

Revista Brasileira de Cancerologia

ISSN 0034-7116

VOL. 41

Nº 3 *Ex. 3*

JUL/AGO/SET

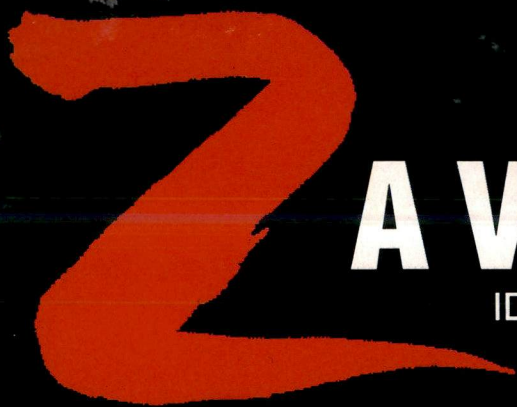
1995



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



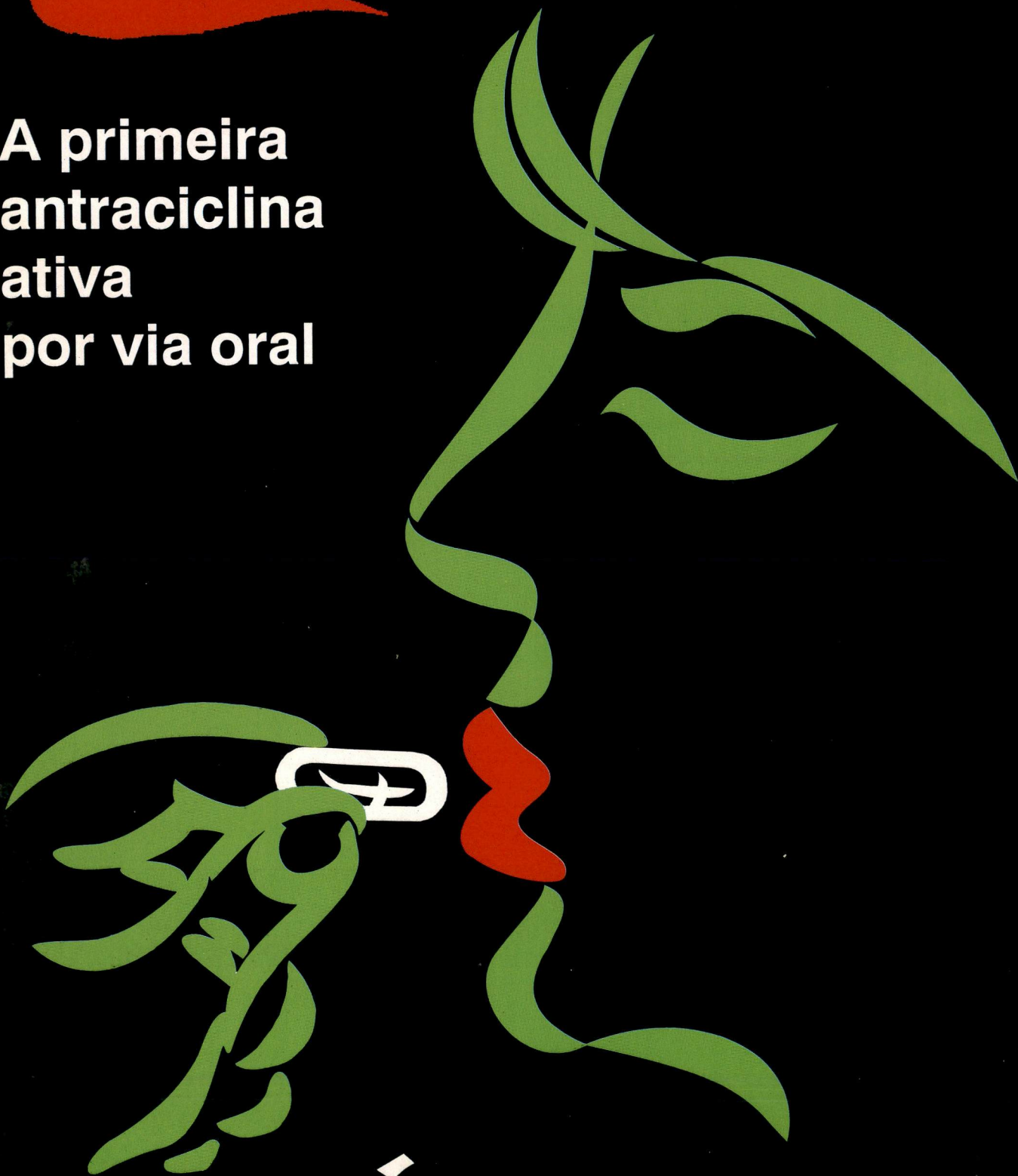
Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer (INCA)
Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)



ZAVEDOS[®] Oral

IDARUBICINA CÁPSULAS

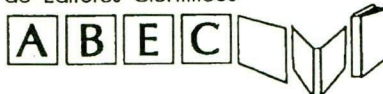
**A primeira
antraciclina
ativa
por via oral**



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 3 Ex. 3 JUL/AGO/SET 1995

Sumário

- 147 EDITORIAL
Prevenção do Câncer
União de todos. Objetivo a ser alcançado.
José Roberto de Menezes Pontes
- 149 Melanoma maligno do pênis: Relato de um caso e revisão da literatura
Ernani Luis Rhoden, Alberto Grossi, Maria Cristina Pazinato, Carlos da Ros, Paulo Roberto Sogari, Antônio Hartmann, Carlos Ari Vargas Souto
- 153 Pleurodese em câncer de pulmão – Melhora na sobrevivência
Sérgio Jamnik, Ilka Lopes Santoro, Hakaru Tadokoro, Cesar Uehara, Octávio Ribeiro Ratto
- 159 Linfangiomatose retroperitoneal
Carlos Hermann Schaal, Renato Prado Costa, José Getúlio Martins Segalla, Emílio Marcelo Pereira, Sueli Aparecida Maeda
- 163 Necrose gordurosa multinodular mamária – Diagnóstico diferencial com o carcinoma da mama através da citologia por punção aspirativa
Lucio Luzzatto, Newton Brücker, Luiz Osório Aguiar, Marta Recktenvald, Hugo Müller
- 167 Efeito de promotores tumorais em pele de gerbil, *Meriones unguiculatus*
Maria Angélica Guzmán-Silva
- 185 Endoprótese parcial de cotovelo: relato de caso
Luciano Luiz da Silva Jr., Walter Meohas, José Fº Neto Resende, Nelson J. Fiod, Vlândia de Jesus Dias
- 189 Estudo complementar sobre o ensino da Cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem
Maria Gaby Rivero de Gutiérrez, Isabel Umbelina Ribeiro Cezareti, Rosa Aparecida Pimenta de Castro, Terezinha Aguiar Viana

199 Atualização Científica

208 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)
Luís 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 impressa
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 aceito para publicação. Os direitos de cópia (copyright) incluem os direitos exclusivos, para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer outra forma, sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (copyright).

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia
©1987 Instituto Nacional de Câncer

EDITORIAL

Prevenção do Câncer União de todos. Objetivo a ser alcançado.

A Medicina moderna e demais áreas da saúde deveriam ter atualmente como objetivo maior a promoção da saúde e a prevenção das doenças. A prevenção parte do princípio de que é educando e informando os cidadãos incluídos nos vários segmentos sociais que se consegue diminuir o quadro de morbi-mortalidade por muitas doenças. É válido afirmar, no que concerne à Oncologia, objeto de nosso trabalho, que todo câncer tem cura, desde que diagnosticado em sua fase inicial.

Sabemos que é difícil, quase impossível, que se efetuem programas de prevenção e diagnóstico precoce de determinados tipos de câncer. O surpreendente é vermos que ainda hoje, no limiar do século XXI, tenhamos altos índices de incidência de neoplasias facilmente detectáveis em sua fase inicial. O que falta então? Programas, projetos? Entendemos que só isso não acarreta os resultados desejados. Basta voltarmos no tempo e verificarmos que, em 1938, o saudoso Prof. Mário Kröeff já advogava a necessidade da prevenção do câncer.

É preciso que deixemos de lado as ações isoladas que, a despeito da boa intenção nelas contida, são de pouca ou quase nenhuma abrangência. O que necessitamos, para que se possa reverter o quadro atual da morbi-mortalidade por câncer no Brasil, é que conjuguemos nossos esforços, no sentido de levar a educação e a informação como formas melhores de prevenção a um número cada vez maior de cidadãos. Temos de procurar sensibilizar os profissionais da saúde no sentido de se engajarem nos projetos e programas voltados para a prevenção do câncer.

Necessário se faz que cada vez mais um maior número de profissionais, representantes de entidades públicas e privadas, e a população em geral nos demos as mãos e trabalhemos unidos. Este é o trabalho e a meta a ser alcançada pela Coordenação de Programas de Controle do Câncer – Pro-Onco, do Instituto Nacional de Câncer. Esta é a tarefa de todos nós.

José Roberto de Menezes Pontes
Odontólogo
Divisão de Educação
INCA / PRO-ONCO



17th International Cancer Congress
17º Congresso Mundial de Câncer

23 a 29 de agosto de 1998
Rio de Janeiro

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

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

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

O Comitê Científico se reunirá de 4 a 8 de dezembro deste ano, no Copacabana Palace Hotel, no Rio de Janeiro e contará com a presença de grandes expoentes da Oncologia mundial: Aoki K. (Japão), Askaris A. (Paquistão), Averette H. (EUA), Bادهينو F. (Itália), Beaty D. (Canadá), Bedwanir N. (Egito), Ortega A.B. (México), Bloch B. (África do Sul), Bren G. (Austrália), Burger M. (Suíça), Caceres E. (Peru), Canellos G.P. (EUA), Cleton F.J. (Holanda), Funes Cortes H. (Espanha), Ludwig H. (Áustria), Magrath I.T. (EUA), McVie J.G. (Reino Unido), Miller A.B. (Canadá), Melteman F. (Suécia), Moore P. (EUA), Murphy G.P. (EUA), Nalpalkov N.P. (Suíça), Nevelle A.M. (Reino Unido), Odarchenko N. (Suíça), Ospina J.E. (Colômbia), Perez C. (EUA), Chmdavijak K. (Tailândia), Decosse J.J. (EUA), Delides G.S. (Grécia), Denis L.J. (Bélgica), Desai P.B. (Índia), Eckardt S. (Hungria), Einhotn J. (Suécia), Estevez R.A. (Argentina), Flamant R. (França), Gray N. (Austrália), Greene P. (EUA), Hossfelod D.K. (Alemanha), Hutter R.V.P. (EUA), Kim J. (Coréia do Sul), Kleihues P. (França), Levin B. (EUA), Pontes J.E. (EUA), Robinson E. (Israel), Schmidt G. (Alemanha), Schweitze P.J. (EUA), Sugano H. (Japão), Tangz Y. (China), Welsch F. (EUA), Winchest D.P. (EUA), Hausen H.Z. (Alemanha), Mihich E. (EUA).



SECRETARIA DO CONGRESSO:
CONGRESSO DO BRASIL

Rua do Ouvidor, 60 grupo 414 Centro
Rio de Janeiro 20040-050 RJ Brasil
Tel: (021) 224.6080 Fax: (021) 231.1492

Melanoma maligno do pênis: Relato de um caso e revisão da literatura¹

Ernani Luis Rhoden², Alberto Grossi², Maria Cristina Pazinato³, Carlos da Ros⁴, Paulo Roberto Sogari⁵, Antônio Hartmann⁶, Carlos Ari Vargas Souto⁷

Resumo

Os tumores de pênis são de ocorrência rara, sendo responsáveis por menos de 1% das neoplasias que acometem o homem. Ainda mais infreqüente é a presença de um melanoma maligno peniano primário. Trata-se de uma neoplasia de prognóstico ruim e que deve ser manejada de forma radical. Relatamos um caso de melanoma maligno primário da glândula peniana e fazemos breve revisão da literatura.

Unitermos: melanoma maligno; neoplasia peniana.

Introdução

O melanoma maligno primário do pênis é uma neoplasia extremamente incomum, sendo responsável por menos de 1% dos tumores que acometem este órgão^(1,11).

A agressividade desta neoplasia é uma das suas características biológicas mais importantes, estando associada a um prognóstico reservado, uma vez que a maioria dos casos já apresenta doença avançada no momento do diagnóstico^(5,7,8,9,10).

Relatamos um caso de melanoma maligno primário de pênis e fazemos uma breve revisão da literatura.

Relato do caso

Paciente com 59 anos, branco, percebeu o aparecimento de uma lesão verrucosa escura na glândula há aproximadamente 6 meses. Esta lesão não causava nenhum sintoma. Dois meses antes, notou a presença de nódulos inguiniais bilaterais, também indolores. O paciente foi levado a cirurgia, tendo a biópsia de congelação revelado tratar-se de um melanoma maligno de glândula peniana. Optou-se então pela realização de penectomia parcial. O estudo anatomopatológico, da peça operatória, confirmou tratar-se de melanoma maligno de pênis com invasão dos corpos cavernosos, e limites cirúrgicos livres de neoplasia (Fotos 1 e 2). A radio-

grafia simples de tórax, ultra-sonografia abdominal e urografia excretora apresentavam-se dentro dos padrões de normalidade, assim como as provas de função hepática e renal. Com o uso de antibioticoterapia, houve uma significativa diminuição do volume das adenopatias inguiniais, uma semana após a cirurgia. O paciente teve alta hospitalar e deveria reinternar em sete dias para ser submetido a linfadenectomia inguinal bilateral, porém não mais retornou a este nosocômio.

Comentários

O melanoma primário do trato geniturinário é uma afecção extremamente rara, embora lesões metastáticas sejam um achado relativamente freqüente em necrópsia⁽²⁾.

É atribuído a Murchinson e a Tyrrell as primeiras descrições desta patologia no pênis e uretra, respectivamente⁽⁴⁾. Desde então, aproximadamente 100 casos desta neoplasia peniana têm sido relatados na literatura^(4,9,10).

Os melanomas se caracterizam pela degeneração neoplásica dos melanócitos, que são células especializadas, localizadas na camada basal da epiderme, responsáveis pela produção de melanina. Esta melanina é um pigmento, marrom-escuro, que retarda a penetração da luz ultravioleta, tendo assim um papel protetor contra o desenvolvimento

¹Trabalho realizado na Disciplina de Urologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Serviço de Urologia do Hospital da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

²Residentes do Serviço de Urologia da FFFCMPA e ISCMPA.

³Acadêmica de Medicina da FFFCMPA.

⁴Assistente Voluntário do Serviço de Urologia da ISCMPA. Mestrando em Farmacologia da FFFCMPA e ISCMPA.

⁵Assistente do Serviço de Urologia da ISCMPA. Mestrando em Cirurgia da FFFCMPA e ISCMPA.

⁶Professor Adjunto de Anatomia Patológica da FFFCMPA.

⁷Professor Titular de Urologia da FFFCMPA e Chefe do Serviço de Urologia da ISCMPA.

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

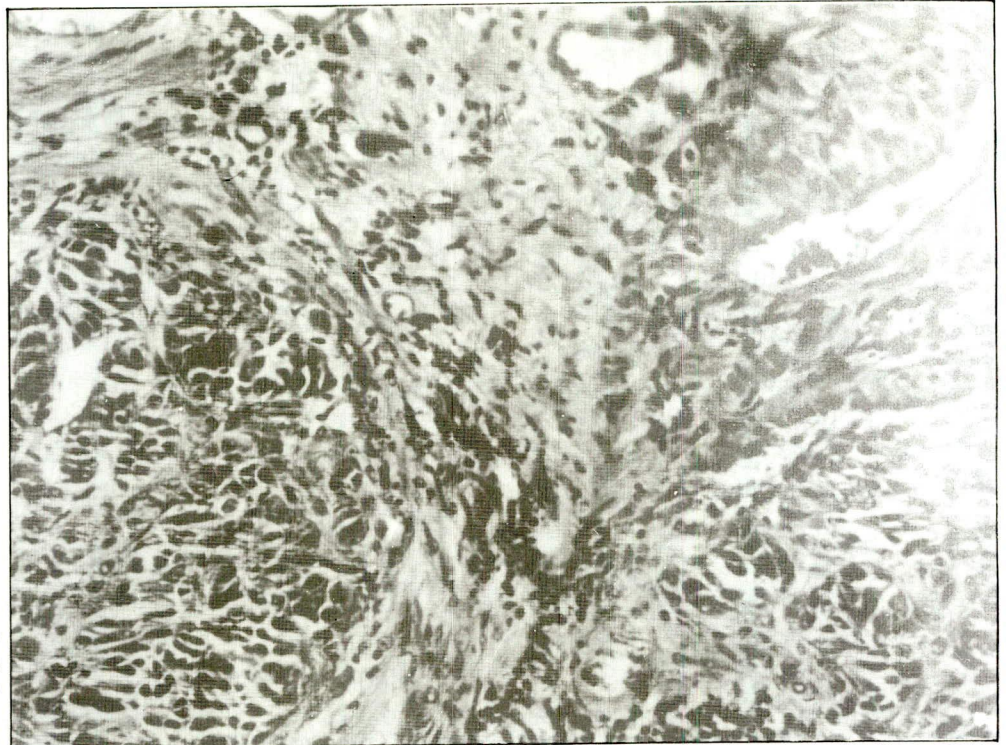


Foto 1 – Aspecto histológico do tumor revelando infiltração de corpos cavernosos pelas células do melanoma maligno de pênis. (H-E, 200 x)

de neoplasias cutâneas⁽⁶⁾. A exposição à luz ultravioleta estimula os melanócitos a produzirem este pigmento, mas também leva a um efeito carcinogênico cumulativo. Tem sido atribuído à luz ultravioleta o principal fator etiopatogênico no desenvolvimento dos melanomas⁽⁶⁾. Outros fatores, como o trauma, queimaduras, umidade, irritação crônica, ingestão de hormônios, vitaminas e gorduras poliinsaturadas, bem como a exposição à luz fluorescente e radiações, também têm sido citados como possíveis fatores no desenvolvimento destes tumores⁽⁶⁾.

Entre 65 e 80% dos melanomas têm origem em um nevo preexistente, enquanto que 20% dos casos desenvolvem-se independentemente de quaisquer lesões cutâneas precursoras^(2,5). Os melanomas que se originam a partir de nevos podem representar, na realidade, uma neoplasia em estado latente, de modo que a remoção dos mesmos, nos órgãos genitais, estaria sempre indicada⁽²⁾.

A maioria dos casos ocorre em homens de cor branca, numa proporção de 6:1, em relação aos de cor preta⁽²⁾. Assim, parece que a incidência do melanoma varia em direta proporção com a população de melanócitos, exposição a radiação ultravioleta e número de nevos preexistentes, mas em uma proporção inversa ao conteúdo de melanina na epiderme⁽⁶⁾.

Esta neoplasia acomete mais indivíduos na faixa etária acima da quinta década de vida^(1,4,5,7). As características de idade e cor, do caso apresentado

pelos autores, estão de acordo com os dados observados mais freqüentemente na literatura.

O local mais comumente atingido pelo melanoma primário, no trato geniturinário, é a glândula peniana, como no caso ora relatado, envolvida em aproximadamente 67% dos casos, seguida pelo prepúcio (13%), meato uretral (10%), haste peniana (7%) e sulco balanoprepucial (3%)^(4,7,9). A maioria das lesões são planas, menores de 1 cm, e caracterizam-se pela cor marrom-escura. Também podem aparecer na forma de nódulos avermelhados, freqüentemente ulcerados e sangrantes^(1,4,5,7,8). No doente que os autores descrevem, a lesão apresentava como característica macroscópica ser do tipo verrucosa, porém assintomática, e de cor escurecida.

Histologicamente três tipos de melanomas são descritos: tipo disseminação superficial – responsável por 60 a 70% dos casos, possui como característica uma tendência a crescer radialmente antes de apresentar um crescimento em profundidade; tipo lântigo – compreende 10% dos casos e é a forma menos agressiva, somente apresentando evolução invasiva após longo intervalo de tempo; e tipo nodular – responsável por 10% dos casos, representa a forma mais agressiva, com crescimento essencialmente em profundidade, e mínima disseminação radial⁽²⁾.

A maioria dos casos publicados segue o estadiamento proposto por Bracken e Diokno, adaptado de DeCosse e McNeer^(3,5): Estágio I – melanoma

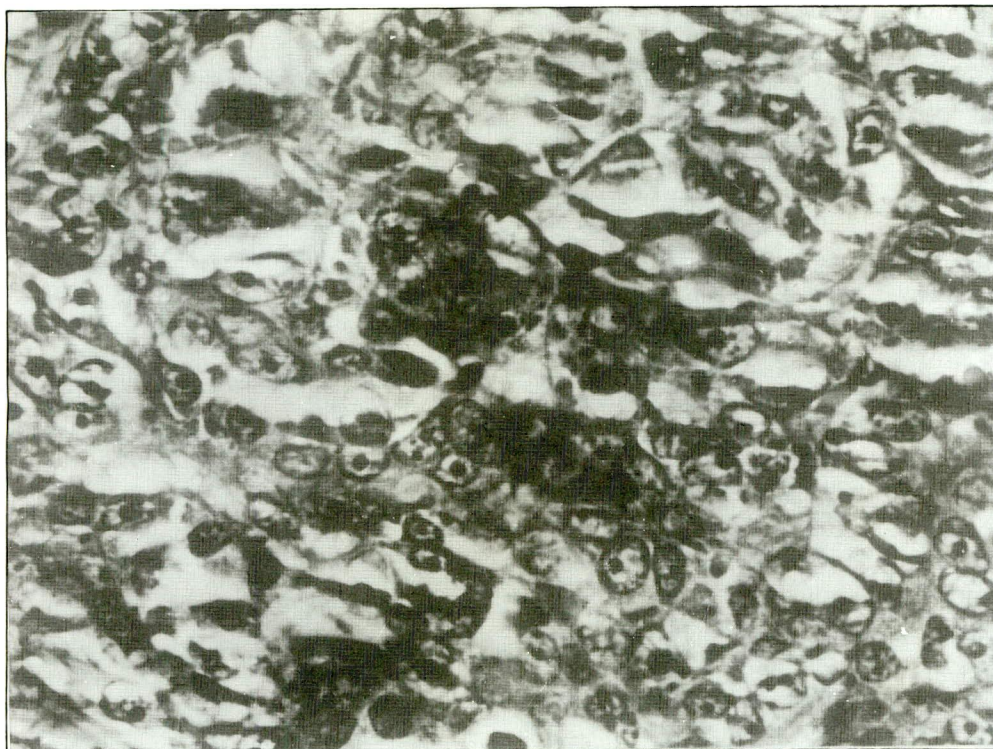


Foto 2 – Detalhe histológico, em maior aumento, mostrando as células do melanoma maligno esboçando ninhos celulares com melanina, nas células com citoplasma escuro e granuloso no centro da fotografia. (H-E, 400 x)

confinado ao pênis; Estágio II – comprometimento de linfonodos inguinais; Estágio III – metástases a distância^(1,3,5).

Conhecimentos modernos a respeito da biologia tumoral sugerem que esta classificação é inadequada, especialmente para aquelas lesões do estágio I⁽³⁾. Acredita-se que a profundidade da invasão, pelos critérios de Breslow⁽³⁾, é de grande significância prognóstica e se relaciona inversamente com a taxa de sobrevivência de 5 anos, e diretamente com o potencial metastático^(1,3,4,10). Assim, uma lesão com profundidade menor que 0,75 mm é de melhor prognóstico, apresentando uma incidência de metástases inferior a 1%. Por outro lado, lesões mais profundas, superiores a 1,5 mm, do tipo nodular e/ou disseminação superficial, apresentam uma maior invasão vascular e linfática e, com isto, um maior potencial de disseminação metastática⁽³⁾.

Doença metastática está presente em 40-60% dos casos no momento do diagnóstico^(8,9,10). Esta disseminação ocorre por via hematogênica, através dos corpos cavernosos para os pulmões, fígado, cérebro e supra-renal, ou por via linfática, para os gânglios linfáticos ilioinguinais^(9,10).

O tratamento do melanoma maligno do pênis, com intuito curativo, é essencialmente cirúrgico^(1,2,4,5,9). Para aquelas lesões localizadas no prepúcio e envoltório cutâneo do pênis, recomenda-se a amputação parcial com linfadenectomia inguinal bilateral^(2,4). Quando a neoplasia situa-se na glândula e uretra distal, está indicada a amputação total

com uretostomia perineal, associada a linfadenectomia inguinal e ilíaca bilateral⁽⁴⁾. Alguns advogam um tratamento mais conservador para lesões no estágio I, baseados nos critérios da invasão em profundidade^(1,3). Assim, para neoplasias com invasão inferior a 1,5 mm, segundo Stilwell e cols.⁽¹⁾, e inferior a 0,75 mm, segundo Myskow e cols.⁽³⁾, a amputação parcial com margens variando de 1 a 5 cm a partir da lesão parece ser suficiente para o tratamento local da neoplasia. Por outro lado, quando a lesão tiver uma invasão em profundidade superior a 1,5 mm, a linfadenectomia inguinal estaria indicada. Esta forma de tratamento permitiria a alguns pacientes terem um falo funcional e os pouparia da morbidade do linfedema, sem prejuízo no tratamento do tumor⁽¹⁾, tendo sido esta a opção terapêutica adotada pelos autores, no caso relatado, embora o paciente não tenha retornado para complementar o tratamento.

Para as neoplasias do estágio II, a penectomia com linfadenectomia inguinal bilateral está indicada⁽⁷⁾. Os linfonodos podem, na realidade, ser inflamatórios, mudando desta maneira o estadiamento. Alguns pacientes podem ter apenas envolvimento linfonodal regional sendo, portanto, um procedimento curativo⁽⁷⁾.

Pacientes com neoplasia no estágio III, a penectomia total ou parcial assim como a linfadenectomia são somente indicadas para efeitos paliativos⁽⁷⁾.

Os melanomas malignos geralmente são considerados radio-resistentes^(2,4). Em relação à quimioterapia, o agente mais utilizado é o DTIC (Carbaxamine dimethyl-triazeno imidazole) com um índice de resposta de aproximadamente 25%^(2,4). Recentes relatos usando a cisplatina, vinblastina e bleomicina têm mostrado alguns resultados alentadores, mas aguardam ainda resultados definitivos⁽²⁾.

O fato de 40% dos pacientes portadores desta neoplasia apresentarem anticorpos circulantes contra o tumor, detectados por técnicas de imunofluorescência, tem dirigido a atenção de pesquisadores para os possíveis benefícios da imunoterapia. A injeção intralesional do bacilo de Calmette-Guerin tem mostrado alguns resultados positivos^(2,7).

A variação individual na sobrevida dos pacientes tem sido observada na literatura^(4,5). Enquanto alguns doentes sobrevivem 10 anos após o diagnóstico e tratamento de neoplasias no estágio I, a maioria demonstra metástases precocemente no curso da doença, e os óbitos ocorrem nos primeiros 3 anos^(4,5,9,10). Assim como no carcinoma epidermóide, os doentes com presença de linfonodos neoplásicos e metástases a distância (estágios II e III) apresentam um prognóstico reservado, com sobrevida de 20 a 25% em 5 anos⁽¹⁾.

A possibilidade de ocorrência de melanoma maligno peniano deve ser considerada em pacientes com lesões suspeitas nesse órgão, pois o diagnóstico precoce e rápida instituição da terapêutica cirúrgica contribuem para melhor sobrevida ou cura do paciente^(4,9).

Summary

Malignant melanoma of penis: case report and literature review

Tumours of the penis are rare, and responsible for less 1% of the male neoplasias. More uncommon

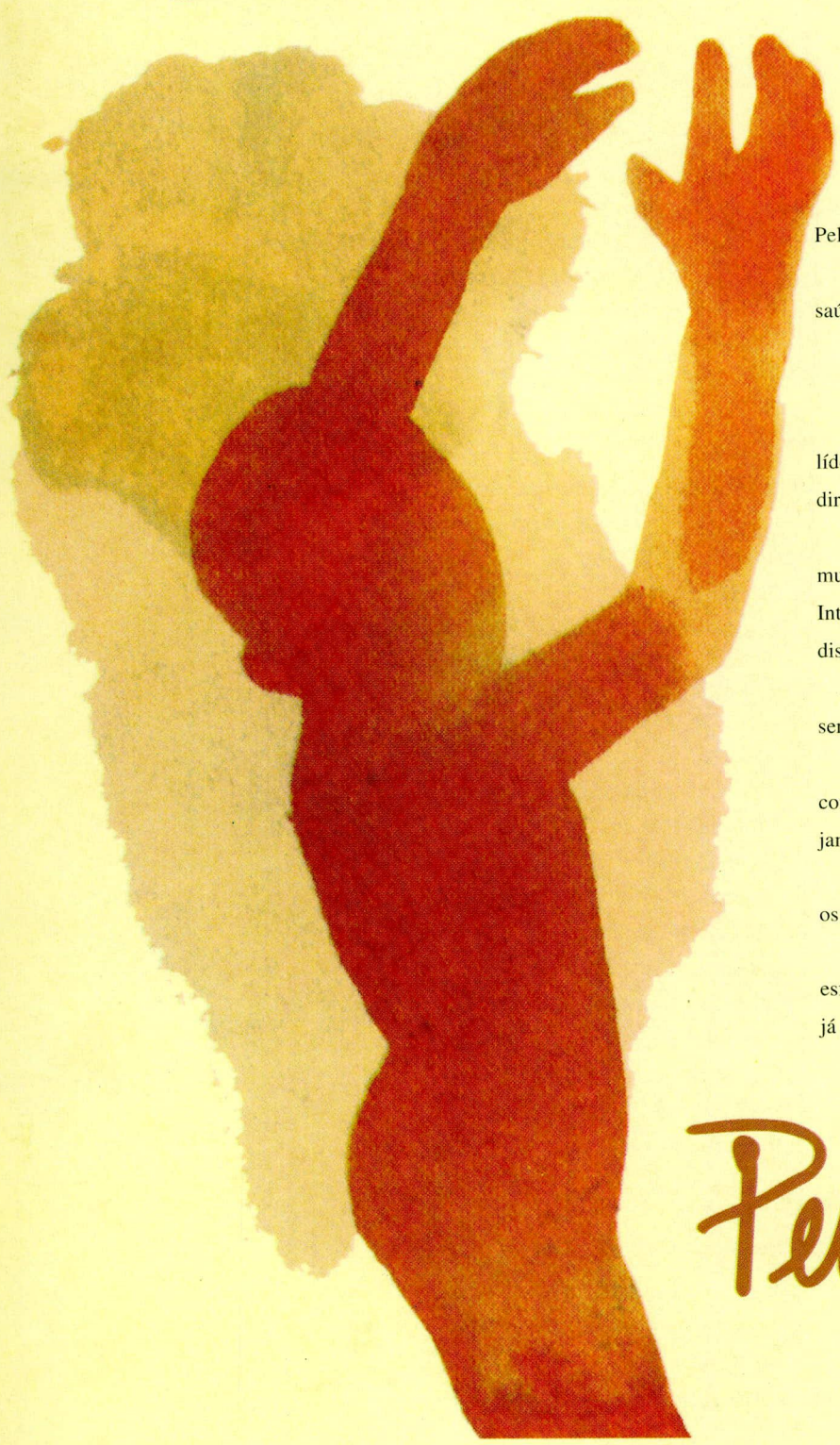
is the penile primary malignant melanoma. The prognosis of this neoplasia is bad and need aggressive management. We report a case of primary malignant melanoma of the glans from the penis and review the literature.

Key words: malignant melanoma; penile neoplasia

Referências Bibliográficas

1. STILLWEL, T.J.; ZINCKE, H.; GAFFEY, T.A.; WOODS, J.E. – Malignant melanoma of the penis. *J Urol*, 140:72-5, 1988.
2. STEIN, B.S.; KENDALL, A.R. – Malignant melanoma of the genitourinary tract. *J Urol*, 132:859-69, 1984.
3. MYSKOW, M.W.; GOING, J.J.; MCLAREN, K.M.; INGLIS, J.A. – Malignant melanoma of penis. *J Urol*, 139:817-8, 1988.
4. OLDBRING, J.; MIKULOWSKI, P. – Malignant melanoma of the penis and male urethra. *Cancer*, 59(3):581-7, 1987.
5. MANIVEL, J.C.; FRALEY, E.E. – Malignant melanoma of the penis and male urethra: 4 case reports and literature review. *J Urol*, 139:813-16, 1988.
6. SANDERS, T.J.; VENABLE, D.D.; SANUSI, I.D. – Primary malignant melanoma of the urethra in a black man: a case report. *J Urol*, 135:1012-14, 1986.
7. BEGUN, F.P.; GROSSMAN, H.B.; DIOKNO, A.C.; SOGANI, P.C. – Malignant melanoma of the penis and male urethra. *J Urol*, 132:123-6, 1984.
8. RASHID, A.M.H.; MENAI WILLIAMS, R.; HORTON, L.W.L. – Malignant melanoma of the penis and male urethra. Is it a difficult tumor to diagnose? *Urology*, 41(5):470-1, 1993.
9. BUNDRICK, W.S.; CULKIN, D.J.; MATA, J.A.; GONZALES, E.; ZITMAN, R.; VENABLE, D.D. – Penile malignant melanoma in association with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*, 146:1364-5, 1991.
10. SCHELLHAMMER, P.F.; JORDAN, G.H.; ROBEY, E.L.; SPAULDING, J.T. – Premalignant lesions and non-squamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum. *Urol Clin N Am*, 19(1):131-42, 1992.
11. BARNHILL, R.L.; ALBERT, L.S.; SHAMA, S.K.; GOLDENHERSH, M.A.; RHODES, A.R.; SOBER, A.J. – Genital lentiginosis: A clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol*, 22(3):453-60, 1990.

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.

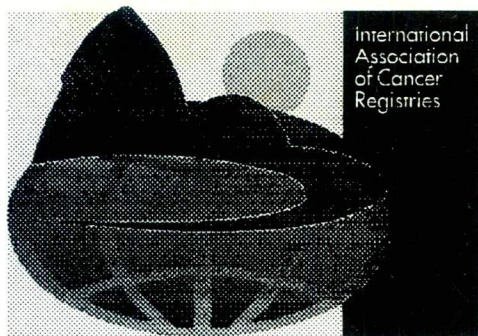
"Pela Vida"!

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.



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 Maítez Filho
Dr. Carlos Marigo
Eduardo B. Franco
Dr. Humberto 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)
Mariângela F. Lavor

Secretariat:

Lucília Reis Pinheiro
Alexandre Ferreira de Sousa

IACR - 1995 Secretariat

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

Program

October 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*

Pleurodese em câncer de pulmão

Melhora na sobrevida

Sérgio Jamnik¹, Ilka Lopes Santoro², Hakaru Tadokoro³, Cesar Uehara⁴, Octávio Ribeiro Ratto⁵

Resumo

Foram comparados dois grupos de pacientes portadores de carcinoma broncogênico com derrame pleural: num grupo com 21 pacientes realizou-se pleurodese com tetraciclina ou mitomicina, no outro grupo com 66 paciente não se realizou a pleurodese. Foram escolhidos, para realizar pleurodese, aqueles que apresentassem reacumulação rápida de líquido pleural e que tivessem a perspectiva de sobrevida de meses. Para que não houvesse uma tendenciosidade de colocar a população com melhor prognóstico num dos grupos, avaliou-se os índices de Karnofsky inicial para os 2 grupos com o teste de Mann-Whitney que os mostrou serem praticamente iguais. Realizou-se a curva de estimativa da probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste do produto do momento de Cox-Mantel para a comparação da sobrevida dos dois grupos. A sobrevida foi maior para os pacientes que realizaram a pleurodese e foi estatisticamente significativa ($p = 0,01602$).

Unitermos: derrame pleural; carcinoma do pulmão; pleurodese; sobrevida.

O câncer de pulmão, em nosso meio, vem aumentando a sua incidência nas últimas décadas, em ambos os sexos, e causando grande mortalidade⁽³⁶⁾. Cerca de 22% dos pacientes, quando diagnosticados, apresentam derrame pleural. Os seus sinais e sintomas mais comuns, a dor torácica, a dispnéia e a tosse⁽¹⁰⁾, estão presentes neste estágio.

A presença de derrame pleural implica uma fase avançada da doença e, independente do encontro ou não de células malignas no líquido pleural, o prognóstico é pior. Estes pacientes, em sua maioria, não são candidatos a cirurgia curativa, sendo por este motivo submetidos a terapia paliativa. Caso ocorra reacúmulo rápido no espaço pleural, o paciente apresentará sintomas, sendo a dispnéia o principal deles. No sentido de se evitar este fato, podemos realizar a pleurodese^(22,27). O principal objetivo deste método é o acolamento das pleuras através de injeção de substâncias esclerosantes na cavidade pleural. Várias substâncias podem ser

utilizadas como esclerosantes: talco, tetraciclina, bleomicina, mitomicina, oncocloramim, entre outras.

Neste trabalho comparamos um grupo de pacientes que foram submetidos a pleurodese e outro que não, avaliando a eficácia das drogas e os prognósticos.

Casuística e método

Foram estudados 87 pacientes portadores de carcinoma broncogênico e derrame pleural. Estes doentes eram procedentes das enfermarias das Disciplinas de Pneumologia e Propedêutica Médica da Escola Paulista de Medicina.

A média de idade era de 64,0 anos, com variação de 31,0 a 88,0 anos. Sessenta e dois (71,3%) pacientes eram homens e 25 (28,7%) eram mulheres.

Em relação a raça, 67 (77,0%) eram brancos, 15 (17,2%) negros e 5 (5,8%) amarelos.

¹Mestre em Pneumologia da Escola Paulista de Medicina.

²Médica Contratada da Disciplina de Pneumologia da EPM.

³Doutor em Pneumologia e Chefe do Grupo de Oncologia da EPM.

⁴Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da EPM.

⁵Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da EPM.

Todos os pacientes apresentaram diagnóstico de câncer de pulmão através de exames anatomicopatológico do material obtido através de biópsias pulmonares ou pleurais.

O diagnóstico do derrame pleural era feito através dos aspectos clínicos e por imagem (radiografia simples, ultra-som e tomografia computadorizada de tórax).

Eram escolhidos para realizar a pleurodese os pacientes que tinham as características descritas em outros trabalhos^(21,22).

Submeteram-se a pleurodese 21 pacientes, sendo utilizada a mitomicina em 8 pacientes e a tetraciclina em 13. A dose utilizada era de 20 a 25mg de mitomicina e 30mg/kg de tetraciclina.

Para cada paciente descreveu-se o "performance status", e neste estudo utilizou-se a escala de Karnofsky⁽¹⁰⁾ (Tabela 1).

Tabela 1 – Performance status – Escala de Karnofsky

Normal/sem queixas	→	100
Capaz de atividades normais; sinais e sintomas menores da doença	→	90
Atividade normal com esforço	→	80
Pode se cuidar; incapaz de atividade normal ou fazer trabalho ativo	→	70
Necessita ocasionalmente de assistência, mas capaz de fazer quase todas as suas necessidades fisiológicas	→	60
Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes	→	50
Incapacitado, necessita cuidados especiais e assistência	→	40
Incapaz totalmente, necessário hospitalização, mas a morte não é iminente	→	30
Muito doente, necessário hospitalização + tratamento ativo e de suporte	→	20
Moribundo	→	10
Morte	→	0

As características dos 2 grupos, os que foram e os que não foram submetidos a pleurodese, eram semelhantes, com predomínio do sexo masculino sobre o feminino (Tabela 2).

Tabela 2 – Quadro geral

	21 Pleurodese		66 Não Pleurodese	
Sexo	%		%	
masculino	12	57,2	50	75,7
feminino	9	42,8	16	24,2
Tipo histológico				
CEC	3	14,2	22	33,3
adenocarcinoma	13	61,9	29	44,0
CIPC	1	7,9	10	15,1
outros	4	19,0	5	7,6
Volume derrame pleural				
pequeno	4	19,0	23	34,9
moderado	10	47,7	21	31,8
grande	7	33,3	22	33,3
Aspecto				
citrino	10	47,6	26	39,3
hemorrágico	10	47,6	29	44,0
turvo	1	4,8	11	16,7
Citologia oncótica				
II	6	28,5	36	54,5
V	15	71,4	30	45,4
Biópsia pleural				
inflamação	6	28,6	14	21,2
neoplásica	10	47,6	24	36,4
não realizado	5	23,8	28	42,4

Em todos os pacientes submetidos a pleurodese colocavam-se tubos na cavidade pleural para a drenagem do líquido pleural, com o objetivo de aproximar a pleura parietal à visceral e obter reexpansão do pulmão. Quando isto era obtido, injetava-se, através do dreno, a substância esclerosante. Esta permanecia na cavidade pleural de 12 a 24 horas, seguindo-se o despinçamento do tubo, com sua drenagem pela gravidade em "selo d'água".

Considerava-se uma pleurodese com sucesso se a drenagem em 24 horas fosse igual ou superior a 100ml. Retirava-se, então, o dreno.

Realizou-se curvas de estimativa da probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier⁽¹²⁾, com a finalidade de se comparar as sobrevidas dos dois grupos. A comparação entre as curvas foi feita com o teste do produto do momento de Cox-Mantel⁽¹³⁾ frente às duas variáveis. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre igual ou menor que 0,05 (5%). O teste de Mann-Whitney⁽¹³⁾ para comparação entre dois grupos de pacientes foi utilizado para comparação dos índices de Karnofsky entre os pacientes que realizaram ou não a pleurodese.

Resultados

A pleurodese foi realizada em 21 pacientes, sendo eficaz em 19 pacientes (90,4%). Nos 2 pacientes em que não houve sucesso, a tetraciclina foi utilizada em 1 paciente e a mitomicina no outro. As causas do fracasso foram atelectasia e uma “carapaça” de neoplasia que envolvia a pleura impedindo a expansão pulmonar (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição segundo a realização de pleurodese

Pleurodese	Nº	%	Karnofsky
Sim	21	24,1	80,0
Não	66	75,9	75,0
Total	87	100,0	

Analisando a curva de sobrevida temos que ela foi maior nos pacientes que se submeteram a pleurodese, sendo estatisticamente significativa ($p = 0,01602$), quando comparada com a dos indivíduos que não fizeram pleurodese. Durante todo o período, não houve embricamento das curvas (Gráfico 1).

A média inicial, antes da pleurodese, do índice de Karnofsky dos pacientes que se submeteram a pleurodese e dos que não realizaram a pleurodese foi praticamente idêntica de 71,1. Assim, não houve diferença estatística entre os 2 grupos (Teste de Mann-Whitney – 7 calc = 0,20 e 7 crit = 1,96). A mediana foi de 80,0 para os pacientes que realizaram a pleurodese e 75,0 para os pacientes que não realizaram a pleurodese.

Comentários

O derrame pleural decorrente de doença neoplásica é uma das causas mais comuns de derrames pleurais em pacientes com idade superior

a 50 anos (35-43%) e a maior responsável pelo derrame pleural recidivante^(3,9,20). O derrame pleural maligno geralmente é causado pelo câncer de pulmão, linfoma, leucose e câncer de mama^(15,16,29).

Os pacientes com derrame pleural volumoso são sintomáticos, apresentando dispnéia, tosse e dor pleural, sendo necessária a drenagem pleural de alívio. A escolha do tratamento depende de vários fatores, que incluem a idade, o “performance status”, o local do tumor primário e o provável prognóstico. Infelizmente apenas em poucos pacientes o derrame pleural diminui em resposta à quimioterapia sistêmica, como nos secundários ao câncer de mama, linfoma, câncer de células germinativas e câncer de ovário.

A drenagem pleural pode aliviar a dispnéia e a tosse, mas na ausência de resposta ao tratamento sistêmico, o líquido reacumula-se dentro de 1 mês, com tempo médio de 4,2 dias, independente se foi por simples aspiração ou se foi por drenagem sob selo d’água⁽²⁾. Além disso, toracocenteses repetidas podem provocar complicações, como pneumotórax e empiema, e, também, provocar perda proteica levando a hipoproteinemia, que facilitará o reacúmulo de líquido⁽³⁾. Para se evitar estas complicações, vários agentes vêm sendo utilizados para se obter obliteração do espaço pleural (pleurodese), impedindo a recidiva do derrame pleural. Atingido este objetivo, os sintomas dos portadores do derrame pleural diminuirão e até podem desaparecer. Este efeito deve-se não só à descompressão direta do pulmão⁽³⁴⁾ mas, também, à diminuição do volume que leva a musculatura respiratória a operar numa força de curva tensão-volume mais vantajosa⁽⁷⁾.

Vários dos agentes utilizados na pleurodese são substâncias que produzem pleurite química. Alguns agentes citotóxicos podem agir, causando regressão da infiltração pleural. Em 1935, Bethume⁽⁴⁾ descreveu a técnica da utilização do talco para a pleurodese. Ele instilou 0,5ml de talco estéril na cavidade pleural de cachorros e gatos, e observou que não havia formação de derrame pleural, mas, sim, aderências firmes das pleuras.

A pleurodese com talco foi efetiva nos pacientes com derrame pleural maligno. Já Throsrud⁽³⁸⁾, em 1965, realizou os primeiros estudos da tetraciclina nas pleuras de coelho. Este autor injetou 100mg de tetraciclina no espaço pleural, observando exsudato pleural, com edema e infiltração celular com leucócitos e macrófagos nas primeiras 24-48 horas. A proliferação fibroblástica começava 72 horas após a instilação, com depósito de fibrina nas pleuras visceral e parietal, ocorrendo destruição das células mesoteliais. Do 6º ao 10º dia, pequeno

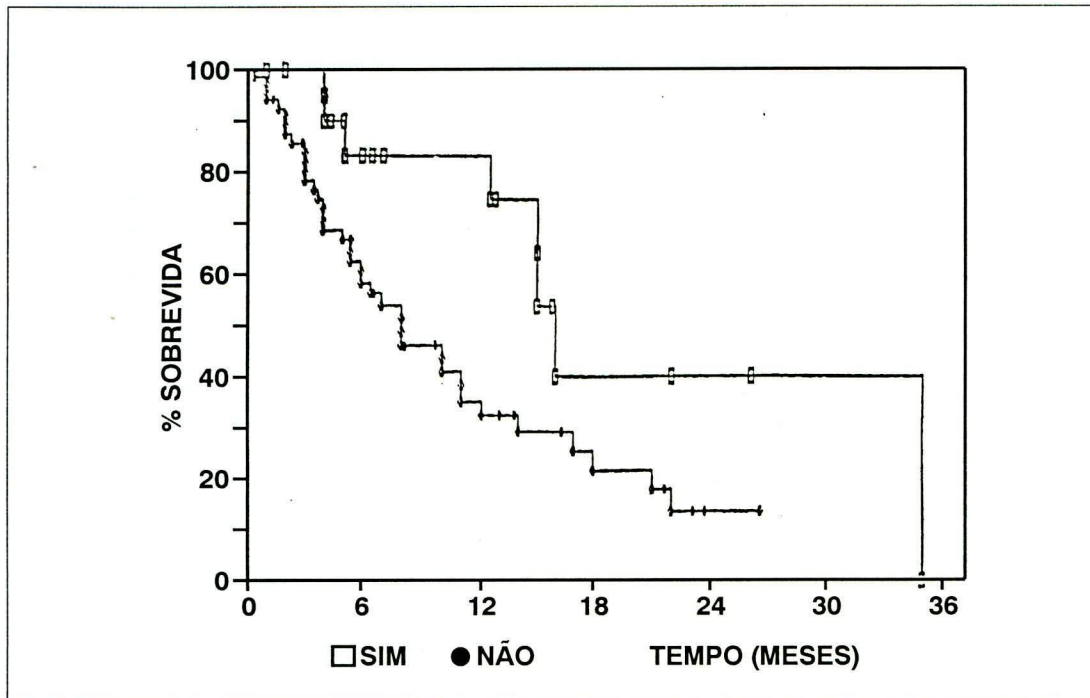


Gráfico 1 –
Sobrevida
segundo
pleurodese

derrame sero-hemorrágico ocorria. A adesão pleural e fibrose causando a obliteração do espaço pleural eram observadas após 17 dias.

Utilizamos a tetraciclina para a pleurodese, por ser uma droga barata, comprovadamente efetiva e com mínimos efeitos colaterais^(21,23,30). Destes, o mais importante é a dor pleurítica, sendo possível o seu controle com o uso de narcóticos intramusculares ou a injeção intrapleural de lidocaína, conforme os trabalhos de Sahn⁽²⁷⁾ Wallach⁽⁴¹⁾ Sarma e Moore⁽³³⁾. Quando não dispúnhamos de tetraciclina, empregamos a mitomicina.

A pleurodese foi eficaz em 19 dos nossos pacientes (90,4%), compatível com a literatura que varia de 60 a 90%, com raros relatos atingindo 100%^(14,25,26).

O mecanismo de ação da tetraciclina ainda não está bem estabelecido. Uma possível explicação para a sua ação seria o pH ácido. Sahn e Potts⁽³²⁾, utilizando tetraciclina com pH inicial de 2,5, obtiveram exsudato pleural rico em proteínas apenas quando o pH do líquido pleural era baixo (7,42). Este fato relacionava-se com altas doses de tetraciclina (35mg/kg)^(30,32). Com doses menores – 7mg/kg, o pH do líquido pleural era 7,53. Analisando estes dados, Sahn e Potts⁽³²⁾ correlacionaram esta diferença no pH à causa de efetividade da tetraciclina em produzir sínfese pleural, idéia esta apoiada por Robson e Balooki⁽²³⁾. Sahn e col.⁽³¹⁾, Zaloznik e col.⁽⁴²⁾, e Wallack⁽⁴⁰⁾ sugerem mecanismos adicionais, como o estímulo de proliferação fibroblástica e a atividade citostática de tetraciclina.

Recomendava-se, para melhorar o sucesso da pleurodese, que o paciente ficasse em várias posições, mudando o decúbito periodicamente, no intuito de se distribuir a tetraciclina em toda a cavidade pleural. Mas trabalhos recentes demonstraram não ser mais necessário a rotação do paciente^(17,27).

A mitocina, como outras drogas citotóxicas, pode tanto atuar reduzindo a invasão pleural como provocando sinéquia. A maior limitação do uso dessas drogas é a chance de absorção sistêmica, causando efeitos colaterais.

Outro fator importante para se obter o sucesso na pleurodese é que seja utilizada a técnica adequada da drenagem para aproximação das pleuras. A aspiração com agulha do derrame pleural, com a administração de substância esclerosante logo em seguida, tem os seus defensores^(18,19,20). Entretanto, resultados melhores são obtidos quando o derrame pleural é drenado por vários dias, e a injeção da substância é feita quando o débito do dreno torácico é menor do que 100ml nas 24 horas^(2,8,24).

Optamos pela drenagem tubular, porque as pleuras permanecendo mais em contato aumenta a chance do sucesso das substâncias esclerosantes. Após a administração da tetraciclina ou mitocina através do dreno, mantínhamo-lo pinçado por 12 a 24 horas. O dreno era removido quando o débito era 100ml ou menor nas 24 horas, pois considerávamos que havia acolamento das pleuras.

Em 2 pacientes não obtivemos a pleurodese, sendo que a tetraciclina foi utilizada em 1 paciente

e a mitomicina no outro. As causas deste fracasso foram a atelectasia e uma “carapaça” neoplásica que envolvia a pleura, impedindo a expansão pulmonar. Estes dados confirmam a necessidade de o pulmão estar expandido, para que se consiga a sínfese pleural.

A sobrevida foi maior nos pacientes que se submeteram a pleurodese, sendo estatisticamente significativa, quando comparada com a dos indivíduos que não fizeram pleurodese. Este fato é pouco citado na literatura, onde temos uma referência de Light⁽¹⁵⁾, relatando apenas uma melhora na qualidade de vida, sem influência na sobrevida.

Como a literatura recomenda que a pleurodese seja realizada em indivíduos com suspeita de sobrevida de alguns meses não-debilitados e pH pleural superior a 7,30⁽¹⁵⁻²¹⁾, ela poderia estar sendo realizada tendenciosamente para a população com melhor prognóstico. Avaliamos, antes da pleurodese, os índices de Karnofsky, que têm sido descritos como importante indicador de prognóstico, assim como parâmetro para indicarmos ou não o tratamento paliativo a portadores de câncer de pulmão⁽³⁶⁾. As médias dos índices de Karnofsky para os 2 grupos foram de 71,1, com mediana de 80,0 para os pacientes que realizaram a pleurodese e 75,0 para o outro grupo.

O volume do derrame pleural apresenta relação inversa com a sobrevida, ou seja, esta é maior para os pacientes portadores de derrame pleural pequeno. Isto se deve a estado mais avançado da doença e ao comprometimento da própria função pulmonar. Nos 2 grupos houve predominância de volumes maiores (grande ou moderado), com 81% no grupo de pleurodese e 65,9% no de não-pleurodese.

A sobrevida de pacientes portadores de líquido hemorrágico é menor em relação ao aspecto amarelo citrino ou outro aspecto, pois o líquido hemorrágico indica envolvimento de pleura, estágio avançado do tumor. Decker e Bupp⁽⁶⁾, Springs e Bodington⁽³⁸⁾, Sahn⁽²⁸⁾ e Justin-Bedançon e col.⁽¹¹⁾ acham que a causa do derrame hemorrágico poderia ser a invasão tumoral local de vasos sanguíneos, com extravasamento de hemácias para o líquido pleural ou dilatação de capilares por substâncias vasoativas. A porcentagem de líquido hemorrágico nos 2 grupos era semelhante, 47,6% para o grupo da pleurodese e 44,0% para o da não-pleurodese.

A presença do derrame pleural no paciente com neoplasia é sinal de pior prognóstico^(1,5,37). Este fato independe de as células malignas estarem ou não presentes na análise do líquido pleural ou

biópsia pleural, embora possa existir uma tendência a maior sobrevida para os portadores de derrame classe II. No grupo da pleurodese, houve predominância de classe V (71,4%), ao passo que no grupo de não-pleurodese, a distribuição foi mais homogênea, com discreta predominância de classe II (54,5%).

Nos nossos pacientes, o volume, o aspecto hemorrágico e a citologia do derrame pleural apresentavam distribuição equivalente nos pacientes com pleurodese e sem pleurodese. Houve tendência do grupo de pleurodese a apresentar parâmetros com pior prognóstico; em conseqüência, menor sobrevida seria esperada. Porém, encontramos maior sobrevida nos pacientes que se submeteram a pleurodese. Isto nos faz pensar que a pleurodese pode estar realmente interferindo no prognóstico destes pacientes, através da melhora da relação ventilação/perfusão e melhora do funcionamento da musculatura respiratória.

Summary

We compared two groups (A and B) of patients with lung cancer and pleural effusion. The A group with 21 patients, we performed pleurodesis with tetracyclin or mitomycin, and the B group of 66 patients without pleurodesis. The A group was patients with a rapid relapses of pleural effusion and a possibility of survival of months. To not choose good performances status for one group, we randomized the patients with initial for both groups, that the Mann-Withney test was equal to both. We performed the Kaplan-Meyer survival probability curve and the test of Cox-Mantel to compare the two groups. The survival was longer for the patients with pleurodesis ($p = 0,016502$).

Key words: pleural effusion; lung cancer; pleurodesis; survival.

Referências Bibliográficas

1. America Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting Manual for Staging of Cancer. Chicago American College of Surgeons, 1977, p. 59-61.
2. ANDERSON, C.B.; PHILPOTT, G.W.; FERGUSON, T.B. – The treatment of malignant pleural effusion. *Cancer*, 88:532-7, 1978.
3. AUSTIN, E.H.; FLYE, M.W. – The treatment of recurrent malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*, 28:190-203, 1979.
4. BETHUME, N. – Pleural poudrage. A new technique for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. *J Thorax Surg*, 4:251-61, 1935.
5. BRINKMAN, G.L. – The significance of pleural effusion complicating otherwise operable bronchogenic carcinoma. *Dis Chest*, 36:152-4, 1959.

6. DEKKER, A; BUPP, P.A. – Cytology of serous effusion: An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am Clin Pathol*, 70:855-60, 1978.
7. ESTENNE, M; YERNAULT, J.C.; DE TROYER, A. – Mechanisms of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusion. *Am J Med*, 74:813-819, 1983.
8. FRACCHIA, A.A.; KNAPPER, W.H.; CAREY, J.T.; FARROW, J.H. – Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast cancer. *Cancer*, 26:626-9, 1970.
9. FRIEDMAN, M.A.; SLATER, E. – Malignant pleural effusion. *Cancer Treat Rev*, 5:49-66, 1978.
10. JAMNIK, S. – Derrame pleural em portadores de carcinoma broncogênico. São Paulo, 1993. (Tese – Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
11. JUSTIN-BEDANÇON, L.; BROVET, G.; CHRETIEN, J. – Deux observations hemopneumothorax spontané révélateur de tumeur maligne de la pleure. *J Fr Med Clin Thor*, 8:616-32, 1954.
12. KAPLAN, G.; MEIER, P. – Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53:457-81, 1958.
13. LEE, E.T. – Statistical Methods for survival data analysis, Belmont, USA Lifetime Heasning Publication, 1980.
14. LEFF, A.; HOPERWELL, P.C.; CASTELLO, J. – Pleural effusion from malignancy. *Ann Intern Med*, 88:532-7, 1978.
15. LIGHT, R.W. – Malignant pleural effusion – In the pleural diseases. Philadelphia, Lea & Febiger, 1983, p. 77-85.
16. LIGHT, R.W. – Tumours of the pleura. In textbook of Respiratory Medicine. Edited by W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1988, p. 1770-80.
17. LORCH, D.G.; GORDON, L.; WOOTEN, S. et al. – The effect of patient positioning on the distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest*, 98:527-9, 1988.
18. OSTROWSKI, M.J.; HALSALL, G.M. – Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: A multicenter study. *Cancer Treat Rev*, 66:1902-7, 1982.
19. OSTROWSKI, M.L.; PRIESTMAN, T.J.; HOUSTON, R.F.; MARTIN, W.M.C. – A randomized trial of intracavitary bleomycin and *Corynebacterium parvum* in the control of malignant pleural effusion. *Radiother Oncol*, 14:19-26, 1989.
20. PALADINE, J.W.; CUNNINGHAM, T.J.; SPONZO, R.; DONOVAN, M.; OLSON, K.; HORTON, J. – Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer*, 38:1902-8, 1976.
21. POE, R.H.; ISRAEL, R.H.; UTELL, M.J. et al. – Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Int Med*, 144:325, 1984.
22. PRYCE, D.M.; WALTER, J.B. – The frequency of gross vascular invasions in lung cancer with special reference to arterial invasion. *J Pathol Bacteriol*, 79:141-9, 1960.
23. RUBSON, R.M.; BALOOKI, H. – Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion: a preliminary report. *South Med J*, 65:847-9, 1972.
24. RUCKDESCHEL, J.C. – Management of malignant pleural effusion. *An Overview Semin Oncol*, 15:24-8, 1988.
25. SAHN, S.A. – When cancer patients develop pleural effusions. *J Respir Dis*, 2:53-63, 1981.
26. SAHN, S.A. – Malignant pleural effusions. *Clin Chest Med*, 6:113-25, 1985.
27. SAHN, S.A. – Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med*, 9:43-53, 1987.
28. SAHN, S.A. – The Pleura. *Am Rev Respir Dis*, 38:184-234, 1988.
29. SAHN, S.A. – Malignant pleural effusion In Fishman A.P. – Pulmonary Disorders and Disorders, 2a. ed. New York, Mac Graw – Hill, 1988, 2159-69.
30. SAHN, S.A.; GOOD, J.T.JR. – The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev Respir Dis*, 124:65-7, 1981.
31. SAHN, S.A.; GOOD, J.T.JR.; POTTS, D.E. – The pH of sclerosing agents a determinant of pleural symphysis. *Chest*, 76:198-200, 1979.
32. SAHN, S.A.; POTTS, D.E. – The effect of tetracycline on rabbit pleura. *Am Rev Respir Dis*, 117:493-9, 1978.
33. SARMA, P.R.; MOORE, M.R. – Approach to the management of pleural effusion in malignancy. *South Med J*, 71:133-6, 1978.
34. SILVERBERG, I. – Management of effusion. *Oncology*, 24:26-30, 1970.
35. SPRINGS, A.I.; BODDINGTON, M.M. – The cytology of effusions 2a. ed. Edition New York, Grune e Stratton, 1968.
36. TADOKORO, H. – Câncer de pulmão: Considerações sobre 300 casos. São Paulo, 1992. (Tese – Doutorado – Escola Paulista de Medicina).
37. TANDON, R.K. – The significance of pleural effusion associated with bronchial carcinoma. *Br J Dis Chest*, 60:40-53, 1966.
38. THORSRUD, G.K. – Pleural reactions to irritants: An experimental study with special reference to pleural adhesions and concrescence in relation to pleural turnover of fluid. *Acta Chir Scand*, 355 (suppl):10-74, 1965.
39. TORREGROSA, M.V. – Results of latic dehydrogenase determinations in benign and malignant effusions. *Amer J Med Sci*, 238:553-3, 1959.
40. WALLACH, H.W. – Intrapleural tetracycline for malignant effusions. *Chest*, 68:510-2, 1975.
41. WALLACH, H.W. – Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions. *Chest*, 73:246-247, 1978.
42. ZALOZNIK, A.J.; OSWALD, S.G.; LANGEM, M. – Intrapleural Tetracycline in malignant pleural effusions. A randomized study *Cancer*, 5:752-5, 1985.

Linfangiomatose retroperitoneal¹

Carlos Hermann Schaal², Renato Prado Costa³, José Getúlio Martins Segalla⁴,
Emílio Marcelo Pereira⁵, Sueli Aparecida Maeda⁵

Resumo

Um caso raro de linfangiomatose envolvendo unilateralmente o retroperitônio, canal femural e rim ipsilateral é relatado. As características clínicas e formas de tratamento são revistas.

Unitermos: linfangiomatose; tumor retroperitoneal.

Introdução

Linfangiomatose é uma patologia rara, caracterizada pela proliferação de canais linfáticos, podendo comprometer tecidos moles, ossos, fígado, rins, testículos, pulmões, linfonodos, intestinos e supra-renais⁽¹⁻⁴⁾. Na realidade representa uma anormalidade generalizada dos linfáticos, ocorrendo na maioria dos casos em crianças e adultos jovens^(3,5,6).

O quadro clínico pode tornar difícil o diagnóstico pela multiplicidade de sintomas^(3,7). Radiologicamente uma série de condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial^(3,6).

O diagnóstico histopatológico pode ser difícil de ser estabelecido, sendo muitas vezes necessárias várias biópsias. O estudo imuno-histoquímico com marcadores endoteliais pode confirmar o diagnóstico^(5,7,8).

Relato de caso

L.R.M.C., 28 anos, masculino, branco, deu entrada em 10/92 com queixa de dores lombares à esquerda há 6 meses e tumoração em região inguino-femural também à esquerda há 2 anos. Um ano antes havia sido operado em outro serviço de exereses de tumoração de subcutâneo em região lombar, paravertebral à esquerda, com eliminação da mesma. Ao exame clínico, paciente se apresentava em bom estado geral, corado e sinais vitais normais. Apresentava massa subcutânea pouco móvel, de aspecto infiltrativo a planos profundos na região do forame femural à esquerda, de cerca de 10 centímetros de diâmetro. Essa massa parecia "penetrar" por este forame. Não

havia edema distal neste membro. A palpação abdominal evidenciava massa tumoral extensa e fixa ao retroperitônio, comprometendo fossa ilíaca e flanco esquerdo. Na região lombar havia extensa cicatriz mas sem massas palpáveis.

A hematimetria e a bioquímica sanguínea eram normais. Radiografia de tórax normal. A urografia excretora revelara severo deslocamento medial do ureter, porém sem hidrofenose (Fig. 1). A tomografia computadorizada de abdome revelou extensa massa tumoral de baixa densidade comprometendo todo retroperitônio à esquerda, desde o pólo inferior do rim até fossa ilíaca, estendendo-se para a região dos vasos femurais, bem como lesão hipodensa meso-renal à esquerda, de cerca de 4cm de diâmetro. Demonstrava ainda duplicidade de veia cava inferior. Rim direito, baço, fígado e retroperitônio à direita normais (Fig. 2, 3 e 4).

O exame histopatológico da lesão lombar retirada há 1 ano revelou linfangiomatose.

Paciente foi submetido a toracofrenolaparotomia esquerda, sendo extirpada toda massa retroperitoneal desde o pólo inferior do rim esquerdo até a fossa ilíaca esquerda, junto ao forame femural, onde este tumor se estendia para a coxa, acompanhando os vasos femurais. Como não foi possível extirpar-se a lesão meso-renal sem comprometer a vascularização renal e a biópsia de congelação revelou tecido fibro-vascular com presença de glândulas bem diferenciadas, optou-se pela nefrectomia.

O exame histopatológico da peça revelou à microscopia que os cortes de vários materiais demonstraram aspecto semelhante, constituído pela

¹Trabalho realizado no Serviço de Urologia do Hospital Oncológico "Amaral Carvalho" – Jau – S.P.

²Médico assistente do Serviço de Urologia do Hospital "Amaral Carvalho" (H.A.C.).

³Chefe do Serviço de Urologia do H.A.C.

⁴Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do H.A.C.

⁵Médico assistente do Serviço de patologia do H.A.C. e do Serviço de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP.
Endereço para correspondência: Carlos Hermann Schaal – Rua Dona Silvéria, 150 – 17210-080 – Jau – SP.



Fig. 1 – Urografia excretora. Nota-se deslocamento medial do ureter esquerdo com discreta ectasia.

proliferação de canais vasculares (sangüíneos e linfáticos), alguns cavernosos e outros capilares, tortuosos, com paredes de espessuras variáveis, permeando difusamente tecido adiposo, compatível com linfangiomatose (Fig. 5, 6).

Houve boa evolução pós-operatória, tendo o paciente recebido alta no sétimo dia de pós-operatório. Paciente foi reavaliado após 1 ano, estando assintomático clinicamente e radiologicamente (ultra-som e tomografia computadorizada).

Discussão

Linfangiomatose é uma patologia rara que pode envolver tecidos moles, ossos, fígados, rins, baço, testículos, linfonodos, adrenais, intestino e pulmões. É caracterizada por proliferação de canais linfáticos em tecidos ósseos e extraósseos em uma apresentação difusa. Na realidade trata-se de uma anormalidade generalizada dos linfáticos, acometendo principalmente crianças e adultos jovens. A maior parte dos relatos são de linfangiomatose comprometendo ossos e tórax, geralmente acompanhada de quilotórax^(1-3,5,8,9,10). Muitos casos têm sido diagnosticados apenas em autópsias, devido à diversidade de apresentações clínicas e dificuldade diagnóstica^(8,10).

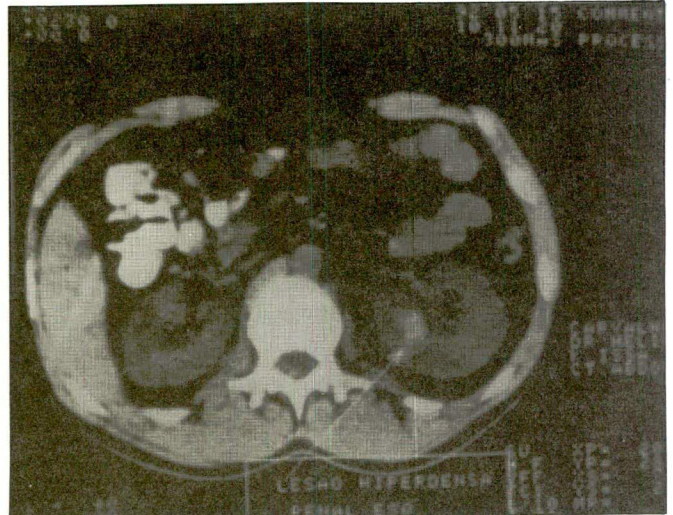


Fig. 2 – Corte tomográfico onde se evidencia a lesão tumoral do parênquima do rim esquerdo

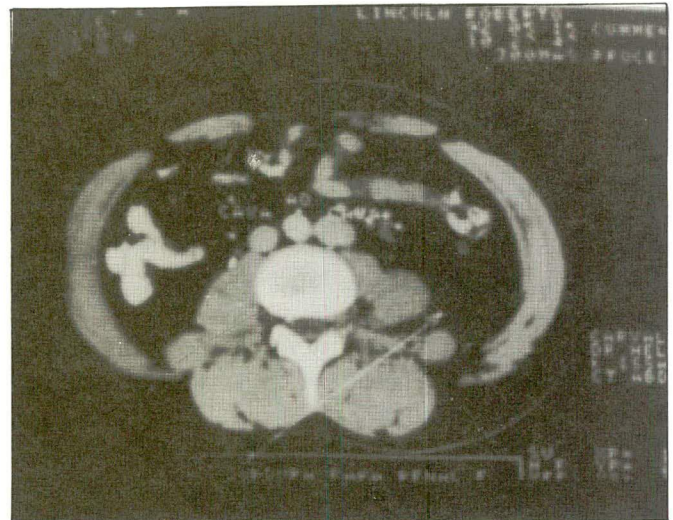


Fig. 3 – Corte tomográfico, onde pode-se visualizar a duplicidade de veias descritas na foto como "gordura para-renal" (seta), tratando-se na verdade do tumor.

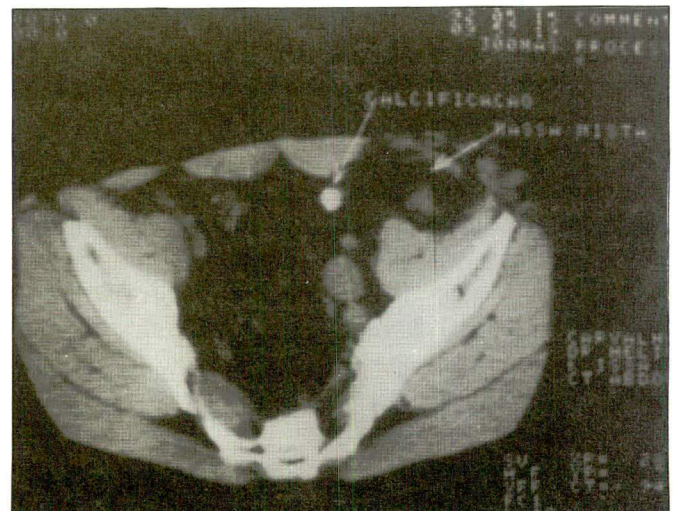


Fig. 4 – Corte tomográfico ao nível de S2-S3, onde visualizamos a massa tumoral (hipodensa) à esquerda, juntamente com pequena calcificação.

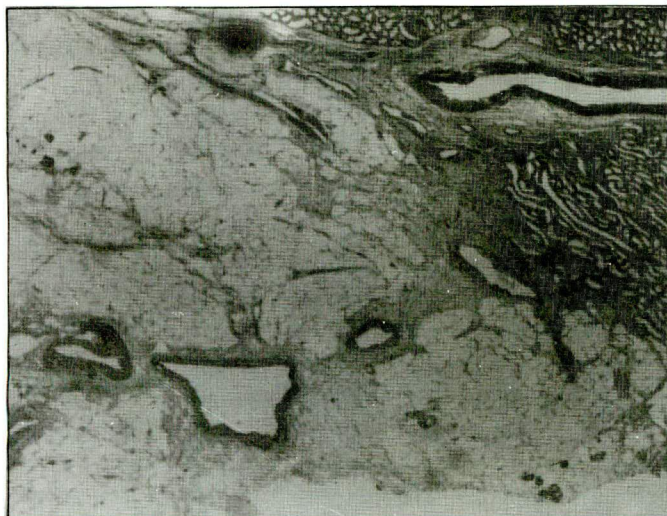


Fig. 5 – Corte do tumor renal caracterizando a linfangiomatose com proliferação de canais vasculares em meio a gordura. (HE, 100 x)

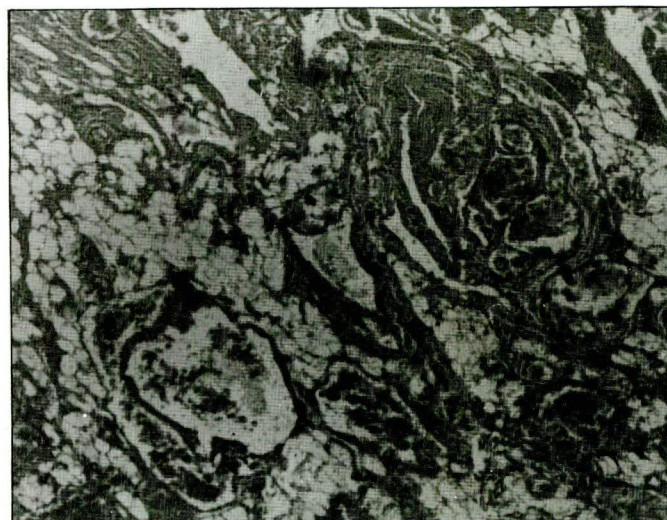


Fig. 6 – Aspecto histológico da lesão em subcutâneo da região lombar esquerda demonstrando grandes canais vasculares tortuosos, com espessura das paredes variadas em meio a tecido adiposo. (HE, 200 x)

A linfangiomatose pulmonar deve ser distinguida da linfangioleiomiomatose, enfisema pulmonar intersticial persistente e linfangiectasia pulmonar e angiomatose capilar pulmonar. A linfangiomatose envolvendo ossos, com ou sem envolvimento dos tecidos moles adjacentes, deve ser distinguida da doença de Gorhan.

Na linfangiomatose parece não haver qualquer hereditariedade, afetando ambos os sexos igualmente^(3,10). O fator prognóstico mais significativo está relacionado com o envolvimento de superfícies serosas e vísceras^(3,6). Numa série de 36 pacientes, somente um paciente, de onze com envolvimento ósseo exclusivo, evoluiu para o óbito num período de 1 a 12 anos após o diagnóstico⁽¹⁰⁾. Na maioria

dos casos relatados quando houve envolvimento pulmonar e pleural a evolução foi desfavorável^(3,7,10).

O emprego da imuno-histoquímica facilitou sobremaneira o diagnóstico. Os principais marcadores de células endoteliais de origem linfática são os FVII-Rag e CD 31. Já o marcador VEA-1 não é tão encontrado, embora seja considerado mais específico do que o FVIII-Rag^(5,9,10).

Chama a atenção neste caso o fato de não haver comprometimento ósseo pulmonar identificável. O tumor comprometia todo o retroperitônio do lado esquerdo, respeitando a linha média, infiltrando-se pelo forame femural e através da musculatura lombar. No levantamento feito pelos autores no sistema Med-Line, não se encontrou nenhum relato de linfangioma primitivo de retroperitônio nos últimos 5 anos.

Summary

Retroperitoneal Lymphangiomatosis

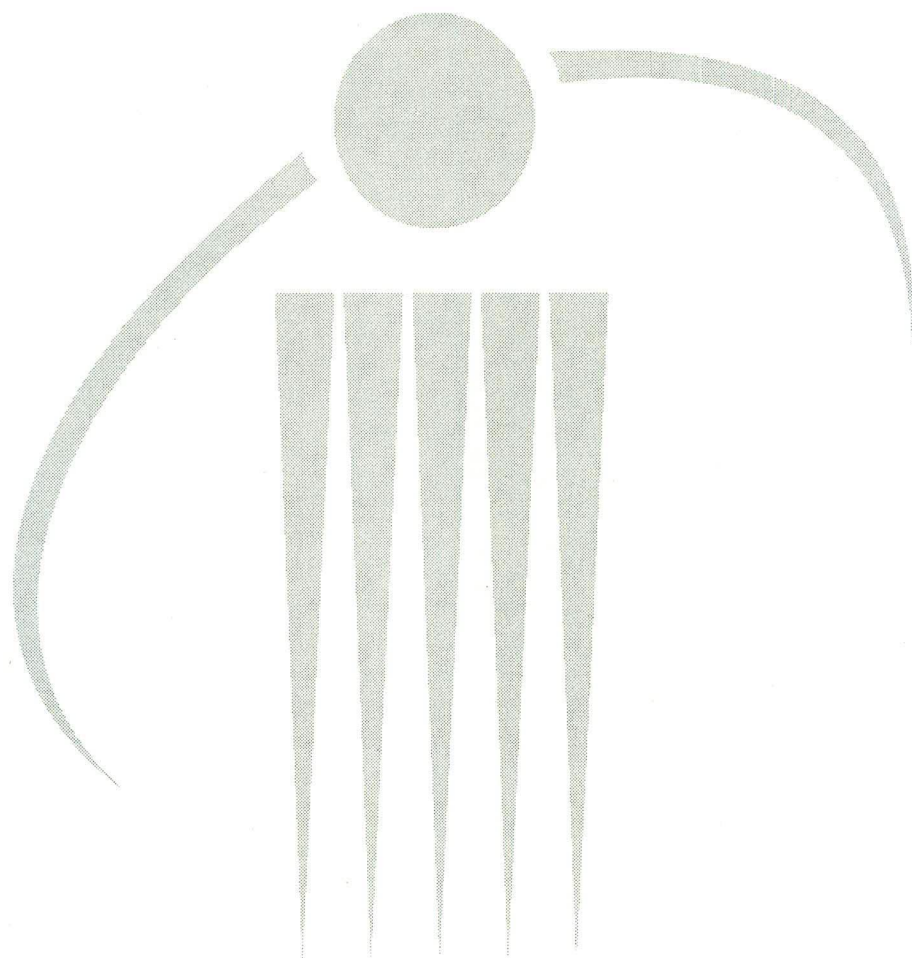
A rare case of retroperitoneal lymphangiomatosis involving the ipsilateral kidney and femoral channel is reported. The clinical features and types of treatment are reviewed.

Key words: lymphangiomatosis; retroperitoneal tumor.

Referências Bibliográficas

1. BERBERICH, F.R.; BERNSTEIN, I.D.; OCHS, H.D.; SCHALLER, R.T. – Lymphangiomatosis with chylothorax. *Pediatrics*, 87:941-3, 1975.
2. CARLSON, K.C.; PARNASSUS, W.N.; KLATT, E.C. – Thoracic lymphangiomatosis. *Arch Pathol Lab Med*, 111:475-7, 1987.
3. Case Records of Massachusetts General Hospital (cases 30-1980). *N Engl J Med*, 303:270-6, 1980.
4. ENZINGER, F.M.; WEISS, S.W. – Soft tissue tumors. St. Louis: CV Mosby, 1988, pp 625-32.
5. JACOBS, J.E.; KIMMELSTEIL, P. – Cystic angiomatosis of the skeletal system. *J Bone Joint Surg*, 2:409-20, 1953.
6. SECKLER, S.G.; RUBIN, H.; RABINOWITZ, J.G. – Systemic cystic angiomatosis. *Am J Med*, 37:976-86, 1964.
7. SHEENAN, T. – Histologically nonmalignant angioma, with numerous metastases. *J Pathol Bacteriol*, 19:139-54, 1914-1915.
8. KUZU, I.; BICKNELL, R.; HARRIS A.L.; JONES, M.; GATTER, K.C.; MASON, D.Y. – Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumours. *J Clin Pathol*, 45:143-8, 1992.
9. RAMANI, P.; BRADLEY, N.J.; FLETCHER, C.D.M. – QBEND/10, a new monoclonal antibody to endothelium, assessment of its diagnostic utility in paraffin sections. *Histopathology*, 17:237-42, 1990.
10. RAMANI, P.; SHALI, A. – Lymphangiomatosis, histologic and immunohistochemical analysis of four cases. *Am J Surg Pathol*, 17:329-35, 1993.

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

Necrose gordurosa multinodular mamária

Diagnóstico diferencial com o carcinoma da mama através da citologia por punção aspirativa¹

Lucio Luzzatto, Newton Brücker, Luiz Osório Aguiar, Marta Recktenvald, Hugo Müller

Resumo

A necrose gordurosa da mama é um processo de desintegração de células adiposas, acompanhado de uma reação granulomatosa de intensidade variável. É decorrente do reconhecimento de lipídios extravasados do citoplasma de adipócitos como substâncias estranhas ao meio extracelular. O quadro clínico-radiológico pode ocasionar dificuldades no diagnóstico diferencial com neoplasias mamárias. Neste relato é descrito um caso de necrose gordurosa multinodular mamária sendo enfatizada a importância da citologia por punção aspirativa com agulha fina para a confirmação do diagnóstico.

Unitermos: necrose gordurosa; câncer de mama; punção aspirativa com agulha fina.

Introdução

A necrose gordurosa ou liponecrose da mama é um processo inflamatório não supurativo caracterizado pela destruição de tecido adiposo seguida por uma reação granulomatosa de tipo corpo estranho ou pela formação de cistos com conteúdo oleico.

Clinicamente pode ser assintomática ou resultar em uma massa endurecida acompanhada de dor, retração, espessamento e eritema da pele superposta à lesão. Esta situa-se geralmente próxima à pele e aréola mamária e acomete com maior frequência pacientes obesas de meia idade com mamas pendulares⁽¹⁾. Mamograficamente a necrose gordurosa produz, em alguns casos, imagens que, quando associadas aos sinais clínicos previamente descritos, podem dificultar o diagnóstico diferencial com o carcinoma da mama.

No presente relato descrevemos um caso em que esta diferenciação foi possibilitada através do auxílio da citologia por punção aspirativa com agulha fina (P.A.A.F.).

Relato de caso

Z.P., feminina, 45 anos, apresentou há oito anos "mastite" (sic) que iniciou na mama direita e se

estendeu para a mama esquerda. Após este episódio surgiram, em ambas as mamas, vários nódulos de consistência firme (Fig. 1). Uma mamografia evidenciou focos assimétricos de calcificação mamária que foram considerados como "esteatonecrose" não sendo excluída a possibilidade de carcinoma mamário. A paciente referiu que a mãe e a irmã de 42 anos apresentaram o mesmo quadro.

Consultou médico que indicou uma P.A.A.F., a qual foi realizada em 4 nódulos (2 à direita e 2 à esquerda). A citologia dos esfregaços revelou à microscopia muitos histiócitos multinucleados contendo vacúolos lipofágicos em seu citoplasma (Fig. 2). O diagnóstico de lipogranulomas múltiplos relacionados à necrose gordurosa foi estabelecido. A biópsia confirmou os achados citológicos (Fig. 3). Após a mesma os nódulos persistiram sem modificação apreciável de volume.

Discussão

Várias etiologias têm sido postuladas para explicar o surgimento da necrose gordurosa, por vezes erroneamente denominada de "esteatonecrose", uma vez que esta última é um processo decorrente da degeneração enzimática do tecido adiposo.

¹Trabalho realizado no Instituto de Patologia de Porto Alegre.

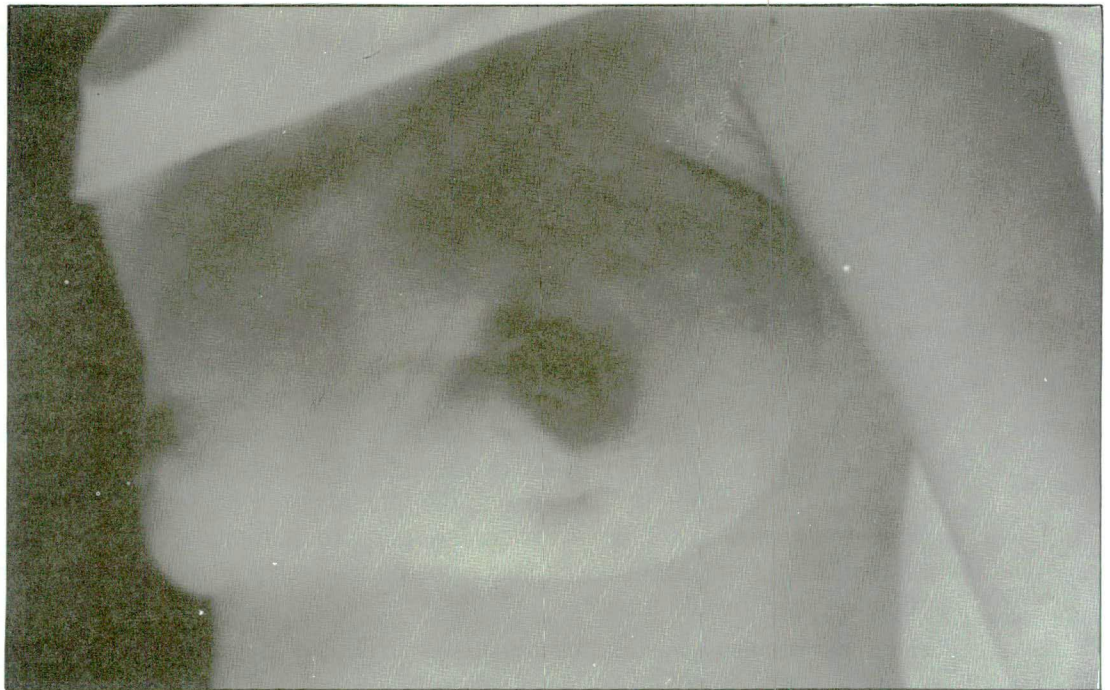


Fig. 1 – Mamas da paciente exibindo nódulos proeminentes e áreas de retração na pele.

O trauma é um fator estabelecido na patogenia da lesão e, apesar de ser relatado por apenas 40% das pacientes, a maioria dos casos tem origem traumática provavelmente esquecida^(2,3,4). Dentre os eventos responsáveis pelo quadro podem ser citados os traumatismos acidentais e os procedimentos cirúrgicos como as mamoplastias redutoras e as biópsias, tumorectomias e cirurgias conservadoras para o câncer de mama⁽¹⁻¹²⁾. Nos casos de cirurgias oncológicas prévias, especial atenção deve ser dada ao diagnóstico diferencial visto que essas lesões podem tanto simular como obscurecer uma recorrência da malignidade.

A radioterapia também tem um papel importante como causadora da necrose gordurosa pois produz dano em pequenos vasos levando a obstrução luminal dos mesmos e isquemia subsequente. Além disso é possível que a radiação danifique o epitélio ductal causando ulceração, perfuração e extravasamento das secreções para os tecidos vizinhos, iniciando assim um processo inflamatório com necrose secundária à liberação de lipases teciduais⁽⁶⁾.

Os processos infecciosos da mama, a ectasia ductal e a hiperplasia mamária com infarto também são prováveis causadores da liponecrose mamária⁽¹³⁻¹⁵⁾.

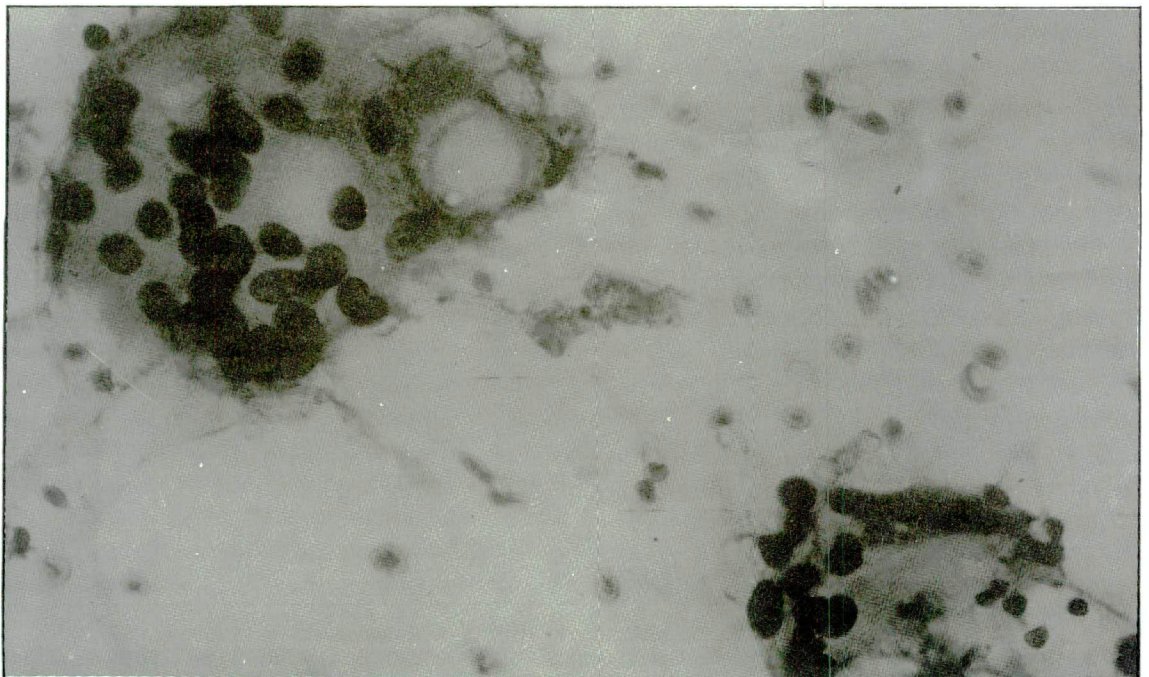


Fig. 2 – Aspirado dos nódulos mamários com histiócitos multinucleados contendo gotículas lipídicas no citoplasma. (P.P. 450 x)

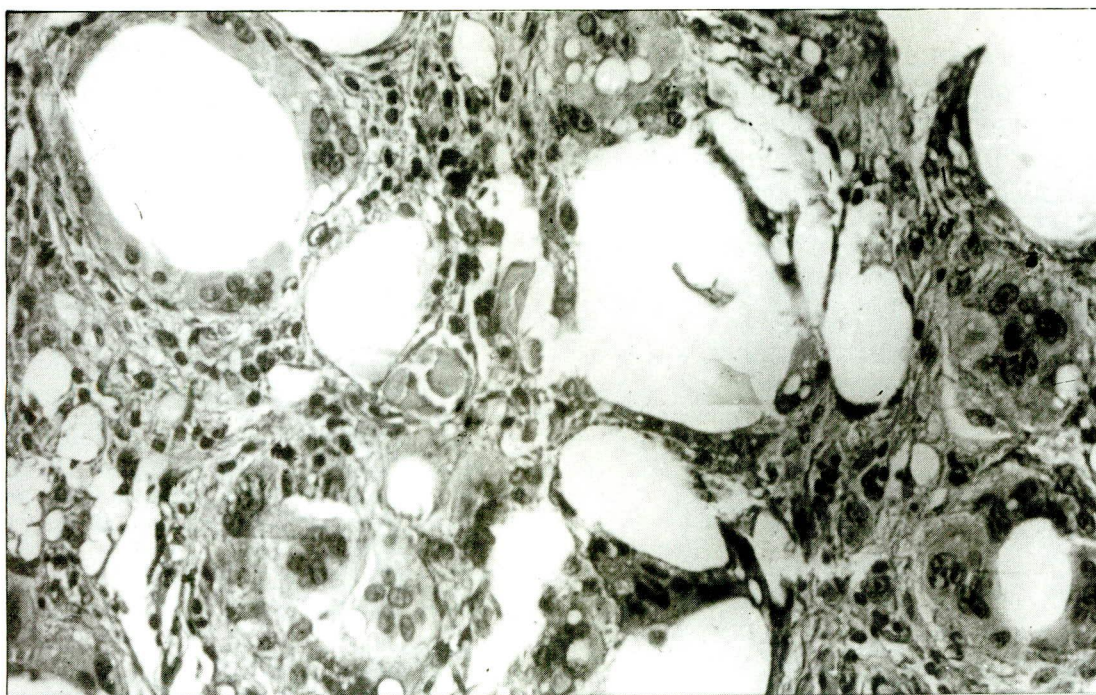


Fig. 3 – Corte de um dos nódulos excisados revelando vários histiócitos contendo lipídio citoplasmático em uma reação granulomatosa de tipo corpo estranho. (H.E. 250 x)

A doença tromboembólica e a terapia com anti-coagulantes têm sido associadas a uma maior incidência de necrose gordurosa da mama^(16,17). Mais freqüentemente acometem mulheres com idade média de 54 anos durante a 2ª semana de tratamento para tromboflebite ou embolia pulmonar. Paradoxalmente um segundo ciclo da droga anticoagulante raramente produz recorrência ou envolvimento de outros sítios⁽¹⁸⁾. Existem evidências de que este distúrbio pode ser prevenido evitando-se regimes com doses altas de anticoagulantes, não sendo esta conduta totalmente protetora. Uma explicação para a patogenia nestes casos seria a de que o uso destes fármacos provocaria uma arterite de pequenos e médios vasos levando a trombose e isquemia de tecido mamário.

Finalmente, apesar de não existirem relatos na literatura, o presente caso parece sugerir uma possível predisposição familiar a esta patologia.

Quanto aos aspectos mamográficos, a variabilidade morfológica é grande, podendo produzir calcificações espiculadas indistinguíveis de neoplasia maligna, por vezes até ramificantes, simulando o comedocarcinoma, e, mais freqüentemente, densidades anelares correspondentes à parede calcificada de cistos com conteúdo lipídico^(1,19). Estes aspectos podem confundir até o mastologista mais experiente, sendo motivos potenciais para intervenções cirúrgicas desnecessárias. Hadfield, em 1929, relatou 45 casos de necrose gordurosa da mama dos quais 26% foram inadequadamente submetidos a mastectomia⁽²⁰⁾. Erros dessa magnitude, embora menos prováveis no presente, podem ser

repetidos, principalmente na população crescente de pacientes com história de carcinoma de mama submetidas a tratamento conservador e radioterapia. O especialista deve estar atento para a diferenciação desta patologia com uma recidiva neoplásica. A biópsia excisional para a confirmação diagnóstica pode ser indicada nestas circunstâncias. A mesma, entretanto, com freqüência demanda anestesia, um ambiente hospitalar para ser realizada e um ônus não desprezível para a paciente⁽²¹⁾.

A punção aspirativa com agulha fina é uma alternativa simples, de baixo custo, podendo ser realizada em ambulatórios ou consultórios, e permite o diagnóstico preciso, em uma amostragem citológica representativa.

Conclusão

O uso da punção aspirativa com agulha fina (P.A.A.F.) diminui o intervalo de tempo necessário para o estabelecimento do diagnóstico das patologias mamárias e reduz o custo da investigação.

O presente relato indica que a utilização da mesma é eficaz para diferenciar as neoplasias de outras entidades que podem simulá-las.

Summary

Fat necrosis of the breast is a process of desintegration of fat cells followed by a granulomatous inflammation of variable degree. It is characterized by a foreign body type of reaction secondary to the spilling of the adipocyte's cytoplasm and recognition of the fat as a foreign substance to the in-

terstitium. The clinical picture and the radiologic findings can cause difficulties in the differential diagnosis with mammary neoplasias. In this paper a case of mammary multinodular fat necrosis is presented and emphasis is given on the importance of cytology by fine needle aspiration to confirm the diagnosis.

Key words: fat necrosis; breast cancer; fine needle aspiration.

Referências Bibliográficas

1. BASSET, L.W.; GOLD, R.H.; COVE, H.C. – Mammographic spectrum of fat necrosis: the fallibility of "pathognomic" signs of carcinoma. *Am J Roentgenol*, 130:119-122, 1978.
2. HAAGENSEN, D.C. – Diseases of the breast. Philadelphia. Saunders, 1971, pp 202-211.
3. ANDERSSON, I.; GEX, G.; PETTERSSON, H. – Oil cyst of the breast following fat necrosis. *Br J Radiol*, 50:143-146, 1977.
4. ADAIR, F.E.; MUNZER, J.T. – Fat necrosis of the female breast. *Amer J Surg*, 74:117-128, 1947.
5. ELEK, E.; FULES, P. – Fat necrosis, caused by seat belt injury, simulating breast cancer in a poly-traumatized patient. *Magy Traumatol Orthop Helyreallito Sebesz*, 29(4):311-313, 1986.
6. DAWES, R.F.; SMALLWOOD, J.A.; TAYLOR, I. – Seat Belt injury to the female breast. *Br J Surg*, 73:106-107, 1986.
7. VON HOFFKEN, W.; LANYI, M. – Rontegenuntersuchung der Brust. Thieme, Stuttgart, 1973.
8. CLARKE, D.; CURTIS, J.L.; MARTINEZ, A., et al. – Fat necrosis of the breast simulating recurrent carcinoma after primaty radiotherapy in the management of early stage breast carcinoma. *Cancer*, 52:442-445, 1983.
9. BABER, C.E.; LIBSHITZ, H.I. – Bilateral fat necrosis of the breast following reduction mammoplasties. *Am J Roentgenol*, 128:508-509, 1977.
10. BROWN, F.E.; SARGENT, S.K.; COHEN, S.R., et al. – Mammographic changes following reduction mammaplasty. *Plast Reconstr Surg*, 80(5):691-698, 1987.
11. BOYAGES, J.; BILOUS, M.; BARRACLOUGH, B., et al. – Fat necrosis of the breast following lumpectomy and radiation therapy for early breast cancer. *Radiother Oncol*, 13(1):69-74, 1988.
12. CHAUDARY, M.M.; GIRLING, A.; GIRLING, S., et al. – New lumps in the breast following conservation treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 11(1):51-58, 1988.
13. ORSON, L.W.; CIGTAY, O.S. – Fat necrosis of the breast: characteristic xeromammographic appearance. *Radiology*, 146:35-38, 1983.
14. STEWART, F.W. – Tumors of the breast. In Armed Forces Institute of Pathology. Atlas of tumor pathology. Sect. IX, Fasc. 34. Washington, DC: American Registry of Pathology. pp 99, 1950.
15. HASSON, J.; POPE, C.H. – Mammary infarcts associated with pregnancy presenting as breast tumors. *Surgery*, 49:313-316, 1961.
16. ANDERSSON, I.; ADLER, D.D.; LJUNGBERG, O. – Breast necrosis associated with thromboembolic disorders. *Acta Radiol*, 28(5):517-521, 1987.
17. HAYNES, C.D.; MATEWS, J.W.; GWALTNEY, N., et al. – Breast necrosis complicating anticoagulation therapy. *South Med J*, 76(9):1091-1093.
18. BAHIDIR, I.; JAMES, E.C.; FEDDE, C.W. – Soft tissue necrosis and gangrene complicating treatment with coumadin derivatives. *Surg Gynecol Obstet*, 145:497, 1977.
19. LEBORGNE, R. – Esteatoneocrosis quística calcificada de la mama. *El Tórax*, 16:172-175, 1967.
20. HADFIELD, G. – Fat necrosis of the breast. *Br J Surg*, 17:673, 1929.
21. MEYER, E.J.; SILVERMAN, P.; GANDBHIR, L. – Fat necrosis of the breast. *Arch Surg*, 113:801-805, 1978.

Efeito de promotores tumorais em pele de gerbil, *Meriones unguiculatus*¹

Maria Angélica Guzmán-Silva²

Resumo

Supondo que a resistência relativa da pele de gerbil adulto à carcinogênese química estaria relacionada a um fenômeno de adaptação ao processo de promoção tumoral, foi caracterizado o efeito de óleo de cróton (OC) e peróxido de benzoíla (PB) sobre a pele de gerbil, através do estudo das alterações morfológicas, correlatas à atividade promotora e induzidas em função da dose administrada, da frequência do tratamento e da associação ao iniciador metilcolantreno (MC) em modelos bifásicos e trifásicos de carcinogênese. Verificou-se que uma única aplicação tópica de OC (0,94 mg e 1,88 mg) ou PB (20 mg e 40 mg) induz, na epiderme interfolicular, grau similar de hiperkeratose e hiperplasia dose-dependente; outros efeitos, como espessamento da epiderme, hipertrofia celular e inflamação, eram mais acentuados pelo tratamento com OC. O efeito hiperplásico, também mais acentuado com OC, decorreria do estímulo proliferativo e do desequilíbrio entre proliferação e diferenciação epidérmica. O tratamento tópico repetido, com OC (1,41 mg) ou PB (30 mg), independente da frequência semanal, bi-semanal ou tri-semanal, determinou diminuição do estímulo proliferativo inicial, além de intensa hiperkeratose e regressão da hiperplasia, no caso do OC conseqüente ao desequilíbrio entre proliferação e diferenciação, favorecendo a perda celular. Entretanto, o PB, quando aplicado 2 ou 3 vezes/semana, determinou discreta progressão da hiperplasia inicial, decorrente de ligeiro desequilíbrio entre proliferação e diferenciação, prevalecendo discreto ganho celular. Ambas substâncias diferiram também no efeito inflamatório, ocorrendo regressão com OC e progressão com PB. A divergência nos efeitos hiperplásico e inflamatório estaria refletindo mecanismos de ação distintos destas duas substâncias. Ao ser aplicado OC ou PB após MC (0,2 mg), segundo protocolos de carcinogênese bifásica ou trifásica, comprovou-se que apenas o PB tem discreto efeito promotor – propagador – de papilomas na pele de gerbil adulto. Considerando a diminuição do estímulo proliferativo, que ocorre durante o tratamento repetido com OC e PB, associada ao efeito destas substâncias sobre a diferenciação celular – hiperkeratose – entende-se que a expansão clonal seletiva de células epidérmicas estaria prejudicada, principalmente com OC, sendo talvez esta a base biológica da resistência relativa da pele de gerbil adulto à indução química de tumores de linhagem epidérmica.

Unitermos: carcinogênese; iniciação; promoção; pele; gerbil.

Introdução

Os tumores cutâneos podem ser induzidos experimentalmente através de dois procedimentos clássicos. Um deles, denominado modelo cumulativo, consiste na aplicação repetida de pequenas doses de cancerígeno, por exemplo, de um hidrocarboneto aromático policíclico (HAP) como o metilcolantreno (MC); isto resulta na indução de pa-

pilomas e carcinomas. O outro, chamado modelo bifásico, que permitiu caracterizar as etapas de iniciação e promoção tumoral, consiste de uma única exposição a pequena dose de cancerígeno, seguida de tratamento repetido da pele iniciada com substâncias ou procedimentos – promotores – em si mesmo não cancerígenos, resultando, principalmente, na indução de papilomas⁽¹⁻⁵⁾. Ainda, a

¹Trabalho extraído da tese de Doutorado, Curso de Pós-graduação em Patologia Experimental da Universidade Federal Fluminense. Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense – Niterói – RJ, com financiamento do CNPq (150/302372-86.5) e da FAPERJ (E29/170.160/89).

²Prof. Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense
Endereço para correspondência: Rua Marquês de Paraná, 303 – 24030-210 – Niterói – RJ.

promoção tumoral parece consistir de várias etapas, das quais duas já foram definidas operacionalmente, sendo denominadas conversão ou etapa I e a propagação ou etapa II^(1,6-9), de forma que o desenvolvimento neoplásico pode ser considerado como multifásico^(7,10-13). A cada uma dessas etapas correspondem mecanismos específicos. Quanto à iniciação, sabe-se que consiste em ligação covalente do carcinógeno ao DNA^(14,15), o que determina alteração no genoma celular, provavelmente nos genes que controlam o crescimento e a diferenciação no genoma celular, como o oncogene *ras*⁽¹⁶⁻²¹⁾. Já a promoção envolve a seleção e expansão clonal de células iniciadas, sendo que a etapa de conversão é relacionada a alteração na expressão gênica, e a propagação é vinculada apenas a proliferação celular^(1,9,12,22-24).

Diversas substâncias com capacidade promotora têm sido identificadas. O óleo de cróton (OC) é uma mistura complexa de substâncias lipídicas – ésteres de forbol – extraído das sementes da planta *Croton tiglium* L⁽²⁵⁻²⁷⁾, já o peróxido de benzoíla (PB) é um composto oxidante gerador de radicais livres, derivado de subprodutos do alcatrão de hulha^(28,29). Alguns promotores tumorais cutâneos, como os ésteres de forbol, agem através de um receptor de membrana específico⁽³⁰⁻³⁴⁾, ativando uma enzima identificada como proteína C quinase⁽³⁵⁻⁴⁰⁾ e desencadeando uma série de efeitos biológicos. Outros, como o PB, parecem atuar através de um mecanismo envolvendo radicais livres^(12,41-44), havendo controvérsias quanto a sua interação com a proteína C quinase^(12,45,46).

Tanto os ésteres de forbol – elementos ativos do OC – como o PB e muitos outros promotores, provocam, na pele, diversas alterações morfológicas e bioquímicas^(5,7,10,12,47). Sob aspecto morfológico, hiperplasia, distúrbios da diferenciação e inflamação ocorrem como resposta aos promotores^(10,48-51). O efeito hiperplásico e a capacidade promotora de tumores dependem da dose, como tem sido demonstrado em diversas linhagens de camundongos, utilizando-se ésteres de forbol^(48,50,52,53) ou PB^(49,54). Em outras espécies – rato, hamster – o grau de hiperplasia induzida também é dose-dependente, porém a dose requerida para obter hiperplasia máxima com ésteres de forbol nesses animais é bem maior, sendo 10 a 20 vezes a dose referida em camundongos^(48,55). O efeito hiperplásico dos ésteres de forbol, nas diversas espécies e linhagens de roedores, também difere após tratamento múltiplo; nas linhagens sensíveis ocorre potenciação da resposta hiperplásica e, nas linhagens e espécies resistentes, a hiperplasia ini-

cial desaparece^(48,55). Além da dose, o intervalo entre as aplicações sucessivas de promotor é um outro fator importante na indução de hiperplasia e promoção tumoral^(1,48,53,55).

A validade dos modelos cumulativo e bifásico de carcinogênese tem sido verificada em diversas espécies animais, como rato⁽⁵⁶⁾, coelho^(57,58) e hamster⁽⁵⁹⁾, além de camundongo^(48,57-60). Outros, têm sido observadas variações na susceptibilidade à carcinogênese química cumulativa e bifásica/multifásica, tanto entre as diversas espécies animais^(57,58), como entre linhagens de camundongos isogênicos^(8,50,52), sendo algumas refratárias à promoção^(48,60,61). As variações na susceptibilidade à carcinogênese química podem ser consequência de diferenças na ativação metabólica do cancerígeno ou na capacidade de reparo do DNA alterado; uma outra possibilidade é que as diferenças na susceptibilidade estejam relacionadas a alguns aspectos da promoção, quer seja a resposta ao agente promotor em si ou a influência de outros fatores endógenos no processo^(1,48,50,60,61). Tudo indica que a susceptibilidade reside na qualidade genética do indivíduo, visto que linhagens isogênicas de camundongos, altamente susceptíveis à carcinogênese química cutânea (STS*, SENCAR**, SSIN***), têm sido desenvolvidas através do cruzamento sucessivo de camundongos que apresentavam reação máxima à indução química de tumores cutâneos^(1,62,63).

O gerbil, *Meriones unguiculatus*, é um pequeno roedor originário de áreas desérticas da China e da Mongólia, adaptado como animal de laboratório, no ocidente, nas últimas décadas⁽⁶⁴⁾. Há poucas referências na literatura sobre a utilização do gerbil na pesquisa da carcinogênese química cutânea; as existentes⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾ relatam a indução de papilomas, carcinomas e alterações pigmentares da pele, com ambos modelos experimentais. Contudo, em estudo comparativo da carcinogênese química cutânea entre camundongo e gerbil, comprovou-se resistência relativa da pele de gerbil à indução de tumores com o modelo bifásico⁽⁶⁹⁾. A promoção com OC a 0,5%, duas vezes por semana, prolongada por 30 semanas, também não teve resultados positivos; já o modelo cumulativo é efetivo nesta espécie animal, ocorrendo a indução de papilomas em 14 semanas e carcinomas em 26 semanas^(70,71).

*STS "skin tumor susceptible" ©

**SENCAR "sensitive to carcinogenesis"

***SSIN "sensitive SENCAR inbred".

Consideramos que a resistência relativa da epiderme de gerbil à carcinogênese química residiria, em virtude de características genéticas próprias da espécie, em um fenômeno de adaptação ao processo de promoção tumoral, particularmente, com OC. Esse fenômeno consistiria em manutenção do estado de equilíbrio entre proliferação celular e maturação, permanecendo a renovação celular constante, de forma que a expansão clonal seletiva das células iniciadas estaria prejudicada ou seria insuficiente. Com a finalidade de comprovar essa hipótese, foi caracterizado o efeito de OC e PB sobre a pele de gerbil, através do estudo das alterações morfológicas correlatas à atividade promotora, induzidas em função da dose administrada, da frequência do tratamento e da associação ao iniciador MC em modelos bifásicos e trifásicos de carcinogênese.

Materiais e métodos

Animais

Na execução dos diversos protocolos experimentais foi utilizado um total de 200 gerbis, machos e adultos, provenientes da criação do Biotério do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense. Os animais foram alojados em gaiolas de fundo plástico, com leito de maravalha, e receberam, constantemente, água e ração Labina (Purina) *ad libitum*. No biotério, a iluminação era cíclica em intervalos de 12 horas, e a temperatura ambiente era mantida em 20°C.

Protocolos experimentais

Dois ou três dias antes do início do tratamento, os gerbis, anestesiados mediante inalação de éter, foram pesados e identificados, e a pele dorsal foi depilada com creme. Todos os animais, em relação ao ciclo de crescimento do pêlo, encontravam-se na fase telogênica ou de repouso. Toda a manipulação dos animais foi realizada em horário predeterminado e fixo, devido à variação cíclica circadiana das mitoses^(72,73).

Efeito de promotores em função da dose

Foram utilizados 25 gerbis, peso médio 47,4 ± 6,4 g (C.V. 13,6%). Os animais foram distribuídos em 5 grupos (n=5), e receberam, topicamente, 0,2 ml de solução de promotor dissolvido em acetona. Duas soluções de OC foram testadas, 0,5% (0,94 mg/dose) e 1% (1,88 mg/dose), assim como duas

de PB, 10% (20 mg/dose) e 20% (40 mg/dose). O grupo-controle foi tratado apenas com o solvente acetona. Os gerbis foram sacrificados 48 horas após a aplicação do promotor, mediante sobredose de éter.

Efeito de promotores em função da frequência de tratamento

Foram utilizados 105 gerbis, peso médio 58,0 ± 5,2 g (C.V. 8,9%). Os animais foram distribuídos em 7 grupos (n=15), e receberam, topicamente, 0,2 ml de solução de promotor dissolvido em acetona. Foi testada a aplicação de OC 0,75% (1,41 mg/dose) e de PB 15% (30 mg/dose) na frequência de 1, 2 e 3 vezes por semana. Os animais-controle receberam apenas o solvente acetona na frequência máxima. Os gerbis foram pesados novamente no momento da última aplicação de promotor. Cinco animais de cada grupo foram sacrificados 48 horas após completarem 1, 2 e 4 semanas de tratamento.

Modelos bifásicos de carcinogênese

Foram utilizados 25 gerbis, peso médio 56,8 ± 6,1 g (C.V. 10,8 g). Os animais foram distribuídos em 5 grupos (n=5) e tratados, topicamente, uma única vez com MC 0,1% (0,2 mg/dose), e a seguir de forma repetida com OC 0,75% (1,41 mg/dose; 3 x/semana) ou com PB 15% (30 mg/dose; 2 x/semana), durante 40 semanas. Os grupos-controle receberam, a cada vez, 0,2 ml de solução de promotor (sem iniciação) ou apenas o solvente acetona (sem iniciação e sem promoção).

Modelos trifásicos de carcinogênese

Foram utilizados 45 gerbis, peso médio 56,3% ± 5,5 g (C.V. 9,8 g). Os animais foram distribuídos em 9 grupos (n=5) e tratados, topicamente, uma única vez com MC, e a seguir de forma repetida com um tipo de promotor durante 20 semanas, e depois o outro promotor por mais 20 semanas, ou bem receberam um tipo de promotor uma única vez seguido do outro promotor durante 40 semanas. Os grupos-controle receberam, a cada vez, 0,2 ml de solução de promotor (sem iniciação) ou apenas o solvente acetona (sem iniciação, sem conversão e sem propagação).

Avaliação técnica

Nos protocolos referentes ao efeito dos promotores em função da dose administrada e da fre-

qüência de tratamento, foi coletada a pele dorsal em formol 10% Milloning para o estudo histopatológico, e foram determinados o índice mitótico (IM), o número de camadas celulares nucleadas (CCN) e a espessura da epiderme (EE), além do grau de inflamação cutânea e do grau de hiperqueratose. Com a finalidade de bloquear as mitoses e facilitar a sua contagem na determinação do IM⁽⁷⁴⁾, todos os animais receberam colchicina (0,1 mg/100 g de peso corporal) por via s.c., três horas antes do sacrifício.

Índice mitótico: em cada campo microscópico, visualizando-se exclusivamente a epiderme interfolicular (EIF), foi feita a contagem diferencial dos núcleos em interfase e mitose, estes últimos bloqueados em metáfase, até totalizar 1.000 núcleos em interfase. A contagem foi feita sob aumento total de 1.000 x. O IM foi calculado matematicamente, e o resultado, expresso como percentual. A mediana foi utilizada como medida de tendência central do grupo, e os valores mínimo e máximo, como medida de dispersão.

Número de camadas celulares nucleadas: simultaneamente, sob as mesmas condições descritas para a determinação do IM, foram feitas em cada caso 100 contagens, sendo 3 por cada campo microscópico, onde foram contados os núcleos visíveis sobre 3 linhas imaginárias perpendiculares à superfície. O número mais freqüente, moda, obtido em cada caso, foi considerado o CCN correspondente. A mediana foi utilizada como medida de tendência central do grupo, e os valores mínimo e máximo, como medida de dispersão.

Espessura da epiderme: a medição da EE, excluindo a camada córnea, foi feita utilizando-se analisador de imagem (Mini-Mop, Kontron). Os valores eram fornecidos por leitura, direta no aparelho, sendo 10 medidas por campo microscópico, num total de 200 medidas em cada caso. As medições foram realizadas sob aumento total de 400 x no referido aparelho, previamente calibrado com lâmina micrometrada. A média aritmética foi utilizada como medida de tendência central do grupo, e o desvio padrão, como medida de dispersão.

Grau de hiperqueratose: a espessura da camada córnea foi avaliada de forma semi-quantitativa.

Grau de inflamação: a avaliação semi-quantitativa do exsudato celular presente na derme superficial determinou o grau de inflamação cutânea em cada animal.

Nos protocolos de carcinogênese bifásica e trifásica, foi avaliada a variação do peso corporal dos animais, foram registradas as alterações ma-

croscópicas da pele dorsal e foi realizado estudo histopatológico da mesma.

Avaliação estatística

Aos resultados referentes a IM e CCN, em função da dose de promotor e da freqüência de tratamento promotor, foi aplicado o teste não-paramétrico da soma das ordens de Wilcoxon⁽⁷⁵⁾. Nos resultados referentes à EE aplicou-se o teste T de Student. Dos resultados referentes à variação ponderal foi realizada análise de variância, através da aplicação do teste não-paramétrico de Friedman e de Kruskal-Wallis⁽⁷⁵⁾.

Resultados

Efeito de promotores em função da dose

A EIF de gerbil adulto, após uma única aplicação tópica de acetona, era constituída de uma camada de células basais e um número variável de camadas celulares diferenciadas, muito achatadas, por sua vez cobertas pela camada córnea. Foram registradas, mais freqüentemente, 2 CCN, o IM variava entre 0,1% e 0,6%, e a EE, excluindo a camada córnea, foi em média de 12,79 μ m (Figuras 1 e 2).

Com ambos promotores aplicados uma única vez, o grau de hiperqueratose induzido, na epiderme de gerbil adulto, foi similar (Tabela 1). Verificou-se, em relação ao controle, aumento significativo do IM e das CCN da EIF, nos gerbis tratados com OC. Porém, apesar dos valores de IM e CCN

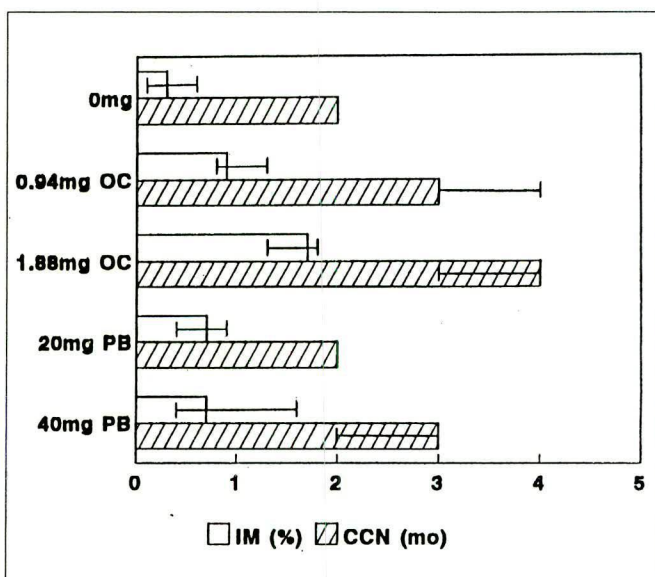


Figura 1 – Índice mitótico e camadas celulares nucleadas da epiderme interfolicular em função da dose de promotor.

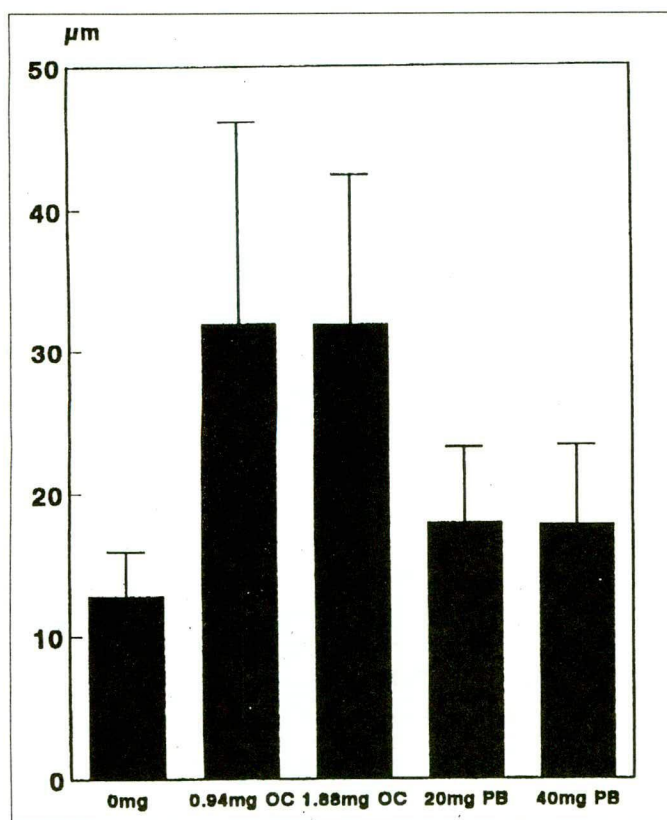


Figura 2 – Espessura da epiderme em função da dose de promotor.

Tabela 1 – Grau de hiperkeratose induzida em epiderme de gerbil em função da dose de promotor.

Grupo	Hiperkeratose
OC 0,94 mg	+
OC 1,88 mg	+
PB 20 mg	+
PB 40 mg	+
Acetona 0,2 ml	-

- ausente; + leve; ++ moderado; +++ acentuado

serem mais elevados com a maior dose de OC – 1,88 mg – apenas o IM foi significativamente diferente em função da dose de OC aplicada (Figura 1). A EE tratada com OC mostrou aumento significativo tanto em relação ao controle, quanto ao tratamento com PB, porém, foi similar com ambas as doses utilizadas (Figura 2).

Ainda, comparando o efeito de ambos promotores, o OC na dose de 1,88 mg determinou IM e CCM significativamente maiores que com qualquer dose de PB testada, e na dose de 0,94 mg, os valores de IM e CCM determinados pelo OC diferiam significativamente dos valores obtidos com

20 mg de PB (Figura 1). Portanto, uma única aplicação de OC mostrou ser mais potente que o PB na indução de hiperplasia, em epiderme de gerbil adulto, e determinou intenso estímulo proliferativo, dose-dependente, associado a hiperkeratose – aumento da maturação – resultando em hiperplasia também dose-dependente; já a hipertrofia celular ocorria de forma inversamente proporcional à dose, de forma que a EE era similar nas duas doses testadas.

Os valores de IM, embora elevados pelo tratamento com PB, só tendiam a aumentar em função da dose e não apresentaram diferença significativa entre si, mas sim em relação ao grupo-controle. Contudo, o tratamento com maior dose de PB – 40 mg – determinou aumento das CCN, significativamente diferente do controle e também em função da dose de PB aplicada (Figura 1). Apesar dos valores da EE serem elevados nos gerbis tratados com PB, não houve diferença significativa destes valores em relação aos do controle nem variação dose-dependente (Figura 2). Portanto, uma única aplicação de PB determinou estímulo proliferativo da epiderme, com tendência a ser dose-dependente, associado a hiperkeratose – aumento da maturação – resultando em hiperplasia dose-dependente; já a discreta hipertrofia celular ocorria de forma inversamente proporcional à dose, de forma que a EE era similar nas duas doses testadas.

Tabela 2 – Grau de inflamação induzida em pele de gerbil em função da dose de promotor.

Grupo	Exsudato celular
OC 0,94 mg	+++
OC 1,88 mg	+++
PB 20 mg	++
PB 40 mg	+
Acetona 0,2 ml	-

- ausente; +/- muito discreto; + leve; ++ leve a moderado; +++ moderado; ++++ moderado a acentuado; +++++ acentuado.

O OC, nas duas doses testadas, principalmente 1,88 mg, determinou degeneração vacuolar da camada basal, necrose focal de epiderme e reação inflamatória cutânea. O efeito flogístico do PB, 20 mg ou 40 mg, era menor que o registrado com OC e não havia grandes diferenças em função da dose (Tabela 2).

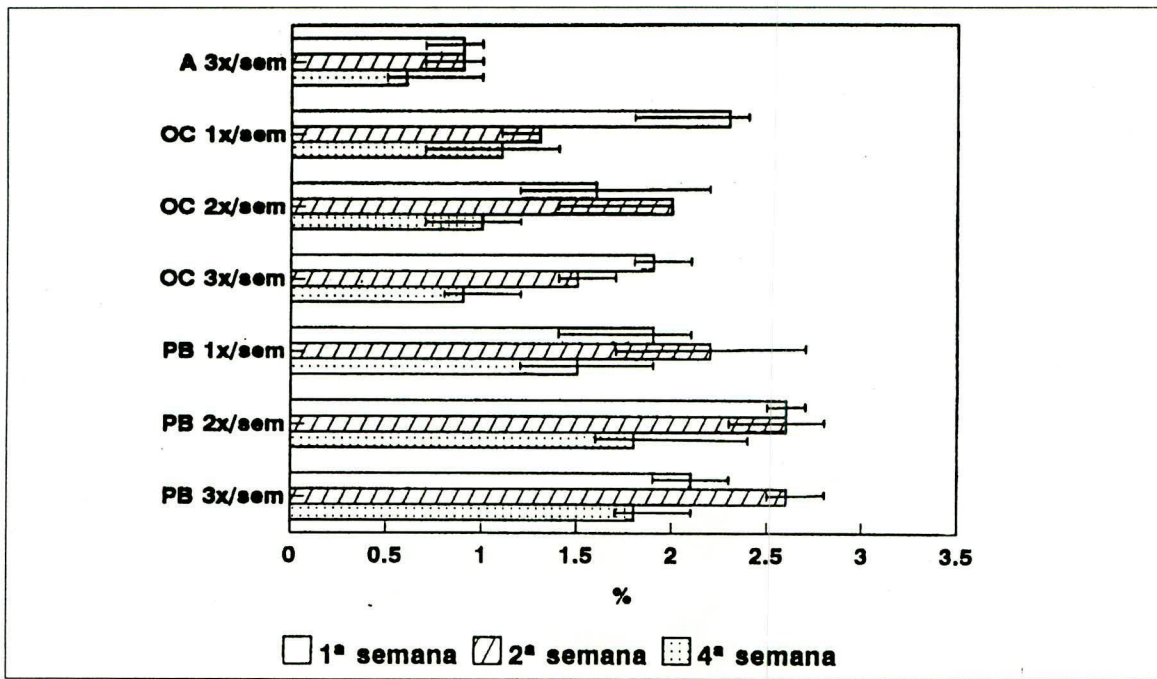


Figura 3 – Índice mitótico da epiderme interfolicular em função da frequência de tratamento.

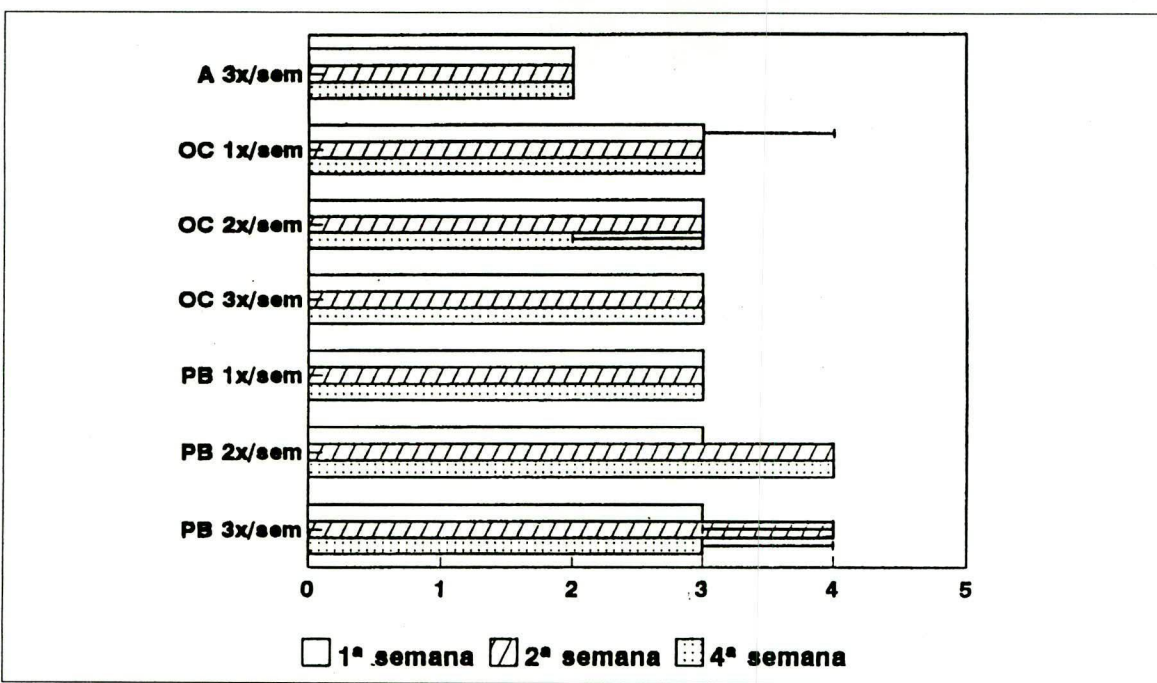


Figura 4 – Camadas celulares nucleadas da epiderme interfolicular em função da frequência de tratamento promotor.

Efeito de promotores em função da frequência de tratamento

O tratamento tópico tri-semanal com acetona não determinou qualquer alteração histológica na pele de gerbil adulto. O IM variava entre 0,5% e 1%, foram registradas, mais freqüentemente, 2 CCN, e a EE, excluindo a camada córnea, foi em média de 1,1 µm (Figuras 3, 4 e 5).

Com ambos promotores aplicados repetidamente, o grau de hiperqueratose progredia; contudo, na 4ª semana a camada córnea era mais evidente na epiderme dos animais submetidos a OC, independente da frequência de tratamento (Tabela 3).

Verificou-se que, com OC, o IM era significativamente maior que o controle, exceto na 4ª semana do tratamento tri-semanal, porém ocorria decréscimo significativo dos valores de IM, seja da 1ª e/ou 2ª semana para a 4ª semana, independente da frequência de tratamento (Figura 3). Com relação às CCN, registrou-se aumento significativo, porém sem haver diferenças em função da frequência de tratamento com OC ou do período de observação (Figura 4). Independente da frequência de tratamento houve aumento significativo da EE a cada período de observação, em relação ao controle, contudo a redução na EE da 1ª para as 2ª e 4ª semanas, quando do tratamento com OC

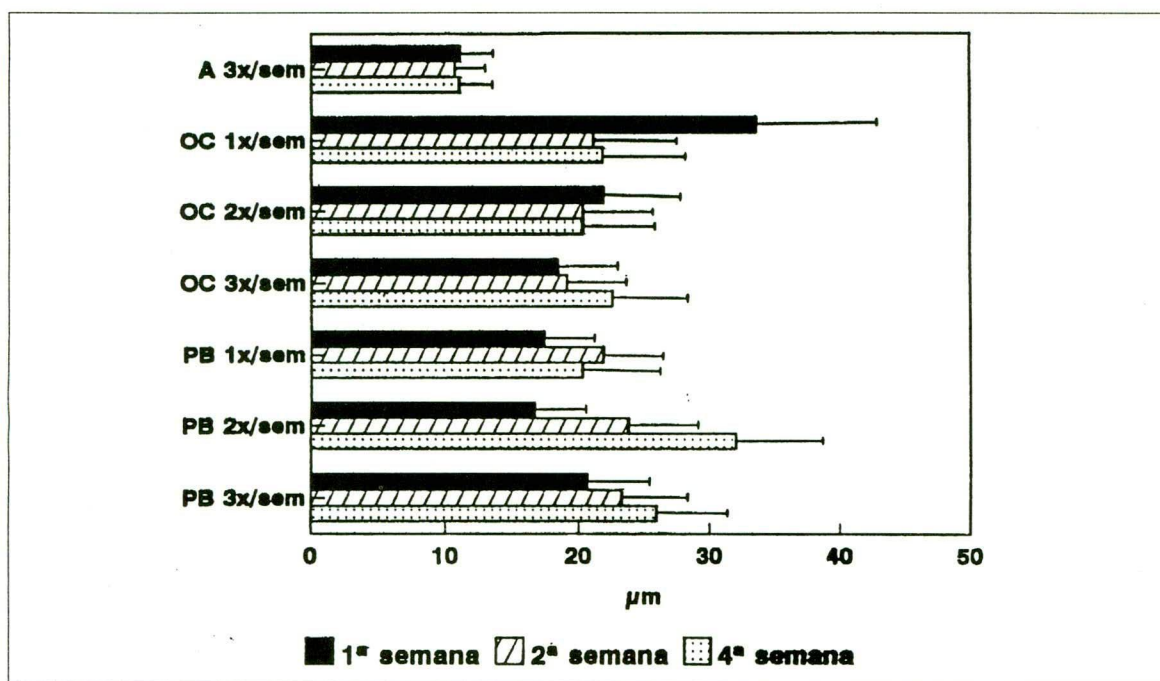


Figura 5 – Espessura da epiderme em função da frequência de tratamento promotor.

Tabela 3 – Grau de hiperqueratose induzida em epiderme de gerbil em função da frequência de tratamento promotor.

Grupo	1ª semana	2ª semana	4ª semana
OC 1x/sem	+	+	++
OC 2x/sem	++	+	++
OC 3x/sem	++	++	+++
PB 1x/sem	+	+	+
PB 2x/sem	+	++	+++
PB 3x/sem	+	++	++
Acetona 3x/sem	-	-	-

- ausente; + leve; ++ moderado; +++ acentuado.

na frequência semanal, foi significativa; na frequência bi-semanal a redução progressiva na EE foi mínima, e na frequência tri-semanal houve um discreto aumento progressivo da EE (Figura 5). Portanto, o tratamento repetido com OC determinou hiperqueratose progressiva – aumento da maturação – associada a estímulo proliferativo que diminuía ao prolongar-se o tratamento; entretanto, resultava em discreta hiperplasia, concomitante a hipertrofia, a qual se tornava mais evidente na frequência tri-semanal, de forma que apenas neste grupo havia discreto aumento progressivo da EE.

Os valores de IM, elevados quando do tratamento com PB, foram sempre significativamente diferentes do controle, porém também ocorria decréscimo significativo destes valores, seja da 1ª e/ou 2ª semana para a 4ª semana, independente da frequência de tratamento (Figura 3). Quanto às CCN, registrou-se aumento significativo em relação ao controle, e o PB apenas na frequência bi-semanal determinou, de forma significativa, aumento progressivo das CCN, que se manteve até a 4ª semana (Figura 4). Independente da frequência de tratamento houve aumento significativo da EE em relação ao controle, a cada período de observação (Figura 5). O PB nas 3 frequências testadas determinou aumento da EE, da 1ª para a 2ª semana, com progressão deste aumento na frequência bi e tri-semanal. Esta progressão na EE era muitíssimo mais acentuada quando do tratamento bi-semanal e teve significância estatística da 1ª para a 2ª e 4ª semana. Portanto, o tratamento repetido com PB determinou hiperqueratose progressiva – aumento da maturação – associada a estímulo proliferativo, que diminuía ao prolongar-se o tratamento, porém resultava em hiperplasia, que era acompanhada de hipertrofia celular, a qual era mais acentuada com o tratamento bi-semanal, de forma que neste grupo havia considerável aumento progressivo da EE.

Ainda, comparando o efeito de ambos promotores, os valores de IM determinados pelo OC foram sempre inferiores aos obtidos com PB, exceto na 1ª semana do tratamento semanal, e os valores de CCN obtidos com OC também eram inferiores aos registrados com PB, nas frequências bi e tri-

Tabela 4 – Grau de inflamação induzida em pele de gerbil em função da freqüência de tratamento promotor.

Grupo	1ª semana	2ª semana	4ª semana
OC 1x/sem	+++	+	++
OC 2x/sem	+++	++	++
OC 3x/sem	++	++	++
PB 1x/sem	+	++	+
PB 2x/sem	+	++	++
PB 3x/sem	+++	++	++
Acetona 3x/sem	-	-	-

- ausente; +/- muito discreto; + leve; ++ leve a moderado; +++ moderado; ++++ moderado a acentuado; +++++ acentuado.

semanal (Figuras 3 e 4). Assim sendo, o PB mostrou ser mais eficiente que o OC na indução de hiperplasia persistente, na epiderme de gerbil adulto, independente da freqüência de aplicação das substâncias promotoras. Após 4 semanas de tratamento, a hiperplasia era mais acentuada nos animais submetidos a PB bi-semanal.

Quanto ao efeito flogístico, o OC aplicado 1, 2 ou 3 vezes por semana determinou reação semelhante com aparente decréscimo progressivo da intensidade, exceto quando o tratamento era mais freqüente. Já com o PB, na freqüência bi-semanal,

houve alguma progressão do grau de inflamação, o qual ao fim da 4ª semana era similar aos graus registrados com OC (Tabela 4).

Por outro lado, não houve diferença significativa na variação ponderal dos animais dos diversos grupos, quer seja na 1ª, na 2ª ou na 4ª semana de observação (Figura 6). Contudo, verificou-se uma tendência de menor ganho ponderal quanto maior a freqüência de tratamento, e para a freqüência tri-semanal também foi registrada uma tendência de menor ganho ponderal em função do promotor, sendo OC < PB < A, inclusive com perda de peso final nos animais tratados topicamente com OC.

Modelos bifásicos e trifásicos de carcinogênese

Apenas o PB, independente de iniciação prévia, determinou ceratose, sugerindo um aumento da diferenciação epidérmica, que era mais intensa com o PB agindo na propagação, após tratamento com OC durante 20 semanas na conversão (Tabelas 5 e 6). Não ocorreu a indução de papiloma persistente com qualquer um dos protocolos testados, e só um gerbil, do grupo submetido a MC na iniciação, OC 1 x na conversão e PB durante 40 semanas na propagação, apresentou transitoriamente uma lesão cutânea semelhante a papiloma, medindo 1 mm de diâmetro, entre a 4ª e a 14ª semana (Tabela 6).

Por outro lado, não houve diferença significativa na variação ponderal dos animais entre os diversos grupos, nem destes em relação a grupo-testemunha de 16 gerbis não manipulados durante 40

Figura 6 – Variação ponderal em função da freqüência de tratamento promotor.

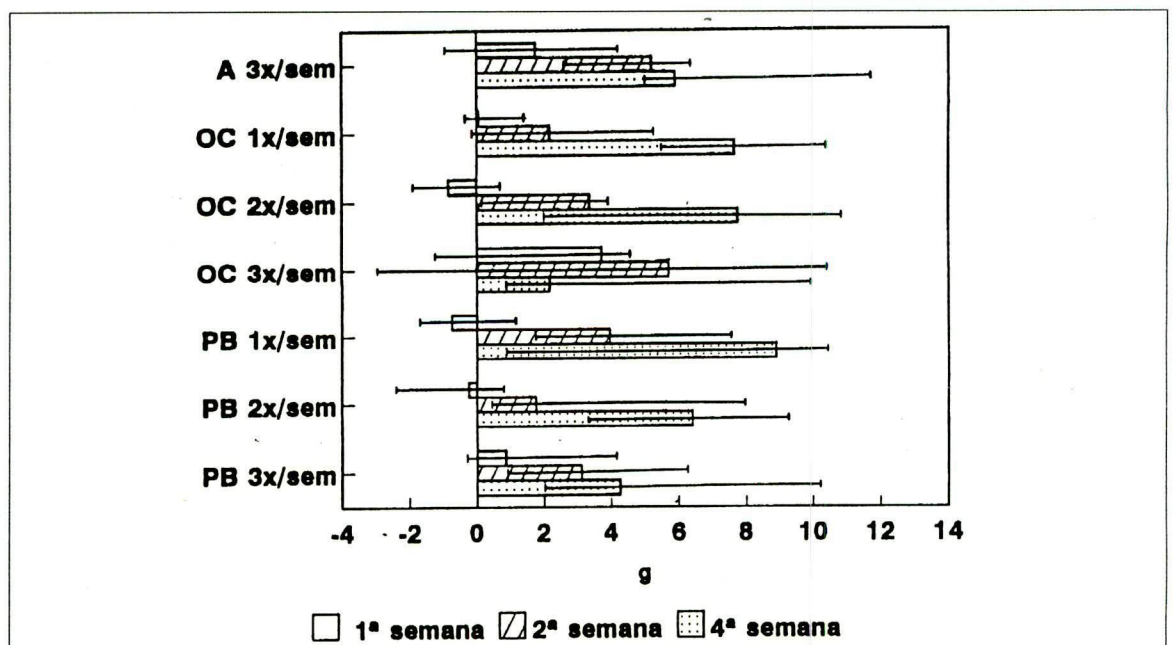


Tabela 5 – Macroscopia da pele dorsal após 40 semanas de tratamento com protocolos bifásicos de carcinogênese.

Grupo	Ceratose	Papilomas
MC/1x+OC/40sem	–	–
MC/1x+PB/40sem	+	–
OC/40sem	–	–
PB/40sem	+	–
Acetona/40sem	–	–

– ausente; +/- muito discreta; + leve. ++ moderada; +++ acentuada.

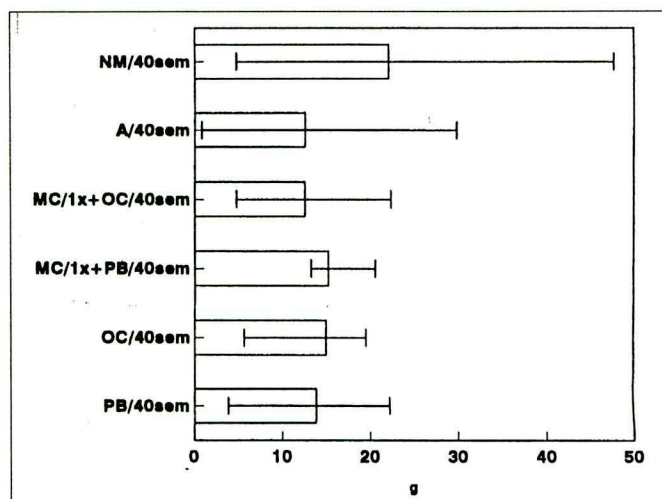
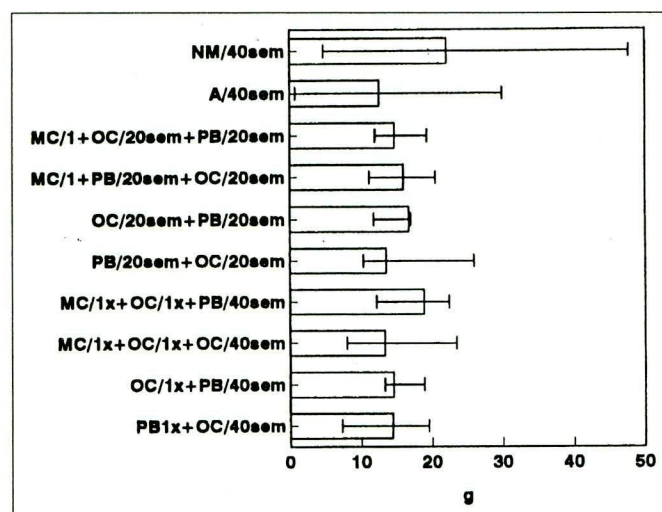
Tabela 6 – Macroscopia de pele dorsal após 40 semanas de tratamento com protocolos trifásicos de carcinogênese.

Grupo	Ceratose	Papilomas
MC/1x+OC/20sem+PB/20sem	++	–
MC/1x+PB/20sem+OC/20sem	–	–
OC/20sem+PB/20sem	++	–
PB/20sem+OC/20sem	–	–
MC/1x+OC/1x+PB/40sem	+	–*
MC/1x+PB/1x+OC/40sem	–	–
OC/1x+PB/40sem	+	–
PB/1x+OC/40sem	–	–
Acetona/40sem	–	–

*papiloma transitório; – ausente; +/- muito discreta; + leve; ++ moderada; +++ acentuada.

semanas (Figuras 4 e 8). Contudo, verificou-se uma tendência de menor ganho ponderal nos animais manipulados.

O tratamento tópico tri-semanal com acetona, prolongado por 40 semanas, não teve qualquer efeito sobre a estrutura histológica da pele de gerbil adulto. O maior grau de inflamação cutânea ocorreu nos gerbis tratados com OC durante 40 semanas independente de iniciação prévia, porém, nestes animais a hiperplasia epidérmica era mínima. Já o tratamento com PB, independente de iniciação prévia, determinou mais freqüentemente hiperplasia moderada, contudo, o grau de inflamação cutânea em todos estes animais era discreto (Tabelas 7 e 8).

**Figura 7** – Variação ponderal após 40 semanas de tratamento com protocolos bifásicos de carcinogênese.**Figura 8** – Variação ponderal após 40 semanas de tratamento com protocolos trifásicos de carcinogênese.

Discussão

Efeito de promotores em função da dose e da freqüência de tratamento

A pele de roedores tratada exclusivamente com acetona não apresenta alterações significativas quando comparada com a normal, isto é, a não tratada⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Da mesma forma, não verificamos qualquer alteração macroscópica na pele dos gerbis dos grupos-controle (dose e freqüência). A observação microscópica da EIF desses gerbis conferiu com a descrição correspondente à do camundongo^(76,79), sendo registradas com maior freqüência 2 CCN. Igual valor é referido em EIF de camundongo^(78,80-86), e em EIF de hamster^(55,87), ambos submetidos a aplicação tópica de acetona. A EE registrada nos gerbis dos grupos-controle (dose e

Tabela 7 – Histopatologia da pele dorsal após 40 semanas de tratamento com protocolos bifásicos de carcinogênese.

Grupo	Hiperplasia	Inflamação
MC/1x+OC/40sem	–	+
MC/1x+PB/40sem	++	+/-
OC/40sem	+	++
PB/40sem	+++	+
Acetona/40sem	–	–

– ausente; +/- muito discreta; + leve; ++ leve a moderada; +++ moderada; ++++ moderada a acentuada; +++++ acentuada.

Tabela 8 – Histopatologia da pele dorsal após 40 semanas de tratamento com protocolos trifásicos de carcinogênese.

Grupo	Hiperplasia	Inflamação
MC/1x+OC/20sem +PB/20sem	++	+
MC/1x+PB/20sem +OC/20sem	–	++
OC/20sem+PB/20sem	++	+/-
PB/20sem+OC/20sem	–	++
MC/1x+OC/1x+PB/40sem	++	++
MC/1x+PB/1x+OC/40sem	+	++++
OC/1x+PB/40sem	+++	++
PB/1x+OC/40sem	+/-	++++
Acetona/40sem	–	–

– ausente; +/- muito discreta; + leve; ++ leve a moderada; +++ moderada; ++++ moderada a acentuada; +++++ acentuada.

freqüência) também é similar aos valores descritos em camundongo^(78,80,82,83,88). Quanto ao IM, que variava nos animais-controle entre 0,1% e 1%, estes valores também são compatíveis com os registrados em EIF de camundongo^(78,79,82,89). Portanto, pode-se considerar que sob aspecto morfológico as peles de camundongo e de gerbil são semelhantes.

Nos trabalhos pioneiros em carcinogênese química cutânea, foram testados diversos solventes, parafina líquida^(57,90,91), óleo mineral⁽⁹²⁾, benzeno⁽¹⁾ e acetona^(80,93). Soluções de OC em concentração

elevada, de até 10%, eram pinceladas ou gotejadas na pele de roedores^(57,90-94). Uma vez que soluções menos concentradas de OC em acetona ainda permitiam detectar o efeito promotor desta substância em pele de camundongo^(80,93), foi, por assim dizer, padronizado o uso de OC 0,5% em acetona^(1,60,95). Estudos posteriores especificavam a alíquota de solução aplicada topicamente, que geralmente era de 0,2 ml^(60,95). As doses absolutas referidas na literatura, em diversos estudos sobre os efeitos do OC em pele de camundongo, variam entre 20 µg e 2,5 mg^(1,58,60,95-98). O limiar descrito para o efeito promotor do OC, em pele de camundongo, encontra-se entre 5 µg e 15 µg por aplicação⁽¹⁾. Em outras espécies animais, gerbil, coelho, porco e miniporco, é referida a utilização de doses mais elevadas, que variam entre 200 µg e 10 mg^(58,66,97). Com relação ao PB, as doses utilizadas em pele de camundongo variam entre 1 mg e 40 mg⁽⁵⁴⁾, porém, a dose mínima com efeito promotor é 20 mg^(49,51,54,61). As doses testadas neste trabalho, em pele de gerbil, 0,94 mg e 1,88 mg de OC, e 20 mg e 40 mg de PB, são efetivamente promotoras de tumores em pele de camundongo, e no caso do OC são bem superiores ao valor limiar dessa substância para aquela espécie.

As alterações induzidas na pele dos gerbis, mediante uma única aplicação de OC, ou seja, espessamento da epiderme, hipertrofia, atividade mitótica, hiperplasia, hiperqueratose e inflamação, foram similares às descritas na pele de camundongo, tratada com OC^(80,92) ou àquelas induzidas com seu elemento ativo tetradecanoilforbolacetato (TPA) em pele de camundongo^(78,81,84), rato Fischer 344⁽⁴⁸⁾, hamster sírio⁽⁵⁵⁾ e cobaio⁽⁹⁹⁾. Já uma única aplicação tópica de PB, na pele de gerbil, determinou aumento na EE, discreta hiperplasia, hiperqueratose e discreta inflamação, ao passo que no camundongo é descrito acentuado aumento na EE, hiperplasia, hiperqueratose e ausência de inflamação^(49,54).

Consta na literatura que a intensidade de diversos parâmetros avaliados em pele de camundongo, tais como EE, CCN e hiperqueratose⁽⁸¹⁾, e ainda, inflamação⁽¹⁰⁰⁾ e incidência tumoral^(1,26,53,100), varia dependendo da dose de promotor – OC ou TPA – utilizado. A dependência da dose também é referida para a hiperplasia induzida mediante TPA em epiderme de hamster sírio⁽⁵⁵⁾, e mediante PB em epiderme de camundongo⁽⁴⁹⁾. Em nosso material também verificamos que o grau de hiperplasia induzido em epiderme de gerbil era dose-dependente, com ambos promotores, porém no caso do OC foi o IM que apresentou diferença significativa

em função da dose, e no caso do PB foram as CCN. Já a EE e o grau de inflamação não apresentaram variação dose-dependente, quer seja com OC ou PB, e o grau de hiperkeratose foi similar com ambos promotores, sem apresentar variação dose-dependente. Isto sugere que uma única aplicação tópica, tanto de OC como de PB, induz maturação celular na epiderme de gerbil, e que o efeito hiperplásico, após uma única aplicação tópica de promotor, decorreria do estímulo proliferativo, mais acentuado no caso do OC, e do desequilíbrio entre o ganho (proliferação) e perda (maturação) celular.

As alterações induzidas mediante uma única aplicação de promotor regridem em 7 a 10 dias^(81,84), da mesma forma que os efeitos induzidos pela exposição crônica desaparecem 2 a 4 semanas após a suspensão do tratamento⁽⁸⁸⁾, inclusive a promoção tumoral^(8,101,102). Daí se entende que haveria um limiar baseado, não só na dose, mas principalmente na frequência de aplicação do promotor, uma vez que o efeito promotor não se manifesta a menos que o intervalo entre as aplicações seja suficientemente curto para permitir a adição dos efeitos induzidos a cada aplicação^(1,26,95,100,103). Chouroulinkov e colaboradores⁽⁵³⁾, ao estudarem o efeito de 24 combinações dose/frequência de TPA na promoção tumoral em pele de camundongo, concluíram que para cada dose testada, a incidência tumoral dependia da frequência de aplicação, e que para cada frequência de aplicação, a incidência de papilomas era dose-dependente. Observação similar já fora feita por Van Duuren e sua equipe⁽¹⁰⁰⁾. Em termos operacionais, consagrou-se a exposição ao promotor na frequência de duas^(48,55,56,59-61,63,88,98,104) ou três vezes por semana^(52,60,66,87,101,105). Neste trabalho foi testada a aplicação tópica semanal, bi-semanal e tri-semanal de 1,41 mg de OC e de 30 mg de PB.

Verificamos que, independente da frequência de tratamento, o PB era mais efetivo que o OC na indução de hiperplasia persistente, e embora com ambos promotores houvesse aumento inicial do IM, que se manteve acima dos valores do controle durante o tratamento, ao fim da 4ª semana esses valores eram inferiores aos da 1ª semana, para cada promotor e frequência de tratamento. A diminuição da atividade mitótica, durante a administração do promotor, era mais notória nos gerbis submetidos a OC, e considerando que a hiperkeratose também era mais evidente nestes animais, é provável que o menor ganho celular associado a maior perda celular tenham contribuído para a regressão da hiperplasia inicial. Ambos promotores

diferiam também no efeito sobre as CCN, sendo mais efetivo o PB bi-semanal, ao determinar aumento progressivo, que se manteve até a 4ª semana de tratamento, porém não chegando a ultrapassar 4 CCN (moda). Isto sugere que apesar da diminuição da atividade mitótica, o ganho celular era mantido ao exceder a perda celular pela maturação. Por outro lado, ambos promotores determinaram aumento da EE, havendo porém regressão acentuada com OC semanal. A discreta progressão na EE, registrada com OC tri-semanal, parece decorrer da manutenção da hipertrofia celular. No caso do PB bi-semanal, a progressão na EE era mais notória e decorria, provavelmente, não só da hipertrofia mas também do efeito hiperplásico (aumento das CCN). Efeito similar é descrito no hamster sírio, pelo tratamento tópico tri-semanal com PB⁽¹⁰⁶⁾. A adaptação da EIF do gerbil ao tratamento contínuo com OC foi similar à descrita em hamster sírio⁽⁵⁵⁾, e em rato Fischer 344 e hamster sírio⁽⁴⁸⁾; ambas espécies, do mesmo modo que o gerbil, são relativamente insensíveis à promoção com ésteres de forbol.

A afirmação que se refere à correlação entre indução de hiperplasia persistente e susceptibilidade à promoção⁽⁴⁸⁾ parece ser correta, porquanto espécies de linhagens de roedores sensíveis à promoção mantêm ou experimentam progressão da hiperplasia inicial^(56,81,88,104), e nas espécies de linhagens menos susceptíveis, como rato Fischer 344 e hamster sírio, ocorre regressão da hiperplasia inicial^(48,55), sendo essa regressão mais rápida quanto maior a frequência do tratamento. Entretanto, para outros promotores, como o PB, essa correlação entre hiperplasia persistente e promoção tumoral não é sempre evidenciada, visto que camundongos sensíveis à promoção com ésteres de forbol – SENCAR, DBA/2 – exibem EE similar à de camundongos menos susceptíveis – C57BL/6 – após aplicação de PB bi-semanal por duas semanas^(51,104), mantendo-se a hiperplasia em níveis baixos, com EE entre 20 μm e 25 μm . A maior diferença entre linhagens de camundongos com diversa sensibilidade à promoção com ésteres de forbol, quando tratados com PB, está relacionada à resposta inflamatória, avaliada pela formação de edema, sendo que esse efeito é mais acentuado nas linhagens sensíveis à promoção⁽¹⁰⁴⁾.

No presente estudo, observou-se que o efeito flogístico, inicialmente, era mais acentuado na pele dos gerbis tratados com OC, principalmente na frequência bi-semanal, e esse efeito regredia ligeiramente durante o tratamento, sem haver variação dependente da frequência ao fim da 4ª semana

de tratamento. Já o PB determinou progressão do grau de inflamação quando aplicado bi-semanalmente, chegando a ser similar, na 4ª semana, ao grau registrado com OC. Verificou-se, portanto, que a indução de inflamação diferia na intensidade inicial e na forma de evolução durante o tratamento, refletindo talvez mecanismos diferentes na ativação do processo, segundo cada promotor.

Carcinogênese bifásica e trifásica

Diferentemente de outros autores^(26,66,67), no presente trabalho não foi verificada indução tumoral com os modelos bifásicos de carcinogênese, quer seja utilizando OC ou PB como promotores. Não pode deixar de ser considerado que nesses estudos utilizaram-se doses elevadas no tratamento com OC, de forma que efeitos citotóxicos, necrose e regeneração epidérmica podem ter participado no processo de promoção tumoral. Conforme diversos autores^(1,53,100), a efetividade da promoção é determinada, operacionalmente, tanto pela dose como pela frequência do tratamento promotor. Porém, considerando a patogenia do processo de promoção tumoral que consiste essencialmente, de acordo com os conhecimentos atuais, na expansão clonal seletiva de células previamente iniciadas^(8,9,107-110), apenas o PB determinou, simultaneamente, as alterações morfológicas que parecem necessárias para a expansão seletiva, ou seja, hiperplasia persistente, distúrbio da diferenciação epidérmica, e inflamação. Entretanto, foi o protocolo trifásico – iniciação/MC, conversão/OC, propagação/PB – que determinou transitoriamente uma lesão cutânea semelhante a papiloma em um animal, e não ocorreu a indução definitiva de papilomas com qualquer um dos protocolos testados.

Em pele de camundongo, o surgimento de papilomas é considerado o fim da etapa de promoção, sendo que dos múltiplos papilomas induzidos mediante o protocolo clássico iniciação-promoção, muitos regredem após a suspensão do tratamento promotor^(8,101,102). Uma possível explicação para esse fenômeno de regressão tumoral seria que, na ausência do estímulo proliferativo determinado pelo promotor, a taxa de ganho celular torna-se insuficiente e não consegue compensar a taxa de perda celular, de forma que o papiloma desaparece⁽¹⁰¹⁾. Entretanto, no gerbil a regressão aconteceu durante o tratamento com PB. A presença de papiloma transitório, em pele de gerbil, também já fora descrita durante o tratamento bi-semanal com OC 0,5%⁽⁷¹⁾. Ambos promotores parecem ser ineficientes na indução da expansão clonal seletiva das células iniciadas em epiderme de gerbil.

Os ésteres de forbol, elementos ativos do OC, embora sejam potentes promotores tumorais na epiderme de camundongo, mostram-se ineficientes em outras espécies de roedores^(48,57,69,71) e em determinadas linhagens de camundongos⁽⁶⁰⁾, entre elas a C57BL/6^(52,61). A ineficiência do TPA como promotor nessa linhagem parece estar relacionada a incapacidade de manter a hiperplasia epidérmica^(12,50). De forma similar, o gerbil não responde à promoção com OC, como confirmado no presente trabalho, verificando-se ausência de hiperplasia persistente⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Já outros promotores, como o PB, são efetivos promotores em pele de camundongo^(49,54), inclusive nas linhagens resistentes aos ésteres de forbol^(61,104,10). Entretanto, os percentuais de papilomas/camundongo e de camundongos com papilomas, induzidos mediante promoção com PB, são sempre mais elevados nas linhagens sensíveis^(61,104), e neste trabalho verificou-se, no gerbil, apenas a indução transitória de papiloma.

Ambas espécies, gerbil e camundongo C57BL/6, têm uma característica em comum, a de apresentar, em relação ao peso corporal respectivo, glândulas adrenais grandes^(7,65,69). No gerbil, a relação peso adrenais/peso corporal é aproximadamente de 1:1000, ao passo que no camundongo suíço essa relação é de 1:1500⁽⁶⁹⁾. É provável que tanto no gerbil como no camundongo C57BL/6 ocorra modulação da promoção por glucocorticóides endógenos. De fato, o efeito promotor tumoral dos ésteres de forbol é inibido por esteróides antiinflamatórios^(1,111-114). Os glucocorticóides, agindo via receptor citoplasmático^(115,116), são potentes inibidores, na epiderme de camundongo, da síntese de DNA e da divisão celular^(111-113,117,118) e consequentemente frustram a indução da hiperplasia pelos ésteres de forbol⁽¹¹³⁾.

O processo de formação de tumores é sujeito a modificações por diversos fatores, como situações de estresse, entre outros⁽¹⁾. O estresse, por seus potentes efeitos neuro-hormonais, pode alterar a susceptibilidade dos animais a uma ampla variedade de doenças, incluindo neoplasias⁽¹¹⁹⁾. Por outro lado, corticoesteróides antiinflamatórios como a dexametasona provocam perda de peso, além de inibir a promoção tumoral⁽¹²⁰⁾. Considerando essas informações, avaliamos a variação ponderal dos gerbis, durante os diversos protocolos testados, como indicativo indireto do grau de estresse induzido nos animais. Não houve diferença significativa na variação ponderal dos animais entre os diversos grupos, contudo, havia uma tendência de menor ganho ponderal nos gerbis manipulados. É provável que o estado de estresse, induzido pela manipu-

lação, tenha sido ligeiramente superior nos animais submetidos aos procedimentos experimentais. Além disso, o OC, por seu efeito irritativo, poderia estar acentuando o estado de estresse, uma vez que até a 4ª semana de tratamento verificamos uma tendência de menor ganho ponderal nos gerbis submetidos a essa substância. No gerbil, o estresse agudo aumenta de forma significativa a concentração de glucocorticóides, quase quadruplicando os níveis plasmáticos normais⁽¹²¹⁾. Os esteróides antiinflamatórios, como já mencionado acima, são potentes inibidores, na epiderme de camundongo, de vários efeitos dos ésteres de forbol, havendo conseqüentemente inibição da promoção tumoral^(10,68,122). Isto poderia explicar a ausência de papilomas com os diversos protocolos testados. Contudo, com base nos resultados exclusivamente morfológicos, não foi possível estabelecer-se categoricamente essa correlação, mas as diferenças na susceptibilidade à carcinogênese química cutânea, entre diversas espécies animais e linhagens de camundongos, já têm sido relacionadas à modulação da promoção por hormônios esteróides⁽⁶⁰⁾.

Por outro lado, a inflamação induzida tanto com OC tri-semanal como com PB bi-semanal, ao fim de 4 semanas foi similar. Após 40 semanas de tratamento, a inflamação cutânea era mais acentuada nos gerbis submetidos aos protocolos de carcinogênese bifásica e trifásica, nos quais utilizava-se OC como promotor e propagador. Radicais livres liberados pelos leucócitos infiltrados no local poderiam influir na atividade promotora do PB e, principalmente, do OC. Entretanto, a liberação de radicais livres pelos leucócitos infiltrados na pele parece ser um efeito secundário, e sua participação resulta insuficiente na indução tumoral em pele de gerbil. Além disso, a pele dorsal de gerbil adulto, embora morfológicamente seja similar à pele dorsal de camundongo, apresenta inferior estado antioxidante e pró-oxidante⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. O baixo potencial gerador de radicais livres, por via enzimática, também poderia ser um dos fatores responsáveis pela resistência relativa da pele de gerbil à carcinogênese química. Contudo, o PB determina na pele de gerbil efeito similar ao do OC na pele de camundongo, no que se refere a indução de atividade xantina oxidase (XO)⁽¹²⁵⁾ e, coincidentemente, foi com um dos protocolos em que se utilizava PB como promotor – propagador – que ocorreu transitoriamente uma lesão cutânea semelhante a papiloma.

Concluimos que a base biológica da resistência relativa da pele de gerbil adulto à indução química de tumores de linhagem epidérmica está relacionada a ausência de hiperplasia persistente, devido

à manutenção do estado de equilíbrio entre proliferação celular e maturação, permanecendo a renovação celular constante e prejudicando a expansão clonal seletiva de células epidérmicas, principalmente com OC. Entre as perspectivas para futuras pesquisas, já delineadas pelos participantes do “American Cancer Society Workshop on Tumor Promotion”⁽¹¹⁰⁾, encontra-se o estudo da estrutura e da função dos genes que determinam a susceptibilidade à promoção tumoral em diversos sistemas de modelos animais e humanos. Portanto, a caracterização do gerbil como espécie relativamente resistente à carcinogênese química cutânea fornece subsídio à pesquisa dos determinantes genéticos da carcinogênese multifásica.

Summary

In order to explain the biological basis of the adult gerbil skin relative resistance to chemical carcinogenesis it was characterized the effect of croton oil and benzoyl peroxide tumor promoters by studying the morphological changes related to promotion and induced in adult gerbil skin according to different doses, treatment frequencies, and associated pretreatment with the tumor initiator methylcholanthrene, through biphasic and triphasic carcinogenesis protocols. Similar degree of hyperkeratosis and dose-dependent hyperplasia were induced in the interfollicular epidermis after one topical application of croton oil (0.94 mg and 1.88 mg) or benzoyl peroxide (20 mg and 40 mg). Epidermal enlargement, cellular hypertrophy and inflammation were more pronounced with croton oil treatment. Proliferative stimulus and imbalance between epidermal proliferation and differentiation could be responsible for the hyperplasia, which was more intense with croton oil treatment. The initial proliferative stimulus was reduced after repeated topical treatment with croton oil (1.41 mg) or benzoyl peroxide (30 mg). Croton oil also induced intense hyperkeratosis and regression of initial hyperplasia, which could be related to imbalance between proliferation and differentiation in favour of cellular loss. Twice or thrice a week treatment with benzoyl peroxide induced discrete progression of initial hyperplasia, which could be related to slight imbalance between proliferation and differentiation predominating a discrete cellular gain. Both substances determined different inflammatory effect, since there was regression with croton oil and progression with benzoyl peroxide. Divergent hyperplastic and inflammatory responses could be reflecting different mechanisms of action of these two compounds. When croton oil and benzoyl

peroxide were administered after methylcholanthrene (0.2 mg) through biphasic or triphasic carcinogenesis protocols, only benzoyl peroxide showed discrete and transitory promotion – propagation – of papillomas in adult gerbil skin. Taking into account the regression of the proliferative stimulus registered during repeated treatment with both promoters and the response associated to cellular differentiation – hyperkeratosis – it was concluded that those effects interfered in the selective clonal expansion of epidermal cells, mainly with croton oil treatment, and could be related to the biological basis of adult gerbil skin relative resistance to chemical epidermal carcinogenesis.

Key words: carcinogenesis; initiation; promotion; skin; gerbil.

Referências Bibliográficas

- BOUTWELL, R.K. – Some biological aspects of skin carcinogenesis. *Prog Exp Tumor Res*, 4:207-250, 1964.
- 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.
- YUSPA, S.H. – Molecular and cellular basis for tumor promotion in mouse skin. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 14:315-326, 1983.
- GUZMÁN-SILVA, M.A.; GUIMARÃES, J.S.P. – Carcinogênese química cutânea. *Rev Bras Cancerol*, 31:285-291, 1985.
- 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.
- 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.
- 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.
- HENNINGS, H.; YUSPA, S.H. – Two-stage tumor promotion in mouse skin: an alternative interpretation. *JNCI*, 74:735-740, 1985.
- MARKS, F.; FÜRSTENBERGER, G. – Experimental evidence that skin carcinogenesis is a multistep phenomenon. *Br J Dermatol*, 115:1-8, 1986.
- MARKS, F.; FÜRSTENBERGER, G. – Multistage tumor promotion in skin. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 14:273-287, 1983.
- 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.
- 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.
- CHU, K.C.; BROWN, C.C.; TARONE, R.E.; TAN, W.Y. – Differentiating among proposed mechanisms for tumor promotion in mouse skin with the use of the multievent model for cancer. *JNCI*, 79:789-796, 1987.
- HENNINGS, H.; BOWDEN, G.T.; BOUTWELL, R.K. – The effect of croton oil pretreatment on skin tumor initiation in mice. *Cancer Res*, 29:1773-1780, 1969.
- YUSPA, S.H.; HENNINGS, H.; SAFFIOTTI, U. – Cutaneous chemical carcinogenesis: past, present and future. *J Invest Dermatol*, 67:199-208, 1976.
- 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.
- 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.
- HARPER, J.R.; REYNOLDS, S.H.; GREENHALGH, D.A.; STRICKLAND, J.E.; LACAL, J.C.; YUSPA, S.H. – Analysis of the *ras*^H oncogene and its p21 product in chemically induced skin tumors and tumor-derived cell lines. *Carcinogenesis*, 8:1821-1825, 1987.
- 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.
- 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.
- 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*^H oncogene in mouse skin carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 12:1119-1124, 1991.
- FÜRSTENBERGER, G.; MARKS, F. – Growth stimulation and tumor promotion in skin. *J Invest Dermatol*, 81:157s-162s, 1983.
- 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.
- 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.
- 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.
- COTTERILL, J.A. – Benzoyl peroxide. *Acta Derm Venereol (Stock)*, Suppl. 89:57-63, 1980.
- IARC – Benzoyl peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum*, 36:267-283, 1985.

30. DELCLOS, K.B.; NAGLE, D.S.; BLUMBERG, P.M. – Specific binding of phorbol ester tumor promoters to mouse skin. *Cell*, 19:1025-1032, 1980.
31. DRIEDGER, P.E.; BLUMBERG, P.M. – Specific binding of phorbol ester tumor promoters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:567-571, 1980.
32. 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.
33. WHELDRAKE, J.F.; MARSHALL, J.; RAMLI, J.; MURRAY, A.W. – Skin carcinogenesis and promoter binding characteristics in different mouse strains. *Carcinogenesis*, 3:805-807, 1982.
34. ITAI, A.; KATO, Y.; TOMIOKA, N. et al – A receptor model for tumor promoters: rational superposition of teleocidins and phorbol esters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85:3688-3692, 1988.
35. 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.
36. BLUMBERG, P.M.; SHARKEY, N.A.; KÖNIG, G.; JAKEN, S.; LEACH, K.L.; JENG, A.Y. – Phorbol ester receptors-insights into the initial events in the mechanism of action of the phorbol esters. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund*, 14:75-87, 1983.
37. BLUMBERG, P.M.; JAKEN, S.; KÖNIG, B et al – Mechanism of action of the phorbol ester tumor promoters: specific receptors for lipophilic ligands. *Biochem Pharmacol*, 33:933-940, 1984.
38. HECKER E. – Cell membrane associated protein kinase C as receptor of diterpene ester co-carcinogens of the tumor promoter type and the phenotypic expression of tumors. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 35:1890-1903, 1985.
39. 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.
40. BURNS, D.J.; BELL, R.M. – Protein kinase C contains two phorbol ester binding domains. *J Biol Chem*, 266:18330-18338, 1991.
41. NAKAMURA, Y.; COLBURN, N.H.; GINDHART, T.D. – Role of oxygen in tumor promotion: implication of superoxide anion in promotion of neoplastic transformation in JB-6 cells by TPA. *Carcinogenesis*, 6:229-235, 1985.
42. MARNETT, L.J. – Peroxyl free radicals: potential mediators of tumor initiation and promotion. *Carcinogenesis*, 8:1365-1373, 1987.
43. 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.
44. 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.
45. DONNELLY JR., T.E.; PELLING, J.C.; ANDERSON, C.L.; DALBEY, D. – Benzoyl peroxide activation of protein kinase C activity in epidermal cell membranes. *Carcinogenesis*, 8:1871-1874, 1987.
46. KUMAR, R.; HOLIAN, O. – Inhibition of mouse skin protein kinase C by benzoyl peroxide. *J Invest Dermatol*, 96:490-494, 1991.
47. 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.
48. SISSKIN, E.E.; GRAY, T.; BARRETT, J.C. – Correlation between sensitivity to tumor promotion and sustained epidermal hyperplasia of mice and rats treated with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Carcinogenesis*, 3:403-407, 1982.
49. 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.
50. 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.
51. NAITO, M.; NAITO, Y.; DI GIOVANNI, J. – Comparison of the histological changes in the skin of DBA/2 and C57BL/6 mice following exposure to various promoting agents. *Carcinogenesis*, 8:1807-1815, 1987.
52. CHOUROULINKOV, I.; LASNE, C.; PHILLIPS, D.; GROVER, P. – Sensitivity of the skin of different mouse strains to the promoting effect of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Bull Cancer (Paris)*, 75:557-565, 1988.
53. CHOUROULINKOV, I.; LASNE, C.; LOWY, R. et al – Dose and frequency effect in mouse skin tumor promotion. *Cancer Res*, 49:1964-1969, 1989.
54. 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.
55. SISSKIN, E.E.; BARRETT, J.C. – Hyperplasia of Syrian hamster epidermis induced by single but not multiple treatments with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res*, 41:346-350, 1981.
56. GOERTTLER, K.; LOEHRKE, H.; SCHWEIZER, J.; HESSE, B. – Positive 2-stage carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats using 7,12-dimethylbenz[a]anthracene as initiator and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate as promoter: results of a pilot study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 385:181-186, 1980.
57. SHUBICK, P. – Studies on the promoting phase in the stages of carcinogenesis in mice, rats, rabbits, and guinea pigs. *Cancer Res*, 10:13-17, 1950.
58. STENBACK, F. – Skin carcinogenesis as a model system: observations on species, strain, and tissue sensitivity to 7,12-dimethylbenz[a]anthracene with or without promotion from croton oil. *Acta Pharmacol Toxicol*, 46:89-97, 1980.
59. GOERTTLER, K.; LOEHRKE, H.; HESSE, B.; SCHWEIZER, J. – Skin tumor formation in the European hamster (*Cricetus cricetus* L) after topical initiation with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and promotion with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA). *Carcinogenesis*, 5:521-524, 1984.
60. ASHMAN, L.K.; MURRAY, A.W.; COOK, M.G.; KOTLARSKI, I. – Two-stage skin carcinogenesis in sensitive and resistant mouse strains. *Carcinogenesis*, 3:99-102, 1982.
61. 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.

62. HENNINGS, H.; DEVOR, D.; WENK, M.L. et al – Comparison of two-stage epidermal carcinogenesis initiated by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene or N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in newborn and adult SENCAR and Balb/c mice. *Cancer Res*, 41:773-779, 1981.
63. FISCHER, S.M.; O'CONNELL, J.F.; CONTI, C.J. et al – Characterization of an inbred strain of the SENCAR mouse that is highly sensitive to phorbol esters. *Carcinogenesis*, 8:421-424, 1987.
64. SCHWENTKER, V. – The gerbil. A new laboratory animal. *Illinois Vet*, 6:5-9, 1963.
65. HANDLER, A.H.; MAGALINI, S.I.; PAV, D. – Oncogenic studies on the Mongolian gerbil. *Cancer Res*, 26:844-847, 1966.
66. QUEVEDO JR., W.C.; BIENIEKI, T.C.; FAUSTO, N.; MAGALINI, S.I. – Induction of pigmentary changes in the skin of the Mongolian gerbil by chemical carcinogens. *Experientia*, 24:585-586, 1968.
67. MC DONALD, C.J.; QUEVEDO JR., W.C.; BIENIEKI, T.C.; FAUSTO, N. – Role of melanocytes in responses of the skin of Mongolian gerbils to chemical carcinogens. *J Invest Dermatol*, 54:92, 1970.
68. WEINSTEIN, I.B.; TROLL, W. – National Cancer Institute workshop on tumor promotion and cofactors in carcinogenesis. *Cancer Res*, 37:3461-3463, 1977.
69. GUZMÁN-SILVA, M.A.; GUIMARÃES, J.S.P. – Análise morfológica comparativa da carcinogênese química cutânea entre camundongo (*Mus musculus*) e gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Rev Bras Cancerol*, 32:31-42, 1986.
70. GUZMÁN-SILVA, M.A.; ROSSI, M.I.D.; GUIMARÃES, J.S.P. – Estudo do gerbil (*Meriones unguiculatus*) como modelo em oncologia experimental. I. Indução de neoplasias cutâneas. *Rev Bras Cancerol*, 32:155, 1986.
71. GUZMÁN-SILVA, M.A.; ROSSI, M.I.D.; GUIMARÃES, J.S.P. – Carcinogênese química cutânea e subcutânea em gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Acta Oncol Bras*, 9/10:66-72, 1989/1990.
72. LEBLOND, C.P.; WALKER, B.E. – Renewal of cell populations. *Physiol Rev*, 36:255-275, 1956.
73. IVERSEN, O.H.; IVERSEN, U.M. – Is there a diurnal variation in the susceptibility of mouse skin to the tumorigenic action of methylcholanthrene? A study of tumour yield with special reference to the variation between cages. *Acta Path Microbiol Scand (A)*, 84:406-414, 1976.
74. WRIGHT, N.A.; APPLETON, D.R. – The metaphase arrest technique. A critical review. *Cell Tissue Kinet*, 13:643-663, 1980.
75. CAMPOS, H. – Estatística experimental não-paramétrica. 4ª ed. Piracicaba: USP, 113-134; 202-211; 234-243, 1983.
76. SETÄLÄ, K.; MERENMIES, L.; STJERNVALL, L.; AHO, Y.; KAJANNE, P. – Mechanism of experimental tumorigenesis. I. Epidermal hyperplasia in mouse caused by locally applied tumor initiator and dipole-type tumor promoter. *JNCI*, 23:925-951, 1959.
77. TARIN, D. – Sequential electron microscopical study of experimental mouse skin carcinogenesis. *Int J Cancer*, 2:195-211, 1967.
78. RAICK, A.N. – Ultrastructural, histological and biochemical alterations, produced by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on mouse epidermis and their relevance to skin tumor promotion. *Cancer Res*, 33:269-286, 1973.
79. SETÄLÄ, K.; MERENMIES, L.; STJERNVALL, L.; NYHOLM, M. – Mechanism of experimental tumorigenesis. IV. Ultrastructure of interfollicular epidermis of normal adult mouse. *JNCI*, 24:329-353, 1960.
80. POUND, A.W. – Carcinogenesis and cell proliferation. *N Z Med J*, 67:88-99, 1968.
81. RAICK, A.N.; THUMM, K.; CHIVERS, B.R. – Early effects of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on the incorporation of tritiated precursors into DNA, and the thickness of the interfollicular epidermis, and their relation to tumor promotion in mouse skin. *Cancer Res*, 32:1562-1568, 1972.
82. RAICK, A.N.; BURDZY, K. – Ultrastructural and biochemical changes induced in mouse epidermis by a hyperplastic agent, ethylphenylpropiolate. *Cancer Res*, 33:2221-2230, 1973.
83. RAICK, A.N. – Cell proliferation and promoting action in skin carcinogenesis. *Cancer Res*, 34:920-926, 1974.
84. ARGYRIS, T.S. – Epidermal growth following a single application of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mice. *Am J Pathol*, 98:639-648, 1980.
85. ARGYRIS, T.S. – The nature of the epidermal growth produced by the first application of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on the skin of mice initiated with dimethylbenzanthracene. *J Invest Dermatol*, 77:230-234, 1981.
86. ARGYRIS, T.S. – Nature of the epidermal hyperplasia produced by mezerein, a weak tumor promoter, in initiated skin of mice. *Cancer Res*, 43:1768-1773, 1983.
87. HASPER, F.; MÜLLER, G.; SCHWEIZER, J. – Histological, proliferative, and biochemical alterations in dorsal epidermis of the Syrian golden hamster induced by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and the calcium ionophore A23187. *Cancer Res*, 42:2034-2039, 1982.
88. ALDAZ, C.M.; CONTI, C.J.; GIMÉNEZ, I.B.; SLAGA, T.J.; KLEIN-SZANTO, A.J.P. – Cutaneous changes during prolonged application of TPA on mouse skin and residual effects after cessation of treatment. *Cancer Res*, 45:2753-2759, 1985.
89. POTTEN, C.S. – Cell replacement in epidermis (keratopoiesis) via discrete units of proliferation. *Int Rev Cytol*, 69:271-318, 1981.
90. 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.
91. 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.
92. FREI, J.V.; STEPHENS, P. – The correlation of promotion of tumour growth and of induction of hiperplasia in epidermal two-stage carcinogenesis. *Br J Cancer*, 22:83-89, 1968.
93. BERENBLUM, I. – The cocarcinogenic action of croton resin. *Cancer Res*, 1:44-48, 1941.
94. SALAMAN, M.H.; GWYNN, R.H. – The histology of co-carcinogenesis in mouse skin. *Br J Cancer*, 5:252-263, 1951.
95. HENNINGS, H.; BOUTWELL, R.K. – Studies on the mechanism of skin tumor promotion. *Cancer Res*, 30:312-320, 1970.
96. WALTERS, M.A.; ROE, F.J.C. – The induction of tumors in mice by neonatal injection of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA) followed by applications of croton oil to the skin. *Br J Cancer*, 21:358-366, 1967.

97. KRUEGER, G.G.; CHAMBERS, D.A.; SHELBY, J. – Epidermal proliferation of nude mouse skin, pig skin and pig skin grafts. Failure of nude mouse skin to respond to the tumor promoter 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *J Exp Med*, 152:1329-1333, 1980.
98. BERKELHAMMER, J.; OXENHANDLER, R.W. – Evaluation of premalignant and malignant lesions during the induction of mouse melanomas. *Cancer Res*, 47:1251-1254, 1987.
99. BOURIN, M.C.; DELESCLUSE, C.; FÜRSTENBERGER, G. et al – Effect of phorbol esters on guinea pig skin *in vivo*. *Carcinogenesis*, 3:671-676, 1982.
100. VAN DUUREN, B.L.; SIVAK, A.; SEGAL, A.; SEIDMAN, I.; KATZ, C. – Dose-response studies with a pure tumor-promoting agent, phorbol myristate acetate. *Cancer Res*, 33:2166-2172, 1973.
101. BURNS, F.J.; VANDERLAAN, M.; SIVAK, A.; ALBERT, R.E. – Regression kinetics of mouse skin papillomas. *Cancer Res*, 36:1422-1427.
102. REDDY, A.L.; CALDWELL, M.; FIALKOW, P.J. – Sequential studies of skin tumorigenesis in phosphoglyceratekinase mosaic mice: effect of resumption of promotion on regressed papillomas. *Cancer Res*, 47:1947-1951.
103. VAN DUUREN, B.L.; SIVAK, A. – Tumor-promoting agents from *Croton tiglium* L. and their mode of action. *Cancer Res*, 28:2349-2356, 1968.
104. 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.
105. GOERTTLER, K.; LOEHRKE, H.; SCHWEIZER, J.; HESSE, B. – Two-stage tumorigenesis of dermal melanocytes in the back skin of the Syrian golden hamster using systemic initiation with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and topical promotion with 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res*, 40:155-161, 1980.
106. SCHWEIZER, J.; LOEHRKE, H.; EDLER, L.; GOERTTLER, K. – Benzoyl peroxide promoters the formation of melanotic tumors in the skin of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis*, 8:479-482, 1987.
107. 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.
108. YUSPA, S.H.; KULESZ-MARTIN, M.; BEN, T.; HENNINGS, H. – Transformation of epidermal cells in culture. *J Invest Dermatol*, 81:162s-168s, 1983.
109. YUSPA, S.H. – Mechanisms of initiation and promotion in mouse epidermis. *IARC Sci Publ*, 56:191-204, 1984.
110. 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.
111. TRAININ, N. – Adrenal imbalance in mouse skin carcinogenesis. *Cancer Res*, 23:415-419, 1963.
112. 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.
113. SLAGA, T.J. – Anti-inflammatory steroids: potent inhibitors of tumor promotion. In: SLAGA, T.J., ed. Modifiers of chemical carcinogenesis: an approach to the biochemical mechanism and cancer prevention. New York: Raven Press, 1980, 111-126.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. SHAVIT, Y.; TERMAN, G.W.; MARTIN, F.C.; LEWIS, J.W.; LIEBESKIND, J.C.; GALE, R.P. – Stress, opioid peptides, the immune system, and cancer. *J Immunol*, 135:834s-837s, 1985.
120. SCRIBNER, J.D.; SÜSS, R. – Tumor initiation and promotion. *Int Rev Exp Pathol*, 18:137-198, 1978.
121. FENSKE, M. – Production of steroids by *in vitro* superfusion from adrenals of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): effect of acute stress. *Comp Biochem Physiol [A]*, 74:971-976, 1983.
122. BOUTWELL, R.K. – On the role of tumour promotion in chemical carcinogenesis. *IARC Sci Publ*, 56:3-11, 1984.
123. MITIDIERI, F.M.A.; SANTOS, R.O.J.; POPOLO, A.C. et al – Superoxide dismutase and xanthine oxidase in gerbil skin. In: *Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular*, XXI:234, 1992.
124. SANTOS, R.O.J.; POPOLO, A.C.; GUZMÁN-SILVA, M.A.; AFFONSO, O.R.; MITIDIERI, F.M.A. – Efeito de iniciador e promotor tumoral na atividade xantina desidrogenase e xantina oxidase em pele de camundongo e de gerbil. In: *Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, VIII:330, 1993.
125. POPOLO, A.C.; SANTOS, R.O.J.; GUZMÁN-SILVA, M.A.; AFFONSO, O.R.; MITIDIERI, F.M.A. – Estudo comparativo de dois tipos de promotor tumoral na atividade xantina oxidase de pele de gerbil. In: *Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, VIII:330, 1993.

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:

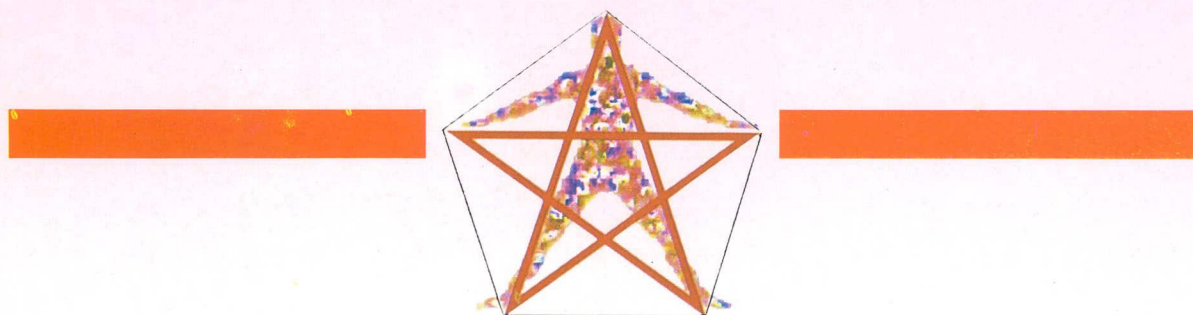
Brazilian Children's Fund
US\$ 10,000

Informações:

Os interessados deverão entrar em contato com:

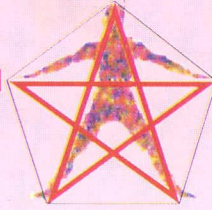
Rosa Maria Boscher
Instituto Nacional de Câncer
Praça Cruz Vermelha, 23 – 3º andar
Gabinete – Rio de Janeiro – RJ
Tel: (021) 224-4074/224-4531
Fax: (021) 252-9598

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, Longré 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, Utami I, Sala L, Smeets J, Riva A. Phase II study of high-dose epirubicin in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 26(11/12): 1140-1141, 1990. 7. Smit F, Berendsen HH, Pires DA, Smeets J, Riva A, Postmus PE. A phase II study of high dose epirubicin in 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. Fountzilas G, Skarlos D, Pavlidis NA, Makrantonakis P, Tsavaris N, Kalogera-Fountzila A, Giannakakis T, Beer M, Kosmidis P. High-dose epirubicin as a single agent in the treatment of patients with advanced breast cancer. *Tumori*, 77: 232-236, 1991. 10. Praga C, Trave F, Petrocione A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimo WS et al: Clinical measurement in drug evaluation. Wolfe Publishing Ltd, London, 131-142, 1991. 11. De Marinis F, Nosedà MA, Migliorino MR, Pallotta G. Epirubicina ad alte dosi, cisplatino e vindesina nella terapia del non-small cell lung cancer (NSCLC) non resecabile: Un lavoro di fase II. *Tumori*, 77(Suppl. 3): 84, 1991. 12. Casadio M, Guaraldi M, Mantoni A, Blotta AB, Busutti L, Pannuti F. Epirubicina ad alte dose (H.D. EPI) + cisplatino (CP) nel carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC): risultati preliminari di uno studio fase II. *Tumori*, 77(3 Suppl.): 83, 1991. 13. Beretta G, Villa E, Tancini G, Frontini L, Amoldi E, Martingoni G, Scansi F, Meregalli M, Bollina R, and Members of the Goal-Group of Oncomedical Associates in Lombardy. Clinical evaluation of an intensive polychemotherapy FEC 1+8 for advanced/metastatic breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 11: 79, 1992. 14. Bezwoda 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, Keiger J, Rankin EM. Epirubicin at two dose levels with prednisolone as treatment for advanced breast cancer: The results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 9(2): 295-304, 1991. 18. Tomiak E, Piccart MJ, Kerger J, Tueni E, Awada A, Nogaret JM, Bartholomeus S, Matthei W. Highdose 4-epirubicin (E) and cyclophosphamide (C) as neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer (LABC). 3rd Intern Cong on Neo-Adjuv Chem, Paris, 1991. 19. Eckhardt S. Randomized phase II trial of high-dose 4'-epidoxorubicin + cyclophosphamide versus high-dose 4'-epi-doxorubicin + cisplatin in previously untreated patients with extensive small cell lung cancer. *Oncology*, 49: 4, 1992.

Endoprótese parcial de cotovelo: relato de caso¹

Luciano Luiz da Silva Jr.², Walter Meohas³, José F^o Neto Resende⁴, Nelson J. Fiod⁴, Vlândia de Jesus Dias²

Resumo

Os autores descrevem caso clínico de tumor de células gigantes refratário a vários tratamentos, onde empregou-se com sucesso a ressecção distal do úmero com colocação de endoprótese não convencional de Fabroni (ENCF). Esta prótese parcial preserva o olecrânio, evitando a luxação e ulceração cutânea do cotovelo, e apresenta chapa de metal no sulco intercondiliano para evitar necrose óssea. Um ótimo resultado funcional foi obtido, além de seguimento de 3 anos sem recidiva ou complicações cirúrgicas.

Unitermos: cotovelo; tumor de células gigantes; artroplastia.

Introdução

Na perspectiva da redução de complicações, ulceração olecraniana e luxação de prótese, frequentes na utilização de prótese articulada de cotovelo^(2,8,9), os autores valeram-se de um recurso técnico, preexistente, para preservação do membro superior, mantendo parte da articulação, mesmo na iminência de tumor localmente agressivo.

Relatamos caso clínico de um paciente com diagnóstico de tumor de células gigantes recidivado, em terço inferior de úmero, submetido a tratamento cirúrgico, onde, após acesso posterior e ressecção da tumoração, empregou-se prótese de polietileno com haste de aço no componente umeral e chapa de aço na cápsula articular, obtendo-se resultado funcional semelhante ao da técnica convencional de prótese articulada de cotovelo.

Relato de caso

Trata-se de paciente masculino, 34 anos, escritor, admitido no Instituto Nacional do Câncer em abril-91, relatando história clínica de tumoração de úmero direito e com laudo histopatológico de tumor de células gigantes, moderadamente diferenciado. Tendo sido submetido a ressecção óssea e enxerto de ilíaco em novembro-88, apresentou sinais de recidiva 4 meses após, sendo tratado por curetagem óssea e radioterapia (4000 cGys),

mas ainda assim cursou com recorrência tumoral 5 meses após término da RXT.

Ao exame palpava-se tumoração com 3 x 3cm no terço distal do úmero direito (Fig. 1). O exame radiológico mostrava lesão insuflante com loculações no interior em região metaepifisária distal do úmero e aumento de partes moles adjacentes (Fig. 2).

O paciente foi submetido a tratamento cirúrgico em maio de 1991, utilizando-se um acesso posterior, descolamento lateral dos retalhos cutâneos, desinserção do músculo tríceps braquial, dissecação e preservação do nervo ulnar, secção do úmero 3cm acima do limite tumoral, secção da cápsula articular com retirada do tumor, aplicação de chapa metálica articulada no sulco intercondiliano, e colocação da prótese não convencional de Fabroni com haste de aço no canal medular do segmento umeral, a qual foi fixada com cimento (metilmetacrilato), seguido de fixação dos ligamentos e tendões à prótese, síntese por planos e imobilização com gesso (Figs. 3 a 9).

O laudo histopatológico mostrou limites livres. O gesso foi retirado em 3 semanas, e o paciente retornou às suas atividades profissionais após 40 dias, com preservação da prono-supinação e flexo-extensão parcial do antebraço (Figs. 10 a 13).

Atualmente, encontra-se em controle ambulatorial sem evidência de recidiva loco-regional.

¹Trabalho realizado pela Seção de Tecidos Ósseo e Conectivo do Instituto Nacional de Câncer - INCa. Rio de Janeiro.

²Residente de cirurgia Oncológica do INCa.

³Ortopedista do INCa.

⁴Cirurgião Oncológica do INCa.



Fig. 1 – Tumoração do úmero distal.



Fig. 2 – Raio X mostrando lesão insuflante.

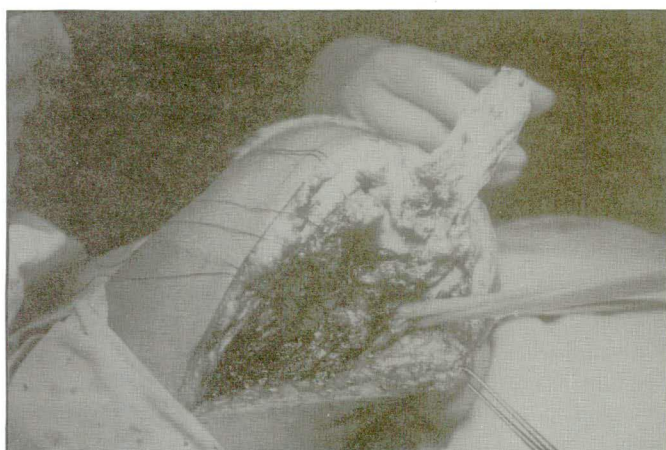


Fig. 3 – Dissecção do nervo ulnar.

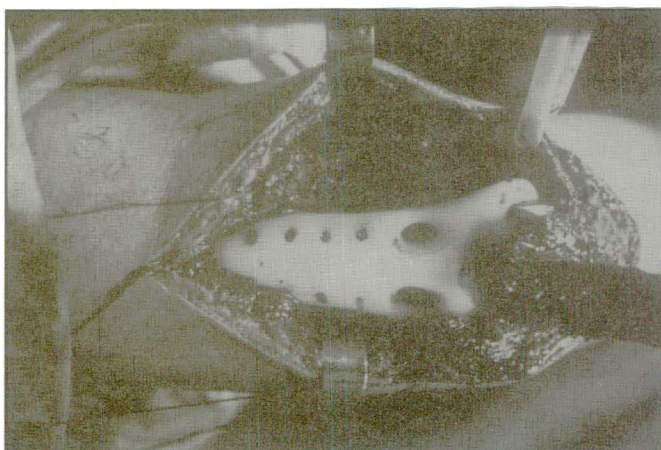


Fig. 4 – Prótese em posição.



Fig. 5 – Peça operatória.

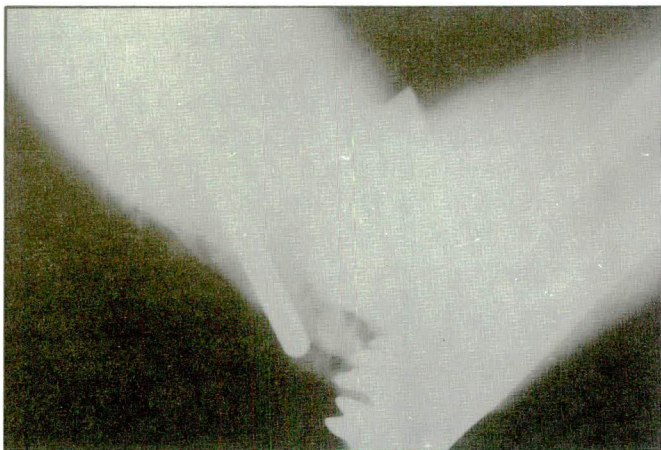


Fig. 6 – Raio X no pós-operatório.

Discussão

Em 1971, Roberto Fabroni iniciou estudos buscando um método terapêutico que obedecesse aos critérios oncológicos, eliminação da dor, mobilização precoce do membro e rápida reintegração do paciente à sociedade, introduzindo as endopróteses não convencionais de Fabroni (ENCF)⁽⁴⁾.

As ENCF são constituídas por uma parte de polietileno, RC H1000 cirúrgico, que assemelha-se

ao segmento ósseo ressecado, e por uma parte metálica em forma de haste, aço tipo 316, que tem dupla função, a de reforçar o corpo de polietileno e de fixar a prótese na cavidade medular do esqueleto restante.

Os tipos utilizados no cotovelo são classificados de acordo com o tamanho do segmento de úmero ressecado, ou seja, epifisária, de um quarto, um terço ou metade do úmero. Dependendo da arti-

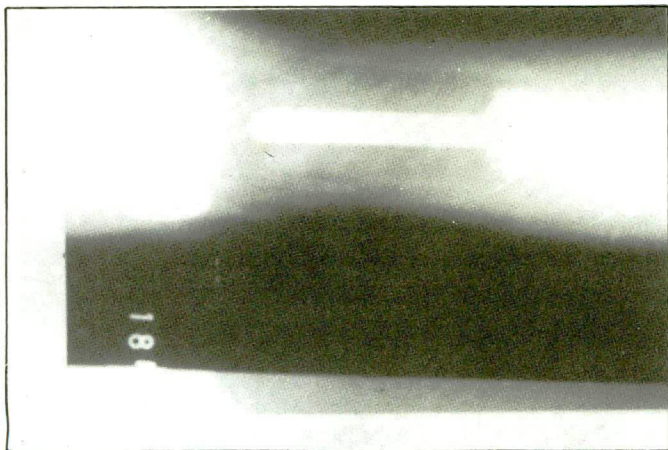


Fig. 7 - Raio X no pós-operatório.

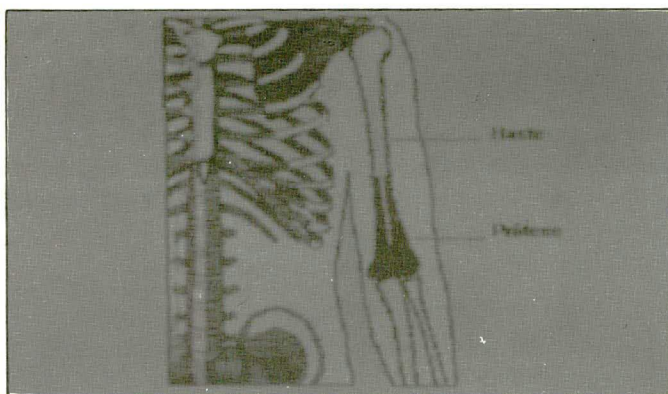


Fig. 8 - Desenho da prótese.

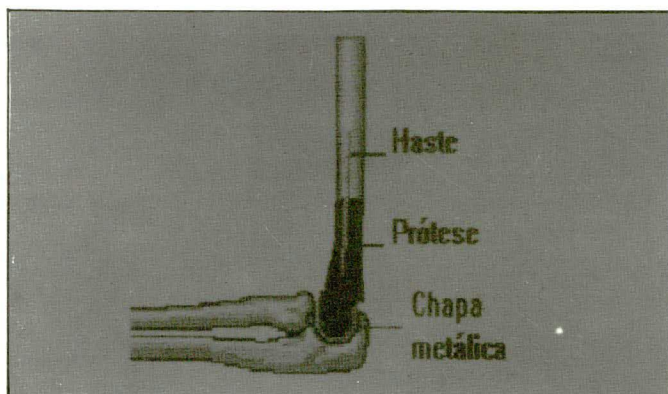


Fig. 9 - Prótese em perfil.

culação, a ENCF pode ser total ou parcial. Na total, o cotovelo é completamente substituído pela prótese. Na parcial deve-se reproduzir fielmente a forma e o tamanho da superfície articular normal do paciente, para se obter um encaixe perfeito com as superfícies articulares da ulna e do rádio, uma vez que a estabilidade da prótese depende quase que exclusivamente da perfeição deste encaixe.

Existem relatos do emprego de próteses no cotovelo em tumores ósseos benignos ou malignos, primários ou metastáticos,⁽¹⁰⁾ perda de substância óssea,^(1,2) fratura multifragmentar,⁽¹⁾ parasitoses (hi-

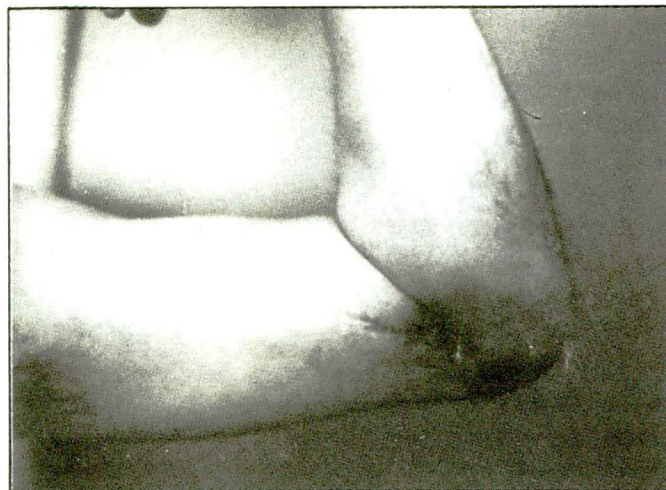


Fig. 10 - Flexão do antebraço.

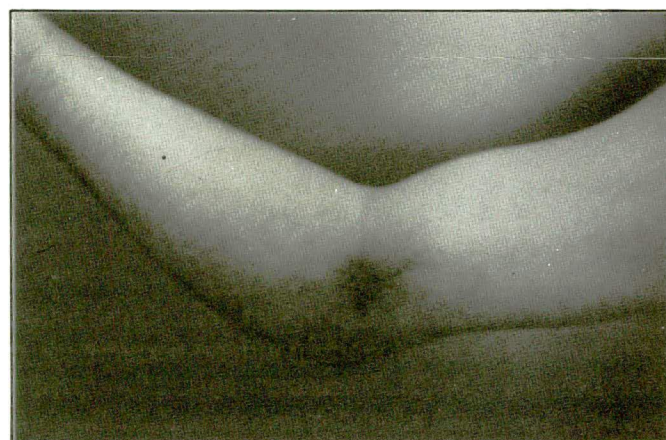


Fig. 11 - Extensão do antebraço.

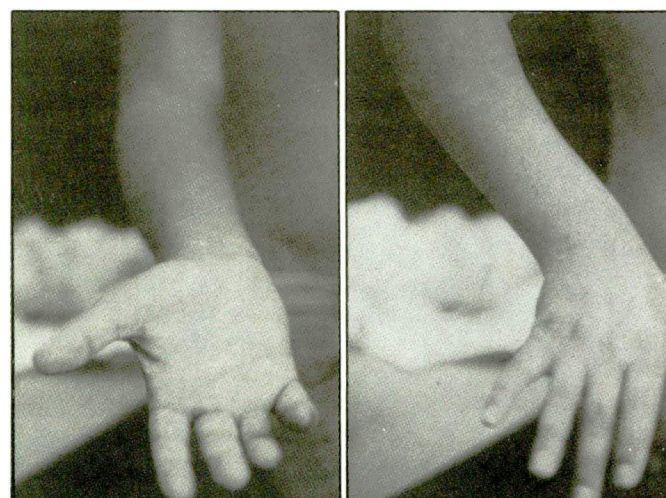


Fig. 12 - Supinação.

Fig. 13 - Pronação.

datidose), pseudoartrose, osteopatias, osteomielite,⁽⁴⁾ anquilose⁽⁵⁾ e artrite reumatóide^(2,6,7).

A ENCF parcial foi utilizada com sucesso neste caso de tumor benigno, em que haviam sido esgotados todos os recursos terapêuticos conservadores, restando apenas a amputação como forma

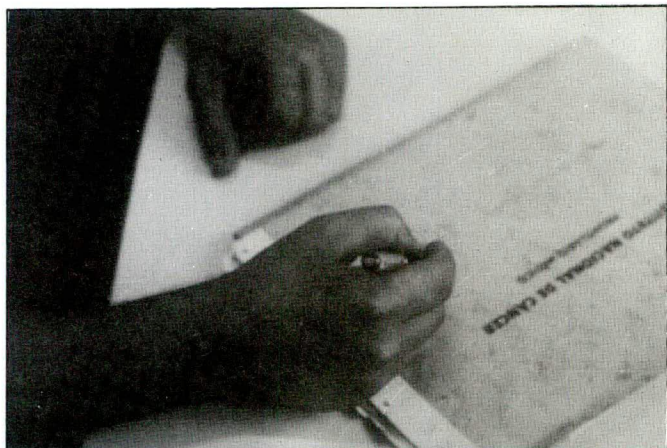


Fig. 14 – Reintegração a sua atividade profissional.

de tratamento. Obtivemos uma rápida reintegração do paciente à sua atividade profissional, preservando o membro com ótimo resultado funcional, e que tem evoluído bem nesses três anos (Fig. 12). Necessita-se, entretanto, de um período maior de seguimento, e da experiência em outros casos, para que possamos analisar a validade da chapa metálica empregada no sulco intercondiliano, a fim de evitar a luxação da endoprótese e a ulceração olecraniana.

Summary

The authors report a case of giant cell tumor refractory to various treatments, where a distal resection of humerus with the use of non-conventional endoprosthesis of Fabroni (ENCF) had been successfully employed. This prosthesis partially preserves the olecranon, avoiding luxation and cutaneous ulceration of the elbow, and has a metal plaque at the intercondylar sulcus to avoid bone necrosis. Excellent functional results were obtained

besides 3 years follow up with no surgical complications or recurrence.

Key words: elbow; giant cell tumor; arthroplasty.

Referências Bibliográficas

1. AZZE, R.J.; MATTAR JR., R.; CANEDO, A.C.; STARCK, R. – Prótese total de cotovelo – caso clínico. *Acta Ortop Bras*, 2:19-22, 1994.
2. BRUMFIELD, R.H.JR.; KUSCHNER, S.H.; GELLMAN, H. et al. – Total elbow arthroplasty. *J Arthroplasty*, 5:359-63, 1990.
3. DEE, R. – Total replacement arthroplasty of the elbow joint rheumatoid arthritis. *Proc R Soc Med*, 63:653, 1969.
4. FABRONI, R.H.; CEBALLOS, E.M.; VERTIZ, J.R.R. – Cirugía de las fracturas y de los reemplazos osteoarticulares. Editorial Reflejos, Argentina, 1977.
5. FIGGIE, M.P.; INGLIS, A.E.; MOW, C.S., et al. – Total elbow arthroplasty for complete ankylosis of the elbow. *J Bone Joint Surg*, 71:513-520, 1989.
6. FRIEDMAN, R.J.; LEE, D.E.; EWALD, F.C. – Nonconstrained total elbow arthroplasty. Development and results in patients with class IV rheumatoids arthritis. *J Arthroplasty*, 4:31-37, 1989.
7. JONSSON, B.; LARSSON, S.E. – Elbow arthroplasty in rheumatoid arthritis. Function after 1-2 years in 20 cases. *Acta Orthop Scand*, 61:344-347, 1990.
8. LEBER, C.; MELONE, C.P. – Total elbow replacement. *Orthop Rev*, 17:857-863, 1988.
9. MORREY, B.F.; BRYAN, R.S. – Complications of total elbow arthroplasty. *Clin Orthop*, 170:204-212, 1982.
10. HUVOS, A.G. – Bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991.

Estudo complementar sobre o ensino da Cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem

Maria Gaby Rivero de Gutiérrez¹, Isabel Umbelina Ribeiro Cezareti¹, Rosa Aparecida Pimenta de Castro¹, Terezinha Aguiar Viana¹

Resumo

O estudo teve como finalidade complementar os dados divulgados por Gutiérrez e cols. (1993) e, com isso, contribuir para o planejamento das estratégias de implantação do ensino de Enfermagem em Oncologia nos cursos de graduação, com base no documento oficial sobre o "Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem". Os achados deste estudo somados ao do anterior possibilitaram traçar o perfil do ensino deste conteúdo nos Cursos de Graduação no Brasil.

Unitermos: enfermagem em oncologia; ensino de oncologia; ensino de enfermagem.

Introdução

A preocupação com a qualidade do atendimento ao paciente com câncer, assim como o aumento da incidência desta doença, tem despertado o interesse para a obtenção de dados relativos ao ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem. Assim, alguns estudos têm sido realizados, dentre os quais destacam-se os de Rodrigues e Queirós (1988) e Cezareti e col. (1991). Os resultados encontrados deixaram evidente a falta de consenso existente nos programas de ensino de Enfermagem em Oncologia entre as escolas do país e até entre as escolas da Grande São Paulo, levando conseqüentemente à dispersão e fragmentação de informações e à omissão e/ou duplicação de conteúdos.

Decorridos alguns anos da divulgação desses resultados, outro estudo foi elaborado por Gutiérrez e cols. (1993), o qual tinha como finalidade atualizar os dados relativos ao ensino de Cancerologia nos cursos de graduação no Brasil e, ainda, obter subsídios que contribuíssem para a elaboração de um programa básico para a formação dos alunos de graduação em Enfermagem nesta área. Porém, após a análise dos resultados do estudo acima citado, verificou-se que algumas informações referentes ao que é ensinado, quem ensina e quais

os recursos bibliográficos utilizados no ensino de Enfermagem em Oncologia se faziam necessárias para se ter uma visão mais abrangente da situação do processo ensino-aprendizagem nessa área.

Desse modo, mais uma vez, foi solicitada a colaboração das escolas de Enfermagem do país a fim de que se pudesse complementar os dados existentes sobre o assunto em pauta. Acredita-se que as novas informações possam contribuir para o delineamento das estratégias de implantação do ensino de Enfermagem em Oncologia nos cursos de graduação em Enfermagem em bases mais concretas.

Além do mais, espera-se que, a partir dos dados obtidos nestas investigações, seja possível acompanhar a evolução do ensino de Cancerologia nas escolas de Enfermagem frente à proposta de ensino deste conteúdo para os cursos de graduação em Enfermagem. Em relação a este, o documento oficial foi elaborado durante o seminário sobre "Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem", promovido pelo Departamento de Enfermagem da Escola Paulista de Medicina e Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer e Pro-Onco. Estes, portanto, foram os objetivos principais do presente trabalho.

¹Enfermeiras docentes da Disciplina Fundamentos de Enfermagem e Enfermagem Médico-Cirúrgica do Departamento de Enfermagem da Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Prof. Maria Gaby Gutiérrez – Departamento de Enfermagem – Escola Paulista de Medicina
Rua Napoleão de Barros, 754 – 04024-002 – São Paulo – SP.

Metodologia

Para a realização deste estudo, foi encaminhado questionário (Anexo I) aos diretores dos cursos de graduação em Enfermagem de 55 escolas de Enfermagem do Brasil, especificamente, àqueles que responderam ao questionário citado em Gutiérrez e cols. (1993).

O questionário elaborado foi composto de sete questões, sendo que seis eram fechadas e uma aberta.

Os dados foram coletados no segundo semestre de ano de 1992 e dos questionários encaminhados houve retorno apenas de 32, o que corresponde a 58,2% do total.

Após a análise dos dados, os resultados foram agrupados em tabelas de frequência simples e em quadros.

Resultados e comentários

Os dados necessários à complementação do estudo de Gutiérrez e cols. (1993) e obtidos por meio das respostas dos questionários devolvidos (32; 58,2%) pelas escolas de Enfermagem do país, serão apresentados a seguir:

Tabela 1 – Conteúdo teórico de cancerologia ministrado pelas Escolas de Enfermagem nos cursos de graduação no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Conteúdo teórico	Nº de indicações (N=32)	Percentual
Prevenção e detecção precoce	30	93,7%
Fisiopatologia do câncer	29	90,6%
Estudo da cancerologia na área de enfermagem	20	62,5%
Estudo das neoplasias malignas prevalentes no adulto	23	71,8%
Estudo das neoplasias malignas prevalentes na infância e adolescência	20	62,5%

Os dados mostrados na tabela 1 evidenciam que, apesar dos conteúdos teóricos estarem diluídos nas diferentes disciplinas que compõem a grade curricular, conforme Gutiérrez e cols. (1993), está havendo preocupação por parte dessas escolas em ministrar os conteúdos básicos da Cance-

rologia que fundamentam a prática da Enfermagem na área.

Os dados que vêm a seguir, referentes à especificação dos conteúdos teóricos ministrados, foram categorizados de acordo com cada um dos itens indicados na tabela 1, utilizando-se os módulos didáticos propostos pelo Ministério da Saúde (1988) e distribuídos em quadros de 1 a 5.

Quadro 1 – Conteúdos teóricos referentes a prevenção e detecção precoce do câncer ministrados nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Epidemiologia do câncer	11
Fatores de risco	08
Métodos de prevenção e detecção	23
Programas de prevenção e controle do câncer em vigência no Brasil	16
Centros regionais de referência	0

Os conteúdos apontados no quadro 1 denotam que pode estar havendo uma mudança no direcionamento do ensino da Cancerologia, visto que as escolas estão enfatizando as medidas de prevenção, programas de prevenção e controle e, ainda, os aspectos epidemiológicos do câncer. Chama a atenção, no entanto, o fato da abordagem sobre os fatores de risco ter obtido número de indicações tão reduzido, uma vez que o controle desses fatores é de suma importância na prevenção do câncer.

Outro aspecto que merece ser apontado é a ausência total de indicações sobre os centros re-

Quadro 2 – Conteúdos teóricos referentes à fisiopatologia do câncer ministrados nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo S.P., 1992.

Carcinogênese	08
Características biológicas e bioquímicas da célula tumoral. Cinética tumoral	07
Morfologia e nomenclatura das alterações tumorais e não tumorais	09
Neoplasias benignas e malignas	
Relação tumor-hospedeiro. Mecanismo de invasão e disseminação	05

gionais de referência relativos ao câncer, pois sabe-se que todos os estados da União possuem estes serviços. É da responsabilidade do enfermeiro, como membro da equipe multiprofissional, não só conhecê-los como, também, orientar e encaminhar os pacientes para tratamento específico.

Em relação aos conteúdos teóricos sobre fisiopatologia do câncer, observa-se no quadro 2 que houve um baixo número de indicações em todos os aspectos relacionados ao tema. Esta constatação leva a crer que estes assuntos possam estar incluídos nos estudos clínicos das diferentes neoplasias prevalentes no adulto, criança ou adolescente, ou que estejam sendo ministrados em outras disciplinas que não específicas de Enfermagem, como por exemplo "Patologia Geral".

Espera-se que com a implantação de uma proposta curricular articulada que contemple o ensino da Cancerologia de forma abrangente, estes conteúdos, alguns dos quais já ministrados nas disciplinas básicas, possam ser aproveitados de forma mais efetiva, para embasar o estudo das diversas neoplasias no decorrer do curso.

Quadro 3 – Estudo da Cancerologia na área de Enfermagem nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Sistemas de estadiamento	01
Princípios da cirurgia oncológica	13
Princípios da radioterapia	16
Princípios da quimioterapia antineoplásica	17
Hormonioterapia do câncer	04
Imunologia tumoral e imunoterapia do câncer	07
Complicações associadas ao câncer. Síndromes paraneoplásicas	02
Reabilitação física e psico-social do paciente oncológico	11
O paciente fora de possibilidades terapêuticas atuais	01
O paciente terminal	01
Aspectos psicológicos do câncer e suas implicações para o enfermeiro, paciente e familiar	07

No quadro 3 destacam-se os aspectos relativos às formas de tratamento mais comumente utilizadas, com ênfase especial para quimioterapia, ra-

dioterapia e princípios da cirurgia oncológica e, em menor número de indicações, para imunoterapia e hormonioterapia do câncer.

A reabilitação física e psico-social do paciente oncológico, bem como os aspectos psicológicos do câncer e suas implicações para o enfermeiro, paciente e familiar, também, foram assuntos destacados. Quanto ao sistema de estadiamento, com apenas uma indicação, infere-se que também possa estar sendo abordado nos estudos clínicos realizados. Outra possibilidade é que esteja sendo omitido pelo fato deste aspecto ser considerado eminentemente de competência médica, uma vez que envolve o julgamento quanto ao prognóstico da doença e o planejamento e avaliação do tratamento, deixando de levar em conta a sua repercussão para a assistência da enfermagem.

No que diz respeito ao reduzido número de indicações sobre o ensino das complicações associadas ao câncer e das síndromes paraneoplásicas, bem como sobre o paciente fora de possibilidades terapêuticas atuais e o paciente terminal, acredita-se que estes assuntos estejam sendo abordados de alguma maneira no decorrer dos estágios, uma vez que um grande número de pacientes atendidos encontram-se em estágios avançados da doença e, portanto, em algum momento considerados fora de possibilidades terapêuticas. Esta situação repercute, necessariamente, no planejamento da assistência de enfermagem a ser prestada.

Quadro 4 – Estudo clínico das neoplasias malignas prevalentes no adulto nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Mama	32
Colo uterino	30
Sistema hemolinfopoético	07
Cólon e reto	07
Estômago	06
Corpo uterino	07
Ovários	04
Brônquios e pulmões	03
Pele	04
Cavidade oral	02
Outros	12

Pelo quadro 4, observa-se que os estudos clínicos das neoplasias de mama e colo uterino são predominantes. Provavelmente, isto se dá em decorrência à ênfase dada pelos programas oficiais de atendimento à saúde da mulher, especificamente os de prevenção e detecção destes tipos de neoplasias, ocasionando um impacto positivo, inclusive nos órgãos formadores no sentido de incluir esses assuntos nos seus programas curriculares.

Um outro aspecto que pode estar contribuindo para a ênfase dada a esses assuntos é a participação efetiva do enfermeiro nesses programas através das consultas de enfermagem, coleta de material para exames e educação em saúde.

Cabe ainda questionar o baixo número de indicações relativas ao estudo clínico do câncer de pele, boca e pulmão, uma vez que estas afecções apresentam alta incidência de morbidade, em nosso meio (Min. Saúde, 1992) e, portanto, não poderiam deixar de ser abordados, principalmente no que diz respeito aos aspectos de educação para a saúde, de prevenção e detecção precoce desses tumores.

Quadro 5 – Estudo clínico das neoplasias prevalentes na infância e adolescência nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Leucemias	06
Neuroblastoma	04
Tumor de Wilms	03
Tumores ósseos	03
Linfomas	02
Retinoblastoma	02
Rabdomiossarcoma	01
Tumores de S.N.C.	01

As várias indicações mostradas no quadro 5 sobre o ensino das neoplasias malignas prevalentes na infância e na adolescência deram a perceber que nos cursos de graduação em Enfermagem no país, estão sendo abordados alguns dos temas de maior incidência nessa fase do desenvolvimento. Chama a atenção, no entanto, que os cuidados relativos aos pacientes portadores de tumores do sistema nervoso central, cuja frequência relativa representa 15% do total dos tumores da

infância (União Internacional contra o Câncer, 1992) tenham sido indicados apenas por 1 escola.

Tabela 2 – Profissionais da saúde que ministram o conteúdo teórico de Cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Categorias Profissionais	F	%
Enf. docente	12	37,5
Enf. docente e de serviço	04	12,5
Enf. docente e médico	05	15,6
Enf. docente, de serviço e médico	06	18,7
Enf. docente, de serviço e psicólogo	01	3,1
Enf. docente, médico e psicólogo	02	6,2
Enf. docente e biomédico	02	6,2
Total	32	100,0

Pelos dados expostos na tabela 2, verifica-se que na maioria das escolas o ensino de Enfermagem em Oncologia está sendo ministrado não apenas pelo enfermeiro docente, mas também com a participação de enfermeiros de serviço e de outros profissionais da área de saúde.

Acredita-se que isto ocorra devido à exigência multidisciplinar, não só em relação aos conhecimentos relacionados ao câncer, mas também na assistência, o que faz com que cada profissional dê a sua contribuição específica tanto na transmissão de conhecimentos como na prestação de assistência.

Tabela 3 – Profissionais da saúde que orientam os alunos na experiência prática de assistência ao paciente com câncer nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

	F	%
Enf. docente	21	66,0
Enf. docente e de serviço	08	25,0
Enf. docente, de serviço e médico	01	3,0
Enf. de serviço	01	3,0
Não dá experiência prática	01	3,0
Total	32	100,0

Em relação às escolas que responderam que somente o enfermeiro docente é responsável por ministrar o conteúdo teórico, acredita-se que esta “responsabilidade” esteja relacionada à coordenação dos conteúdos a serem ministrados, mas que tenha a participação de outros elementos da equipe de saúde, dado o seu caráter multidisciplinar, como acima referido.

Pela tabela 3 constata-se que, na maioria das escolas, somente o enfermeiro docente se responsabiliza pela orientação dos alunos de graduação em Enfermagem durante o desenvolvimento da experiência prática. Apenas oito escolas apontam a participação do enfermeiro de serviço juntamente com o docente na orientação das atividades práticas, e em uma escola o enfermeiro de serviço é o único responsável pela orientação dos alunos no campo de prática, no que diz respeito à assistência ao paciente oncológico. A participação do médico na orientação das atividades práticas de assistência é indicada por uma escola, orientação esta relacionada especificamente à coleta de material para colpocitologia.

Analisando-se estes dados e comparando-os com os achados em Gutiérrez e cols. (1993) de que as atividades práticas são desenvolvidas, em sua maioria, em unidades gerais de internação, pode-se inferir que estas, provavelmente, não contem com equipe multidisciplinar de assistência ao paciente com câncer. Deste modo, as atividades assistenciais ficam limitadas ao enfermeiro docente e de serviço. Preocupa, no entanto, a constatação de que ainda na maioria das escolas a participação dos enfermeiros no processo ensino-aprendizagem dos alunos de graduação não se faça presente.

São amplamente reconhecidos os prejuízos causados na formação do aluno em decorrência de orientações divergentes na condução da assistência de enfermagem ocasionados muitas vezes pela falta de articulação entre os enfermeiros docente e de serviço. É necessário que haja um empenho das instituições que têm como responsabilidade a formação do futuro profissional para viabilizar a participação conjunta de enfermeiros docentes e de serviço no planejamento, implementação e avaliação dos programas de ensino de Oncologia para alunos de graduação em Enfermagem.

Observa-se pelo quadro 6 que a maioria dos docentes, além da experiência prática na assistência e prevenção, relata a participação em cursos de atualização na área de Oncologia. Entretanto, no que diz respeito à titulação acadêmica, o número é muito pequeno. Tal constatação confirma um dos aspectos destacados no documento do Ministério

Quadro 6 – Preparo técnico-científico do enfermeiro docente e/ou de serviço na área de enfermagem oncológica dos cursos de graduação do Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Preparo técnico-científico	Enfermeira docente F	Enfermeira de serviço F
Livre docente	01	–
Mestrado	05*	–
Especialização	01	02
Residência	01	–
Cursos de atualização	21	06
Experiência de trabalho com pacientes com câncer	25	11
Experiência em programas de prevenção e detecção precoce	16	04
Não informou	02	17

* somente 2 mestras referiram que seus trabalhos foram na área de Oncologia.

da Saúde (1992) sobre a situação atual do ensino de cancerologia nas escolas de Enfermagem no Brasil, qual seja “o despreparo dos professores para o ensino da matéria”. Esta situação parece estar vinculada, também, à pouca oferta de cursos de pós-graduação tanto na área de especialidade como na de preparação do professor para ensinar Oncologia.

Quanto ao preparo técnico-científico dos enfermeiros de serviço que participam das atividades teóricas e práticas de ensino, nota-se que grande parte informa ter experiência na assistência a pacientes internados com câncer, enquanto poucos relatam ter experiência na área de prevenção e detecção precoce. Quando à participação em cursos, os que se destacam são os de atualização, uma vez que no que diz respeito ao preparo formal, em nível de pós-graduação, houve apenas duas indicações para especialização e nenhuma para outra modalidade. Entretanto, um grande contingente de enfermeiros deixou de dar informações sobre o seu preparo. Esta situação é mais um dos obstáculos para alcançar um dos objetivos da formação geral do enfermeiro, qual seja “criar no futuro enfermeiro atitudes e habilidades necessá-

rias ao bom desempenho profissional na assistência ao paciente oncológico” (Min. Saúde, 1992). Acredita-se que se faz necessário um esforço conjunto entre as instituições de ensino e de serviço para encontrar mecanismos que possibilitem o preparo técnico-científico dos enfermeiros docentes e assistenciais, que já estão envolvidos no ensino e na assistência em Cancerologia de modo a dar-lhes condições de participar de forma mais efetiva e competente na assistência à clientela alvo da Oncologia e na formação dos futuros enfermeiros.

Tabela 4 – Recursos bibliográficos utilizados para o ensino de Cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. São Paulo, S.P., 1992.

Recursos bibliográficos	Nº de indicações	Percentual das escolas respondentes
Livros-texto de enfermagem em oncologia	21	65,6
Livros-texto de clínica e/ou cirurgia oncológica	25*	78,1
Periódicos especializados	16	50,0
Livros-texto gerais de enfermagem	24*	75,0
Livros-texto gerais de clínica e/ou cirurgia	23	71,8
Periódicos gerais	16	50,0
Outros*	08	25,0

Quando aos recursos bibliográficos, a tabela 4 mostra que o maior número de indicações dadas pelas escolas se relaciona aos livros-texto de clínica e/ou cirurgia oncológica (78,1%) e livros-texto gerais de enfermagem (75,0%). A seguir, estão apontados os livros-texto gerais de clínica e/ou cirurgia (71,8%) e os livros de Enfermagem em Oncologia (65,6%). Os periódicos gerais e especializados tiveram o mesmo índice de indicações (50,0%). Na categoria “outros” foram indicados folhetos, teses, dissertações, programas do Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde, e trabalhos apresentados em congressos.

Apesar do grande quantitativo de livros-texto em Enfermagem em Oncologia ser constituído de obras traduzidas, é importante destacar que os enfermeiros brasileiros estão envidando esforços

para elaborar e divulgar livros-texto que ofereçam subsídios para o planejamento e a execução da assistência ao paciente oncológico. No entanto, sente-se falta de material bibliográfico que aborde todos os aspectos da assistência a esta clientela, principalmente aqueles relacionados à educação para saúde, prevenção e detecção de tumores, assim como os relativos aos cuidados paliativos e ao paciente terminal.

Considerações finais

Os dados obtidos através deste estudo permitiram complementar o trabalho anteriormente realizado por Gutiérrez e cols. (1993) e possibilitaram a obtenção de um perfil do ensino de Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem no país. Espera-se que os achados dos estudos sobre o ensino nesta área, realizados por Rodrigues e Queirós (1988), Cezareti e col. (1991), Gutiérrez e cols. (1993) e o presente, possam subsidiar o planejamento e organização de estratégias que tornem possível a implantação do ensino da Cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem.

Summary

Additional study related to Oncology teaching within undergraduate Nursing courses

This study was intended to add to those findings already reported by Gutiérrez et al. (1993) viewing to contribute for the establishment of planning strategies concerning Oncology nursing teaching within the undergraduate nursing courses; it is supported on official documentation which deals with the “Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem”. The summing up of data either from this study and the previous one made it possible to delineate the teaching content profile in the undergraduate courses through-out in Brazil.

Key words: oncology nursing; oncology teaching; nursing teaching.

Referências Bibliográficas

1. Brasil – Ministério da Saúde. SNPES / DNDCC / CNCC / Comissão Nacional para o Ensino de Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem – *Ensino de cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem*. Rio de Janeiro, 12p. (mimeografado), 1988.
2. Brasil – INCRA/PRO-ONCO – Escola Paulista de Medicina – Departamento de Enfermagem – *Ensino de Cancerologia nos cursos de graduação em enfermagem*. Rio de Janeiro, 13p. (mimeografado), 1992.
3. Brasil – INCA/PRO-ONCO – O problema do câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 43p., 1992.

4. CEZARETI, I.U.R. et al. – Estudo sobre o ensino da Oncologia nas escolas de Enfermagem da Grande São Paulo. *Acta Paul Enf* 4(1):5-10, 1992.
5. RODRIGUES, C. e QUEIRÓS, I. – A situação do ensino de Enfermagem oncológica nos cursos de graduação em Enfermagem no Brasil. *Rev Paul Enf* 8(1):23-5, 1988.
6. GUTIÉRREZ e cols. – O ensino da cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem: por quê e para quê? *Rev Bras Cancerol* 39(1):11-20, 1993.
7. UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER – *Manual de Oncologia clínica*. 5ª ed. São Paulo, Fundação Oncocentro de São Paulo, 1991, 339 p.

5. Qual o preparo na área da oncologia da enfermeira docente e/ou de serviço que responde pelo ensino teórico e/ou prático dessa área?

- | | Enf. docente | Enf. de serviço |
|--|--------------|-----------------|
| a) Mestrado (dissertação na área da Oncologia) | () | () |
| b) Especialização em Enfermagem em Oncologia | () | () |
| c) Residência em Enfermagem em Oncologia | () | () |
| d) Cursos de atualização em Oncologia | () | () |
| e) Experiência de trabalho com pacientes com câncer | () | () |
| f) Experiência de trabalho em programas de prevenção e/ou detecção do câncer | () | () |

6. No caso de sua resposta à questão 5 ter incluído os itens “e” e “f”, qual o tempo de experiência?

- | Experiência de trabalho com paciente com câncer | Experiência de trabalho em programas de prevenção e/ou detecção precoce do câncer |
|---|---|
| () até 1 ano | () até 1 ano |
| () 2 a 4 anos | () 2 a 4 anos |
| () 5 a 7 anos | () 5 a 7 anos |
| () 8 a 10 anos | () 8 a 10 anos |
| () acima de 10 anos | () acima de 10 anos |

7. Que recursos bibliográficos são utilizados e/ou oferecidos aos alunos para o estudo do conteúdo da cancerologia?

- () Livros-texto específicos em enfermagem em Oncologia
- () Livros-texto específicos em clínica e/ou cirurgia oncológica
- () Periódicos especializados em Oncologia
- () Livros-texto gerais de Enfermagem
- () Livros-texto gerais de clínica e/ou cirurgia
- () Periódicos gerais
- Outros _____

Anexo I

Questionário

Escola _____

1. O conteúdo teórico relativo a cancerologia, ministrado no curso de graduação em Enfermagem compreende os temas relacionados com:

- () Prevenção e detecção precoce do câncer
- () Fisiopatologia do câncer
- () Estudo da cancerologia na área da enfermagem
- () Estudo clínico das neoplasias malignas prevalentes no adulto
- () Estudo clínica das neoplasias malignas prevalentes na infância e na adolescência

2. Especifique os conteúdos ministrados no(s) item(s) acima assinalado(s).

3. Quais os profissionais da área de saúde que ministram os conteúdos teóricos relativos a cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem?

- () Enfermeira docente
- () Enfermeira de serviço
- () Médico
- () Psicólogo
- () Outros _____

4. No caso da sua instituição oferecer experiência prática aos alunos de graduação, quem os orienta nessa atividade?

- () Enfermeira docente
- () Enfermeira de serviço
- () Outros _____



O Instituto Nacional de Câncer, por ocasião do **International Association of Cancer Registries 1995 Annual Meeting** que se realizou no Rio de Janeiro, lançou várias publicações. Destacamos entre elas *Câncer no Brasil vol. II*, que inclui os mais recentes dados de incidência e mortalidade por câncer. Trata-se de uma publicação bilíngüe (port. / ingl.) e que se encontra também à disposição em disquetes.

Endereço para informações:
Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Programas de Controle de Câncer
Av. Venezuela nº 134 Bl. A - 9º andar
CEP 20081-310 Centro - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: 55(021)263-8565/263-6568 Fax. 55(021)263-8297

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

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}: 08/01, 08/02, 08/03, 08/04 08/05, 08/06,
 08/07 08/08, 08/09, 08/10, 08/11, 08/12,
 08/13, 08/14 08/15 08/16, 08/17, 08/18,
 08/19, 08/20

08/01 – N Engl J Med, 332:567-75, 1995

Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection – A Preliminary Study

Joseph A. Kovacs, M.D., Michael Baseler, Ph.D., Robin J. Dewar, Ph.D., Susan Vogel, B.A., Richard T., Davey, Jr., M.D., Judith Falloon, M.D., Michael A. Polis, M.D., Robert E. Walker, M.D., Randy Stevens, B.S., Norman P. Salzman, Ph.D. Julia A. Metcalf, B.A., Henry Masur, M.D. and H. Clifford Lane, M.D.

Background. Interleukin-2 is an important regulatory cytokine of the immune system, with potent effects on T cells, B cells, and natural killer cells. In vitro, interleukin-2 can induce the proliferation and differentiation of peripheral-blood mononuclear cells from patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

Methods. We treated 25 HIV-infected patients with interleukin-2 administered as a continuous infusion at a dosage of 6 to 8 million IU per day for 5 days every 8 weeks during a period of 7 to 25 months. All patients also received at least one approved antiviral agent. Immunologic and virologic variables were monitored monthly.

Results. In 6 of 10 patients with base-line CD4 counts higher than 200 per cubic millimeter, interleukin-2 therapy was associated with at least a 50 percent increase in the number of CD4 cells. Changes ranged from -81 to +2211 cells per cubic millimeter. Interleukin-2 therapy resulted in a decline in the percentage of CD8 lymphocytes expressing HLA-DR and an increase in the percentage of CD4 lymphocytes that were positive for the p55 chain of the interleukin-2 receptor. Four patients had a transient but consistent increase in the plasma HIV RNA level at the end of each infusion in the remaining 15 patients who had CD4 counts of 200 or fewer cells per cubic millimeter, interleukin-2 therapy was associated with increased viral activation, few immunologic improvements, and substantial toxic effects.

Conclusions. Intermittent courses of interleukin-2 can improve some of the immunologic abnormalities associated with HIV infection in patients with more than 200 CD4 cells per cubic millimeter.

08/02 – Int J Cancer, 59: 322-326, 1994 © Wiley-Liss, Inc.

Human papillomavirus DNA in cervical carcinoma – correlation with clinical data and influence on prognosis

Hans Ikenberg¹, Willi Sauerbrei¹, Ursula Schottmüller¹, Christian Spitz¹ and Albrecht Pfeleiderer¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Institute of Medical Biometry and Informatics, University of Freiburg, D-79106 Freiburg, Germany

Human papillomavirus (HPV) is a main factor in cervical carcinogenesis. However, data on the correlation of HPV with clinical features and the prognosis of cervical carcinoma remain controversial. The HPV status (positivity, type, copy number) in unfixed tissue specimens of 205 primary invasive cervical carcinomas was determined by Southern blot hybridization. A correlation with comprehensive clinical and histopathologic data and long-time survival was evaluated. HPV DNA was detected in 73% of the cases; 83% of the HPV-positive tumors contained HPV 16. HPV 16 was predominant among squamous-cell carcinomas (SCC) ($p = 0.05$). HPV 16 copy number was higher in keratinizing tumors ($p < 0.05$), and elevated levels of the SCC antigen were more common in patients positive for HPV 16 ($p < 0.03$). No association was found between the HPV status and 8 other clinical and histopathologic variables. Multivariate analysis after a median follow-up of 73 months demonstrated longer survival for patients with lower clinical stage ($p = 0.001$) and keratinizing SCC ($p = 0.005$). Women with HPV-negative tumors had a higher risk of death (RR 1.51; $p = 0.07$). HPV analysis does not clearly define biologically distinct sub-sets of cervical carcinoma. This underlines the importance of additional factors in cervical carcinogenesis.

08/03 – Cancer Surveys, 21:99-115, 1994

Anorexia and Cachexia in Advanced Cancer Patients

Antonio Vigano, Sharon Watanabe, Eduardo Bruera

Palliative Care Program, Edmonton General Hospital, Edmonton, Canada

Cachexia is a frequent and devastating complication of cancer (De Wys et al., 1980). It occurs in more than two thirds of patients who die with advanced cancer and in up to 22% of cancer deaths, it is the only abnormality found at autopsy (Warren, 1932). Because of the enormous impact of malnutrition in cancer patients, many investigators have tried to reverse this syndrome with aggressive parenteral or enteral nutrition. Unfortunately, such interventions have not shown consistent effects on improving either incidence and severity of toxic response to anti-neoplastic treatment (De Wys et al., 1980), the rate of response to different anti-neoplastic therapies (Warren, 1932) or overall patient survival (Bruera and MacDonald, 1988b). Nor has aggressive nutritional support produced symptomatic improvement in cancer patients (Koretz, 1984). Recent research has focused on drugs that might improve symptoms even in the absence of significant nutritional changes. This chapter reviews the pathophysiology of cancer cachexia and anorexia, describes some of the objectives of the treatment and discusses the effectiveness of different approaches.

08/04 – Annals of Oncology, 5:809-816, 1994

Treatment of early and intermediate stages of supradiaphragmatic Hodgkin's disease: The Swedish National Care Programme Experience

B. Glimelius¹, M. Kälkner¹, G. Enblad¹, A. Gustavsson², M. Jakobsson³, I. Branehög⁴ & P. Lenner⁵ for the Swedish Lymphoma Study Group

Departments of Oncology and the Regional Oncological Centres, ¹Uppsala University, Akademiska sjukhuset, Uppsala; ²Lund University, Lund; ³Linköping University, Linköping; ⁴Gothenburg University, Sahlgrenska sjukhuset, Gothenburg; ⁵Umeå University, Umeå, Sweden

Purpose. Since 1985 a Swedish National Care Programme has provided tailored principles for the staging, treatment and follow-up of patients with Hodgkin's disease (HD). This report presents treatment results for all patients below 60 years of age who were diagnosed with early and intermediate stages, between 1985 and 1989.

Patients and treatment. During that period, 210 patients with supradiaphragmatic HD in clinical (CS) and pathological (PS) stages IA + IIA, PS IB + IIB, and PS III_A were diagnosed in five Health Care Regions in Sweden. In patients with CS IA, staging laparotomy was not recommended provided that the radiological assessment of the abdomen was adequate, whereas this procedure was recommended in stages CS IB, IIA and IIB in order to minimize treatment. In the absence of bulky mediastinal disease, patients with CS + PA IA and PS IIA were treated with mantle (occasionally mini-mantle) irradiation alone, while patients with bulky disease, as well as those with stages PS IB + IIB + III_A were treated with one cycle of MOPP/ABVD prior to mantle (PS III_A sub-total nodal) irradiation.

Full chemotherapy followed by radiotherapy to initial sites with bulky disease was recommended for patients with CS IIA who did not undergo laparotomy.

Results. After a median follow-up in excess of five years, treatment results are "favourable" for all stages, provided the recommendations were followed in patients with CS + PS IA treated according to the recommendations, recurrence rates were 14% (9/65) with all but one patient (64/65, 98%) remaining in continuous first or second remission. These figures were worse in patients treated inadequately (9/26 [35%] and 22/26 [85%], respectively). In PS IIA, adequately-treated patients had a recurrence rate of 13% (7/52) whereas 5/7 (71%) of those with bulky disease who received only mantle irradiation developed recurrences. Similar patterns also emerged in patients with CS IIA, PS IB + IIB and PS III_A.

Conclusions. The tailored principles, which usually entail less staging and/or treatment than is generally the case, produced favorable results when applied to an entirely unselected group of patients with early and intermediate stages of HD.

08/05 – B.M.J., 309: 901-910, 1994

Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors

Richard Doll, Richard Peto, Keith Wheatley, Richard Gray, Isabelle Sutherland

Abstract

Objective. To assess the hazards associated with long term use of tobacco.

Design. Prospective study of mortality in relation to smoking habits assessed in 1951 and again from time to time thereafter, with causes sought of deaths over 40 years (to 1991). Continuation of a study that was last reported after 20 years' follow up (1951-71).

Subjects. 34.439 British male doctors who replied to a postal questionnaire in 1951, of whom 10.000 had died during the first 20 years and another 10.000 have died during the second 20 years.

Results. Excess mortality associated with smoking was about twice as extreme during the second half of the study as it had been during the first half. The death rate ratios during 1971-91 (comparing continuing cigarette smokers with life-long non-smokers) were approximately threefold at ages 45-64 and twofold at ages 65-84. The excess mortality was chiefly from diseases that can be caused by smoking. Positive associations with smoking were confirmed for death from cancers of the mouth, oesophagus, pharynx, larynx, lung, pancreas, and bladder; from chronic obstructive pulmonary disease and other respiratory diseases; from vascular diseases; from peptic ulcer; and (perhaps because of confounding by personality and alcohol use) from cirrhosis, suicide, and poisoning. A negative association was confirmed with death from Parkinson's disease. Those who stopped smoking before middle age subsequently avoided almost all of the excess risk that they would otherwise have suffered, but even those who stopped smoking in middle age were subsequently at substantially less risk than those who continued to smoke.

Conclusion. Results from the first 20 years of this study, and of other studies at that time, substantially underestimated the hazards of long term use of tobacco. It now seems that about half of all regular cigarette smokers will eventually be killed by their habit.

08/06 – Medical and Pediatric Oncology, 24:87-92, 1995 © Wiley-Liss, Inc

Treatment of Osteosarcoma with Ifosfamide: Comparison of Response in Pediatric Patients with Recurrent Disease Versus Patients Previously Untreated: A Pediatric Oncology Group Study

Michael B. Harris, M.D., Alan B. Cantor, Ph.D., Allen M. Goorin, M.D., Stephen J. Shochat, M.D., Alberto G. Ayala, M.D., William S. Ferguson, M.D., Tate Holbrook, M.D., and Michael P. Link, M.D.

This study was designed to test if the activity of a phase II agent, ifosfamide, would have been underestimated if it was tested exclusively in a population of children and young adults with recurrent osteosarcoma. The response rate to ifosfamide was compared in patients younger than 30 years of age with previously untreated osteosarcoma with metastases at diagnosis and/or unresectable primary tumors (stratum 1) with that of patients with recurrent osteosarcoma following adjuvant chemotherapy who were not previously exposed to ifosfamide (stratum 2). Evaluation of response was conducted 3 weeks after two courses of ifosfamide (2400 mg/m² x 5 days) were administered 3 weeks apart.

Nine of 33 (27%) evaluable patients in stratum 1 responded (1 complete and 8 partial responses) to ifosfamide. Among 30 evaluable patients in stratum 2, only 3 (10%) responded (1 complete and 2 partial responses; p = 0.04). Both groups of patients received equal doses of ifosfamide and experienced comparable toxicities.

Results from this study suggest that the activity of new agents will be underestimated if tested in a population of heavily pretreated patients with recurrent disease. When possible, new chemotherapeutic agents should be tested in patients with a poor prognosis who have not been exposed to chemotherapy.

08/07 – Jama, 273:149-154, 1995

Efficacy of Screening Mammography – A Meta-analysis

Karla Kerlikowske, M.D., Deborah Grady, M.D., MPH., Susan M. Rubin, MPH, Christian Sandrock, Virginia L. Ernster, Ph.D.

Objective. To determine the efficacy of screening mammography by age, number of mammographic views per screen, screening interval, and duration of follow-up.

Design. Literature review and meta-analysis.

Data Identification and Analysis. Literature search of English-language studies reported from January 1966 to October 31, 1993, using MEDLINE, manual literature review, and consultation with experts. A total of 13 studies were selected, and their results were combined using meta-analytic techniques based on the assumption of fixed effects.

Main Results. The overall summary relative risk (RR) estimate for breast cancer mortality for women aged 50 to 74 years undergoing screening mammography compared with those who did not was 0.74 (95% confidence interval [CI] 0.66 to 0.83). The magnitude of the benefit in this age group was similar regardless of number of mammographic views per screen, screening interval, or duration of follow-up. In contrast, none of the summary RR estimates for women aged 40 to 49 years was significantly less than 1.0, irrespective of screening intervention or duration of follow-up. The overall summary RR estimate in women aged 40 to 49 years was 0.93 (95% CI, 0.76 to 1.13); the summary RR estimate for those studies that used two-view mammography was 0.87 (95% CI, 0.68 to 1.12) compared with 1.02 (95% CI, 0.73 to 1.44) for those studies that used one-view mammography, and for those studies with 7 to 9 years of follow-up, the summary RR estimate was 1.02 (95% CI, 0.82 to 1.27) compared with 0.83 (95% CI, 0.65 to 1.06) for those studies with 10 to 12 years of follow-up.

Conclusion. Screening mammography significantly reduces breast cancer mortality in women aged 50 to 74 years after 7 to 9 years follow-up, regardless of screening interval or number of mammographic views per screen. There is no reduction in breast cancer mortality in women aged 40 to 49 years after 7 to 9 years of follow-up. Screening mammography may be effective in reducing breast cancer mortality in women aged 40 to 90 years after 10 to 12 years of follow-up, but the same benefit could probably be achieved by beginning screening at menopause or 50 years of age.

08/08 – The Cancer Journal, vol. 7, nº 6, 220-227, 1994

Prospects in endocrine treatment of breast cancer

S. Lundgren

Department of Oncology, University and Regional Hospital of Trondheim, 7006 Trondheim, Pays Bas

Introduction. The treatment strategy for breast cancer, one of the most frequent cancers in Western countries, depends on the tumor extent (TNM stage) and steroid hormone receptor status in the individual patient. The treatment options consist of: 1) locoregional treatment, as surgery and/or radiotherapy; 2) systemic treatment, including endocrine and chemotherapeutic agents. Endocrine therapy, the oldest form of systemic treatment, has still an important place in the treatment of breast cancer. It was first used in patients with metastatic disease, for which no cure is available. However, with proper treatment many patients achieve remission and good palliation for a long time. For the patient who responds, endocrine regimens are currently the most effective and tolerable treatment strategies available for both in pre- and postmenopausal women. Regardless of early detection and/or proper locoregional primary treatment; a large number of patients will sooner or later develop local, regional, or distant recurrences. To prevent the occurrence of metastases, the combination of systemic and local treatment as an adjuvant approach has been introduced. Endocrine therapy plays an important part in this respect, and a recent overview shows a benefit in recurrence-free and in overall survival by using endocrine therapy in an adjuvant setting.

A possible role of endocrine therapy for the prevention of breast cancer in high risk women is currently under investigation.

08/09 – The New Engl J Med, 331:1500-1507, 1994

Brain tumors in children

Ian F. Pollack, M.D.

Tumors of the central nervous system constitute the largest group of solid neoplasms in children and are second only to leukemia in their overall frequency during childhood. Each year, brain tumors develop in approximately 1500 to 2000 children in the United States; the number of tumors appears to have increased slightly from 1974 to 1988. Although the mortality rate for these neoplasms exceeds the rates for many other childhood tumors, recent therapeutic advances coupled with refinements in neuroimaging techniques, which have facilitated earlier diagnosis and improved treatment planning, have increased the percentage of affected children who survive to adulthood.

This review will address general principles involved in the classification, diagnosis, and treatment of brain tumors in children and discuss management strategies for the most common of these tumors. Details regarding the less common tumors and the molecular basis for some of these neoplasms are provided in several recent monographs.

08/10 – Am J Epidemiol, 141:210-17, 1995.

Parental Exposures to Pesticides and Risk of Wilms' Tumor in Brazil

Colin R. Charpe, Eduardo L. Franco, Beatriz de Camargo, L. Fernando Lopes, J. Henrique Barreto, Rosanne R. Johnsson, and Marcos A. Mauad

Wilms' tumor is one of the most common abdominal childhood malignancies. Wilms' tumor rates in Brazil are among the highest in the world. This prompted the Brazilian Wilms' Tumor Study Group to conduct a hospital-based, multicenter, case-control investigation of environmental risk factors for the disease. Between April 1987 and January 1989, the authors collected information on relevant occupational exposures by interviewing the parents of 109 Wilms' tumor cases admitted to hospitals in São Paulo, Salvador, Belo Horizonte and Jau. Also interviewed were the parents of 218 age- and sex-matched control children who had been admitted for treatment of nonneoplastic diseases to the same or nearby hospitals. Odds ratios (ORs) adjusted for income and education were calculated by conditional logistic regression. Consistently elevated risks were seen for farm work involving frequent use of pesticides by both the father (OR = 3.24, 95% confidence interval (CI) 1.2-9.0) and the mother (OR = 128.6, 95% CI 6.4-2.569). These risk elevations were restricted to cases diagnosed after 2 years of age (ORs > 4), for paternal exposure, and after 4 years of age (OR = 14.8, 95% CI 2.2-98.8), for maternal exposure. Risk elevations were also more pronounced among boys (paternal exposure OR = 8.56, 95% CI 2.1-35.1; maternal exposure OR = 4.60, 95% CI 0.8-26.4) than among girls (paternal exposure OR = 1.31, 95% CI 0.4-4.1; maternal exposure OR = 2.03, 95% CI 0.5-8.9).

08/11 – Eur J Cancer, vol. 30A, nº 7, 930-935, 1994

Prognosis of Breast Cancer in Males: an Analysis of 170 Cases

B. Salvadori, R. Saccozzi, A. Manzari, S. Andreola, R.A. Conti, F. Cusumano and M. Grassi

A statistical analysis was performed on a series of 170 consecutive cases of operable (M₀) breast cancer in males. All the patients underwent surgery. The end-points considered were: (i) overall mortality, (ii) all neoplastic events and deaths without evidence of breast disease (first event). Five- and ten-years overall mortalities were 26.9 and 54.3%, respectively. A multiple regression analysis showed that tumors size and nodal status (pT and pN) were statistically significant as prognostic factors. With regard to first events, 12 local recurrences (thoracic wall), one nodal relapse in the axilla and one contralateral tumor were observed. Primary tumors, other than breast cancer, occurred in 11 patients. The observed probability of surviving at 10 years from the treatment was definitely lower than that of the general population. For the follow-up periods of 0-5 and 6-10 years, the excess death rate per 100 man-years was 9.98 and 13.43, respectively. It appears from the analysis that prognosis of breast cancer is worse in men than in women.

08/12 – Eur J Cancer, vol. 30A, nº 7, 914-917, 1994

Prognosis and Treatment of T1G3 Bladder Tumors. A Prognostic Factor Analysis of 121 Patients

P.F.A. Mulders, W.J. Hoekstra, R.P.M. Heybroek, E.R.F.M. Schapers, A.L.M. Verbeek, G.O.N. Oosterhof, F.M.J. Debruyne and members of the Dutch South Eastern Bladder Cancer Study Group

Patients with T1G3 bladder cancer have a considerable risk for recurrence and/or progressive disease. Until now no consensus has been achieved on the optimal treatment. Within the Dutch South Eastern Bladder Cancer Study Group, 155 patients with a T1G3 bladder tumor were seen between 1983 and 1988. After review of histology, 121 could be evaluated and recurrence-free interval was studied with regard to prognostic factors. Prognostic factors such as sex, age, blood group, abnormalities on intravenous urography, pretreatment tumor configuration, number of tumors, number of locations involved in the bladder, voided urine cytology, results of random biopsies and mitotic index were evaluated, using a multivariate analysis with the Cox proportional hazard model. During the follow-up period, 70 (58%) patients has recurrent bladder cancer, and of these 30 (43%) had progression into invasive disease. Of the possible prognostic factors analyzed, only multiplicity ($p = 0.03$) and the number of locations of the tumors ($p = 0.03$) were independent prognostic factors in relation to the risk of recurrence. The recurrence-free interval was influenced by the therapy. For T1G3 tumors, additional intravesical immunotherapy chemotherapy or radiotherapy after transurethral resection (TUR) increased the recurrence-free interval significantly. Because most other parameters did not show additional prognostic value, the T1G3 tumors can be considered as homogeneous with regard to prognosis. Only multiplicity and the number of locations involved added to the prognostic significance of patients with these bladder tumors. In addition, it is advisable to give patients with T1G3 tumors additional treatment after the initial TUR.

08/13 – Am J Clin Oncol, 17(4):348-352, 1994.

Conservative Treatment of Early-Stage Breast Cancer – The Emory Experience

R.G. Smith, M.D., J.C. Landry, M.D., W.C. Wood, M.D., T. Styblo, M.D., L.L. Hughes, M.D., M. Lynn, M.D., R.M. York, M.D., R.W. Powell, M.D., E. Butker, M.D., D.H. Lawson, M.D., and L.W. Davis, M.D.

Between January 1983 and December 1991, 80 women with AJCC clinical stage I or II breast cancer were treated with conservative surgery and radiation therapy. Reexcision of the primary was performed in 40 breasts, and residual tumor was identified in 40% of these. Margins of resection were assessed in 80% and, of these, 46 patients had final margins of resection that were negative, 86% had axillary node dissection, 45 patients had histologically negative axillary nodes, and 24 had histologically positive axillary nodes. Of patients with histologically positive lymph nodes, 92% received systemic adjuvant treatment consisting of chemotherapy in 19/24 and tamoxifen in 14/24. Median follow-up was 34 months (range: 6-90 months). The adjusted 5-years actuarial Overall Survival for the group was 92%, and Disease-Free Survival was 80%. The 5-year Local Recurrence-Free Survival was 96%. The present study confirms the excellent results that can be obtained with conservative surgery plus radiation therapy.

08/14 – Seminars in Radiation Oncology, vol. 4, nº 3, 179-191, 1994 © by W.B. Saunders Company

Management of Cervical Esophageal Carcinoma

William M. Mendenhall, Michael D. Sombeck, James T. Parsons, Michael K. Kasper, Scott P. Stringer, and Stephen B. Vogel

Surgery and radiotherapy yield equivalent results for patients with carcinoma of the cervical esophagus, with long-term survival of less than one in four patients. The advantages of radiotherapy are lower rates of acute morbidity and mortality compared with surgery, and potential for larynx preservation. The advantage of surgery is that the transposed stomach may function better over the long term than an irradiated esophagus, which tends to become stenotic over time. Patients with resectable cancers who are in good general medical condition may be treated with preoperative irradiation and surgery in an effort to improve the likelihood of local control and obtain a good functional result. Patients with relatively early lesions who are not good surgical candidates can be treated with high-dose radiation therapy. Patients with very advanced local disease and those with distant metastases are treated with palliative irradiation. Concurrent chemotherapy and radiotherapy has been shown to be superior to radiotherapy alone in managing esophageal cancer. Although relatively few patients with cervical esophageal cancer have been treated with this combination, some studies suggest it may be curative for patients with early lesions of the cervical esophagus, without the need for esophagectomy. Adjuvant chemotherapy is usually not used outside of a study setting.

08/15 – Seminars in Radiation Oncology, vol. 3, nº 3, 179-186, 1993 © by W.B. Saunders Company

Radiation Therapy Techniques and Dose Selection in the Treatment of Prostate Cancer

Barry E. Epstein and Gerald E. Hanks

A dose response for local control of cancer of the prostate is shown, and normal tissue irradiated volume and complications are diminished with conformal radiation therapy techniques in prostate cancer. Refinements in techniques and technology, as well as phase II trials are underway. Should these studies prove dose escalation to be safe, a phase III trial comparing standard techniques and dose with conformal high dose radiotherapy is warranted for patients with adenocarcinoma of the prostate. If a phase III study is positive, then it will confirm that local control of prostate cancer can be improved with conformal therapy techniques without increasing the morbidity of treatment. However, if this is proven to be true only for institutions with highly specialized equipment, then this finding will have very little impact on the total treatment of prostate cancer or consequences of this disease. A truly successful trial will produce results that can be duplicated in modern radiation therapy centers that have conscientiously maintained current, but not necessarily esoteric technology, it is in the best interests of our patients and our colleagues to develop treatment technologies that can be implemented at all institutional strata.

08/16 – Seminars in Radiation Oncology, vol. 3, nº 3, 169-178, 1993 © by W.B. Saunders Company

Determining Local-Regional Extension of Prostate Cancer

Howard M. Sandler, Dana A. Ohl, Leslie E. Quint, and Robert L. Bree

Prostate cancer evaluation and staging are based on the findings of clinical, radiological, and pathological studies. There has been a significant change in the type and availability of evaluative procedures in recent years. To summarize the current status of staging procedures, the role of computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MR), transrectal ultrasound (TRUS), lymph node dissection, and lymphangiogram in determining the extent of local and regional prostate cancer will be reviewed. CT has little utility in the assessment of local extension and is hampered in evaluating lymphatic metastasis because of a low sensitivity. However, CT is useful for radiotherapeutic treatment planning MR may provide better local disease assessment than TRUS, but TRUS is conducive to directed biopsy of abnormalities. The role of laparoscopic lymph node dissection is expanding and early data seems to indicate that the procedure is similar to the more traditional procedure regarding the extent of anatomic dissection and number of lymph nodes removed for pathological examination. Stage migration occurs as staging procedures evolve and the proper role of staging procedures for prostate cancer must be considered to be a dynamic process, continually open for discussion and re-evaluation.

08/17 – J Clin Oncol, 12:986-991, 1994 © American Society of Clinical Oncology

Clinical Activity of Chronic Oral Etoposide in Previously Treated Metastatic Breast Cancer

By Miguel Martín, Ana Lluch, Antonio Casado, Pedro Santabábara, Encarna Adrover, Juan J. Valverde, José A. López-Martín, Álvaro Rodrigues-Lescure, Pilar Azagra, Javier García-Conde, and Eduardo Díaz-Rubio

Purpose. This study was undertaken to assess the antitumor activity and tolerance of chronic oral etoposide (50mg/m²/d for 21 days every 4 weeks) in metastatic breast cancer (MBC).

Patients and Methods. Forty-three consecutive metastatic breast cancer patients with at least one site of measurable disease entered the study. All patients had received prior chemotherapy (adjuvant, three patients; adjuvant plus chemotherapy for metastases, 21; chemotherapy for metastases, 19). Twenty-two and 21 patients had also received prior hormonal and radiation therapy, respectively.

Results. Thirty-five percent of patients (15 of 43; 95% confidence interval, 21% to 51%) had objective responses, according to an intention-to-treat analysis. Responses were seen in lymph nodes (six of 14), skin and soft tissues (eight of 16), lung (six of 14), lytic lesions of the bone (two of six), liver (four of 23), and peritoneum (one of one). The median duration of response was 7 months (range, 3+ to 12). The main toxic side effects were leukopenia (overall, 65% of patients; World Health Organization (WHO) grade 4.21%), thrombocytopenia (21%; WHO grade 4.5%) and anemia (51%; WHO grade 4.5%). Nine patients (21%) required a 25% dose reduction because of myelosuppression, and one patient abandoned treatment because of gastrointestinal toxicity and severe asthenia. Ninety-one percent of patients developed alopecia, 39.5% had mucositis (WHO grade 3, 9.5%) and 60.5% had some degree of emesis (11.5% nausea, 46.5% transient vomiting, 2.5% intractable vomiting). No toxic death occurred.

Conclusion. Chronic oral etoposide appears to be an active and well-tolerated regimen in MBC patients previously exposed to chemotherapy. This schedule of etoposide administration warrants further studies, alone or in combination, in MBC.

08/18 – Cancer, 71:1774-9, 1993

Results of Salvage Mastectomy for Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery without Radiation Therapy

Conrad C. Cajucom, M.D., Theodore N. Tsangaris, M.D., Takuma Nemoto, M.D., Deborah Driscoll, Remedios B. Penetrante, M.D., and E. Douglas Holyoke, M.D.

Background. Between 1975 and 1987, 128 patients with infiltrating breast cancer, categorized as clinical Stage I and II disease, were treated by breast conservation surgery without radiation therapy.

Materials. After a median disease-free interval of 20 months (range, 8-64 months), 25 of 128 patients had local recurrence, for which salvage mastectomy was performed. The results of modified radical mastectomy as a salvage procedure were analyzed in these 25 patients.

Results. After a median disease-free interval of 52 months (range, 7-75 years) after the salvage procedure, 12 patients had chest wall and distant recurrences, whereas 13 patients remained free of disease. The 5-year actuarial disease-free and overall survival rates after the salvage mastectomy were 51% and 65%, respectively.

Conclusions. Univariate analyses of factors affecting disease-free survival and overall survival showed that the size of the local recurrence (≤ 2 cm) ($p = 0.009$) and the number of pathologically positive axillary nodes at the time of the salvage procedure (fewer than four nodes) ($p = 0.002$) were associated with a better prognosis.

08/19 – Int J Cancer, 60:823-827, 1995

T-Cell malignancies in Brazil. Clinico-pathological and molecular studies of HTLV-I-positive and -negative cases

Maria S. Pombo de Oliveira¹, Estella Matutes², Thomas Schulz³, Silvia M. Carvalho¹, Helio Noronha¹, Jacqueline D. Reaves³, Paula Loureiro⁴, Cintia Machado⁴, and Daniel Catovsky²

¹Cell Markers Laboratory of Cancer Hospital, Rio de Janeiro, Brazil, ²Academic Department of Hematology and Cytogenetics and ³Laboratory of Virology, Institute of Cancer Research, London, UK, and ⁴Fundação Hemope, Recife, Pernambuco, Brazil

T-cell malignancies in Brazil have a high seroprevalence rate of HTLV-I antibodies. We have analyzed the disease features in 188 Brazilian patients with a T-cell disorder. These included 40 with T-lymphoblastic leukaemia or lymphoma (T-ALL/T-LbLy) and 148 with mature T-cell diseases: 5 T-prolymphocytic leukaemia, 53 adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL), 54 cutaneous T-cell lymphomas, 29 pleomorphic T-cell lymphomas and 7 large granular lymphocyte leukaemia. The diagnosis was based on clinical, morphological and immunological features and HTLV-I serology. ATLL in Brazil has the same disease features as in other endemic regions, the only apparent differences being: age, Brazilian patients being younger than Japanese, and ethnic grouping, one third of Brazilians being white Caucasians of European descent. We applied a scoring system based on the presence or absence of typical features associated with ATLL: hypercalcaemia, cell morphology, immunophenotype, histopathology and HTLV-I status, to see whether it may help in diagnosing cases of ATLL. All had high scores, whereas all other T-cell diseases scored low. Only 5 ATLL cases were HTLV-I-negative by serology, but they had otherwise typical features of ATLL, and their cells did not have HTLV-I proviral sequences by DNA analysis. Such cases suggest that ATLL may develop in a minority of individuals living in regions where it is endemic, without evidence of HTLV-I infection, and that other factors may contribute to the pathogenesis of the disease.

08/20 – Seminars in Oncology, vol. 21, nº 3, Suppl. 6, 23-30, 1994

Cisplatin/Etoposide Versus Carboplatin/Etoposide Chemotherapy and Irradiation in Small Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III Study

Paris A. Kosmidis, E. Samantas, George Fountzilas, Nicolas Pavlidis, Fotini Apostolopoulou, and Demosthenis Skarlos for the Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials

The efficacy and toxicity of cisplatin/etoposide and carboplatin/etoposide combinations along with thoracic irradiation were prospectively assessed in patients with small cell lung cancer. Both combinations were equally effective. However, the carboplatin/etoposide regimen caused significantly less nausea, vomiting, nephrotoxicity, and neurotoxicity, and it was easier to administer. Dose intensity and treatment delays were similar in both groups. Thoracic irradiation given concurrently with chemotherapy is feasible and seems to offer a survival advantage. The relapse rate also is lower among patients who have received radiation therapy, and recurrences tended to be outside of the lung. Overall, a survival benefit was identified for patients aged between 50 and 65 years who had limited disease, good performance status, and only one metastatic site. Prophylactic brain irradiation in a subset of patients reduced brain metastasis, but the difference did not reach significance. From this trial, it is concluded that carboplatin/etoposide combination therapy is highly effective and is well tolerated by patients with small cell lung cancer. In limited disease, this combination can be given concurrently with thoracic irradiation and offers a survival advantage.

Informe

Bellagio Statment on Tobacco and Sustainable Development, June 26-30, 1995

Foi realizado, de 26 a 30 de junho, em Bellagio, Itália, um encontro de vinte e duas pessoas representando diversas organizações não governamentais internacionais, de financiamento e apoio à pesquisa, e programas de controle do tabagismo da África, América Latina, Ásia e Europa, visando subsidiar um desenvolvimento sustentado, de pesquisas neste tema, nos países em desenvolvimento. Das apresentações e discussões, sobre o uso e o controle do tabagismo, foram depreendidas as seguintes observações:

- Existem duas principais causas de morte prematura que estão aumentando progressivamente – HIV/AIDS e tabagismo.
- Três milhões das 30 milhões de mortes entre adultos no mundo são decorrentes do tabagismo; este número passará a 10 milhões no ano 2025, das quais 7 milhões ocorrerão nos países em desenvolvimento.
- Se mantidos os padrões atuais de tabagismo, 300 milhões dos indivíduos adolescentes, atualmente, morrerão na vida adulta, em decorrência do uso de tabaco. O vício se inicia de forma geral, antes da vida adulta.
- Cada 1000 toneladas de tabaco produzido resulta em aproximadamente 1000 mortes.
- Existem 800 milhões de fumantes nos países em desenvolvimento e este número vem aumentando. Estima-se que a metade dos homens e 8% das mulheres destes países fume.
- Fumar durante a gravidez reduz o peso do bebê ao nascer levando a um aumento do

número de infecções perinatais e de mortalidade neste grupo.

- O fumar dos pais aumenta a incidência de infecções respiratórias agudas e asma nos filhos.
 - Mulheres e adolescentes são vistos como um mercado crescente para o consumo do tabaco nos países em desenvolvimento. Os participantes concluíram que:
 - O crescente consumo de tabaco é uma importante ameaça a um desenvolvimento sustentado e equilibrado;
 - Nos países em desenvolvimento o tabagismo constitui-se num importante desafio, não só do ponto de vista da saúde, mas, também, do ponto de vista social, econômico e ambiental;
 - O controle do tabagismo deve ser mais amplamente reconhecido como uma prioridade para o desenvolvimento.
- Neste sentido, todos aqueles que possam reunir seus esforços para apoiar e sustentar as iniciativas para o controle do tabagismo nos países em desenvolvimento estão convocados a participar:
- facilitando a interação e intercâmbio de informações;
 - estimulando pesquisas apropriadas sobre as causas e conseqüências do uso do tabaco;
 - formando recursos humanos;
 - informando e motivando as agências de desenvolvimento a colocar o tabagismo em suas agendas;
 - acelerando ações para o controle do tabagismo, por meio de agências e governos;

- apoiando ações e programas que estejam em andamento, através de agências como a Organização Mundial de Saúde e os *focal point* das Nações Unidas, e
- mobilizando recursos novos ou adicionais para responder às implicações geradas pelo tabaco.

Para este fim, os participantes convidaram o Centro Internacional de Desenvolvimento de Pesquisas do Canadá (IRDC), para realizar uma mesa redonda de consulta a outras agências, países e *experts*, na preparação de uma estratégia de financiamento supranacional e na busca de uma parceria global que enfrente o tabaco, como uma importante ameaça, que é, a um desenvolvimento sustentável e equilibrado. **Participantes:** *John Bailey* (Australian Agency for International Development); *Howard Barnum* (The World Bank, Washington D.C.); *Martine Berger* (Swiss Development Cooperation, Berna); *Yves Bergevin* (Canadian International Development Agency – CIDA – Ottawa); *Neil Collishaw* (World Health Organization – WHO, Geneva); *Vera Luiza da Costa e Silva* (Brazilian Tobacco Control Program – National Cancer Institute –

INCA, Rio de Janeiro); *Nils Daulaire* (United States Agency for International Development – USAID, Washington); *Don de Savigny* (International Development Research Centre – IRDC, Ottawa); *Michael Eriksen* (United States Centres for Disease Control and Prevention – CDC, Atlanta); *Warren Feek* (UNICEF, New York); *Prakash Gupta* (Tata Institute of Fundamental Research, Bombay); *Prabhat Jha* (The World Bank, Washington DC); *Lori Jones Arsenault* (International Development Research Centre – IRDC, Ottawa); *William Lindley* (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO, Rome); *Alan Lopez* (World Health Organization, Geneva); *Judith Mackay* (Asian Consultancy on Tobacco Control, Hong Kong); *Teddy Matsetela* (Development Bank of Southern Africa, Johannesburg); *Richard Peto* (University of Oxford, Oxford); *Raul Uranga* (UN Focal Point on Tobacco or Health – UNCTAD, Geneva); *Eva Wallstam* (Swedish International Development Agency – SIDA, Stockholm); *Anne Whyte* (International Development Research Centre – IRDC, Ottawa) and *Derek Yach* (Tobacco Control Commission for Africa, Pretoria)



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

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Centro de Ciências da Saúde

MESTRADO 1996

PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO
EDUCAÇÃO EM SAÚDE

Tecnologia
Educativa

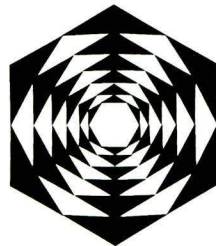
Planejamento e Avaliação de
Currículo e Ensino Superior
na Área da Saúde

Educação Permanente
na Área da Saúde

Comunicação e Informação
em Educação em Saúde

INSCRIÇÕES:
13/11/95 A 01/12/95

Secretaria de Pós-Graduação NUTES/UFRJ
Edifício CCS, Bloco A, sala 26
Ilha do Fundão, Cidade Universitária
Tels.: (021) 270-5449, 590-9522 - ranal 337
(021) 270-3944 (fax)



NÚCLEO DE TECNOLOGIA
EDUCACIONAL PARA A SAÚDE
NUTES

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, aspás 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 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 pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

Tabelas

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

Ilustrações

São consideradas ilustrações todas as fotografias, radiografias, desenhos, esquemas, croquis, resultados de electroencefalogramas 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 ilustrações, devem ser aplicados sobre papel vegetal, que recubra, de modo preciso, as mesmas ilustrações. No caso de fotografias, estas devem ser em preto-e-branco e sobre papel fosco, com pelo menos 12 x 9 cm. Radiografias, ultra-sonografias, fotografias e similares poderão receber uma máscara que indique a melhor área a ser reproduzida.

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

Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na ordem em que são citadas (entre colchetes) no texto. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o *Index Medicus*. Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

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

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

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

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

Livros

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 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

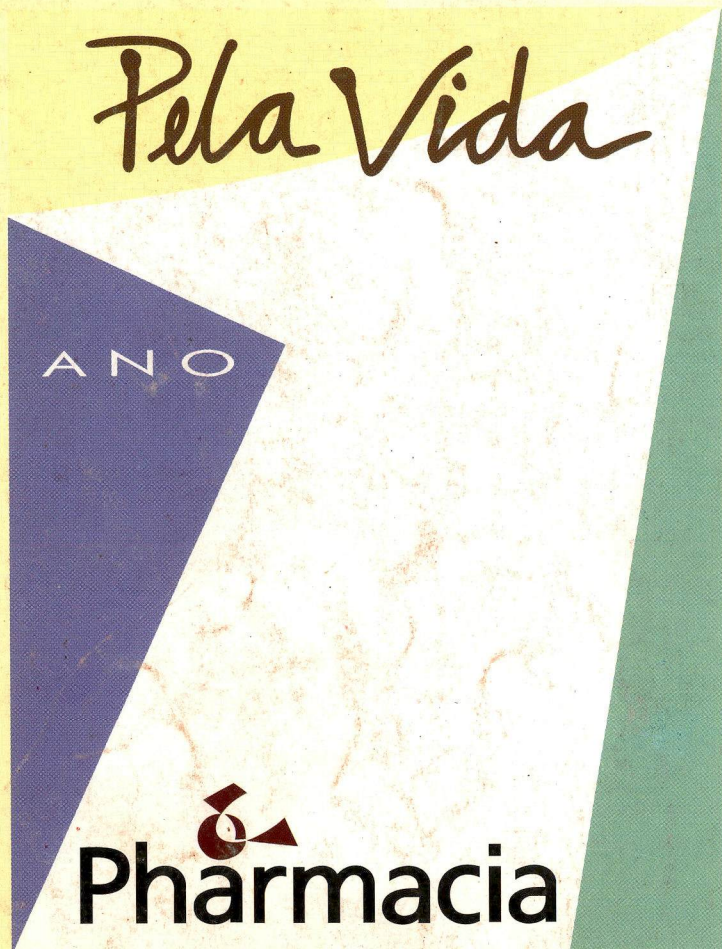
- O uso das antraciclinas como tratamento para o câncer de mama é bem documentado.
- Zavedos é a única antraciclina disponível em formulação Oral, o que significa que é de fácil administração e elimina o risco de extravasamento.
- Como agente único, Zavedos Oral tem demonstrado possuir um índice de resposta-paciente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