

Revista Brasileira de Cancerologia

Vol. 40
Nº 1
Jan./Mar.
1994

Ex-2



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



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

**O antileucêmico
dos anos 90**



ZAVEDOS[®]

CLORIDRATO DE IDARUBICINA

- *Maior captação intra-celular*
- *Maior potência antitumoral*
- *Maior número de remissões completas após um ciclo*
- *Maior número de remissões completas totais*
- *Maior sobrevida*
- *Menor cardiotoxicidade*

Apresentações

Zavedos **5mg**

Zavedos **10mg**


Pharmacia
Farmitalia

Revista Brasileira de Cancerologia



Vol. 40

Nº 1

EX 2

Jan./Mar. 1994

Sumário

- 3 Editorial
- 5 Coincidencias entre el Programa de Detección del Cáncer Bucal y el Registro Nacional de Cáncer
Armando Rodríguez Salvá, Magali Caraballoso Hernández, Letícia Fernández Garrote
- 9 Marcadores tumorais e a cérvix uterina
Ernesto de Paula Guedes Neto, Gustavo Gomes da Silveira
- 13 Linfomas primárias do estômago: casuística e discussão
José Pio Furtado, Fernando A. Pitrez, Zygmunt W. Filho
- 21 A detecção de substâncias cancerígenas em estudos experimentais
João Lauro Viana de Camargo, Maria Luiza Cotrim Sartor de Oliveira, Noeme Souza Rocha, Nobuyuki Ito
- 31 Formação de recurso humano em enfermagem oncológica no curso de graduação
Noeli M. Liston Andrade Ferreira, Isabel Umbelina Ribeiro Cezareti, Elieti Romão Nobre Erhart
- 39 Tumor da trompa de Falópio. Relato de caso e revisão da literatura
Luciano Luiz da Silva Júnior, Lina M. T. M. Vieira, Eurídice M. Figueiredo, Abrahão Gandelman, Luiz F. Mathias, Aurenice C. L. C. Silva, José Carlos C. Jesus
- 43 Carcinoma medular da tireóide associado a bócio nodular autônomo: relato de caso
José Ulisses M. Calegato, Mario Sergio S. Almeida, José Ronaldo Spadeto, Valdete Cabral Moraes, Ely dos Santos Pinheiro
- 49 Linfangioma inguino-escrotal: relato de caso e revisão da literatura
Fernando Gomes Gonçalves, Maria de Lourdes Rocha dos Santos, Fernando Fogliatto Lima, Rodrigo Fernandes Schmitz
- 53 Tratamento do câncer primário da vesícula biliar: estudo de 40 casos
Paulo César Alves Carneiro
- 61 The sales of cigarettes to minors in Brazil, Uruguay, and Argentina
Thomas E. Radecki

Revista Brasileira de Cancerologia

EDITORES

Alfredo Guarischi
Evaldo de Abreu
Jorge Wanderley
Luiz Eduardo Atalécio

CONSELHO EDITORIAL

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)
Onofre de Castro (RJ)
Maria Izabel S. Pinel (RJ)
Sérgio Faria (SP)
Paulo Novaes (SP)
Luis Souhami (Canadá)
Miguel Guizzardi (RJ)
Arthur Katz (SP)
Gilberto Schwartzmann (RS)
Ademar Lopes (SP)
Ernani Saltz (RJ)
José Carlos do Valle (RJ)
Juvenal Oliveira Filho (SP)
Sergio E. Allan (RJ)
Herbert Praxedes (RJ)
Silvia Brandalise (SP)
Sergio Petrilli (SP)
João Paulo Matushita (MG)
Waldir Pereira (RS)

SBOC: Sergio Lago (RS)
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)

JORNALISTA RESPONSÁVEL
Ana Maria Funke

SECRETÁRIA
Pilar Schlaepfer Prado

Ministério da Saúde
INCa • Pro-Onco

PROJETO GRÁFICO E PRODUÇÃO

 **CIDADE - Editora Científica Ltda.**

Rua México, 90 - 2º andar - sala 201
20031 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: 240-4578, 240-4728, 262-4764
Telefax.: 262-5462

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

 **editora gráfica serrana ltda.**

Petrópolis - RJ - Tel.: (0242)42-0055

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

Endereço editorial:

Coordenação de Programas de Controle
de Câncer (Pro-Onco)
Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: 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 sumários 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

Comunicação, lingüística e o oncologista brasileiro

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA¹, YVELISE DE CASTRO GUIMARÃES²

A sociolingüística tem estudado as modificações ocorridas nas línguas importadas, não só no Brasil, mas em todo o continente americano (Canadá, Estados Unidos e América Hispânica), definindo-as como "a vocação do colonizado, em busca de identidade lingüística própria". (Roberts & Kato, Português Brasileiro, Uma viagem diacrônica. Unicamp, 1993).

A par dessas modificações, assistimos também no Brasil a um desfile de equívocos e descuidos com a linguagem oral e escrita, que, ao nosso ver, têm desvirtuado o português e atestam a falência do sistema educacional vigente no país, nas últimas décadas.

Os erros cometidos são inúmeros e freqüentes e relacionam-se com múltiplos aspectos da língua: da semântica, da gramática e da acentuação e pronúncia das palavras, quando não se constituem em erros de conceito ou de interpretação. As atividades técnico-científicas são uma área de fácil percepção e análise desses erros: "deletar", "listar", "salvar", "copidescar", "printar", e muitas outras deformações originárias da incorporação tecnológica, e são observáveis em países que tampouco se desenvolveram globalmente na ciência e tecnologia, entre estas incluindo-se a Medicina. O desvirtuamento do português tem prejudicado a compreensão de temas médicos e, conseqüentemente, a comunicação entre os especialistas e suas clientela, platéia e leitores.

Uma das maiores alegações para que aberrações lingüísticas se incorporem e persistam no vocabulário médico-hospitalar é a de que o português não oferece termos que expressem o significado correspondente ao original, geralmente obtido do inglês. À preguiça mental se associa, neste caso, além da "lavagem cerebral" (tema e terminologia extensivamente utilizados por Schiller em seu "Brain Managers"), o esquecimento ou desconhecimento de que o português dispõe de mais vocábulos do que as duas línguas mais faladas do que ele, no mundo ocidental: o inglês e o espanhol. E já que aqui se citou o espanhol, é válido ressaltar-se a conversão errada de termos desta lingüística, notadamente o "en cuanto": qual médico atualmente, no Brasil, não "tem um papel social a cumprir enquanto profissional de saúde", ou melhor dizendo, "como profissional de saúde"?

Poder-se-ia prosseguir nesta linha de análise, inúmeros são os exemplos possíveis: o paciente deixou de "referir" as suas queixas e a sua história porque agora ele é quem é "referido" ao centro de "referência"; a "resolutividade" (resolubilidade) da política brasileira deixaria o nosso sistema de saúde "resolútil" e não "resolúvel"; o paciente é "reportado" a um serviço pelo médico e não é este quem se "reporta" às causas do encaminhamento do paciente... Ninguém que não esteja a par dessas "traduções" entenderá "desordem" como significando doença, enfermidade ou disfunção orgânica.

Enfocando-se o oncologista, o entendimento do que ele fala ou escreve muitas vezes só se faz possível entre seus pares, por possuírem estes últimos as informações necessárias para o processamento mental daquilo que ouve ou lê.

Imaginemo-nos não como interlocutores capacitados para proceder à "decodificação" da linguagem utilizada por um oncologista, mas sim como ouvintes incapazes de elaborar a associação de idéias e conhecimentos implicados no seu discurso. Quão grotesco nos pareceriam as frases: "O leito 9 é um pulmão", "Esta é uma leucemia", "Eis um linfoma" ou "Eu tive diarreia, eu tive náusea, eu tive vômitos, eu tive mucosite, eu tive leucopenia, em suma, eu tive toxicidade severa". Teríamos a percepção de que elas queriam significar, respectivamente: "O paciente que se acha internado no leito 9 tem câncer de pulmão", "Esta criança tem o diagnóstico de leucemia", "Este é o aspecto histológico de um linfoma" ou "Eu observei diarreia, náusea, vômitos, mucosite, leucopenia, em suma, toxicidade grave, nos pacientes que tratei".

Outras vezes utilizam-se verbos, cujo significado transforma o sujeito da frase de passivo em ativo, criando-se uma ação que o executor exerceria sobre si próprio, o que se constituiria em uma ação impossível e improvável ou não corresponderia à verdade. O exemplo mais corriqueiro desse tipo de equívoco é "O paciente fez cirurgia/radioterapia/quimioterapia", quando se quer expressar "O paciente *submeteu-se* à cirurgia/radioterapia/quimioterapia".

¹Médica Oncologista do Hospital Naval Marcílio Dias e da Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco) do Instituto Nacional de Câncer; ²Graduada em Línguas Anglo-Germânicas pela Faculdade Nacional de Filosofia da Universidade do Brasil (atual Universidade Federal do Rio de Janeiro).

No momento em que se raciocinasse em português, o significado de "paciente oncológico" corresponderia a "paciente canceroso" e a "enfermagem cancerosa" não mais gostaria de ser "enfermagem oncológica". Há outros exemplos que transformam doenças e partes do corpo humano em verdadeiros desafios epistemológicos: Instituto de Mama, Hospital de Câncer, Clínica de Tumores, Grupo do Pênis etc.

Por erro de tradução ou não, o cancerologista brasileiro adota termos que se chocam conceitualmente com o que pretendem expressar. Dois exemplos são clássicos: um refere-se ao uso de "blastoma" como sinônimo de tumor ou câncer. (O Brasil apresenta-se endêmico de tumores blastomatosos que não os retinoblastoma, neuroblastoma, osteoblastoma, nefroblastoma, hepatoblastoma etc., com um detalhe que a epidemiologia não conseguiria explicar: epidemia de tumores blastomatosos entre adultos!) O outro consiste na utilização, com relação ao câncer de pulmão, da expressão "oat cell" querendo significar "carcinoma de células pequenas".

O último exemplo, por se verificar ser tão repetido e disseminado, justifica uma elucidação que não poderá ser classificada como primária ou pueril. "Oat cell" é a expressão que, no inglês, designa um dos três subtipos do carcinoma indiferenciado de células pequenas de pulmão, aquele composto de células linfocitóides, dada a sua aparência histológica lembrar grãos de aveia (o que não se aplica aos outros dois subtipos, o de células fusiformes ou poligonais, e o misto). A utilização, pelo oncologista brasileiro, de "oat cell" da forma que se dá implica, assim, em um evidente erro conceitual.

E mesmo quando o oncologista opta por expressar-se "em português", pode oferecer verdadeiras pérolas de exemplos de má tradução e de erros conceituais. Senão vejamos o uso que se faz do "não", a partir do inglês: "carcinoma não indiferenciado (é, então, diferenciado?) de células pequenas" ou "carcinoma indiferenciado não de células (é, então, acelular?!) pequenas" querendo corresponder a "carcinoma indiferenciado de células não-pequenas" (mas não necessariamente somente de células grandes), que, no inglês, se expressa corretamente como "non-small cell carcinoma". "Non-small cell lung cancer" corresponderia, assim, a "câncer pulmonar de células não-pequenas" ou a "carcinoma indiferenciado de células não-pequenas de pulmão". A incorporação da partícula negativa como mecanismo formador de novas palavras, recurso largamente utilizável na língua inglesa, mas não necessariamente na portuguesa, é também notada na linguagem do oncologista brasileiro (a doença residual não é mínima, mas sim não-maciça; a disseminação é não-regional, ou seja, sistêmica; e assim vai).

E a pronúncia das palavras? O oncologista brasileiro tem modificado a acentuação de palavras, em especial as paroxítonas, tornando-as proparoxítonas, mesmo que ele não utilize as notações léxicas correspondentes, quando as escreve. O exemplo mais clássico desta situação é a pronúncia de cisplatina como "cisplátina", da mesma maneira que se pronuncia "carboplátina" e não carboplatina. Para quem possa argumentar que isso são detalhes tolos e dispensáveis, faz-se a seguinte pergunta: se são tolices, por que a empresa farmacêutica exige que os seus representantes pronunciem "Paraplátin"? A identidade, inclusive (ou principalmente?) de um produto comercial, é fator preponderante para o alcance da comunicação e relacionamento humanos, qualquer que seja a sua natureza.

As considerações aqui tecidas sobre linguagem e comunicação em uma área do conhecimento humano podem ser aplicáveis a diversas outras, e não devem ser interpretadas como xenofobia ou purismo. A Ciência e o Conhecimento não podem ser isolados, por conta da sua elitização, involuntária até, quando devida a falta de comunicação. As pessoas devem ser responsáveis pela transmissão dos conhecimentos a que têm acesso e não somente por sua incorporação e aplicação. A criação e uso de uma linguagem que não favorece a comunicação originam interpretações as mais variadas, que, na Medicina, levam os pacientes à busca de soluções que dispensam bases técnicas e o método científico de investigação. E o Conhecimento não pode ser prisioneiro dos limites do individualismo e do corporativismo que têm caracterizado o comportamento humano.

Atualmente, as religiões se comunicam mais com os seus fiéis do que o faziam no passado. No século XVI já se reclamava do uso exclusivo do latim (e do latim culto!) por ocasião dos rituais da Igreja Católica, como uma língua que era restrita ao entendimento das elites (eclesiastas, nobres e juristas). Carlo Ginzburg, em seu "O Queijo e os Vermes", mostra a importância da "circularidade de influências recíprocas (do relacionamento entre os seres humanos), que se move de baixo para cima, bem como de cima para baixo", e do quanto representava a adoção do latim como língua oficial dos tribunais. O seu personagem-real assim se expressava: "Na minha opinião, falar latim é uma traição aos pobres. Na discussão, os homens pobres não sabem o que se está dizendo e são enganados." Substitua-se "pobres" por "leigos" e o que foi dito pelo personagem ganhará um caráter de atualidade, considerando-se a "língua" utilizada pelos profissionais brasileiros...

Simón Rodríguez, no século XIX, referindo-se à necessidade de educar-se a população da América Espanhola, ressaltava que "A quem não sabe, qualquer um engana. A quem não tem, qualquer um compra." E convidava: "Abra-mos a História: e pelo que ainda não foi escrito, cada um leia na sua memória." Parodiar o educador boliviano também resultará atual: "Aprendamos com a História: e pelo que ainda continua a ser escrito e dito, cada um busque em sua consciência."

Coincidencias entre el Programa de Detección del Cáncer Bucal y el Registro Nacional de Cáncer

ARMANDO RODRÍGUEZ SALVÁ¹, MAGALI CARABALLOSO HERNÁNDEZ², LETÍCIA FERNÁNDEZ GARROTE³

Resumen

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo con el objetivo de identificar las coincidencias entre los casos de cáncer bucal diagnosticados por el Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Bucal y los reportados al Registro Nacional de Cáncer en Cuba durante 1988, según edad, sexo y etapa clínica, por provincias y en el país. Se observa que existen dificultades con la integridad de ambos sistemas de información, ya que las coincidencias son sumamente bajas en todas las provincias debido a una información no sistemática al Registro de los pacientes diagnosticados por el Programa. Se reportan los mayores porcentajes de casos en el grupo de 60 años y más y en el sexo masculino. Existe discordancia entre la distribución por etapa clínica al diagnóstico por ambos sistemas, dado que en el Programa el estadiamiento de los casos es realizado por el estomatólogo general.

Unitérminos: *cáncer bucal; screening; registros de cáncer; evaluación de programas; diagnóstico temprano*

Introducción

Las neoplasias malignas son el resultado de procesos complejos en los que factores causales y facilitadores desempeñan papeles importantes¹. El reconocimiento de la influencia de estos factores etiológicos estimula el criterio de que la prevención es posible y absolutamente necesaria.

Las estadísticas actuales indican que el cáncer podría curarse en más del 50% de los casos si se diagnostica en sus etapas iniciales y se trata rápida y adecuadamente. Para lograr ese objetivo es necesario organizar vastos programas de diagnóstico precoz [2].

La accesibilidad de la cavidad bucal al examen clínico, citológico e histológico, y el bajo costo de estos exámenes han facilitado la puesta en práctica de estos programas que tienen como objetivos disminuir la incidencia y la mortalidad por esta causa a expensas de realizar sistemáticamente el diagnóstico de lesiones precancerosas o detectar el cáncer en estadios tempranos y tratarlo adecuadamente.

En todos los países donde se ha implantado un programa de detección de cáncer bucal, fundamentado en

el examen sistemático del complejo bucal, los resultados han sido altamente positivos [3, 4, 5]. Si algunas fallas han tenido es producto de la poca preparación del personal en la metodología del examen bucal y su consecuente identificación de lesiones precoces y asintomáticas. El defecto capital ha sido su limitación para extenderlos a todos los sujetos con riesgo de tener una lesión maligna incipiente [6].

En 1986 se oficializó en Cuba el Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Bucal (PDCB) [7], que se fundamenta en el examen sistemático de los pacientes que acuden a las consultas estomatológicas. En 1964 se inició en el país el Registro Nacional de Cáncer (RNC) [8] el cual debe recibir la información de todos los casos de cáncer diagnosticados, incluidos los que se notifiquen por el PDCB.

Es importante conocer la integridad de ambos sistemas y algunas características de los pacientes de cáncer bucal que no son diagnosticados por el programa, para aportar algunos elementos epidemiológicos y administrativos que puedan ser útiles para la evaluación del programa, por lo que nos proponemos identificar las coincidencias entre los casos de cáncer bucal diagnosticados por el PDCB y los reportados al RNC en Cuba

¹Especialista de I Grado en Epidemiología. Especialista de I Grado en Administración de Salud. Investigador Aspirante. Grupo del Registro Nacional de Cáncer. INOR; ²Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesora Auxiliar. Jefa del Departamento de Higiene y Epidemiología en la Facultad de Salud Pública de la Habana; ³Candidata a Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Bioestadística. Investigador Titular. Profesora Asistente. Vice-directora de Investigaciones del INOR. Endereço do autor para correspondência: Armando J. Rodríguez Salvá - Instituto Nacional de Oncología - Registro Nacional de Cáncer - 29 y F. Vedado - Ciudad Habana - Cuba - CP 10.400

durante 1988, según edad, sexo, etapa clínica, por provincia y en el país.

Material y Método

Se realizó un estudio epidemiológico de carácter descriptivo, definiéndose como universo todos los casos de cáncer diagnosticados en el PDCB y todos los casos reportados al RNC durante el año 1988; datos provisionales.

La información del Programa fue tomada del modelo "Remisión del paciente PDCB" que se archiva en la Dirección Nacional de Estadísticas del MINSAP, a partir de la variable Tipo Histológico de la lesión.

La información de los casos reportados al RNC se obtuvo mediante listado de los ficheros de este sistema que contiene la información de los "Reportes de casos de cáncer" procesados en el Registro Nacional de Cáncer. Estos listados contenían todos los casos reportados, donde aparecía en la variable localización topográfica de la lesión, cualquier código entre el 140 y el 146 de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) [9].

Las variables seleccionadas a partir de ambos sistemas de información (PDCB y RNC) fueron las siguientes:

- Nombres y apellidos.
- Edad.
- Sexo.
- Provincia de residencia.

- Etapa clínica de la lesión.

Los listados de los pacientes del RNC fueron contrastados con los del PDCB. Los casos de no coincidencia tanto del RNC como del PDCB fueron marcados con el fin de conocer la proporción de los mismos y su distribución de acuerdo a la edad, sexo y etapa clínica por provincias; los casos coincidentes fueron analizados con relación a la variable etapa clínica, dadas las diferencias observadas en la definición de esta variable en ambos sistemas de información.

Resultados

En el año 1988 se reportaron 94 casos de cáncer diagnosticados por el PDCB. Se revisaron los modelos correspondientes a 84 pacientes por no aparecer los 10 restantes.

El RNC para ese mismo año reportó un total de 472 casos nuevos de cáncer bucal. Al unir la información de ambos sistemas quedaron un total de 522 notificaciones para 1988; de los que 438 fueron reportados por el registro (83,9%); 50 (9,6%) sólo informados por el programa y 34 casos (6,5%) fueron reportados por ambos sistemas (Tabla 1).

Las coincidencias en la información entre el PDCB y el RNC son sumamente bajas en todos el país, los porcentajes más altos correspondieron a Cienfuegos y Pinar del Río. Existen provincias que no presentaron coincidencias entre el Programa y el Registro en el año 1988 (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de casos coincidentes y no coincidentes entre el Programa y el Registro. Año 1988.

Provincias	Coincidencias		No coincidencias PDCB		No coincidencias RNC		Total de casos
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Pinar del Río	13	23,2	5	8,9	38	67,9	56
La Habana	0	0,0	0	0,0	30	100,0	30
Ciudad Habana	0	0,0	2	4,0	48	96,0	50
Matanzas	0	0,0	1	2,8	35	97,2	36
Villa Clara	3	5,1	6	10,2	50	84,7	59
Cienfuegos	8	24,2	5	15,2	20	60,6	33
Sancti spirítus	0	0,0	0	0,0	35	100,0	35
Ciego de Avilla	3	9,7	1	3,2	27	87,1	31
Camagüey	2	4,55	2	4,55	40	90,9	44
Las Tunas	2	6,9	7	24,1	20	69,0	29
Holguín	0	0,0	8	80,0	2	20,0	10
Granma	0	0,0	4	11,4	31	88,6	35
Santiago de Cuba	1	2,4	3	7,1	38	90,5	42
Guantanamo	2	6,4	6	19,4	23	74,2	31
Isla de la Juv.	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Cuba	34	6,5	50	9,6	438	83,9	522

Fuente: Registro Nacional de Cáncer de Cuba. Dirección Nacional de Estadística.

En la Figura 1 se analizan las etapas clínicas de los casos no coincidentes del programa, de ellos, el 74% fueron pesquizados en etapa I. No obstante, hay provincias que detectaron un alto por ciento en etapas avanzadas.

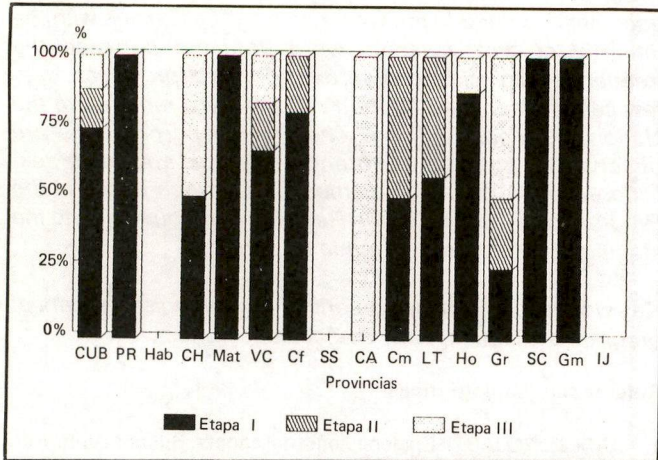


Figura 1. Casos no coincidentes del Programa según etapa clínica y provincia. Año 1988. Fuente: Dirección Nacional de Estadística.

Por el contrario de los 438 casos reportados sólo por el RNC, fueron diagnosticados en etapas II, III y IV el 41,3%. Esta cifra debe ser considerada como alta, ya que la boca es una región de fácil acceso para el examen clínico por parte del personal profesional, y puede ser autoexaminada por el paciente. En esto puede influir la asistencia tardía de los pacientes a consulta, ya que no se realiza una búsqueda activa de casos. Otro aspecto negativo, es que el 21,7% de los pacientes no fueron clasificados, por ignorarse la etapa clínica del tumor (Figura 2).

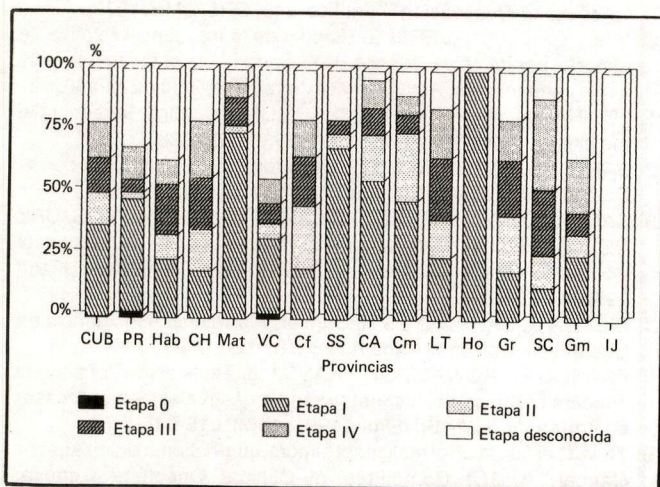


Figura 2. Casos no coincidentes del Registro según etapa clínica y provincia. Año 1988. Fuente: Registro Nacional de Cáncer.

Hubo provincias que notificaron la mayoría de sus casos en etapa I. Esto denota que existen pacientes en etapas tempranas que no son pesquizados por el PDCB y acuden a los servicios hospitalarios quienes lo reportan al RNC. Las provincias orientales y Ciudad Habana fueron las de mayor peso en el reporte de casos avanzados, no pesquizados por el programa.

En la distribución de los casos de cáncer por edades, tanto los del PDCB como los del RNC, observamos que más del 60% de los reportes ocurren en pacientes de 60 años y más, aunque el grupo de 45 a 59 años representó más de la cuarta parte de los casos. Em menores de 30 años se reportaron 9 pacientes (2,0%), ninguno fue pesquizado por el programa. Aunque raros, en ocasiones se observan casos de carcinoma bucal en este grupo de edad [5, 10, 11].

Al analizar las no coincidencias según el sexo (Figura 3), vemos que aunque en ambos casos el porcentaje mayor correspondió al sexo masculino, en los reportados por el PDCB la razón hombre-mujer fue de 1,94; mientras que en los notificados por el RNC fue de 3,13.

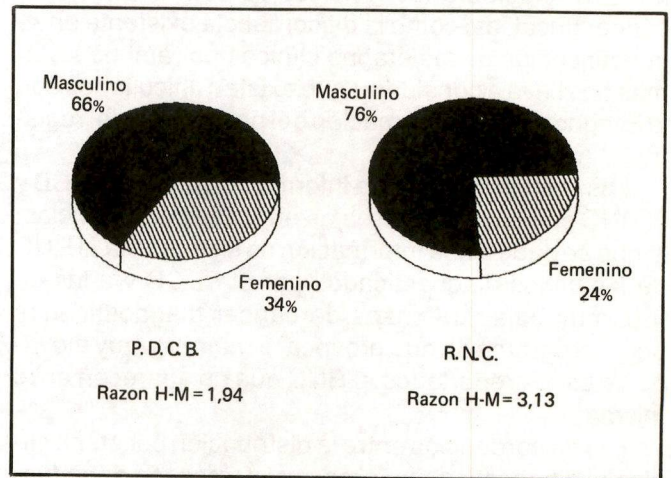


Figura 3. Distribución de las no coincidencias del Programa y el Registro según sexo. Año 1988. Fuente: Dirección Nacional de Estadística. Registro Nacional de Cáncer.

El hecho de que en el RNC se encuentre una razón favorable al sexo masculino mayor que en el PDCB, se pudiera explicar debido a que a la consulta del estomatólogo acuden menos hombres que mujeres, por lo que estos están más propensos a ser tratados sólo cuando acuden con síntomas a servicios especializados. El mayor porcentaje en el sexo masculino en ambos grupos corresponde estrictamente a la mayor frecuencia de cáncer bucal en este sexo [12, 13, 14, 15].

En la Tabla 2 se observaron que existen diferencias entre los reportes de ambos sistemas. De los 34 pacientes notificados, en 16 la información fue discordante. En general los casos discordantes fueron reportados en etapas más tempranas por el registro que por el programa.

Tabla 2. Distribución de casos de cáncer bucal según etapa clínica y fuente de información. Año 1988.

	R.N.C.					Total
	E-I	E-II	E-III	E-IV	E-DES.	
P.						
E-I	15	0	1	0	4	20
D.						
E-II	6	2	1	1	0	10
C.						
E-III	1	0	1	0	2	4
B. Total	22	2	3	1	6	34

Fuente: Registro Nacional de Cáncer de Cuba. Dirección Nacional de Estadística.

Discusión

El hecho de que se observe un alto número de no coincidencias entre la información del RNC y el programa con relación a los reportes de casos nuevos de cáncer bucal, así como la discordancia existente entre la notificación de las etapas clínicas por ambos sistemas nos lleva a considerar que existen dificultades con la integridad de la información del programa y del registro.

Las coincidencias en la información entre el PDCB y el RNC son sumamente bajas en todas las provincias: lo que se debe a una información no sistemática al RNC de los casos diagnosticados por el PDCB y a las cifras muy bajas de casos de cáncer diagnosticados por el programa, lo que provoca un número muy elevado de casos reportados al RNC que no aparecen en el mismo.

Las discordancias entre la distribución por etapa clínica al diagnóstico, por ambos sistemas, se debe fundamentalmente a que en el PDCB la información sobre esta variable es aportada por el estomatólogo general lo que influye en la calidad del estadiamiento, pues este profesional no tiene los conocimientos ni los recursos necesarios para ésto, ya que utiliza sólo el tamaño de la lesión, sin tener en cuenta los otros componentes de la clasificación de tumores malignos (TNM) propuesta por la Unión Internacional Contra el Cáncer [16], como son el estado general de los ganglios linfáticos regionales y la ausencia o no de metástasis a distancia.

Por esta razón recomendamos que el especialista de máxilo facial debe estadiar los casos según el Sistema TNM para la clasificación de los tumores malignos y canalizar el reporte de los mismos acorde a lo establecido, hasta su destino final, el Registro Nacional de Cáncer.

Summary

A descriptive epidemiologic study with the aim to identify the coincidences among oral cancer cases diagnosed by the National Program to Early Diagnosis of Oral Cancer and cases reported to the National Cancer Registry during the year 1988. Cases were studied by age, sex and clinical stage in each province and in the whole country. Difficulties with the integrity of both systems were detected because the frequency of coincidences were very low in all provinces. Very few cases diagnosed by the Program were reported to the National Cancer Registry. The highest percentages are observed in patients of 60 and more age and male sex. Differences in the stage distribution between cases in the Program and reported to the Registry were found due to the staging in the Program is made by dentists.

Key words: oral cancer; screening; cancer registries; cancer program evaluation; early diagnosis

Referências bibliográficas

1. ARMIJO ROJAS R. Epidemiologia del cáncer. Buenos Aires: Editorial Intermédica, 1986.
2. EDDY DM. Screening for cancer. Theory, analysis and design. Englewood Cliffs. NY Prentice Hall, 1980.
3. SPEIGHT PM, ZAKRZEWSKA J, DOWNER MC. Screening for oral cancer and precancer. Oral Oncol Eur J Cancer 1992; 28B(1): 45-48.
4. BÁNÓCZY J, RIGÓ O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complet screening system in Hubgary. Community Dent Oral Epidemiol 1991; 19: 265-267.
5. LOBOS N, CANALES ML. Sistema de atención para el diagnóstico precoz y control del cáncer de boca en Chile, mediante la estrategia el autoexamen. Odontol - Chil 1989; 37(2): 280-287.
6. SANTANA GARAY JC, MIRANDA TARRAGÓ J, RODRÍGUEZ SANCHEZ M. Importancia de un programa de detección del cáncer de la boca. Rev Cub Estom 1983; 20(2): 93-103.
7. MINSAP. Dirección Nacional de Estomatología. Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Bucal. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1986.
8. MINSAP. Asesoría Nacional de Oncología. Registro NAcional del Cáncer. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, 1967.
9. CIE-O. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Publicación Científica 345. OPS/OMS, 1977.
10. MALPICA DE CLAVERIS E. Estudio de la frecuencia relativa de tumores benignos y malignos de la cavidad bucal en un grupo de niños venezolanos. Acta Odontol Venz 1984; 22(3): 223-256.
11. FEDELE DJ, JONES JA, NIESSEN LC. Oral cancer screening in the elderly. J Am Geriatr Soc 1991; 39(9): 920-925.
12. SANTANA GARAY JC. Atlas de patología del complejo bucal. Ciudad de la Habana: Editorial Científico-Técnica, 1985.
13. SANKARANAYANAN R, DUFFY SW, PADMAKUMARY G, DAY NE, KRISHAN M. Risk factors for cancer the buccal and labial mucosa in Kerala, Southern India. J Epidemiol Community Health 1990; 44: 286-292.
14. SIERRA R, BARRANTES R. Cáncer. Mortalidad e incidencia en Costa Rica. Bol Sanit Panam 1986; 101(2): 124-133.
15. FRANCO EL, KOWALSKI LP, KANDA JL. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: A case-control study. J Clin Epidemiol 1991; 44(7): 615-625.
16. TNM. Classification of malignant tumors. International Union Against Cancer, (UICC) Committee of Clinical Oncology Geneva: UICC, 1973.

Marcadores tumorais e a cérvix uterina

ERNESTO DE PAULA GUEDES NETO¹, GUSTAVO GOMES DA SILVEIRA²

Departamento de Ginecologia da FFFCMPA.

Introdução

Até a década passada, o uso de marcadores tumorais em ginecologia oncológica esteve ligado basicamente à gonadotrofina coriônica humana (HCG), no seguimento das neoplasias trofoblásticas: ao antígeno câncer 125 (Ca 125), nas patologias serosas do ovário, e ao alfa-fetoproteína (AFP), no seguimento dos tumores do seio endodérmico.

Entretanto, com a identificação dos anticorpos monoclonais e a intensa pesquisa na busca de novos marcadores tumorais, a monitorização das neoplasias malignas ganhou um novo impulso.

Devido ao relativo controle das neoplasias de cérvix uterina através da colposcopia e ao teste de Papanicolaou, os marcadores tumorais ficaram relegados a um segundo plano como método de *screening*. Nos casos de lesões invasivas do colo uterino tornou-se necessário um adequado método para definir o status da doença. E, no *follow-up*, para o diagnóstico precoce das recidivas.

Até então o estadiamento das neoplasias invasivas de cérvix vinha sendo feito através dos métodos radiológicos e do estadiamento cirúrgico. Apesar de uma das características principais das neoplasias do colo uterino ser a invasão local, em muitos casos os métodos convencionais não oferecem uma informação correta sobre a possibilidade de recidiva local e à distância da neoplasia.

Kato, em 1977, isolou uma subfração do antígeno TA-4 em metástases hepáticas de carcinoma epidermóide da cérvix uterina. Este novo marcador tumoral foi denominado "Scamous Cell Carcinoma associated antigen" (SCC) [1].

O antígeno TA-4 é uma glicoproteína, com peso molecular de 48.000 daltons, usualmente identificado em células de tecido escamoso normal ou maligno, e em alguns casos de adenocarcinoma de cérvix. Existem 14 subfrações do TA-4. Conforme as características isoeletricas, a subfração ácida de pH (5,9-6,2) é a mais encontrada nos tecidos e plasma de pacientes com carcinoma epidermóide de cérvix [2, 8].

Através de radioimunoensaio, Kato dosou os níveis do SCC em mulheres consideradas hígdas. Este valor foi proposto como limite para o controle dos níveis plasmáticos do SCC (2 ng/ml) [1, 5]. Entretanto, Duk [4], num grupo-controle de 85 mulheres pré-menopáusicas, observou que o limite de normalidade para o percentil 95 desta população foi 2,5 ng/ml.

Usando-se como limite normal de 2 ng/ml, os valores plasmáticos, segundo a literatura, podem apresentar níveis anormais em até 13,4% da população em geral [2]. E alterados no pré-tratamento em 14% das pacientes com carcinoma *in situ* e de 37% a 90% das pacientes com carcinoma epidermóide invasor [1, 2, 6]. Esta variabilidade de achados está intimamente relacionada: à relação tamanho do tumor, à profundidade da invasão da lesão, à presença de metástase linfonodal e ao estágio da doença [4]. Nos casos de carcinoma adenoescamoso da cérvix do SCC encontra-se elevado em 50% das pacientes [1].

O SCC não apresenta variações significativas no plasma de pacientes com lesões iniciais de cérvix, ou seja, NIC e Ca *in situ*. Parece também não apresentar alterações significativas em lesões no estágio I, configurando uma escassa sensibilidade como método de *screening* [2, 18]. Entretanto, este marcador tumoral é um excelente rastreador de metástases ou de recidivas. Nos casos de Ca invasor a elevação plasmática dos níveis de SCC é significativamente maior nas pacientes estádios II, III e IV. Segundo Duk [1], 37% das pacientes com lesões estágio Ib e 90% das estágio IV apresentam níveis plasmáticos pré-tratamento elevados. No mesmo estudo Duk observou que 37% das pacientes com metástases linfonodais apresentaram níveis elevados do marcador tumoral pré-tratamento. Alguns autores consideram os níveis de SCC pré-tratamento como fator prognóstico [1, 4].

Entretanto, a literatura relata que podemos observar níveis alterados de SCC plasmático em pacientes portadoras de processos hiperqueratócitos de pele com componente inflamatório. Segundo Duk [3], encontra-se elevado em 83% das pacientes com psoríase e em 80% das portadoras de eczemas. Níveis elevados do

¹Pós-Graduando do Curso de Clínica Cirúrgica; ²Prof. Titular do Departamento de Ginecologia da FFFCMPA. Endereço do autor para correspondência: Rua Luciana de Abreu, 323, Conj 501 - Porto Alegre - RS - CEP 90570-060.

antígeno também foram identificados em 24 a 53% de pacientes com neoplasia epidermóide de laringe, esôfago e pulmão [6]. Sijde [7] constatou níveis elevados em 25% das pacientes com lesões benignas de pele.

Após o tratamento, torna-se evidente o real valor deste marcador tumoral. Embora o diagnóstico inicial do carcinoma de cérvix seja fácil, a monitorização da recorrência, que geralmente ocorre na região central, torna-se difícil.

O SCC diminui significativamente no pós-tratamento, seja ele cirúrgico ou radioterápico.

As pacientes submetidas inicialmente ao tratamento cirúrgico apresentam, nas primeiras quatro horas seguintes à intervenção, níveis plasmáticos elevados, mesmo as que apresentavam níveis normais pré-tratamento [1, 2]. Os valores retornam aos níveis normais no período de uma semana.

Rohde [2] constatou que, nos casos de linfonodos comprometidos e SCC elevado no pré-tratamento, os níveis do antígeno voltaram ao índice normal, o que sugere a radicalidade do procedimento. Baseados neste achado podemos considerar que a dosagem do SCC no pós-operatório imediato pode ser um adequado instrumento para avaliação da radicalidade cirúrgica.

Nas pacientes submetidas à radioterapia a queda dos níveis ocorre mais lentamente, atingindo os valores normais em torno de 4 a 6 semanas de tratamento [1, 2].

A alteração dos níveis plasmáticos no *follow-up* possui uma sensibilidade que atinge os 79% e a especificidade atingindo 90%, independente do estágio da doença [4]. Crombach [6] considera que a sensibilidade do SCC para as recidivas pode chegar a 100%. Para Duk [4] o valor preditivo de uma simples elevação dos níveis plasmáticos do SCC para o diagnóstico precoce da recorrência é de 49%. O valor preditivo do aumento de dois valores consecutivos do SCC no *follow-up* é de 75% [4]. A persistência elevada dos valores plasmáticos ou até mesmo a presença de um pico plasmático são fortes indícios de recidiva local ou à distância [17]. O SCC segundo Meier pode preceder em um a sete meses o diagnóstico clínico ou radiológico da recidiva [1].

O antígeno carcinoembrionário (CEA), usualmente relacionado às patologias do trato gastrointestinal ou hepáticas, é um outro instrumento que pode ser útil na ginecologia oncológica. Utiliza-se como valor plasmático referencial normal 15 μ /ml [12]. O CEA quando associado ao SCC no *follow-up* das pacientes com Ca epidermóide de cérvix encontram-se elevados em 90% das recidivas [1].

Em um estudo baseado nos níveis plasmáticos de SCC e CEA em pacientes estágio avançado de neoplasia de cérvix, que foram submetidas à quimioterapia, Meier [5] observou que os casos de res-

posta terapêutica, após o segundo ciclo, apresentaram redução nos níveis plasmáticos dos dois marcadores tumorais. A remissão clínica não foi obtida, nas pacientes em que os valores não diminuíram ou se elevaram durante o curso terapêutico.

Os marcadores SCC e CEA podem ser armas importantes na avaliação da eficácia da terapia proposta às pacientes, principalmente na monitorização da resposta e seleção dos possíveis casos que serão submetidos à quimioterapia. Conseqüentemente, diminuindo os riscos dos efeitos secundários do tratamento em pacientes com tumores resistentes à terapia.

O colo uterino, como estrutura do trato genital, está vinculado às alterações promovidas pelos hormônios ovarianos, principalmente o estrogênio.

A presença de receptores estrogênicos (Er) nas células basais do epitélio pavimentoso da cérvix, endocérvix e junção escamocolunar já está documentada, bem como as variações da quantidade de receptores Er durante o ciclo menstrual [10, 20].

Nonogaki [10] observou a relação entre a presença de receptores Er e as lesões pré-invasivas e invasivas da cérvix uterina. Não se identificam receptores estrogênicos nos casos de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e neoplasias invasivas, particularmente nos casos de associação das NIC com o vírus papova humano (HPV) tipos 16 e 18. Acredita-se estar esta alteração inicialmente relacionada à perda das características nucleares e citoplasmáticas das células neoplásicas. Entretanto, alguns autores relacionam a presença de algumas células neoplásicas com receptores estrogênicos. Porém a não identificação destes receptores, especialmente em tecidos de lesões de cérvix uterina, parece estar relacionado com processos neoplásicos [10].

Em um estudo baseado na presença de receptores do fator de crescimento (EGF) na cérvix, Maruo [13] constatou que as lesões neoplásicas do colo apresentaram níveis alterados dos receptores EGF. Parecem ser produzidos somente por células neoplásicas [16]. As lesões do tipo NIC apresentaram receptores positivos em 85,7% das biópsias, 75% dos "ca *in situ*" e 44% dos tecidos com câncer invasor. Por outro lado, as biópsias de cérvix normal não demonstraram a presença de receptores EGF. Nesta série observou-se que as biópsias cervicais das pacientes com lesões invasivas submetidas à radioterapia apresentaram níveis decrescentes destes receptores [13]. Apesar do estudo ser ainda bastante inicial, este novo marcador poderá ser um eficaz método de *screening* das lesões neoplásicas da cérvix.

Nos casos de adenocarcinoma de cérvix o CEA está alterado em 48% dos casos [11]. Em outras séries este índice chega de 60 a 75% [1, 4].

Como os demais marcadores, o CEA não possui especial capacidade como método de *screening* para

os adenocarcinomas de colo. Porém os seus níveis plasmáticos estão diretamente relacionados à presença de linfonodos comprometidos por metástases [11].

O antígeno câncer 125 (CA-125), identificado nas lesões não mucinosas do ovário, patologias peritoneais e outras, ocupa lugar de destaque como marcador tumoral nas neoplasias tipo adenocarcinoma de cérvix. Os níveis plasmáticos do CA-125 estão alterados em 75% dos casos, tanto na recidiva como no pré-tratamento [8]. Alguns autores consideram este marcador como o marcador tumoral do adenocarcinoma de cérvix [11, 12]. Beneti [19] correlacionou a queda dos níveis plasmáticos do CA-125 em 80% dos casos com resposta à quimioterapia.

Segundo Duk [12], nas pacientes estágio Ib o valor pré-operatório do CA-125 está diretamente relacionado à sobrevida em cinco anos. Em 95,6% das pacientes que apresentavam níveis normais de CA-125 pré-tratamento, as mesmas estavam vivas após cinco anos, contra 52,4% das pacientes com valores elevados no pré-operatório.

No carcinoma adenoescamoso, alguns autores referem que identificaram níveis elevados de SCC em até 50% dos casos [1, 4]. Entretanto, o CEA associado ao SCC estão alterados em 89% dos casos [1].

Duk [12] relacionou o grau de invasão vascular das lesões, muito comum no carcinoma adenoescamoso, e os níveis plasmáticos de CA-125. Nesta série se observou que o CA-125 foi um importante fator prognóstico e um indicador implícito da agressividade do tumor.

O uso de marcadores tumorais na ginecologia oncológica é uma realidade. Nas lesões do colo uterino, a citologia e a colposcopia, até os dias de hoje, são os métodos de *screening* com melhor sensibilidade para o diagnóstico das neoplasias iniciais e invasivas. Entretanto a utilização dos marcadores tumorais tornou-se um importante mecanismo de estadiamento e monitorização da terapia em pacientes com neoplasias malignas ginecológicas.

Referências bibliográficas

1. MEIER W. Experiences with SCC antigen: a new tumor marker for cervical carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(11): 1555-1559.
2. ROHDE S, SCHULZ K, HAFNER H, PRINZ H, KUZIG H. The course of squamous cell carcinoma antigen and CEA as prognostic criteria for response to chemotherapy in cervix cancer. *The International Journal Biological Markers*, 1988; 3(2): 87-94.
3. DUK J. Elevated levels of SCC antigen in patients with a benign disease of the skin. *Cancer* 1984; 64: 1652-1656.
4. DUK J. SCC antigen in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 186-194.
5. MEIER W, EIERMANN W, STEIBER P, FATEH-MOGHADAM A, SCHNEIDER A. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 6-11.
6. CROMBACH G. *Cancer* 1989; 63: 1337-1342.
7. VAN DER SIJDE R. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 227-232.
8. DODD J. Cervical carcinoma a comparison of four potential biochemical tumor markers. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 248-252.
9. MALKINA. Tumor markers. *The Basic Science of Oncology*. 1ª Ed. 192-196.
10. MONOGAKI H. Estrogen receptor in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 66: 2620-2627.
11. LEMINEN A. Tumor markers: Cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 65: 358-363.
12. DUK J. Adenocarcinoma of uterine cervix. *Cancer* 1990; 65: 1830-1837.
13. MARUO T, MASAOKI Y, LADINES-LLAVES C, MOCHINZUKI M. Immunohistochemical demonstration of elevated expression of epidermal growth factor receptor in the neoplastic changes of cervical schamous epithelium. *Cancer* 1992; 69(5): 1182-1187.
14. HYUN J. Urinary gonadotropin fragment a new tumor marker. *Gynecol Oncol* 1989; 38: 66-70.
15. NORTON J. Carcinoembryonic antigen. *Ann Surg* 1991; 213(2): 95-97.
16. KOHLER M, WINTER HO, JANZI I, WAGNER E, BAUKNECHT T. The expression of EGF receptors in ovarian and cervical carcinomas and their potential clinical significances. *Anticancer Res* 1989; 9(6): 1537-1547.
17. TOLINO A, DI SERIO C, BORRUGO G, RICCIO S, PIRAGINE L, MONTENAGO V. Determination of squamous cell carcinoma antigen in the blood of patients with cancer of uterine cervix. *Minerva Gynecol* 1989; 41(7): 349-352.
18. HSIEH C, CHANG D, HUANG S, YEN M, JUANG G, DUANG P. Serum squamous cell carcinoma antigen in gynecologic malignancies with special reference to cervical cancer. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih*, 1989; 88(6): 797-800.
19. BENEDETTI P, SCAMBIA G, BAIOCCHI G, SONSINI C, GREGGI S, BATTAGLIA F, MANCUSO S. Circulating tumor markers in cervical cancer. *Tumor Biol* 1989; 10(2): 109-116.
20. CANO A, SERRA V, RIVERA J. Expression of estrogen receptors associated protein in the human cervix during the menstrual cycle and menopause. *Fertil Steril* 1990; 54(6): 1058-1064.

INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

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

Serão fornecidas 15 separatas de cada trabalho publicado na *RBC* ao seu autor responsável.

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

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

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

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

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

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

Página de rosto

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

Resumos

Devem ser apresentados dois resumos: um em português e o outro em inglês, com, no máximo, 300 palavras. Cada um deles deve vir acompanhado de um máximo de 10 unitermos.

Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais deverá ser dividido nos principais subtítulos: INTRODUÇÃO, MATERIALE MÉTODOS, RESULTADOS e DISCUSSÃO. As subdivisões dessas seções deverão estar bem claras, preferencialmente pelo uso de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex.: 1., 1.1., 1.2.1 etc.). Outras modalidades de artigos deverão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

Tabelas

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

Ilustrações

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

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

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

Referências

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

A *RBC* segue as orientações para elaboração de referências bibliográficas do Comitê de 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.

Linfomas primários do estômago: casuística e discussão

JOSÉ PIO FURTADO¹, FERNANDO A. PITREZ², ZYGMUNT W. FILHO³

Trabalho realizado no Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Resumo

Os autores relatam sua experiência com linfomas primários do estômago, revisando os casos assistidos no Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, ao curso de uma década. A despeito de se constituir em patologia de baixa incidência, ajuntaram, por denomada lida, em Serviço de Referência em Câncer, oito casos de linfomas gástricos e um de pseudolinfoma. Exibem os singulares aspectos clínicos, semiológicos e terapêuticos desta neoplasia, discernindo, particularmente, o seguimento daqueles pacientes.

Unitermos: linfomas gástricos; tumores do estômago

Introdução

O câncer de estômago é, possivelmente, o segundo tumor mais comum em todo o mundo, excetuando-se o de pulmão. Dados dos Registros de Base Populacional sobre Câncer no Brasil, divulgados pelo Ministério da Saúde em 1991, sob os auspícios do Instituto Nacional de Câncer [1], revelaram que os tumores gástricos (*lato sensu*) foram as neoplasias mais freqüentes em Belém (1987), Fortaleza (1983) e São Paulo (1980), numa incidência, por 100.000 habitantes, respectivamente de 42,5, 50,6 e 53,6 pacientes. Em Recife (1980) e Goiânia (1988) corresponderam ao segundo sítio mais encontrado com taxas de 29,9 e 25,3. Na cidade de Porto Alegre (1987) o câncer gástrico foi o terceiro mais freqüente, numa incidência de 29,0/100.000 habitantes.

Deste considerável universo de pacientes os linfomas primários do estômago representam em média cerca de 5% das malignidades [2, 3, 4, 5, 6].

Apenas em um exercício matemático e estatístico, se presumíssemos a capital dos gaúchos como tendo dois milhões de habitantes em 1987, teríamos 29 novos casos de linfomas de estômago no ano em epígrafe.

Na atualidade, é arrematado consenso de que o linfoma gástrico primário tem um prognóstico muitíssi-

mo mais favorável que o adenocarcinoma [7, 8, 9, 10]. Porém, se de um lado é autêntica a observação de uma tendência de decremento na incidência dos carcinomas, sobretudo nos países desenvolvidos da América e do Continente Europeu, por outro também é verdade que os linfomas têm aumentado [11, 12, 13].

No Brasil, onde ainda são poucos os hospitais de referência ou os institutos especializados no tratamento das doenças neoplásicas, os pacientes são pulverizados nos hospitais gerais, daí sucedendo as precárias sistematizações e padronizações dos protocolos de tratamento oncológicos e, o que é mais trágico e inquietante, via de regra, impossibilitando o *follow-up* dos pacientes. Não se tem resultados e, em Oncologia, se faltam os produtos, nada se tem. Carece-se de substância e de substrato.

No caso específico dos linfomas, até porque reduzidos, torna-se difícil reunir hábil e concreta experiência na sua manipulação multidisciplinar. As dificuldades no diagnóstico pré-operatório devem ser tomadas em consideração. A clínica é paupérrima. Há tardança na busca de recurso. Além disso, não raro o diagnóstico patenteado pela biópsia endoscópica, é reformado quando da inclusão da peça em bloco de parafina, pois, eventualmente, a coleta do material foi insuficiente ou de poupada profundidade.

¹Professor Assistente de Anatomia Humana da Faculdade de Medicina da PUC/RS. Cirurgião Oncológico do Hospital Santa Rita/ISCOMPA. Cirurgião do Hospital Cristo Redentor/GHC. Membro da European School of Oncology; ²Professor Adjunto de Cirurgia da FFFCMPA. Cirurgião Oncológico do Hosp. Santa Rita/ISCOMPA. Especialista em Cancerologia pela Sociedade Brasileira de Cancerologia; ³Acadêmico de Medicina da FFFCMPA. Endereço do autor para correspondência: Av. Independência, 172/602 - Porto Alegre - RS - CEP 90035-070.

Todavia, muitos destes estorvos e embaraços atenuam-se nos centros onde se dispõe da imprescindível tomografia computadorizada e, mais modernamente, da ultra-sonografia endoscópica no estadiamento pré-operatório destes tumores linfomatosos.

No âmbito do estadiamento é primordial a classificação destas neoplasias segundo os critérios das classificações de ANN ARBOR ou no Sistema TNM modificado para linfomas gástricos, eis que deferem imperativo valor prognóstico.

Inseridas estas básicas premissas, iniciamos, no Serviço de Cirurgia Geral Oncológica do Hospital Santa Rita/ISCMPA, o metódico acompanhamento dos pacientes portadores de linfomas primários do estômago no decorrer dos últimos 10 anos, objetivando alcançar experiência e uniformizar as condutas e que, por derradeiro, oportunizaram a presente publicação.

Casuística

No transcorrer de um decênio inaugurado em 1983 e findo em 1992 transitaram pelo Hospital Santa Rita 316 pacientes portadores de tumores gástricos, o que correspondeu a uma média aritmética de 31,6 casos/ano. Destes, foram verificados oito linfomas (2,53%) e um pseudolinfoma (0,31%). De tais pacientes, seis eram do sexo masculino e três do feminino, havendo absoluta supremacia da raça branca em oito casos contra apenas um da negra. A faixa etária mais prevalente situou-se entre os 40 e 60 anos, com seis casos, e os outros três pacientes respectivamente colocaram-se na segunda, sexta e sétima décadas.

Os sinais e sintomas referidos como queixa principal, quando do início da investigação, foram, pela ordem de frequência, dor epigástrica, vômitos, dispepsia (manifestada como pirose, sensação de plenitude pós-prandial, eructações e náuseas) e perda de peso. Um paciente apresentava massa palpável de limites imprecisos no epigástrico e outro internou-se com hemorragia digestiva alta (hematêmese e melena). O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 5,7 meses, sendo os extremos representados por um paciente que delongou dois anos e por outro com apenas dois meses.

Quanto à localização do tumor a distribuição foi equitativa, cabendo três casos respectivamente para a região antral (incluindo o pseudolinfoma), pequena curvatura e corpo (considerado como terço médio) (Figura 1).

Com relação ao tipo histológico sobressaíram os linfomas linfocíticos bem diferenciados difusos e os linfomas histiocíticos difusos com três casos cada, e os demais foram linfoma de Burkitt, pseudolinfoma e linfoma linfocítico mal diferenciado difuso, não havendo, portanto, nenhum caso de linfoma de Hodgkin.

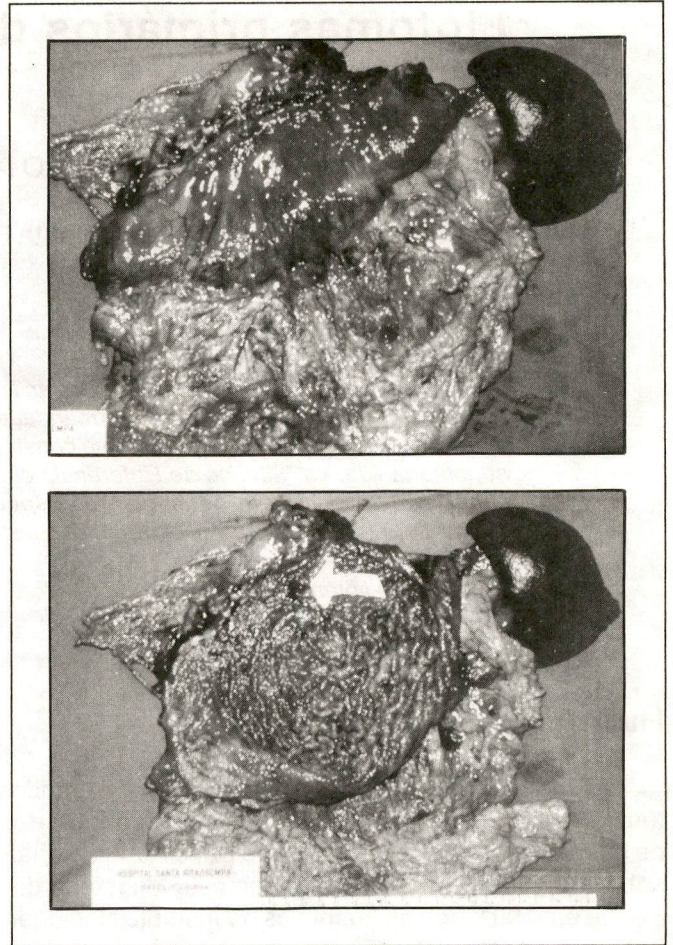


Figura 1. Peça operatória de linfoma gástrico (notar as margens de ressecção e a zona do tumor marcada com a seta)

Três pacientes (33,3%) que tinham diagnóstico por biópsia endoscópica de carcinoma indiferenciado em dois casos e de adenocarcinoma difuso da classificação de Lauren, o tiveram alterado quando da ressecção cirúrgica para, respectivamente, linfomas linfocíticos mal diferenciados difusos e histiocítico difuso.

Todos os pacientes foram sistematizados segundo a classificação de ANN ARBOR, exceto o pseudolinfoma, que não se enquadra neste tipo de ordenamento. Assim, cinco foram enquadrados no estágio IE e três no IIE.

Quanto à terapêutica empregada, cinco pacientes (incluindo o com pseudolinfoma) foram submetidos a gastrectomia subtotal ampliada com reconstrução à BII. Os quatro restantes fizeram gastrectomia total ampliada com restauração do trânsito em "Y" de Roux [3] e "alça em Ômega" [1].

Tratamento complementar com quimioterapia adjuvante, independente do estágio clínico, foi instituído em sete pacientes (excluindo-se o portador de pseudolinfoma). Os protocolos utilizados consistiram do CHOP (ctx 750 mg/m², adr 50 mg/m², vcr 1,4 mg/m², pan 100 mg/m²) em cinco pacientes e CPV

(ctx 120 mg/m², p 100 mg/m² e vcr 1,4 mg/m²) e M-BACOP (mtx 100 mg/m², ard 50 mg/m², P: 100 mg/m², ctx 120 mg/m², Blm 15 mg/m², vcr 1,4 mg/m²) em um caso, respectivamente. Em nenhum paciente foi realizada radioterapia.

Como nenhum paciente se perdeu do *follow-up*, os resultados obtidos encontram-se no Quadro 1, destacando-se que os dois pacientes que faleceram estavam estadiados no EC IIE, sendo que um deles fez tão somente tratamento cirúrgico.

Discussão

O linfoma como tumor primário do estômago é por definição uma neoplasia que incide inicialmente sobre a parede gástrica, sem evidências clínicas, laboratoriais ou sistêmicas de outros comprometimentos linfonodais ao instante da evolução inicial [14]. Do ponto de vista prático, há mais tempo, Dawson et al. [15] definiram os critérios para a quimérica significação de linfoma gástrico primário: ausência de linfadenopatia palpável; ausência de envolvimento mediastinal ao RX de tórax; contagem diferencial e total dos leucócitos dentro dos limites da normalidade; tumor gástrico com tão-somente linfonodos perigástricos adjacentes afetados e diagnosticados à laparotomia, além da ausência de tumor no fígado e no baço. Estes requisitos dicotomizam o outro grupo de pacientes com linfoma sistêmico e que, em cerca de 14% das vezes, exibem um secundário envolvimento gástrico [16, 17].

Das malignidades gástricas o adenocarcinoma é, de longe, o mais freqüente, correspondendo até 90 a 95% dos casos. Seguem-se em ordem decrescente os linfomas, leiomiossarcomas e tumores carcinóides [18, 19]. Das apresentações extra-nodais o estômago se constitui no principal sítio dos linfomas com uma incidência de 1 a 8% [2, 4, 20, 21, 22, 23]. A nossa experiência pessoal, embora singela, situou-se dentro desta quadra, numa freqüência de 2,53%.

Tivemos ainda um paciente portador de pseudolinfoma, o que resultou numa incidência de 0,31% dos 316 tumores gástricos que compuseram a

totalidade das neoplasias de estômago avaliadas. Os pseudolinfomas são relatados como ocorrendo em 10 a 25% de todas as lesões linfomatosas do estômago [24]. Na nossa série este índice foi, portanto, de 11,11%. Esta doença predomina no sexo masculino (no nosso caso ocorreu numa mulher de 57 anos), nos indivíduos da raça branca e com uma predileção para a quarta e quinta décadas. No trato gastrointestinal, embora possa acometer o intestino delgado e o reto, é o estômago a sua localização preferencial. Os pseudolinfomas gástricos são geralmente considerados como uma condição benigna. Reação tecidual a um estado inflamatório crônico. Entretanto, os incluímos no estudo das neoplasias linfomatosas do estômago, em função de sua freqüente associação com os linfomas, resultando daí inclemente incriminação de natureza pré-maligna [22, 25, 26, 27, 28].

As localizações mais ordinárias dos linfomas gástricos são o antro pilórico e a pequena curvatura, e o tamanho do tumor varia, no momento do diagnóstico, de 0,3 a 15 centímetros [14]. A multicentricidade e a invasão do duodeno são possibilidades muito mais freqüentes nos linfomas do que nos carcinomas.

Embora as taxas de incidência e de mortalidade do câncer gástrico estejam decrescendo, tem-se observado um incremento dos linfomas [13, 29]. Esta é uma singular, inebriante e intrigante constatação. Por quê? Talvez a explicação para tanto decorra da sua incidência relativamente baixa como malignidade primária do estômago, o que dificulta uma coletânea de substanciais casuísticas, sobretudo num mesmo Serviço. Talvez a explicação seja também corroborada pelo incremento na incidência da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida associada aos linfomas, principalmente se considerarmos que esta maior incidência se verifica em indivíduos acima dos 60 anos [30]. Talvez, por extremo, seja função do uso cada vez mais judicioso dos modernos métodos endoscópicos e radiológicos computadorizados na exploração da patologia gástrica.

O diagnóstico nas fases precoces é virtualmente obstado. De forma análoga ao carcinoma, o linfoma gástrico precoce é definido como limitado à mucosa e

Quadro 1. Sobrevida dos pacientes portadores de linfomas gástricos primários (Hosp. Santa Rita/ISCOMPA - 1983-92).

Pac.	Nº pront.	Sexo	Idade	Raça	Sobrevida/anos
ATZ	71.096	M	43	B	6
JB	75.700	M	45	B	5
IJM	79.995	F	57	B	4(pseudolinfoma)
CAM	70.456	M	73	B	4 (óbito)
CJE	83.616	M	29	B	3
AAM	85.345	M	43	B	3
SCB	90.036	F	54	B	2
HLO	91.630	M	60	B	2
EBF	70.669	F	69	P	1 (óbito)

submucosa [31]. Mas, mesmo nas lesões mais evoluídas, a clínica é escassa, mirrada. A maioria dos enfermos refere uma história arrastada de dispepsia ou dor abdominal, ocorrendo em até 86% dos casos como manifestação mais encontrada [32, 33]. Entretanto, essa dor é mais qualificada como desconforto epigástrico do que uma sensação aflitiva propriamente dita, daí a convivência e a tolerância com o sintoma e, por conseguinte, a postergação do socorro médico. Outros sintomas menos amiúdes incluem anorexia, náuseas e ocasionalmente vômitos pós-alimentares. Esta também foi a nossa experiência. O afluir de sangramentos sob a forma de hematemese e melena, por grotescos, levam à imediata busca de recurso; no entanto, via de regra, ocorrem nas fases mais avançadas da história natural da doença.

Dos exames subsidiários, o RX de esôfago, estômago e duodeno é sugestivo para malignidade em até 75% dos casos, embora nada específico para linfoma. Já a endoscopia digestiva, a despeito de também não lograr superior especificidade, sugere caráter neoplásico em até 85% dos pacientes, configurando-se, pois, no método mais proveitoso, porém limitado. Pregas mucosas largas, nodulares e elevadas, úlceras e áreas de gastrite com múltiplas ulcerações são os achados mais distinguidos da endoscopia.

Shutze e Harpern [17] obtiveram 15% de falsos-negativos no diagnóstico endoscópico e atribuíram este elevado índice às freqüentes localizações submucosas dos linfomas, o que, sem dúvida, representa uma dificuldade adicional a ser considerada. Outro ponto que deve granjear destaque é a necessidade de múltiplos espécimes de biópsia, no mínimo 6 a 8, incluindo as camadas mucosa e submucosa para incrementar o diagnóstico anatomopatológico. Há que ter profundidade. Aí reside, ao nosso ver, o vasto argumento para os erros diagnósticos. Na expressiva cifra de 33,3% nossos pacientes tiveram mudança no diagnóstico após a cirurgia. Portanto, um dos enigmas para malograr as incorreções diagnósticas é enviar bastante tecido para o patologista e saber onde biopsiar.

Nos linfomas - como nos carcinomas - além de diagnóstico são fatores prognósticos o grau de invasão da parede gástrica, como também o são o envolvimento linfonodal. A tomografia computadorizada, embora prestimosa e importante, não se tem mostrado totalmente confiável na correta determinação desta invasão e, em certo grau, no envolvimento linfonodal adjacente [34]. Para esta avaliação a magnífica solução, porém ainda pouco disponível, tem sido a recente introdução da ultra-sonografia endoscópica. Este método permite a visualização, com raro detalhe, das cinco distintas camadas ultra-sonográficas da parede gástrica, baseadas nas suas diversas ecogenicidades [35, 36, 37, 38]. A imagem que se obtém é de uma sucessão de camadas hiper e hipoecóicas, que representam suces-

sivamente mucosas, submucosa, muscular própria, subserosa e serosa [35, 39, 40].

O estadiamento pré-operatório dos linfomas gástricos tem marcada importância, na medida em que a sobrevida está na dependência direta do estágio da doença ao tempo do diagnóstico. Vários autores têm demonstrado que os fatores que significativamente influenciam a taxa de sobrevida são a invasão da serosa, envolvimento linfonodal regional e localização do tumor na pequena curvatura [7, 15, 41, 42, 43]. Para tal desiderato, o recente emprego da endoscopia ultrasonográfica tem-se mostrado muito mais efetiva tanto na avaliação da penetração da neoplasia na parede gástrica como no comprometimento dos linfonodos de forma mais acurada que a CT [36, 37, 38, 44, 45]. Todavia, a tomografia ainda mantém seu lugar na avaliação das malignidades gástricas [10], e, na nossa avaliação - embora impraticável na maioria dos hospitais nacionais - ambos os métodos deveriam ser utilizados na incessante busca do diagnóstico pré-operatório que mais se aproxime da verdade incontestável do exame anatomopatológico.

De acordo com o tipo histológico, os linfomas podem ser classificados com o Quadro 2.

Quadro 2. Classificação dos linfomas pelo tipo histológico (Rappaport).

Linfoma de Hodgkin:		
predomínio linfocítico		
celularidade mista		
depleção linfocitária		
esclerose nodular		
Linfomas não-Hodgkin:		
De padrão nodular (folicular):		
Linfocítico mal diferenciado		Linfoma folicular gigante
Misto linfo-histiocítico		
Histiocítico		
De padrão difuso:		
Linfocítico bem diferenciado		Linfossarcomas
Linfocítico mal diferenciado		
Misto linfo-histiocítico		
Histiocítico bem diferenciado		
Histiocítico mal diferenciado		
Indiferenciado		

Os linfomas que acometem primariamente a parede gástrica são prioritariamente os do tipo não-Hodgkin. A doença de Hodgkin é bastante menos encontrada. Severson e Davis [13], numa extraordinária coletânea de 1.428 casos de vários hospitais americanos, num período de 16 anos, verificaram uma proporção de 1,8 para 98,2. Daqueles, os mais comuns são os histiocíticos, seguindo-se os linfocíticos difusos, sejam pouco ou bem diferenciados [32, 46, 47, 48, 49, 50].

Para o correto estadiamento dos linfomas, de modo geral, a partir de 1971 foi introduzida a classificação ANN ARBOR que, para os linfomas primários do estômago, fica configurada como no Quadro 3.

Por outro lado, o sistema TNM também pode ser usado conforme determinou o American Joint Committee on Cancer [51]. Neste sistema - aplicável judiciosamente para os carcinomas - foram introduzidas por Lim et al. [14] algumas modificações adaptadas aos linfomas gástricos, conforme explicitadas no Quadro 4.

Para fins práticos e de prognóstico consideramos que qualquer das classificações avalia de forma correta a gravidade da doença, a despeito de cada qual apresentar algumas imperfeições. Todavia, pode ser feita uma correlação entre as duas sistematizações [52]. Assim, o Estágio I, modificado do TNM que corresponde a pacientes sem envolvimento linfonodal ou metástases à distância, equivale ao Estágio IE da classificação de ANN ARBOR. De modo similar, os Estágios II e III igualam-se ao Estágio IIE.

A ressecção cirúrgica ainda é, ao nosso ver, a modalidade de tratamento inicial e de choque para os linfomas gástricos primários, embora alguns autores tenham apresentado resultados confrontáveis com os métodos não-operatórios [53, 54]. Quando comparados aos carcinomas os linfomas apresentam, com ressecção cirúrgica, sobrevida de cinco anos de 40 a 59% contra apenas 20 a 25% [42, 55].

As taxas de ressecabilidade referidas na literatura são consideráveis, variando nas diferentes séries de 53 até 96% [56, 57, 58, 59]. Se particularizarmos por estágios, estes índices são de 84% no Estágio IE, caindo para apenas 5% no IIE [60]. Isto porque são fatores de bom prognóstico tumores menores que 7 centímetros, superficiais (T₁ e T₂) e sem envolvimento dos linfonodos [8]. Envolvimentos por contigüidade, sobretudo para seguimentos pancreáticos, fígado, baço e cólon, podem ser ressecados. Esta conduta agressiva está justificada nesta doença, pois há evidências de que até 40% destes pacientes têm

Quadro 3. Classificação dos linfomas extranodais (de conformidade com a classificação de ANN ARBOR/1971).

Estágio IE:	comprometimento localizado de um único órgão ou local extralinfático.
Estágio IIE:	comprometimento localizado de um único órgão ou local extralinfático e uma ou mais cadeias linfáticas do mesmo lado do diafragma.
Estágio IIIE:	comprometimento de um único órgão ou local extralinfático com cadeias em ambos os lados do diafragma.
Estágio IVE:	comprometimento difuso de um ou mais órgãos ou locais extralinfáticos com ou sem envolvimento linfonodal.

Quadro 4. Estadiamento TNM para linfomas gástricos (modificado segundo Lim et al.).

T - Tumor primário	
T1	- confinado à mucosa
T2	- comprometimento da mucosa e submucosa, incluindo a muscular própria e extensão para a serosa, porém sem penetrá-la
T3	- penetração da serosa ou invasão de estruturas contíguas
T4	- envolvimento difuso de toda a parede gástrica (como na linite plástica)
Tx	- grau de penetração não pode ser determinado
N - Linfonodos regionais	
N0	- ausência de linfonodos comprometidos
N1	- metástases em linfonodos perigástricos imediatamente vizinhos ao tumor primário
N2	- metástases em linfonodos perigástricos à distância do tumor primário ou em ambas as curvaturas.
Nx	- metástases linfonodais não determinadas (isto é, laparotomia não realizada).
M - Metástases à distância	
Mo	- ausência de metástases
M1	- evidências clínicas, radiológicas ou exploração de metástases, incluindo linfonodos à distância dos linfonodos regionais, mas excluindo extensão direta em continuidade com o tumor
Estágios clínicos	
1A	- T1 NO MO
1B	- T2 NO MO
1C	- T3 NO MO
II	- T4 NO MO ou T1-4 N1 MO
III	- T1-4 N2 MO
IV	- Qualquer T ou N com M1

sobrevida de cinco anos com tratamentos complementares.

A mortalidade operatória situa-se em torno de 16%. No Memorial Sloan Kettering Cancer Center esta taxa tem sido de aproximadamente 9,5% [23].

O espectro da perfuração e/ou hemorragia após quimio ou radioterapia são adicionais vantagens para o emprego da terapêutica cirúrgica como procedimento inaugural.

Estudos têm mostrado que a quimioterapia adjuvante diminui a recidiva local e a disseminação sistêmica, aumentando, de outra sorte, o tempo livre de doença e a sobrevida de um modo geral [56]. Após a gastrectomia, mesmo pacientes com complexa excisão do tumor e com linfonodos negativos têm sua sobrevida aumentada se tratados com quimio ou radioterapia, atingindo níveis acima de 75% [60, 61].

Já nos pacientes com doença localmente avançada - penetração da serosa T₃ (EC IC) ou envolvimento linfonodal N₁ (EC II) ou N₂ (EC III) - é mandatória a terapêutica adjuvante [62, 63, 64].

Para tratamento quimioterápico as drogas mais ativas têm sido methotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, entre outras. Na Austrália, a Associação de Cirurgia e Quimioterapia, utilizando-se dos Protocolos CHOP (para tumores mais precoces) e MACOP-B (para os avançados), tem mostrado sobrevidas de 41 meses em torno de 99%. Estes resultados destacam o papel da quimioterapia em pacientes com linfomas gástricos.

Nos pacientes com tumores irresssecáveis por larga extensão perigástrica ou fixação retroperitoneal, ou, ainda, nos que têm contra-indicações clínicas para a cirurgia, a radioterapia é a modalidade indicada. Nestas eventualidades é utilizada com Cobalto 60, em campos paralelos e opostos, anterior e posterior, incluindo o tronco celíaco, baço e gânglios paraórticos, na dose mínima de 3.000 centigrays, por quatro semanas.

Em outras oportunidades a cobaltoterapia também é efetiva após ressecção cirúrgica no controle de doença residual.

Summary

The authors present their experience in the management of primary lymphoma of stomach, reviewing the cases at Hospital Santa Rita of Irmandade de Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre in a ten years period. Besides of being a disease of low incidence, the authors gathered eight cases of gastric lymphoma and one of pseudolymphoma, in the Cancer Reference Service. They show the unique clinic, semiologic and therapeutics aspects of this neoplasia, particularly the follow-up of those patients.

Key words: gastric lymphomas; tumours of the stomach

Referências bibliográficas

1. CÂNCER NO BRASIL. Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro, 1991. Ministério da Saúde - Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco).
2. BRDIKIAN AY, KHANKHANIAN N, HEILBRUN LK, VALVIVIESO M. Primary lymphomas and sarcomas of the stomach. *South Med J* 1980; 73: 21-24.
3. BEN-ASHER H. Hodgkin's disease of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1971; 56: 466-68.
4. CONTREARY K, NANCE FC, BECKER WF. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980; 191: 593-98.
5. CUSCHIERI A. Malignant tumours of the stomach. *Recent Prog Med* 1990; 81(6): 374-86.
6. OTTER R, BIEGER R, KLUIN PM et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 1989; 60(5): 745-50.
7. BARZILAY J, RAKOWSKY E. Gastric lymphoma: a clinical study of 28 cases and on evaluation of prognostic factors. *Clin Oncol* 1984; 10: 233-40.
8. BROOKS JJ, ENTERLINE HT. Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literatura review. *Cancer* 1983; 51: 701-11.
9. DRAGOSIS B, BAUER P, RADASZKIEWIEZ IT. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective clinicopathological study of 150 cases. *Cancer* 1985; 55: 1060-63.
10. SHARMA S, SINGHAL S, DIXIT S. Primary gastric lymphoma: role of computed tomography. *Trop Gastroenterol* 1991; 12(1): 31-36.
11. HAYES J, DUNNE E. Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? *Cancer* 1989; 63: 2073-76.
12. SANDLER RS. Has primary gastric lymphoma become more common? *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 101-7.
13. SEVERSON RK, DAVIS S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 66(6): 1283-87.
14. LIM FE, HARTMAN AS, TAN E et al. Factors in the gastric lymphoma. *Cancer* 1977; 39: 1715-20.
15. DAWSON IMP, CORNES JS, MORSON BC. Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49: 80-89.
16. PARYANI S, HOPPE RT, BURKE JS et al. Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1983; 1: 682-88.
17. SHUTZE WP, HALPERN NB. Gastric lymphoma. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172(1): 33-38.
18. BURGESS JN, DOCKERTY MB, REMINE WH. Sarcomatous lesions of the stomach. *Ann Surg* 1971; 173: 758-66.
19. DeVITA VT, HELLMAN S. Enfermidad de Hodgkin y linfomas no Hodgkinianos. In: DeVITA VT, HELLMAN SY, ROSENBERG SA. *Cancer. Principios y practica de Oncologia*. Salvat Editores S.A. Barcelona, 1984; 35: 1219-282.
20. LEWIN KJ, RANCHOD M, DORFMAN RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978; 42: 693-7.
21. LOEHR WJ, MUJAHED Z, ZAHN D et al. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. A review of 100 cases. *Ann Surg* 1969; 170: 232-38.
22. VILLAR HV, WONG R, PAZ B et al. Immunophenotyping in management of gastric lymphoma. *Am J Surg* 1991; 161(1): 171-75.
23. WINGRRAD DN, DECOSSE JJ, SHERLOCK P et al. Primary gastrointestinal lymphoma: a 30-year review. *Cancer* 1982; 49: 1258-65.
24. SHARMA S, SINGHAL S, CHANDER S et al. Primary gastric lymphoma: a prospective analysis of 12 cases and review of the literature. *J Surg Oncol* 1990; 43(4): 231-38.
25. LERMAN-SAGIET T, ZIV Y, RUBIN M et al. Gastric lymphoma versus pseudolymphoma: the importance of immunological differentiation. *AM J Gastroenterol* 1985; 80: 763-66.

26. MURAYAMA H, KIKUCHI M, EIMOTO T et al. Early lymphoma coexisting with reactive lymphoid hyperplasia of the stomach. *Acta Pathol Jpn* 1984; 34: 679-86.
27. SCHWARTZ MS, SHERMAN T, JANIS R. Gastric pseudolymphoma and its relationship to malignant gastric lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(12): 1555-59.
28. SCOAZEE JY, BROUSSE N, POTET F, JEULKIN JF. Facial malignant lymphoma in gastric pseudolymphoma. *Cancer* 1986; 57: 1330-36.
29. KERIN M, WALDROW R, O'FARRELL D et al. Primary gastric lymphoma: Incidence and role of surgery. *Ir Med J* 1989; 82(4): 163-64.
30. FALCONE S, MURPHY BJ, WEINFELD A. Gastric manifestations of AIDS: Radiographic findings on upper gastrointestinal examination. *Gastrointest Radiol* 1991; 16(2): 95-98.
31. STOLTE M, EIDT S. The diagnosis of early gastric lymphoma. *Z Gastroenterol* 1991; 29(1): 6-10.
32. SHAW JH, DOUGLAS RG, McINTYRE H. Primary gastric lymphoma in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Surg* 1989; 59(4): 325-28.
33. THORLING K. Gastric lymphomas: Clinical features, treatment and prognosis. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 193-97.
34. FUJISHIMA H, MISAWA T, MARVOKA A et al. Staging and follow-up of primary gastric lymphoma by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(6): 719-24.
35. SOLIDORO P, SALAZAR F, DeLA FLOR J. Endoscopic diagnosis of gastric involvement in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1981; 48: 1053-57.
36. SUGIMACHI H, OHNO S, FUJISHIMA H et al. Endoscopic ultrasonographic detection of carcinomatous invasion and lymphonodes in the thoracic esophagus. *Surgery*, 1990; 107: 366-71.
37. TAAL BC, DEN HARTZOG FRA, TYTGAT GJ. The endoscopic spectrum of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 1987; 19: 190-92.
38. TIO TL, TYTGAT GJ. Endoscopic ultrasonography in analysing peritestinal lymphonodo abnormality. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(123): 158-63.
39. NELSON RS, LANZA FL. The endoscopic diagnosis of gastric lymphoma: Gross characteristics and histology. *Gastroint Endosc* 1974; 21: 66-68.
40. PAEY, MISAWA T, AKAHOSHI K et al. Endoscopic ultrasonography in staging a primary early gastric lymphoma: Report of a case. *Fukuoka. Iguaku Zasshi* 1991; 82(4): 173-76.
41. HOERR SQ, McCORMACK LJ, HERTZER NR. Prognosis in gastric lymphoma. *Arch Surg* 1973; 107: 155-58.
42. JONES RE, WILLIS S, INNES DJ, WANEBO HT. Primary gastric lymphoma. *Am J Surg* 1988; 155: 118-23.
43. SHIMM DS, DOSORETZ DE, ANDERSON T et al. Primary gastric radiation therapy. *Cancer* 1983; 52: 2044-48.
44. CALETTI GC, LORENA Z, BOLONDI L et al. Impact endoscopic ultrasonography on diagnosis and treatment of primary gastric lymphomas. *Surgery* 1988; 103: 315-20.
45. SPINELLI P, LOGUILLO C, PIZZETTI P. Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas. *Endoscopy* 1980; 12: 211-14.
46. HERRMAN R, PANAHONAM, BARCOS MP et al. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980; 46: 215-22.
47. HOCKELY MS, POWELL J, CROCKER J et al. Primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 1987; 74: 483-87.
48. KLINE TS, GOLDSTEIN F. The role of cytology in the diagnosis of gastric lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 192-98.
49. MITTAL B, WASSERMAM TH, GRIFFITH RC. Non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 780-87.
50. ORLANDO R, PASTUSZAK W, PREISSER PL, WELCH JP. Gastric lymphoma: a clinicopathologic reappraisal. *Am J Surg* 1982; 143: 450-55.
51. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: JB Lippincott Co 1983: 227-32.
52. NATHWANI B, KIM H, RAPPAPORT H et al. Non-Hodgkin's lymphomas: a clinicopathologic study comparing two classifications. *Cancer* 1978; 41: 303-25.
53. ROSEN CB, VAN HEERDEN JA, MOTIN JK et al. Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphomas warranted? *Ann Surg* 1987; 205: 634-40.
54. SHIU MH, KARAS M, NISCE L et al. Management of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1982; 195: 196-202.
55. BURGERS MSV, TAAL BC, VANHEERDE P et al. Treatment results of primary stage I and II non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Radiotherapy Oncol* 1988; 11: 319-26.
56. CHUNG HC, ROH JK, KIM JH et al. Comparison of adjuvant radiotherapy and chemotherapy following surgery in stage IE and IIE. *Primary Gastrointestinal Tract non-Hodgkin's Lymphoma*, Yonesi, *Med J* 1990; 31(2): 144-55.
57. CONNORS J, WISE L. Management of gastric lymphomas. *Am J Surg* 1974; 127: 102-08.
58. FLEMING ID, MITCHELLI S, DILAWARI TA. The role of surgery in the management of gastric lymphoma. *Cancer* 1982; 49: 1135-41.
59. HANDE KR, FISHER RI, DeVITA VT et al. Diffuse histiocytic lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Cancer* 1982; 49: 1135-41.

ATITUDES PROPOSTAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

(Associação Médica Européia - Tabaco ou Saúde)

Como médico ou profissional de saúde:

1. estou ciente dos malefícios do tabaco
 - para o fumante
 - para os que vivem com o fumante
 - para a sociedade em geral
2. sei que o tabaco é uma droga que causa dependência psicológica e farmacológica
3. estou preparado para apoiar aqueles fumantes que desejam parar de fumar
 - encorajando-os a suspender o vício
 - oferecendo tratamento e acompanhamento
 - ajudando-os psicologicamente durante o período mais difícil do abandono do vício
4. quero desencorajar meus pacientes a ingressarem no tabagismo
 - não fumando e sendo dessa forma um modelo para eles
 - proibindo o fumo na sala de espera do consultório
 - aconselhando minha família a não fumar
 - participando na educação para saúde, principalmente entre os jovens
 - promovendo o não fumar nos meus contatos sociais
5. reconheço que tenho uma grande responsabilidade com meus pacientes e com o público em geral.

Instituto Nacional de Câncer
Pro-Onco - Divisão de Educação



Dia Mundial sem Tabaco 1993

A detecção de substâncias cancerígenas em estudos experimentais

JOÃO LAURO VIANA DE CAMARGO¹, MARIA LUIZA COTRIM SARTOR DE OLIVEIRA², NOEME SOUZA ROCHA³, NOBUYUKI ITO

Apresentado no Simpósio Latino-Americano "Importância dos Valores Limiares em Avaliação Toxicológica", organizado pelo International Life Science Institute (ILSI/Brasil), promovido pelo ECO/OPAS, ITAL, UNICAMP e UNESP, julho/1993, Campinas, SP.

Resumo

Atualmente, o método mais importante para a identificação de agentes químicos cancerígenos é o teste de longa duração in vivo, com roedores. No Brasil não há condições para a sua execução, devido à inexistência de especialistas e de infra-estrutura adequada. Em consequência, o país é dependente dos conhecimentos gerados no exterior sobre o risco que determinados compostos químicos impõem às populações e ao meio ambiente. Por outro lado, as desvantagens inerentes ao protocolo deste teste, como a complexidade na execução, o tempo prolongado para obtenção das conclusões e custo elevado, entre outras, levam à procura de alternativas mais convenientes. No presente trabalho são apresentados dois testes in vivo para detecção de cancerígenos químicos em ratos, que têm como vantagens o tempo de execução e o custo, menores que os do teste convencional. Os sistemas propostos têm só o fígado ou vários órgãos-simultâneos como órgãos-alvo do eventual cancerígeno. Ambos os testes foram avaliados respectivamente com centenas e dezenas de substâncias químicas e reproduziram os resultados já obtidos em testes de longa duração, mostrando forte consistência biológica. Os autores destacam as vantagens de sua adoção em países como o Brasil e propõem sua inclusão na seqüência de testes necessários para caracterizar um agente químico como cancerígeno.

Unitermos: cancerígenos; meio ambiente; detecção; testes; ratos; câncer; experimentação; agentes químicos

Introdução

No Brasil, o câncer ocupa o terceiro lugar (9%) na lista de causas de morte, precedido por óbitos devidos a causas externas e causas mal definidas (32,3%), e pela doença aterosclerótica cardiovascular e cerebral (27,8%) [1, 2]. Como o câncer no ser humano leva, desde seu início, algumas décadas para se manifestar, é provável que medidas de intervenção sejam mais eficazes que medidas terapêuticas para o controle da morbimortalidade pela doença. Estas medidas de intervenção baseiam-se na detecção precoce do câncer e na identificação e controle dos fatores de risco. Entre os fatores de risco estão hábitos culturais, como tabagismo e alguns tipos de dieta, alguns vírus, como o da hepatite B, algumas substâncias naturais, como a

aflatoxina B1 e os agentes químicos de origem industrial [3-5]. A participação destas últimas substâncias no desenvolvimento de 1 a 8% das neoplasias humanas (incluindo as ocupacionais) obriga os governos de cada país a regulamentar a produção, distribuição, uso e eliminação dos agentes químicos potencialmente cancerígenos, em benefício do público [5-7]. A primeira etapa deste processo é, evidentemente, identificar quais daqueles agentes têm potencial cancerígeno (Figura 1).

Para se identificar a carcinogenicidade de substâncias químicas há dois tipos básicos de estudo: os clínico-epidemiológicos, que enfocam populações humanas, e os experimentais, que se utilizam particularmente de roedores [6, 8, 9]. Ambos os tipos de estudo caracterizam-se por ter como parâmetro final de análise o de-

¹Professor Adjunto, Médico Patologista; ²Bióloga. Mestre em Patologia; ³Médica Veterinária; ⁴Professor and Chairman, First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School, Nagoya, 467, Japan. Endereço do autor para correspondência: Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina - UNESP - Botucatu - SP - CEP 18618-000

envolvimento do câncer propriamente dito. Quando os estudos clínico-epidemiológicos identificam um agente cancerígeno, o pior já aconteceu, i.e., os grupos humanos estudados já foram atingidos pelo efeito nocivo daquela substância. Desta maneira, os estudos experimentais com roedores são os verdadeiros testes prospectivos, aos quais os agentes químicos devem ser submetidos antes de serem utilizados em qualquer atividade humana. Existem outros testes, que podem sugerir o potencial cancerígeno de uma substância, como os testes de mutagenicidade [10-13]. No entanto, o que estes testes de fato analisam é a genotoxicidade do agente, ou seja, sua toxicidade aos cromossomos ou ao DNA. Eles foram adotados como testes preditivos de carcinogenicidade devido à íntima relação que existe entre os potenciais mutagênico e cancerígeno dos compostos químicos. Contudo, nos últimos anos ficou claro que cerca de 25-30% dos cancerígenos não têm potencial mutagênico: são os cancerígenos não-genotóxicos, cujo mecanismo de ação difere daqueles dos cancerígenos genotóxicos e, naturalmente, não são detectáveis pelos testes de mutagenicidade [10-12]. Além de não detectar todos os agentes potencialmente cancerígenos, os testes de mutagenicidade, por usarem sistemas relativamente simples, como bactérias ou células de mamíferos, têm como parâmetro final (*end-point*) o desenvolvimento de lesões que são biologicamente muito diferentes da neoplasia completamente instalada.

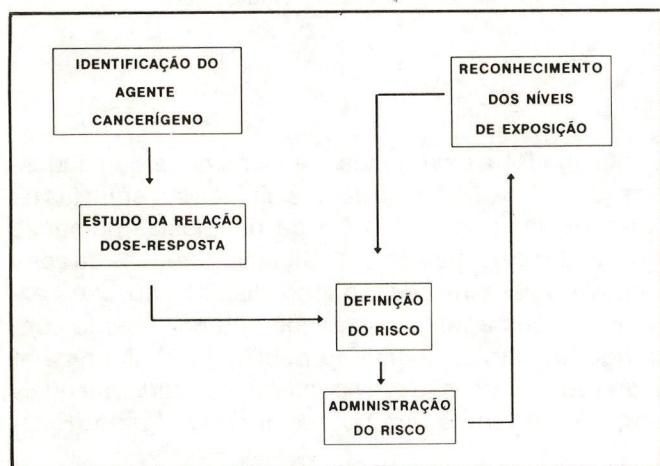


Figura 1. Etapas para administração do risco imposto ao meio ambiente e às populações humanas por substâncias cancerígenas.

De acordo com as evidências sobre seu potencial cancerígeno, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classifica os agentes químicos em quatro grupos [6]: grupo 1) quando há evidências suficientes, obtidas em estudos clínico-epidemiológicos, de que as substâncias são cancerígenas para o homem; grupos 2A e 2B) quando as evidências no homem são

limitadas, e as evidências em animais de experimentação são respectivamente suficientes ou não-disponíveis, sendo os agentes considerados respectivamente prováveis ou possíveis cancerígenos; excepcionalmente, um agente pode ser colocado nesta categoria quando não existem evidências humanas, mas as evidências experimentais são suficientes e expressivas; grupo 3) inclui agentes que não são classificáveis quanto a sua carcinogenicidade para o homem; grupo 4) engloba os agentes que provavelmente não são cancerígenos para o homem. Uma classificação similar é adotada pelo Programa Nacional Norte-americano de Toxicologia (NTP) [7, 8]. Estas classificações são qualitativas, i.e., indicam que o agente está relacionado com o desenvolvimento do câncer, mas não seu mecanismo de ação nem a potência da carcinogenicidade. É importante destacar que o grupo 2 baseia-se principalmente nos estudos experimentais para definir o agente como cancerígeno, quando os estudos clínico-epidemiológicos são inconclusivos ou inexistentes.

Teste de longa duração *in vivo* para detecção de cancerígenos

O estudo experimental padrão, para definir se uma substância é um cancerígeno químico, dura cerca de cinco anos, desde o delineamento até o estabelecimento de suas conclusões (teste de longa duração em roedores) [8, 9]. O protocolo determina que devem ser utilizados os dois sexos de duas espécies animais (em geral, ratos e camundongos), e no mínimo duas doses de substância a ser testada. No total, chega-se a cerca de 600 roedores, se são considerados também os grupos-controle não-tratados. Os animais são sacrificados após um e meio a dois anos de tratamento e submetidos à necrópsia completa. A substância-teste será definida como cancerígena se associar-se às taxas elevadas de neoplasias malignas ou à antecipação do aparecimento de neoplasias nos animais tratados, quando comparados com controles não-tratados.

Internacionalmente há uma rede de laboratórios e de serviços envolvidos na execução dos testes de longa duração de agentes químicos selecionados. No entanto, a capacidade destes laboratórios é limitada e paulatinamente aumenta a lista de substâncias que aguardam ser testadas antes de colocadas à disposição do público [8]. No Brasil - não há qualquer possibilidade de realizarem-se testes de longa duração, pois não há número suficiente de profissionais habilitados, não existem linhagens adequadas de animais de experimentação e são deploráveis as condições dos biotérios, que não têm infra-estrutura para manter os animais vivos durante até dois anos. Foram estas as

limitações enfrentadas pela Portaria Normativa 349 do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente (IBAMA), baseada na Lei 7802, de 1989, e no Decreto nº 98.818, de 1990, que determinam que, para registro, renovação de registro e uso de qualquer pesticida, é necessária a apresentação dos resultados que o agente obteve em testes de longa duração com roedores, executados conforme o Manual de Testes para Avaliação de Ecotoxicidade de Agentes Químicos [14]. Aquela portaria, para superar a contradição de exigir um teste que não era possível ser realizado no país, previu um prazo para aceitação dos testes executados no exterior. O prazo esgotou-se e nenhum laboratório nacional adquiriu condições para desenvolver estudos de longa duração sobre carcinogenicidade. A inexistência de massa crítica na área torna difícil ao país acompanhar o desenvolvimento dos conhecimentos sobre o potencial cancerígeno dos agentes químicos que ocorre no exterior. Pode-se chegar até ao ponto de não se conseguir analisar os relatórios técnicos produzidos por laboratórios estrangeiros, tornando esta área de avaliação toxicológica inacessível para as comunidades científica e governamental brasileiras.

De qualquer maneira, existem várias desvantagens nos estudos de longa duração (Tabela 1). Uma crítica maior a ele é que uma das doses propostas para o teste deve ser próxima ou equivalente à dose máxima tolerada, em geral associada à toxicidade tecidual e à proliferação celular (mitogênese) reparativa, que pode associar-se às taxas elevadas de mutação, provocadas por estímulos diferentes da substância testada, culminando com o desenvolvimento de tumores [15]. Isto pode levar várias substâncias a serem consideradas cancerígenas, quando na verdade são basicamente citotóxicas nas doses em que são testadas. Também estes testes têm o inconveniente de não considerar no seu delineamento o caráter de múltiplas etapas da carcinogênese química, o que é importante para entender o mecanismo de ação de um agente cancerígeno. A compreensão dos mecanismos da carcinogênese por um determinado agente é cada vez mais im-

Tabela 1. Desvantagens do teste de longa duração para detectar a carcinogenicidade de substâncias químicas.

1. Duração longa:	cerca de cinco anos para o primeiro laudo de resultados
2. Onerosos:	US\$ 1,000,000 por substância testada (ST). Muitos animais, grande quantidade de ST, manutenção cara
3. Execução complexa:	biotério, diagnóstico anatomopatológico, equipe grande

Em consequência: muitos agentes químicos esperando para serem examinados

portante para definir e administrar o risco imposto por ele.

Carcinogênese de múltiplas etapas e cancerígenos químicos

Um avanço significativo no delineamento dos testes para avaliação da carcinogenicidade dos agentes químicos foi o desenvolvimento de protocolos baseados no conceito de carcinogênese por múltiplas etapas. Este conceito traduz a idéia de que o desenvolvimento do câncer é um processo que ocorre por etapas seqüenciais, denominadas respectivamente de iniciação, promoção, progressão e manifestação (Figura 2). A carcinogênese por múltiplas etapas está bem caracterizada experimentalmente [16, 17] e é provável que também ocorra no ser humano [18, 19, 20]. Nos protocolos experimentais, a administração sucessiva de diferentes substâncias químicas leva à modificação (promoção ou inibição) do processo de carcinogênese, induzido por um cancerígeno inicial. A iniciação está associada a uma alteração mais ou menos permanente do DNA, induzida pela exposição a um cancerígeno. Assim, agentes iniciadores são genotóxicos. Na promoção as células iniciadas proliferam focalmente, uma ou mais delas evoluindo para as etapas posteriores da carcinogênese. Assume-se que os agentes promotores em geral não são genotóxicos e atuam de maneira epigenética, principalmente alterando os sinais moleculares envolvidos no controle da proliferação celular [16, 17]. No entanto, cancerígenos genotóxicos também podem ser promotores, pois podem modificar quantitativamente o processo da carcinogênese iniciada com outros agentes químicos [21, 22]. Na progressão, as células em multiplicação evoluem para a malignidade, documentada pela anaplasia, infiltração e metástases. Esta é a última fase na qual a neoplasia manifesta-se clinicamente. A Tabela 2 apresenta uma proposta de classificação dos cancerígenos químicos, de acordo com o seu potencial iniciador e/ou promotor da carcinogênese.

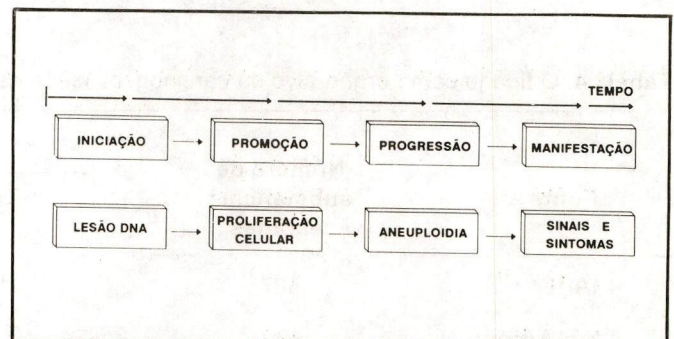


Figura 2. Etapas da carcinogênese química e fenômenos biológicos mais importantes associados a cada uma delas.

Testes de média duração *in vivo* para detecção de cancerígenos

Os testes baseados no conceito de carcinogênese por múltiplas etapas caracterizam-se por tempo de execução reduzido a algumas semanas ou meses (testes de média duração). Em geral, seu protocolo caracteriza-se por ter duas etapas (iniciação e promoção), e pelo uso de um sexo de uma só espécie animal: o rato. Em consequência, estes testes permitem economia de instalações, de reagentes, de animais, etc., reduzindo consideravelmente o custo da avaliação da carcinogenicidade para cerca de US\$ 20.000-25.000/substância testada. Os conceitos básicos destes testes elaborados por Ito e colaboradores [21] estão na Tabela 3.

Dentre os testes de média duração propostos por vários autores destacam-se os que têm o fígado como órgão-alvo [21, 23-26]. Como grande parte dos cancerígenos identificados pela IARC e pelo NTP são também hepatocancerígenos (Tabela 4) [6, 8, 10], este teste é muito prático para a detecção rápida de cancerígenos ambientais e industriais, principalmente se usado em combinação com os resultados dos testes de mutagenicidade.

No protocolo proposto por Ito e colaboradores [21, 24, 26], a iniciação é realizada pela dietilnitrosamina (DEN), um hepatocancerígeno genotóxico (Figura 3). Os animais são colocados em repouso e depois expostos à substância que se quer testar (substância-teste, ST), em geral via dieta e em doses definidas segundo

Tabela 2. Classificação dos cancerígenos químicos baseados nos efeitos de iniciação e promoção da carcinogênese.

Efeitos		Classificação	Carcinogenicidade
Iniciação	Promoção		
Forte	Forte	Cancerígeno primário	++++
	Fraca	Cancerígeno primário	++
	Nula	Iniciador puro	±
Fraca	Forte	Cancerígeno primário	+++
	Fraca	Cancerígeno primário	+
	Nula	Iniciador puro	±
Nula	Forte	Cancerígeno secundário (promotor)	++
	Fraca	Cancerígeno secundário (promotor)	+
	Nula	Não-cancerígeno	-

Tabela 3. Princípios conceituais dos testes de média duração para avaliação da carcinogenicidade de substâncias químicas.

1. Cancerígenos completos têm atividade iniciadora e promotora da carcinogênese.
2. Substâncias iniciadoras podem ser detectadas em testes de mutagenicidade, de curta duração.
3. A carcinogenicidade e o organotropismo de agentes cancerígenos podem ser detectados por sua atividade promotora.
4. O potencial cancerígeno das substâncias químicas pode ser melhor avaliado pela detecção do seu potencial promotor, em associação com testes de mutagenicidade.

Tabela 4. O fígado como órgão-alvo da carcinogenicidade de agentes químicos.

Fonte	Número de substâncias testadas	Substâncias cancerígenas		
		Total	Teste de Ames +	Neoplasia no fígado
IARC*	587	147	110 (75%)	87 (59%)
NCI/NTP*	224	149	80 (54%)	80 (54%)

*IARC, International Agency for Cancer Research; NCI/NTP, National Cancer Institute/National Toxicology Program [6, 8, 10].

dados toxicológicos já conhecidos. Desta maneira, o que se avalia é o potencial da ST promover o crescimento de populações celulares iniciadas. A estrutura do teste consiste de três grupos, com 15 animais cada: o primeiro é o grupo experimental, com toda a seqüência de tratamentos; o segundo é o controle da iniciação, não exposto à ST e o terceiro é o controle da exposição à ST, não tratado com o agente iniciador da carcinogênese.

A duração relativamente curta do experimento - 8 semanas - é conseguida com hepatectomia parcial (HP) e com o estabelecimento de *end-points* precoces. A HP desencadeia proliferação celular difusa no órgão, inclusive das células previamente iniciadas, o que estimula a promoção da carcinogênese. *End-points* precoces são lesões já caracterizadas como pré-neoplásicas, como são os focos de hepatócitos que expressam a forma placentária da enzima glutiona S-transferase (GST-P), detectada imuno-histoquimicamente (Figura 4). Existem outras enzimas e fenótipos citológicos que podem servir como marcadores destes focos, mas a GST-P é considerada a melhor delas [21, 25, 26]. O resultado do teste é expresso em número e tamanho dos focos por cm² de corte histológico analisado. Oferecendo resultados quantitativos, este teste permite até que se avalie a magnitude relativa do potencial cancerígeno dos agentes químicos [22]. Muito importante, seus resultados correlacionam-se bem com os resultados obtidos em testes de longa duração [27]. O

protocolo DEN-HP foi avaliado em 242 compostos, distribuídos em quatro classes, independentemente de serem genotóxicos ou não-genotóxicos: cancerígenos hepáticos já conhecidos, cancerígenos específicos para órgãos que não o fígado, agentes não-cancerígenos e agentes com carcinogenicidade não conhecida [21, 24, 26] (Tabela 5). Nestas avaliações, 97% dos hepatocancerígenos genotóxicos e 86% dos não-genotóxicos foram positivos. Os hepatocancerígenos falsos-negativos (10%) ficaram por conta dos agentes proliferadores de peroxissomos, que atuam negativamente sobre a expressão da GST-P e do 4,4'-diaminodifenilmetano (DDPM), uma substância intermediária em vários processos industriais. Os resultados demonstram uma taxa pequena (5%) de falsos-positivos, o que vem a ser uma vantagem prática do ensaio. No entanto, o sistema foi ineficiente em detectar cancerígenos que não são específicos para o fígado. Dos 54 cancerígenos genotóxicos analisados, 65% revelaram-se positivos, a maioria (80%) dos quais hepatocancerígenos, i.e., só foram detectados 20% dos cancerígenos genotóxicos que não têm o fígado como órgão-alvo. Dos 41 cancerígenos não-genotóxicos examinados, 63% mostraram-se positivos no sistema, demonstrando o potencial deste teste em relação a este grupo de agentes químicos. A Tabela 6 apresenta várias vantagens do teste de média duração com o protocolo DEN-HP na determinação da carcinogenicidade das substâncias químicas.

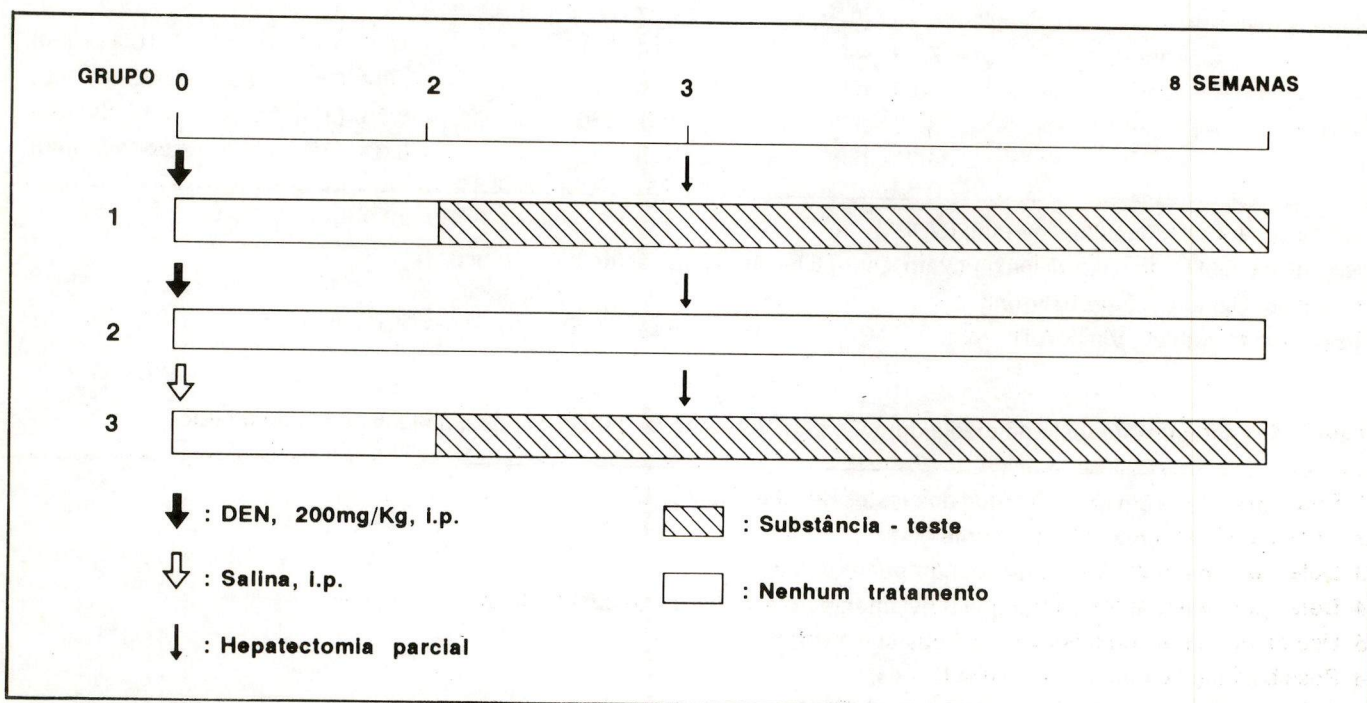


Figura 3. Protocolo experimental do teste de média duração no fígado para detecção da carcinogenicidade de agentes químicos.

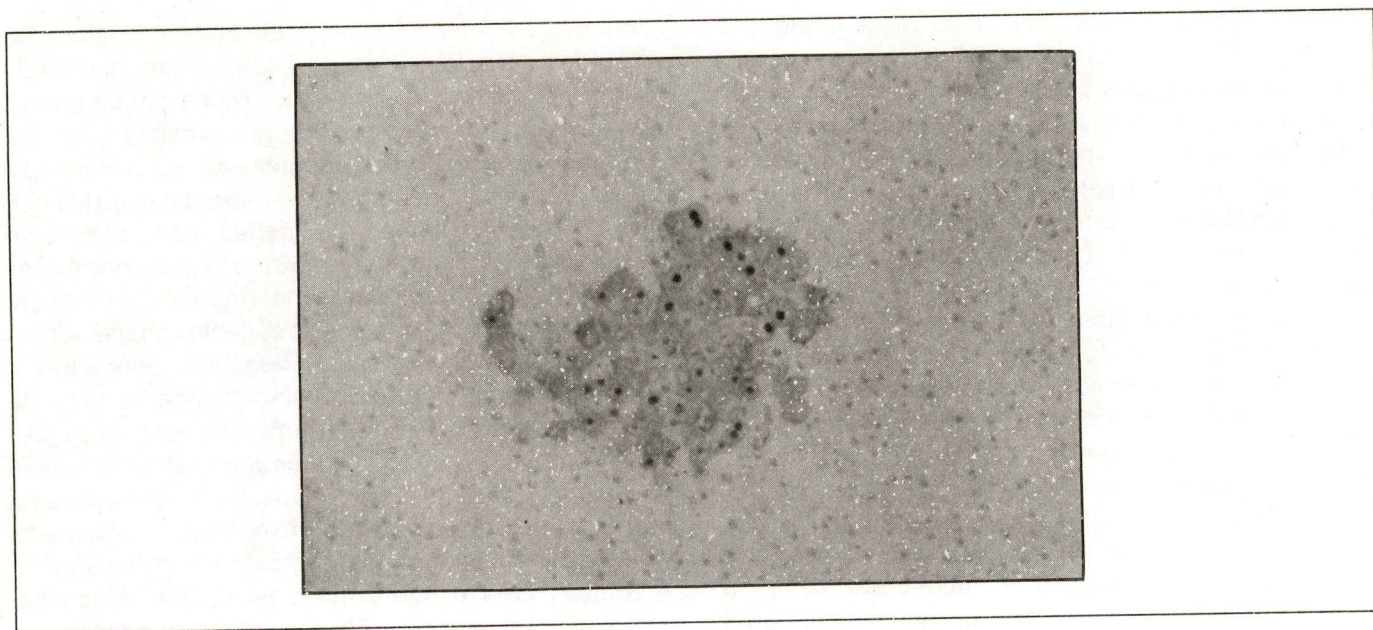


Figura 4. Foco de hepatócitos expressando a enzima glutationa s-transferase, forma placentária, em fígado de rato tratado com dietilnitrosamina (200 mg/kg de peso, i.p) (x150, reação imuno-histoquímica pela avidina-biotina-peroxidase).

Tabela 5. Taxa de positividade (%) de 242 compostos químicos no teste de média duração (protocolo DEN-HP), distribuídos segundo resultados do teste de Ames e do potencial cancerígeno observado em teste de longa duração.

Potencial cancerígeno	Teste de Ames			Total
	+	-	Desconhecido	
Hepatocancerígeno	28/29 (97) ^a	23/27 (86) ^b	0/1 (0) ^c	51/57 (89)
Não-hepatocancerígeno	7/25 (28)	3/14 (21)	0/2 (0)	10/41 (24)
Não-cancerígeno	0/6 (0)	2/36 (06) ^d	0/2 (0)	2/44 (05)
Desconhecido	3/13 (23)	22/61 (36)	8/26 (31)	33/100 (33)
Total	38/73 (52)	50/138 (36)	8/31 (26)	96/242 (40)

^aNegativo; 4,4'-diaminodifenilmetano (DDPM)

^bNegativos; clofibrato, Di(2-etilhexil)ftalato, Di(2-etilhexil)adipato, ácido tricloacético

^cNegativo; Dehidroepiandrosterona

^dPositivos; Malathion, Vinclozolin

Tabela 6. Vantagens do teste de média duração para detecção de cancerígenos químicos no fígado do rato.

1. Boa correlação com os resultados dos testes de longa duração.
2. Conclusões em prazo relativamente curto.
3. Detecção de hepatocancerígenos não-genotóxicos.
4. Detecção de hepatocancerígenos previamente detectados só no camundongo.
5. Uso de pequenas quantidades de substância-teste.
6. Possibilidade de quantificação das lesões.
7. Relação dose-resposta nítida, com previsibilidade da dose cancerígena.
8. Economia de animais, tempo e recursos.

Teste de média duração *in vivo* para detecção da carcinogenicidade em múltiplos órgãos

A extrema especificidade do órgão-alvo no protocolo DEN-HP, dependente do agente iniciador da carcinogênese, é uma limitação do teste, como apontado no item anterior. Para superar esta limitação, Ito e colaboradores desenvolveram um teste de média duração, que se caracteriza por desencadear a iniciação da carcinogênese em múltiplos órgãos, às custas da utilização de agentes iniciadores com diferentes órgãos-alvo [21, 28, 29] (Figura 5). Sua duração é de 20 a 28, no máximo 36 semanas. Para a iniciação pode-se usar, quase simultaneamente, a DEN (para o fígado), a N-metil-N-nitrosourea (MNU) (esôfago, estômago anterior e glandu-

lar, intestino delgado, rins, bexiga, tecido nervoso e órgãos hematopoiéticos), aN-butil-N-(4-hidroxibutil)-nitrosamina (BBN) (bexiga), a dihidroxi-di-propilnitrosamina (DHPN) (pulmões, tireóide e rins) e a dimetilhidrazina (DMH) (cólon). Dependendo do número dos agentes iniciadores, existem protocolos com cinco (variante DMBDD) e com três (variante DMD) agentes. Em correspondência à variedade de órgãos iniciados, há também uma grande variedade de *end-points* para avaliação da positividade do composto-teste (Tabela 7). Algumas destas lesões têm evidente caráter (pré-)neoplásico, como as displasias, hiperplasias, adenomas, papilomas e carcinomas; neste caso, a natureza dos *end-points* é qualitativa. Outras lesões têm natureza mais quantitativa, i.e., traduzem o potencial cancerí-

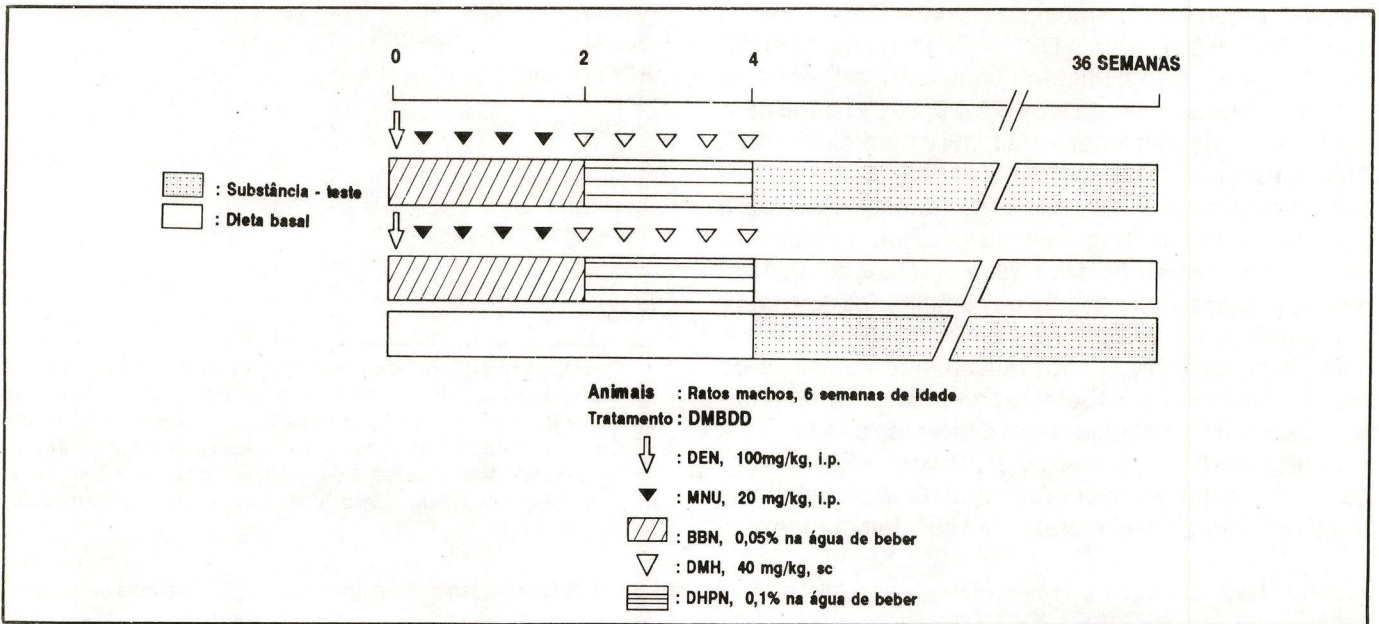


Figura 5. Protocolo do teste de média duração em múltiplos órgãos para detecção da carcinogenicidade de substâncias químicas.

Tabela 7. Parâmetros para avaliação da carcinogenicidade de agentes químicos no teste de média duração em múltiplos órgãos.

Órgão	Para análise quantitativa	Para análise da incidência
Cavidade nasal		Hiperplasia PN, papiloma, carcinoma
Pulmão	Adenoma, adenocarcinoma	Adenoma, adenocarcinoma
Língua, esôfago	Hiperplasia PN	Hiperplasia PN, papiloma, carcinoma
Estômago anterior		Hiperplasia, papiloma, carcinoma
Estômago glandular	PAPG	Hiperplasia adenomatosa, adenoma, adenocarcinoma
Intestino	Criptas aberrantes	Hiperplasia adenomatosa, adenoma, adenocarcinoma
Fígado	Focos GST-P positivos	Nódulo hiperplásico, carcinoma
Pâncreas	Focos de ácinos alterados	Foco alterado, adenoma, adenocarcinoma
Rim	Túbulos alterados	Adenoma, adenocarcinoma
Bexiga	Hiperplasia PN, papiloma	Hiperplasia PN, papiloma, carcinoma
Tiróide		Adenoma, adenocarcinoma
Mama		Adenoma, adenocarcinoma
Próstata		Displasia, adenocarcinoma
Útero		Adenocarcinoma

PN, papilífera ou nodular; PAPG, glândulas pilóricas alteradas, sem pepsinogênio tipo 1

geno do agente testado se ele provocar aumento significativo do número destas lesões nos animais tratados.

A Tabela 8 demonstra a vantagem que a variante DMD apresenta em relação ao protocolo DEN-HP: substâncias negativas neste teste revelam-se cancerígenas para outros órgãos que não o fígado. Aquela tabela também indica o forte organotropismo específico que em geral os cancerígenos químicos têm, e demonstra que seu potencial cancerígeno pode não ser detectado, quando se adota somente um órgão como o alvo do teste. O Caprolactam, que é o único agente colocado no grupo IV da IARC [6], também foi negativo nesta variante do teste em múltiplos órgãos. Desta maneira, verifica-se grande consistência entre os resultados apresentados pelas substâncias listadas em testes de longa duração e no de múltiplos órgãos [30].

Assim como o modelo DEN-HP, o modelo de múltiplos órgãos foi avaliado com cancerígenos e anticancerígenos conhecidos [28, 29, 30], e usado para testar antioxidantes naturais [31, 32] e agrotóxicos [33]. Além disso, permitiu documentar os efeitos da associação de baixas doses de diferentes substâncias sobre o processo da carcinogênese [34], o que é particularmente interessante, pois com os protocolos convencionais os estudos sobre os efeitos combinados dos agentes químicos requerem grande número de animais e duração prolongada, sendo praticamente impossível de serem realizados. A Tabela 9 apresenta uma comparação dos resultados obtidos em diferentes sistemas e a variante DMBDD. Algumas delas, os cancerígenos não-genotóxicos hidroxianisole butilado (BHA), o catecol, o 3-metoxicatecol e o clofibrato, não são detectadas pelo

sistema DEN-HP, mas o foram no teste de múltiplos órgãos. As aminas heterocíclicas (PhIP, Glu-P-1 e MelQ), que são mutagênicas e cancerígenas em testes de longa duração, são também positivas neste sistema de média duração. Nestes vários experimentos, as substâncias testadas apresentaram, em todos os casos, o organotropismo esperado, demonstrando a consistência do protocolo apresentado.

Tabela 9. Consistência relativa entre dois testes de média duração para carcinogenicidade.

Composto	C	M	Sistema DEN + HP	Sistema DMBDD
BHA	+	-	-	+
Catecol	+	-	-	+
Catequinas	?	-	-	-
3-metoxi-catecol	+	-	NE	+
Ácido elágico	?	-	NE	-
Quercetina	?	+	-	-
Vanilina	?	-	NE	+
Sulfeto dialfílico	?	-	+	+
Dissulfeto dialfílico	?	-	-	-
Clofibrato	+	-	-	+
PhIP	+	+	-	+
Glu-P-1	+	+	+	+
MelQ	+	+	+	+

C = Carcinogenicidade, registrada em estudos *in vivo* de longa duração; M = Mutagenicidade; NE = não examinado; Sistema DEN + HP = estudo de média duração no fígado; Sistema DMBDD = estudo de média duração em múltiplos órgãos; BHA = hidroxianisole butilado; PhIP = 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol-[4,5-b]piridina; GLU-P-1 = 2-amino-6-metil-dipirido-[1,2-a:3',2'-d]imidazol; MelQ = 2-amino-3,8-dimetilimidazo-[4,5-f]quinoxaline

Tabela 8. Resultados do teste de média duração em múltiplos órgãos, variante DMD, para substâncias negativas no teste de média duração no fígado.

Substância-teste	Carcinogenicidade*	Teste de Ames**	Órgãos						Conclusão
			Fígado	Pulmão	Tiróide	Estômago anterior	Estômago glandular	Bexiga	
BBN	+	+	↑	→	→	→	→	↑	+
3-MC	+	+	↑	→	→	→	→	→	+
DDPM	+	+	↑	→	↑	→	→	→	+
DMBA	+	+	↑	→	→	→	→	→	+
Catecol	+	-	↓	→	→	↑	↑	→	+
Clofibrato	+	-	↓	→	↓	→	→	↑	+
Propineb	+	-	→	→	↑	→	→	→	+
Folpet	+	?	→	→	↑	↑	→	→	+
Caprolactam	-	-	→	→	→	→	→	→	-

*Estabelecida por testes de longa duração; **Teste de mutagenicidade com *Salmonella thyphimurium*.

↑: Aumento evidente; ↑ Aumento; ↓ Inibição → Sem efeito

BBN: N-butil-N-(4-dihidroxibutil)-nitros amina; 3-MC = 3-metilcolantremo;

DDPM = Diaminodifenilmetano; DMBA = dimetilbenzoantraceno.

Conclusões e propostas

Em conseqüência do exposto, Ito e colaboradores propuseram incluir os testes de média duração no fluxograma de decisões sobre a carcinogenicidade dos agentes químicos [21] (Figura 6). Neste fluxograma modificado, os testes de mutagenicidade constituem uma etapa importante, mas não decisiva. A primeira etapa decisiva é o teste de média duração com o protocolo DEN-HP. Se o agente químico for positivo neste teste, deve ser tratado como cancerígeno. Se não o for, a substância deve ser submetida ao teste em múltiplos órgãos quando, sendo um cancerígeno, terá chance de revelar-se positiva, já que este teste verifica a possibilidade de estar ocorrendo o processo de carcinogênese em praticamente todo o organismo, através da iniciação múltipla e de necrópsias completas. Somente se

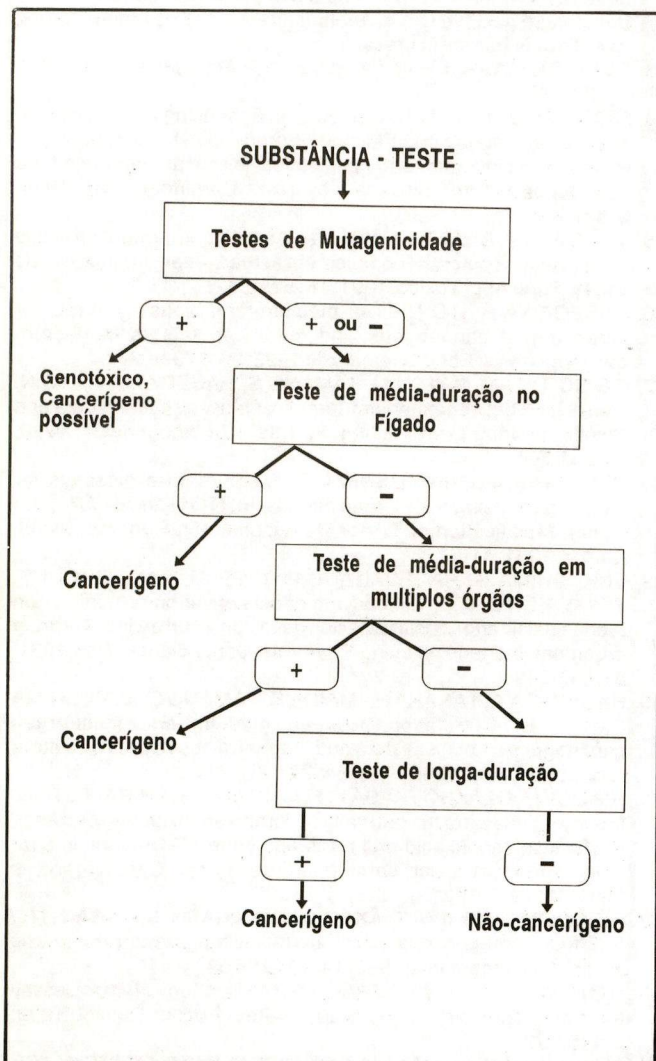


Figura 6. Fluxograma para identificação de agentes cancerígenos.

continuar negativa esta substância deverá ser submetida ao teste de longa duração, particularmente se for de grande relevância sócio-econômica, ou implicar em exposição ampla e prolongada.

No Brasil existem vários laboratórios habilitados a executar os testes de mutagenicidade. Resta equacionar a maneira de definir a periculosidade e de administrar o risco cancerígeno dos agentes químicos, considerando que os testes de longa duração não são realizados no país. O governo brasileiro poderia utilizar os conhecimentos e os laudos gerados no exterior e adotar, caso a caso, as regulamentações dos países de origem, adaptando algumas medidas às condições nacionais, após ouvir especialistas da área. Esta situação é muito próxima da existente hoje; é uma solução prática, imediata e pouco onerosa. Isoladamente, porém, apresenta desvantagens, pois dificilmente fornecerá condições para realizarmos análise de risco ajustadas ao nosso país. Uma das razões reside no fato de que as informações importadas em geral referem-se a produtos técnicos e não às formulações utilizadas no mercado. Também nunca estaremos cientes por completo das circunstâncias que envolvem a liberação e regulamentação das substâncias químicas, naqueles países. Principalmente, não será criada no Brasil a massa crítica necessária para executar testes de carcinogenicidade, com resultados aceitáveis internacionalmente, ou que possa assessorar adequadamente o governo.

Como alternativa, as agências de fomento à pesquisa e as indústrias deveriam investir no desenvolvimento de testes de carcinogênese de média duração em laboratórios de instituições públicas e privadas. Estes são os testes mais adequados para avaliar o potencial cancerígeno dos produtos que têm importância sócio-econômica no contexto nacional. A adoção desta política, sem desconsiderar os resultados dos testes de longa duração obtidos no exterior, com análise caso-a-caso dos produtos, resultará, numa redução mais veloz do que a atual, do volume de substâncias que aguardam definição sobre seu potencial cancerígeno, para fins de registro e uso no país.

O aumento do *know-how* local propiciará um ambiente mais adequado para a discussão da carcinogenicidade dos agentes químicos: por um lado, ajudará na regulamentação daqueles agentes que potencialmente podem ser cancerígenos para o homem e, por outro, permitirá desmontar a idéia de periculosidade de algumas substâncias que estão e devem continuar no mercado. No geral, toda a questão de registrar ou não um agente químico no Brasil será encaminhada de maneira a beneficiar o público e os produtores, que são ambos vítimas da desinformação e da ausência de conhecimento técnico no território nacional.

Summary

The most important currently available experimental tool to identify environmental chemical carcinogens is the long-term *in vivo* test with rodents. Brazil doesn't have enough expertise and/or suitable facilities to run such test. Consequently, this country is absolutely dependent on technical knowledge generated abroad about human and environmental risks imposed by chemical compounds. On the other hand, several disadvantages of the long-term test, such as the complexity of its protocol, excessive time for obtaining the conclusions and cost, imply in more convenient, alternative testing procedures. Herein, two *in vivo* tests with rats, more advantageous than the long-term test for massive detection of chemical carcinogens, are presented. They are shorter running and less expensive than the conventional test. These systems have respectively only-the-liver or multiple-simultaneous-organs as the targets for the carcinogenic action of the chemical agent. Both systems were validated by testing many chemical compounds and the results reproduced those obtained in long-term studies. The authors point the advantage of using such testing systems in countries like Brazil and suggest their inclusion in the sequence of procedures used to identify carcinogens among chemicals of public relevance.

Key words: carcinogens; environment; detection; tests; chemical compounds; cancer; rats

Referências bibliográficas

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer no Brasil. Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Programas de Controle do Câncer (Pro-Onco), 1991; 36.
- MENDONÇA GAS. Câncer no Brasil: um risco crescente. Rev Bras Cancerol 1992; 38: 167-176.
- HIGGINSON J. Environmental carcinogenesis. Cancer 1993; 72: 971-7.
- HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC. Toward the primary prevention of cancer. Science 1991; 254: 1131-1138.
- VAINIO H, HEMMINKI K. Use of exposure information and animal cancer data in the prevention of environmental and occupational cancer. Cancer Detect Prev 1991; 15: 7-16.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, 1987: 440.
- NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Sixth Annual Report on Carcinogens, Summary. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental Health Sciences, 1991: 460.
- HUFF J, HASEMAN J, HALL D. Scientific concepts, value, and significance of chemical carcinogenesis studies. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1991; 31: 621-652.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Statistical Methods in Cancer Research. Volume III. Gart JJ, Krewski D, Lee PN, Wahrendorf J. The design and analysis of long-term animal experiments. IARC Scientific Publication n° 79, IARC, Lyon 1986: 219.
- ZEIGER E. Carcinogenicity of mutagens: predictive capability of the *Salmonella mutagenesis* assay for rodent carcinogenicity. Cancer Res 1987; 47: 1287-1296.
- ISHIDATE M Jr., HARNOIS MC, SOFUNI T. A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. Mutat Res 1988; 195: 151-213.
- ASHBY J, TENNANT RW. Definitive relationship among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the US NTP. Mutat Res 1991; 257: 229-306.
- RABELLO-GAY MN. Mutagênese, Teratogênese e Carcinogênese - Métodos e Critérios de Avaliação. RABELLO-GAY MN, RODRIGUES MALAR, MONTELEONE-NETO R eds. Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética/Revista Brasileira de Genética, 1991: 246.
- SECRETARIA DO MEIO AMBIENTE (SEMA). Secretaria de Tecnologia e Controle Ambiental (STC). Coordenadoria de Toxicologia Ambiental. Manual de testes para avaliação da ecotoxicidade de agentes químicos. Brasília, DF, 1988: 351.
- COHEN SM, ELLWEIN LB. Cell proliferation and carcinogenesis. Science 1990; 249: 1007-1011.
- PITOT HC. The molecular biology of carcinogenesis. Cancer 1993; 72: 962-970.
- PITOT HC, DRAGAN Y. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. FASEB J 1991; 5: 2280-2286.
- FEARON ER, JONES PA. Progressing toward a molecular description of colorectal cancer development. FASEB J 1992; 6: 2783-2790.
- PINKERTON PH, DUBÉ ID. Chronic myeloid leukaemia as a paradigm for oncogenesis. Diagn Oncol 1991; 1: 288-297.
- SUGIMURA T. Multistep carcinogenesis: a 1992 perspective. Science 1992; 258: 603-607.
- ITO N, SHIRAI T, HASEGAWA R. Medium-term bioassays for carcinogens. In: VAINIO H, MAGEE PN, MCGREGOR DB, MICHAEL AJ eds. Mechanisms of carcinogenesis in risk identification. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC Scientific Publication n° 116, 1992: 353-388.
- DE CAMARGO JL et al. Modifying effects of chemicals on the development of liver preneoplastic placental glutathione S-transferase positive foci in Analbuminemic and Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol, in press.
- PEREIRA MA. Rat liver foci bioassay. Am Coll Toxicol 1982; 1: 100-117.
- ITON, TSUDA H, TATEMATSU M et al. Enhancing effect of various hepatocarcinogens on induction of preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci in rats: an approach for a new medium-term bioassay system. Carcinogenesis 1988; 9: 387-394.
- DRAGAN YP, RIZVI T, XU Y-H et al. An initiation-promotion assay in rat liver as a potential complement to the 2-year carcinogenesis assay. Fund Appl Toxicol 1991; 16: 525-547.
- HASEGAWA R, ITO N. Liver medium-term bioassay in rats for screening of carcinogens and modifying factors in hepatocarcinogenesis. Food Chem Toxic 1992; 30: 979-992.
- OGISO T, TATEMATSU M, TAMANO S, HASEGAWA R, ITO N. Correlation between medium-term liver bioassay system data and results of long-term testing in rats. Carcinogenesis 1990; 11: 561-566.
- ITO N, SHIRAI T, FUKUSHIMA S. Medium-term bioassays for carcinogens using multi-organ models. In: ITO N and SUGANO H (Eds.). Modification of Tumor Development in Rodents. Basel, Karger, 1991: 41-57.
- FUKUSHIMA S, HAGIWARA A, HIROSE M, YAMAGUCHI S, TIWAWECH D, ITO N. Modifying effects of various chemicals on preneoplastic and neoplastic lesion development in a wide-spectrum organ carcinogenesis using F344 rats. Jpn J Cancer Res 1991; 82: 642-649.
- HAGIWARA A, TANAKA H, IMAIDA K, TAMANO S, FUKUSHIMA S, ITO N. Correlation between medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay data and long-term observation results in rats. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 237-245.
- HIROSE M, OZAKI K, TKABA K, FUKUSHIMA S, SHIRAI T, ITO N. Modifying effects of the naturally occurring antioxidants -oryzanol, phytic acid, tannic acid and n-tritriacontane-16-18-dione in a rat wide-spectrum organ carcinogenesis model. Carcinogenesis 1991; 12: 1917-1921.
- HIROSE M, HOSHIYA T, AKAGI K, TAKAHASHI S, HARA Y, ITO N. Effects of green tea catechins in a rat multi-organ carcinogenesis model. Carcinogenesis 1993; 14: 1549-1553.
- ITON, HASEGAWA R, CABRAL JRP. Medium-term *in vivo* bioassay for carcinogenicity of pesticides. Rev Pestic Toxicol 1993; 2: 115-132.
- FUKUSHIMA S, SHIBATA M-A, HIROSE M, KATO T, TATEMATSU M, ITO N. Organ-specific modification of tumor development by low-dose combinations of agents in a rat wide-spectrum carcinogenesis model. Jpn J Cancer Res 1991; 82: 784-792.

Formação de recurso humano em enfermagem oncológica no curso de graduação

NOELI M. LISTON ANDRADE FERREIRA¹, ISABEL UMBELINA RIBEIRO CEZARETI¹, ELIETI ROMÃO NOBRE ERHART¹

Resumo

Com o objetivo de verificar se os enfermeiros que trabalham em Unidades de oncologia se sentem preparados para assistir o paciente com câncer, tendo como base os conhecimentos e habilidades adquiridos no Curso de Graduação em Enfermagem, as autoras realizaram este estudo. Constataram que a formação recebida pelos enfermeiros que atuam na área de cancerologia deixou a desejar, tanto no aspecto do conteúdo teórico e prático que é ensinado nas escolas quanto na metodologia adotada para o ensino desta especialidade. O estudo reforçou a necessidade de que sejam colocadas em prática as "diretrizes para o ensino de cancerologia nos cursos de Graduação em Enfermagem", conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.

Unitermos: recursos humanos; enfermagem; oncologia

Introdução

Para discutir sobre a formação de recurso humano em enfermagem oncológica no curso de graduação, necessário se faz lembrar, inicialmente, o significado do termo recurso humano. Segundo Medici et al. (1991), esta expressão é "proveniente das ciências da administração e está subordinada à opinião de quem exerce algum tipo de função gerencial ou de planejamento, seja no âmbito da micro ou macro-instituição". Para esses autores, o conceito de recurso humano é utilizado "em função da finalidade de *intervir* em uma determinada situação para *produzir e aperfeiçoar* ou, também, para *administrar* este recurso específico, que é a *capacidade de trabalho* dos indivíduos" (grifo nosso).

Falando sobre recurso humano em saúde, Vieira e Silva (1982) afirmaram que este deve ser visto como sujeito no sistema de produção, "agente social de mudança". Na opinião destas autoras, "devem ser considerados recursos humanos para a saúde todos os agentes com *capacitação específica* que, dentro de uma sociedade, realizam atividades nos serviços de saúde".

Considerando-se os aspectos básicos abordados nas colocações anteriores (Medici et al, 1991; Vieira e Silva 1982), é fundamental destacar a responsabilidade dos cursos de graduação em enfermagem como órgãos formadores de recurso humano.

Em se tratando da assistência ao câncer, dois aspectos, a nosso ver, adquirem caráter prioritário, exigindo atenção especial no ensino de cancerologia.

Trata-se do aspecto preventivo da doença, que na abordagem do tratamento do câncer é de suma importância, uma vez que, quanto mais precocemente é feito o diagnóstico, maiores chances de sucesso no tratamento se obtém.

Um segundo aspecto de igual relevância diz respeito ao fato de que, apesar dos avanços tecnológicos ocorridos, pouca modificação tem sido percebida, em relação ao coeficiente de mortalidade por esta patologia, nos últimos 40 anos (Brasil, 1988).

Antes de se abordar a formação de recurso humano na área de enfermagem oncológica, sentiu-se a necessidade de retomar, de modo sucinto, aspectos da evolução histórica do ensino de graduação em enfermagem no Brasil, a partir do momento em que se inicia a enfermagem moderna até a data atual, visando-se analisar os determinantes históricos que vêm conduzindo a profissão, inserindo, dentro deste contexto, o que se encontrou registrado em relação ao ensino da Enfermagem Oncológica.

Assim é que, em 1992, teve-se a formação da primeira escola de enfermagem, cuja criação tinha como objetivo formar enfermeiras de saúde pública para atuar nas endemias através do atendimento ao doente e no controle dos contatos em domicílio.

¹Enfermeiras, docentes do Departamento de Enfermagem, da Escola Paulista de Medicina. COREN/SP nºs 14.817, 4.632 e 4.542 conforme nomes mencionados acima. Endereço do autor para correspondência: Rua Botucatu, 740 - São Paulo - SP - CEP 04023-062

Vale ressaltar que seu currículo era de caráter essencialmente preventivo, apesar de ser exigido das alunas oito horas diárias de atividades no hospital. Esta situação se manteve, também, na década de 30, quando foram criadas novas escolas que seguiram o mesmo modelo (Paixão, 1979; Silva et al., 1979; Vieira et al., 1982; Germano, 1983).

De acordo com Vieira et al. (1982), a década de 40 se caracterizou pelo desenvolvimento industrial, o que conduziu ao movimento de inovação hospitalar, a fim de prestar assistência à população, com base na "exigência de proteger a mão-de-obra e aumentar a produtividade". Alguns dos hospitais, com caráter de hospital-escola, constituíram-se em núcleos de preparo de enfermeiros. O enfoque maior no currículo se centralizava na assistência hospitalar, uma vez que era o mercado de trabalho que definia as práticas de saúde.

Um fato relevante que chama a atenção é que com a industrialização começaram a aumentar os casos de câncer; isto, porém, pareceu não ter trazido preocupação nem às escolas e nem à assistência, que continuavam vendo a saúde como uma questão curativa.

Nesta década, ainda, o ensino de enfermagem foi regulamentado pela Lei nº 775/49 (Decreto nº 27.426/49), a qual estabeleceu a duração de 36 meses para o curso, dispôs sobre o currículo e também sobre as condições de preparação dos enfermeiros. Na definição do currículo, foram destacadas as ciências biológicas e as disciplinas profissionalizantes, e incluídas as disciplinas Sociologia e Psicologia. Percebeu-se, na leitura do elenco das disciplinas, uma pequena ênfase em Saneamento e Enfermagem de Saúde Pública (Silva et al., 1979; Vieira et al., 1982; Castro et al., 1987).

A implantação do novo currículo, de modo geral, não trouxe mudanças consideráveis para o ensino de graduação em enfermagem, porém reforçou o cuidado curativo da assistência, priorizando, ainda mais, o enfoque à doença.

A assistência à saúde passou a ser individualizada a partir do aumento da população previdenciária, afastando-se, cada vez mais, o enfoque de prevenção. O enfermeiro voltara-se às tarefas de liderança de áreas de administração de serviço e de ensino, restando-lhe pouco tempo para assistir o paciente. Porém, as escolas de enfermagem continuavam se esmerando na formação de enfermeiros para o cuidado, enquanto o mercado de trabalho exigia delas o desempenho administrativo e de ensino, tornando evidente a dicotomia entre o ensino e o serviço. No entanto, algumas escolas, preocupadas com a atuação de seus formandos nesta funções, passaram a incluir Pedagogia e Administração em seus currículos (Silva et al., 1981; Vieira et al., 1982).

A segunda reformulação do currículo (Parecer nº 271/62) definiu o ensino superior de enfermagem, propondo um currículo mínimo, excluindo o ensino das ci-

ências sociais e de enfermagem de Saúde Pública do tronco profissionalizante, que passou a ser oferecida em habilitações. Com essa reforma, ocorreu também um aumento da carga horária teórica, em detrimento da carga horária prática. Algumas escolas continuavam se esforçando por preservar um enfoque de Saúde Pública nos seus currículos de graduação (Castro et al., 1987; Moura, 1989).

A ênfase na prevenção é dada às doenças endêmicas e doenças infantis. O câncer ainda não se destaca como prioridade do ensino das prevenções, enquanto que a sua incidência continuava aumentando nas enfermarias dos hospitais gerais, constituindo-se numa das maiores causas de morbidade e mortalidade.

O Parecer nº 163/72 foi aprovado no sentido de melhorar o ensino e a prática profissional, o qual "reconhecia a complexidade crescente de ações de enfermagem e considerava que cabia ao enfermeiro exercer as atividades mais complexas relativas à assistência de enfermagem, na forma requerida pelo meio brasileiro" (Moura, 1989).

Enquanto a política da Organização Mundial de Saúde (OMS) tendia valorizar o aspecto preventivo, através do Ministério da Saúde, este Parecer excluiu o ensino de Saúde Pública do tronco profissionalizante, favorecendo a formação do enfermeiro para a prestação da assistência especializada, indo de encontro com as exigências da política da Previdência Social e do mercado de trabalho (Silva et al., 1979).

Chegou-se à década de 80, com a crise do setor previdenciário. Viu-se, então, o setor de saúde bombardeado por inúmeros planos e programas de reforços na Política de Saúde. Em meio a todas essas mudanças, foi promulgada a Lei nº 7.498/96, que regulamentava o exercício da enfermagem. Embora essa lei contivesse uma proposta avançada para a prática da assistência, parecia não se articular com algumas das diretrizes da reforma do setor saúde, não trazendo, até o momento, mudanças significantes ao atual currículo de graduação.

Em 1989, o documento sobre a proposta preliminar de reformulação do currículo mínimo para o curso de graduação em enfermagem estabeleceu que ao enfermeiro compete desenvolver atividades nas áreas de assistência, gerência, ensino e pesquisa. O marco referencial desta proposta trouxe "uma visão crítica das condições de vida e o perfil epidemiológico da população, das diretrizes políticas definidas para o setor saúde, da demanda do serviço de saúde, e a função e o espaço do profissional, neste contexto" (Freitas, 1989). Com base nestes princípios, o documento define o perfil do profissional a partir de uma formação generalista.

Através desta retrospectiva histórica do ensino de enfermagem nos cursos de graduação no Brasil não se conseguiu obter dados concretos quanto à formação de recurso humano para a área de enfermagem

oncológica. Porém, a análise da maneira como o ensino de enfermagem veio sendo conduzido, priorizando o aspecto curativo da assistência, permitiu-nos inferir que não houve destaque para o ensino da cancerologia.

Outro aspecto que deve ser levado em consideração é que os estudos mais recentes dão conta de que "o câncer atinge indivíduos numa fase produtiva de sua vida, que o diagnóstico, na maioria das vezes, é realizado numa fase avançada da doença, quando o tratamento implica em altos custos econômicos e sociais e o prognóstico é sombrio para aqueles casos que não são diagnosticados precocemente" (Brentani et al., 1990).

Preocupada com esses aspectos e com o ensino de oncologia, a Comissão Nacional para o Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem, criada em setembro de 1987, elaborou um documento com as diretrizes para implementação da educação em câncer (Ministério da Saúde, 1987), que foi encaminhado à Comissão de Especialistas de Ensino. Esta Comissão efetuará estudos no sentido de propiciar as mudanças no currículo de enfermagem, tendo em vista a gravidade da moléstia e a importância do ensino da prevenção.

Reforçando esta preocupação sentida pela Comissão Nacional do Ensino de Cancerologia, alguns autores têm realizado estudos que reforçaram a necessidade urgente de se corrigir esta distorção do ensino.

Assim é que o estudo realizado por Rodrigues e Queiroz (1988) identificou a situação do ensino de enfermagem oncológica nos cursos de graduação em enfermagem no Brasil, verificando que a maioria das escolas consultadas ministra enfermagem oncológica nos seus currículos, porém, com conteúdo reduzido e carga horária pequena, sendo, muitas vezes, oferecido apenas o ensino teórico.

Complementando este estudo, Cezaretti et al. (1990) realizaram um levantamento sobre o ensino de oncologia nas escolas de enfermagem da Grande São Paulo, onde verificaram que todas as escolas ministram o ensino da enfermagem oncológica como unidade de programa dentro das disciplinas, sendo principalmente nas de Enfermagem Médico-Cirúrgica e de Enfermagem Obstétrica e Ginecológica. A carga horária teórica e prática destes cursos variou muito de escola para escola.

As autoras questionam "a possibilidade de o futuro profissional ter condições para transmitir informações básicas e corretas à população, assim como ser capaz de planejar e executar os cuidados necessários à assistência do paciente canceroso, a partir do conteúdo ministrado" e, ainda, "acredita-se que essa preocupação seja comum às docentes das instituições que responderam a este questionário, pois a maioria manifes-

tu interesse em participar de grupos de trabalho para discutir os programas de oncologia nos cursos de graduação em enfermagem".

Reconhece-se que cada escola, embasada numa filosofia e num marco conceitual próprios, vise formar enfermeiros, segundo o modelo que acredita ser o mais adequado para atender às necessidades da comunidade em que está inserida, bem como atuar conjuntamente com os profissionais da área da saúde na prestação de assistência à população.

Decidiu-se realizar este estudo com o seguinte objetivo: o de verificar, junto aos enfermeiros que trabalham em Unidades de Oncologia, se eles se sentem preparados para assistir o paciente com câncer, com base nos conhecimentos e habilidades adquiridos no curso de graduação em enfermagem.

Metodologia

População: os dados para este trabalho foram coletados junto aos enfermeiros que atuam em Unidades de Internação ou de tratamento específico de um hospital especializado e a alunos de uma instituição-escola que oferece um curso de especialização em Enfermagem Oncológica da cidade de São Paulo.

Coleta e tratamento dos dados: o instrumento de coleta de dados constou de um questionário composto por dados de identificação relativos aos enfermeiros, à instituição e à escola em que se formou e, ainda, de seis questões semi-abertas, de modo a permitir que os enfermeiros se expressassem em relação à sua formação na área de enfermagem oncológica no curso de graduação.

Os questionários foram aplicados ao grupo de enfermeiros do hospital especializado e ao grupo de alunos do curso de Especialização em Enfermagem Oncológica, após contato com a chefia de enfermagem da respectiva instituição e coordenadora do curso de especialização.

As respostas dos questionários foram submetidas à análise e à apresentação dos resultados organizada em tabelas de frequência simples e quadros.

Resultados e discussões

No início deste trabalho havia uma proposta dos autores de consultar um grande número de enfermeiros que trabalhassem diretamente com pacientes oncológicos e que fossem formados pelas escolas da Grande São Paulo há menos de quatro anos, o que possibilitaria obter dados em relação ao produto das escolas consultadas num trabalho anteriormente realizado. Isto poderia contribuir com um diagnóstico de como as escolas estariam formando estes profissionais e permitir o cruzamento das informações, enriquecendo ambos os estudos. O limite de tempo facilitaria a

lembrança, por parte dos entrevistados, da experiência vivida no início do contato com a prática profissional.

Todavia, a proposta inicial se mostrou impossível de realização na medida em que se começou a investigar as instituições e percebeu-se que eram poucos os profissionais com estes pré-requisitos, por isso optou-se por consultar os enfermeiros que atuavam num hospital especializado da Grande São Paulo e também alunos do Curso de Especialização em Enfermagem.

A amostra, portanto, foi constituída de 25 enfermeiros do sexo feminino que prestam assistência a pacientes oncológicos, tanto nas unidades gerais como nas específicas, e em outras áreas da assistência (como ambulatórios e órgãos oficiais) e também em escolas de ensino superior e de nível médio.

Tabela 1. Enfermeiros segundo a instituição onde trabalham. São Paulo, 1991.

Instituição	Nº
Hospital especializado	16
Hospital geral da rede pública	7
Hospital geral da rede privada	2
Total	25

Nesta tabela, vê-se que a maioria dos enfermeiros consultados trabalha em hospital especializado em cancerologia. Considera-se que este fato confere concretude às respostas obtidas no questionário, que permitirão uma análise da realidade do ensino e da assistência, já que esses enfermeiros possuem experiência na assistência ao paciente com câncer.

Tabela 2. Enfermeiros segundo o setor de trabalho nas instituições. São Paulo, 1991.

Setor de trabalho	Nº
Unidade de tratamento específico	11
Unidade de internação	7
Setor relacionado ao ensino	5
Outros	2
Total	25

Vê-se, por estes dados apresentados, que a amostra contempla tanto as unidades de tratamento específico, o que geralmente caracteriza atendimento ambulatorial, como as unidades de internação e de ensino da disciplina de Oncologia, tanto a nível de graduação quanto a nível de ensino médio. Estes dados conferem diversidade às respostas dos enfermeiros segundo as suas experiências nos vários setores da assistência de enfermagem.

Tabela 3. Enfermeiros segundo a região a que pertence a escola onde se formaram. São Paulo, 1991.

Região	Nº
Grande São Paulo	12
Interior de São Paulo	7
Outros estados	6
Total	25

Embora na introdução do trabalho tenham sido citados dois estudos (Rodrigues & Queiroz, 1988 e Cezareti et al., 1990) que já trazem o diagnóstico do ensino de enfermagem oncológica no Brasil e na Grande São Paulo, a presença de profissionais de outros estados na amostra se fez importante, porque os dados vêm ratificar os achados dos autores daqueles trabalhos confirmados nas pessoas dos profissionais provenientes dessas escolas.

Assim é que tanto as respostas dos profissionais das escolas da Grande São Paulo como as do interior e de outros estados trazem pouca variação quanto ao conteúdo e carga horária recebidos, como será visto nas tabelas a seguir.

Quanto à resposta relativa ao fato de a escola ter ministrado conteúdo sobre enfermagem oncológica no curso de graduação, 12 enfermeiros responderam SIM, enquanto que 13 disseram NÃO.

Relacionando estes dados ao tempo de formado do enfermeiro (Tabela 4), pode-se verificar que, dos 13 enfermeiros que responderam não ter recebido ensino de enfermagem oncológica no curso de graduação, a maioria (10 enfermeiros) tem mais de seis anos de formado, o que pode caracterizar uma mudança na importância que tem sido dada ao ensino da cancerologia nas Escolas de Enfermagem nos últimos anos.

Tabela 4. Distribuição dos enfermeiros quanto ao tempo de formado e à resposta a ter tido enfermagem oncológica no Curso de Graduação em Enfermagem. São Paulo, 1991.

Tempo de formado	Sim	Não
0 - 2	-	1
2 - 4	2	1
4 - 6	2	1
6 - 8	1	4
8 - 10	5	2
> 10	2	4
Total	12	13

Dado ao fato de que muitos dos respondentes não tiveram enfermagem oncológica nos cursos de graduação, a partir das próximas tabelas passa-se a trabalhar

com N = 12, que corresponde àqueles que tiveram e que, portanto, estão aptos para responder às questões de números 2, 3 e 4.

Dos 12 enfermeiros que tiveram enfermagem oncológica no curso de graduação, todos consideraram o conteúdo teórico insuficiente para desenvolver conhecimentos e habilidades necessários ao desempenho de assistência ao paciente oncológico. As justificativas para tal estão relacionadas no Quadro 1.

Quadro 1. Justificativa dos enfermeiros que consideraram insuficiente o conteúdo teórico de enfermagem oncológica nos Cursos de Graduação em Enfermagem. São Paulo, 1991.

Justificativas	Nº
Conteúdo teórico limitado/vago	4
Conteúdo teórico insuficiente	3
Enfoque somente em patologia	3
Não respondeu	2
Total	12

Estes dados corroboram o que já havia sido diagnosticado pelo trabalho de Rodrigues e Queiroz (1988) quanto à diversidade de cargas horárias e conteúdos dispersos em diferentes disciplinas do curso de graduação.

Em relação aos campos de estágio utilizados, somente dois enfermeiros afirmaram que estes ofereceram condições para desenvolver atitudes e habilidades necessárias ao desempenho da assistência ao paciente oncológico. Os outros, num total de nove que responderam NÃO, justificaram segundo o Quadro 2.

Quadro 2. Justificativa dos enfermeiros quanto aos campos de estágio utilizados. São Paulo, 1991.

Justificativas	Nº
Estágio em enfermarias não específicas	6
Não houve estágio	2
Número elevado de alunos	1
Total	9

Como vimos, a maioria dos enfermeiros considerou os campos de prática utilizados inadequados para o aprendizado. Isto demonstra que, apesar de estar sendo ministrada enfermagem oncológica, pode não estar havendo uma preocupação, por parte das escolas, em adequar a teoria à prática.

Quanto à carga horária teórica e prática ministrada sobre o conteúdo de enfermagem oncológica, todos os enfermeiros responderam ter sido esta insuficiente para o aprendizado, sendo que os motivos estão relacionados no Quadro 3.

Quadro 3. Motivos apresentados pelos enfermeiros quanto às cargas horárias em enfermagem oncológica dos cursos de graduação. São Paulo, 1991.

Motivos	Nº
É insuficiente para ensinar as noções básicas	2
"Não dá tempo para ensinar os avanços em câncer"	1
"O câncer deveria ser uma disciplina"	1
"O aprendizado só vem com a prática"	1
Sem justificativa	7
Total	12

Chamou-nos a atenção, neste quadro, o número de respondentes que deixou de dar os motivos pelos quais considerou a carga horária insuficiente para o seu aprendizado; talvez isto se deva à grande distância do tempo de formado das respondentes.

Quando questionamos sobre a necessidade de realizar algum curso de aprimoramento ou extensão em oncologia, 10 enfermeiros responderam que SIM e os cursos realizados foram de curta duração.

Estes dados confirmam que, na realidade, os enfermeiros sentiram necessidade de aprimorar os seus conhecimentos em enfermagem oncológica, a fim de melhorar a qualidade da assistência prestada ao paciente.

Em relação a ter encontrado dificuldades no desenvolvimento da assistência de enfermagem ao paciente oncológico relacionadas com a formação profissional, apenas seis enfermeiros responderam afirmativamente, citando os motivos apresentados no Quadro 4; porém, dos seis enfermeiros que responderam não ter dificuldade, cinco deixaram de apresentar as justificativas.

Quadro 4. Dificuldades apresentadas pelos enfermeiros no desenvolvimento da assistência ao paciente oncológico. São Paulo, 1991.

Dificuldades	Nº
Pouco conhecimento sobre a patologia e o tratamento	3
A deficiência na carga horária dificulta a prática profissional	2
Próprias do início da carreira profissional	1
Total	6

As dificuldades aqui apresentadas chamaram a atenção pelo fato de não ter sido mencionado nenhum problema relacionado à área psicossocial, o que pode confirmar as dificuldades dos enfermeiros em assistir o paciente nestes aspectos. O estudo de Ferreira et al. (1991) demonstrou que os enfermeiros consideraram

que há pouca preocupação das escolas em prepará-los para assistir emocionalmente o paciente.

Conclusão

Os dados apresentados e discutidos durante a realização deste estudo vêm confirmar os trabalhos já realizados sobre o ensino de enfermagem oncológica no curso de graduação onde a formação de recurso humano específico continua deixando bastante a desejar, tanto no aspecto da qualidade do que é ensinado, bem

como na falta de uma metodologia adequada de ensino desta especialidade.

Isto fica bastante patente diante da verificação de que muitos enfermeiros sentem a necessidade de realizar curso de aprimoramento como forma de trabalhar as inúmeras dificuldades que encontram no desempenho de sua assistência.

Mediante estes dados, pode-se concluir que se faz necessário que as escolas invistam no ensino da cancerologia nos cursos de graduação preconizado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 1988).

ANEXO I QUESTIONÁRIO

IDENTIFICAÇÃO

Instituição _____

Setor de trabalho _____ Há quanto tempo _____

Escola onde se formou _____

Tempo de formado _____ Sexo _____ Idade _____

1. A sua escola ministrou Enfermagem Oncológica no Curso de Graduação?

SIM ()

NÃO ()

Se a resposta for SIM, responda todas as questões a seguir e, se for NÃO, passe para as questões 5 a 8.

2. Você considerou o conteúdo *teórico* de Enfermagem Oncológica ministrado no Curso de Graduação suficiente para desenvolver conhecimentos e habilidades necessários ao desempenho da assistência ao paciente oncológico?

SIM ()

NÃO ()

Justifique: _____

3. Os campos de *estágio* utilizados ofereceram condições para desenvolver atitudes e habilidades necessárias ao desempenho na assistência ao pacientes oncológico?

SIM ()

NÃO ()

Justifique: _____

4. Você considerou a carga horária ministrada nesta área, tanto para a teoria quanto para os estágios, suficiente para o seu aprendizado?

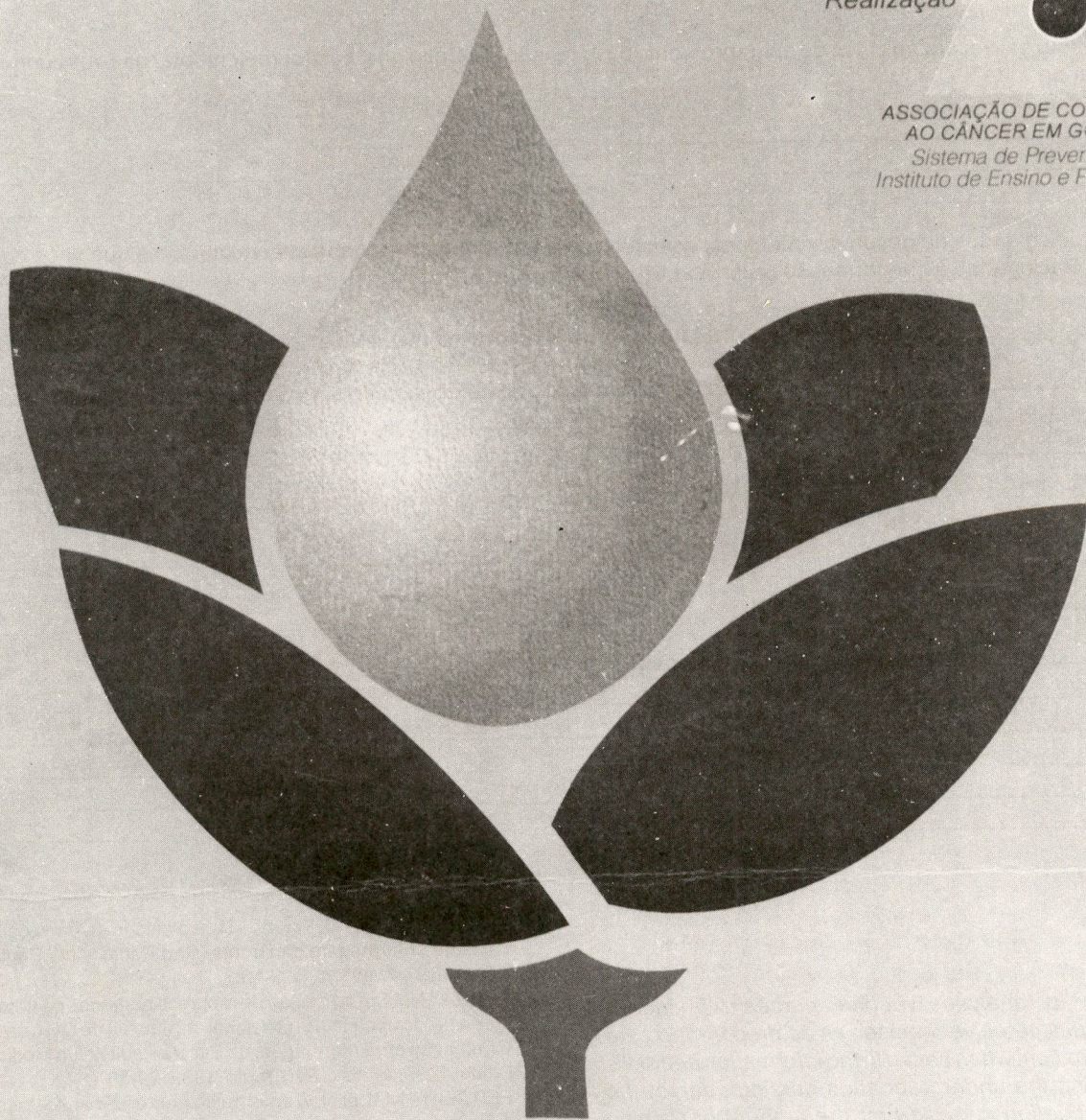
SIM ()

NÃO ()

Justifique: _____

Realização

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE
AO CÂNCER EM GOIÁS
Sistema de Prevenção
Instituto de Ensino e Pesquisa



1º CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DO CÂNCER

13 a 16 de abril de 1994
Castro's Park Hotel, Papillon Hotel e Plaza Inn Suitotel
Goiânia - GO

INFORMAÇÕES

Rua 26, 157 — Ed. Rio Madeira — 2º andar
Fone: (062) 224-4543 — Fax: (062) 224-4745
74075-090 — Goiânia — GO

Tumor da trompa de Falópio. Relato de caso e revisão da literatura

LUCIANO LUIZ DA SILVA JÚNIOR¹, LINA M. T. M. VIEIRA², EURÍDICE M. FIGUEIREDO², ABRAHÃO GANDELMAN², LUIZ F. MATHIAS³, AURENICE C. L. C. SILVA⁴, JOSÉ CARLOS C. JESUS⁴

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia do Hospital de Oncologia - INCa, RJ.

Resumo

O adenocarcinoma da trompa de Falópio é um dos mais raros tumores malignos do trato genital feminino, ocasionando assim uma experiência médica limitada. Apresentamos um caso desta patologia, bem como revisão da literatura abordando os aspectos clínicos, histopatológicos, terapêuticos e prognósticos.

Unitermos: neoplasia da trompa de Falópio; achados clínicos; tratamento e prognóstico

Introdução

Os tumores malignos das trompas de Falópio representam menos de 1% das neoplasias do trato genital feminino [13, 16, 17, 23]. Existem 1.200 casos descritos na literatura [17, 23], onde apenas 0,5% teve diagnóstico pré-operatório correto [16, 21].

A falta de diagnóstico pré-operatório, decorrente de pouca familiarização com essa rara entidade, estimulou a presente publicação, que consta do relato do caso clínico e revisão da literatura, dando ênfase ao diagnóstico e tratamento.

Relato do caso

Trata-se de uma paciente do sexo feminino, branca, 60 anos, com quadro de aumento do volume abdominal, dispnéia de decúbito e perda de peso (\pm 6 kg) há 6 meses. Relatava menarca aos 15 anos, menopausa aos 50 anos, G_{XI}P_{XI}, mãe falecida de câncer. Ao exame, apresentava bom estado geral, abdome globoso, ascítico, não sendo possível detectar visceromegalias ou tumorações. Ausência de adenopatias periféricas. O exame ginecológico era normal, com os anexos não palpáveis.

A ultra-sonografia evidenciou massa mista, com áreas sólida e cística, localizada em topografia anexal

direita, medindo 12,2 x 13,5 cm, útero com 8,5 x 4,3 x 2,9 cm, ascite e implante peritoneal em hipocôndrio esquerdo. A radiografia simples de tórax e a endoscopia digestiva alta eram normais. Colpocitologia negativa para malignidade. A citologia da punção abdominal revelou líquido ascítico metastático para adenocarcinoma.

Foi levada à laparotomia exploradora, encontrando-se no inventário da cavidade líquido ascítico hemorrágico (9 litros), múltiplos implantes peritoneais de 0,5 cm em toda a superfície peritoneal e de 2 cm de localização pré-vesical, ovário e trompa esquerda sem alterações macroscópicas, ovário direito atrófico, trompa direita dilatada e tortuosa com tumoração de 10 cm e limites imprecisos; epíloon tumoral aderido ao cólon transversal e implantes na superfície hepática e esplênica. Realizada histerectomia total, anexectomia bilateral e biópsia de implantes de mesentério, das goteiras parietocólicas e do epíloon. Estadiamento cirúrgico IIIc com doença residual maior que 2 cm.

O exame anatomopatológico revelou trompa direita com tumoração de 13 x 9 x 5,5 cm e histologia de adenocarcinoma pouco diferenciado com áreas de indiferenciação, invasão de parede muscular, da serosa e hidrossalpinge. Ovário direito atrófico e livre de neoplasia. Adenocarcinoma pouco diferenciado metastático infiltrando ovário e trompa esquerdos, serosa uterina, miométrio e ligamentos uterinos direi-

¹Residente em Cirurgia Oncológica do Instituto Nacional de Câncer - INCa - RJ; ²Cirurgiã Oncológica do Hospital de Oncologia - INCa; ³Chefe do Serviço de Ginecologia do Hospital de Oncologia - INCa; ⁴Ginecologistas do Hospital de Oncologia - INCa. Endereço do autor para correspondência: Rua Equador, 831 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20220-410

tos. Todos os implantes ressecados e líquido ascítico foram metastáticos.

A paciente foi submetida a quimioterapia pós-operatória com cisplatino na dose de 50 mg/m² e ciclofosfamida com 500 mg/m² por 3 ciclos, quando abandonou o tratamento. Retornou após sete meses com ascite volumosa, emagrecimento acentuado, linfadenomegalia inguinal bilateral e diminuição da função renal. Reiniciou quimioterapia com carboplatino 300 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m². No 4º ciclo a paciente apresentava acentuada melhora do estado geral, diminuição de 50% do tamanho dos linfonodos inguinais e ausência de ascite. No 6º ciclo ocorreu acentuada toxicidade hematológica e notava-se massa endurecida de aproximadamente 10 cm de diâmetro em hipocôndrio esquerdo. Optou-se por uma laparotomia exploradora, na qual evidenciou-se cerca de 300 ml de líquido ascítico e massa com cerca de 15 cm de diâmetro infiltrando ângulo esplênico do cólon transversal e pólo inferior do baço. Realizou-se, com fins de citorredução tumoral, colectomia segmentar de cólon transversal e esplenectomia. O laudo histopatológico do implante foi de adenocarcinoma papilífero metastático.

Discussão

A faixa etária predominante da neoplasia de trompa uterina é de 50 a 70 anos [16], com média de idade de 55 e 63 anos [10, 13, 16, 25]. As mulheres brancas são mais acometidas que as negras [24]. McMurray [17] mostrou que 89% de suas pacientes haviam tido no máximo dois filhos. A incidência entre as nulíparas é mais freqüente [23], com taxas de até 59% [11] e 71% dos casos em alguns trabalhos [3]. Não existe uma associação entre infertilidade, doenças venéreas, endometriose ou tuberculose pélvica com neoplasia de trompa uterina [23].

A maioria das pacientes cursa com hemorragia, fluxo vaginal aquoso, dor abdominal ou pélvica, distensão ou massa abdominal. A bilateralidade incide em 8 a 26% [17]. Têm sido relatado obstrução intestinal [16], insuficiência renal por obstrução ureteral bilateral [27] ou fístula tubo-vaginal simulando uma fístula vésico-vaginal [19] como primeiro sintoma.

Aproximadamente 50% a 60% das pacientes apresentam hemorragia transvaginal, causada pelo acúmulo de sangue na trompa [10, 15, 16, 23]. A dor incide em 30% dos casos, geralmente em cólica pélvica ou abdominal, decorrente de uma distensão da parede tubária associada a estimulação peristáltica, podendo aliviar com a saída de sangue ou fluxo aquoso [15, 17].

O fluxo vaginal aquoso é produzido pelo exsudato tumoral que se acumula no interior da trompa, levando à distensão e, conseqüentemente, dor [17]. O tumor palpável tende a reduzir com o fluxo vaginal aquoso [8].

Hydrosalpinx intermitente é considerado patognômico. Sua ocorrência é rara e consiste de uma descarga aquosa, serosa, amarelada, profusa, precedida de dor pélvica em cólica [16, 19].

A distensão ou massa abdominal é a principal queixa em 50% dos casos, devendo ser encontrada ao exame físico em 67% [15, 17, 23] e associada com ascite em 23% [17]. Nódulo no fundo de saco pode ser detectado em 15% dos pacientes [16].

A colpocitologia pode ser anormal em até 18% dos casos de câncer de trompa. Quando presente a célula tumoral é indistinguível da célula neoplásica endometrial [7].

A radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e ultra-sonografia da pelve não são específicos e, muitas vezes, revelam apenas um tumor pélvico [8, 14]. A histerossalpingografia é útil no diagnóstico de anormalidades tubárias, mas tem o risco de disseminar células malignas na cavidade peritoneal [8].

O CA-125 eleva-se em 63 a 79% dos pacientes com recorrência tumoral [4, 5]. Desconhece-se outros marcadores tumorais relacionados com as lesões da tuba uterina [25].

Hu [13] propôs os seguintes critérios para se considerar um tumor como sendo primário da trompa uterina: 1) o tumor deve se originar na endossalpinx; 2) os achados histológicos devem reproduzir o padrão da trompa; 3) se a parede estiver envolvida, a transição entre epitélios benigno e maligno deve ser demonstrada; 4) a trompa deve conter mais tumor do que o útero e o ovário. O tipo histológico mais freqüente é o adenocarcinoma; entretanto, também podem ocorrer sarcoma, adenoacantoma, carcinoma adenoescamoso, escamoso endometrióide e células claras [8]. Foram descritos 35 casos de sarcoma e 100 de coriocarcinoma gestacional originário de gravidez ectópica [7].

Em 1991 a FIGO estabeleceu um estadiamento para câncer de trompa seguindo o de ovário (Tabela 1).

Os tipos de disseminação do carcinoma da trompa de Falópio são semelhantes aos encontrados nos tumores de ovário, ou seja, implantes intraperitoneais decorrentes de células esfoliativas e embolização linfática para sítios extraperitoneais. Os primeiros locais de disseminação são omento, peritônio, intestino e outros órgãos genitais [23].

O tratamento primário é cirúrgico e consiste de histerectomia total, anexectomia bilateral, omentectomia e citorredução tumoral quando possível [8]. A carcinomatose pode ser reduzida a menos de 1 cm de tumor residual em até 66% dos casos [23]. Deve-se incluir citologia com lavados da pelve e goteiras parietocólicas e biopsia de diafragma [17], onde se encontram células neoplásicas em até 45% das ocasiões [23]. A cirurgia é suficiente para tratar as lesões do Estágio I. As lesões mais avançadas requerem trata-

Tabela 1. Estadiamento sugerido para câncer de trompa de Falópio [23].

Estádio I	Crescimento limitado às trompas de Falópio
Estádio Ia	Doença unilateral; ausência de ascite.
Estádio Ib	Doença bilateral; ausência de ascite.
Estádio Ic	Tumor no estágio Ia e Ib com ascite e/ou células neoplásicas no lavado peritoneal.
Estádio II	Crescimento além das trompas, confinados à pelve.
Estádio IIa	Extensão ou metástases para o útero e/ou ovários.
Estádio IIb	Extensão a outros órgãos pélvicos.
Estádio IIc	Tumor IIa ou IIb com ascite e/ou células malignas no lavado peritoneal.
Estádio III	Tumor compromete além da pelve, mas confinado à cavidade abdominal.
Estádio IIIa	Tumor \leq 2 cm
Estádio IIIb	Tumor $>$ 2 cm
Estádio IV	Comprometimento de uma ou ambas as trompas com metástases à distância.

mento adicional [17]. O *second look* é utilizado para avaliar o comportamento da doença pós-tratamento e tem um papel importante no manuseio desses pacientes [9].

Não existe um tratamento quimioterápico padronizado e as combinações de agentes são as mais variadas, com resultados inconclusivos devido ao pequeno número de casos.

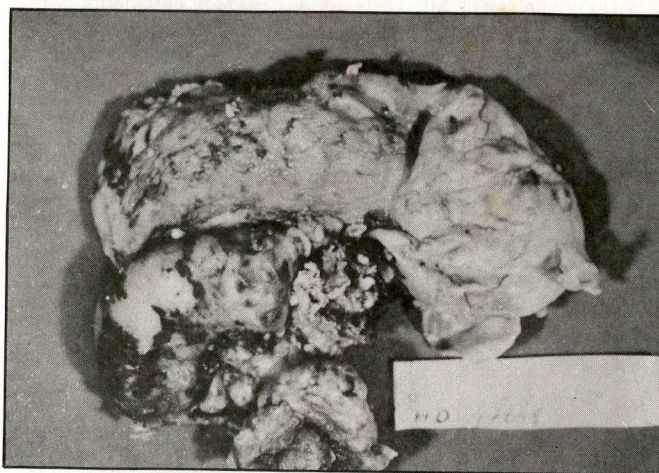
Uma combinação de agentes, tendo como base o cisplatino, parece ser mais efetiva, sendo utilizada em doença metastática e lesões de alto risco no Estágio I [2, 6, 23]. Muntz [18] obteve remissão nos estágios III e IV em 68% dos casos, seis em nove pacientes, confirmados por laparotomia de *second look*, sendo remissão total em quatro e parcial duas pacientes.

O uso de radioterapia pós-operatória é controverso. Os autores [7, 17, 23] que a preconizam utilizam-na numa dose total de 36 a 50 Gys, com dose de 180 a 200 cGys/dia em 5 aplicações semanais. O grupo da "Mayo Clinic" [23] tem utilizado a irradiação abdominopélvica para lesões intraperitoneais extrapélvicas, apenas se as mesmas forem microscópicas, ou doença residual mínima ($<$ 1 cm) localizada na pelve ou sítios paraórticos. No momento, há estudos investigando o uso combinado de radioterapia e quimioterapia [7].

A recorrência tumoral na cavidade peritoneal ocorre em 50% a 88% dos pacientes [17, 23], surgindo nos primeiros 12 e 24 meses em 61% e 84% das ocasiões [23] e, frequentemente, é simultânea com a recidiva extraperitoneal, sendo algumas vezes com múltiplos implantes [17]. Os principais sítios extraperitoneais são fígado, pleura, pulmão, vagina [17], vértebra e linfonodos retroperitoneais [23], seguidos de rins, cérebro e axila [17].

A sobrevivência de cinco anos é de 56% [17] a 80% [2, 12] para o estágio I, 27% e 14% para os estágios II e III, respectivamente, e 0% para o estágio IV [17]. De 50%, 42% e 39% para pacientes com padrão papilar (GI),

papilo-alveolar (GII) e alvéolo-medular (GIII), respectivamente [13, 23]. São de importância prognóstica a doença residual, a profundidade de invasão da parede da trompa e a citologia peritoneal positiva [21]. Não há correlação entre o prognóstico e a bilateralidade do tumor [16, 23]. A sobrevivência em 2 e 5 anos para pacientes com doença residual menor que 1 cm é de 80% e 57%, de 90% e 67% para aqueles com citologia peritoneal negativa e de 30% e 20% para os com citologia positiva, respectivamente [23].

**Figura 1.** Trompa de Falópio e ovário direito.

Summary

The adenocarcinoma of Fallopian tube is the most uncommon of malignant tumor of the female genital tract. This is the reason for the limited medical experience. We present a clinical case of adenocarcinoma of Fallopian tube and also a large literature review which contains clinical, pathological, therapeutical and prognosis features.

Key words: Fallopian tube carcinoma, treatment; pathological, prognosis, and clinical features

Referências bibliográficas

1. AYIOMAMITIS A. The Epidemiology of malignant neoplasms of the ovary, Fallopian tube and broad ligament in Canada: 1950-1984. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1017-1021.
2. BARAKAT RR, RUBIN SC, SAIGO PE e cols. Cisplatin-based combination chemotherapy in carcinoma of the Fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 156-160.
3. BOUTSELIS JG, THOMPSON JW. Clinical aspects of primary carcinoma of the Fallopian tube: A clinical study of 14 case. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 98-101.
4. CROMBACH G, SCHARL A, WURZ H. CA-125 in normal tissues and carcinomas of the uterine cervix, endometrium and Fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 113-122.
5. DAVIES AP, FISH A, WOOLAS R, ORAM D. Raised serum CA-125 preceding the diagnosis of carcinoma of the Fallopian tube: two cases report. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 602-603.
6. DEPPE G, BRUCKNER HW, COHEN CJ. Combination chemotherapy for advanced carcinoma of the Fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 530.
7. DEPPE G, MALONE JM, LAWRENCE WD. Cancer of the Fallopian tube. In *Female Genital Cancer*, Gusberg SB, Shingleton H, Deppe G (Ed.), Churchill Livingstone.
8. DISAIA PJ, CRASMAN WT. Carcinoma de las trompas de Falópio. In *Ginecologia Oncológica*, 3ª ed., The C V Mosby Company, St Louis, Missouri 1989.
9. EDDY GL, COPELAND LJ, GERSHENSON DM. Second-look in Fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol* 1984; 19: 182-186.
10. HACKER NF. Tubal Cancer, 385-390. In *Practical Gynecologic Oncology*, Breek JS, Hacker NF (Ed.), Williams & Wilkins, 1989.
11. HANTON EM, MALKASIAN GD, DAHLIN DC, PRATH JH. Primary carcinoma of the Fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 832-839.
12. HIRAI Y, KAKU S, TESHIMA H e cols. Clinical study of primary carcinoma of the Fallopian tube: experience with 15 cases. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 20-26.
13. HU CY, TAYMOR ML, HERTIG AT. Primary carcinoma of the Fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 58-67.
14. KAWAKAMI S, TOGASHI K, KIMURA I e cols. Primary malignant tumor of the Fallopian tube: appearance at CTMR imaging. *Radiology* 1993; 186: 503-508.
15. KING A, SERAJ IM, THRASHES T, SLATER J, WAGNER RJ. Fallopian tube carcinoma: a clinical study of 17 cases. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 351-355.
16. KINZEL GE. Primary carcinoma of the Fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 816-820.
17. McMURRAY EH, JACOBS AJ, PEREZ CA, CAMEL HM, KAO M, GALAKATOS A. Carcinoma of Fallopian tube - Management and sites of failure. *Cancer* 1986; 58: 2070-2075.
18. MUNTZ HG, TARRAZA HM, GOFF BA, GRANAI GO, RICE LW, NIKRUI N, FULLER AF. Combination chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the Fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 268-273.
19. MUNTZ HG, GOFF BA, THOR AD, TARRAZA HM. Post-hysterectomy carcinoma of the Fallopian tube mimicking a vesicovaginal fistula. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 853-856.
20. NILOFF JM. Tumor Makers 137-150. In *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (Ed.), J.P. Lippincott Company.
21. PETERS WA, ANDERSON WA, HOPKINS MD et al. Prognostic factors of carcinoma of Fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 757.
22. PFEFFER P, MOGENSE H, AMTRUP F, HONORE E. Primary carcinoma of the Fallopian tube. A retrospective study of patients reported to the Danish Cancer Registry in a five-year period. *Acta Oncol* 1989; 28: 7-11.
23. PODRATZ KC, PODCZASKI ES, GAFFEY TA, O'BRIEN PC, SCHRAY MF, MALKASIAN GD. Primary carcinoma of the Fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1319-1326.
24. ROSEMBLATT KA, WEISS NS, SCHATZ SM. Incidence of malignant Fallopian tube tumors. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 236-239.
25. SHOLAPURKAR SL. A plea for early diagnosis of the Fallopian tube carcinoma: Can hysteroscopy be of use? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 483.
26. SOPER JT, HAMMOND CB, LEWIS LJ. Carcinoma of the Fallopian tube. (pp. 783-794). In *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (Ed.), J.P. Lipincott Company.
27. AZALEV AH, TREDEAU ME. Carcinoma of the Fallopian tube presenting as renal failure: case report. *Can Assoc Radiol J* 1989; 40: 112-113.

Carcinoma medular da tireóide associado a bócio nodular autônomo: relato de caso

JOSÉ ULISSES M. CALEGARO¹, MÁRIO SERGIO S. ALMEIDA², JOSÉ RONALDO SPADETO³, VALDETE CABRAL MORAES⁴, ELY DOS SANTOS PINHEIRO⁵

Trabalho realizado no Hospital de Base da FHDF - Brasília, DF. Apresentado no XIII Congresso de la Asociación Latino-Americana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, 18-22 de outubro de 1993, Cartagena, Colombia.

Resumo

Os autores relatam caso de paciente feminina com 55 anos, que mostrou carcinoma medular da tireóide associado a bócio nodular autônomo compensado. Na evolução evidenciou metástase pulmonar iodocaptante, que se beneficiou do tratamento com 176mCi de 131-I. A despeito da raridade desta associação, sugerem que os nódulos quentes tenham conduta cirúrgica e que o tratamento com radioiodo seja considerado como alternativa nas metástases captantes.

Unitermos: bócio nodular autônomo; carcinoma medular da tireóide; metástase iodocaptante; tratamento com 131-I

Introdução

A associação de carcinoma da tireóide com bócio nodular autônomo, o "nódulo quente" da caracterização cintilográfica quando estudado por radionuclídeos (¹³¹I ou ^{99m}Tc), não era considerada freqüente [1]. Atualmente, entretanto, tem se verificado na literatura vários registros desta associação, o que tem mudado o conceito inicial [2]. Tivemos oportunidade de acompanhar um caso da concomitância de carcinoma medular com nódulo autônomo que, a despeito da sua raridade, permite estabelecer várias considerações.

Relato do caso

Paciente feminina, 55 anos, procedente de Brasília - DF, procurou a Unidade de Endocrinologia do Hospital de Base, em 1984, por apresentar nódulo tireoideano.

História pregressa. Portadora de nódulo tireoideano desde a juventude, que desenvolveu crescimento lento e gradativo no decurso do tempo, sem queixas de manifestações sistêmicas. Sem história familiar de doença tireoideana.

Exame físico. Presença de nódulo na projeção do lobo direito da tireóide, elástico, contornos nítidos,

indolor, móvel com a deglutição, medindo 4,5 cm de diâmetro. Ausência de exoftalmia ou adenopatias cervicais. Escuta cardíaca normal, com FC = 80 bpm. Pressão arterial = 120/80 mmHg. Peso = 60 kg; altura 1,60 m.

Exames - Evolução

28/06/84 - Captação de 24 h do ¹³¹I = 33,9%. Cintilografia = nódulo hipercaptante no lobo direito, com 4,7 cm de diâmetro.

T3 = 180 ng/dl

T4 = 12,5 mg/dl

TSH = menor 0,8 mUI/ml

O teste de supressão mostrou resposta normal do índice de captação; o subsequente teste de estímulo revelou tecido paranodular no pólo inferior do lobo direito e no esquerdo (Figura 1). Foi firmado o diagnóstico de bócio nodular autônomo compensado.

Em 18/08/84 submeteu-se à nodulectomia fora de Brasília, que também extirpou pequeno nódulo adjacente; o estudo histológico resultou em carcinoma medular da tireóide (laudo de Belo Horizonte, MG).

¹Especialista em Cancerologia e Medicina Nuclear; ²Endocrinologista; ³Residente (R2) em Endocrinologia; ⁴Anatomopatologista; ⁵Técnico em Radioisótopos. Endereço do autor para correspondência: José Ulisses Calegari - AOS 6 - bloco D - Apto. 604 - Brasília - DF - CEP 70660-060.

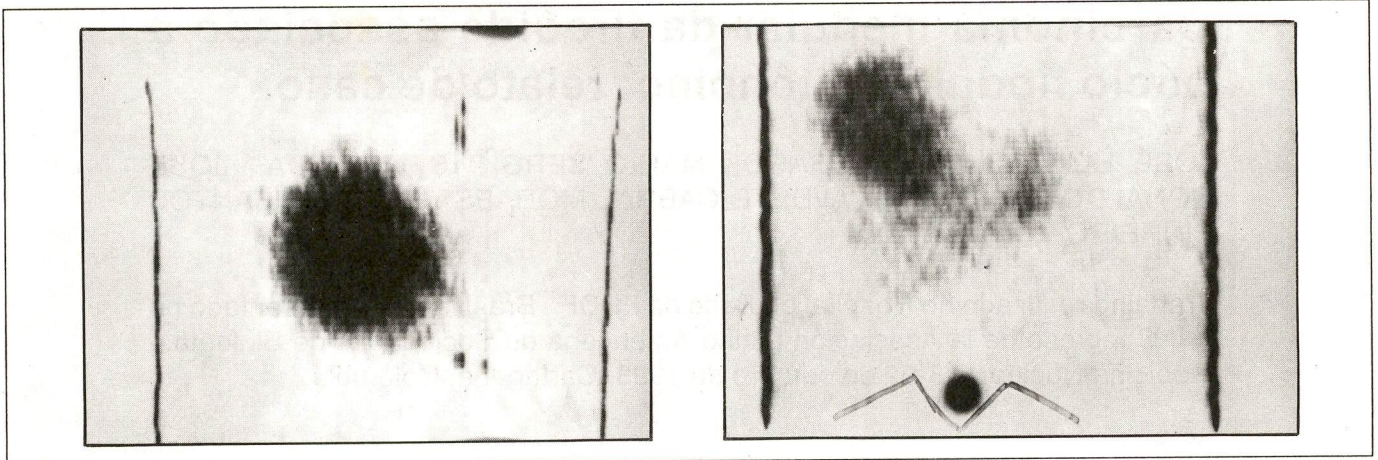


Figura 1. Esquerda: todo tecido captante corresponde ao nódulo direito. Direita: aparecimento de tecido paranodular pós-estímulo por TSH.

Em 17/10/84 mostrou captação do ^{131}I em 24 h = 17,2%, com tecido remanescente no pólo inferior do lobo direito e na projeção do lobo esquerdo. Foi realizada reintervenção cirúrgica em 26/11/84 (tireoidectomia total); laudo da peça cirúrgica = tireoidite crônica. A pesquisa de corpo inteiro em janeiro de 85 foi negativa para tecido residual ou metastático.

A paciente não realizou controle periódico até fins de 89, quando retornou com infartamento ganglionar bilateral cuja biópsia revelou Ca medular (22/09/89). Em 16/10/89 uma dosagem de tireoglobulina maior que 300 ng/ml, em estudo cintilográfico evidenciando tecido captante na projeção de ambos os lobos. No início de 1990 foi realizado o esvaziamento ganglionar bilateral, com histologia confirmando tecido paratireoideano neoplásico. Como a pesquisa de corpo inteiro e radiologia de tórax mostraram metástase no terço superior do pulmão esquerdo, submeteu-se à lobectomia superior esquerda em 10/04/90, com histologia ratificando metástase de Ca medular (Figura 2).

Em 03/09/90 pesquisa de corpo inteiro mostrou tecido tireoideano remanescente no pescoço e área captante no terço médio do pulmão esquerdo (Figura 3); tireoglobulina = 32 ng/ml.

Em 13/05/91 pesquisa de corpo inteiro similar à anterior; tireoglobulina = 40 ng/ml; calcitonina basal = 50 pg/ml.

Foi administrado 171mCi de ^{131}I , via oral em 07/06/91, com finalidade terapêutica. O posterior controle cintilográfico uma semana após mostrou tecido residual no pescoço e metástase pulmonar esquerda. A pesquisa de corpo inteiro três meses depois (14/10/91) não mais evidenciou tecido captante, seja no pescoço ou pulmão. A última revisão da paciente em agosto/93 encontrou-a em boas condições gerais, com estudo cintilográfico normal (Figura 4).

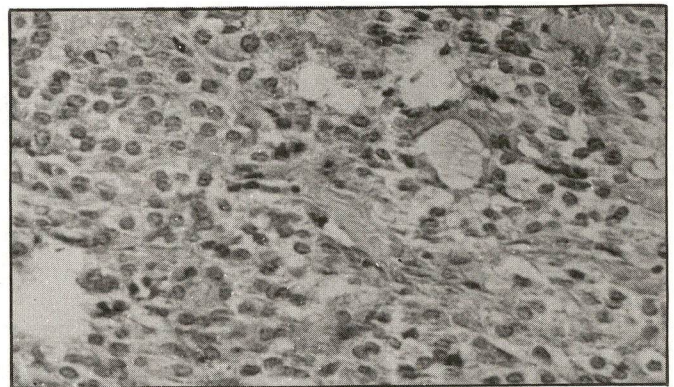


Figura 2. Aspecto histológico do tumor de pulmão revelando um carcinoma medular de tireóide caracterizado por proliferação sólida de células arredondadas, com citoplasma granuloso anfílico e núcleos de tamanho médio centrais, separadas por estroma densamente vascularizado, hialinizado e com depósitos de material amilóide. HE 16 x 10.

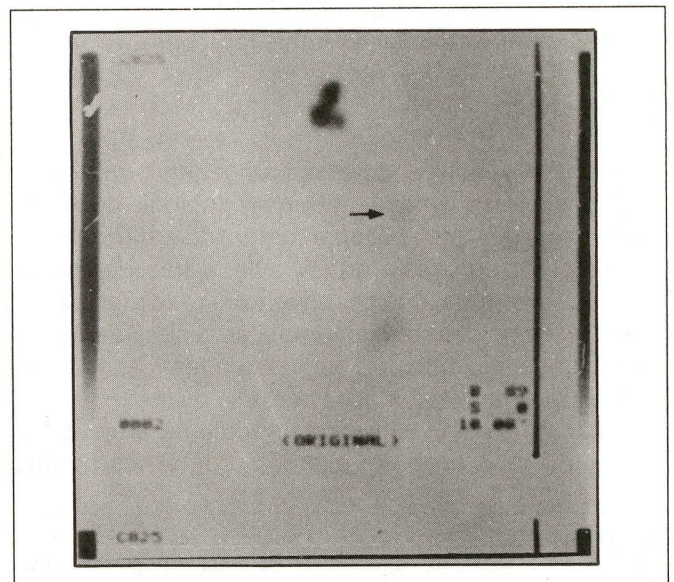


Figura 3. Presença de tecido captante no leito tireoideano e núcleo discreto no terço médio do pulmão esquerdo.

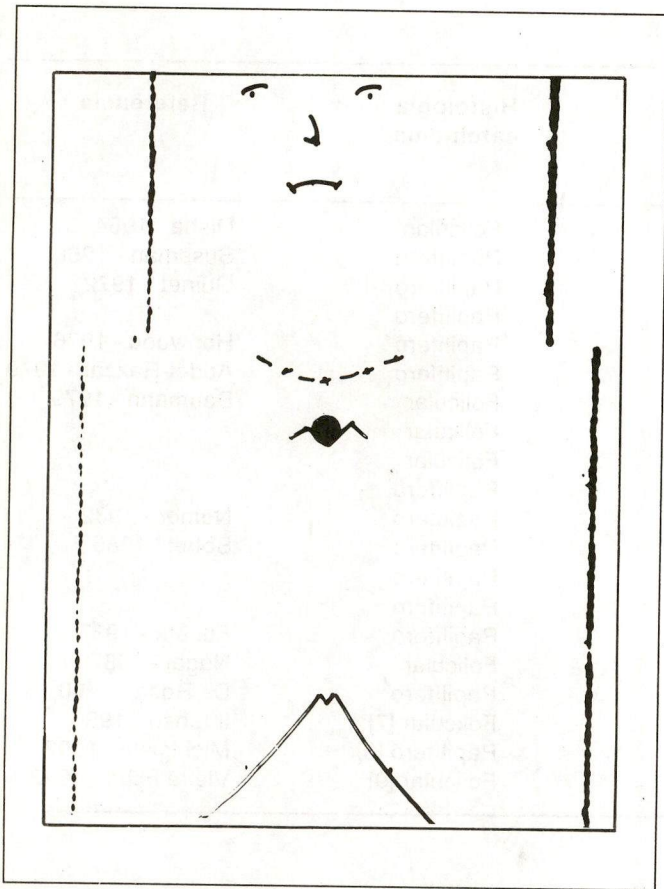


Figura 4. Pesquisa de corpo inteiro em 08/93 (dois anos pós-tratamento com 131-I) sem evidenciar tecido captante ou à distância.

Discussão

O relato deste caso é oportuno porque enseja várias observações. A primeira refere-se à associação de bócio nodular autônomo com carcinoma diferenciado da tireóide, que parece ser mais freqüente do que se supunha: 6% segundo Smith [3], 11,3% segundo Crohn [4] e 17,9% na série de 273 pacientes de Rosler [5]. Ela ocorre com carcinoma folicular e papilífero, sendo mais freqüente o primeiro e foi registrada em séries cirúrgicas.

Na maior parte destes casos o nódulo autônomo estava descompensado, isto é, com francos sinais de hipertireoidismo. Vale ressaltar, por outro lado, que a associação de hipertireoidismo e câncer da tireóide é mais habitual com a doença de Plummer do que com a doença de Graves. Estamos excluindo a circunstância de hipertireoidismo na vigência de metástases de tumores diferenciados, que se comportam com excesso de função pela massa tissular dos mesmos.

Há três circunstâncias cintilográficas em que o nódulo autônomo pode estar associado com carcinoma: a) o próprio nódulo autônomo é o próprio carcinoma; b) a área fria está adjacente ou dentro do nódulo quente;

c) a glândula sedia o nódulo autônomo e um nódulo frio (carcinoma) como entidades distintas. A Figura 5 ilustra estas possibilidades.

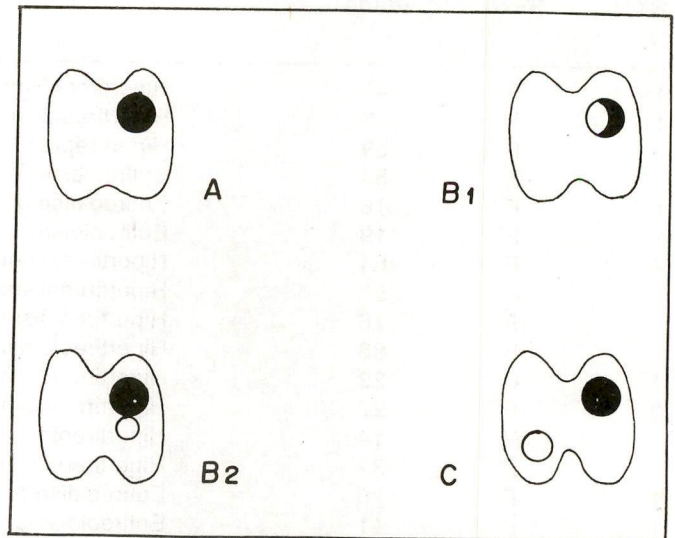


Figura 5. Tipos cintilográficos de associação de carcinoma com nódulo autônomo - A: o carcinoma é o próprio nódulo; B: o carcinoma situa-se na periferia do nódulo (B1) ou está adjacente (B2); C: o carcinoma e o nódulo constituem entidades distintas.

Na primeira possibilidade, isto é, o nódulo autônomo é o próprio carcinoma, há a excelente revisão de literatura efetuada por Rosa et al. [6], que coletou 17 casos. Acrescentamos mais três quando revisamos este assunto, os quais estão discriminados na Tabela 1 seguindo o mesmo critério expositivo daquele autor, correspondendo ao registro dos últimos 30 anos na literatura [7-9]. Ainda é incluída neste grupo a segunda alternativa, a da área fria situada na periferia do nódulo quente (diferente da hemorragia em nódulo quente quando habitualmente se situa na sua porção mais central) ou de nódulo frio adjacente.

Na terceira alternativa temos um bócio multinodular, isto é, nódulos quente e frio distintamente caracterizados, que mostra uma associação da ordem de 7,3% (20 casos em 273) do hipertireoidismo com câncer de tireóide, segundo a série cirúrgica de Rosler [5].

Enquadramos este caso de Ca medular na segunda alternativa referida, nódulo frio adjacente ao nódulo quente, sem incluí-lo no grupo da Tabela 1 por não parecer adequada esta associação. Entendemos evidentemente tratarem-se de entidades distintas, embora seja bastante rara esta relação: desconhecemos outros relatos a despeito da revisão efetuada. Não foram realizados estudos histoquímicos que permitissem sua melhor caracterização; mas não resta dúvida quanto ao diagnóstico definitivo pela concordância dos vários laudos: do tecido glandular original, de metástases ganglionares cervicais e pulmonar.

Tabela 1. Carcinoma da tireóide como nódulo autônomo (quente).

Nº	Paciente		Estado clínico	Histologia carcinoma	Referência
	Sexo	Idade			
1	F	42	Hipertireoidismo	Folicular	Dishe - 1964
1	F	6	Hipertireoidismo	Papilífero	Sussman - 1968
2	F	59	Hipertireoidismo	Papilífero	Guinet - 1972
	F	54	Eutireoidismo	Papilífero	
1	F	16	Eutireoidismo	Papilífero	Hopwood - 1976
1	F	19	Eutireoidismo	Papilífero	Abdel-Razzar - 1979
4	F	64	Hipertireoidismo	Folicular	Baumann - 1979
	F	52	Hipertireoidismo	Folicular	
	F	76	Hipertireoidismo	Folicular	
	F	86	Hipertireoidismo	Papilífero	
1	F	22	Hipertireoidismo	Papilífero	Nemer - 1982
3	F	27	Hipertireoidismo	Papilífero	Sobel - 1985
	M	14	Hipertireoidismo	Papilífero	
	F	32	Hipertireoidismo	Papilífero	
1	F	70	Eutireoidismo	Papilífero	Fukata - 1987
1	F	11	Eutireoidismo	Folicular	Nagai - 1987
1	F	25	Hipertireoidismo	Papilífero	De Rosa - 1990
1	F	69	Eutireoidismo	Folicular [7]	Intenzo - 1990
1	F	39	Eutireoidismo	Papilífero [8]	Michigishi - 1992
1	F	42	Hipertireoidismo	Folicular [9]	Vieira Filho - 1992

A biópsia de nódulos por agulha impõe-se como modalidade pouco agressiva e que proporciona razoável informação sobre sua natureza histológica. Esta tem sido a tendência atual [2], que deve ser estendida aos nódulos quentes de maneira mais sistemática.

Vale ressaltar que a despeito do Ca medular derivar das células C ou parafoliculares da tireóide, por sua vez derivadas das cristas neurais, não havia tecido tireoideano diferenciado nas metástases cervicais ou pulmonares. Este aspecto já foi apontado por Nusynowitz e cols. [10] em pacientes de 53 anos com metástases pulmonares de CMT, cuja histologia não mostrou tecido tireoideano original; no entanto as metástases captavam o ¹³¹I, sendo isto utilizado com finalidade terapêutica na dose de 327 mCi.

Kruseman e cols. [11] já haviam preconizado que o ¹³¹I terapêutico para ablação de tecido tireoideano residual pós-tireoidectomia de CMT diminui a taxa de recidiva tumoral. Helman e cols. [12], por outro lado, demonstraram resposta à radiação ionizante de ¹³¹I pelo declínio dos níveis de tireocalcitonina em pacientes com tecido remanescente pós-cirurgia de CMT. Entretanto admitiam que este efeito ocorreria por concentração do ¹³¹I nas células foliculares do tecido residual e irradiação por proximidade das células parafoliculares que se comportassem como radiosensíveis. Posteriormente foi caracterizada a captação do iodo em metástases puras de CMT [10, 13] com resposta parcial da atividade tumoral em

metástases pulmonares e ósseas respectivamente, à semelhança do presente caso. Admite-se que neste relato os níveis de tireoglobulina estivessem elevados pela existência de tecido normal no leito tireoideano cervical [14] e que a calcitonina não estivesse definitivamente elevada por não ter sido realizado o teste com infusão de cálcio (embora o nível basal fosse de valor limítrofe - 15).

Mais recentemente foi descrito o carcinoma insular da tireóide, que corresponde à linhagem celular de carcinomas pouco diferenciados, com curso clínico menos agressivo que os anaplásicos e com agrupamentos de células tumorais insulares [16]. Parte significativa destes tumores acumula o radioiodo e pode se beneficiar do ¹³¹I terapêutico. Isto levou às observações de Nusynowitz, em editorial [17], que, embora o radioiodo seja indicado basicamente para os tumores diferenciados, papilífero e folicular, pode ter utilidade ainda: a) no carcinoma insular; b) medular; c) anaplásico de pequenas células, quando houver evidência positiva de retenção do iodo. Isto, obviamente, dentro da abordagem terapêutica multimodal, que inclui cirurgia, radioterapia, quimio e radioiodoterapia. A consequência prática destas observações nos leva a considerar que a investigação da retenção do radioiodo deve ser extensiva aos tumores considerados não captantes, como o anaplásico e medular.

Já foi demonstrado que a captação do radioiodo pelo CMT não sofre organificação, visto que é precipitado

para fora das células parafoliculares quando efetuado o teste de perclorato [10, 18]. A meia-vida biológica, que traduz sua retenção efetiva para finalidade terapêutica, parece obedecer a modelo exponencial de dois componentes: a) rápido: $t_{1/2} = 0,62$ dias; lento $t_{1/2} = 7,95$ dias [10]. Embora não tenhamos realizado a curva de retenção, o acompanhamento cintilográfico pós-dose terapêutica mostrou padrão de decaimento biológico similar ao referido acima, quando as imagens foram obtidas até oito dias após. Isto resultou, em termos práticos, em nível de irradiação similar àqueles proporcionados nos tumores diferenciados.

As considerações aqui efetuadas sugerem que: 1) a associação de bócio nodular autônomo e carcinoma da tireóide é mais freqüente do que se supunha; 2) a abordagem do nódulo tireoideano deva ser eminentemente cirúrgica, mesmo quando "quente" à cintilografia; 3) tumores não diferenciados podem se beneficiar da terapia do ^{131}I , como o medular, caso capturem o iodo.

Summary

The authors presents a case of woman 55 years old that showed medullary carcinoma of the thyroid associated with an autonomously functioning nodule. She developed a pulmonary metastase with radioiodine uptake; subsequently was treated successful with 176mCi of ^{131}I . Despite the rarity of this association, they suggests that not nodules must have a surgical approach and the treatment with radioiodine must be considered as an alternative in metastases that uptakes ^{131}I .

Key words: *autonomously functioning nodule; medullary carcinoma of the thyroid; metastase radioiodine uptake; treatment with ^{131}I*

Referências bibliográficas

- DE GROOT L. Thyroid neoplasia. In: De Groot L et al, editors. Endocrinology. New York, Grune and Stratton, Vol. 1, 1979: 509-521.
- NICOLAU W. Tireotoxicose. In: Wajchenberg BL, editor. Tratado de Endocrinologia Clínica. São Paulo, Roca, 1982: 394-396.
- SMITH M, McHENRY C, JAROSA H et al. Carcinoma of the thyroid in patients with autonomous nodules. Ann Surg 1988; 54(7): 448.
- CROON RD, THOMAS CG, REDDICK RL et al. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. Surgery 1987; 102(6): 110-11.
- ROSLER H, WIMPFHEIMER C, RUCHTI C et al. Hyperthyroidism in patients with thyroid cancer. Nukl Med 1984; 23(6): 293.
- DE ROSA G, TESTA A, MAURIZI M et al. Thyroid carcinoma mimicking a toxic adenoma. Eur J Nucl Med 1990; 17: 179.
- INTENZO CM, PARK CH, COHEN SN. Thyroid carcinoma presenting as an autonomous thyroid nodule. Ci Nucl Med 1990; 15: 313.
- MICHIGISHI T, MIZUKAMI Y, SHUKE N et al. An autonomously functioning thyroid carcinoma associated with euthyroid graves disease. J Nucl Med 1992; 3: 2024.
- VIEIRA FILHO JPB, CERVANTES O, TAKAHASHI MH et al. Índia xavante com bócio nodular tóxico associado a carcinoma folicular. Arq Bras Endoc Metabol 1992;
- NUSYNOWITZ ML, POLLARDE, BENEDETTO AR et al. Treatment of medullary carcinoma of the thyroid with I-131. J Nucl Med 1982; 143-146.
- NIEUWENHUIJZEN-KRUSEMAN AC, BUSSEMARER JK, FROLICH M. Radioiodine in the treatment of hereditary medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59(3): 491-494.
- HELMAN DE, KARTCHNER M, VAN ANTWERP JD et al. Radioiodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48(3): 415-455.
- MICHAEL BE, FOROUHAR FA, SPENLER RP. Medullary thyroid carcinoma. Effects of iodine-131 therapy and lithium administration. Ci Nucl Med 1985; 10(4): 274-279.
- RYFF-DE LECHE A, STAUB J, KOHLER-FADEN R et al. Thyroglobulin production by malignant thyroid: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. Cancer 1986; 54(6): 1145-1153.
- OISHI S, SHIMADA T, TAJIRI J et al. Elevated serum calcitonin levels in patients thyroid disorders. Acta Endocrinol 1984; 107(4): 476-481.
- JUSTIN EP, SEABOLD JE, RODINSON RA et al. Insular carcinoma: a distinct thyroid carcinoma with associated iodine-131 localization. J Nucl Med 1991; 32: 1358-1363.
- NUSYNOWITZ ML. Editorial: Differentiating anaplastic thyroid carcinomas. J Nucl Med 1991; 32: 1363-1364.
- PARTHASARATHY KL, SHIMAOKA K, BAKSHI SP et al. Radiotracer uptake in medullary carcinoma of the thyroid. Clin Nucl Med 1980; 5: 45-48.

CURSO DE MASTOLOGIA

Hospital Sírio Libanês (Rua Dona Adma Jafet, 91 - São Paulo)

Data: 16/04/94 (8:00-16:00 hs) - Almoço incluído

Organização: Jorge S. Souen (Fac. Med. USP)

Temas: _____

- Displasias Mamárias
- Tumores Benignos
- Câncer de Mama: Tratamento
- Profilaxia e Detecção do Câncer Mamário

Vídeos: _____

- Mastectomia Radical à Patey
- Quadrantectomia

Informações: Hosp. Sírio Libanês (com D. Alice) - Fone 234-8832



XXXIX JORNADA DE ONCOLOGIA ONCO-APM: CURSO DE ATUALIZAÇÃO EM COLPOSCOPIA (BÁSICO E AVANÇADO)

Será realizado nos dias 16, 17 e 18/05/94, às 20:00 h, no Auditório Nobre da APM, organizado pela Dra. Karaguelian Alperovitch. Informações: Sra. Luci, Tel.: (011) 232-3141 R. 66.

Tratamento paliativo
do câncer de mama



Tamoxifeno

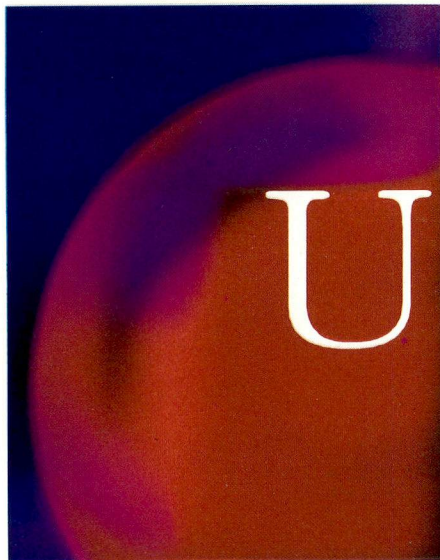
- *Qualidade de quem é líder em oncologia*
- *Flexibilidade posológica*

Apresentações

Tamoxifeno **10mg**

Tamoxifeno **20mg**


Pharmacia
Farmitalia



Uma nova antraciclina no tratamento das leucemias agudas

Após uma década de pesquisas,
está sendo lançado **Zavedos[®]**

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

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


Pharmacia
Farmitalia

ZAVEDOS[®]

CLORIDRATO DE IDARUBICINA

O antileucêmico dos anos 90

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

*Uma abordagem
multidimensional
na quimioterapia
do câncer*



Farmorubicina

CLORIDRATO DE EPIRUBICINA

- ★ *Elevada eficácia em uso isolado ou em combinação com outros quimioterápicos*
- ★ *Menor cardiotoxicidade*
- ★ *Menor toxicidade global*
- ★ *Maior flexibilidade*

Apresentações

Farmorubicina **10mg**

Farmorubicina **50mg**


Pharmacia
Farmitalia

Linfangioma inguino-escrotal: relato de caso e revisão da literatura

FERNANDO GOMES GONÇALVES¹, MARIA DE LOURDES ROCHA DOS SANTOS¹, FERNANDO FOGLIATTO LIMA², RODRIGO FERNANDES SCHMITZ²

Hospital Santa Rita, Serviço de Pele e Partes Moles - Rua Sarmento Leite, 243

Introdução

Linfangiomas cutâneos são tumores congênitos do sistema linfático, que usualmente ocorrem na infância. A maioria dos casos aparece até a idade de cinco anos [1].

Os sítios de predileção são pescoço, axila, mamas, nádegas e coxas [2].

São compostos de espaços lineados por endotélio, contendo linfa, cujo tamanho varia de canais com dimensões capilares a cistos com vários centímetros de diâmetro [3].

Relato do caso

P.R.V., 19 anos, masculino, negro, pedreiro, natural e procedente de Rio Grande.

Paciente consultou-se no Serviço com queixas de tumor recidivado na região escrotal direita. Refere que o tumor surgiu na pele aos 12 anos, com aumento gradual. Aos 16 anos foi submetido a ressecção tumoral, tendo o exame anatomopatológico revelado linfangioma. Após seis meses houve recidiva local.

Por ocasião da consulta constatou-se tumor de consistência multicística na pele da região inguino-escrotal direita, fixo, não ulcerado, indolor à palpação e de limites imprecisos. Não havia envolvimento contralateral aparente (Figura 1).

O paciente não apresentava qualquer outra queixa. Na história mórbida pregressa nada de significativo foi apurado. Os exames pré-operatórios não demonstraram alterações.

A cirurgia constou da ressecção de retalho de pele e tecido celular subcutâneo da região inguino-escrotal direita, medindo 14 x 7,5 x 4 cm e contendo diversos

cistos com dimensões variadas, os maiores alcançando até 2,5 cm, contendo líquido claro e outras áreas de aspecto esponjoso.

O tumor estava aderido ao cordão espermático, que foi preservado (Figuras 2 e 3).

A pele foi fechada com fio Mononylon 3.0 e a região drenada com Portovac nº 6 (Figura 4).

O pós-operatório transcorreu sem anormalidades, tendo o paciente recebido alta no terceiro dia.

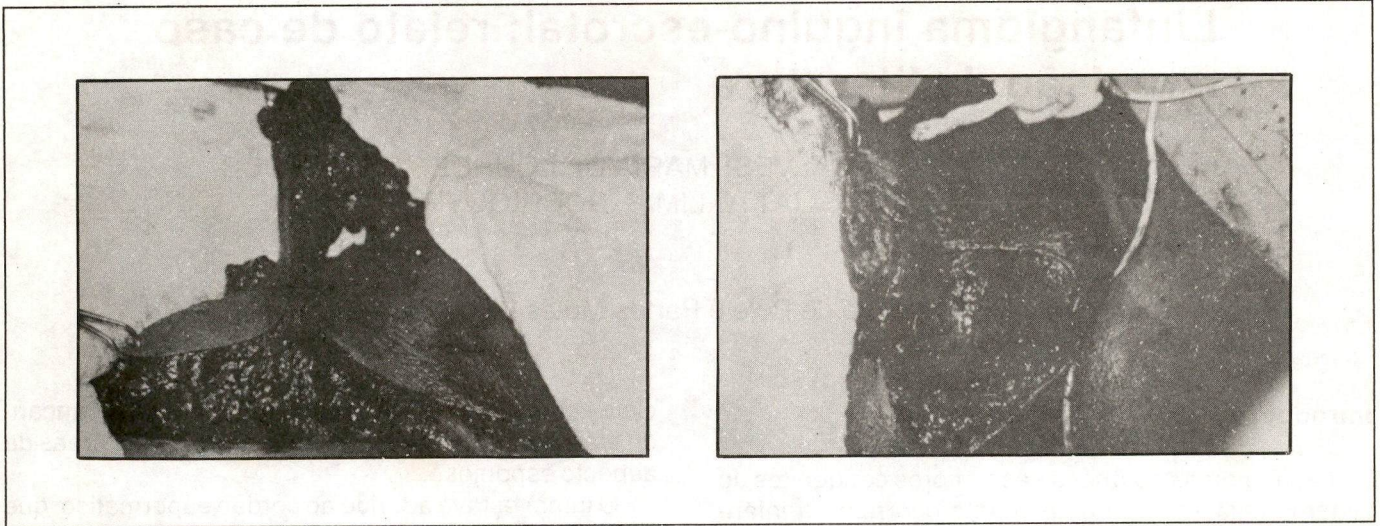
O exame anatomopatológico confirmou "linfangioma em pele e hipoderma".

O paciente vem sendo controlado clinicamente a cada seis meses e até o momento não apresenta evidência de doença.



Figura 1. Tumor de consistência multicística na pele da região inguino-escrotal direita.

¹Cirurgiões do Serviço de Pele e Partes Moles do Hospital Santa Rita (Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre); ²Acadêmicos de Medicina da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA). Endereço do autor para correspondência: Rua Sarmento Leite, 246, Conj. 102 - Centro - Porto Alegre - RS - CEP - 90240-640.



Figuras 2 e 3. Tumor aderido ao cordão espermático.

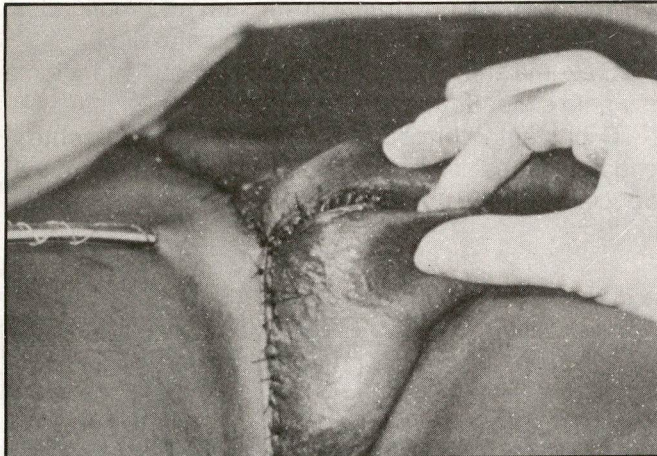


Figura 4. Sutura da incisão cirúrgica e drenagem.

Discussão

Linfangiomas cutâneos são entidades raras. Acredita-se que resultam do desenvolvimento anormal da comunicação entre os grandes canais linfáticos dérmicos e o sistema linfático central.

Linfangiectasia ou linfangioma adquirido será o resultado de uma obstrução secundária ao tratamento radioterápico, cirurgia ou trauma.

Existem evidências que mostram que linfangioma e higroma cístico são graus variados de uma mesma lesão [3].

A maioria dos pacientes apresenta a doença até os cinco anos de idade. Não há predileção por sexo [5]. Linfangioma escrotal é incomum.

Distinguem-se três grupos:

1. *Linfangioma simples ou capilar* - Massa pobremente definida, com um estroma rico em tecido conjuntivo e vasos linfáticos de paredes estreitas.

2. *Linfangioma cavernoso* - Formado por canais linfáticos dilatados com adventícia fibrosa.

3. *Linfangioma cístico* - (higroma cístico) - Formado por massas císticas multiceleares de diferentes tamanhos interconectados e com conteúdo claro ou leitoso [3].

Os três tipos podem coexistir num mesmo tumor [1]. Embora os linfangiomas císticos sejam achados em indivíduos saudáveis, existe uma associação com inúmeras síndromes de má formação, tais como: síndrome de Turner; síndrome de Noonan e síndrome alcoólica fetal [1, 4].

Os linfangiomas cavernosos, usualmente lesões solitárias, podem apresentar-se, clinicamente, como múltiplos nódulos subcutâneos agrupados, mantendo entre si uma distância de poucos centímetros. Estes nódulos são indolores, exceto quando associados a trauma ou infecção [2].

Não há relato de algum caso de transformação para linfangiossarcoma até o presente.

As complicações incluem hemorragia, infecção secundária, bloqueio do fluxo linfático e recorrência após excisão cirúrgica.

O tratamento é cirúrgico, sendo indicado o tipo de procedimento ditado pela localização do tumor, sua extensão e suas características morfológicas [4].

O linfangioma cavernoso tende a recorrer, devido à tendência para ter limites pobremente definidos e às anormalidades do sistema linfático subjacente.

Vários investigadores têm relatado uma recidiva de 25 a 50%. Recidivas aparecem geralmente em três meses após excisão [2].

Conclusão

O linfangioma, apesar de raro, deve ser reconhecido precocemente, o que possibilita a instituição de uma

terapêutica cirúrgica adequada, com mínimo dano estético.

A abordagem deve ser radical e o seguimento atento, devido à alta taxa de recidiva.

Summary

The authors report a case of inguino-scrotal lymphangioma performed at Santa Rita Hospital. They describe the clinical and anatomic pathologic features, also complications and treatment.

Key words: lymphangioma; cystic hygroma

Referências bibliográficas

1. ABARA EO, CHURCHILL BM, EDWARDS V, PHILLIPS MJ. Torsion of cavernous lymphangioma: an usual cause of acute scrotum. *J Urol* 1989; 142: 1296-1297.
2. SHETS, NUSSBAUM AR, HUTCHINS GR, SANDERS RC. Cystic hygromas in children: sonographic pathologic correlation. *AJR* 1987; 162: 821-824.
3. ALEXANDER HB Jr., SUMMER DS. A unified concept of lymphangioma and cystic hygroma. *Surg Gynecol Obstet*, 1965.
4. CHERVENAK FA, ISAACSON G, BLACKEMORE KJ, BREG WR, HOBBIN JC, BERKOWITZ RL, TORTORA M, MAYRENSK MAHONEY MJ. Fetal cystic hygroma. *N Engl J Med* 1983; 822-825.
5. SINGS, BABOOL, PATHAK IC. Cystic lymphangioma in children. Report of 32 cases. *Surgery*, Vol. 69(6): 947-51.

ELEIÇÃO PARA O DEPARTAMENTO DE CANCEROLOGIA DA ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

Foi eleita por unanimidade no dia 16/11/93 P.P. a nova Diretoria para o Biênio 93/95 sendo assim constituída:

- Presidente:** Dra. Suely Karaguelian Alperovitch
(Assoc. Maternidade SP)
- Vice-Presidente:** Prof. Dr. David Alperovitch (Fac.
C. Médicas S. Paulo)
- Secretário:** Dr. Moses Zitron (Hospital São Luiz
e Ex-Hosp. A.C. Camargo)
- Tesoureiro:** Dra. Maria Del Carmen Garcia Moli
na Wolgien (IBCC)
- Diretor Científico:** Dr. Antonio Siaulyz (Hospital Albert
Einstein e INPS)
- Diretor de Eventos:** Dr. David Chvindelman (Hospital
Sta. Catarina e Pós-Graduando
da Escola Paulista de Medicina)

XL JORNADA DE ONCOLOGIA ONCO-APM: CURSO DE CIRURGIA PLÁSTICA EM ONCOLOGIA (OUTUBRO/94)

Será realizado no Hospital Albert Einstein, pelo Departamento de Cancerologia da Associação Paulista de Medicina. Informações: Sra. Luci, Tel.: (011) 232-3141 R. 66.

Tratamento do câncer primário da vesícula biliar: estudo de 40 casos

PAULO CÉSAR ALVES CARNEIRO¹

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Resumo

O tratamento cirúrgico do câncer primário da vesícula biliar geralmente é eficaz, e consiste de colecistectomia simples, colecistectomia com ressecção em cunha do leito hepático e procedimentos cirúrgicos radicais. Isoladamente é o método terapêutico que alcança os melhores resultados. Foram estudados 40 pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, diagnosticados e tratados no Departamento de Cirurgia (Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de março de 1978 a dezembro de 1989. Os procedimentos cirúrgicos utilizados foram múltiplos e variados, em função do estágio evolutivo da doença, os quais foram efetuados em 36 casos (90%), sendo que em dois associou-se o tratamento quimioterápico. Das cirurgias paliativas, a colecistectomia e/ou biópsia e/ou drenagem da via biliar externa ou interna e/ou derivação do trato gastrointestinal foi procedida em 18 casos (47,4%). A laparotomia exploradora com biópsia foi feita em nove casos (23,7%) e associada a procedimentos de drenagem biliar e/ou derivação do trânsito gastrointestinal em quatro casos (10,4%). A quimioterapia antineoplásica instituída não contribuiu para o aumento da sobrevida dos pacientes. As complicações pós-operatórias imediatas ocorreram em 16 casos (44,4%) e as tardias em 12 casos (33,3%). A mortalidade pós-operatória ocorreu em 12 casos (33,3%). Os AA compararam os seus resultados com os relatados na literatura médica.

Unitermos: câncer da vesícula biliar; tratamento cirúrgico; quimioterapia; complicações pós-operatórias; mortalidade pós-operatória.

Introdução

O tratamento cirúrgico do câncer da vesícula biliar relatado em várias casuísticas consiste de colecistectomia simples [1, 2, 3], colecistectomia com ressecção em cunha do leito hepático¹ [4, 5, 6], ou de procedimentos cirúrgicos radicais [7, 8, 9, 10, 11, 12].

O tipo de tratamento que alcança os melhores resultados, até a presente data, é o cirúrgico [10, 13, 14].

O tratamento e o prognóstico dependem, fundamentalmente, do estadiamento correto dessa neoplasia maligna.

A experiência de um único cirurgião geral ou oncológico com o tratamento cirúrgico do câncer primário da vesícula biliar é geralmente muito pequena [15, 16] pois, na revisão bibliográfica por nós efetuada,

a maioria consistia de trabalhos institucionais e, portanto, de pacientes operados por distintos cirurgiões e muitas vezes interdisciplinares.

O objetivo do presente trabalho é analisar a experiência no tratamento cirúrgico do câncer primário da vesícula biliar do Departamento de Cirurgia (Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) da Faculdade de Medicina da UFRJ, no período de 15 de março de 1978 a 31 de dezembro de 1989.

Casuística e Método

Foram analisados os prontuários de 40 pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, sendo 39 do sexo feminino (97,5%) e um do masculino.

¹Prof. Adjunto-UFRJ. Livre-docente pela Universidade do Rio de Janeiro (Uni-Rio) e pela Universidade Gama Filho (UGF). Doutor e Mestre em Medicina (Cir. Geral) da UFRJ. Especialista (CBC, PUC, CFM). Ex-residente do INCa, TCBC. Endereço do autor para correspondência: Rua Visconde de Inhaúma, 134, grupos 1114/1115 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20091-000

Foi realizada uma revisão criteriosa de todas as lâminas de histopatologia por inclusão em parafina.

O estadiamento foi fundamentado na Classificação de Nevin e cols. [17], sendo no estágio II (dois casos - 5%), estágio III (seis casos - 15%) e no estágio V (32 casos - 80%).

As complicações pós-operatórias imediatas e a mortalidade pós-operatória foram consideradas até o 30º dia de pós-operatório.

Resultados

Quatro pacientes (10%) foram submetidos a suporte clínico (analgesia e/ou hidratação e/ou correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e ácidos-básicos e/ou antieméticos e/ou antibioticoterapia e outras prescrições e medidas de apoio), pois apresentavam doença em estágio avançado e péssimo estado geral (Tabela 1). Uma das pacientes supracitadas recebeu dois ciclos de quimioterapia antineoplásica com 5-FU. Posteriormente foi suspenso o tratamento quimioterápico por agravamento das condições clínicas, associada aos efeitos colaterais da droga (linfopenia). A sua sobrevivência foi de 61 dias.

O tratamento foi efetuado em 36 casos (90%), sendo que em dois (5%) associou-se o tratamento quimioterápico.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com o tipo de tratamento. HUCFF-UFRJ (Mar/78-Dez/89).

Tipo de tratamento	Número de pacientes	Porcentagem
Suporte clínico	3	7,5
Suporte clínico + quimioterapia	1	2,5
Cirurgia	34	85,0
Cirurgia + quimioterapia	2	5,0
Total	40	100,0

Foram utilizados em 38 doentes (95%) procedimentos cirúrgicos primários, nos quais em dois o exame laparoscópico com biópsia diagnosticou adenocarcinoma da vesícula biliar, contra-indicando o tratamento cirúrgico, tendo em vista o estágio avançado em que a afecção se encontrava (estágio V), assinalada na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição de 38 pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo procedimentos cirúrgicos. HUCFF-UFRJ (Mar/78-Dez/89).

Procedimentos cirúrgicos	Número de pacientes	Porcentagem
Colecistectomia simples:	3	7,9
+ Ooforectomia	1	2,6
+ Biópsia hepática	1	2,6
+ Biópsia hepática + drenagem transcística	1	2,6
+ Papiloesfincteroplastia	1	2,6
+ Exploração das vias biliares	1	2,6
+ Exploração das vias biliares + pan-histrectomia + omentectomia + exérese de nódulo de mama	1	2,6
+ Coledocojejunostomia + gastrojejunostomia + jejunojejunostomia	1	2,6
+ Drenagem do hepático esquerdo + jejunostomia a Brown + esplenectomia	1	2,6
+ Coledocotomia + drenagem do hepático direito	1	2,6
+ Coledocotomia + exploração das vias biliares + drenagem do trato biliar (Kehr)	6	15,8
+ Ressecção em cunha do leito hepático da vesícula biliar + linfadectomia regional	1	2,6
Colecistectomia + biópsia da vesícula + biópsia hepática	1	2,6
Laparotomia exploradora:	9	23,7
+ Biópsia	1	2,6
+ Biópsia + gastrojejunostomia	1	2,6
+ Biópsia + coledocoduodenostomia	1	2,6
+ Biópsia + drenagem do hepático esquerdo	1	2,6
+ Biópsia + drenagem do hepático comum	1	2,6
+ Colecistectomia parcial	2	5,3
+ Colecistectomia parcial + drenagem do hepático esquerdo	1	2,6
Laparoscopia + biópsia	2	5,3
Total 38	100,0	

O tratamento cirúrgico radical foi procedido em uma paciente (2,5%) de 55 anos de idade, branca, natural de Vitória - ES, portadora de colelitíase, submetida à colecistectomia. Macroscopicamente e pela palpação existia tumoração na vesícula biliar, sendo então solicitado exame histopatológico por congelação, que constatou adenocarcinoma comprometendo todas as camadas da parede vesicular. Conseqüentemente, realizou-se ressecção em cunha do leito hepático da vesícula biliar, associada à linfadenectomia regional. O estudo histopatológico por inclusão em parafina revelou invasão do fígado. A paciente sobreviveu quatro meses e 15 dias.

Das cirurgias paliativas, a colecistectomia e/ou biópsia e/ou drenagem da via biliar externa ou interna e/ou derivação do trato gastrointestinal foi executada em 18 casos (47,4%).

A laparotomia exploradora com biópsia foi feita em nove casos (23,7%) e associada a procedimentos de drenagem biliar e/ou derivação do trânsito gastrointestinal em quatro casos (10,4%) (Tabela 2).

Dos 36 casos (90%) submetidos a tratamento cirúrgico, em 19 (47,5%) foi realizada drenagem do leito hepático da vesícula biliar com dreno Penrose ou tubular.

A quimioterapia antineoplásica foi utilizada em três pacientes (7,5%), a qual não contribuiu para o aumento da sobrevida dos mesmos, pois a quimioterapia não foi executada integralmente. Em dois foi administrado o 5-fluorouracil como droga isolada e outro um esquema associado com adriamicina e ciclofosfamida.

A quimioterapia antibásica instituída não contribuiu para o aumento da sobrevida dos pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar.

Nenhum paciente recebeu radioterapia como tratamento exclusivo ou complementar.

As complicações pós-operatórias imediatas ocorreram em 16 casos (44,4%) (Tabela 3) e as tardias, em 12 casos (Tabela 4).

A mortalidade pós-operatória ocorreu em 12 casos (33,3%).

Tabela 3. Distribuição de 36 pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com as complicações pós-operatórias imediatas (até 30 dias). HUCFF-UFRJ (Mar/78 - Dez/89)

Complicações pós-operatórias imediatas	Número de pacientes	Porcentagem
Infecção da ferida cirúrgica	4	25,0
Infecção urinária	4	25,0
Atelectasia pulmonar	2	12,5
Hemorragia digestiva alta	2	12,5
Colangite	1	6,2
Derrame pleural direito	1	6,2
Derrame pleural esquerdo	1	6,2
Úlcera de decúbito	1	6,2
Total	16 (44,4%)	100,0

Tabela 4. Distribuição de 36 pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com as complicações pós-operatórias tardias. HUCFF-UFRJ (Mar/78 - Dez/89).

Complicações pós-operatórias tardias	Número de pacientes	Porcentagem
Hemorragia digestiva alta	3	25,0
Suboclusão intestinal	3	25,0
Derrame pleural	1	8,3
Úlceradecúbito (região sacra)	1	8,3
Fístula biliar externa	1	8,3
Pneumonia	1	8,3
Pneumotórax + enfisema subcutâneo	1	8,3
Trombose venosa profunda	1	8,3
Total	12 (33,3%)	100,0

Discussão

A cirurgia é o tipo de tratamento que isoladamente alcança os melhores resultados no câncer da vesícula biliar.

Atualmente, a quimioterapia coadjuvante e a radioterapia pós-operatória são utilizadas; todavia, os resultados são pobres, apesar de ter a literatura ter mostrado casos de remissão parcial [14, 18, 19, 20, 21, 22, 23], e, com maior sobrevida, quando comparadas com os não tratados [24, 25, 26, 27, 28].

Ram [2], Shani e cols. [29], Cunha e cols. [30], Gupta e cols. [31], Nakamura e cols. [32], Piehler e Crichlow [33] relataram respectivamente 12,8%, 25,1%, 11,1%, 6,4%, 12,5% e 10,3% de pacientes não submetidos a tratamento cirúrgico por ter doença avançada no ato de admissão e péssimas condições clínicas.

Em nossa série (Tabela 1) predominou o tratamento cirúrgico exclusivo (34 casos - 85%). A cirurgia associada à quimioterapia foi utilizada em dois casos (5%), sendo que esta última não contribuiu para o aumento da sobrevida. O nosso índice de contra-indicação cirúrgica foi de 10%.

A incisão mediana foi a mais utilizada (25 casos - 65,8%), pois é de fácil execução e possibilita um bom campo operatório. Pode ser facilmente prolongada, superior e inferiormente.

O tipo de incisão obviamente depende da preferência dos cirurgiões gerais e/ou oncológicos e da rotina dos serviços aos quais pertence.

O tratamento cirúrgico pode ser profilático, diagnóstico ou curativo. O profilático, mediante a exérese rotineira da vesícula biliar litíase sintomática ou não, onde se pode conseguir esse tratamento na fase precoce da doença, como já comentou-se anteriormente. O diagnóstico, quando a lesão é irressecável, onde se pode avaliá-la sob visão direta, pela palpação e/ou tomadas de biópsias durante a laparotomia exploradora. O curativo, quando o exame histopatológico evidencia carcinoma *in situ*, sendo de ocorrência muito rara.

O tipo de operação depende de vários fatores [34], tais como:

- idade;
- estado geral do paciente;
- tipo, grau e disseminação do tumor;
- experiência do cirurgião com a execução de procedimentos radicais.

O tratamento cirúrgico do câncer primário da vesícula biliar, segundo a literatura, consiste de colecistectomia simples [1, 2, 3], colecistectomia com ressecção do fígado [1, 4, 5, 6] e/ou linfadenectomia regional [9, 17, 36, 37, 38] ou de procedimentos radicais [7, 8, 10, 39, 40].

O grau de ressecabilidade obtido com a laparotomia é reduzido. Assim, Cunha e cols. [30] ressecaram 16

casos (29,6%); Etala apud [41] de 56 pacientes só foram ressecados 19 (33,9%); nos 28 casos de Muller apud [41] só foram operados sete (25%). No Rio de Janeiro, Rodrigues e cols. [36] referem que de 51 só foi possível a ressecção em 17 casos (33,3%) e Zapparico [41], em um total de 15 casos, só conseguiu fazer ressecção em nove casos (60%). Na presente casuística a ressecção foi possível em 18 casos (47,4%), tendo em vista que a maioria representava tumores avançados, o que levou ao emprego de múltiplos procedimentos cirúrgicos, conforme observado na Tabela 2.

É indispensável para uma cirurgia correta e adequada o amplo conhecimento dos meios de disseminação do câncer da vesícula biliar, pois um número muito pequeno de procedimentos cirúrgicos efetuados é baseado na história natural ou biológica da afecção.

Roberts e Daugherty [26] enfatizaram que o controle cirúrgico dessa afecção depende fundamentalmente do estagiamento de Nevin e cols. [17] no momento do diagnóstico.

Em 1981, Adson e Farnell [42] comentaram que somente 10% dos casos da "Mayo Clinic", nos Estados Unidos da América, tinham tumorações não invasivas, restritas à vesícula biliar, enquanto neste trabalho, na UFRJ, tal percentual atingiu 20% (5% - estágio II e 15% no estágio III).

A doença no estágio I (intramucosa) pode ser tratada com a colecistectomia simples. Em geral este tipo de neoplasia constitui achado incomum.

Em nosso meio, Rodrigues e cols. [36] relataram uma paciente com tumor limitado à mucosa e submetida à colecistectomia simples, com sobrevida de 11 anos. Em outros estágios, a colecistectomia simples tem fornecido péssimos resultados [9].

Nos estágios II os pacientes não evoluem bem com uma colecistectomia simples. Advoga-se a colecistectomia com ressecção em cunha do fígado ao nível do leito vesicular associada à linfadenectomia regional descrita por Wolma e Lynch [38] e popularizada por Fahim e cols. [9].

Rodrigues e cols. [36] advogam a cirurgia dita de "Fahim", nos casos de prognósticos mais favoráveis, tais como:

- a - quando o diagnóstico é realizado durante a operação por biópsia de congelação e os pacientes não tenham comprometimento importante do estado geral;
- b - nos casos de pacientes colecistectomizados por litíase e o resultado histopatológico evidencia adenocarcinoma, que não ultrapassou ainda a camada muscular, devendo, se possível, executar a reoperação para *hepatectomia* em cunha e linfadenectomia regional.

Afirmam ainda esses cirurgiões que, quando o diagnóstico dessa neoplasia é feito só pela histopatologia, e a tumoração é limitada à mucosa, não se deve indicar a reintervenção cirúrgica. Descrevem dois casos com sobrevida de quatro a seis anos.

O tratamento cirúrgico radical foi procedido em uma paciente (2,5%) de 55 anos de idade, branca, natural de Vitória - ES, portadora de colelitíase, submetida à colecistectomia. Macroscopicamente e pela palpação existia tumoração na vesícula biliar, sendo então solicitado exame histopatológico por congelação, que constatou adenocarcinoma comprometendo todas as camadas da parede vesicular. Conseqüentemente, realizou-se ressecção em cunha do leito hepático da vesícula biliar, associada à linfadenectomia regional. O estudo histopatológico por inclusão em parafina revelou invasão do fígado. A paciente sobreviveu quatro meses e 15 dias.

Das cirurgias paliativas, a colecistectomia e/ou biópsia e/ou drenagem da via biliar externa ou interna e/ou derivação do trato gastrointestinal foi executada em 18 casos (47,4%).

A laparotomia exploradora com biópsia foi feita em nove casos (23,7%) e associada a procedimentos de drenagem biliar e/ou derivação do trânsito gastrointestinal em quatro casos (10,4%) (Tabela 2).

Dos 36 casos (90%) submetidos a tratamento cirúrgico, em 19 (47,5%) foi realizada drenagem do leito hepático da vesícula biliar com dreno Penrose ou tubular.

A quimioterapia antineoplásica foi utilizada em três pacientes (7,5%), a qual não contribuiu para o aumento da sobrevida dos mesmos, pois a quimioterapia não foi executada integralmente. Em dois foi administrado o 5-fluorouracil como droga isolada e outro um esquema associado com adriamicina e ciclofosfamida.

A quimioterapia antibásica instituída não contribuiu para o aumento da sobrevida dos pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar.

Nenhum paciente recebeu radioterapia como tratamento exclusivo ou complementar.

As complicações pós-operatórias imediatas ocorreram em 16 casos (44,4%) (Tabela 3) e as tardias, em 12 casos (Tabela 4).

A mortalidade pós-operatória ocorreu em 12 casos (33,3%).

Tabela 3. Distribuição de 36 pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com as complicações pós-operatórias imediatas (até 30 dias). HUCFF-UFRJ (Mar/78 - Dez/89)

Complicações pós-operatórias imediatas	Número de pacientes	Porcentagem
Infecção da ferida cirúrgica	4	25,0
Infecção urinária	4	25,0
Atelectasia pulmonar	2	12,5
Hemorragia digestiva alta	2	12,5
Colangite	1	6,2
Derrame pleural direito	1	6,2
Derrame pleural esquerdo	1	6,2
Úlcera de decúbito	1	6,2
Total	16 (44,4%)	100,0

Tabela 4. Distribuição de 36 pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com as complicações pós-operatórias tardias. HUCFF-UFRJ (Mar/78 - Dez/89).

Complicações pós-operatórias tardias	Número de pacientes	Porcentagem
Hemorragia digestiva alta	3	25,0
Suboclusão intestinal	3	25,0
Derrame pleural	1	8,3
Úlceradecúbito (região sacra)	1	8,3
Fístula biliar externa	1	8,3
Pneumonia	1	8,3
Pneumotórax + enfisema subcutâneo	1	8,3
Trombose venosa profunda	1	8,3
Total	12 (33,3%)	100,0

Discussão

A cirurgia é o tipo de tratamento que isoladamente alcança os melhores resultados no câncer da vesícula biliar.

Atualmente, a quimioterapia coadjuvante e a radioterapia pós-operatória são utilizadas; todavia, os resultados são pobres, apesar de ter a literatura ter mostrado casos de remissão parcial [14, 18, 19, 20, 21, 22, 23], e, com maior sobrevida, quando comparadas com os não tratados [24, 25, 26, 27, 28].

Ram [2], Shani e cols. [29], Cunha e cols. [30], Gupta e cols. [31], Nakamura e cols. [32], Piehler e Crichlow [33] relataram respectivamente 12,8%, 25,1%, 11,1%, 6,4%, 12,5% e 10,3% de pacientes não submetidos a tratamento cirúrgico por ter doença avançada no ato de admissão e péssimas condições clínicas.

Em nossa série (Tabela 1) predominou o tratamento cirúrgico exclusivo (34 casos - 85%). A cirurgia associada à quimioterapia foi utilizada em dois casos (5%), sendo que esta última não contribuiu para o aumento da sobrevida. O nosso índice de contra-indicação cirúrgica foi de 10%.

A incisão mediana foi a mais utilizada (25 casos - 65,8%), pois é de fácil execução e possibilita um bom campo operatório. Pode ser facilmente prolongada, superior e inferiormente.

O tipo de incisão obviamente depende da preferência dos cirurgiões gerais e/ou oncológicos e da rotina dos serviços aos quais pertence.

O tratamento cirúrgico pode ser profilático, diagnóstico ou curativo. O profilático, mediante a exérese rotineira da vesícula biliar litíásica sintomática ou não, onde se pode conseguir esse tratamento na fase precoce da doença, como já comentou-se anteriormente. O diagnóstico, quando a lesão é irrisecável, onde se pode avaliá-la sob visão direta, pela palpação e/ou tomadas de biópsias durante a laparotomia exploradora. O curativo, quando o exame histopatológico evidencia carcinoma *in situ*, sendo de ocorrência muito rara.

O tipo de operação depende de vários fatores [34], tais como:

- idade;
- estado geral do paciente;
- tipo, grau e disseminação do tumor;
- experiência do cirurgião com a execução de procedimentos radicais.

O tratamento cirúrgico do câncer primário da vesícula biliar, segundo a literatura, consiste de colecistectomia simples [1, 2, 3], colecistectomia com ressecção do fígado [1, 4, 5, 6] e/ou linfadenectomia regional [9, 17, 36, 37, 38] ou de procedimentos radicais [7, 8, 10, 39, 40].

O grau de ressecabilidade obtido com a laparotomia é reduzido. Assim, Cunha e cols. [30] ressecaram 16

casos (29,6%); Etala apud [41] de 56 pacientes só foram ressecados 19 (33,9%); nos 28 casos de Muller apud [41] só foram operados sete (25%). No Rio de Janeiro, Rodrigues e cols. [36] referem que de 51 só foi possível a ressecção em 17 casos (33,3%) e Zapparico [41], em um total de 15 casos, só conseguiu fazer ressecção em nove casos (60%). Na presente casuística a ressecção foi possível em 18 casos (47,4%), tendo em vista que a maioria representava tumores avançados, o que levou ao emprego de múltiplos procedimentos cirúrgicos, conforme observado na Tabela 2.

É indispensável para uma cirurgia correta e adequada o amplo conhecimento dos meios de disseminação do câncer da vesícula biliar, pois um número muito pequeno de procedimentos cirúrgicos efetuados é baseada na história natural ou biológica da afecção.

Roberts e Daugherty [26] enfatizaram que o controle cirúrgico dessa afecção depende fundamentalmente do estagiamento de Nevin e cols. [17] no momento do diagnóstico.

Em 1981, Adson e Farnell [42] comentaram que somente 10% dos casos da "Mayo Clinic", nos Estados Unidos da América, tinham tumorações não invasivas, restritas à vesícula biliar, enquanto neste trabalho, na UFRJ, tal percentual atingiu 20% (5% - estágio II e 15% no estágio III).

A doença no estágio I (intramucosa) pode ser tratada com a colecistectomia simples. Em geral este tipo de neoplasia constitui achado incomum.

Em nosso meio, Rodrigues e cols. [36] relataram uma paciente com tumor limitado à mucosa e submetida à colecistectomia simples, com sobrevida de 11 anos. Em outros estágios, a colecistectomia simples tem fornecido péssimos resultados [9].

Nos estágios II os pacientes não evoluem bem com uma colecistectomia simples. Advoga-se a colecistectomia com ressecção em cunha do fígado ao nível do leito vesicular associada à linfadenectomia regional descrita por Wolma e Lynch [38] e popularizada por Fahim e cols. [9].

Rodrigues e cols. [36] advogam a cirurgia dita de "Fahim", nos casos de prognósticos mais favoráveis, tais como:

a - quando o diagnóstico é realizado durante a operação por biópsia de congelação e os pacientes não tenham comprometimento importante do estado geral;

b - nos casos de pacientes colecistectomizados por litíase e o resultado histopatológico evidencia adenocarcinoma, que não ultrapassou ainda a camada muscular, devendo, se possível, executar a reoperação para *hepatectomia* em cunha e linfadenectomia regional.

Afirmam ainda esses cirurgiões que, quando o diagnóstico dessa neoplasia é feito só pela histopatologia, e a tumoração é limitada à mucosa, não se deve indicar a reintervenção cirúrgica. Descrevem dois casos com sobrevida de quatro a seis anos.

A literatura não assinala uma elevação das taxas de sobrevida de cinco anos com a "cirurgia de Fahim", todavia ela continua sendo muito pouco utilizada na terapêutica do câncer vesicular.

Em nossa série, ela foi empregada em apenas um caso (2,6%), em paciente com idade avançada, invadindo todas as camadas histopatológicas e fígado (estágio V), e, conseqüentemente, a sobrevida foi muito baixa, ou seja, quatro meses e 15 dias.

A doença em fase avançada - estágio III (invasão da serosa), IV (acometimento do linfonodo cístico), V (invasão de órgãos vizinhos) - apresenta poucos sobreviventes com mais de um ano, por isso são realizados procedimentos paliativos, às vezes colecistectomia e/ou derivação do trato biliar e/ou gastrintestinal e, na maioria, apenas laparotomia e biópsia.

A descompressão paliativa do trato biliar pode ser feita por drenagem trans-hepática percutânea, especialmente nos tumores com obstrução dos ductos biliares altos em pacientes idosos ou quando apresentam um alto risco cirúrgico. Métodos com tubo em "T" (Kehr) ou tubo em "U" trans-hepático ou por anastomose bileodigestiva [43, 44] também podem ser usados.

Heap e cols. [45], em 1973, contra-indicaram anastomose intra-hepática em câncer vesicular com

disseminação biliar e sugerem intubações trans-tumorais. Esses procedimentos operatórios não alteram o prognóstico, entretanto permitem uma diminuição nos níveis de bilirrubinas, bem como o prurido, melhorando o padrão de vida.

Os índices de colecistectomia apenas variaram de 5% (Klamer & Max) [46] em Milwaukee-Wisconsin (EUA) a 82,1% (Palácio & Bedoya) [47] em Medellin (Colômbia). No presente trabalho, tal índice foi de 7,9% (Tabela 5).

A freqüência da laparotomia e biópsia apenas oscilou de 7,7% (Nigro e cols.) [48] em São Paulo - SP (Brasil) a 82,4% (Gupta e cols.) [31] em Varanasi (Índia) (Tabela 6).

A colecistectomia é outro procedimento alternativo utilizado nas lesões irrissecáveis da vesícula biliar, cujos índices variam de 1,8% (Solan e Jackson [49]) a 30% (Klamer e Max) [46]).

Entretanto, há autores que advogam para os estágios avançados de câncer da vesícula biliar em pacientes de baixo risco, a lobectomia hepática direita ampliada combinada com linfadenectomia regional. Muitas vezes essa cirurgia é insuficiente, tendo em vista a divisão entre os lobos direito e esquerdo do fígado ser adjacente à borda medial da fossa vesicular. O segmento medial do lobo esquerdo e todo o lobo direito são ressecados na lobectomia hepática direita ampliada.

Tabela 5. Estudo comparativo da freqüência de colecistectomia simples em pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo diversos autores.

Autores	Ano	Casos Nº	Colecistectomia simples	
			Nº	%
Carvalho [58]	1976	23	6	26,1
Treadwell & Hardin [28]	1976	43	25	58,1
Blalock Jr. [15]	1978	15 (14)*	5	35,7
Carvalho e cols. [59]	1978	19 (18)*	7	38,9
Cunha e cols. [30]	1978	54 (48)*	5	10,4
Nigro e cols. [48]	1978	13	3	23,1
Arnaud e cols. [60]	1979	25	3	12,0
Vilata e cols. [61]	1979	59	6	10,2
Gupta e cols. [31]	1980	328 (307)*	32	10,4
Palacio & Bedoya [47]	1980	67 (28)*	23	82,1
Rodrigues e cols. [36]	1980	55 (51)*	7	13,7
Shieh e col. [57]	1981	48	11	29,7
Hamrick Jr. e cols. [62]	1982	69 (45)*	8	17,8
Solowiejczyk & Koren [63]	1982	70	20	28,6
Wanebo e cols. [64]	1982	100	23	23,0
Diez e cols. [65]	1983	45	11	24,4
Klamer e Max [46]	1983	20	1	5,0
Monteiro [66]	1985	100	27	27,0
Ziliotto Júnior e col. [67]	1985	22	11	50,0
Nascimento e cols. [68]	1986	13	2	15,4
Roberts e Daugherty [26]	1986	49	11	22,4
Ouchi e cols. [69]	1987	40	6	15,0
Presente estudo	1993	40 (38)**	3	7,9

*operados

**procedimentos cirúrgicos.

Tabela 6. Estudo comparativo da freqüência de laparotomia e biópsia em pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo diversos autores.

Autores	Ano	Casos Nº	Laparotomia + biópsia	
			Nº	%
Carvalho [58]	1976	23	4	17,4
Treadwell & Hardin [28]	1976	43	13	30,2
Blalock Jr. [15]	1978	15 (14)*	3	21,4
Carvalho e cols. [59]	1978	19 (18)*	10	55,6
Cunha e cols. [30]	1978	54 (48)**	23	47,9
Nigro e cols. [40]	1978	13	1	7,7
Arnaud e cols. [60]	1979	25	5	20,0
Vilata e cols. [61]	1979	59	41	69,5
Gupta e cols. [31]	1980	328 (307)*	253	82,4
Rodrigues e col. [36]	1980	55 (51)*	24	47,1
Shieh e cols. [57]	1981	48 (37)*	9	24,3
Hamrick Jr. e cols. [62]	1982	69 (45)*	15	33,3
Nascimento e cols. [70]	1982	19	4	21,1
Solowiejczyk e Koren [63]	1982	70	34	48,6
Diez e cols. [65]	1983	45	23	51,1
Klamer e Max [46]	1983	20	6	30,0
Almeida e cols. [71]	1985	112 (87)*	14	16,1
Otero e cols. [65]	1985	35 (9)*	1	11,1
Nascimento e cols. [68]	1986	13	6	46,2
Roberts e Daugherty [26]	1986	49	20	40,8
Lacatena e cols. [72]	1987	12	4	33,3
White e cols. [73]	1988	65	18	27,6
Lynch e cols. [74]	1989	43	9	20,9
Presente estudo	1993	40 (38)*	9	23,7

*operados

**procedimentos cirúrgicos

Vários autores comentam que os procedimentos cirúrgicos radicais não conferem vantagem adicional aos pacientes com carcinoma primário da vesícula biliar [13, 14, 25, 28, 50, 51, 52, 53].

A colangiografia pré-operatória é de extrema valia para detecção de focos neoplásicos multicêntricos e de invasão intraductal (adenocarcinoma papilífero) [37, 54, 55, 56].

O tratamento complementar (quimioterápico e/ou radioterápico e/ou imunoterápico) é empregado usualmente nas lesões irresssecáveis, objetivando uma melhor qualidade de vida ou uma maior sobrevida.

A quimioterapia antineoplásica pode ser administrada por via sistêmica ou localmente, com resultados em geral medíocres, sem provas claras de que haja um prolongamento da sobrevida [18, 20, 35, 57].

A monoquimioterapia intravenosa com 5-FU ou adriamicina são os tipos de drogas citotóxicas mais freqüentemente utilizadas.

O 5-FU na dose de 15 mg/kg é empregada até o aparecimento da toxicidade. A leucopenia (2.000 leucócitos ou menos) e trombocitopenia exigem a suspensão imediata do tratamento.

A adriamicina é usada na dose de 50 a 60 mg/m². Os seus efeitos colaterais são alopecia, náuseas, vômitos, depressão medular e cardiotoxicidade.

Pemberton e cols. [14] não observaram resposta em cinco pacientes tratados com 5-FU.

Treadwell e Hardin [28], em 1976, trataram 43 pacientes com radioterapia e quimioterapia, após cirurgia radical, e conseguiram maiores índices de sobrevidas, comparados com os não tratados.

Em 1986, Robertson e Daugherty [26] relataram uma sobrevida média de seis meses em pacientes nos estágios avançados (IV e V) submetidos à quimioterapia, em relação com três meses para os pacientes em que não foram administradas drogas antineoplásicas.

Em nossa casuística de 40 casos, em apenas três se empregou quimioterapia. O 5-FU foi utilizado em dois casos, sendo que em um deles este tratamento foi suspenso, tendo em vista o surgimento de linfopenia, cuja sobrevida foi de 61 dias. Num outro caso utilizou-se a quimioterapia combinada (adriamicina e ciclofosfamida). Em todos os casos a quimioterapia não contribuiu para o aumento da sobrevida.

Smoron (1977) [27] publicou um caso de adenocarcinoma da vesícula biliar (estágio II) com sobrevida de seis anos, subsequente à colecistectomia, radioterapia profilática e uso de 5-FU.

Em São Paulo, Zigliotto Júnior e cols. [67], em 22 casos de câncer da vesícula biliar, observaram complicações pós-operatórias imediatas em sete doentes (31,8%).

A mortalidade pós-operatória varia de zero (Otero e cols.) [78] a 45,5% (Carvalho, 1976) [58]. A mortalidade tende a aumentar com a idade dos pacientes. Atualmente, considerando um melhor critério de escolha dos pacientes, o progresso no controle clínico pré e pós-operatórios, a experiência da equipe cirúrgica com os distintos procedimentos cirúrgicos, a mortalidade pós-operatória tende a diminuir.

Summary

The treatment of gallbladder primary cancer is usually ineffective and consists of simple cholecystectomy, cholecystectomy with wedge resection of the hepatic bed and radical surgical procedures. Separately the therapeutic method obtains the best results. Forty cases of patients carrying gallbladder primary cancer were studied, diagnosed and treated at the Surgery Department (General Surgery Service of the "Hospital Universitário Clementino Fraga Filho") of the Medical School of the "Universidade Federal do Rio de Janeiro", in the period from March 1978 to December 1989. The surgical procedures used were multiple and varied, due to the evolutive stage of the disease, which were carried out in 36 cases (90%), the chemotherapeutic treatment having been associated. Among the palliative surgeries, the cholecystectomy and/or biopsy and/or drainage of the outer or inner bladder way and/or derivation of the gastrointestinal transit was carried out in 18 cases (47.4%). Exploratory laparotomy with biopsy was made in nine cases (23.7%) and associated with procedures of bladder drainage and/or derivation of the gastrointestinal transit in four cases (10.4%). The instituted antineoplastic chemotherapy did not contribute for increasing the survival of the patients. Immediate postoperative complications occurred in 16 cases (44.4%) and the late ones occurred in 12 cases (33.3%). Postoperative mortality occurred in 12 cases (33.3%). The authors compared their results with those reported in the medical literature.

Key words: *gallbladder cancer; surgical treatment; chemotherapy; postoperative complications; postoperative mortality*

Referências bibliográficas

- JONES CJ. Carcinoma of the gallbladder. A critical and pathological analysis of 50 cases. *Ann Surg* 1950; 132: 110-20.
- LAM CR. Present status of carcinoma of the gallbladder. A study thirty-four clinical cases. *Ann Surg* 1940; 111: 403-10.
- ROBERTS B. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98: 530-4.
- QUÉNU E. Cancer des conduits biliaires - De l'opération radicale dans le cancer des voies biliaires. *Rev Chir (Paris)* 1909; 39: 245.
- SHEINFELD W. Cholecystectomy and partial hepatectomy for carcinoma of the gallbladder with local liver extension. *Surgery* 1947; 22: 48-58.
- TRAGERMAN LJ. Primary carcinoma of the gallbladder. Review of 173 cases. *California Med* 1953; 78: 431-7.
- BOOHER RJ, PACK GT. Cancer of the gallbladder: report of a 5-year cure of anaplastic carcinoma with metastases. *Am J Surg* 1949; 78: 175-80.
- BURDETTE WJ. Carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1957; 145: 832-44.
- FAHIM RB, FERRIS DO, McDONALD JR et al. Carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg* 1963; 86: 176-83.
- GLENN F, HAYS DM. The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929-4.
- PACK GT, BAKER HW. Total right hepatic lobectomy. Report a case. *Ann Surg* 1953; 138: 253-8.
- PACK GT, MILLER TR, BRASFIELD RD. Total right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder. *Am Surg* 1955; 142: 6-16.
- APPLEMAN RM, MORLOCK CG, DAHLIN DC et al. Long term survival in carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 469-64.
- PEMBERTON LB, DIFFENBAUGH WF, STROHLEL. The surgical significance of carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1971; 122: 381-3.
- BLALOCK Jr. JB. An analysis of 15 cases of gallbladder carcinoma. *Am Surg* 1978; 44: 286-9.
- GREENLEE DP, HAMILTON RC, FERRARO FP. Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg* 1941; 42: 598-610.
- NEVIN JE, MORAN TJ, KAY S et al. Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-8.
- CHAVAQUE JAA, MARTIN JHS, MILAZZO A et al. Neoplasias primitivas de vesícula biliar. A propósito de 18 nuevos casos. *Rev Clin Esp* 1981; 163: 391-6.
- PERPETUO MCMO, VALDIVIESO M, HEILBRUNLK et al. Natural history of gallbladder cancer. A review of 36 years experience at MD Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer* 1978; 42: 330-35.
- PIEHLER JM, CRICHLAW RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929-4.
- RAM MD. Carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132: 1044-8.
- RUSSEL PW, BROWN CH. Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1959; 132: 121.
- VAITTINEN E. Carcinoma of the gallbladder: a study of 390 cases diagnosed in Finland 1953-1967. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1970; 168: 1-81.
- ACKERMAN LV. Carcinoma of the gallbladder. In: Del Regato JA, Spjut HJ. *Cancer, diagnosis, treatment and prognosis*. St Louis, CV Mosby 1977: 598.
- MOOSA AR, ANAGNOST M, HALL AW et al. The continuing challenge of gallbladder cancer. Survey of thirty years experience at the University of Chicago. *Am J Surg* 1975; 130: 57-62.
- ROBERTS JW, DAUGHERTY SF. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 743-9.
- SMORON GL. Radiation therapy of carcinoma of gallbladder and biliary tract. *Cancer* 1977; 40: 1422-4.
- TREADWELL TA, HARDIN WJ. Primary carcinoma of the gallbladder. The role of adjunctive therapy in its treatment. *Am J Surg* 1976; 132: 703-6.
- SHANI M, HART J, MODAN B. Cancer of the biliary system: a study of 445 cases. *Br J Surg* 1974; 61: 98-100.
- CUNHA JEM, MACHADO MCC, BACCHELLA T et al. Carcinoma da vesícula biliar. Revisão e análise clínica de 54 doentes. *Rev Ass Med Brasil* 1978; 24: 53-6.
- GUPTA S, UDUPA KN, GUPTA S. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of 328 cases. *J Surg Oncol* 1980; 14: 35-44.
- NAKAMURA S, SAKAGUCHI S, SUZUKI S et al. Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery* 1989; 106: 467-73.

33. PIEHLER JM, CRICHLLOW RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg* 1977; 112: 26-30.
34. LEX A. Normas gerais das laparotomias. In: Zerbini EJ (Ed.) *Clínica Cirúrgica Alípio Correia Neto*. 3ª Ed. Rev Ampl São Paulo, Sarvier, 1974; 4: 9-13.
35. GAZET JC. Quimioterapia del carcinoma de la vesícula, vías biliares e hígado. In: Marlow S, Sherlock S (Eds.). *Cirurgia de la Vesícula y Vías Biliares*, Barcelona, Salvat Editores, 1985: 445-64.
36. RODRIGUESA, TOSTO JA, JESUS JRRM. Carcinoma da vesícula biliar. *Medicina de Hoje* 1980; 6: 412-9.
37. WARREN KW, CAMER SJ. Tumor of the gallbladder and bile duct. In: Hardy J (Ed.). *Textbook of Surgery*, 5ª th. Ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1977; 1: 1007-14.
38. WOLMA FJ, LYNCH JB. Papillary carcinoma of the gallbladder. The importance of lymphonode dissection in early cases. *Arch Surg* 1961; 83: 33-6.
39. BRASFIELD RD. Right hepatic lobectomy for carcinoma of the gallbladder: a five year cure. *Ann Surg* 1961; 153: 563-6.
40. HARDY MA, VOLK H. Primary carcinoma of the gallbladder: a ten year review. *Am J Surg* 1970; 120: 800-3.
41. ZAPARICO M. Cancer primitivo de vesícula biliar. *Rev Esp Enferm Ap Digest* 1972; 38: 681-96.
42. ADSON MA, FARNELL MB. Hepatobiliary cancer - Surgical considerations. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 686-99.
43. BERQUIST TH. Percutaneous biliary decompression. *Am J Radiol* 1981; 136: 901-6.
44. WEISKOPF J, ESSELSTY Jr CB. Carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 1976; 65: 522-7.
45. HEPP J, MOREAUX J, LECHAUX JP. Les anastomoses biliodigestives intra hépatiques dans les cancers des voies biliaires. *Résultats de 62 interventions*. *Nouv Pres Méd* 1973; 27: 1829-32.
46. KLAMER TW, MAX MH. Carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 641-5.
47. PALACIOH, BEDOYA V. Carcinoma primário de la vesícula biliar. Estudio clínico-patológico de 67 pacientes. *Ant Med* 1980; 29: 8-12.
48. NIGRO AJT, PUBLIESI Jr. WJ, WECHI SL et al. Câncer da vesícula biliar. *An Paul Med Cir* 1978; 105: 63-70.
49. SOLAN MJ, JACKSON BT. Carcinoma of the gallbladder. A clinical appraisal and review of 57 cases. *Br J Surg* 1971; 588: 593-7.
50. BELTZ WR, CONDON RE. Primary carcinoma of the gallbladder. *Am Surg* 1974; 180: 180-4.
51. EVANDER A, IHSE I. Evaluation of intended radical surgery in carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 1981; 158-60.
52. GLENN F, HAYS DM. The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99: 529-41.
53. WARREN KM, HARDY KJ, O'ROURKE MGE. Primary neoplasia of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 1036.
54. JOPERT Fº W, CARVALHO R, SILVA LF et al. Conduta cirúrgica no carcinoma primário da vesícula biliar. *Rev Col Bras Cir* 1977; 4: 107-12.
55. RAGINS H, DIAMOND A, MENG CH. Intra hepatic cholangiojejunostomy in the management of malignant biliary obstruction. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 27-32.
56. VADHEIM JL, GRAY HK, DOCKERTY MB. Carcinoma of the gallbladder. A clinical and pathological study. *Am J Surg* 1944; 63: 173-80.
57. SHIEH CJ, DUNN E, STANDDARD JE. Primary carcinoma of the gallbladder: a review of a 16-year experience at the Waterbury Hospital Health Center. *Cancer* 1981; 47: 996-1004.
58. CARVALHO RS. Carcinoma das vias biliares extra-hepáticas: aspectos clínicos e cirúrgicos, Rio de Janeiro, UFRJ, 1976: 71. (Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro).
59. CARVALHO PA, LOPES JA, SILVA EG et al. Carcinoma primário da vesícula biliar: considerações acerca de 19 casos. *Rev Assoc Med Rio Gr Sul* 1978; 22: 65-8.
60. ARNAUD JP, GRAF P, GRAMFORT JL et al. Primary carcinoma of the gallbladder. Review of 25 cases. *Am J Surg* 1979; 138: 403-6.
61. VILATA BC, CASTILLO JR, BAYO FGF et al. Cancer primitivo de la vesícula biliar. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1979; 56: 539-46.
62. HAMRICK Jr RE, LINER FJ, HASTINGS PR. Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1982; 195: 270-3.
63. SOLOWIEJCZYK M, KOREN E. Carcinoma of the gallbladder: our clinical experience in 70 cases. *Int Surg* 1982; 67: 25-7.
64. WANEBO HJ, CASTLE WN, FECHNER RE. Is it carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg* 1982; 195: 624-31.
65. DIEZ JA, MAYA CD, FERRERES AR et al. Cancer de vesícula biliar. *Pren Med Argent* 1983; 70: 328-30.
66. MONTEIRO MC. Câncer da vesícula biliar. Análise de 100 casos. *Arq bras Med* 1985; 59: 337-44.
67. ZILLOTTO JÚNIOR A, KUNZLE JE, SGARBI EC. Carcinoma primário da vesícula biliar. *Rev Bras Cancerol* 1985; 31: 103-6.
68. NASCIMENTO JEA, CAPOROSSI C, FIGUEIREDO PC. Carcinoma da vesícula biliar: estudo clínico de 13 doentes. *F méd(BR)* 1986; 93: 299-301.
69. OUCHI K, OWADA Y, MATSUNO S et al. Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surgery* 1987; 101: 731-7.
70. NASCIMENTO MCB, SALOMÃO AR, CARMO MAM et al. Tumores malignos da vesícula biliar. Revisão da literatura e análise de 10 anos no Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro. *Rev Bras Cancerol* 1982; 29: 12-7.
71. ALMEIDA JLM, MARTINEZ CAR, BROMBERG SH. Neoplasias malignas das vias biliares. *Rev Ass Med Brasil* 1985; 31: 28-32.
72. LACATENA M, COLUCCI G, SISTO G et al. Il carcinoma primitivo della colecisti: nostra esperienza, *Minerva Chir* 1987; 42: 701-5.
73. WHITE K, KRAYBILL WG, LOPEZ MJ. Primary carcinoma of the gallbladder: TNM staging and prognosis. *J Surg Oncol* 1988; 39: 251-5.
74. LYNCH O, MUCIENTES F, RIQUELME R et al. Câncer de la vesícula biliar. *Rev Chil Cir* 1989; 41: 21-4.
75. KIRSBAUM JD, KOZOLL DD. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. A clinical and pathological study of 117 cases in 13,330 necropsis. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73: 740-54.
76. BALAROUTSOS C, BASTOUNIS E, KARAMANAKOS P et al. Primary carcinoma of the gallbladder. Analysis of 22 cases. *Am Surg* 1974; 40: 605-8.
77. CASTLE WN, WANEBO HJ, FECHNER RE. Carcinoma of the gallbladder and cholecystostomy. *Arch Surg* 1982; 117: 946-8.
78. OTERO JCR, RAINOLDI J, CELORIA G et al. Colecistitis aguda y cancer de vesicula en el anciano. *Acta Gastroenterol Latino Am* 1985; 15: 123-5.

Tabela 6. Estudo comparativo da freqüência de laparotomia e biópsia em pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo diversos autores.

Autores	Ano	Casos Nº	Laparotomia + biópsia	
			Nº	%
Carvalho [58]	1976	23	4	17,4
Treadwell & Hardin [28]	1976	43	13	30,2
Blalock Jr. [15]	1978	15 (14)*	3	21,4
Carvalho e cols. [59]	1978	19 (18)*	10	55,6
Cunha e cols. [30]	1978	54 (48)**	23	47,9
Nigro e cols. [40]	1978	13	1	7,7
Arnaud e cols. [60]	1979	25	5	20,0
Vilata e cols. [61]	1979	59	41	69,5
Gupta e cols. [31]	1980	328 (307)*	253	82,4
Rodrigues e col. [36]	1980	55 (51)*	24	47,1
Shieh e cols. [57]	1981	48 (37)*	9	24,3
Hamrick Jr. e cols. [62]	1982	69 (45)*	15	33,3
Nascimento e cols. [70]	1982	19	4	21,1
Solowiejczyk e Koren [63]	1982	70	34	48,6
Diez e cols. [65]	1983	45	23	51,1
Klamer e Max [46]	1983	20	6	30,0
Almeida e cols. [71]	1985	112 (87)*	14	16,1
Otero e cols. [65]	1985	35 (9)*	1	11,1
Nascimento e cols. [68]	1986	13	6	46,2
Roberts e Daugherty [26]	1986	49	20	40,8
Lacatena e cols. [72]	1987	12	4	33,3
White e cols. [73]	1988	65	18	27,6
Lynch e cols. [74]	1989	43	9	20,9
Presente estudo	1993	40 (38)*	9	23,7

*operados

**procedimentos cirúrgicos

Vários autores comentam que os procedimentos cirúrgicos radicais não conferem vantagem adicional aos pacientes com carcinoma primário da vesícula biliar [13, 14, 25, 28, 50, 51, 52, 53].

A colangiografia pré-operatória é de extrema valia para detecção de focos neoplásicos multicêntricos e de invasão intraductal (adenocarcinoma papilífero) [37, 54, 55, 56].

O tratamento complementar (quimioterápico e/ou radioterápico e/ou imunoterápico) é empregado usualmente nas lesões irrissecáveis, objetivando uma melhor qualidade de vida ou uma maior sobrevida.

A quimioterapia antineoplásica pode ser administrada por via sistêmica ou localmente, com resultados em geral medíocres, sem provas claras de que haja um prolongamento da sobrevida [18, 20, 35, 57].

A monoquimioterapia intravenosa com 5-FU ou adriamicina são os tipos de drogas citotóxicas mais freqüentemente utilizadas.

O 5-FU na dose de 15 mg/kg é empregada até o aparecimento da toxicidade. A leucopenia (2.000 leucócitos ou menos) e trombocitopenia exigem a suspensão imediata do tratamento.

A adriamicina é usada na dose de 50 a 60 mg/m². Os seus efeitos colaterais são alopecia, náuseas, vômitos, depressão medular e cardiotoxicidade.

Pemberton e cols. [14] não observaram resposta em cinco pacientes tratados com 5-FU.

Treadwell e Hardin [28], em 1976, trataram 43 pacientes com radioterapia e quimioterapia, após cirurgia radical, e conseguiram maiores índices de sobrevida nesses, comparados com os não tratados.

Em 1986, Robertson e Daugherty [26] relataram uma sobrevida média de seis meses em pacientes nos estágios avançados (IV e V) submetidos à quimioterapia, em relação com três meses para os pacientes em que não foram administradas drogas antilásicas.

Em nossa casuística de 40 casos, em apenas três se empregou quimioterapia. O 5-FU foi utilizado em dois casos, sendo que em um deles este tratamento foi suspenso, tendo em vista o surgimento de linfopenia, cuja sobrevida foi de 61 dias. Num outro caso utilizou-se a quimioterapia combinada (adriamicina e ciclofosfamida). Em todos os casos a quimioterapia não contribuiu para o aumento da sobrevida.

The sales of cigarettes to minors in Brazil, Uruguay, and Argentina

THOMAS E. RADECKI

Summary

Objective: *To establish the readiness of merchants to sell cigarettes to minors in three Latin American countries.* **Design:** *A sample of 50 establishments each were tested in six Brazilian cities, as well as Montevideo, Uruguay and Buenos Aires, Argentina. Minors 13 to 15-years-old attempted to purchase cigarettes at each store. In addition, two hundred Brazilian adults were surveyed about whether the law prohibiting tobacco sales to minors should be enforced.* **Main outcome measures:** *Cigarette sales to minors.* **Results:** *Three hundred ninety-nine out of four hundred establishments sold cigarettes to the children. Only one merchant in Curitiba, Brazil refused to sell to a minor. Ninety-three percent of Brazilian adults thought their tobacco age law should be enforced.* **Conclusion:** *The laws against selling cigarettes to minors in Brazil and Uruguay are totally disrespected and unenforced. Argentina lacks such a law due to a 1992 presidential veto. An inexpensive inspection system could markedly decrease sales to minors and significantly decrease tobacco usage by minors. The health benefits of such enforcement would be very high.*

Introduction

Tobacco is the #1 preventable cause of illness and death in these countries and worldwide. The use of tobacco is responsible for an estimated 100,000 deaths per year in Brazil [1], 40,000 in Argentina [2], and 5,000 in Uruguay [3]. In Uruguay, tobacco is reportedly responsible for 18% of all deaths. In Brazil, 32.6% [4] of adults are smokers, in Argentina 35% and in Uruguay 32% [5].

In the U.S., the most common age to start smoking cigarettes is 13 [6]. Approximately 75% of smokers in the U.S. begin smoking before the age of 18, before the age cigarettes can be legal sold to them. Besides this, smokers who start at an earlier age, smoke more cigarettes, have a harder time quitting [7] and suffer higher rates of lung cancer [8].

Studies in the U.S., Japan, Australia, England, and Finland show that the laws the sale of cigarettes to minors have been poorly enforced [9-12]. One study of 93 cities in the U.S. found that 77% of establishments sold cigarettes to 16-year-olds despite an 18-year-old legal age limit. In the same study, 93% of Canadian establishments sold to 15-year-olds despite 16 and 18-year-old age limits in the two provinces tested. In Japan 97% sold despite a 20-year-old age limit.

Three recent studies in the U.S. have demonstrated dramatic decreases in underage smoking one or two years following vigorous enforcement of law prohibiting the sales of tobacco to minors [13-15]. Two years after an inspector in Woodridge, Illinois started testing all tobacco merchants four times a year for tobacco sales to minors by having a minor under his supervision attempt to buy tobacco, not only did the willingness of merchants to sell to minors decrease markedly, but the consumption of cigarettes by 13 to 14-year-olds in the community decreased by 69% with 50% fewer minors becoming smokers [13]. In Leominster, Massachusetts, the percentage of minors 13 to 18-years-old smoking decreased 38% one year after the similar testing of all merchants three times a year with fines of only \$25 and a small risk of license suspension for repeated offenses [14].

The majority of Latin-American countries have laws prohibiting the sales of tobacco to minors under 18 years of age, although some have age limits of 16 and 14 years of age. Several have no law prohibiting the sale to children of any age. Uruguay prohibits the sale of tobacco to minors under age 18. Brazil had a national health regulation established in May, 1990 prohibiting sales to minors under the age of 18, but this was revised in August, 1990 to the age of 16 due to tobacco industry pressure. A bill to establish an 18-year-old age limit and to restrict the advertising of tobacco was passed by the Argentine congress, but vetoed by President Menem in 1992 also after intense lobbying from the tobacco industry.

The purpose of this study was to obtain a measure of how easily minors could purchase tobacco products. The

study also measured the quantity of point-of-sale advertising promoting particular brands of cigarettes, as well as any signs warning of the dangers of smoking or of the law against the sale of tobacco products to minors. In addition, the sale of single cigarettes in Brazil and Uruguay was examined.

Methodology

Six Brazilian cities with populations of over 1 million each were selected for this study: Rio de Janeiro, São Paulo, Brasília, Curitiba, Porto Alegre, and Belo Horizonte. In Uruguay, the capital Montevideo and in Argentina, Buenos Aires were included in the study. A selection of five parts of each city were chosen at random and the first 10 tobacco merchants encountered in each section were tested. An actual random selection of tobacco merchants was not possible since a complete list of tobacco vendors was not available.

Minors ages 13 to 15 were recruited in each city and participated with the permission of their parents. One minor was used in each city. The minor entered the establishment and asked for one pack of whatever was the least expensive brand of cigarette. In Brasilia, Porto Alegre, and Montevideo the youths first requested to purchase one single cigarette and attempted to purchase a pack only when single cigarettes were not available. If the youth was confronted about his or her age, the youth replied that the cigarettes were for his or her parents. There is no provision in either the Uruguay or Brazilian law to allow a merchant to sell cigarettes to a child at any time, even if the child says the cigarettes are for his parents.

After the minor left the establishment, the researcher entered the establishment and counted the number and estimated the size of promotional advertising for particular brands of cigarettes as well as the presence or absence and size of signs warning of the dangers of smoking or of the law prohibiting the sale of cigarettes to minors. The researcher visited 50 establishments in each city in addition to the 50 tested with the minor to measure the amount of promotional advertisements and warnings.

All minors used in the study were non-smokers except in Argentina. All minors were male except in Buenos Aires, Montevideo, and Porto Alegre. There is no law in any of the countries tested prohibiting minors from consuming, possessing, purchasing or attempting to purchase tobacco products.

An interview survey of 100 Brazilians at the large São Paulo bus station and 100 more in a large city park in Brasilia was conducted by the researcher. Each person was asked 1) about his current smoking habits, 2) age when smoking the first cigarette, 3) whether the government should enforce the law prohibiting sales of cigarettes to minors through a system of inspection

checks using a minor to attempt to purchase cigarettes and small fines to merchants caught selling, and 4) whether the age limit should be eliminated, remain the same, or return to 18 years of age.

Tobacco vending machines, a problem in some other countries, do not currently exist in the countries tested in this study.

Results

One hundred percent of tobacco merchants sold cigarettes to the minors in all cities except for Curitiba, Brazil where 98% sold, i.e. one merchant refused to sell to the minor involved. In São Paulo and Porto Alegre, 10% of merchants did ask the minor if the cigarettes were for himself or someone else. In Curitiba, 4% of merchants asked this question. All of the merchants who asked this question, sold the cigarettes to the youth after the youth said the cigarettes were for his parents. Many of merchants who sold single cigarettes in Porto Alegre and Brasilia did ask the youths if they wanted the cigarettes lit.

One single merchant in Rio de Janeiro had a large sign saying in Portuguese, "I do not sell cigarettes to minors. I am an agent of health". In 1991, the Brazilian Ministry of Health distributed 100,000 of these signs to the nation's tobacco merchants for voluntary display. Two other establishments in Rio de Janeiro did have much smaller signs saying that it was illegal to sell tobacco to minors. Also, 11% of establishments in Rio de Janeiro had a sign saying in large letters, "O FUMO FAZ MAL À SAÚDE" ("Smoking is hazardous to your health"). This sign also noted that its posting was mandated by a 1987 municipal law that carried a fine of 30 UNIFs (about US\$90) if the sign was not posted and loss of the right to sell tobacco for a second infraction.

In Belo Horizonte 9% and in São Paulo 8% of establishments had signs noting that it was prohibited to sell cigarettes to minors. No other establishment in the study had any other tobacco warning sign.

The average number of advertisements promoting the use of tobacco ranged for one to 10 per establishment in the various cities. Buenos Aires had the largest amount of space devoted to promotional advertising, two square meters per establishment. Porto Alegre, which had the largest number of promotional ads per establishment [10], had 1.2 square meters of such advertising. Curitiba, São Paulo, and Rio de Janeiro each averaged 0.9 square meters of ads, Brasilia 0.6, Belo Horizonte 0.4, and Montevideo 0.1 square meters. The Ministry of Health warning sign measured 0.15 square meters and the other warning signs ranged from 0.02 to 0.06 square meters.

The space dedicated to promotional advertisements was roughly 150 times the space given to warnings or "counter-advertisements". Most of the promotional

advertisements did have small, barely noticeable, mandated health warnings.

In Porto Alegre 88% of merchants sold one single cigarette to the minor and in Brasilia 82% did so. In Montevideo, where a national law prohibits the sale of single cigarettes, only 4% sold a single cigarette to the minor. All other merchants in these cities sold full packs of cigarettes to the minors.

Of the 200 Brazilian adults surveyed, 27% were smokers, slightly below the national average. Eighty-nine percent of the smokers and 94% of non-smokers, or 93% overall supported the government enforcing the tobacco age law. The system of enforcement explained to those interviewed was the testing every merchant several times a year by having a youth attempt to purchase cigarettes under the supervision of an adult inspector. Seventy-four percent favored raising the minimum age at which merchants may sell cigarettes to young persons back to 18 years of age. Of the smokers between 20 and 40 years of age, 72% began to smoke before age 18.

Discussion

This study demonstrates that merchant respect for the laws prohibiting the sales of tobacco to minors in Uruguay and Brazil is extremely poor despite some governmental merchant education efforts in Brazil. No one encountered by this researcher knew of any instance of enforcement of any of the laws regarding sales to minors or of the posting of required signs.

The purchase research was conducted in Argentina to demonstrate the easy access to tobacco by minors even though no law existed prohibiting such sale. A simultaneous study of alcohol sales to minors in Buenos Aires found 94% of merchants sold alcohol to a 16-year-old and 65% to a 14-year-old despite an established penalty of a US\$ 120 fine and 15 to 30 days in jail for the owner. Signs with very fine print explaining the alcohol age law and penalties were posted in 56% of the Argentine establishments. In three of the Brazilian cities, a simultaneous alcohol study found a 99% purchase rate by 12 to 15-year-olds despite a law mandating up to one year in prison for sales to a minor [16]. Again, no one was aware of any enforcement of these laws in recent years.

In Brazil, there is a problem in some cities of street vendors selling tobacco. These would be very difficult to regulate. The street vending of alcoholic beverages is not permitted by law and rarely occurs.

The sale of individual cigarettes is thought to encourage experimentation by young people. A law prohibiting this practice in Uruguay may be part of the reason this rarely occurs there.

The high rate of point-of-sale advertising found in this study suggests both that the tobacco industry has

found this an effective way to sell cigarettes and that merchants have a large amount of available space in which they could post government mandated counter-advertisements. In the opinion of this researcher, counter-advertisements need to be large in size, e.g. at least 28 cm x 43 cm, with large lettering and must be required to be prominently displayed where the purchasing public can see them. Many of the promotional ads noted in this study were in very prominent places, e.g. on large wall clocks, restaurant wall menus, large outdoor illuminated signs, attractive wall posters etc. Counter-advertisements can have an important health benefit at little cost to the government or the merchants. The posting of such signs could be easily verified during the proposed routine inspections. The televising of counter-ads on television in the U.S. has been linked to sizeable decreases in public smoking [20, 21].

The very strong public support for the enforcement of the tobacco age law by the Brazilian adults surveyed is similar to findings in a larger U.S. survey [17]. The actual enforcement of such laws by inspections using minors under adult supervision has been found to be able to be low cost and highly efficient. I estimate the cost of such enforcement in the U.S. has been calculated at \$28 per establishment per year for three inspection checks or \$35 for four inspections [9]. Enforcements costs in the countries in this study should be at most half the cost of U.S. enforcement due to a much lower wage scale. It is estimated that roughly one inspector is needed for each one million inhabitants to conduct these checks. This assumes the inspector spends four hours each work day conducting inspection checks and averages seven to ten checks per hour, a rate found in several U.S. cities doing enforcement.

The U.S. federal government has recently passed a law requiring the individual state governments in the U.S. to effectively enforce the tobacco age laws or face a loss of millions of dollars of federal grant monies [18]. States will be required to reduce the percentage of merchants found selling to a minor on a random scientific test to below 20% by the fourth year of their enforcement programs [19]. There are also reports of growing efforts to improve tobacco age law enforcement in Canada, England, and Australia. Several more countries have recently established minimum age laws or increased the minimum age to 18 or 19.

The proposed inspection system may also be able to be a deterrent to contraband cigarettes whose sale has been a recent problem in both Brazil and Argentina. This problem was the stated reason for decreasing the Argentine tax on cigarettes in 1992, thus lowering the cost of Argentine cigarettes and lowering the cost advantage of contraband cigarettes.

The cost-effectiveness of the proposed system of tobacco age law enforcement may be quite high. While the components of a cost-effectiveness analysis are

inadequately studied, a very rough estimate may still be of value. First, we will assume that 72% of smokers would otherwise have started before age 18 and that, because of a system of enforcement of an 18-year-old age law, 38% fewer of these young people pick up the smoking habit as in the Leominster study. If we also assume that half of these 38% never pick up the habit even after turning 18 years of age, there would be 14% fewer adult smokers. In the long run there would be at least 14% fewer people dying of tobacco-related illness. At current rates, that would be 14,000 Brazilian lives saved per year. One study of average American male smokers found they lost an average of 20.6 years of life [22]. Using this figure, the enforcement effort would save 288,000 years of life per year. Estimating one tobacco merchant for every 500 inhabitants, a reasonably efficient national inspection system in Brazil would cost roughly \$5,000,00. This cost could be covered by a \$25 annual license fee or by the fines generated. The expenditure per year of life saved would be \$18. With 5% discounting for 45 years, the cost is still only \$150 per year of life saved. Additional health benefits would accrue from decreased morbidity. These would make the enforcement of laws prohibiting the sale of tobacco to minors one of the most cost-effective health care interventions available.

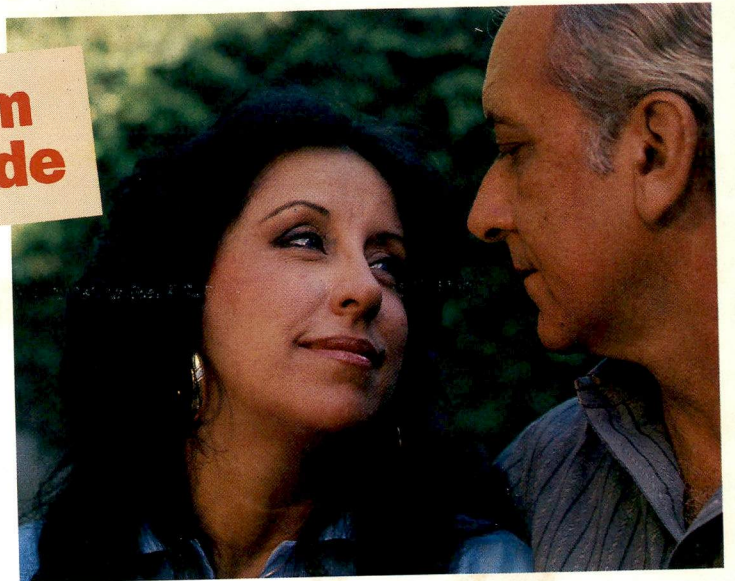
One final observation by this researcher. In these three countries, there appeared to be considerable public pessimism that their governments could carry out any successful enforcement of the law. However, in every city visited, the municipal governments appeared to be conducting quite successful enforcement of no parking laws. This is a type of enforcement similar to but actually more time-consuming and with greater fine collection difficulties than the enforcement of laws against selling tobacco to minors. One additional difference between no parking and tobacco age laws is that illegal parking causes others to lose a few minutes finding a parking space, whereas the sales of cigarettes to minors causes people to become addicted to a deadly product and lose many years of life.

This study was assisted by the Ministry of Health and Union Antitabaquica Argentina in Buenos Aires, Dr. Helmut Kasdorf, M.D. in Montevideo, Montezuma Ferreira, M.D. & Arthur Andrade, M.D. of the University of São Paulo, Aloyzio Achutti, M.D. in Porto Alegre, Teresinha Jensen of the Ministry of Health in Curitiba, Lilian de Andrade Botega Aranjo of the Ministry of Health in Belo Horizonte, and Vera Luiza de Costa e Silva, M.D. of the Instituto Nacional de Cancer in Rio de Janeiro.

Bibliography

1. COSTA E SILVA VL. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil (personal communication, 1993).
2. PERAZZO DL. Union Antitabaquica Argentina. Buenos Aires, Argentina (personal communication, 1993).
3. KASDORF H. Montevideo, Uruguay (personal communication, 1993).
4. IBGE. Anuario estatístico do Brasil, 1989 em Controle do Tabagismo: Um Desafio. Ministério da Saúde: Rio de Janeiro, 1992.
5. GALLUP ORGANIZATION. The incidence of smoking in Central and Latin America. Conducted for the American Cancer Society. Princeton, NJ, Gallup, 1988.
6. ESCOBEDO LG, MARCUS SE, HOLTZMAN D, GIOVINA GA. Sports participation, age at smoking initiation and the risk of smoking among US high school students. *J Am Med Assoc* 1993; 269: 1391-5.
7. TAIOLI E, WYNDER EL. Effect of the age at which smoking begins on frequency of smoking in adulthood. *New Eng J med* 1991; 325: 969.
8. HEGMANN KT, FRASER AM, KEANEY RP, MOSER SE, NILASENA DS, SEDLERS M, HIGHAN-GREN L, LYON JL. The effect of age at smoking initiation on Lung Cancer Risk. *Epidemiology* 1993; 4: 444-448.
9. RADECKI RE. Tobacco sales to minors in 97 U.S. and Canadian communities. *Tobacco Control* (in press), 1993.
10. TOBACCO SALES TO MINORS IN TOKYO. *Tobacco Access Law News* April 1993; 19(4).
11. ENGLAND, NORWAY & FINLAND FAIL TO ENFORCE TOBACCO LAWS. *Tobacco Access Law News* August 1992; 12(3).
12. TOBACCO SALES IN NEW SOUTH WALES. *Tobacco Access Law News* August 1993; 19(4).
13. JASON LA, JI PY, ANES MD, BIRKHEAD SH. Active enforcement of cigarette control laws in the prevention of cigarette sales to minors. *J Am Med Assoc* 1991; 266: 3159-3161.
14. DIFRANZA JR. Reducing youth access to tobacco (Letter). *Tobacco Control* 1992; 1: 58.
15. HINES WM. Impact of a local ordinance banning tobacco sales to minors. *Public Health Reports* 1992; 107: 355-358.
16. RADECKI TE. Alcohol sales to minors in Brazil and Argentina. Unpublished, 1993.
17. GAMBESCIA S. Public support for improved tobacco laws to protect minors. *Future Choices* 1991; 3: 37-44.
18. COMMUNITY MENTAL HEALTH AND SUBSTANCE ABUSE SERVICES IMPROVEMENT ACT OF 1992. Report 102-464, U.S. House of Representatives.
19. SUBSTANCE ABUSE PREVENTION AND TREATMENT BLOCK GRANTS: Sale or distribution of tobacco products to individuals under 18 years of age; Proposed rule. *Federal Register* 1993; 58(164): 45155-45174.
20. PIERCE JP, FARKAS AF, EVANS N, BERRY C, CHOI W, ROSBROOK B, JOHNSON M, BAL DG. Tobacco Use in California 1992. A Focus on Preventing Uptake in Adolescents. Sacramento, Calif: Dept of Health Services, 1993.
21. WARNER KE. Cigarette advertising and media coverage of smoking and health. *N Engl J Med* 1985; 312: 384-388.
22. WARNER KE. Effects of the antismoking campaign: An update. *Am J Publ Health* 1989; 79: 144-151.

Sobrevida com
dignidade



Farlutal AD

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

*No tratamento de tumores
hormônio-dependentes,
especialmente no câncer
avançado de mama*

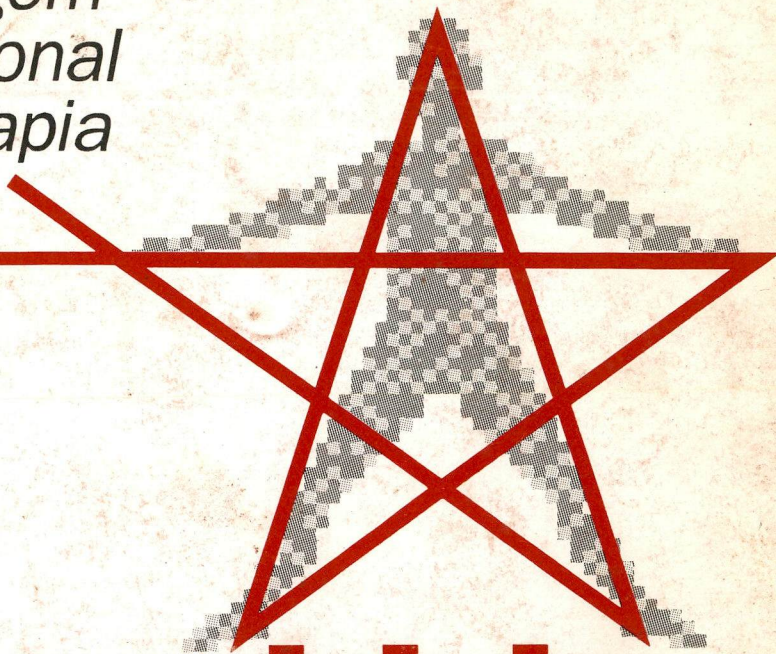
Apresentações

Farlutal AD 500mg injetável

Farlutal AD 500mg comprimido


Pharmacia
Farmitalia

Uma abordagem
multidimensional
na quimioterapia
do câncer



Farmorubicina

CLORIDRATO DE EPIRUBICINA

- ★ *Elevada eficácia em uso isolado ou em combinação com outros quimioterápicos*
- ★ *Menor cardiotoxicidade*
- ★ *Menor toxicidade global*
- ★ *Maior flexibilidade*

Apresentações

Farmorubicina **10mg**

Farmorubicina **50mg**


Pharmacia
Farmitalia