O) ($p < 0,01$), enquanto no 21º dia de observação foi maior no subgrupo-controle com diferença estatisticamente significativa ao nível de 1%.

A densidade dos vasos sanguíneos, particularmente das vênulas, geralmente é mais notável em animais tratados com drogas citotóxicas que em grupos-controles. Isto pode ser imputado ao atraso no processo de vasodilatação primária, levando a uma anóxia tecidual mais evidente ao nível do ferimento⁽²⁵⁾.

A média do número de núcleos redondos por campo não mostrou resultado estatisticamente significativo nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório ($p > 0,05$), todavia subjetivamente observou-se uma resposta inflamatória persistente no 7º dia de observação.

Em 1968, Schilling, citado por Karppinen & Mylarniemi⁽²⁶⁾, relatou uma inibição da exsudação de células inflamatórias, que implica o enfraquecimento e mobilização retardada, dissolução da fibrina, bem como outros resíduos na área do ferimento.

Tanto no grupo-controle quanto no experimento, a aferição da média do número de núcleos fusiformes por campo, nos 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório, utilizando-se o teste estatístico não paramétrico de Friedman, mostrou significância estatística entre os grupos de sete e 21 dias, ao nível de 5%.

A média do número de núcleos fusiformes por campo foi superior no grupo-controle A₁ (sete dias sem cisplatina) em relação ao grupo-tratado, com diferença estatisticamente significativa ao nível de 1%.

É sabido que os macrófagos também controlam as respostas linfocitárias ao antígeno e secretam mediadores, que modulam função das células endoteliais e dos fibroblastos.

Os agentes citostáticos podem interferir na replicação do ADN e afetar diretamente a produção de fibroblastos ou a síntese do colágeno^(16,17).

Van Zuidewijn e col.⁽⁴⁾ assinalaram que um número mínimo de macrófagos e fibroblastos parecem sintetizar a quantidade necessária de colágeno para repor a perda no período pós-operatório inicial e que números limitados de fibroblastos diminuíram o potencial de cura. Desse modo, números reduzidos de macrófagos seriam deletérios, visto que essas células são indiscutivelmente de valia no processo de proliferação dos fibroblastos.

Observa-se que, subjetivamente, também houve redução do número de núcleos fusiformes por cam-

po no 14^o dia (P.O), porém não ocorreu diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Outras drogas antitumorais, tais como os agentes alquilantes e a mitomicina, possuem mecanismo de ação similar ao da cisplatina, por inibir a síntese de ADN e efetuar ligações cruzadas com o mesmo.

A medida da distância entre as bordas da ferida intestinal "epitélio-epitélio" está relacionada ao tipo de técnica operatória empregada, tendendo a ser de maior extensão nas anastomoses evertidas. Esta distância foi decrescente nos 7^o, 14^o e 21^o dias de pós-operatório, onde ocorre significação estatística ao nível de 1%, quando foram comparados os grupos controle e experimento.

Quando avaliou-se a presença de granuloma de corpo estranho ao nível de anastomose ileal, elaborada com fio de seda 6-0, não foi verificado resultado estatisticamente significativo, quando comparou-se os grupos não tratado e o submetido à administração de cisplatina.

Em 1976, Case e col.⁽¹²⁾ assinalaram que os fios de sutura comportam-se como corpos estranhos, os quais podem ser absorvidos, encapsulados ou extrudados.

A presença de granulomas de corpo estranho, em ambos os grupos analisados, foi imputada ao fio de seda e não à droga citotóxica utilizada.

Deve-se usar o fio cirúrgico, o mais fino possível, objetivando uma menor interferência no processo de reparação tecidual.

Tornam-se necessárias novas pesquisas experimentais, relacionando diferentes dosagens, intervalos e vias de administração da cisplatina, isolada ou em associação com outros agentes citotóxicos e em conexão com procedimentos cirúrgicos, sob a cicatrização das feridas em diversas espécies animais.

Conclusão

A cisplatina retarda o processo de cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos, quando administrada por via intraperitoneal 24 horas antes do ato operatório.

Summary

Effect of antineoplastic chemotherapy with cisplatinum (cis-diammino dichloroplatinum-II) on the healing of anastomoses of the small intestine of rats. Histological aspects

The authors studied the effect of the cisplatinum (cis-diamminodichloroplatinum-II) intraperitoneally administered, over the healing of the small intestine of rat from the histological point of view, 48 Wistar's

male rats with an average weight of 315,5 grams, were operated in the Experimental Surgery Laboratory at the Surgical Department of the Medical School from the "Universidade Federal do Rio de Janeiro". The control group of 24 animals, received sodium chloride 0,9% (20% of the corporeal weight) intraperitoneally, and 24 hours later, was performed a medical laparotomy associated with the resection of 1 cm of the ileum and end-to-end anastomosis with 6-0 silk suture in total single with continuous suture. In the experimental group, cisplatinum was administered (5 mg/kg of body weight together with sodium chloride 0,9% in the proportion of 20% of the body weight) and, after one day, the same surgical procedure used in the control, were performed. The animals were sacrificed at the 7th, 14th and 21st postoperative day. The optical microscopic histological survey evidenced: the number of vessels/field was greater in the group of rats treated with cisplatinum ($p < 0,01$) and that the transforming histiocyte and fibroblast number (fusiforme nucleous/field) was greater on the control group ($p < 0,01$) on 7th day postoperative; on the 14th day postoperative, the granulation ($p < 0,01$); on the 21st postoperative, the number of vessels/field was greater in the control group ($p < 0,001$). They're concluded that, the cisplatinum delays the healing process in anastomosis of the small intestine in rats.

Uniterms: Wound healing; intestinal anastomosis; cisplatinum; chemotherapy; adverses effects; small intestine.

Referências Bibliográficas

1. ENGELMANN, U.; GRIMM, K.; GRONNIGER, J. et al. – Influence of cis-platinum on healing of enterostomied in the rat. *Eur Urol*, 9:45-9, 1983.
2. ENGELMANN, U.; SONNTAG, E.; JACOBI, G.H. – Influence of perioperative cis-platinum on breaking strenght of bowell anastomosis in rats. *Recent Results Cancer Res*, 98:35-9, 1985.
3. FALCONE, R.E.; NAPPI, J.F. – Chemotherapy and wound healing. *Surg Clin North Am*, 64:779-94, 1984.
4. VAN ZUIDEWIJN, D.B.W.; WOBBS, T.; HENDRIKS, T. et al. – The effect of antineoplastic agents on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. *Cancer*, 58:62-6, 1986.
5. KEMENY, M.M.; BRENNAN, M.F. – The surgical complications of chemotherapy in the cancer patient. *Curr Probl Surg*, 24:613-75, 1987.
6. BRAZENOR, G.; STHEPHENS, F.U. – Effect of vitamin A on the immunosuppressive action of cortisone on skin homograft in mice. *Aust N Z J Surg*, 42:314, 1973.
7. CHAG, N.; GOODSON, W.H.; GOTTRUP, F. et al. – Direct measurement of wound and tissue oxygen tension in postoperative patients. *Ann Surg*, 197:470-8, 1983.
8. CARNEIRO, P.C.A. – Efeito da quimioterapia antineoplásica com cisplatina (Cis-diaminodichloroplatinum-II) na cicatrização de anas-

- tomoses do intestino delgado. Estudo experimental em ratos. Rio de Janeiro, RJ, UFRJ. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 140 p., 1990.
9. CARNEIRO, P.C.A.; CASTRO, O.F.; BERTOLAZZO, W. – Aspectos farmacológicos da cisplatina (Cis-diaminodichloroplatina-II, CDDP, DDP). *Acta Cir Bras*, 7:112-7, 1992.
 10. KRALOVANSZKY, J.; PRADJA, N.; KERPEL-FROUNIUS, S. et al. – Comparison of intestinal toxic effects of platinum complexes: cisplatin (CDDP), carboplatin (CBDCA) and iproplatin (CHIP). *Cancer Chemother Pharmacol*, 21:40-4, 1988.
 11. CAMPOS, H. – Estatística experimental não paramétrica. 4ª ed., Departamento de Matemática e Estatística, ESALQ, USP. Piracicaba, SP, 349 p., 1983.
 12. CASE, G.D.; GLENN, J.F.; POSTLETHWAIT, R.W. – Comparison of absorbable sutures in urinary bladder. *Urology*, 7:165-8, 1976.
 13. DESPREZ, J.D.; KIEHN, C.L. – The effects of cytoxan (cyclophosphamide) on wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 26:301-8, 1960.
 14. DEVEREUX, D.F.; KENT, H.; BRENNAN, M.F. – Time dependent effects of adriamycin and x-ray therapy on wound healing in the rat. *Cancer*, 45:2805-10, 1980.
 15. CARRICO, T.J.; MEHRHOP, JR, A.I.; COHEN, I.K. – Biology of wound healing. *Surg Clin North Am*, 64:721-33, 1984.
 16. COHEN, S.C.; GABELNICK, H.L.; JONHSON, R.K. et al. – Effects of cyclophosphamide and adriamycin on the healing of surgical wounds in mice. *Cancer*, 36:1277-81, 1975.
 17. FERGUSON, M.K. – The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg Ginecol Obstet*, 154:421-9, 1982.
 18. HARDESTY, W.H. – The effect of cytotoxic drugs on wound healing in rats. *Cancer Res*, 18:581-4, 1958.
 19. MULLEN, J.L.; MATTOX, D.E.; VON HOFF, E.D. et al. – The effect of preoperative adriamycin and dihydroxyanthracene dione on wound healing. *Laryngoscope*, 91:1436-43, 1981.
 20. WIE, H.; BRUASET, I.; ECKERSBERG, T. – Effect of cyclophosphamide on open granulating skin wounds in rats. *Acta Pathol Microbiol Scand (A Pathol)*, 87:185-92, 1979.
 21. SCHAEFFER, S.D.; MIDDLETON, R.; REISCH, J. et al. – Cisplatin induction chemotherapy in the multimodality initial treatment of advanced stage IV carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 51:2168-74, 1983.
 22. ENGELMANN, U.; KRUG, J.; SONNTAG, W. et al. – Einfluss von cisplatin auf die heilung von darmanastomosen der ratte: mikroangiographische und lichtmikroskopische untersuchungem. *Urol Int*, 39:73-9, 1984.
 23. ECKNAUER, R.; ROMMEL, K. – Zytostatika und dundarm. *Klin Wsehr*, 56:579-92, 1978.
 24. FERREIRA, M.A.M.; CARNEIRO, P.C.A.; SILVEIRA, V.G. et al. – A propósito da renovação do epitélio intestinal. I. Epitélio intestinal normal. *F Med*, 105:53-6 (BR), 1992.
 25. KAISER, G.A.; HERTER, F.P.; MALM, J.R. et al. – Effects of chemotherapeutic agents administered by isolated perfusion upon wound healing. *Surgery*, 49:745-50 (St. Louis), 1961.
 26. KARPPINEN, V.; MYLLARNIEMI, H. – Vascular reactions in the healing laparotomy wound under cytostatic treatment. *Acta Chir Scand*, 136:675-80, 1970.



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



Exames de diagnóstico do câncer da mama: análise dos periódicos nacionais

Maria de Lourdes da Silva M. Ferreira¹, Marli Vilella Mamede²

Resumo

Este estudo teve como objetivo identificar as publicações referentes aos exames para diagnóstico do câncer de mama, em periódicos nacionais no período de 1980-1993, bem como verificar quais aspectos relacionados à temática estão sendo investigados. Foram identificadas 54 publicações, as quais foram analisadas através da análise de conteúdo. Foi possível identificar nessas publicações uma preocupação dos autores no aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico e detecção precoce. Porém, ao lado deste conhecimento sentimos a relevância de se focar a mulher que vivencia esse processo. Neste sentido observamos uma lacuna do conhecimento nas publicações analisadas.

Unitermos: Diagnóstico; câncer de mama; análise; periódicos nacionais.

O câncer de mama é uma das patologias que mais acometem a população feminina atualmente. Segundo Mamede⁽⁵⁾, o peso relativo ao câncer entre as causas de óbito no Brasil vem aumentando, visto que as neoplasias malignas já aparecem entre as mulheres adultas como a segunda causa de mortalidade, só sendo ultrapassada pelas doenças cardiovasculares.

A Fundação Oncocentro de São Paulo⁽³⁾ e o Instituto Nacional do Câncer⁽⁴⁾ divulgam que o câncer de mama é a primeira causa de morte na população feminina em Porto Alegre e São Paulo, a segunda em Recife e Fortaleza e a terceira em Belém e Goiânia.

Assim, considerando a alta incidência do câncer de mama e que a cura só é possível com a detecção precoce, se torna cada vez mais imprescindível a exatidão dos exames diagnósticos.

Nesse estudo, temos como objetivos:

1. Identificar as publicações nacionais referentes aos exames diagnósticos do câncer de mama, no período de 1980-1993.
2. Verificar quais aspectos estão sendo abordados nos estudos referentes aos exames diagnósticos do câncer de mama.

Metodologia

1. Procedimentos metodológicos

Como neste estudo nos propusemos a analisar as publicações nacionais referentes ao tema "diag-

nóstico do câncer de mama" no período de 1980 a 1993, utilizamos o levantamento feito por Pereira⁽²⁾ sobre "câncer de mama".

Para este levantamento, Pereira⁽²⁾ utilizou a base de dados LILACS, obtendo todas as publicações nacionais referentes ao assunto, onde encontrou muitas temáticas, dentre elas o "diagnóstico do câncer de mama".

Neste trabalho só é enfocada a temática "exames diagnósticos", no sentido de estar divulgando as publicações nacionais existentes.

2. A análise de conteúdo

A metodologia utilizada neste estudo é a análise de conteúdo proposta por Bardin⁽¹⁾, que define como: uma técnica de investigação através de uma descrição objetiva e sistemática do conteúdo manifesto das comunicações.

Neste estudo, a análise feita é a análise temática, por considerarmos o tema como uma unidade de significação que pode ser extraída dos textos que nos propomos analisar. A análise temática se presta a estudar tendências, valores, crenças e conteúdos em destaque sobre temas específicos.

Análise do conteúdo da literatura

Através do levantamento feito na literatura nacional sobre as publicações referentes ao câncer de mama segundo Ferreira⁽²⁾, apresentamos na tabela abaixo a distribuição das publicações que

¹Professora Assistente da Disciplina de Enfermagem Ginecológica, Obstétrica e Neonatal do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina - UNESP - Botucatu.

²Professora Doutora do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP.

Endereço para correspondência: Curso de Enfermagem - UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu - CEP 18618-970 - Botucatu - SP - CP: 530

abordaram o tema "exames diagnósticos", de acordo com o ano e periódico.

Dentro da temática exames diagnósticos foi possível categorizar: exame clínico, auto-exame, mamografia, termografia, ecografia, citologia, ultra-sonografia e biópsia. Para estas categorias identificou-se as seguintes subcategorias: vantagens, objetivos, indicações, aspectos técnicos e limitações.

O quadro 1 apresenta os artigos com suas respectivas categorias e subcategorias.

Dentre as publicações que abordam as vantagens do exame clínico ressalta-se que: "é a parte principal da propedêutica em mastologia, que compreende inspeção estática, dinâmica e palpação

para a identificação de nódulos"⁽¹⁶⁾; "é capaz de detectar a presença e localização de carcinoma intraductal associado a nódulo, em cerca de 78%"⁽³¹⁾; "sendo sensível, inócuo e com custo baixo"⁽²⁵⁾. Assim, ao entrar em contato com os trabalhos que se referem ao exame clínico, pudemos perceber uma grande preocupação dos seus autores em relatar as vantagens desse método.

Ainda com relação ao diagnóstico clínico, a prática do auto-exame é lembrada por alguns autores, colocando em evidência suas vantagens e desvantagens, indicações e seus aspectos técnicos. Dentre as vantagens é citada sua "fácil execução, podendo ser realizado por pacientes

Periódico	Ano de publicação			Total
	1980-1984	1985-1989	1990-1993	
J.Bras.Ginec.	4	6	—	10
Femina	1	8	4	13
Rev.Bras.Cancerol.	2	1	1	4
Rev.Bras.Ginecol.Obstet.	1	4	1	6
Radiol.Bras.	1	—	—	1
Rev.Ass.Med.Brasil.	—	—	1	1
Rev.AMRIGS	—	1	1	2
Rev.Paul.Med.	—	1	—	1
Acta Oncol.Bras.	—	2	—	2
Rev.Imagem	—	2	—	2
Folha Med.	—	1	—	1
Arq.Catarin.Méd.	—	1	—	1
Rev.Méd.PUCRS	—	1	—	1
Rev.IMIP	—	2	—	2
Rev.Med.HCF MRP-USP	1	—	—	1
KLINIKOS	—	1	—	1
Rev.Pes.Med.	—	2	—	2
Prat.Hosp.	—	1	—	1
Rev.Med.Santa Casa	—	—	1	1
Enf.Atual	1	—	—	1
	11	34	9	54

Quadro 1 – Identificação das categorias e subcategorias do tema: exame diagnóstico para o câncer de mama segundo os artigos referenciados

Artigos	Categorias	Subcategorias
12, 15, 16, 22, 25, 31, 47, 52, 53	Exame clínico	Vantagens Objetivos
15, 16, 17, 20, 23, 25, 29	Auto-exame das mamas	Vantagens Indicações Desvantagens Aspectos Técnicos
1, 2, 4, 10, 12, 14, 19, 22, 24, 25, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 44, 46, 48, 52, 53, 54	Mamografia	Vantagens Indicações Aspectos técnicos Limitações
41	Radiografia de tórax	Vantagens Limitações Aspectos técnicos
4, 15, 22, 48	Xeromamografia	Vantagens Indicações Aspectos técnicos
11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 22, 29, 48	Termografia	Vantagens Limitações Aspectos técnicos
12, 15, 46, 53	Ecografia	Vantagens Aspectos técnicos
3, 5, 7, 8, 15, 16, 21, 22, 26, 30, 37, 40, 43, 45, 48, 50, 51	Citologia	Vantagens Indicações Limitações Aspectos técnicos
4, 16, 22, 43, 48	Ultra-sonografia	Vantagens Limitações
11, 13, 15, 21, 22, 27, 38, 48	Biópsia	Vantagens Indicações Aspectos técnicos

pertencentes a qualquer segmento sócio-cultural da população”.

Quanto às indicações do auto-exame, uma publicação faz referência ao mesmo como “recomendado indistintamente a todas as mulheres acima de 30 anos”⁽¹⁶⁾.

Entretanto, como todos os métodos são passíveis de falhas, o auto-exame também pode apresentar resultados falsos, uma vez que exige habilidade manual: “a sua precisão aumenta com a prática”⁽¹⁶⁾. Há ainda possibilidade de resultados falsos: “falsos-negativos que dão à mulher uma falsa segurança, e falsos-positivos que produzem ansiedade e levam a exames invasivos desnecessários”⁽²⁵⁾.

Também é possível perceber que alguns autores se preocupam em proceder orientações quanto a alguns aspectos a serem considerados no auto-exame, bem como o período para a realização e o estado emocional da mulher: “deve ser praticado mensalmente em torno do 7º dia do ciclo menstrual, quando em menopausa deve adotar algum dia do mês que seja de fácil lembrança”⁽²⁰⁾ e que: “o auto-exame não seja motivo de desenvolvimento de fobias”⁽²³⁾.

Com relação aos exames radiológicos utilizados para o diagnóstico do câncer de mama, há várias publicações que se reportam à mamografia. Há autores que ressaltam a importância quanto a aspectos que nem sempre a clínica pode identificar,

como: "... carcinomas pré-clínicos ou de nódulos menores que 1 cm de diâmetro"⁽³³⁾; "propicia a detecção das fases mais precoces do câncer de mama"⁽⁴⁸⁾, "detecção de alterações pré-clínicas"⁽⁵³⁾, "eficiente nos casos antes de ser clinicamente palpável"⁽³⁴⁾.

Observamos ainda uma grande preocupação entre os autores em ressaltar as vantagens: "a mamografia proporciona o conhecimento de características do tumor, como também o reconhecimento de edema cutâneo, microcalcificações e retrações, possibilitando o diagnóstico de um câncer sem a existência de um nódulo"⁽⁴⁶⁾.

Pudemos observar também que alguns autores defendem as indicações quando associadas à massa tumoral e faixa etária, como: "... quando suspeitarmos de processo tumoral mamário"⁽³²⁾; "em mulheres com massas"⁽¹⁶⁾; "de acordo com a faixa etária..."⁽¹⁰⁾.

Foi possível verificar ainda que alguns autores têm tido a preocupação de estudar aspectos técnicos como: "aparece como uma imagem composta, cujos elementos de suspeição são as opacidades..."^(10,22,48); "a forma da opacidade é uma das características radiológicas do mais alto valor"⁽²⁾; "hiperdensidade heterogênea..."⁽³³⁾; "microcalcificações, aumentos irregulares..."⁽⁴²⁾.

Verificamos que algumas publicações tratam das limitações da mamografia, como: "no carcinoma inflamatório é insuficiente para confirmar a suposição clínica"⁽¹⁹⁾; "não deve ser usada indiscriminadamente"⁽⁴⁴⁾; "não é eficaz em mamas pequenas"⁽⁵⁴⁾.

Ainda como exames radiológicos é mencionada em uma publicação a radiografia de tórax, onde o autor destaca a limitação, enquanto diagnóstico: "não é exame sensível na suspeita de neoplasia mamária"⁽⁴¹⁾.

A xeromamografia também se faz presente nos trabalhos, sendo mencionadas vantagens como: "método por excelência no diagnóstico dos tumores benignos e malignos da mama, em especial no seu diagnóstico precoce"⁽¹⁴⁾; "maior superfície de exposição atingindo o cavo axilar..."⁽²²⁾.

Verificamos também que alguns autores apontam indicações como: "estudo das mamas densas, jovens ou displásicas, do espaço retromamário, das mamas pequenas"⁽¹⁵⁾, enquanto outros se reportam à técnica como: "pode ser usada de modo positivo e negativo..."⁽⁴⁾; "é a técnica na qual o aparelho consta do acoplamento ao instrumental de RX"^(22,48).

Ainda quanto aos exames diagnósticos, a termografia também se faz presente em várias publicações, onde são destacadas algumas vanta-

gens: "inocuidade e baixo custo"^(48,29); "baixo custo, facilidade na realização, não é irradiante, havendo possibilidade de repeti-la sempre que necessário"⁽¹⁸⁾; "causa alterações funcionais"⁽¹¹⁾; "achado de alterações vasculares..."^(48,22).

As limitações da termografia citadas pelos autores estão relacionadas com o não reconhecimento de seu valor: "...ainda não está pronta para uso em exames de rotina"⁽¹⁴⁾; "não tem valor suficientemente comprovado"⁽¹⁵⁾.

Quanto aos aspectos técnicos, "a luz no local deve ser natural..."⁽¹⁸⁾; "indispensável e fundamental o uso de resfriador..."⁽⁴⁸⁾.

Dando continuidade aos exames diagnósticos, encontramos várias publicações que tratam da ecografia, mostrando suas vantagens: "é inócua, indolor, pode ser repetido com frequência, tem boa acuracidade", e é rápido^(15,46); "é especialmente importante para distinguir cisto de massa sólida"⁽¹²⁾.

Ainda como método diagnóstico, a citologia é abordada em muitas publicações analisadas.

Em várias publicações, os autores ressaltam vantagens como: "O alto índice de concordância entre os resultados citológico e histopatológico"^(16,30); "método de fácil realização, boa acuidade, diagnóstico seguro, baixo custo, pouco agressivo, dispensa ambiente hospitalar"^(21,43); "método simples, indolor, ambulatorial, desprovido de riscos e contra-indicações"^(7,39,40); "é um método inócua e de fácil realização"⁽⁶⁾; "elevada acuidade diagnóstica"⁽⁸⁾.

Alguns autores se reportam a indicações como: "no diagnóstico de tumores nas lesões palpáveis"⁽⁴⁵⁾; "no controle da resposta à terapêutica, na pesquisa da doença recidivante e em caso de tratamento conservador"⁽³⁹⁾; "método auxiliar importante nos casos suspeitos..."⁽²²⁾; "em casos operáveis para a confirmação de um carcinoma..."⁽⁵⁰⁾.

As limitações da citologia "são relacionadas a problemas técnicos..."⁽⁴⁰⁾; "... possível disseminação em casos de neoplasias malignas"⁽³⁹⁾. Quanto à técnica da aspiração com agulha fina: "nem sempre viabiliza a obtenção de material de áreas que incluam os critérios diagnósticos"⁽³⁷⁾.

Quanto aos aspectos técnicos, observamos que alguns autores se referem a "... elevado número de falsos-negativos"⁽⁴³⁾; "falsos-negativos ocorrem em cerca de 2 a 5% dos casos..."⁽²⁶⁾; "método de investigação baseado na morfologia celular..."^(39,40); "o material obtido pela punção é interpretado com base na morfologia das células..."^(6,26).

Ainda na análise das publicações referentes aos exames diagnósticos, encontramos artigos que se reportam à ultra-sonografia. Alguns autores destacam as suas vantagens: "baixo custo operacional

e inocuidade"^(48,22,16); "diagnóstico diferencial entre nódulo sólido e cístico"^(4,16,43).

Quanto às limitações, "não mostrou capacidade de detectar, de forma rotineira, tumores pequenos e inapalpáveis e dificilmente detecta-se nódulo inferior a 1 cm"^(48,22).

Outro exame diagnóstico a ser abordado pelos autores é a biópsia. Observamos que são enfocadas vantagens como: "precisão diagnóstica"⁽¹³⁾; "... é universalmente aceita"⁽³⁸⁾.

Alguns autores se reportam às indicações deste método, "na suspeita clínica de patologia maligna", "nos fibroadenomas"⁽¹³⁾.

Considerações finais

Após a discussão dos exames para diagnóstico, podemos perceber que há uma preocupação dos autores em descrever a técnica do método, visando obter o melhor resultado na fase precoce da doença.

Não encontramos nenhuma referência que abordasse a orientação e o preparo psicológico da mulher sobre o exame a que vai ser submetida, como é realizado e mesmo nada que se refira à ansiedade no período de espera do diagnóstico.

Desta maneira, notamos uma grande preocupação dos autores no aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico e detecção precoce do câncer de mama.

Consideramos esta preocupação de grande importância no que tange à evolução da ciência, possibilitando conhecimentos sobre a patologia, detecção precoce e terapêutica. No entanto, ao lado desse conhecimento sentimos a relevância de se focar a mulher que vivencia tal processo, que seja para detecção e diagnóstico precoce, o qual implica terapêuticas que irão afetá-la de forma significativa, em seu ser global. Neste sentido observamos uma lacuna, um vazio no conhecimento que se apresenta nas publicações por nós consultadas.

Summary

This study had the purpose of identifying the publications that refer to the diagnostic tests of breast cancer, in national magazines during the period of 1980 to 1993, as well as to verify which aspects related to the thematic are being searched. Fifty-four publications were identified, which were studied by the analyze of their contents. It was possible to identify in these publications a preoccupation by the authors in the improving of diagnostic's technique and detection. However, next to this experience we perceive the importance about study of woman which existence this process. We

observe in this purpose, one lacuna in the experience in the publications analysed.

Uniterms: Diagnostic, breast cancer, analyse, national magazines.

Referências Bibliográficas

1. BARDIN, L. – Análise do conteúdo. Lisboa, Persona, 1977.
2. FERREIRA, M.L.S. – Assistência à mulher com câncer de mama. Análise dos Periódicos Nacionais, Ribeirão Preto, 148 p. Dissertação (mestrado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP, 1993.
3. FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO – Incidência de câncer de mama feminina e colo de útero em 6 cidades brasileiras, 1991.
4. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCa). Câncer na Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, coordenação de programas e controle de câncer, p. 34, 1991.
5. MAMEDE, M.V. – Women and câncer. Genebra. Conferência apresentada na Global Network of who collaborating centers for nursing development – Fifty General Meetings of the Network, abril/maio de 1992.

Anexo

Os números que se reportam a cada publicação, nesse anexo, indicam a ordem de análise de cada uma delas, não obedecendo portanto à ordem alfabética

1. PEREIRA, P.M.S. et al. – Mamografia e exame clínico. Estudo comparativo no diagnóstico do câncer de mama. *J Bras Ginec*, (90)4:205-8, 1980.
2. PEREIRA, P.M.S. et al. – Estudo morfo-radiológico do câncer da mama. *J Bras Ginec*, (92)2:91-6, 1982.
3. PIZA, B.T. – Histopatologia de 4566 biópsias de mama. *J Bras Ginec*, (93) 5:291-3, 1983.
4. LUNA, M.; OLIVEIRA, C.; ALMEIDA, L. – Xeromamografia. *J Bras Ginec*, (98) 1-2:9-15, 1988.
5. AUGUSTO, N. et al. – Microbiópsia no carcinoma da mama. *J Bras Ginec*, (98) 5:291-3, 1983.
6. GEBRIN, L.H. et al. – Citologia aspirativa no carcinoma da mama. *J Bras Ginec*, (95) 7:267-9, 1985.
7. AZEVEDO, C.L.B. – Aspiração com agulha fina como método de diagnóstico do câncer de mama. *J Bras Ginec*, (98) 9:493-5, 1988.
8. LIMA, D.N.O. et al. – Diagnóstico citopatológico de lesões palpáveis de mama. Um estudo de 55 casos. *J Bras Ginec*, (99) 3:77-81, 1989.
9. SILVA, H.M.S. et al. – Câncer de mama – uma visão atual e perspectivas. *J Bras Ginec*, (97) 11-12:585-95, 1987.
10. ALMEIDA, F.M.L.; BARUFFI, I.; MORAIS, C.R. – Estudo mamográfico do parênquima mamário em pacientes portadoras do carcinoma de mama. *J Bras Ginec*, (94) 11-12:487-94, 1984.
11. MONTORO, A.F. – O diagnóstico do câncer de mama. *Femina*, (12) 8:686-90, 1984.
12. MONTORO, A.F.; FERREIRA, C.A.; MONTORO, F.F. – O indispensável, o vantajoso e o supérfluo no diagnóstico do câncer de mama. *Femina*, (19) 2:102-3, 1991.
13. SOUZA, J.W.S. – Biópsia de mama. *Femina*, (14) 11:1017-9, 1986.

14. CHAVES, J.E. – Detecção precoce do carcinoma de mama. *Femina*, (14) 1:64-8, 1986.
15. OLIVEIRA, L.J. et al. – Prevenção e detecção do câncer de mama. *Femina*, (19)13: 203-8, 1991.
16. FILIPAK, R.M. et al. – Câncer de mama. Diagnóstico precoce. *Femina*, (21)1: 93-114, 1993.
17. MAMEDE, M.V. – Fatores associados à realização do auto-exame das mamas. *Femina*, (16) 6:486, 491-2, 1988.
18. PINOTTI, J.A.; PACHECO, J.S.; COLLIER, A.M. – Termografia de placa. *Femina*, (14) 11:985-91, 1986.
19. MONTORO, A.F. et al. – Conduta atual no carcinoma inflamatório de mama. *Femina*, (19) 5:389-95, 1991.
20. ZEFERINO, L.C.; PINOTTI, J.A.; TEIXEIRA, L.C. – O problema do câncer ginecológico e mamário. *Femina*, (15) 3:198-206, 211-2, 1987.
21. CAMARGO, E.S.; ALMEIDA, A.B. – Punção aspirativa da mama. *Femina*, (17) 4:285-8, 1989.
22. BARUFFI, I. – Câncer mamário. *Femina*, (16) 11:1027-30, 1988.
23. PINHEIRO, J.C.L. – Câncer de mama feminina. Algumas considerações. *Femina*, (14) 1:41-8, 1986.
24. AZEVEDO, C.M. et al. – Aspectos radiológicos das calcificações mamárias. *Rev Bras Cancerol*, (30) 3:16-22, 1984.
25. LOPES, E.R.; ABREU, E.; GADELHA, M.I.P. – Detecção do câncer de mama: atualização e recomendações. *Rev Bras Cancerol*, (39) 1:21-6, 1993.
26. GEBRIN, L.H. et al. – Citologia aspirativa no carcinoma da mama. *Rev Bras Cancerol*, (31) 2:115-8, 1985.
27. KASTNER, M.R.Q.; SCHETTINO, A.M.S. – Aplicação da laranja de acridina. Método auxiliar comparativo em estudo de fluorescência. *Rev Bras Cancerol*, (30) 2:14-7, 1984.
28. POMPEU, D.L. et al. – Citopunção mamária por capilaridade – Técnica de análise e eficácia do método. *Rev Bras Ginecol Obstet*, (11) 5:82-6, 1980.
29. MONTRUCCOLI, G.C. et al. – Carcinoma in situ da mama e sua detecção através da termografia de placa. *Rev Bras Ginecol Obstet*, (11) 5:87-90, 1989.
30. VELHO, M.T.C.; CECHELLA, M. – A punção-biópsia aspirativa com agulha fina do diagnóstico de nódulo. *Rev Bras Ginecol Obstet*, (11) 10:187-9, 1989.
31. ANDRADE, J.M.; AUGUSTO, N. – Carcinoma ductal in situ: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet*, (12) 1:15-8, 1990.
32. MENKE, C.H. et al. – Falsos negativos da mamografia. *Rev Bras Obstet*, (11) 1:1-3, 1989.
33. SOUZA, A.Z. et al. – Medida vascular no carcinoma da mama. Estudo mamográfico quantitativo. *Rev Bras Ginecol Obstet*, (6) 4:142-6, 1984.
34. NETTO, T.G.; SIMÃO, C. – Princípios físicos e o controle da qualidade da imagem e da exposição em mamografia. *Radiol Bras*, (16) 2:125-30, 1983.
35. MONTORO, A.F. et al. – Câncer oculto como forma especial dos carcinomas mamários. *Rev Ass Med Brasil*, (36) 3-4:124-7, 1990.
36. LUZZATTO, T. et al. – Câncer de mama: análise de 3016 casos de patologia cirúrgica (1968 e 1982). *Rev AMRIGS*, (31) 2:106-8, 1987.
37. LUZZATO, T. et al. – Carcinoma epidermóide primário de mama. Diagnóstico através da punção aspirativa com agulha fina. *Rev AMRIGS*, (35) 1:46-8, 1991.
38. PETTI, D.A.; KEMP, C. – Pinça de biópsia dermatológica ("punch"). Procedimento diagnóstico no carcinoma avançado. *Rev Paul Med*, (107) 1:53-6, 1989.
39. MARQUES, L.A. et al. – Citologia aspirativa de mama por agulha fina. *Acta Oncol Brasil*, (5) 1:5-15, 1985.
40. MARQUES, L.A. et al. – Citologia aspirativa de mama por agulha fina. *Acta Oncol Brasil*, (6) 2:60-4, 1986.
41. FARIA, S.L. et al. – Mamografia: onde está o erro? *Rev Imagem*, (7) 3:117-8, 1985.
42. PALMA, J.K. et al. – A radiografia do tórax na detecção da neoplasia mamária. *Rev Imagem*, (8) 3:125-8, 1985.
43. NOVELINO, P. et al. – Valor da punção aspirativa com agulha fina nas infecções malignas da mama. *Folha Med*, (99) 5-6: 253-7, 1989.
44. CRIPPA, C.G.; MARTINS, B.L.; FILHO, C.M. – Nódulo de mama: correlação clínica e histopatológica. *Arq Catarin Med*, (17) 4:189-95, 1988.
45. SILVEIRA, G.P.G. – Sobre a prevenção do câncer ginecológico e mamário. *Rev Med PUCRS*, (1) 2:69-72, 1989.
46. MUSGLES, F.G. et al. – Correlação entre a mamografia e a ecografia em câncer de mama. *Rev IMIP*, (2):5-8, 1988.
47. AVINO, J. et al. – Correlação entre a localização, o tamanho e o tipo histológico do câncer de mama e o número de gânglios axilares comprometidos. Resultados preliminares. *Rev IMIP*, (1) 2:168-71, 1987.
48. BARUFFI, I.; AUGUSTO, N. – Detecção precoce do carcinoma da mama. *Rev Med HCF MRP USP*, (17) 3:91-5, 1984.
49. BOCCHINI, A.A. – Cirurgia conservadora no câncer de mama. *KLINIKOS*, (3) 10:23-5, 1987.
50. ZETTLER, C.G. – Considerações sobre o uso punção aspirativa no diagnóstico das lesões da mama. *Rev Pesq Med*, (21) 2:73-5, 1987.
51. AZAMBUJA, J.E.R.; ZETTLER, C.G.; SCHOLL, J.G. – O uso da citologia na avaliação do prognóstico dos carcinomas da mama. *Rev Pesq Med*, (23) 1:14-7, 1989.
52. SOVEN, J.S. – Câncer em ginecologia. *Prat Hosp*, (3) 4:6-9, 1988.
53. SILVEIRA, E.P.G. – Câncer de mama. Abordagem diagnóstica e terapêutica atual. *Rev Med Santa Casa*, (2) 4:343-9, 1991.
54. SOARES, R. – Assistência de Enfermagem a uma pessoa submetida à mastectomia. *Enf Atual*, 11:10-29, 1980.



**XXVIIth 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 Montevideú, 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

Atualização Científica

Responsável

Luiz Eduardo Atalécio

Esta seção tem por objetivo divulgar os resumos dos mais recentes artigos publicados na literatura mundial a respeito da epidemiologia, prevenção, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prognóstico do câncer. Caso o colega deseje receber separatas dos artigos referidos (máximo cinco) assinale suas opções com um X e envie para:

Pro-ONCO/INCa/MS

Atualização Científica

Av. Venezuela, 134, bloco A, 9º andar

20081-310 Rio de Janeiro RJ

Fone: (021) 263-8565/263-6568/253-1956

Fax: (021) 263-8297

Endereço para a remessa do material:

Nome completo:	
Endereço:	
Número:	Ap, sala, grupo, etc:
CEP:	
Cidade:	
Estado	

Desejo receber separata dos artigos assinalados:

Trabalhos n^{os}: 07/01, 07/02, 07/03, 07/04 07/05, 07/06,
 07/07, 07/08, 07/09, 07/10, 07/11, 07/12,
 07/13, 07/14, 07/15 07/16, 07/17, 07/18, 07/19

Atualização Científica

07/01 - Eur J Cancer, Vol. 30A, nº 11, pp. 1636-1642, 1994.

Local Recurrences of Soft Tissue Sarcomas in Adults: a Retrospective Analysis of Prognostic Factors in 102 Cases After Surgery and Radiation Therapy

S. Dinges, V. Budach, W. Budach, H.J. Feldmann, M. Stuschke and H. Sack

Between 1974 and 1990, 102 adult patients (age 18-86 years) with the diagnosis of a soft tissue sarcoma (STS) were treated with photons and/or electrons in combination with surgery. The total doses in the initial treatment volume (second order target volume) was 40-50 Gy. For the coning down volume (first order target volume) the median total dose was 59 Gy (range 45-72 Gy). A total of 18% (18/102) local failures was observed. In multivariate analysis, prognostic factors for the occurrence of a local failure were identified as follows: treatment of a primary or recurrent STS ($P = 0.02$), total dose ($P = 0.025$) and tumour grade ($P = 0.05$). Mode of surgery, tumour size (trunk versus extremity), pre- or postoperative radiotherapy, combined chemotherapy and tumour size (T1 versus T2) had no significant impact on the local relapse-free survival. These data give further evidence that combined surgery and radiotherapy is an effective modality in treatment of soft tissue sarcomas.

07/02 - Blood, Vol 84, nº 9 (November 1), 1994: pp. 2840-2853

Histiocytes and Histiocytosis

Martin J. Cline

Few categories of disease are as confusing as the histiocytic disorders. The historical origins of this confusion are readily understandable. At the time of the initial descriptions of these diseases, few reliable markers were available to determine either the lineage or the stage of differentiation of the cells involved. Moreover, malignancy as applied to the histiocytic diseases was an operational definition founded on an aggressive clinical course or aberrant morphology rather than on knowledge of clonality and altered cellular differentiation. These uncertainties stimulated a proliferation of multiple names for similar clinical syndromes, further adding to the confusion. Fortunately, this situation has now begun to change. With the techniques of modern cellular and molecular biology it is now possible to reevaluate and catalogue the histiocytic disorders by less ambiguous criteria than those used previously.

07/03 - Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1222-8.

Passive Smoking Exposure in Adults and Chronic Respiratory Symptoms (SAPALDIA Study)

P. Leuenberger, J. Schwartz, U. Ackermann-Lieblich, K. Blaser, G. Bolognini, J. P. Bongard, O. Brandli, P. Braun, C. Bron, M. Brutsche, G. Domenighetti, S. Elsasser, P. Guldemann, C. Hollenstein, P. Hufschmid, W. Karrer, R. Keller, H. Keller-Wossidlo, N. Kunzli, J. C. Luthi, B. W. Martin, T. Medici, A. P. Perruchoud, A. Radaelli, C. Schindler, M. H. Schoeni, G. Solari, J. M. Tschopp, B. Villiger, B. Wutrich, J. P. Zellweger, E. Zemp (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team)

Division of Pneumology, University of Lausanne, Switzerland; U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC; Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; and Institute of Social and Preventive Medicine, University of Basel, Basel, Switzerland

The association between passive exposure to tobacco smoke and respiratory symptoms was examined in a sample of 4,197 never-smoking adults. They constituted the never-smoking subsample of a random sample of 9,651 adults (age, 18 to 60 yr) in eight areas in Switzerland. Information on passive smoking exposure and standardized questions on respiratory symptoms were obtained via a questionnaire administered by trained examiners. After controlling for age, sex, body mass index (BMI), study area, atopy, and parental and sibling history, passive smoking exposure was associated with an elevated risk of wheezing apart from colds (odds ratio [OR] = 1.94, 95% CI = 1.39 to 2.70), an elevated risk of bronchitis symptoms (OR = 1.59, 95% CI = 1.17 to 2.15), an elevated risk of symptoms of chronic bronchitis (OR = 1.65, 95% CI = 1.28 to 2.16), an elevated risk of dyspnea (OR = 1.45, 95% CI = 1.20 to 1.76), and an elevated risk of physician diagnosed asthma (OR = 1.39, 95% CI = 1.04 to 1.86). It was not associated with any increased risk of allergic rhinitis including hayfever. Adding a variable for low educational level, excluding subjects whose mother ever smoked or subjects with end-expiratory CO levels ≥ 7 ppm, and controlling for paternal smoking during childhood or occupational exposure had little impact on the association. The association of passive smoking exposure with dyspnea, wheeze, and asthma showed evidence of a dose-dependent increase with hours per day of exposure, whereas association with symptoms of bronchitis was stronger with years of exposure. A gradient of risk of chronic bronchitis was also seen by categories of years of exposure. Workplace exposure further increased the risk of wheezing apart from colds, dyspnea, and chronic bronchitis symptoms.

07/04 - Advances in Oncology, Vol 10, nº 4, Sep, 1994, pp. 17-25.

Surgical Management of Early-Stage Malignant Melanoma

David Berger, MD, and Merrick I. Ross, MD

The recent worldwide rise in the incidence of cutaneous malignant melanoma makes it increasingly important to understand the principles of the basic surgical management of this complex disease. Several randomized, well-controlled studies of the treatment of patients with disease classified as American Joint Commission on Cancer (AJCC) stage I or stage II provide useful information about the adequacy of surgical excisional margins, the need for skin grafting, and the role of elective lymph node dissection.

07/05 - Seminars in Radiation Oncology, Vol 4, nº 3 (July), 1994: pp. 157-164

Chemoradiation: A Superior Alternative for the Primary Management of Esophageal Carcinoma

Lawrence R. Coia

There have been no randomized studies of esophagectomy versus chemoradiation as primary management of esophageal cancer. Review of the literature indicates esophagectomy alone has limited applicability, significant morbidity, higher mortality, and a lesser chance for cure than chemoradiation for patients with squamous cell cancer of the esophagus. The majority of patients with esophageal cancer have disease extending through the esophageal wall or nodal involvement and the prognosis for such patients treated by esophagectomy alone is quite poor, with 5-year survival rate of 10% or less. Recent studies indicate 5-year survival rates with chemoradiation is 20% to 25%. Local failure rates are similar with chemoradiation versus esophagectomy, but swallowing function is superior with chemoradiation. Salvage surgery is possible following chemoradiation for the small percentage of patients who have local-only failure. Chemoradiation is preferred to esophagectomy for patients with squamous cell cancer of the esophagus, and offers significant palliation and the chance for cure for patients with adenocarcinoma of the esophagus as well.

Copyright 1994 by W.B. Saunders Company

07/06 - Seminars in Radiation Oncology, Vol 4, nº 3 (July), 1994: pp. 165-169.

The Adjuvant Treatment of Esophageal Cancer

Bruce D. Minsky

Adjuvant radiation therapy for esophageal cancer can be delivered preoperatively and/or postoperatively. Although one series reports a significant decrease in local/regional failure and two report a survival advantage, when the data are combined, there is no clear advantage for preoperative radiation therapy. One of the two trials of postoperative radiation therapy used conventional radiation doses and did report a significant decrease in local/regional failure. However, this improvement was seen only in node-negative patients. Overall, there is limited benefit to adjuvant radiation therapy in the treatment of esophageal cancer. The more innovative approach of radiation therapy plus chemotherapy, either in the adjuvant setting or as a primary treatment modality, holds greater promise.

Copyright 1994 by W.B. Saunders Company

07/07 - Eur J Cancer, Vol. 30A, n° 7, pp. 921-927, 1994.

Prognostic Factors in Inflammatory Breast Cancer and Therapeutic Implications

T. Palangie, V. Mosseri, J. Mihura, F. Campana, P. Beuzebec, T. Dorval, E. Garcia-Giralt, M. Jouve, S. Scholl, B. Asselain and P. Pouillart

223 inflammatory breast cancer patients were diagnosed at the Institut Curie between 1977 and 1987. Patients received chemotherapy and radiation treatment according to three consecutive randomised trials. Five- and 10- year survival rates were 41 and 32%, respectively. Disease-free interval rates were 25.5% at 5 years and 19% at 10 years. Parameters significantly linked with a pejorative prognosis in a multivariate analysis were: diffuse erythema, lymph node involvement, chest wall adherence, and age above 50 years. When therapeutic response parameters were included in the multivariate analysis, the five most important prognostic factors in order of significance were complete tumour regression after completion of induction treatment (at 8 months), complete regression of inflammatory symptoms after 3 months of neoadjuvant chemotherapy, limited erythema at presentation and, less significantly, complete regression of inflammatory symptoms at 8 months and tumour regression at 3 months. In conclusion, patients who achieved a rapid and complete remission had a better prognosis than patients who had an incomplete response to chemotherapy. High-dose chemotherapy and reversal or prevention of drug resistance will be evaluated in future trials. Detailed information on the biology of this disease should allow the design of new strategies aiming to improve patient management.

07/08 - Cancer Research 52, 2371-2383, May 1, 1992.

The Evolution of Paradigms for the Management of Breast Cancer: A Personal Perspective

Bernard Fisher

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Headquarters, Pittsburgh, Pennsylvania 15261

Although female breast cancer remains a major public health problem, notable improvements have occurred in its treatment. For most of this century, women with primary breast cancer have been treated by radical mastectomy or some variation of that procedure. In recent years lumpectomy has become the recommended operation for most patients. Before the mid-1970s, postoperative adjuvant systemic therapy was not used; now it is a major component of treatment strategies. How have these drastic changes come about? Are they the result of anecdotal recitations of personal experiences or the outcome of more abstruse circumstances? How are future changes apt to occur? Are we to believe that science has little or nothing to do with the process?

07-09 - Am J Clin Oncol (CCT) 17(4): 277-285, 1994.

Results of Radical Prostatectomy and Adjuvant Therapy in the Management of Locally Advanced, Clinical Stage TC, Prostate Cancer

Alan H. Yamada, M.D., Gary Lieskovsky, M.D., Zbigniew Petrovich, M.D., Su-Chiu Chen, M.S., Susan Groshen, Ph.D., and Donald G. Skinner, M.D.

Fifty-seven patients with locally advanced, clinical stage TC, adenocarcinoma of the prostate underwent treatment consisting of surgery, external beam radiation therapy and, in selected patients, early hormonal ablation and/or systemic chemotherapy. Surgical morbidity from radical retropubic prostatectomy and limited pelvic lymph node dissection was acceptable with an early complication rate of 11%. Follow-up ranged from 3.5 to 19.9 years (median 5.4 years). Actuarial 5 and 7.5 years survival rates for all patients was 91.2% and 77.6%, respectively. Of the 57 study patients 19 (33%) were alive with no evidence of disease, including a prostate specific antigen (PSA) less than 0.4 ng/ml at all times during follow-up. The estimated 5 year probability of clinical recurrence was 18.6% and the 5 year probability of clinical and PSA recurrence (> 0.4 ng/ml) was 54.5%. Local recurrence occurred in only 3 patients. This included 2 (4%) patients who received adjuvant radiotherapy. Our results suggest that patients with locally advanced prostate cancer can be successfully treated with low morbidity using a combination of radical prostatectomy and planned adjuvant radiotherapy.

07/10 - Seminars in Radiation Oncology, Vol 4, n° 3 (July), 1994: pp. 202-214.

Palliative Treatment of Esophageal Cancer

Neelofur R. Ahmad, Eric B. Goosenberg, Harold Frucht, and Lawrence R. Coia

Palliative interventions for advanced esophageal cancer include surgery, radiation therapy, chemotherapy, chemoradiation, endoscopic procedures, and combinations of the above. Palliative esophagectomy or bypass procedures are difficult to justify in these patients because their life expectancy is so short. Palliative external beam radiation to doses of 50 to 60 Gy is successful in 50% to 70% of patients. The addition of brachytherapy may improve these results. One third to one half of patients treated with radiation develop benign or malignant stricture. Although response rates to combination chemotherapy are only 50% at best, the majority of patients do have improvement of dysphagia. These regimens are commonly used as part of a multidisciplinary approach with radiation and/or surgery, rather than as a sole modality of treatment. Chemoradiation regimens result in better survival than treatment with radiation alone, and provide palliation of dysphagia in up to 90% of patients. Although acute toxicity of chemoradiation is more severe than radiation alone, this is of limited duration. Chemoradiation may be the treatment of choice for the majority of patients with locally advanced esophageal cancer. Endoscopic techniques are available that provide palliation of dysphagia. The most commonly used technique is esophageal dilatation, either alone or before performing other palliative procedures such as laser therapy of stent placement. The most significant limitation of dilatation alone is that palliation is short-lived and most patients require repeat dilatations. Esophageal stents offer a high degree of palliation, but procedure-related morbidity and mortality rates are not insignificant. Expandable metal stents are associated with few complications but tumor ingrowth through the metallic mesh is frequent. Conventional plastic stents are not affected by tumor ingrowth but can migrate. Endoscopic laser therapy also provides symptom relief and complication rates are relatively low. It is possible that a combination of laser therapy and external beam or intraluminal radiation will provide more durable palliation than laser treatment alone. BICAP tumor probes (Circon-ACMI, Stamford, CT), which provide direct application of electrical current, are limited to treatment of tumors that are circumferential. Photodynamic therapy (PDT), which applies laser light along with a photosensitizing agent, has resulted in a high rate of palliation. Limitations of PDT include skin photosensitization requiring patients to stay out of the sun for at least 1 month following treatment, high cost of required equipment, and limited efficacy because of the shallow depth of light penetration. A variety of treatment options exist for the management of tracheoesophageal fistulae (TEF), but only radiation therapy or bypass surgery appear to prolong survival. Radiation therapy does not appear to worsen the TEF as was commonly thought in the past, and it is likely applicable in more patients than is surgery. The challenge for the physician in palliating patients with esophageal cancer is to select therapy appropriate for a given patient, taking into account the patient's disease, coexisting medical problems, performance status, and the patient's desires.

Copyright 1994 by W.B. Saunders Company

07/11 - Int. J Radiation Oncology Biol Phys, Vol 28, n° 4, pp. 985-990, 1994.

Treatment-related Symptoms During the First Year Following Transperineal ¹²⁵I Prostate Implantation

Lawrence Kleinberg, Kent Wallner, Jitendra Roy, Michael Zelefsky, V. Elayne Arterbery, Zvi Fuks, and Louis Harrison

Departments of Radiation Oncology and Medical Physics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave., New York, NY 10021

Purpose: To summarize the urinary, rectal, and sexual symptoms occurring during the first 12 months following ¹²⁵I prostatic implantation.

Methods and Materials: Thirty-one patients with Stage T₁ or T₂ prostatic carcinoma were evaluated for morbidity following computed tomography-guided transperineal ¹²⁵I implants from 1988 to 1991. The median total activity used was 47 mCi (range 35-73 mCi). Toxicity was evaluated using a modification of the Radiation Therapy Oncology Group grading system.

Results: Nocturia was the most common treatment-related symptom, reported by 80% of patients within 2 months after implantation, and persisted at 12 months in 45% of the patients. Mild dysuria developed in 48% of patients within 2 months of implantation; two patients needed analgesics for their dysuria. Terazosin hydrochloride (2-10 mg qd) provided subjective improvement of urinary symptoms in seven of eight patients in whom it was tried. Rectal urgency, soft stools, and increased frequency of bowel movements was reported by 25% of the patients within 1-2 months after implantation. The incidence of asymptomatic rectal bleeding or ulceration occurring at any time after implantation was 47%, but resolved in all patients with expectant treatment. Self-limited ulceration of the rectal mucosal occurred in 16%, but only one patient developed a prostatic-rectal fistula, managed with an ileal conduit. Five of the 18 potent patients experienced discomfort on erection or ejaculation, beginning within several weeks of their implant. The discomfort resolved within 6 months in three of the patients, but persisted for 18 and 24 months in the other two.

Conclusion: ¹²⁵I implantation, as performed in this series, is generally associated with only mild-moderate genitourinary and rectal symptoms that may persist 6 months or more after implantation. Prostatic carcinoma, Brachytherapy, Morbidity.

07/12 - Eur J Cancer, Vol 30A, nº 7, pp. 907-910, 1994.

Informed Consent in European Multicentre Randomised Clinical Trials – Are Patients Really Informed?

C.J. Williams and M. Zwitter

This study was designed to examine the standard of consent used by investigators in European randomised clinical trials (RCT). The participants of 12 multicentre RCTs published in the *European Journal of Cancer* in the years 1990-1992 were asked to complete a short questionnaire regarding their practice of obtaining consent in the trial reported. Anonymity was assured. Replies were received from 60 of 88 clinicians contacted. Data showed that 12% of clinicians did not inform their patients about the trial prior to randomisation. Thirty-eight per cent of clinicians did not always tell patients that they had been assigned to their treatment randomly. Only 32% of clinicians used written consent, 21% used written information without obligatory signing, 42% used verbal consent, and in 5% no consent was sought. Even when information was given, only 58% of clinicians gave full information on all aspects of the trial and 42% gave information on the proposed treatment arm only (27% revealing inclusion in an RCT). When examined by geographical origin, clinicians in northern Europe were more likely to obtain full consent than those from southern Europe. Similarly, the level of consent was higher in trials of supportive care than in trials testing curative or palliative antitumour therapies.

07/13 - Am J Clin Oncol (CCT) 17(4): 294-297, 1994.

Randomized Study Comparing Chemotherapy Plus Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone in FIGO Stage IIB-III Cervical Carcinoma

Silvana Chiara, Milena Bruzzone, Laura Merlini, Paolo Bruzzi, Riccardo Rosso, Paola Franzone, Marco Orsatti, Vito Vitale, Giovanni Foglia, Franco Odicino, Nicola Ragni, Sergio Rugiati, and Pierfranco Conte, for the GONO (North-West Oncologic Cooperative Group)

Between January 1989 and December 1991, 64 patients with advanced cervical carcinoma FIGO stage IIB-III were randomized to receive radiotherapy (RT) alone or the sequential combination of chemotherapy (CT) and RT. RT consisted of external RT (40 Gy fractionated over 4 weeks) + brachytherapy (40 Gy to point A) + an additional boost to the parameters (15-20 Gy) in arm RT; CT consisted of cisplatin 60 mg/m² i.v. day 1 q 15 days administered for 2 cycles before the start of RT and for 4 cycles after the end of radiation treatment in CT + RT arm. Among the 58 evaluable patients objective response rate was as follows: in RT arm, CR in 40.7% of patients, PR in 40.7%, and SD in 18.6%; in CT + RT arm, CR in 42% of patients, PR in 35.5%, and SD in 22.5%. The median duration of response was 12 months (range: 3-38 + months). At a median follow-up of 36 months survival (S) and progression-free survival (PFS) were 83% and 72.4% in RT arm, 72% and 59.3% in CT + RT arm, respectively. No significant difference was observed between the 2 treatment arms, neither in terms of objective response nor in terms of S and PFS. Both treatments were generally well tolerated. In our experience the addition of chemotherapy to standard radiotherapy does not enhance morbidity and does not interfere with the correct delivery of the planned treatment. However, results of this combined modality regimen remain unsatisfactory, since no improvement in pelvic control and survival of patients with advanced cervical carcinoma was observed.

07/14 - J Clin Oncol 12:992-997. © 1994 by American Society of Clinical Oncology.

Tamoxifen and Bone Metabolism in Postmenopausal Low-Risk Breast Cancer Patients: A Randomized Study

By Bent Kristensen, Bent Ejlersen, Peter Dalgaard, Lis Larsen, Stig Nistrup Holmegaard, Ib Transbol, and Henning T. Mouridsen

Purpose: This trial was undertaken to evaluate the effect of adjuvant tamoxifen on bone metabolism in postmenopausal women undergoing surgery for low-risk breast cancer.

Patients and Methods: In an open trial, 25 women were randomized to receive tamoxifen 30 mg/d for 2 years, and 25 women constituted the control group. Twenty women treated with tamoxifen and 23 women in the control group provided data for the analysis. Inclusion criteria were operation for low-risk breast cancer and cessation of menstruations for more than 1 year. Exclusion criteria were presence of metastases, disorders of bone metabolism, contraindications against tamoxifen, use of drugs with influence on bone metabolism, ailments that made bone mineral measurements impossible, and age greater than 65 years. Repeated measurements of bone mineral density and content at the lumbar spine and forearms, serum alkaline phosphatase, phosphate, and ionized calcium were performed in all patients.

Results: Lumbar spine bone mineral density increased during the first year in women treated with tamoxifen and then stabilized, compared with decreased bone mineral density in the control group (P = .00074). Bone mineral content at the forearms remained almost stable in tamoxifen-treated women compared with a decrease in the control group (P = .024). Serum alkaline phosphatase, phosphate, and ionized calcium decreased in the tamoxifen group (P < .00001, P = .002, and P = .002, respectively).

Conclusion: Tamoxifen has estrogen-like effects on bone metabolism that result in an increase and stabilization of bone mineral density in the axial skeleton and a stabilization of bone mineral content in the appendicular skeleton.

07/15 - Int J Radiation Oncology Biol Phys, Vol 28, n° 4, pp. 867-875, 1994.

Locally Advanced Breast Cancer: Defining an Optimum Treatment Regimen

Verity Ahern, FRACR*, Bruce Barraclough, FRACS**, Carla Bosch*, Allan Langlands, FRACR* and, John Boyages, FRACR, Ph.D*

Departments of *Radiation Oncology and **Surgery. Westmead Hospital, Australia

Purpose: This retrospective review examines response, local control and freedom from distant failure for patients with locally advanced breast cancer treated by chemotherapy and radiotherapy without routine surgery.

Methods and Materials: 67 patients were treated between January 1980 and December 1988 at Westmead Hospital, NSW, Australia. Median follow-up for surviving patients was 56 months. Four successive protocols evolved, each with three phases induction chemotherapy (adriamycin or novantrone, cyclophosphamide) (three cycles), radiotherapy then chemotherapy (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) of progressively shorter duration. Radiotherapy and chemotherapy were concurrent in the fourth regimen.

Results: Clinical complete response (disappearance of all known disease) after chemotherapy, radiotherapy and additional chemotherapy was 18%, 55% and 79% respectively. Seven additional patients subsequently underwent mastectomy (N = 2), local excision (N = 1) or a radiation boost (N = 4) for a total complete response rate of 90%. Twenty-one patients (31%) failed to achieve a complete response (N = 7) or recurred locally (N = 14). The crude 2-year rate of local recurrence was 50% for tumors > 10 cm (N = 10) and 14% for smaller tumors (N = 57) and was not influenced by protocol. Two-year actuarial freedom from distant failure was 67% at 2 years.

Conclusion: Local control can be achieved for patients with locally advanced breast cancer with a primary tumor < 10 cm using chemotherapy and radiotherapy without routine mastectomy.

07/16 - Br J Cancer (1994), 70, 1203-1210

Treatment of multiple myeloma according to the extension of the disease: a prospective, randomised study comparing a less with a more aggressive cytostatic policy

A. Riccardi¹, G. Ucci¹, R. Luoni¹, S. Brugnatelli¹, O. Mora¹, R. Spanedda², A. De Paoli³, L. Barbarano⁴, M. Di Stasi⁵, F. Alberio⁶, C. Delfini⁷, G. Nicoletti⁸, S. Morandi⁹, E. Rinaldi¹⁰, L. Piccinini¹¹, A. De Pasquale¹² & E. Ascari¹ (for the Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma)

¹Clinica Medica II, Università and Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico S. Matteo, 27100 Pavia; ²Istituto di Ematologia, Università di Ferrara, 44100 Ferrara; ³Divisione di Medicina II, Ospedale di Legnano, 20025 Legnano; ⁴Divisione di Ematologia, Ospedale di Niguarda, 20100 Milan; ⁵Divisione di Medicina I, Ospedale di Piacenza, 29100 Piacenza; ⁶Servizio di Oncologia, Ospedale S. Anna, 22100 Como; ⁷Divisione di Ematologia, Ospedale di Pesaro, 61100 Pesaro; ⁸Semeiotica Medica, Università Cattolica di Roma, 00168 Rome; ⁹Divisione di Medicina II, Ospedale di Cremona, 26100 Cremona; ¹⁰Divisione di Medicina I, Ospedale di Magenta, 20013 Magenta; ¹¹Istituto di Oncologia, Università di Modena, 41100 Modena; ¹²Semeiotica Medica, Università de L'Aquila, 67100 L'Aquila, Italy.

The purpose of the study was to ascertain whether the prognostic significance of staging in multiple myeloma (MM) is influenced by the aggressiveness of effective induction treatment and/or by continuing or discontinuing maintenance chemotherapy. Patients with untreated stage I MM (defined according to Durie and Salmon) were randomised between being followed without cytostatics until the disease progressed and receiving six courses of melphalan and prednisone (MP-P) just after diagnosis; stage II patients were uniformly treated with MPH-P and stage III patients were randomised between MPH-P and four courses of combination chemotherapy with Peptichemio, vincristine and prednisone (PTC-VCR-P). Within each stage, responsive patients were randomised between receiving additional therapy only until maximal tumour reduction was reached (plateau phase) and continuing induction therapy indefinitely until relapse. With resistant, progressive or relapsing disease, patients originally treated with MPH-P for induction received combination chemotherapy and vice versa. The overall first response rate was 43.8% (42.2% in 206 stage I, II and III patients treated with MPH-P and 48.0% in 75 stage III patients treated with combination chemotherapy, P = NS). Combination chemotherapy was more myelotoxic than MPH-P and, in particular, caused more non-haematological side-effects. Both the less and the more aggressive induction policies gave the same disease control. Progression of disease was statistically similar in stage I patients who were initially left untreated and in those who received MPH-P just after diagnosis; median duration of first response was similar in stage III patients receiving MPH-P and in those on combination chemotherapy. In all stages, discontinuing or continuing maintenance did not alter the median duration of first response. The overall second response rate was 28.5% (34.0% to MPH-P and 25.3% to combination chemotherapy, P = NS). Median survival was greater than 78 months in stage I, was 46.3 months in stage II and was 24.3 months in stage III patients, still independent of both induction and post-induction policies. In MM, the significance of staging for survival is independent of both the aggressiveness of induction policy and of continuing or discontinuing maintenance chemotherapy after the maximal tumour reduction has been achieved. Both MPH-P and the association of PTC, VCR and P are effective in inducing first response and also second response in patients failing on the alternative regimen, but PTC-VCR-P causes more side-effects. Thus, the overwhelming majority of patients with MM can safely be given MPH-P as first therapy, and this treatment may be delayed in early disease.

07/17 - Acta Oncologica Vol. 33, nº 8, pp. 913-920, 1994.

Factors Influencing Survival of Patients After Radical Surgery for Gastric Cancer A regional study of 406 patients over a 10-year period

Andrus Arak and Karl Kull

The present retrospective report presents a review of prognostic factors influencing the survival of 406 gastric cancer patients radically operated on in the Tartu Oncology Hospital, Estonia in 1978-1987. All patients underwent total (n = 170) or subtotal (n = 236) gastrectomies with extensive lymphadenectomy (260 R2- and 146 R3-resections) according to the General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology established by the Japanese Research Society for Gastric Cancer, introduced in our hospital at the end of the 1970s and now used as the unavoidable procedure for curative gastric cancer surgery. The 30-day postoperative mortality was 5.9% and the overall 5-year survival 46.1%. The male:female ratio was 0.95 and the mean age 62.4 years. Only 7.6% of all our patients operated on had early gastric cancer with a 5-year survival of 80.7% whereas 76.8% had T3-T4 tumours with a 5-year survival of 41.0%. Lymph node involvement was found in 44.6% of the patients. Independent favourable prognostic factors were (the 5-year survivals are presented within parentheses): limited (N0-N1) lymph node involvement (56.4 vs. 22.6%), pT 1-2 stage (62.8 vs. 41.0%), papillary, tubular or poorly differentiated histological pattern (51.9 vs. 33.1%), subtotal gastrectomy (55.9 vs. 32.4%) and age below 70 years (51.9 vs. 35.2%). Sex of patients, Borrmann type, size and site of tumour were not statistically associated with prognosis at multivariate analysis. Our results also suggested that besides predetermined prognostic factors, the surgical policy had a great impact on the prognosis of gastric cancer patients. We conclude that gastrectomy with combined resections of neighbouring organs directly invaded and with extensive lymphadenectomy at least up to the second node group might be the procedure of choice for advanced gastric cancer.

07/18 - Cancer Surveys Volume 21: Palliative Medicine: Problem Areas in Pain and Sypmtom Management

Emesis and Anti-emesis

Robert J Naylor, John A Rudd

Postgraduate Studies in Pharmacology, School of Pharmacy, Bradford, West Yorkshire

Introduction

Chemotherapy induced emesis in cancer patients

Treatment of chemotherapy induced emesis

Introduction of the 5-HT₃ receptor antagonists

Efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists in preventing chemotherapy induce emesis

Organization of the emetic reflex

The "vomiting centre"

Role of the AP in emesis control

Role of visceral nerves in the mediation of the emetic reflex

Possible sites of anti-emetic action of the 5-HT₃ receptor antagonists with respect to the emetic reflex

Central role of the 5-HT₃ receptor in emetic mechanisms

Possible peripheral role of the 5-HT₃ receptor in preventing chemotherapy induced emesis

Role of endogenous 5-HT in the emetic response to chemotherapy

Use of 5-HT₃ receptor antagonists to prevent radiation induced emesis

Profile of anti-emetic action of the 5-HT₃ receptor antagonists

Summary

07/19 - Advances in Oncology Vol 10, n° 4, Sept, 1994, page 26-29.

Chemotherapy for Malignant Melanoma

Ruth Oratz, MD, and Ronald H. Blum, MD

With the exception of lung cancer in women, malignant melanoma has the highest rate of increase of any cancer in the United States. By the year 2000, malignant melanoma will develop in approximately 1 in 90 Americans at some point during their lives if the current trend continues. Complete surgical resection of early-stage melanoma is still the only curative therapy (see the article by Drs. Berger and Ross in this issue). If melanoma metastasizes beyond the primary and regional draining lymph nodes, treatment is less effective, prognosis is guarded, and average survival is measured in months.

Lung, liver, bowel, brain, heart, adrenal glands, kidneys, and bone are common sites of metastatic malignant melanoma. Metastatic involvement of multiple organ sites usually results in death. The options for treating systemic melanoma – chemotherapy, irradiation, immunotherapy, and surgery – are limited in efficacy.

Chemotherapy is still the mainstay of systemic treatment for metastatic malignant melanoma. It is at best palliative and may be toxic, but no other treatment has yet been proved to produce longer disease-free or overall survival rates.

Single-agent activity against metastatic melanoma has been demonstrated with dacarbazine (DTIC), the nitrosoureas, platinum compounds, and tubular toxins (Table 1). In general, response rates range between 10% and 25%; complete responses are rare. Responses are seen more often among patients with metastases to skin, subcutaneous tissue, lymph nodes, and lung than among those with metastases to bone, liver, or other viscera.



ECCO 8 THE EUROPEAN CANCER CONFERENCE

Paris, 29 Oct - 2 Nov 1995

Organised by



**FEDERATION OF
EUROPEAN
CANCER
SOCIETIES**



Paris has pleasure in hosting the European Cancer Conference (ECCO) organised by the Federation of European Cancer Societies (FECS). The ECCO conference has established itself as Europe's premier multidisciplinary event in oncology. ECCO 8 will be organised at the Palais des Congrès de Paris from Sunday 29 October to Thursday 2 November 1995. Continuing the tradition begun in 1981, the conference will provide a forum where basic research scientists, clinicians from different fields of oncology and nurses specialising in the treatment and care of cancer patients will meet for a week of exchange of information and experience. Current and new developments will be presented by speakers in the field and discussed in plenary lectures, teaching lectures, symposia, round-table discussions, workshops, meet-the-specialist lectures, proffered papers sessions and poster presentations. The multidisciplinary scope of the conference is guaranteed by the input of the different participating societies represented in the scientific committee. In compiling the programme, every effort has been made to include subjects which have a direct relation to other specialities in order to stimulate this vital exchange of information.

The conference is organised from the permanent conference secretariat in Brussels on behalf of the European Association for Cancer Research (EACR), European Oncology Nursing Society (EONS), European Society of Medical Oncology (ESMO), European Society of Surgical Oncology (ESSO), European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and International Society of Paediatric Oncology (SIOP Europe).

The ECCO 7 conference organised in Jerusalem in November 1993 was attended by over 4,500 participants. ECCO 8 in Paris is expected to match, if not surpass, the success of earlier ECCO meetings.

General information

Location

Palais des Congrès, Paris

Dates

Sunday 29 October – Thursday 2 November 1995

Official language

English

Commercial activities

Technical exhibition
Satellite symposia
Hospitality suites

Accompanying persons' programme

A diverse programme of social events to coincide with the scientific sessions will be offered to all registered accompanying persons.

Call for abstracts

Abstract submission date: 15 March 1995. (Abstracts are to be submitted on the official Abstract Reproduction Form published in the Advance Programme/Call for Abstracts brochure.)

Travel

Air France has been designated as official carrier. Please contact the airline office or appointed travel agents in your own country for information on fare structure.

Accommodation

France Havas Voyages, through its appointed travel agents and representatives abroad, is offering package services including transportation, hotel accommodation and tours.

Secretariat

Please address all correspondence to:
ECCO 8

8th European Conference on Clinical Oncology, Cancer Research and Cancer Nursing
c/o ECCO 8 Secretariat
Avenue E. Mounier 83
B-1200 Brussels
telephone + 32 2 775.02.02
telefax + 32 2 775.02.00

AIR FRANCE 

For further information, registration, accommodation and abstract submission forms, please complete and return this reply slip by fax No +32(2)7750200 or by post

Name:

Address:

Telephone:

Telefax:

ECCO 8 Secretariat
c/o FECS
Avenue E Mounier
B-1200 Brussels



4th International Workshop on Electronic Portal Imaging

June 10-12, 1996
Free University, Amsterdam, The Netherlands

Congress/Conference address: Bureau PAOG Amsterdam –
Tafelbergweg 25 – 1105 BC Amsterdam – The Netherlands

Contact: Mr. Clemens Walta/Ms. Mariska Timmers

Phone: +20 – 566 4801

Fax: +20 – 696 3228

Main topics: * Portal Imaging Technology * The role of portal imaging in
the radiotherapy process * Correction strategies * Advanced image
processing * Interactive and automatic image analysis * Cost and benefit *
Exit dosimetry and quality assurance using portal imaging * Patient and
organ motion during (conformal) therapy

Target disciplines: clinicians, radiation technologists and physicists
involved in, starting with, or interested in electronic portal imaging and its
clinical applications

Language: english

Number of participants expected: 200 – 300

Registration fee: will be announced in the second announcement

Deadline abstracts/papers: will be announced in the second
announcement

Frequency of event: Annual

Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

X Congresso Brasileiro

II Latino-Americano

São Paulo 20 a 24 de Setembro de 1995

COLEGA,

A Comissão Executiva do X Congresso Brasileiro e II Latino-Americano de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia tem a satisfação de se dirigir novamente a você e, desta vez, para esclarecê-lo sobre os preparativos para o nosso grande evento em setembro. A programação científica do congresso e dos cursos já está definida e, como você pode ver, os temas a serem discutidos serão de cunho prático e, na medida do possível, objetivarão esclarecer as dúvidas que ocorrem no dia-a-dia de nosso desempenho profissional.

Assim, as patologias da vulva, da vagina e do colo uterino serão consideradas sob a forma de conferências, simpósios comentados e simpósios com discussão plenária, para que todos possamos tomar conhecimento das mais diversas opiniões, tanto dos professores quanto dos congressistas. Enfoque especial será dispensado aos avanços, sobretudo das metodologias diagnósticas e terapêuticas. Teremos oportunidade de estar em contato com mais de vinte experientes professores estrangeiros, além de quase uma centena de renomados colegas brasileiros que praticam e desenvolvem pesquisas na área da patologia do trato genital inferior e colposcopia.

Não se esqueça que os cursos intracongresso terão número limitado de vagas. Já contamos com aproximadamente 400 inscritos para o congresso e alguns cursos têm apresentado procura surpreendente em convênio com a BELMAR-ABADIA, agência oficial de turismo do evento. Estaremos fazendo promoções para todos os que participarem dos pacotes oferecidos, diga-se de passagem, a preços bem competitivos. Entre os que adquirirem o pacote que inclui a parte aérea e terrestre, estaremos sorteando, por ocasião do congresso, uma passagem de ida e volta para Nova York, com estadia de uma semana em hotel categoria turística. Os que adquirirem somente a passagem aérea ou a estadia participarão do sorteio de outros prêmios menores.

Lembre-se que, paralelamente à ciência, estaremos providenciando também bons momentos de lazer; São Paulo nessa época do ano costuma apresentar clima bastante agradável, sem muita chuva e sem muito calor. Venha curtir.

Até breve,

PRESIDENTE DE HONRA: PROF. DR. CARLOS ALBERTO SALVATORE
PRESIDENTE DO CONGRESSO BRASILEIRO: PROF. DR. JOSÉ FOCCHI
PRESIDENTE DO CONGRESSO LATINO-AMERICANO: PROF. DR. WALDEMAR RIVOIRE
PRESIDENTE DA COMISSÃO CIENTÍFICA: PROF. DRA. JULISA CHAMORRO LASCASAS RIBALTA
PRESIDENTE DA COMISSÃO DE FINANÇAS: DR. GERSON BOTACINI DAS DÔRES
PRESIDENTE DO CONCURSO DE QUALIFICAÇÃO: DRA. ELSA AIDA GAY PEREIRA
PRESIDENTE DA COMISSÃO DE DIVULGAÇÃO: DRA. NEILA MARIA GÓIS
PRESIDENTE DA COMISSÃO SOCIAL: DRA. DOMICIANA MOREIRA DE MELO GUERRA

COMISSÃO EXECUTIVA

CARMEM REGINA N. DE CARVALHO
DOMICIANA M.M. GUERRA
ELSA AIDA G. PEREIRA
GERSON BOTACINI DAS DÔRES
JOSÉ FOCCHI
JULISA CHAMORRO L. RIBALTA
NEILA MARIA GÓIS
YOSHICO AIHARA YONEDA

Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
X Congresso Brasileiro
II Latino-Americano

São Paulo 20 a 24 de Setembro de 1995

FICHA DE INSCRIÇÃO

NOME:			
NOME P/CRACHÁ (17 LETRAS):			
INSTITUIÇÃO:			
RECIBO EM NOME DE:			
ENDEREÇO:			
CIDADE:		ESTADO:	PAÍS:
CEP:	TEL.COM: ()	FAX: ()	
TOTAL EM US\$	CÂMBIO	DATA / /95	
TOTAL EM R\$	CHEQUE Nº	AG.	
BANCO:	<input type="checkbox"/> SÓCIO	<input type="checkbox"/> NÃO SÓCIO	<input type="checkbox"/> RESIDENTE

ASSINALE COM UM "X" SUAS OPÇÕES

- () CONGRESSO
 () **CURSO A:** PATOLOGIA DO TGI. PRÉ-CONGRESSO
 () **CURSO B:** VÍDEO-COLPOSCOPIA
 () **CURSO C:** DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS
 () **CURSO D:** TERAPÊUTICA HORMONAL E O TGI
 () **CURSO E:** TUTORIAL TEÓRICO-PRÁTICO DE CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA
 () **CONCURSO**

VALORES: US\$ (TURISMO-VENDA)	ATÉ 31/07/95			APÓS 31/07/95		
	SÓCIO	NÃO SÓCIO	RESID	SÓCIO	NÃO SÓCIO	RESID
ESPECIFICAÇÃO						
CONGRESSO	210	240	130	260	295	162
CURSO (A, B, C, D)	75	90	75	93	112	93
CURSO E	130	160	130	162	200	162
CONCURSO	80	-	80	-	-	-

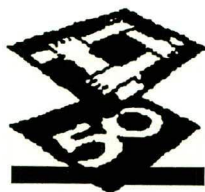
SÓCIOS E RESIDENTES – ANEXAR COMPROVANTE

PARA A PARTICIPAÇÃO NOS CURSOS OU NO CONCURSO É OBRIGATÓRIA A INSCRIÇÃO NO CONGRESSO

OS CURSOS (B), (C), (D), (E) SÃO SIMULTÂNEOS – OPTE POR APENAS UM DELES

O CONCURSO É EXCLUSIVO AOS SÓCIOS INSCRITOS NA SBPTGIC ATÉ 21-03-95

PARA FAZER A INSCRIÇÃO, FAVOR ENVIAR CHEQUE CRUZADO **NOMINAL À SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA**, JUNTAMENTE COM A FICHA DE INSCRIÇÃO PREENCHIDA EM LETRA DE FORMA, PARA A **CONNECT** – RUA PEIXOTO GOMIDE, 1596 – CJ 4 CEP: 01409-002 – SÃO PAULO – SP – BRASIL



SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER

HOSPITAL DE CÂNCER DE PERNAMBUCO
Recife, 05 de junho de 1995

À

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
Prezados Senhores,

A Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer vem informar a V.Sa. a realização do Simpósio do Cinquentenário da Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer, no período de 05 a 09 de novembro do corrente ano, no Centro de Convenções de Pernambuco.

Este evento tem por objetivo principal a comemoração dos 50 anos da S.P.C.C., entidade de cunho filantrópico, que durante meio século vem prestando relevantes serviços de combate ao câncer, bem como reunir os maiores expoentes em cancerologia de âmbito nacional e internacional, em um Simpósio onde serão apresentadas as novas conquistas científicas no combate ao câncer, com um temário abrangente e participativo, dirigido não somente ao cancerologista, mas também a outros profissionais ligados a este segmento da medicina como: fonoaudiólogos, fisioterapeutas, enfermeiras e psicólogos, com estimativa de 800(oitocentos) participantes.

Paralelo ao Simpósio, acontecerá uma exposição, com cerca de 30 estandes onde empresas de equipamentos hospitalares, cirúrgicos e laboratórios mostrarão seus lançamentos nesta área.

Acoplados ao referido Simpósio, realizar-se-ão os seguintes eventos:

- II Simpósio Internacional de Cancerologia do Hospital de Câncer de Pernambuco
- I Simpósio de Enfermagem Oncológica do Hospital de Câncer de Pernambuco
- I Simpósio de Reabilitação do Paciente Oncológico do Hospital de Câncer de Pernambuco
- VII Encontro Brasileiro de Hospitais de Oncologia
- Curso de Urologia Oncológica – Professor Edson Pontes (Harper Hospital – The Detroit – Medical Center)
- Curso de Oncologia Clínica
- Concurso do Título de Especialista da Sociedade Pernambucana de Cancerologia
- Curso de Infecção Hospitalar (em hospitais de câncer)

Diante do acima exposto, solicitamos todo empenho de V.Sas. para que o referido evento seja amplamente divulgado nessa Revista. Esperando contar com a colaboração de V.Sas., nos colocamos à disposição para as informações que forem necessárias.

Cordialmente,

PAULA MEIRA

Secretária Geral do Simpósio

Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer

Hospital de Câncer de Pernambuco

Av. Cruz Cabugá, 1597 – Sto. Amaro – Recife – PE – CEP 50040-000
(081) 423-2088 fax 423-6147

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

Instituição Financiadora:

Brazilian Children's Committee
New York – EUA

Local de Realização do Treinamento:

Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

Público Alvo:

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

Objetivos:

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

Requisitos:

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

Duração:

03 (três) meses

Bolsa:

Brazilian Children's Fund
US\$ 10,000

Informações:

Os interessados deverão entrar em contato com:

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

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 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) 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 uni-termos.

Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais deverá ser dividido nos principais subtítulos: Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão. As subdivisões dessas seções deverão estar bem claras, preferencialmente pelo uso de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex.: 1., 1.1., 1.2.1. etc.). Outras

modalidades de artigos deverão manter sua seqüência per- tinentemente, 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, radio- grafias, desenhos, esquemas, croquis, resultados de ele- troencefalogramas 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 shöller, vegetal ou outro de uso técnico, traçados a nanquim preto; palavras, símbolos, algarismos etc., que componham as ilus- trações, devem ser aplicados sobre papel vegetal, que re- cubra, 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, ul- tra-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. Umero de quatro dias) (PAS, 400 X).

Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na or- dem 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 responsabili- dade dos autores.

A RBC segue as orientações para elaboração de refe- rências bibliográficas do Committee of Journal Editors e pu- blicadas 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 abdo- minal 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. 5th 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.



ZAVEDOS® Oral

IDARUBICINA CÁPSULAS



A primeira antraciclina ativa por via oral

Características e Benefícios do Zavedos Oral no câncer avançado de mama

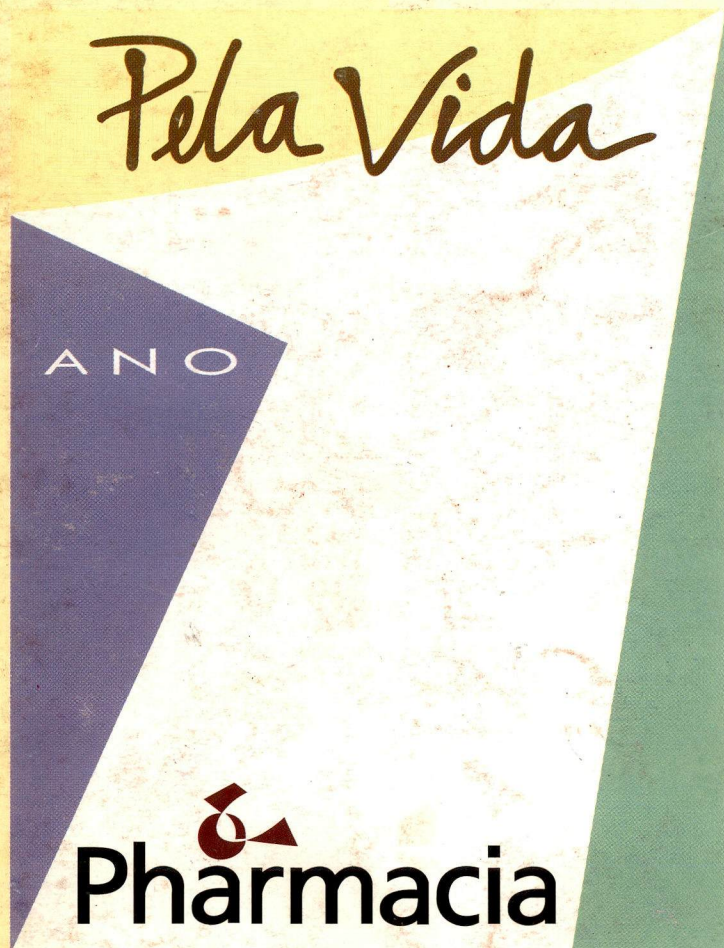
- O uso das antraciclinas como tratamento para o câncer de mama é bem documentado.
- Zavedos é a única antraciclina disponível em formulação Oral, o que significa que é de fácil administração e elimina o risco de extravasamento.
- Como agente único, Zavedos Oral tem demonstrado possuir um índice de resposta-paciente equivalente (20-30%) a outros regimes de agente único para tratamento do câncer avançado de mama.
- Modelos experimentais demonstraram que Zavedos Oral é menos cardiotoxíco do que outras antraciclinas.

Características e Benefícios do Zavedos Oral na leucemia mielóide aguda

- Tanto o composto de origem, Idarubicina, quanto seu metabólito primário, o idarubicinol, são agentes antineoplásicos extremamente ativos.
- Em combinação com a citarabina (ARA-C), 6-Thioguanine e Etoposide, o Zavedos Oral tem demonstrado possuir boa atividade antileucêmica.
- De fácil administração, elimina o risco de extravasamento.
- Possui um perfil de segurança bastante favorável em relação a toxicidade não hematológica, tal como alopecia.
- Modelos experimentais demonstraram que Zavedos Oral é menos cardiotoxíco do que outras antraciclinas.

Referências

1. Supino, R. et al. (1977), Relationship between effects on nucleic acid synthesis in cell cultures and cytotoxicity of 4- demethoxy derivatives of daunorubicin and adriamycin. *Cancer res*, 37, 4523-4528; 2. Smith, D.B. et al. (1987a), Clinical pharmacology of oral and intravenous 4- demethoxydaunorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol*, 19(2), 138-142; 3. Capranico, G. et al. (1990), Sequence-selective topoisomerase II inhibition by anthracycline derivatives in SV40 DNA: relationship with DNA binding affinity and cytotoxicity. *Biochemistry*, 29, 562-569; 4. Broggin, M. et al. (1984), Activity and distribution of IV and oral 4- demethoxydaunorubicin in murine experimental tumours. *Cancer Treat rep*, 68(5), 739-747; 5. Dodion, P. et al. (1987), Effect of daunorubicin, carminomycin, idarubicin and 4-demethoxydaunorubicinol against normal myeloid stem cells and human malignant cells in vitro. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 23, 1909-14; 6. Pronzato, P. et al. (1991), Oral chemotherapy with idarubicin plus cyclophosphamide in advanced breast cancer. *Chemotherapy*, 37(6), 449-453; 7. Bastholt, L. et al. (1987), Phase II study of idarubicin given orally in the treatment of anthracycline-naive advanced breast cancer patients. *Cancer Treat Rep*, 71 (5), 451-454; 8. Chevallier, B. et al. (1990), Phase II study of oral idarubicin in elderly patients with advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 13 (5), 436-439; 9. Lopez, M. et al. (1991), Combination chemotherapy with oral idarubicin and cyclophosphamide for metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 117, 61-64; 10. Kolaric, K. et al. (1991), Combination of idarubicin and cyclophosphamide administered orally in untreated postmenopausal breast cancer patients. *Oncology*, 48, 93-96; 11. Lowenthal R.M. et al. "Oral idarubicin as single agent treatment of acute non-lymphocytic leukemia in poor-risk patients" *Cancer Treat. Rep.*, 1987, 71(12); 1279-1281; 12. Harousseau J.L. et al. "Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients with oral idarubicin as a single agent", *Eur. J. Haemat.* 1989, 42; 182-185; 13. Ruutu T. et al. "Etoposide, 6-thioguanine and idarubicin, an oral combination regimen (ETI) for the induction treatment of acute leukemia". *Hemat. Oncol.*, 1991; 9; 87-92.



Pharmacia. 1 Ano de Bem com a Vida.

A Pharmacia está completando 1 ano de compromisso com o Brasil.

Esta missão é uma batalha constante "Pela Vida". Sendo uma das companhias farmacêuticas líderes no mundo, aproveita esta comemoração para confirmar com orgulho a incumbência de ser a inovação em novos e melhores tratamentos terapêuticos.

Com atividade em mais de 100 países a Pharmacia vem demonstrar mais uma vez a sua obstinação na proteção da saúde e da vida.