

Revista Brasileira de Cancerologia

ISSN 0034-7116

Vol. 40
Nº 2
Abr./Jun.
1994



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 antiblástica*
- *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



Revista Brasileira de Cancerologia

DIREÇÃO GERAL

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

CONSELHO EDITORIAL

Alfredo Guarischi (RJ)
Ricardo Brentani (SP)
Vivian Rumjanek (RJ)
Eduardo Faerstein (RJ)
Marcelo Gurgel (CE)
Marcos Moraes (RJ)
Jayme Marsillac (RJ)
Jacob Kligerman (RJ)
Rui Haddad (RJ)
Renato Amaral (RS)
Haroldo Juaçaba (CE)
Luís Carlos Zeferino (SP)
Nestor Piva (SE)
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)
Sílvia 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

Vol. 40

Nº 2 *Kx.2*

Abr./Jun. 1994

Sumário

- 67 Tratamento da leucemia linfoblástica do adulto: resultados do protocolo de alto risco do GBTL185 comparados retrospectivamente com um esquema convencional
Alexandre José Silva Fenelon, Carlos Frederico Distefano Pinto, Wagner Brant Moreira, Sebastião Cabral Filho, Eduardo Carvalho Brandão, Eugênio Baumgratz Lopes, Maria do Carmo Lima Vieira, Maria Nunes Alvares, João Augusto Moreira Teixeira, Eduardo Nascimento
- 75 Avaliação da dissecação axilar na mastectomia radical modificada a Madden para o tratamento do câncer mamário
Geraldo S. Queiroz, Stanislau Araújo Jorge, Francisco Assis F. Dourado, Rui Gilberto Ferreira, Ruffo de Freitas Júnior, George Morais Ferreira, Vasco Martins Cardoso, Élbio Cândido de Paula
- 79 Validade do CA 15.3 para o seguimento de pacientes tratadas de câncer de mama
Maria Inez Pordeus Gadelha, Aron Minian, Edward Coutinho, Jayme José Gouveia Filho
- 87 Colelitíase e câncer primário da vesícula biliar
Paulo César Alves Carneiro, Dilon Pinheiro de Oliveira, Raimundo Sales Filho, Marco Antonio Menezes Ferreira
- 91 Revisão bibliográfica do tratamento conservador do câncer de mama
T. Paszternak, C. R. A. Costa, A. L. L. Nogueira, A. C. O. Villela
- 97 La influencia de los factores edad, periodo y cohorte en la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama de la mujer cubana - 1963-1987
Juan Jesus Lence Anta, Leticia Fernandez Garrote, Patricia Lorenzo-Luaces Alvarez, Armando Seuc, Maria Victoria Carreras
- 105 Prevenção e controle do câncer no Brasil. Ações do Pro-Onco/INCa
Emília Rebelo Lopes, Evaldo de Abreu, Magda Cortes Rezende, Mariangela Freitas Lavor
- 111 Tumores primários múltiplos
- 113 Informes

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

Endereço editorial:

Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)
Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: 253-1686 - 263-8565
Fax.: 263-8297

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

Outras revistas científicas e as publicações de 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

Tratamento da leucemia linfoblástica do adulto: resultados do protocolo de alto risco do GBTLI85 comparados retrospectivamente com um esquema convencional

ALEXANDRE JOSÉ SILVA FENELON¹, CARLOS FREDERICO DISTEFANO PINTO¹, WAGNER BRANT MOREIRA², SEBASTIÃO CABRAL FILHO², EDUARDO CARVALHO BRANDÃO², EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES², MARIA DO CARMO LIMA VIEIRA², MARIA NUNES ÁLVARES², JOÃO AUGUSTO MOREIRA TEIXEIRA², EDUARDO NASCIMENTO², NEDDA MARIA VASCONCELOS NOVAES²

Resumo

Em um grupo de 43 pacientes acima de 15 anos, portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA) do adulto, foram comparados retrospectivamente os resultados obtidos com o protocolo de Stein modificado (grupo 1) e o programa de alto risco do GBTLI85 (grupo 2), um protocolo intensivo desenvolvido para LLA de mau prognóstico da infância. Os índices de remissão completa (RC) para o grupo 2 foram superiores aos do grupo 1 (54% vs. 19%, $p = 0,01$), mas essa diferença perdeu a significância estatística na análise multivariada. Uma vez obtida a RC, a sobrevida livre de doença a quatro anos para ambos os grupos foi de 25%, mas no grupo 1 ocorreram 75% de recidivas, enquanto no grupo 2 ocorreram 41% de recidivas e 33% de óbitos por toxicidade do tratamento pós-remissão. O índice de sobrevida livre de falha (SLF) a quatro anos foi de 4% para o grupo 1 (95% intervalo de confiança 0-13%) e 13% para o grupo 2 (95% intervalo de confiança 0-27%). Pelo menos nesse grupo de doentes o tratamento intensivo, com base nos protocolos de alto risco da infância, falhou em aumentar as taxas de curas e esteve associado com índices proibitivos de toxicidade. Novas abordagens baseadas na existência de diversos grupos de risco na LLA do adulto devem ser buscadas.

Unitermos: leucemia linfoblástica aguda; quimioterapia

Introdução

Os resultados do tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos são consideravelmente menos satisfatórios do que aqueles obtidos em crianças. O índice de sobreviventes de longo termo entre portadores de LLA da infância situa-se em torno de 60-75% [1, 2]. Em contrapartida, os melhores protocolos empregados no adulto levam a uma sobrevida de longo termo em torno de 25-41% [3], sendo que em algumas vezes esses resultados são obtidos em populações selecionadas, principalmente no que se refere à idade [4, 5]. O sucesso obtido com protocolos de quimioterapia intensiva em crianças com doença de mau prognóstico [1, 6] levou alguns autores a propor uma abor-

dagem semelhante no tratamento para os adultos. A característica desses protocolos é o emprego de consolidação intensiva [4, 5] ou intensificação tardia [7], associada à manutenção com múltiplas drogas [5]. Baseando-se nestes fatos, o Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte começou, a partir de 1987, a tratar os adultos jovens portadores de LLA com o protocolo de alto risco do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento das Leucemias da Infância, que incorpora os conceitos acima descritos. Nesse estudo, comparamos retrospectivamente os resultados desse esquema com o protocolo de Stein modificado⁸, que emprega uma consolidação moderadamente intensiva associada a uma manutenção convencional com MTX e 6MP e era anteriormente empregado em nossa instituição.

¹Residente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; ²Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Endereço do autor para correspondência: Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia - Av. Antônio Carlos, 1694/Térreo - Cachoeirinha - Belo Horizonte - MG - CEP 31210-010.

Material e Métodos

Foram analisados todos os prontuários dos portadores de LLA admitidos neste serviço entre 1/1/83 e 1/7/93. Foram incluídos no estudo os doentes com diagnóstico de LLA ou leucemia aguda indiferenciada, idade igual ou superior a 15 anos e que tivessem sido submetidas pelo menos à primeira dose de QT de indução dos protocolos já mencionados.

Os critérios para definição de RC incluíram contagem de blastos no mielograma inferior a 5%, ausência de blastos no sangue periférico, contagem de plaquetas superior a 100.000 mm³, contagem de neutrófilos superior a 1.500 mm³ e ausência de doença extramedular.

As causas de falha na obtenção da RC foram divididas em: doença refratária, que incluía os pacientes com doença residual ao término da indução; óbito precoce, que incluía os casos que evoluíam para o óbito antes do D14 de indução sem que a toxicidade fosse avaliada; óbito por toxicidade, que incluía os casos onde a toxicidade da QT tenha causado o óbito em qualquer dia da indução (nesse grupo estão incluídos os casos de síndrome de lise tumoral); e abandono de tratamento, definido como a desistência do paciente em receber a indução programada antes da avaliação da resposta.

A sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo entre o início da QT e o óbito ou censura. A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida como o intervalo entre a obtenção de RC e a primeira recidiva ou censura. A sobrevida livre de falha (SLF) é calculada como o intervalo entre o início da QT e a censura ou o primeiro dos eventos adversos, que incluem falha em se obter RC, recidiva da doença e óbito por toxicidade.

A toxicidade foi relatada conforme os critérios da OMS. Os óbitos por toxicidade foram relatados separadamente em cada fase do tratamento.

As curvas de SLD, SG e SLF foram calculadas pelo método de Kaplan Meyer. A análise univariada dos índices de resposta foi feita pelo teste do Qui-quadrado. Análise multivariada dos fatores que influíram na RC e na curva de TTF foi feita usando-se o método de regressão logística múltipla e o modelo de Cox, respectivamente.

Os esquemas empregados foram os seguintes:

Grupo 1 - Protocolo de Stein, modificado:

Indução:

ADM-25mg/m²/semana iv até completar quatro doses; VCR: 1,4 mg/m²/semana iv; PDN: 40 mg/m² VO/dia. A ADM é omitida se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 500 mm³. A indução é feita até que sejam completadas quatro doses de ADM.

Consolidação:

Fase I. AraC-300 mg/m² duas vezes por semana, durante duas semanas.

Fase II. RT em crânio: 2.400 rads em 2,5 semanas. MTX 20 mg it/semana, durante quatro semanas.

Fase III. CPM 750 mg/m² iv D1; ADM 50 mg/m² D1; VCR 1,4 mg/m² D1; PDN 100 mg VO D1-5.

Essa fase consiste em cinco ciclos de CHOP a intervalos de 21 dias.

Manutenção:

6 MP 50 mg/m²/dia VO; MTX 20 mg/m²/dia VO alternando com iv. Essa fase dura 24 meses. São administrados dois ciclos de CHOP, nos meses 12 e 24 da manutenção. As doses são ajustadas para manter o leucograma entre 2.500 e 3.500 leuc./mm³.

Grupo 2: Protocolo de alto risco do GBTL185

Indução:

DNB 30 mg/m² iv D1, 8, 15, 22; VCR 1,4 mg/m² iv D1, 8, 15, 22; Dex 6 mg/m² iv D1-28; AraC 75 mg/m² sc D14-21; L-Asp 100.000 mg/m² im ou iv D14-21; QT intratecal com MADIT (MTX, AraC, Dex) D1, 14, 28. As doses são de 12 mg (MTX), 2 mg (Dex) e 70 mg (AraC). A QT é administrada independente do quadro hematológico. Em nossos doentes essa rotina não foi seguida. Somente dois pacientes nesse grupo fizeram uso da L-Asp programada para a indução. Em pacientes com SNC infiltrado ao diagnóstico é feito MADIT semanal até duas punções negativas consecutivas.

Consolidação:

AraC 1.500 mg/m² iv 12/12 h x 6 doses; L-Asp 6.000 UI im ou iv 6 h após a última dose de AraC.

Profilaxia do SNC:

RT craniana: 2.400 rads em 15 frações. Posteriormente a dose foi reduzida para 1.800 rads. MADIT (conforme descrito na indução) 2 x/semana até cinco doses. Em pacientes com SNC infiltrado ao diagnóstico é feita RT no neuroeixo. Durante essa fase é administrada 6 MP na dose de 50 mg/m² VO/dia.

Manutenção:

É feita com três módulos básicos, que são alternados seqüencialmente. O tratamento é feito até completar 120 semanas de RC. Módulo 1: VP-16-250 mg/m²/semana iv x 4 semanas; VCR 2 mg/m²/semana iv x 4 semanas; Dex 6 mg/m²/dia vo x 4 semanas. Módulo 2:

MTX 40 mg/m²/semana im ou vo x 4 semanas; 6 MP 75 mg/m²/dia vo x 4 semanas. Módulo 3: VM-26 250 mg/m²/semana iv x 4 semanas; AraC 300 mg/m²/semana iv x 4 semanas.

Casos especiais

Pacientes que não estiverem em RC no D28 da indução devem receber o seguinte esquema: VM-26 165 mg/m² iv 2 x/semana, durante duas semanas; AraC 300 mg/m² iv 2 x/semana, durante duas semanas; Dex 6 mg/m² vo D29-42; VCR 1,4 mg/m² iv D29, 35.

Resultados

Características dos pacientes

No período determinado pelo levantamento foram incluídos 43 pacientes no estudo, 21 no grupo 1 e 22 no grupo 2. As características pré-tratamento dos dois grupos encontram-se ilustradas na Tabela 1, ficando evidente que os pacientes do grupo 1 tendem a ser mais idosos e apresentar contagens de leucócitos mais elevadas que os doentes do grupo 2, que por outro lado apresentaram-se mais freqüentemente com trombocitopenia e infiltração do SNC. As diferenças de idade observadas entre os dois grupos se justificam pelo fato de o protocolo do GBTLI85 ser usado apenas em adultos abaixo de 50 anos. As diferenças na freqüência de infiltração do SNC são devidas ao fato de o protocolo de Stein só prever a realização de punção lombar ao término da indução, por isso a grande maioria dos doentes que falharam na indução não teve o SNC avaliado.

Resposta ao tratamento

Dos 43 pacientes incluídos no estudo, 16 entraram em RC (37,2%). O índice de RC foi de 19% para o grupo 1 (4/21) e 54,5% para o grupo 2 (12/22). A diferença observada foi estatisticamente significativa ($p = 0,016$). As principais causas de falha em se obter RC no grupo 1 foram doença refratária (48%), óbito precoce (14%), óbito por toxicidade (14%) e abandono de tratamento (5%). No grupo 2 as causas de falha foram óbito precoce (18%), óbito por toxicidade (14%), doença refratária (9%) e abandono de tratamento (5%). Nenhum dos dois pacientes do Grupo 2 que entraram no programa previsto nos casos especiais obteve RC.

Foram realizadas análises univariadas para a determinação dos fatores pré-tratamento que influenciaram na obtenção de RC. As variáveis analisadas incluíram raça, sexo, idade, leucometria, contagem de blastos no sangue periférico, contagem de plaquetas, morfologia dos blastos, infiltração do SNC, esplenomegalia, linfa-

Tabela 1. Características pré-tratamento dos pacientes.

Característica	Grupo 1	Grupo 2
Cor		
Leucoderma	10 (47,6%)	7 (33,3%)
Faioderma	9 (42,9%)	12 (57,1%)
Melanoderma	2 (9,5%)	2 (9,5%)
Sexo		
Masculino	11 (52,4%)	15 (68,2%)
Feminino	10 (47,6%)	7 (31,8%)
Idade		
< 20	4 (19%)	9 (40,9%)
29 - 40	10 (47,6%)	13 (53,6%)
> 40	7 (33,3%)	1 (4,5%)
Leucograma		
< 10.000 mm ³	4 (19%)	12 (54,5%)
10.000 mm ³ +	17 (81%)	10 (45,5%)
Blastos		
< 10.000 mm ³	11 (52,4%)	13 (59,1%)
10.000 mm ³ +	10 (47,6%)	9 (40,9%)
Plaquetas¹		
< 20.000 mm ³	7 (35%)	13 (61,9%)
20.000 mm ³ +	13 (65%)	8 (38,1%)
Infecção	14 (66,6%)	9 (40,9%)
Sangramento	3 (14,3%)	7 (31,8%)
Linfadenopatia	12 (61,5%)	11 (50%)
Esplenomegalia	11 (50,9%)	13 (59,1%)
Morfologia		
L1	3 (14,3%)	4 (18,2%)
L2	7 (33,3%)	13 (59,1%)
L3	1 (4,8%)	2 (9,1%)
Leuc. indiferenciada	3 (14,3%)	3 (13,9%)
Sem informação	7 (33,3%)	3 (13,6%)
SNC infiltrado		
Sim	1 (4,8%)	5 (22,7%)
Não	5 (23,8%)	9 (46,9%)
Sem informação	15 (71,4%)	8 (36,4%)

¹Não havia informações sobre contagem de plaqueta em dois pacientes.

denomegalia, infecção e sangramento. As únicas variáveis significativamente associadas com maiores índices de RC foram contagem de leucócitos abaixo de 10.000 mm³ (68% vs. 22%, $p = 0,00098$) e contagem de blastos abaixo de 10.000 mm³ (54% vs. 16%, $p = 0,009$). A contagem de plaquetas abaixo de 20.000 mm³ (50% de RC) e a ausência de linfadenopatias (56% de RC) também estão associadas com uma tendência a maiores índices de RC, mas essa diferença não chegou a atingir significância estatística. Na análise multivariada apenas a contagem de leucócitos abaixo de 10.000 mm³ ($p = 0,01$) e a de plaquetas abaixo de 20.000 mm³ ($p = 0,02$) atingiram níveis de significância estatística. As diferenças entre os dois esquemas de QT perderam a significância estatística na análise multivariada.

Seguimento

Entre os 43 pacientes incluídos no estudo, ocorreram 35 óbitos. Dois doentes do grupo 1 estão perdidos de seguimento a 0,2 e 21,6 meses, ambos com doença em atividade. Quatro pacientes encontram-se em RC contínua (RCC) com seguimento variando de 18,6 a 98,1 meses (um paciente no grupo 1 e três no grupo 2). Outros dois pacientes no grupo 2 encontram-se vivos em segunda RC após recidiva precoce no SNC, com seguimento de 5 e 10,5 meses, respectivamente.

A curva de sobrevida global (Gráfico 2) não diferiu para os dois protocolos empregados ($p = 0,61$). Para o grupo 1 a sobrevida mediana foi de 1,4 meses e a sobrevida a quatro anos foi de 10% (95% intervalo de confiança entre 0 e 23%). Para o grupo 2 a sobrevida mediana foi de 2,6 meses e a sobrevida a quatro anos foi de 19% (95% de intervalo de confiança entre 0% e 38%). A SLD mediana para os pacientes que obtiveram RC foi de 6,9 meses para o grupo 1 e 1,7 meses para o grupo 2. A SLD a quatro anos foi de 25% para os dois grupos (Gráfico 3). As curvas de duração da resposta não diferiram entre os dois grupos ($p = 0,32$). Não ocorreram recidivas após 6,9 meses de RC. A curva de SLF (Gráfico 4) também não mostrou diferenças significativas entre os dois programas de tratamento ($p = 0,15$). A SLF mediana para o grupo 1 foi de 1,4 meses, enquanto que a SLF a quatro anos foi de 4% (95% de intervalo de confiança entre 0 e 13%). Para os pacientes do grupo 2 a SLF mediana foi de dois meses e a SLF a quatro anos foi de 13% (95% de intervalo de confiança entre 0% e 27%). Na análise univariada da curva de sobrevida livre de falha os únicos fatores prognósticos adversos que atingiram níveis de significância estatística foram leucócitos abaixo de 10.000 mm^3 ($p = 0,03$) e plaquetas acima de 20.000 mm^3 ($p = 0,03$). Idade acima de 19 anos ($p = 0,055$) e contagem de blastos acima de 10.000 ($p = 0,08$) estiveram associadas a uma tendência com piora do TTF, sem atingir significância estatística. Nenhum paciente com infecção ou SNC infiltrado ao diagnóstico obteve RCC a quatro anos, mas esses valores não foram estatisticamente significativos. Na análise multivariada, a contagem de leucócitos abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ ($p = 0,02$) e a de plaquetas inferior a 20.000 mm^3 ($p = 0,03$) foram preditoras de melhora do TTF.

Toxicidade

a) Indução

Entre os pacientes do grupo 1, 17 foram considerados avaliáveis para a toxicidade. Leucopenia G3 ou G4 foi observada em 13 pacientes (71%), plaquetopenia G3 ou G4 em sete (41%) e anemia G3 ou G4 em sete (41%). Infecção atribuível à toxicidade do tratamento

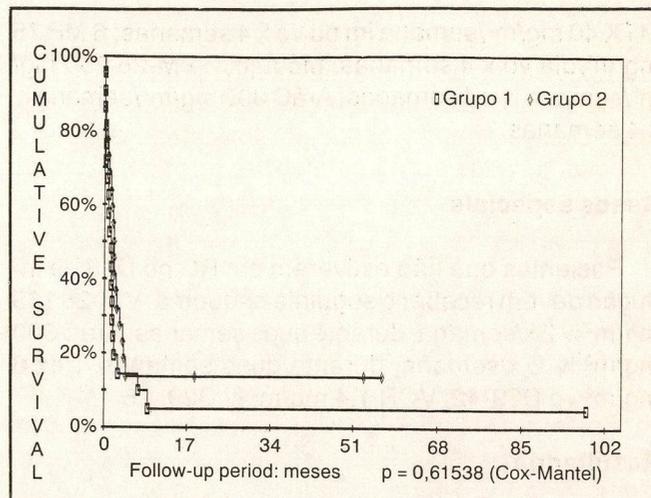


Gráfico 1. Sobrevida global.

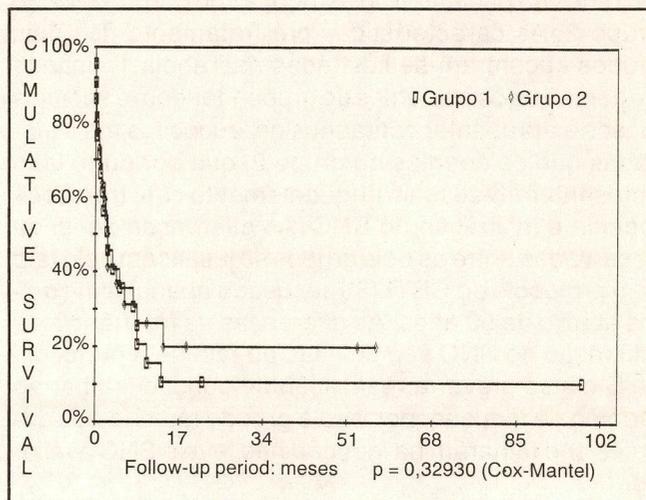


Gráfico 2. Sobrevida livre de doença.

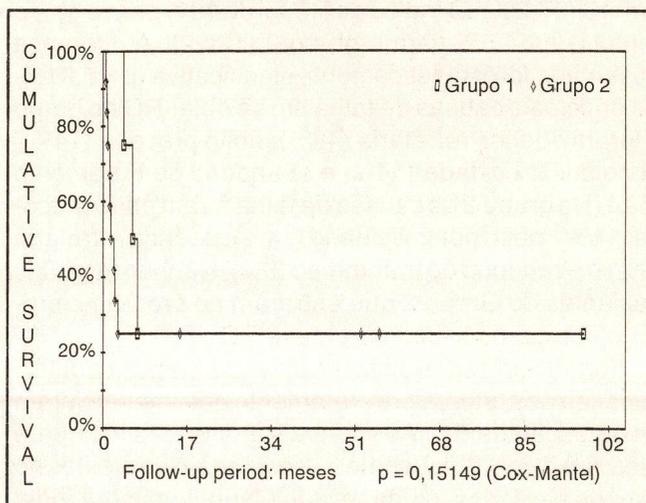


Gráfico 3. Sobrevida livre de falha.

foi observada em 11 pacientes (66%), sendo em sete casos classificada como G3 ou G4. Não foram registradas toxicidades extramedulares, mas tal fato provavelmente se deve a uma avaliação inadequada das mesmas. Ocorreram três óbitos por toxicidade durante a indução, devidos à síndrome de lise tumoral, estrongilodíase septicêmica e hemorragia intra-abdominal, respectivamente.

No grupo 2, 17 dos 22 pacientes foram avaliados para a toxicidade. Leucopenia G3 ou G4 ocorreu em 13 doentes (76%), anemia G3 ou G4 em seis (35%) e plaquetopenia G3 ou G4 em 12 (70%). Episódios de infecção ocorreram em seis pacientes (35%), sendo classificados como G3 ou G4 em três casos. Nesse grupo foi registrado um caso de íleo paralítico, um de extravasamento de droga e outro de icterícia flutuante, que desapareceu espontaneamente. Mais uma vez as toxicidades extramedulares não foram adequadamente avaliadas. Ocorreram três óbitos devido à toxicidade da QT, sendo um deles por síndrome de lise tumoral, um por aspergilose pulmonar e outro por um processo infeccioso sem causa identificada.

b) Consolidação e profilaxia do SNC

A consolidação e a profilaxia do SNC foram bem toleradas nos pacientes do grupo 1, onde não ocorreu nenhum óbito por toxicidade. Uma paciente apresentou leucopenia G4 associada a pneumonia bacteriana sem outras complicações. Houve também um episódio de plaquetopenia G4. A RT no SNC teve como efeitos colaterais cefaléia, vômitos e alopecia total em todos os pacientes.

No grupo 2, 11 pacientes foram avaliados para a toxicidade. Durante a consolidação foram registrados três óbitos por toxicidade, decorrente de processo infeccioso. Outro evento fatal ocorreu devido a uma hemorragia digestiva secundária a trombocitopenia durante a RT no crânio e neuroeixo. As toxicidades não-fatais também foram freqüentes. Plaquetopenia G4 e Leucopenia G4 ocorreram respectivamente em 81% e 72% dos pacientes tratados com AraC em doses intermediárias. Infecção não fatal (classificada como G2) ocorreu em um caso. Entre os seis pacientes que fizeram a profilaxia do SNC com RT em crânio e QT it não foram observados vômitos ou cefaléia, mas alopecia total foi registrada em todos os casos.

c) Manutenção

Apenas três pacientes do grupo 1 e quatro do grupo 2 iniciaram a fase de manutenção, desse grupo, e um paciente do grupo 1 e dois do grupo 2 terminaram essa etapa, o que torna muito difícil a avaliação da toxicidade. No grupo 1, apenas uma paciente chegou a apresentar leucopenia G3. Essa mesma paciente apresen-

tou diarréia G2, infecção G2 e mucosite G2 ao longo da manutenção, que durou 24 meses. Os outros dois pacientes recidivaram com menos de três meses de manutenção, não tendo sido registrada qualquer toxicidade G3 ou G4. Entre os pacientes do Grupo 1 houve um caso de neuroxicidade severa pela VCR, levando à para-plegia. Leucopenia G3 ocorreu em dois pacientes e G4 em outros dois. Infecção associada com leucopenia e necessitando de internação para antibioticoterapia intravenosa ocorreu em três casos. Trombocitopenia G3 ou G4 ocorreu em dois casos. Anemia G4 em um caso. Mucosite Grau 2 foi registrada em uma paciente. Em nenhum dos dois grupos ocorreram óbitos por toxicidade.

Recidiva

Entre os quatro pacientes do grupo 1 que obtiveram RC, três recidivaram (75%) após 4,2, 5,9 e 6,9 meses de sobrevida livre de doença, respectivamente. Em um caso a recidiva ocorreu no SNC e em dois casos na medula óssea. Nenhum desses pacientes obteve uma segunda RC. Entre os 12 pacientes do grupo 2, cinco recidivaram (41%), todos eles com menos de três meses desde a RC. Três recidivas ocorreram na medula óssea e duas no SNC. Os pacientes que recidivaram no SNC obtiveram uma segunda RC com MADIT e estão em RC a dois e sete meses desde a recidiva. Nenhum paciente com recidiva medular obteve segunda RC.

Discussão

Os protocolos mais recentes de tratamento da LLA do adulto têm obtido índices de RC variando de 68% a 88%. Entre os pacientes que obtêm RC a possibilidade de sobrevida livre de doença a quatro anos varia de 29% a 50% e a duração mediana da RC fica entre 21 e 53 meses. O platô da curva de sobrevida livre de doença é atingido entre quatro e cinco anos, na maioria dos estudos. Esses dados apontam para um índice de curas entre 25 e 45% para os casos de LLA do adulto [4, 5, 7, 9-12]. Os resultados obtidos em nossa instituição são claramente inferiores aos da literatura internacional, com um índice de curas estimado em 4% para o protocolo de Stein e 13% para o GBTL185.

A comparação entre os resultados obtidos para o grupo 1 e o grupo 2 é bastante dificultada pelas diferenças entre as características pré-tratamento entre os dois grupos. O índice de RC verificado para o grupo 2 foi superior ao registrado para o grupo 1 ($p = 0,01$), mas a diferença observada perdeu a significância estatística na análise multivariada. O índice de RC observado para o Grupo 1 foi extremamente baixo, sendo inclusive inferior aos obtidos na literatura com o uso de VCR + PDN isoladas [13]. A maioria das falhas na indução teve como causa a resistência da doença ao

tratamento. No grupo 2, por outro lado, apenas 9% dos pacientes apresentaram doença refratária, mas o índice de óbitos na indução foi semelhante ao do grupo 2 e bem superior ao observado na literatura [4, 5, 7, 9, 11].

Uma vez obtida a RC, a possibilidade de se obter sobrevida livre de doença a longo termo não diferiu para os dois grupos. No entanto, o padrão de falhas pós-RC observado para o grupo 1 mostrou um alto índice de recidivas (75%) que ocorreram entre os quatro e sete meses de RC. A consolidação e a profilaxia do SNC foram bem toleradas pelos pacientes, não tendo ocorrido nenhum óbito por toxicidade. No grupo 2 houve um índice muito elevado de óbitos por toxicidade (33%), todos eles ocorridos durante a consolidação ou profilaxia do SNC. O índice de recidivas foi de apenas 41%, todas ocorridas antes de três meses de RC.

Programas de consolidação intensiva para o tratamento da LLA do adulto tem aparecido com frequência na literatura [4, 5, 7, 8, 11]; no entanto, os dois estudos randomizados que avaliaram a importância dessa abordagem tiveram resultados negativos. Em um trabalho do EORTC [3], a consolidação com AraC e 6TG não aumentou a sobrevida livre de doença em relação ao grupo onde esse tratamento foi omitido. No estudo do CALGB a consolidação com DNB + AraC também falhou em aumentar os índices de SLD em relação ao grupo-controle. Por outro lado, é possível que existam subgrupos que se beneficiem da consolidação intensiva. Os protocolos de Linker [4, 12] e do GMALL [14], que empregaram consolidação e intensificação tardia, respectivamente, observaram um melhor prognóstico para os portadores de LLA de células T, com índices de remissão completa contínua (RCC) a cinco anos em torno de 50%, enquanto a RCC para todos os doentes foi de 35%. Em um outro estudo conduzido pela Universidade de Iowa [9] foi empregado um protocolo que omitia a consolidação e utilizava um programa de manutenção moderadamente intensivo com pulsos periódicos de VCR, PDN, BCNU, ADM, ACTD e CPM alternados com o uso da 6 MP e do MTX. Esse grupo também obteve índices de RCC de 35% a cinco anos, mas os pacientes com LLA de células T evoluíram mal com RC mediana de apenas 6,8 meses, contra 74,4 meses para os demais ($p = 0,001$).

Outra questão controversa se refere ao uso do AraC em doses altas ou intermediárias no tratamento da LLA do adulto. Em um estudo retrospectivo do Hospital S. Bartolomeu [15], a incorporação do AraC na dose de 2 g/m² 12/12 h x 12 doses ao esquema de indução com L-Asp, ADM, VCR e PDN piorou os resultados do grupo de baixo risco em relação ao tratamento controle. Por outro lado, os resultados do grupo de alto risco, que incluía todos os pacientes com mais de 10.000 blastos mm³ no sangue periférico, além dos casos de LLA de células B, T ou nulas, foram bem melhores no grupo que recebeu o AraC em altas doses ($p = 0,006$). Da mesma forma, em estudos não controlados do MDACC

(MD Anderson Cancer Center) e GMALL [3], o uso do AraC em altas doses como consolidação em pacientes de mau prognóstico produziu SLD acima de três anos em 30-49% dos casos. Em nosso caso, o AraC em doses intermediárias empregado na consolidação apresentou índices proibitivos de toxicidade. Um eventual benefício dessa abordagem em termos de melhora da SLD para nossos pacientes não foi confirmado nesse estudo.

O uso de esquemas de manutenção com múltiplas drogas não teve ainda seu valor comprovado em estudos randomizados, apesar dos bons resultados obtidos pelos protocolos L2-L17 do MSKCC [5] e do HOP-L da Universidade de Iowa [9]. Entre nossos pacientes tratados com o GBTLI85, apenas um dos quatro casos que iniciaram a manutenção recidivou (25%), mas o reduzido número de casos impede que se tire qualquer conclusão definitiva desses dados.

O valor da profilaxia do SNC em adultos também tem sido questionado. No estudo randomizado [16], conduzido por Omura e cols., a profilaxia do SNC reduziu os índices de recidiva do SNC, mas isso não se refletiu em melhora da sobrevida de longo termo. O melhor esquema de profilaxia do SNC também não está definido. A maioria dos estudos emprega a RT associada à QT it com MTX, mas nos protocolos L-10, L10M e L17 do MSKCC, a profilaxia do SNC foi feita com MTX it isolado, sendo que o índice de recidiva no SNC foi de 4%. Em nossos pacientes tratados com o GBTLI85, ocorreram duas recidivas no SNC, em 12 pacientes (16%).

Conclusão

Ressalvadas as limitações referentes à natureza do presente estudo, o uso de um programa de QT agressiva, derivado das experiências favoráveis na LLA da infância, não parece ter trazido benefícios significativos, além de estar associado com índices inaceitáveis de toxicidade. As más condições gerais dos nossos pacientes podem ter contribuído para os baixos índices de RC observados. Os estudos mais recentes apontam para a existência de subgrupos de portadores de LLA com altos índices de cura mesmo com tratamentos menos intensivos [9, 10]. A seleção dos tratamentos de acordo com os fatores de prognóstico na LLA do adulto é uma abordagem que pode aumentar os índices de cura. Infelizmente, a determinação dos grupos de risco parece ser, pelo menos em parte, dependente da disponibilidade de técnicas para a tipagem de linfócitos.

Agradecimentos

A Joria Martinho Gonçalves, pela análise estatística dos dados. A Ângela Maria Garcia Vasconcelos, pela edição do texto.

Apêndice: significado das abreviaturas de citostáticos empregadas neste estudo: Prednisona (PDN); Dexametasona (Dex); Adriamicina (ADM); Daunoblastina (DNB); Vincristina (VCR); Metotrexate (MTX); 6-Mercaptopurina (6-MP); Citarabina (AraC); Etoposídeo (VP-16); Teniposídeo (VM-26); Ciclofosfamida (CPM); L-Asparaginase (L-Asp).

Summary

In a group of 43 patients aged over 15 years with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL), there were compared retrospectively the results of the modified Stein protocol (group 1) and the GBTLI85 (group 2) regimen, a intensive protocol developed for high risk childhood ALL. The complete response (CR) rate was better in group 2 (54% vs. 19%, $p = 0.01$), but this difference had lost statistical significance after a multivariate analysis. Once a CR was obtained, the four years disease-free survival was 25% for both groups, but in group 1 the relapse rate was 75% and in group 2, the relapse rate was 41% and 33% of the responders died from toxicity of post remission therapy. The four years failure free survival (FFS) was 4% for group 1 (95% confidence interval 0-13%) and 13% for group 2 (95% confidence interval 0-27%). In our patients, an intensive therapy based in the high risk childhood protocols had failed in improving the cure rates and was associated to prohibitive toxicity rates. New approaches based in risk grouping for adult ALL must be found.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; chemotherapy

Referências bibliográficas

1. CLAVELLA, GELBER RD, COHEN HJ et al. Four agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 1986; 315(11): 657-663.
2. TUBEGER DG, GILCHRIST GS et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features. *A Children's Cancer Study Group Phase III Trial. J Clin Oncol* 1993; 11(3): 527-537.
3. HOELZER DF. Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 17(1): 1166-1172.
4. LINKER CA, LEVIT LJ, O'DONNELL M et al. Improved results of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1987; 69(4): 1242-1248.
5. CLARKSON B, ELLIS S, LITTLE C et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Semin Oncol* 1985; 12(2): 160-179.
6. GAYNON PS, BLEYER WA, ALBO VC et al. Intensive therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting factors. Early conclusion of study CCG-106 by the Children's Cancer Study Group. *The Lancet* 1988; 86(17): 921-923.
7. HOELZER D, THIEL E, LÖFFLER H et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984; 64(1): 38-47.
8. STEIN R, FLEXNER JM, COLLINS RD et al. Effective multidrug, multimodality consolidation therapy of adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1982; 49(3): 846-849.
9. RADFORD JE, BURNS CP, JONES MP, GINGRICH RD et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: results of the Iowa HOP-L protocol. *J Clin Oncol* 1989; 17(1): 57-66.
10. ELLISON RR, MICK R, CUTTNER J et al. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 1991; 9(11): 2002-2015.
11. HUSSEIN KK, DAHLBERG S, HEAD D et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation and maintenance chemotherapy. *Blood* 1991; 73(1): 57-63.
12. LINKER CA, LEVITT LJ, O'DONNELL M et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 1991; 78(11): 2814-2822.
13. LISTER TA, WHITEHOUSE JMA, BEARD MEJ et al. Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Br Med J* 1978; 1: 199-203.
14. HOELZER D, THIEL E, LÖFFLER H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71(1): 123-131.
15. ROHATINER AZS, BASSAN R, BATISTA R et al. High dose cytosine arabinoside in the initial treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1990; 62: 451-458.
16. OMURA GA, MOFFIT S, VOGLER WR et al. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 1980; 55(2): 199-204.

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 para 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, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS e DISCUSSÃO. As subdivisões dessas seções deverão estar bem claras, preferencialmente pelo uso de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex.: 1., 1.1., 1.2.1 etc.). Outras modalidades de artigos deverão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

Tabelas

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

Ilustrações

São consideradas ilustrações todas as fotografias, radiografias, desenhos, esquemas, croquis, resultados de 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 compõem 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.

Avaliação da dissecação axilar na mastectomia radical modificada a Madden para o tratamento do câncer mamário

GERALDO S. QUEIROZ¹, ESTANISLAU ARAÚJO JORGE¹, FRANCISCO ASSIS F. DOURADO¹, RUI GILBERTO FERREIRA², RUFFO DE FREITAS JÚNIOR², GEORGE MORAIS FERREIRA³, VASCO MARTINS CARDOSO⁴, ÉLBIO CÂNDIDO DE PAULA⁴

Trabalho realizado nos Serviços de Ginecologia e Mama e de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás.

Resumo

Com o objetivo de analisar o número de linfonodos dissecados, foram estudados 229 pacientes portadoras de câncer de mama, tratadas no Hospital Araújo Jorge entre 1979 e 1988. Destas, 175 foram submetidas à mastectomia radical clássica (MRC) e 54 à mastectomia radical modificada com preservação de ambos os músculos peitorais (MRM). Não houve influência do estágio clínico nem do tratamento prévio sobre o procedimento cirúrgico, porém pacientes mais jovens foram submetidas mais freqüentemente à MRC. O número médio de linfonodos dissecados foi maior na MRC que na MRM, 23 e 18 respectivamente. Ressecção de mais de 30 gânglios só foi obtida com a MRC, sendo esta diferença significativa ($p < 0,001$). Conclui-se que a MRC possibilita uma melhor dissecação axilar com retirada de maior número de linfonodos quando comparado à MRM com preservação de ambos os peitorais.

Unitermos: câncer de mama; mastectomia; linfonodos

Introdução

O principal fator prognóstico para o câncer de mama operável é o número de linfonodos comprometidos [1]. Também tem sido demonstrado que quanto maior o número de linfonodos ressecados, maior a probabilidade de se encontrar comprometimento nestes [2].

A mastectomia radical clássica (MRC), instituída por Halsted no final do século passado, mostrou ser bastante eficaz para a retirada dos linfonodos axilares [3]. Entretanto, a deformidade física e as complicações tipo linfadema e restrição do braço levaram outros autores a propor técnicas alternativas para o tratamento do câncer de mama. Desta maneira, a preservação do músculo pequeno peitoral foi proposta por Merola [4] e por Patey [5] e, posteriormente, a conservação de ambos os peitorais por Auchincloss e Madden [6, 7].

Apesar da preservação dos músculos peitorais dificultarem tecnicamente o esvaziamento axilar, perma-

neceu a dúvida se as técnicas menos radicais seriam adequadas para uma retirada satisfatória dos linfonodos, de forma a não comprometer este indicador prognóstico.

Assim, o objetivo deste estudo foi comparar o número de linfonodos ressecados por ambas as técnicas empregadas (Halsted e Madden).

Pacientes e Métodos

Foram estudadas 229 pacientes do sexo feminino, portadoras de carcinoma ductal infiltrante de mama, submetidas à mastectomia no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, no período de 1979 a 1988. Destas, 175 foram tratadas por mastectomia radical clássica à Halsted (MRC) e 54 por mastectomia radical modificada com preservação de ambos os músculos peitorais, à Madden (MRM).

¹Médico Titular do Serviço de Ginecologia e Mama; ²Médico estagiário; ³Acadêmico Estagiário; ⁴Médico Titular do Serviço de Anatomia Patológica. Endereço do autor para correspondência: Serviço de Ginecologia e Mama - Hospital Araújo Jorge - Rua 239, nº 181 - Setor Universitário - Goiânia - GO - CEP 74605-070

Após a retirada da peça, esta era fixada em formol a 10% e enviada ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge, onde sofria um processamento. Para tal, um patologista experiente realizava dissecação meticulosa, isolando e classificando os linfonodos de acordo com os respectivos níveis.

As variáveis de controle estudadas foram:

- Idade da paciente em anos completos, na época do diagnóstico do câncer.

- Estádio clínico na época do diagnóstico da neoplasia, seguindo a classificação TNM da União Internacional de Combate ao Câncer (UICC) [8].

- Realização de tratamento prévio à cirurgia, quer tenha sido loco-regional (radioterapia) ou sistêmico (quimioterapia).

Foi considerada como variável independente a técnica operatória empregada, e como variável dependente o número de linfonodos encontrados pelo patologista em cada peça cirúrgica.

Para a análise das variáveis, utilizou-se o teste do qui-quadrado, considerando como significativo um P de valor inferior a 0,05.

Resultados

Dos 229 casos operados, a maioria se situou na faixa etária entre 41 e 50 anos (36%), tanto para a MRC (37%) quanto para a MRM (31%) (Tabela 1).

Quanto ao estágio clínico, observou-se que 36 pacientes (16%) foram tratadas no estágio clínico I, 56 (24%) no estágio clínico II e a maior parte delas no estágio clínico III, totalizando 218 pacientes, visto que 11 casos foram inicialmente estadiados como TX. A relação entre estágio clínico e a cirurgia empregada, bem como sua análise, podem ser vistas na Tabela 2.

Considerando o uso de tratamentos prévios, foi observado que em 163 casos (71%) não se empregou quaisquer formas de terapia antes do procedimento cirúrgico. O tratamento loco-regional por radioterapia foi utilizado pré-operatoriamente em 64 pacientes (28%). Já a quimioterapia só foi empregada em dois casos. A distribuição entre os tratamentos prévios segundo a técnica cirúrgica utilizada é mostrada na Tabela 3.

A média de linfonodos axilares ressecados foi de 23 na MRC e de 18 na MRM. Em 47% das MRC foram retirados de 21 a 30 linfonodos axilares por peça cirúrgica, enquanto que em 65% das MRM foi retirado um número inferior a 20. Somente com a MRC conseguiu-se a exérese de mais de 30 linfonodos por peça, sendo que em seis casos de MRC foram encontrados mais de 40 gânglios. A diferença do número de linfonodos disseca-dos entre os dois procedimentos foi significativa (Tabela 4). Houve seis casos (3%) e sete casos (13%) em que foram ressecados menos de 10 linfonodos por peça, pelas técnicas de MRC e MRM respectivamente.

Tabela 1. Distribuição das pacientes quanto à faixa etária e técnica cirúrgica empregada.

Idade	MRC		MRM	
	N	%	N	%
21 - 30	8	4	1	2
31 - 40	47	27	10	19
41 - 50	65	37	17	31
51 - 60	38	22	7	13
61 - 70	14	8	10	19
> 70	3	2	9	16

MRC - mastectomia radical clássica

MRM - mastectomia radical modificada

$X^2 = 25,9$; $p < 0,0001$

Tabela 2. Relação entre o estágio clínico e a técnica cirúrgica utilizada.

Estádio clínico	MRC		MRM	
	N	%	N	%
I	29	17	7	13
II	48	27	8	15
III	90	51	36	67
TX	8	5	3	5

MRC - mastectomia radical clássica

MRM - mastectomia radical modificada

$X^2 = 4,85$; $p < 0,2$ (NS)

Tabela 3. Relação entre a realização de tratamento prévio e a técnica cirúrgica utilizada (N = 229).

Tratamento prévio	MRC		MRM	
	N	%	N	%
Não realizado	125	72	38	70
RXT	48	27	16	30
Qt	2	1	-	-

MRC - mastectomia radical clássica

MRM - mastectomia radical modificada

RXT - radioterapia; Qt - quimioterapia

$X^2 = 0,7$; $p < 0,8$ (NS).

Tabela 4. Comparação entre o número de linfonodos disseca-dos e a cirurgia realizada.

Número de gânglios disseca-dos	MRC			MRM		
	N	%	\bar{x}	N	%	\bar{x}
= 20	68	39	17	35	65	14
21 - 30	83	47	24	19	35	22
> 30	24	14	37	-	-	-
Total	175	100	23	54	100	18

MRC - mastectomia radical clássica; \bar{x} , média

MRM - mastectomia radical modificada

$X^2 = 14,9$; $p < 0,001$

A sobrevida das pacientes, de acordo com a técnica cirúrgica, não foi analisada, e será tema de trabalho futuro.

Discussão

No material estudado o número médio de linfonodos dissecados na MRC foi 23 e 18 na MRM. Apesar da distribuição etária ter sido estatisticamente diferente entre os grupos, com as pacientes mais jovens sendo tratadas mais freqüentemente pela MRC, não houve diferença entre os dois grupos de cirurgia, em relação ao estágio clínico e terapia prévia associada. Assim, talvez a idade possa ter influenciado o número de linfonodos dissecados, porém não foi possível confirmar esta hipótese. Além da idade, a dificuldade referente à análise comparativa destes dados também reside na influência de outros fatores, tais como a variação anatômica, extensão das disseções cirúrgicas e o método de identificação dos linfonodos (manual, a fresco, após fixação em formol e limpeza da gordura com álcool), que não foram aqui abordados.

A média de gânglios ressecados aqui apresentada é compatível com outros autores, em que o número médio de linfonodos dissecados varia de 17 a 50 [2, 9]. Sendo que, no nosso país, Brondi encontrou 33 e Montoro 40 [10, 11].

A literatura é controversa em relação ao número de linfonodos ressecados, de acordo com diferentes técnicas cirúrgicas. Brondi afirma que a conservação dos músculos peitorais pode levar a uma linfadenectomia axilar incompleta, principalmente na cadeia superior ou nível III de Berg, no grupo interpeitoral de Rotter e no grupo paracefálico [11]. Caceres mostrou que uma equipe cirúrgica complementando uma mastectomia radical clássica elevaria a média do número de linfonodos dissecados em aproximadamente 1,5 [12]. Já Leo não encontrou diferença significativa no número de linfonodos dissecados, quando da conservação dos músculos peitorais [13]. Concordando com isso, Madden, quando da avaliação de 10 anos de MRM, mostrou que o músculo pequeno peitoral não dificulta o esvaziamento axilar e, através da linfografia, demonstrou que o esvaziamento axilar é satisfatório com ou sem a remoção do pequeno peitoral, sendo que não houve diferença significativa na sobrevida das pacientes submetidas à MRM quando comparadas à MRC [7]. Segundo Robinson, a sobrevida aos cinco anos foi de 86% e 84% para as pacientes com gânglios axilares negativos submetidas a MRC e MRM, respectivamente; enquanto que para as pacientes com axila positiva estas curvas foram de 60% e 66% [14].

No presente estudo, mesmo reconhecendo uma maior dificuldade técnica para o esvaziamento axilar pela MRM com preservação de ambos os músculos peitorais, foi possível realizá-la satisfatoriamente. Entretanto, obteve-se uma média de 5,5 gânglios a mais pela técnica de MRC. No momento não podemos afir-

mar se a diferença no número de linfonodos ressecados influenciou a sobrevida comparando-se os dois métodos, pois este assunto será objeto de estudo posterior.

Summary

Two-hundred twenty nine patients with breast cancer treated at Araújo Jorge Hospital between 1979 and 1988, were studied regarding the number of dissected lymphonodes. Out of those, 175 were submitted to classical radical mastectomy (CRM) and 54 to modified radical mastectomy sparing both pectoralis muscles (MRM). There were no influence of clinical staging or previous therapy on the surgical procedure. Young patients were more frequently submitted to CRM. The mean dissected nodes was higher with CRM than with MRM, 23 and 18 respectively. More than 30 nodes dissected was achieved only with CRM ($p < 0.001$). It is concluded that CRM allows better axillary clearance when compared to MRM sparing both pectoralis muscles.

Key words: breast cancer; mastectomy; lymphonodes

Referências bibliográficas

1. FISHER B, BAUER M, WICKERHAM DL et al. Relation of number of positive axillary lymphonodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 53: 1551-1557.
2. FISHER B, SLACK NH. Number of lymphonodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 79-88.
3. HALSTED WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John's Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497-555.
4. VIGIL E. La aponeurectomia del seno. *Tecnica del Professor Lorenzo Mérola. Sem Med* 1936; 43: 496-506.
5. PATEY DH, DYSON WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2: 7-13.
6. AUCHINCLOSS H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast: a justification for a conservative operation. *Ann Surg* 1963; 158: 37-46.
7. MADDEN JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 1221-1230.
8. UICC - INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. TNM classification of malignant tumours. 4 ed. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
9. DURDIN K, HAAGENSEN CD. An improved technique for the study of lymphonodes in surgical specimens. *Ann Surg* 1980; 191: 419-429.
10. MONTORO AF, MONTEIRO DM. Comparative study of axillary involvement in surgical specimens. Halsted versus Patey techniques. *Breast* 1978; 4: 20-21.
11. BRONDI LAG. Importância da linfadenectomia axilar no tratamento cirúrgico do câncer da mama. *Rev Bras Cancerol* 1987; 33: 119-126.
12. CACERES E, LINDAN M, DELGADO P. Evaluation of dissection of the axilla in modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 395-397.
13. LEO E, BRANCO J, BALDINI MT et al. Câncer de mama ressecável. Dissecação axilar respeitando os músculos e nervos peitorais. *Rev Bras Cancerol* 1988; 34: 75.
14. ROBINSON GN, VAN HEERDEN JA, PAYNE WS et al. The primary surgical treatment of carcinoma of the breast. A changing trend toward modified radical mastectomy. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 433-442.

EDITAL

TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CANCEROLOGIA (TECA)

A Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) comunica o Regulamento que norteará os exames para o Título de Especialista em Cancerologia (TECA) a ser realizado no dia 7 de setembro de 1994, quarta-feira, às 14 h, na cidade de Porto Alegre - RS, durante o XIII Congresso Brasileiro de Cancerologia.

1º - REQUISITOS

A Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC), em convênio com a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM), concederá o Título de Especialista em Cancerologia (TECA) aos candidatos sócios e não-sócios que preencham os seguintes requisitos:

- 1.1 - Ser formado em Medicina;
- 1.2 - Estar inscrito e em pleno gozo dos seus direitos, no Conselho Regional de Medicina de sua jurisdição;
- 1.3 - Ter sido aprovado em exame de suficiência de acordo com as exigências do Regulamento específico estabelecido pela Sociedade Brasileira de Cancerologia - SBC;
- 1.3.1 - Ter indicado, ao requerer o Título, área de subespecialidade em Cancerologia;
- 1.3.2 - Pagar taxa de inscrição estipulada pela Diretoria.

2º - TRAMITAÇÃO

- 2.1 - O candidato enviará à Avenida Almirante Barroso, nº 6 - grupos 1801/1803 - CEP 20031-000 - Rio de Janeiro - RJ - (Sede da Associação Brasileira aos Cancerosos), em nome da Sociedade Brasileira de Cancerologia - SBC - aos cuidados da Dra. Deisyamar Dolores Correa, impreterivelmente até o dia 20 de agosto de 1994, os seguintes documentos:
 - 2.1.1 - Ofício requerendo inscrição no concurso e declarando concordar com as normas regulamentares;
 - 2.1.2 - "Curriculum Vitae", com cópias dos títulos declarados (condição indispensável).
 - 2.1.3 - *Cheque nominal* à Sociedade Brasileira de Cancerologia nos valores: Taxa sócios SBC - 80 CH
Taxa não-sócios SBC - 220 CH
 - 2.1.4 - Não serão aceitas inscrições condicionais, nem documentação incompleta. Somente serão considerados os currículos com títulos comprovados.
 - 2.1.5 - Será de competência da Sociedade Brasileira de Cancerologia a aceitação da inscrição do candidato ao Título de Especialista em Cancerologia (TECA).
 - 2.1.6 - O candidato aprovado deverá preencher requerimento da Associação Médica Brasileira (AMB) na federada de seu estado.
 - 2.1.7 - A Sociedade Brasileira de Cancerologia remeterá à Associação Médica Brasileira a relação dos candidatos aprovados, acompanhada dos respectivos Títulos, assinados pelo Presidente e Secretário-Geral.
 - 2.1.8 - Após assinados pelo Presidente e Secretário-Geral da AMB, portanto, devidamente registrado naquela Entidade, os Títulos serão devolvidos à Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC), que os remeterão aos então Especialistas.
 - 2.1.9 - Os TECA aprovados têm direito de requererem à Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica ou à Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica o registro e devido reconhecimento, conforme convênios assinados e em pleno vigor.

3º - DAS PROVAS

O exame para Especialista em Cancerologia constará das seguintes provas:

- 3.1 - Prova de títulos - abrangendo toda a atividade profissional, científica e didática do candidato, tanto em nível de graduação como de pós-graduação.
- 3.2 - Teste de múltipla escolha que constará de uma prova com, pelo menos, 50 perguntas, cada uma delas com cinco respostas, das quais apenas uma correta. Versarão sobre o programa do exame.
- 3.3 - Prova de dissertação - será fornecida aos candidatos, no início da prova, uma lista de temas versando sobre assuntos das subespecialidades em Cancerologia, da qual o candidato selecionará uma de sua escolha para a dissertação;
- 3.4 - Peso das provas - os pesos serão os seguintes:
 - * Atividade de pré-graduação: peso 1 (hum)
 - * Atividade de pós-graduação: peso 4 (quatro)
 - * Teste de múltipla escolha: peso 1,5 (hum e meio)
 - * Prova de dissertação: peso 3,5 (três e meio)
- 3.5 - A duração da prova será de 4 horas.
- 3.6 - Serão aprovados os candidatos que obtiverem média mínima de 7 (sete).

4º - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 4.1 - Os candidatos deverão comparecer com 30 (trinta) minutos de antecedência ao local do exame.
- 4.2 - A SBC não se obriga a devolver os documentos a ela enviados.
- 4.3 - Os candidatos serão informados, por escrito, sobre o resultado dos exames.
- 4.4 - Não será concedida revisão de provas.

5º - PROGRAMA DO EXAME

- 5.1 - Medidas preventivas contra o câncer. A eliminação ou proteção contra carcinogênicos conhecidos ou suspeitos
- 5.2 - Fatores de risco para o câncer
- 5.3 - Registros de câncer
- 5.4 - Tipos de estudos epidemiológicos sobre o câncer
- 5.5 - Aspectos epidemiológicos das neoplasias malignas mais freqüentes no Brasil
- 5.6 - Mortalidade e incidência do câncer no Brasil e no mundo
- 5.7 - Programas de controle do câncer no Brasil
- 5.8 - Conceito de neoplasia, hiperplasia, hipertrofia, metaplasia, displasia
- 5.9 - Bases de classificação histológica das neoplasias
- 5.10 - Carcinogênese: etapas, carcinogêneses física, química e biológica. Fatores genéticos e familiares
- 5.11 - Evolução das neoplasias. Carcinoma "in situ". Invasão e metastatização. Vias de progressão das metástases
- 5.12 - Diagnóstico precoce do câncer; prevenção, detecção. Lesões precursoras (pré-cancerosas)
- 5.13 - Estadiamento clínico
- 5.14 - Aspectos histopatológicos como fatores de prognóstico
- 5.15 - Biópsias: tipos, métodos de fixação. O exame citológico
- 5.16 - Bases gerais do tratamento irradiatório. Efeito das radiações ionizantes; modalidades de radiação em terapia. Radiossensibilidade e radorresistência dos tumores;
- 5.17 - Uso da radioterapia em tratamentos combinados
- 5.18 - Complicações da radioterapia
- 5.19 - Bases do tratamento cirúrgico. Cirurgia paliativa e cirurgia radical
- 5.20 - Citorredução. Tratamentos combinados
- 5.21 - A cirurgia "conservadora" da mama
- 5.22 - Estadiamento cirúrgico

6º - PARTE ESPECIAL

- 6.1 - Proliferação celular. Cinética celular
- 6.2 - Princípios da biologia molecular da célula maligna
- 6.3 - Princípios da quimioterapia antineoplásica
- 6.4 - Princípios e aplicação da terapêutica biológica. Imunologia tumoral anticorpos monoclonais; imunoterapia
- 6.5 - Doença de Hodgkin
- 6.6 - Linfomas não-Hodgkin
- 6.7 - Mieloma múltiplo
- 6.8 - Leucemias agudas e crônicas
- 6.9 - Metástase de primário desconhecido
- 6.10 - Tratamento de apoio na doença neoplásica
- 6.11 - Emergências oncológicas. Epidemiologia, história natural, patologia, diagnóstico, estadiamento, prognóstico, indicações cirúrgicas, radioterapia e quimioterapia dos tumores a seguir
- 6.12 - Câncer da cabeça e pescoço
- 6.13 - Câncer do pulmão
- 6.14 - Tumores do mediastino
- 6.15 - Câncer do esôfago
- 6.16 - Câncer do estômago
- 6.17 - Câncer do pâncreas e do sistema hepatobiliar
- 6.18 - Câncer do cólon do reto; câncer do canal anal
- 6.19 - Câncer do rim e da bexiga
- 6.20 - Câncer da próstata
- 6.21 - Câncer do pênis
- 6.22 - Câncer do testículo
- 6.23 - Tumores ginecológicos (vulva, vagina, cérvix e endométrio). Sarcomas uterinos. Doença trofoblástica gestacional
- 6.24 - Câncer do ovário
- 6.25 - Câncer de mama
- 6.26 - Sarcomas das partes moles
- 6.27 - Sarcomas ósseos
- 6.28 - Câncer da pele
- 6.29 - Melanoma.

Validade do CA 15.3 para o seguimento de pacientes tratadas de câncer de mama

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA¹, ARON MINIAN², EDWARD COUTINHO³, JAYME JOSÉ GOUVEIA FILHO³

Trabalho realizado no Hospital Naval Marcílio Dias e apresentado no V Encontro Científico das Organizações de Saúde da Marinha - Rio de Janeiro - Novembro de 1993.

Resumo

Os progressos verificados no tratamento do câncer de mama e o conseqüente aumento da sobrevida das mulheres que dele são tratadas têm exigido períodos cada vez maiores de seguimento. Detectar-se o início da recidiva tumoral, porém, consiste no maior empecilho para se aplicar prontamente a terapêutica indicada (hormônio e/ou quimioterapia), tendo em vista as limitações apresentadas pelos exames até então disponíveis e utilizados para o seguimento dos casos: mamografia, radiografia simples de tórax, ultra-sonografia abdominal, cintilografia óssea e provas da função hepática, cujas especificidade e sensibilidade são baixas, quando a doença é microscópica. Com o desenvolvimento dos chamados marcadores tumorais, parece que já se pode dispor de um exame simples e confiável para proceder-se ao seguimento de mulheres tratadas de câncer de mama. O objetivo do presente trabalho é determinar se o CA 15.3, já disponível e em uso no Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), pode ser este exame. São analisados 63 de 100 exames realizados de 19 de maio a 15 de setembro de 1993, correspondentes a 63 mulheres tratadas ou sob tratamento de câncer de mama, e determinadas as especificidade, sensibilidade, valores preditivos positivo e negativo, e os percentuais de falso-positivo e falso-negativo do exame. O padrão-ouro utilizado é a presença reconhecida de doença tumoral em atividade (definição dos casos positivos) e a ausência de doença durante um determinado período de seguimento (definição dos casos negativos), com base nos exames clínico e complementares já citados. É também relacionado o valor da dosagem sérica do CA 15.3 com a idade da mulher, o estadiamento da doença ao tempo do diagnóstico inicial e a extensão da mesma, ao tempo da dosagem do marcador. Os cálculos demonstram que o CA 15.3 é um exame válido, apresentando consideráveis sensibilidade (72,2% das mulheres com doença em atividade têm dosagens séricas elevadas) e especificidade (75,6% das mulheres sem doença em atividade têm dosagens séricas normais), com um valor preditivo negativo de 86,1% (ou seja, um falso-negativo de 13,9%) e positivo de 56,5%. O alto percentual de exames falso-positivos (43,5%) retira do CA 15.3 a validade como exame diagnóstico, porém não compromete a sua utilização como exame de seguimento, visto que dosagens seriadas podem corrigir os erros embutidos nos resultados falso-positivos e falso-negativos. Ao final, determina-se o quanto custa o seguimento de um caso, utilizando-se os exames laboratorial e de gabinete comparativamente ao CA 15.3 como exame de rastreamento da recidiva tumoral. Este último representa 10,2% do custo estimado para os outros exames, e poderá constituir-se em um método de rastreamento de recidivas e de indicação dos demais exames, ao longo do seguimento das mulheres previamente tratadas de câncer de mama.

Unitermos: câncer de mama; marcador tumoral; seguimento; avaliação laboratorial

Introdução

A identificação de substâncias circulantes, relacionáveis com determinados tumores e passíveis de dosificação, mesmo que em baixas concentrações séricas, iniciou-se nos anos sessenta, quando foram isolados

os chamados antígenos oncofetais, a alfa-feto-proteína e o antígeno cárcino-embriônico/CEA [1]. O desenvolvimento das técnicas de identificação e dosagem de anticorpos monoclonais permitiram, já nos anos oitenta, a utilização clínica do antígeno cárcino-embriônico, inicialmente aplicável a diversos tumores e locali-

¹Médica Oncologista do Hospital Naval Marcílio Dias e da Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco) do Instituto Nacional de Câncer; ²Médico Oncologista e Chefe do Setor de Oncologia do Hospital Naval Marcílio Dias; ³Médico do Setor de Oncologia do Hospital Naval Marcílio Dias. Endereço do autor para correspondência: Hospital Naval Marcílio Dias - Rua César Zama, 185 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20725-090

zações primárias de tumor, sem que se deixasse de alertar para a sua positividade em soros de portadores de doenças hepáticas benignas [2].

De imediato, viu-se que essas substâncias, denominadas genericamente *marcadores tumorais*, apresentavam sensibilidade e especificidade insuficientes para que se constituíssem em exames de diagnóstico, já que elas eram menores de 50% nos casos de tumores microscópicos ou localizados [1]. Entretanto, elas passaram, ressaltadas as suas limitações, a ser utilizadas para a detecção de determinados cânceres; o diagnóstico diferencial entre a natureza maligna ou benigna de doenças; o controle de tratamentos aplicados e dos casos tratados; a classificação dos casos quanto à seleção da terapêutica e ao prognóstico; o estadiamento dos tumores; a localização de lesões marcadas por anticorpos radioativos, através de exames cintilográficos; e o tratamento de casos, através da utilização de anticorpos monoclonais [1, 3, 4].

Os *marcadores tumorais* são substâncias sintetizadas por células tumorais ou por células de tecidos normais infiltrados, que são detectadas na circulação sistêmica e representam categorias orgânicas diversas: antígenos de superfície, proteínas intracelulares, enzimas e hormônios [4]. Claro está que um *marcador tumoral* ideal é aquele produzido unicamente pelas células tumorais; dosável em quantidades mínimas; detectável precocemente no soro de indivíduos assintomáticos; secretado em quantidade diretamente proporcional ao volume das células tumorais que o produzem; e cuja dosagem correlaciona-se com o resultado terapêutico observado [1, 2, 4]. A maioria dos *marcadores* disponíveis não preenche totalmente esses requisitos, daí serem eles mais valorizados como exames de seguimento do que de diagnóstico [5]. A sua dosagem seria dada, iniciando-se antes que qualquer tratamento seja instituído, permite que o exame seja não só utilizado como critério de estadiamento, aqui incluindo-se o prognóstico do caso, mas também como parâmetro de avaliação da resposta ao tratamento efetuado.

Até há poucos anos não se dispunha de um exame laboratorial de rotina que fosse aplicável aos casos de mulheres com câncer de mama assintomático [6]. As pesquisas levadas a cabo nos anos oitenta já apontavam diversas substâncias que se poderiam constituir neste exame, entre elas o CEA e o CA 15.3 [1, 3]. Atualmente conhecem-se diversos antígenos, cuja maioria consiste de glicoproteínas, que são menos frequentemente "específicos" de câncer de mama ou que mais comumente a ele se relacionam, entre os quais se incluem o CA 15.3, o CA M26 e CA M29, a Catepsina D e a Proteína pS2 [7]. O CA 15.3 encontra-se elevado em aproximadamente 9% das pacientes assintomáticas; em 36% das que se encontram em estágio inicial de doen-

ça; em 57% das que se enquadram nos estádios avançados e em 87% das que apresentam metástases viscerais [8]. Já os valores séricos mais elevados de MCA (Mucinous-like Carcinoma Associated Antigen) associam-se à neoplasia localmente avançada, relacionando-se com o número de linfonodos comprometidos [9]. O mais indicado é usar dois ou mais marcadores, de modo a combinar-se as suas sensibilidade e especificidade; em casos de câncer de mama, para alguns autores [9], a melhor associação seria a de CA 15.3 e MCA; para outros [10], a de CA 15.3 e CEA.

Há trabalhos que demonstram que o CA 15.3 se encontra elevado somente em 20% das mulheres com câncer mamário localizado, mas também em 61 a 84% das que apresentam doença metastática, principalmente lesões ósseas [10]. Outros estudos mostram os seguintes percentuais de dosagens elevadas, respectivamente, de CA 15.3 e CEA, em casos de câncer de mama: 63% e 41%, se a doença é metastática; 79% e 75%, se as metástases são hepáticas; e 71% e 44%, se elas são ósseas, relacionando-se o CA 15.3 com a extensão das metástases, o número de locais envolvidos por elas e a sobrevida das pacientes, e o CEA, apenas com a extensão da doença. Ambos os marcadores mostram-se simultaneamente elevados em 45% dos casos [10].

O CA 15.3 não tem se mostrado válido para o rastreamento nem para o diagnóstico dos casos de câncer de mama [9, 10], visto que ele também pode estar elevado em casos de muitos outros tumores, de doenças mamárias benignas e de hepatite, porém pode ser útil para o seguimento das pacientes tratadas daquele tumor: suas dosagens se elevam em 91% das mulheres com doença recidivada; diminuem em 78% das mulheres com doença regressiva, e se estabilizam em 59% das que apresentam doença estável [10].

A validade de um exame ou prova baseia-se em cálculos que determinam a sua sensibilidade (proporção de exames ou provas positivos entre portadores da doença), especificidade (proporção de exames ou provas negativos entre pessoas sadias), valor preditivo positivo (probabilidade de um exame ou prova positivo pertencer a um indivíduo verdadeiramente doente) e valor preditivo negativo (probabilidade de um exame ou prova negativo pertencer a um indivíduo verdadeiramente são). Os percentuais de erro relativos aos valores preditivos positivo e negativo correspondem, respectivamente, aos resultados falso-positivos e falso-negativos do exame ou prova [5, 11, 12].

A acuidade de um exame ou prova depende de fatores tais como a técnica da coleta do material a ser examinado, o nível de especialização e prática de quem

coleta, prepara e analisa o exame ou prova, a técnica ou método de execução e o número de exames ou provas realizado pelo laboratório, daí a importância de divulgar-se e comparar-se a experiência de diversos serviços.

Material e Métodos

São estudadas 63 dosagens de CA 15.3 entre as 100 primeiras realizadas no Laboratório do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), no período de 19 de maio a 15 de setembro de 1993, referentes a 63 casos de mulheres com diagnóstico de câncer de mama, já tratadas ou sob tratamento. As 37 pacientes restantes não foram incluídas, e isto porque ou ainda não se dispunha da dosagem do CA 15.3 que lhes correspondia ou porque ainda se encontravam sob avaliação com vistas ao estadiamento. Somente em duas mulheres foi realizada mais de uma dosagem, porém foi considerada apenas a primeira dosagem para efeito do presente estudo.

A metodologia aplicada no HNMD é a de dosagem sérica de anticorpo monoclonal *in vitro*, em amostras séricas não-lipêmicas não hemolisadas, coletadas em período de jejum e marcadas com I^{125} , utilizando-se a técnica SIS de radioimunoensaio e o aparelho Vitromat da Siemens, e dosando-se o marcador em U/ml, com valores normais incluídos entre 9 e 30 U/ml.

A Figura 1 mostra a distribuição dos casos de acordo com as faixas etárias. Observe-se que a média das idades é de 57,6 anos, com mediana de 57 anos, sendo que a variação se situa entre os limites de 35 e 83 anos de idade.

Já na Figura 2 pode-se observar a predominância do estágio II sobre os demais e a pouca discordância existente entre os estadiamentos clínico e patológico dos casos estudados. A extensão da doença à época do levantamento é vista na Figura 3, na qual se verifica que a maioria dos casos não evidencia doença em atividade, sendo que a localização das metástases se distribui predominantemente entre as partes moles locorregionais, os ossos e os pulmões (Figura 4).

Para a determinação da presença ou ausência de doença em atividade foram considerados os exames de gabinete positivos para doença metastática (Figura 5), a dosagem sérica da fosfatase alcalina, quando disponível (Figura 6), e o exame físico das mulheres, procedido à primeira consulta (nos casos das pacientes em início de tratamento) e à última consulta de acompanhamento das mulheres já tratadas - todos o mais aproximado da data em que foi realizada a dosagem do CA 15.3.

As 63 dosagens realizadas nas amostras séricas obtidas das 63 mulheres são lançadas na Figura 7; porém, para efeito dos cálculos (Tabela 1), foram con-

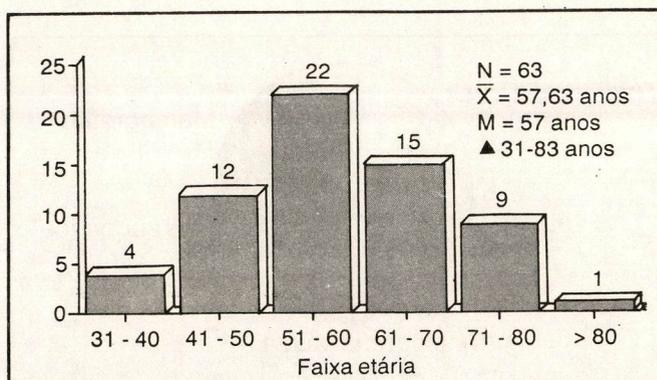


Figura 1. Distribuição dos casos por faixa etária.

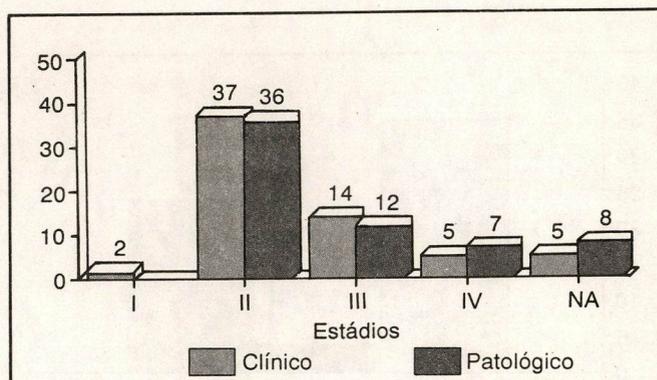


Figura 2. Estadiamentos clínico e patológico dos casos.

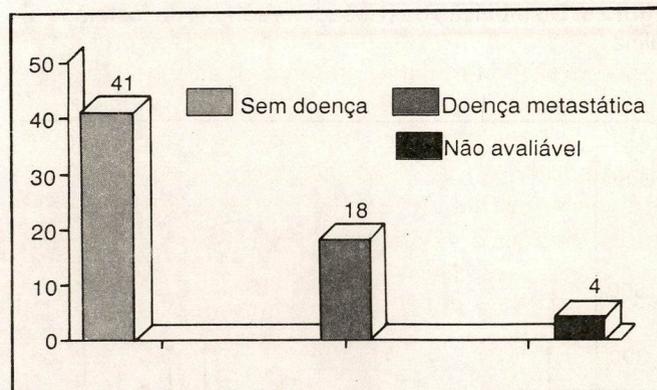


Figura 3. Distribuição dos casos de acordo com a extensão atual da doença.

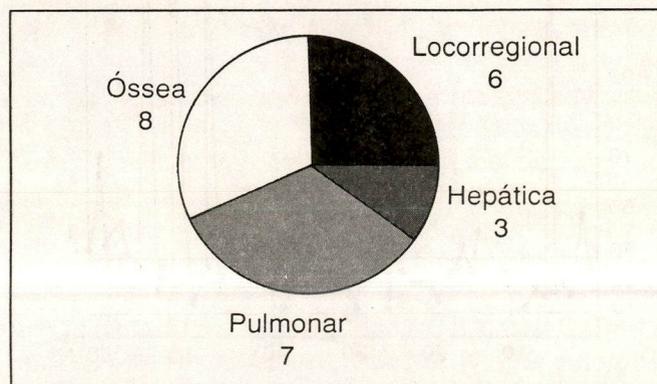


Figura 4. Localização das metástases.

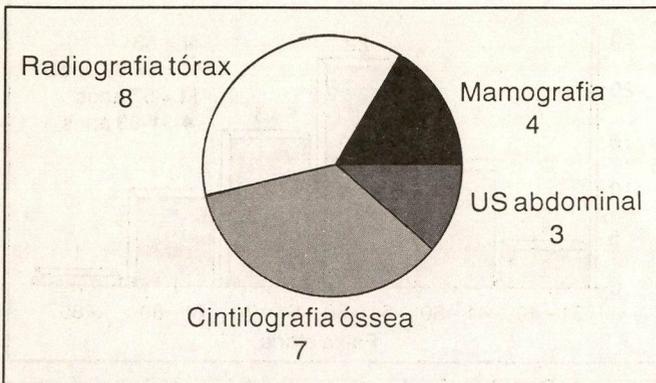


Figura 5. Exames de gabinete positivos para metástases.

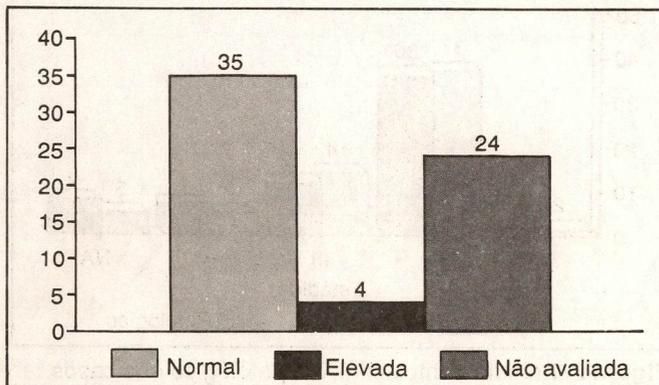


Figura 6. Distribuição das dosagens séricas da fosfatase alcalina.

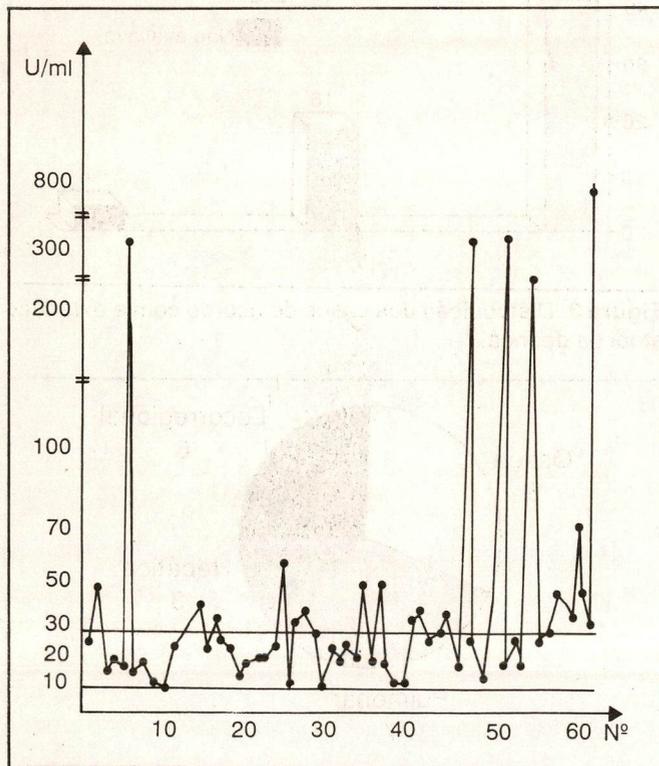


Figura 7. Distribuição das dosagens séricas de CA 15.3.

sideradas 59 dosagens e mulheres, já que quatro casos não foram avaliáveis em termos da extensão da doença (Figura 8).

A correlação dos custos dos exames complementares (Tabela 2) foi obtida a partir dos cálculos baseados na Unidade de Serviços Médicos (USM), fornecidos pelo Setor de Indenização do HNMD.

Resultados

Pelos dados levantados, observa-se que as mulheres com mais de 70 anos (10/63) apresentaram dosagem sérica normal de CA 15.3. O número de mulheres com idade de 31 a 40 anos e dosagem normal (4/63) foi considerado irrelevante.

A análise dos dados relativos ao estadiamento e à extensão da doença à época da dosagem do *marcador* (Figuras 2 e 3) mostra concordância, na maioria dos 63 casos, não só entre os estadiamentos clínico e patológico, mas também entre estes, o número de mulheres sem doença e as dosagens do CA 15.3: das 36 mulheres tratadas em estágio patológico II da doença, 33 encontram-se, clínica, laboratorial e radiologicamente, sem evidência de doença e apresentam dosagens normais do *marcador*. Por sua vez, a localização das metástases (Figura 4) não foge à distribuição preferencial das mesmas, em casos de câncer de mama, porém ressalta-se que as maiores dosagens foram obtidas de pacientes com grande volume de tumor e com metástases em mais de um local, especialmente quando entre eles se incluem os pulmões e/ou o fígado. A localização locorregional da recidiva relaciona-se menos com o aumento da dosagem sérica do CA 15.3.

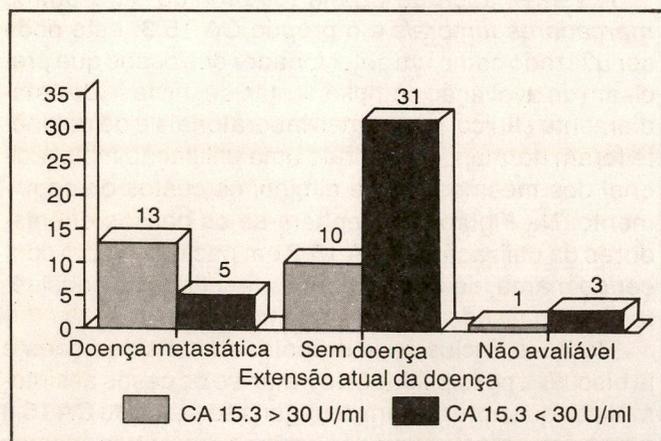
Para a determinação dos casos de mulheres com doença recidivada e metastática (Figuras 5 e 6), além do exame físico consideraram-se os resultados dos exames de gabinete (radiográficos, ultra-sonográfico e de Medicina Nuclear) e laboratorial (provas da função hepática, especialmente a dosagem sérica da fosfatase alcalina), sendo os casos negativos de doença em atividade definidos pelos resultados normais dos exames físicos e complementares, realizados ao longo do seguimento das mulheres tratadas ou ainda sob terapia adjuvante.

Trinta e nove mulheres apresentaram dosagens de CA 15.3 normais; 17, dosagens que não ultrapassaram as 50 U/ml, e sete, dosagens acima de 70 U/ml (Figura 7).

Das 63 dosagens levantadas foram analisadas 59, já que quatro casos foram considerados não avaliáveis (Figura 8), em vista da impossibilidade de determinar-se a extensão da doença, a partir dos dados de prontuário, à época do primeiro tratamento realizado, ou seja, de determinar-se o estadiamento dos mesmos ou de afirmar-se a ausência de doença após o tratamento, perdendo-se, assim, o parâmetro de definição de reci-

Tabela 1. Correlação entre os resultados do CA 15.3 e a extensão atual da doença.

CA 15.3	Doença metastática		Total	Valores preditivos
	Sim	Não		
Elevado	13	10	23	Positivo 13 — x 100 = 56,5% 23
Normal	5	31	36	Negativo 31 — x 100 = 86,1% 36
Total	18	41	59	
Sensibilidade			Especificidade	
13 — x 100 = 72,2% 18			31 — x 100 = 75,6% 41	

**Figura 8.** Distribuição das dosagens do CA 15.3 conforme a extensão atual da doença.**Tabela 2.** Correlação de custos dos exames complementares.

Exame	USM	%
Cintilografia óssea	300	42,6
US abdominal	130	18,5
Hepatograma	125	17,8
RX de tórax	75	10,6
Mamografia	74	10,5
Total	704	100
CA 15.3	72	10,2

diva da doença. Esta última situação refere-se ao caso de uma senhora que, em 1988, apresentou tumor bilateral sincrônico, mas que foi tratada por mastectomia unilateral e quimioterapia pós-operatória, e que atualmente apresenta doença locorregional e hepática e dosagem sérica de CA 15.3 = 250 U/ml.

As sensibilidade e especificidade calculadas para o CA 15.3, na presente série (Tabela 1), foram, respectivamente, de 72,2% e 75,6%, com valor preditivo positivo de 56,5% (falso-positivo de 43,5%) e valor preditivo negativo de 86,5% (falso-negativo de 13,9%). Já os cálculos dos custos dos exames complementares, usados para proceder-se ao seguimento dos casos tratados (Tabela 2), basearam-se na USM da Divisão de Saúde da Marinha do Brasil, representando o CA 15.3, proporcionalmente aos outros exames, 10,2% do custo total dos mesmos.

Discussão

Os dados aqui apresentados favorecem a discussão sobre alguns aspectos importantes do diagnóstico e controle dos casos de câncer de mama. A coerência observada entre a idade das mulheres, o estadiamento da doença, a extensão atual da doença e a dosagem do CA 15.3 confere confiabilidade à caracterização dos casos classificados como sem evidência de doença e confirma o que já se divulgou entre os especialistas: os níveis séricos dos *marcadores tumorais* são diretamente proporcionais ao volume tumoral, por sua vez dependente da agressividade do tumor (um tumor é mais agres-

sivo quanto maior é a capacidade de duplicação e de invasão de suas células). Assim, o problema da interpretação dos resultados da dosagem de *marcadores tumorais* não se refere às dosagens que se situam muito acima dos limites da normalidade, mas sim àquelas que se situam próximas ao limite superior. Pelo que se pode deduzir da presente série, para o CA 1.3 essas dosagens são as que variam de 30 a 50 U/ml.

Considerando-se, porém, os locais das metástases, verifica-se que, além do volume tumoral, a dosagem do *marcador* pode também ser dependente do órgão envolvido, visto que a invasão de fígado e pulmões relacionou-se com maiores dosagens de CA 15.4, mais do que a de ossos e de partes moles e linfática, em ordem decrescente.

Os percentuais de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo calculados a partir dos casos aqui estudados são semelhantes aos já divulgados na literatura especializada, e validam o exame como de utilidade para o seguimento dos casos, mas não para o diagnóstico e estadiamento do câncer de mama, especialmente se os valores do CA 15.3 são próximos ao limite superior da faixa de normalidade e se a mulher também é portadora de uma doença benigna, o que equivale a dizer que uma dosagem isolada não tem validade (exceto se muito elevada) e que dosagens seriadas podem assegurar a involução, evolução ou controle da doença. Não é demais ressaltar que a primeira dosagem deve ser procedida antes de o primeiro tratamento ser instituído.

Pelos dados aqui analisados, os resultados negativos do CA 15.3 são mais confiáveis do que os seus resultados positivos, já que o percentual de falso-positivos (43,5%) é alto e muitas vezes maior que o de falso-negativos (13,9%), o que faz do CA 15.3 um exame útil para a avaliação da resposta terapêutica, para o controle do tratamento efetuado e para o seguimento dos casos tratados, mas não para ser aplicado em programas de rastreamento e como exame de diagnóstico e estadiamento. Além do mais, é preciso que se atente para três aspectos que podem repercutir diretamente na prática médica e na relação entre o médico e a paciente/seus familiares: um resultado de até 50 U/ml indica a necessidade de repetir-se a dosagem do CA 15.3, antes que se procedam a outros exames de investigação, na ausência de uma dosagem anterior menor e de sintomas referidos pela mulher; a persistência de valores anormais do CA 15.3, simultaneamente a resultados normais de outros exames (laboratoriais e de gabinete), exige do médico a adoção de condutas terapêuticas ainda não discutidas nem estabelecidas ou aceitas entre os especialistas; e, qualquer que seja a situação (não normalização do exame, persistência ou elevação do CA 15.3 verificadas em dosagens posteriores), é necessário que paciente e familiares sejam bem

orientados sobre o significado e as conseqüências de cada uma das eventualidades, de modo que se evitem ansiedades e atitudes intempestivas.

Conclusão

Uma vez que a validade do CA 15.3 como exame de diagnóstico só se relaciona com dosagens altas (acima de 70 U/ml), assegurada a ausência de outras afecções ou situações que podem cursar com a sua produção e elevação sérica, o que ainda precisa ser estabelecido, ele pode ser útil, com base em dosagens periódicas (a primeira realizada já na fase de avaliação prévia ao tratamento - estadiamento clínico), para proceder-se ao acompanhamento das pacientes que se encontram sob tratamento e ao seguimento das pacientes tratadas. A elevação de uma dosagem previamente normal ou a não normalização, a persistência ou a elevação de dosagens subseqüentes implica em indicar-se outros exames que possam detectar metástases assintomáticas, na presença ou ausência de recidiva local/regional.

À semelhança do que já foi definido para outros *marcadores tumorais* e o próprio CA 15.3, este pode ser utilizado como um selecionador dos casos que precisam de avaliação complementar, se, na fase de estadiamento clínico, os exames laboratoriais e de gabinete foram normais, permitindo uma utilização mais racional dos mesmos, o que diminui os custos do seguimento. Na Figura 9 desenham-se os passos orientadores da utilização do CA 15.3 em pacientes com câncer de mama, de acordo com os resultados e considerações analisados no presente trabalho.

Pode-se, inclusive, extrapolar as considerações e já discutir a possibilidade de tratar-se os casos assintomáticos que apresentam dosagens seriadas de CA 15.3 progressivamente elevadas, mesmo que outros exames complementares mostrem resultados normais. Isto, porém, vai exigir o estabelecimento do CA 15.3 como um exame altamente válido e confiável, o que só poderá ser determinado através de estudos de seguimento de casos. O Setor de Oncologia do HNMD passará a trabalhar visando a alcançar esta meta, a partir de agora.

Agradecimentos

Ao Corpo Técnico do Laboratório do Serviço de Medicina Nuclear e do Setor de Indenização do HNMD, pelas informações prestadas; a Lucília Reis Pinheiro e Alexandre Ferreira de Sousa, pela elaboração das figuras e tabelas, e a Marta Lúcia de Castro Guimarães, pelo desenho do gráfico da distribuição das dosagens do CA 15.3.

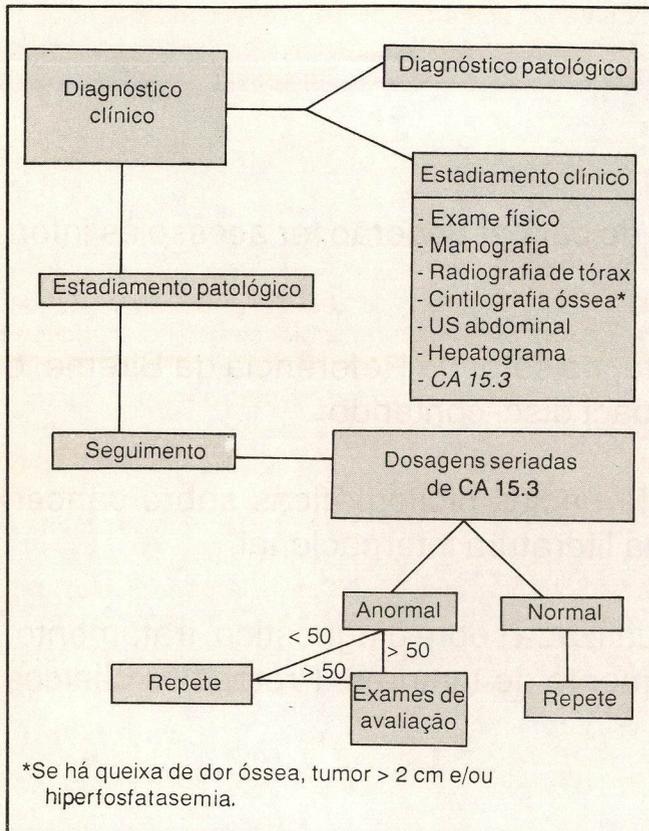


Figura 9. Algoritmo para abordagem de mulheres com câncer de mama.

Summary

Women treated of breast cancer have survived more in the last decades. However, the detection of relapse of disease has been the major difficulty in order to establish treatment in an early stage, when the disease is still microscopic. It would be necessary a specific and sensible feasible test to achieve that, and until a few years ago it did not exist. Tumor markers come to help the follow-up of treated women. This article intends to analyse the role of CA 15.3 in breast cancer in the Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD). Sixty-three women were included and 63 tests were studied. Results of 59 tests are related with absence or presence of disease and it is determined the specificity, sensibility, and positive and negative predictive values of CA 15.3. The stu-

dy shows CA 15.3 as an useful test to follow-up treated women, considering its sensibility (72.2%) and specificity (75.6%), but it has a high false-positivity (43.5%) what does not permit its use as a diagnostic test. Finally, it is evaluated costs of the follow-up, based on conventional tests (mamography, chest radiography, abdominal ultrasonography, bone scan, and liver function tests) or on CA 15.3. This represents 10.2% of costs of all other together and an alternative to screening the cases which should be undergone to them.

Key words: breast cancer; tumor markers; follow-up; laboratorial evaluation

Referências bibliográficas

1. McINTIRE KR. Tumor Markers. In: DeVITA JR VT et alii. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 2nd Edition, 1985; Vol. 1: 375-388.
2. YALLOWS RS. Radioimmunoassay and Tumor Diagnosis. In: ARIEL IM. Progress in Clinical Cancer. New York: Grune & Stratton, 1982; 3: 1-7.
3. HENDERSON IC, HARRIS JR, KINNE DW, HELLMAN S. Cancer of the Breast. In: DeVITA Jr. VT et alii. Cancer, Principles and Practice of Oncology. JB Lippincott Company, 3rd Edition, 1989: 1197-1268.
4. PREGER R, SILBERMAN A, FLECK J. Marcadores Tumorais Circulantes. In: FLECK J. Câncer, Integração Clínico-Biológica. Rio de Janeiro, Medsi, 1992: 235-241.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Controle do Câncer, Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro, 2^a Edição, 1993.
6. SCANLON EF. Breast Cancer. In: HOLLEBAI, FINK DJ, MURPHY GP. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Atlanta: ACS, 1991: 177-193.
7. SUAREZ RC, SANCHEZ MB. Inmunología del Cáncer Mamário. In: HERNANDEZ MUNOZ GA. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria, 1992: 307-311.
8. HAYES D, ZURAWSKI VR, RUFÉ DW. Comparison of circulating CA 15.3 and carcinoembryonic levels in patients with breast cancer. J Clin Oncol 4: 1542-1550, 1986 (apud 7).
9. FARANTE G, CHACÓN R. Utilidad de los marcadores tumorales en oncología. In: VERONESI U (Dir.) SERIE AVANCES EN ONCOLOGÍA/Chacón R, Farante G (Co-Dir.) Vol. I, ONCOLOGÍA MÉDICA. Milano: European School of Oncology, 1990: 49-68.
10. SCHWARTZ MK. Cancer Markers. In: DeVITA VT et alii. CANCER, Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 4th Ed., 1993: 531-542.
11. LONGATTO FILHO A et alii. Citodiagnóstico do câncer de pulmão: I Encontro Comparativo dos Métodos de Escarro, Lavado e Escovado. Acta Oncol Bras 1991; 11: 145-147.
12. MOSSA AR. Investigating the Oncologic Patient: General Considerations. In: MOSSA AR et alii. Comprehensive Textbook of Oncology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986: 59-61.

INFORMAÇÃO SOBRE CÂNCER

Oncologistas e outros profissionais da área de câncer poderão ter acesso às informações mais atualizadas sobre o assunto.

Está disponível para consulta, gratuitamente, no setor de Referência da Bireme, o **ONCODISC - base de dados em CD**, compact disc, contendo:

CANCERLIT - Literatura sobre câncer: referências bibliográficas sobre câncer, com resumo, procedentes da literatura internacional.

PDQ - Physician Data Query: informação atualizada sobre diagnóstico, tratamento, prognóstico, classificação e estadiamento de tumores. Protocolos clínicos sobre tratamento de tumores.

LIVROS

Cancer: principles and practice of oncology, 4th edition, 1993

Important Advances in Oncology, 1992

Manual for Staging of Cancer, 4th edition, 1992

Biologic Therapy of Cancer: principles and practice, 1991

Se for de interesse poderemos também fazer uma exposição específica sobre o assunto em sua Instituição, Hospital, Clínica, Departamento, Escola e outros.

Aguardamos seu contato!!!

BIREME

Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde

Rua Botucatu, 862 - 04023-901 - São Paulo - SP

Tel.: (011) 549-2611 - Fax: (011) 571-1919 - E-mail: anamaria@bireme.br



OPAS/OMS

Colelitíase e câncer primário da vesícula biliar

PAULO CÉSAR ALVES CARNEIRO¹, DILON PINHEIRO DE OLIVEIRA²,
RAIMUNDO SALES FILHO³, MARCO ANTONIO MENEZES FERREIRA⁴

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

Resumo

Os autores fazem uma revisão bibliográfica e analisam a relação entre colelitíase e câncer primário da vesícula biliar, baseados na experiência em 50 casos do 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/1978 a junho de 1992. A idade média dos pacientes foi de 60,5 anos, predominando nas mulheres (47 casos - 94%). Relatam uma estreita relação entre colelitíase e câncer da vesícula biliar. Ambas as afecções coexistiram em 34 casos (68%) dos pacientes, levando à aprovação da hipótese de que a colelitíase constitui o fator principal na etiopatogenia do câncer vesicular, portanto torna-se imperativo não procrastinar o tratamento cirúrgico da litíase da vesícula biliar.

Unitermos: colelitíase; vesícula biliar; neoplasia maligna

Introdução

O câncer primário da vesícula biliar foi inicialmente descrito por Maximillian de Stooll, professor de Prática da Medicina em Viena, em 1777, baseado em três casos de necrópsia [1, 2].

O câncer da vesícula biliar é considerado uma doença de mulheres idosas, de progressão rápida, de difícil diagnóstico pré e intra-operatório, de tratamento cirúrgico quase sempre ineficaz e, geralmente, com um péssimo prognóstico, apesar dos recentes avanços tecnológicos e da Medicina [3].

Raramente o diagnóstico de tumor maligno primário da vesícula biliar é feito na fase pré-operatória, e frequentemente o diagnóstico elaborado é o de afecção das vias biliares.

A apresentação clínica dos pacientes portadores de neoplasia maligna da vesícula biliar tem geralmente ocorrido de duas maneiras, ou seja, no curso de uma colecistectomia eletiva ou durante a realização de uma laparotomia exploradora para diagnóstico de uma icterícia obstrutiva, considerando que o diagnóstico clínico pré-operatório é difícil e, quando este é efetuado corre-

tamente, na maioria das vezes denota doença avançada loco-regionalmente.

A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada do abdome têm, nos últimos anos, corroborado para uma maior exatidão no diagnóstico por imagem na litíase e neoplasia da vesícula biliar [4-7].

Geralmente essa neoplasia maligna se associa a cálculos biliares, os quais têm importância como provável fator etiopatogênico [8-10].

O objetivo do presente trabalho é analisar a relação entre colelitíase e câncer primário da vesícula biliar, fundamentado na experiência do Departamento de Cirurgia (Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) da Faculdade de Medicina da UFRJ, no período de março de 1978 a junho de 1992, e ainda trazer subsídios para um maior conhecimento dessa enfermidade em nosso meio.

Casuística e Método

Foram estudados 50 pacientes portadores de câncer da vesícula biliar. A idade variou de 34 a 88 anos, com idade média de 60,5 anos. A maioria dos pacien-

¹Prof. Adjunto - UFRJ e Cirurgião do Hospital Geral de Bonsucesso - MS, RJ. Livre-docente em Clínica Cirúrgica pela UNI-Rio e em Cirurgia Geral pela Universidade Gama Filho (UGF). Doutor e Mestre em Medicina-UFRJ. Especialista (CBC/PUC/CFM). Ex-residente do INCa. Médico pela UFC.TCBC. ²Pós-Graduando (nível de Doutorado) do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Geral da UFRJ. CBC. ³Patologista do HUCFF-UFRJ. ⁴Doutor e Mestre em Medicina-UFRJ. Endereço do autor para correspondência: Rua Visconde de Inhaúma, 134 - Grupos 1114/1115 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20091-000

tes possuía idade maior ou igual a 50 anos (40 casos - 80%). Quanto ao sexo, houve predominância do feminino (47 casos - 94%).

Foi realizado estudo radiológico do tórax na totalidade dos pacientes, nas incidências póstero-anterior (PA) e perfil. A ultra-sonografia abdominal, dentro do possível, foi o primeiro exame por imagem executado na avaliação diagnóstica, especialmente quando a suspeição clínica era de litíase biliar.

Foi realizada uma revisão criteriosa de todas as lâminas de histopatologia.

Quando ocorreu suspeição de tumor maligno da vesícula biliar e, para a avaliação da extensão da doença, foram solicitados, em alguns pacientes, outros exames complementares, tais como: radiografia simples de abdome, tomografia computadorizada (TC), seriografia esofagogastroduodenal, endoscopia retrógrada (CPER), colangiografia trans-hepática percutânea, enema opaco e laparoscopia.

Resultados

A afecção associada mais freqüentemente encontrada foi a colelitíase, em 34 casos (68%), seguida por parasitoses intestinais (12 casos - 24%), empiema da vesícula e diabetes mellitus, ambos ocorrendo em seis casos (12%), conforme apresentado na Tabela 1.

A tríade sintomatológica mais freqüente foi dor abdominal no hipocôndrio direito (42 casos - 84%), perda de peso (37 casos - 74%), icterícia (25 casos - 50%).

A ultra-sonografia do abdome foi realizada em 31 casos (62%), tendo diagnosticado colelitíase em 26 casos (83,9%) e fazendo suspeição de câncer da vesícula biliar em 19 casos (61%).

Houve um caso (2%) de vesícula em porcelana, constatada pela radiologia convencional (colangiografia trans-hepática percutânea).

O tipo histopatológico mais predominante foi o adenocarcinoma (47 casos - 94%).

Discussão

A associação de colelitíase com câncer da vesícula biliar foi descrita desde o século passado por Freriche, citado por Sevy e cols. [11], permanecendo válida até a presente data, todavia ainda não foi estabelecida qualquer relação causal definitiva.

Broden & Benstsson [12] e Chavaque e cols. [13] relataram que a proporção de câncer da vesícula biliar é muito maior em pacientes portadores de litíase do que na população geral, nos mesmos grupos etários.

Lowenfels e cols. [14] verificaram, em indivíduos idosos com cálculos, que o risco cumulativo para câncer da vesícula biliar estimado em 20 anos, variou de 0,13% para homens de cor preta a 1,5% em mulheres índias. Concluíram, ainda, que o risco de carcinoma da

vesícula biliar em indivíduos com cálculos, não submetidos a tratamento, é heterogêneo, dependendo da raça e sexo, bem como do período de exposição aos cálculos.

A colelitíase é o fator etiopatogênico mais relatado na literatura, embora a incidência de carcinoma da vesícula biliar (CVB) em portadores de litíase biliar seja somente de 0,6 a 5%. Na revisão de literatura realizada (Tabela 2), pode-se observar que a incidência de colelitíase em pacientes portadores de CVB variou de 13,7% (Gupta e cols.) [15] a 100% (Nair e cols.) [16], (Lumsden e cols.) [17], (Marijuan-Martin e cols.) [18], sendo que na maioria das séries tal ocorrência foi superior a 50%. Em nosso estudo no HUCFF-UFRJ, a incidência de colelitíase em pacientes com neoplasia da vesícula biliar foi de 68% (Tabelas 1 e 2).

Os fatores etiopatogênicos do câncer da vesícula biliar ainda não são conhecidos com exatidão, existindo evidências de história familiar positiva. Todavia, são relatadas algumas das hipóteses levantadas [3, 9, 10, 19-21]:

1. irritação mecânica simples;
2. transtornos metabólicos;
3. anormalidades na composição da bile (desequilíbrio na proporção de colesterol e ácidos biliares);
4. estase biliar;
5. infecção;
6. relação etiológica entre parasitismo do trato biliar e cálculos;
7. presença de agentes cancerígenos em alguns cálculos (derivados do ácido cólico, metilcolantreno).

É descrito que o carcinoma primário da vesícula biliar se desenvolve em vesículas biliares litíásicas em quatro estágios: hiperplasia epitelial, displasia, carcinoma *in situ*, carcinoma invasor [21]. Os cálculos provocariam câncer por irritação crônica da mucosa vesicular [19, 20] e/ou porque alteram a barreira mucosa protetora, permitindo a atuação de agentes cancerígenos [22, 23].

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com as afecções associadas. HUCFF-UFRJ (Mar/1978-Jun/1992).

Afecções associadas	Número de pacientes	Porcentagem
Colelitíase	34	68%
Parasitoses intestinais*	12	24%
Empiema da vesícula biliar	6	12%
Diabetes	6	12%
Hipertensão arterial	4	8%
Coledocolitíase	3	6%
Outras afecções	25**	50%

*Trichiuríase, ascariíase e amebíase

**21 distintas afecções sem correlação entre câncer da vesícula biliar e colelitíase.

Tabela 2. Estudo comparativo da freqüência de colelitíase em pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo diversos autores.

Autores	Ano	Casos	Colelitíase	
			Nº	%
Cunha e cols. [33]	1978	54	25	46,2
Nigro e cols. [34]	1978	13	11	84,6
Sevy e cols. [11]	1979	21	12	57,1
Albores-Saavedra e cols. [8]	1980	200	159	79,5
Wanebo e cols. [35]	1982	100 (67)	52	77,6
Klamer & Max [36]	1983	20	14	70,0
Monteiro [31]	1985	100	72	72,0
Roberts & Daugherty [37]	1986	49	29	59,2
Cappelletti e cols. [38]	1987	22	9	40,9
Lacatena e cols. [39]	1987	12	7	58,3
Nair e cols. [16]	1987	1	1	100,0
Lumsden e cols. [17]	1988	1	1	100,0
Yamaguchi & Enjoji [40]	1988	103	62	60,2
Lynch e cols. [32]	1989	61 (43)	43	100,0
Nakamura e cols. [41]	1989	40	26	65,0
Ballesta-Vicente e cols. [42]	1991	120	69	57,5
Alvarez [43]	1992	23	20	87,0
Marijuán-Martin e cols. [18]	1992	41	41	100,0
Paraskevopoulos e cols. [44]	1992	21	18	85,7
Presente estudo	1993	50	34	68,0

É sabido que os cálculos, múltiplos ou isolados, tendem a depositar-se por gravidade no fundo da vesícula biliar, pois em mais de 60% das casuísticas consultadas de CVB eles são localizados no fundo vesicular, reforçando a hipótese de que a colelitíase é o fator principal na etiopatogenia do câncer da vesícula biliar [21].

Em 1955, Fortner [9] não obteve êxito na indução de câncer da vesícula biliar através de implantes de corpos estranhos na vesícula biliar, em animais de laboratório.

Albores-Saavedra e cols. [8] observaram na mucosa da vesícula biliar com cálculos distintos graus de hiperplasia epitelial, hiperplasia atípica e carcinoma *in situ*, semelhantes aos que são encontrados em locais próximos aos cânceres avançados deste órgão.

Apesar deste tema apresentar muitas controvérsias e limitações, parece existir relação direta de causa e efeito entre litíase e tumores malignos da vesícula biliar. Considerando os relatos supracitados, advoga-se a colecistectomia profilática, tão logo seja estabelecido o diagnóstico de colelitíase, em concordância com vários autores [1, 3, 24].

Muitos pesquisadores estiveram preocupados com a associação de câncer primário da vesícula biliar e outras afecções, tais como: colite ulcerativa [25], acantose nigra [26], síndrome de Peutz-Jeghers [27].

Patterson [28] reportou que a vesícula biliar em porcelana é indicativa de alto risco de câncer. Moertel [29] observou a associação de vesícula em porcelana e câncer vesicular em 25% dos seus pacientes. Na presente casuística, a associação de vesícula em porce-

lana e câncer vesicular foi encontrada em apenas um caso (2%).

Uma segunda neoplasia prévia ou simultânea ao carcinoma vesicular foi descrita em sete casos (16,3%) por Brandt-Rauf e cols. [30].

Quanto às afecções associadas em nossa casuística, logo após a colelitíase, ocorreram parasitoses intestinais (12 casos - 24%), empiema da vesícula biliar (seis casos - 12%), diabetes mellitus (seis casos - 12%) e hipertensão arterial (quatro casos - 9%), segundo dados constantes na Tabela 1.

O estudo do material proveniente de biópsias e peças cirúrgicas mostrou que o adenocarcinoma foi o tipo histológico mais freqüente (47 casos - 94%), similarmente aos achados de outros autores [31, 32].

Conclusão

Foi mostrada a existência de uma estreita relação entre colelitíase e câncer, levando à aprovação da hipótese de que a colelitíase constitui o fator principal na etiopatogenia do câncer da vesícula biliar. Ambas as afecções coexistiram em 68% da presente casuística, conseqüentemente torna-se imperativo não procrastinar o tratamento cirúrgico da litíase vesicular.

Summary

The authors make a bibliographic revision and analyse the relationship cholelithiasis and primary cancer of the gallbladder, based on the experience in 50 cases from the Surgery Department (General Surgery Servi-

ce of the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) of the Medical School of the Federal University of Rio de Janeiro, Brazil, in the period from March 1978 to June 1992. The average of the patients was 60.5 years, the female predominating (47 cases - 94%). They report a close relationship between cholelithiasis and cancer of the gallbladder. Both affections coexisted in 34 cases (68%) of the patients, leading to the approval of the hypothesis that cholelithiasis constitutes the main factor in the etiopathogeny of vesicular cancer; therefore, it becomes imperative to procrastinate the surgical treatment of lithiasis of the gallbladder.

Key words: cholelithiasis; gallbladder; cancer

Referências bibliográficas

- ARMINSKI TC. Primary carcinoma of the gallbladder. A collective review with the addition of twenty-five cases from the Grace Hospital, Detroit, Michigan. *Cancer* 1949; 2: 379-98.
- STRAUCH GO. Primary carcinoma of the gallbladder: presentation of seven cases from the Rhode Island Hospital and accumulative review of the last ten years of the American literature. *Surgery* 1960; 47: 368-83.
- CARNEIRO PCA. Tumores malignos primários da vesícula biliar. Estudo de 40 casos. Rio de Janeiro, RJ, UNI-Rio, 1991: 234 (Tese Livre Docência - Clínica Cirúrgica - Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro).
- ARAKI T, HIHARA, KARIKOMI M, KACHI K, UCHIYAMA G. Intraluminal papillary carcinoma of the gallbladder: prognostic value of computed tomography and sonography. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 261-5.
- BARROS N, CASTRO CC, LAVOURA MG et al. Carcinoma da vesícula biliar. Estudo ultra-sonográfico de 27 casos. *Radiol Bras* 1989; 22: 231-4.
- HAROLDS JA, DENNEHY DC. Preoperative diagnosis of gallbladder carcinoma by ultrasonography. *South Med J* 1981; 74: 1024-5.
- LANE J, BUCK JL, ZEMAN RK. Primary carcinoma of the gallbladder: a pictorial essay. *Radiographics* 1989; 9: 209-28.
- ALBORES-SAAVEDRA J, ALCANTARA-VASQUEZ A, CRUZ-ORTIZ H, HERRERA-GOETFERT R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical and carcinoma *in situ*. *Cancer* 1980; 45: 919-27.
- FORTNER JG. Experimental induction of primary carcinoma of gallbladder. *Cancer* 1955; 8: 689-700.
- PERPETUO M do CMO, VALDIVIESO M, HAEILBRUN LK, NELSON RS, CONNOR T, BODEY GP. Natural history of gallbladder cancer. Review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital and Tumour Institute. *Cancer* 1978; 42: 330-5.
- SEVY M, PENAFIEL IC, SANDINAS OP, RAMOS TH, LA VEGA HP. Neoplasia primária maligna de la vesícula biliar. *Rev Cuba Med* 1979; 18: 295-303.
- BRODEN G, BENGTTSSON L. Carcinoma of the gallbladder. Its relation to cholelithiasis and to the concept of prophylactic cholecystectomy. *Acta Chir Scand* 1980; (Suppl. 500): 15-8.
- CHAVAQUE JAA, MARTIN JHS, MILAZZO A, DIEGOM, DELCAMPO R, ARRIETA FM, DOMINGUEZ A. Neoplasias primitivas de la vesícula biliar. A propósito de 18 nuevos casos. *Rev Clin Esp* 1981; 163: 391-6.
- LOWENFELS AB, LINDRSTOM CG, CONWAY MJ, HADTINGS PR. Gallstones and the risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 77-80.
- GUPTA S, UDUPAKN, GUPTA S. Primary carcinoma of gallbladder. A review of 328 cases. *J Surg Oncol* 1980; 14: 35-44.
- NAIR HT, HIRVE SS, PIKALE HS, SHENOY SG. Anomalous presentation of a case of carcinoma of the gallbladder with gallstones (a case report). *J Postgrad Med* 1987; 33: 32-3.
- LUMSDEN AB, MITCHELL WE, VOHMAN MD. Carcinosarcoma of the gallbladder: a case report and review of the literature. *Am Surg* 1988; 54: 492-4.
- MARIJUAN-MARTIN JL, RIVERA-VALLEJO C, MATA-JUBERIAS A, JAMES-BAZIRE P, DIAZ-DOMINGUEZ J, CELDRAN-URIATE, A. Carcinoma primário de la vesícula biliar. Revisión de 41 casos. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82: 169-71.
- KOWALEWSKY K, TOODEF. Carcinoma of the gallbladder induced in hamsters by insertion on cholesterol pellets and feeding dimethylantrosamine. *Proc Soc Expl Biol* 1971; 136: 482-9.
- FORTNER JG, BANDALL WA. Experimental carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1947; 125: 241-9.
- PASTOR FA, DURAN I, MONTALBÁN S, GONZÁLEZ-COSTEA R, ORTUNO G. Colelitiasis y cancer: estudio mediante las precursoras en una población de baja incidencia de colelitiasis. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 81: 403-6.
- EVANDER E, IHJE I. Evaluation of intended radical surgery in carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 1981; 68: 158-64.
- BERK RN, ARBUSTER TG, SALTZSTEIN SL. Carcinoma of the procelain gallbladder. *Radiology* 1973; 106: 29-31.
- ROSENBERG D, CARVALHALS, SARAIVA JAM, PUCCI H. Considerações sobre 17 casos de carcinoma da vesícula biliar. *Rev Ass Med Bras* 1959: 47-55.
- RITCHIE JK, ALLAN RN, MACARTNEY JJ. Biliary tract carcinoma associated with ulcerative colitis. *QJ Med* 1974; 43: 263-79.
- JACOBS MI, RIGEL DS. Acanthosis nigricans and the sign of Lésér-Trélat associated with adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1981; 48: 325-8.
- WADA K, TANAKA M, YAMAGUCHI K, WADA K. Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 943-6.
- PATTERSON H. Carcinoma of the gallbladder: a review of 158 cases. *Acta Radiol* 1974; 15: 225-36.
- MOERTEL CG. The liver: In: HOLLAND JF, FREI E (Eds.). *Cancer Medicine*. 3rd ed., Philadelphia: Lea and Febiger 1973: 1541-7.
- BRANDT-RAUF PW, PINCUS M, ADELSON S. Cancer of the gallbladder: a review of forty-three cases. *Hum Pathol* 1982; 13: 48-53.
- MONTEIRO MC. Câncer da vesícula biliar. Análise de 100 casos operados. *Arq Bras Med* 1985; 59: 337-44.
- LYNCH O, MUCIENTES F, RIQUELME R, TALBOT E, TORRES O, ZILIC M. Cancer de la vesícula biliar. *Rev Chil Cir* 1989; 41: 21-4.
- CUNHA JEM, MACHADO MCC, BACCHELLA T, BOVE P, RAI AA. Carcinoma da vesícula biliar. Revisão e análise clínica de 54 doentes. *Rev Ass Med Brasil* 1978; 24: 53-6.
- NIGRO AJT, PUGLIESI Jr. WJ, WECHI SL, AGUIAR A. Câncer da vesícula biliar. *An Paul Med Cir* 1978; 105: 63-70.
- WANEBO HJ, CASTLE WN, FECHNER RE. Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg* 1982; 195: 624-31.
- KLAMER TW, MAXMH. Carcinoma of the gallbladder. *Surg Ginecol Obstet* 1983; 156: 641-5.
- ROBERTS JW, DAUGHERTY SF. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 743-9.
- CAPPELLETTI F, MANES L, GOVERNATORI N, ROMEO S, SALVATI B, MICIELI G. Valutazioni cliniche e considerazioni terapeutiche nel cancro della colecisti. *Ann Ital Chir* 1987; 59: 57-63.
- LACATENA M, COLUCCI G, SISTO G, ARGES AV. Il carcinoma primitivo della colecisti. Nostra esperienza. *Minerva Chir* 1987; 42: 701-5.
- YAMAGUCHI K, ENJOJI M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.
- NAKAMURA S, SUKAGUCHI S, SUZUKI S, MURO H. Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery* 1989; 106: 467-73.
- BALLESTA-VICENTE F, CASTELLANO G, COLINA F et al. Experiência de dieciseis años en cancer de vesícula biliar. Revisión de 120 casos. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 79: 324-30.
- ALVAREZ JCPV. Carcinoma primário da vesícula biliar. Niterói, RJ, UFF, 1992: 121. (Tese de Mestrado em Cirurgia Gastroenterológica - Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense).
- PARASKEVOPOULOS JA, DENNISSON AR, ROSS B, JOHNSON AG. Primary carcinoma of the gallbladder: a 10-year experience. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 222-4.

Revisão bibliográfica do tratamento conservador do câncer de mama

T. PASZTERNAK¹, C. R. A. COSTA², A. L. L. NOGUEIRA³, A. C. O. VILLELA⁴

Trabalho apresentado em tema livre no 2º Congresso Luso-Brasileiro de Mastologia - Salvador - Maio/1993 e em forma de painel no 1º Encontro Rio-São Paulo de Mastologia - Penedo - Rio de Janeiro - Abril/1993.

Resumo

Os autores descrevem os Milan Trials I, II e III realizados no Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, em Milão, e fazem uma análise comparativa com estudos que trataram da abordagem cirúrgica conservadora do câncer de mama através de revisão bibliográfica dos estudos clínicos randomizados, prospectivos, com amostragem adequada e informações detalhadas sobre follow-up. O primeiro estudo (Milan I) comparou a cirurgia radical com a quadrantectomia associada à dissecação axilar e radioterapia (QUART) em pacientes estadiados clinicamente com T1NoMo. As conclusões finais deste estudo, após 16 anos, mostram taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doenças semelhantes entre os grupos. A incidência de recorrência local e segundo tumor primário no braço QUART não apresentou relevância estatística. Entre 1985 e 1987, o Milan Trial II comparou o QUART e a lumpectomia com dissecação axilar e radioterapia externa e reforço intersticial de ¹⁹²Ir. Este trial apresentou, após quatro anos de seguimento, curvas de sobrevida global superponíveis. A lumpectomia apresentou maiores taxas de recorrência local, apesar do melhor resultado estético. O último estudo de Milão concluiu o recrutamento das pacientes em 1989 e não apresentou resultados. Teve como objetivo comparar o QUART com a quadrantectomia com dissecação axilar, sem radioterapia. Os estudos clínicos comparando a cirurgia radical com o tratamento conservador mostraram que, no câncer de mama estágios I e II, a cirurgia conservadora com radioterapia é tão eficaz quanto a mastectomia radical ou radical modificada.

Unitermo: câncer de mama inicial, cirurgia

Introdução

Os médicos dedicados ao tratamento do câncer têm procurado encontrar um ponto de equilíbrio entre a eficácia do tratamento e a qualidade de vida do paciente. A radioterapia sem danos excessivos à pele ou à parede torácica oferece alternativas terapêuticas que vêm sendo exploradas no câncer de mama.

Entre 1973 e 1989 três estudos clínicos controlados foram realizados pelo grupo do Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, em Milão, denominados Milan Trials I, II e III, que visaram avaliar a eficácia da quadrantectomia acompanhada de dissecação axilar e radioterapia quando comparada com a mastectomia

radical à Halsted (Milan Trial I), com a tumorectomia seguida de dissecação axilar e radioterapia (Milan Trial II) e quadrantectomia seguida de dissecação axilar com ou sem radioterapia (Milan Trial III).

Este trabalho objetiva descrever os Trials de Milão e a seguir analisá-los comparativamente com os outros estudos realizados sobre o tratamento conservador do câncer de mama.

Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos que avaliaram o tratamento conservador do câncer de mama precoce, realizados em instituições reconheci-

¹Especialista em Mastologia e Oncologia Ginecológica pelo Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS - Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia; ²Chefe do Setor de Mastologia - Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS; ³Chefe de Clínica do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS; ⁴Staff do Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - Instituto Nacional de Câncer - MS. Endereço do autor para correspondência: Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos - CGLGL - INCa - MS - Rua Visconde de Santa Isabel, 274 - Vila Isabel - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20560-120

damente acadêmicas, com amostragem e informações satisfatórias do tempo de sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Resultados

Mastectomia radical à Halsted versus Quadrantectomia seguida de esvaziamento axilar e radioterapia

O Milan Trial [1], realizado entre 1973 e 1980, selecionou 701 pacientes de 925, que foram considerados elegíveis por atenderem aos seguintes critérios: tumor até 2 cm de diâmetro, idade menor que 70 anos, ausência de outra patologia maligna (exceto carcinoma basocelular e carcinoma *in situ* do colo uterino), ausência de linfonodos axilares palpáveis e passíveis de seguimento. Foram excluídas aquelas com carcinoma *in situ* da mama, em vigência de gravidez ou lactação ou portadores de câncer bilateral sincrônico. As 701 pacientes com evidência clínica e mamográfica de câncer classificadas como TiNoMo foram submetidas à biópsia excisional sob anestesia geral. Após exame macroscópico e o diagnóstico por biópsia de congelação essas pacientes eram randomizadas em dois braços: 349 foram alocadas na mastectomia radical à Halsted (MRH) e 352 foram submetidas à quadrantectomia seguida de dissecação axilar e radioterapia (QUART). A quadrantectomia removia o tumor primário com uma margem de 2 a 3 cm de tecido mamário, juntamente com a pele supratumoral e o fâscia subjacente do músculo grande peitoral. A dissecação axilar, realizada através de incisão única quando o tumor se encontrava no quadrante superior externo, se estendia até o ápice da axila. O músculo pequeno peitoral foi totalmente removido.

A radioterapia iniciada cerca de 15 a 20 dias após a cirurgia, com duração de seis semanas, consistia de 5.000 rads aplicados através de dois campos tangenciais opostos com cobalto ou acelerador linear de 6 MeV e reforço (*boost*) de 1.000 rads diretamente sobre o leito tumoral.

Até 1975 as pacientes foram randomizadas para receber radioterapia adjuvante nos linfonodos supraclaviculares e da cadeia mamária interna; após 1976 este procedimento foi abandonado.

A partir de 1976, todas as pacientes com linfonodos positivos foram submetidas a 12 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, 100 mg/m²/dia por 14 dias, methotrexate, 40 mg/m²/dia e fluorouracil, 600 mg/m²/dia nos dias 1 e 8. A quimioterapia era iniciada 15 a 30 dias após a cirurgia, concomitante à radioterapia.

O seguimento consistia de exame clínico trimestral, RX de tórax semestral e, após cinco anos, anual e inventário ósseo ou cintilografia óssea anual de todas as pacientes.

As tabelas de sobrevida foram calculadas pelo método atuarial e as curvas comparadas pelo log-rank test.

Três publicações científicas informaram os resultados deste estudo. A primeira, de 1981 [2], mostra não haver diferenças significativas entre os dois grupos em nenhuma das variáveis avaliadas como: idade, status menopausal, localização e dimensão do tumor primário, incidência de metástases axilares ou biópsia prévia.

A análise da sobrevida livre de doença e sobrevida global não evidenciou diferença significativa entre os dois grupos após sete anos de *follow-up*.

A avaliação da sobrevida de acordo com a presença ou ausência de metástase axilar também não mostra diferença entre os dois tipos de tratamento.

Os resultados do Milan Trial I atualizados em 1986 [3], após 10 anos de seguimento, apontaram para uma superposição de curvas de sobrevida; o tempo médio de *follow-up* foi de 103 meses e cinco pacientes foram perdidos.

Os critérios de avaliação adotados consistiam de intervalo livre de doença, sobrevida global, incidência de recorrência local e incidência de segundo tumor primário homo e contralateral.

Os grupos estratificados segundo envolvimento linfonodal evidenciaram uma vantagem estatisticamente significativa para a sobrevida livre de doença ($p = 0,03$) no grupo submetido a tratamento conservador com axila comprometida. Esta diferença era mais evidente quando havia apenas um linfonodo comprometido. Nos casos com quatro ou mais gânglios envolvidos não havia diferença.

A atualização mais recente do Milan Trial I [4] foi feita em 1990 e descreve as conclusões finais após 16 anos do início do estudo (Tabela 1).

As recorrências locais foram tratadas com mastectomia total, exceto um caso que foi submetido a nova ressecção ampla da mama. Das 11 pacientes do grupo QUART que desenvolveram recorrência local, quatro morreram da doença e sete estão vivas, sem evidência de doença 10 a 15 anos após a primeira cirurgia. Das sete pacientes com recorrência local após MRH, cinco morreram por doença disseminada, uma estava viva com sinais de doença e uma está livre de doença após 14 anos da cirurgia primária.

As taxas de sobrevida global são semelhantes entre os dois grupos, com uma vantagem não significativa para o grupo QUART (Tabela 2). As variáveis analisadas, tais como tamanho e localização tumoral, idade dos pacientes e envolvimento linfonodal, não evidenciaram diferença significativa na sobrevida no que toca aos tratamentos instituídos.

Quadrantectomia (QUART) versus Lumpectomia (TART)

Entre 1985 e 1987, a quadrantectomia seguida de radioterapia externa e a lumpectomia seguida de radioterapia externa e intersticial foram comparadas em um

Tabela 1. Índice de recidiva local e segundo tumor primário após 13 anos de seguimento do Milan I.

Tratamento	Recidiva local	Segundo tumor	
		Homolateral	Primário Contralateral
QUART	11 (3,12)	9 (2,5)	19 (5,4)
HALSTED	7 (2,0)		20 (5,7)

Tabela 2. Sobrevida global e sobrevida livre de doença, de acordo com o período de *follow-up* do Milan I.

Período (anos)	Sobrevida global		Sobrevida livre de doença	
	QUART	HALSTED	QUART	HALSTED
Cinco	89,6%	90,1%	84,0%	83,0%
Dez	79,0%	76,0%	77,0%	76,0%
Treze	71,0%	69,0%	-	-

estudo randomizado de pacientes com tumor de pequeno volume denominado Milan Trial II [5]. Objetivava identificar o tipo de tratamento conservador mais adequado, garantindo bom controle local e melhores resultados domésticos. Foram eleitas para o estudo pacientes portadoras de tumor até 2,5 cm, idade inferior a 70 anos, ausência de carcinoma *in situ* e história de tumor maligno prévio. Setecentas e cinco pacientes foram incluídas no estudo.

O tratamento denominado QUART foi feito de acordo com a técnica anteriormente descrita, e o grupo TART, que recrutou 345 pacientes, consistia da retirada do tumor mamário com margem de tecido mamário normal de 1 cm, pequeno fragmento de pele supratumoral para avaliação histológica, dissecação axilar através de uma segunda incisão até o ápice da axila. A radioterapia externa consistia de 4.500 rads (técnica anteriormente descrita), seguida de implantação de fios ¹⁹²Ir no interstício de duas a três semanas após a radioterapia externa, para dar um reforço de 1.500 rads diretamente no leito tumoral. As peças cirúrgicas eram avaliadas quanto à presença de lesão em suas margens, mas nenhuma ressecção adicional era realizada quando estas eram positivas. O seguimento consistia do exame clínico trimestral, RX de tórax, cintilografia óssea e mamografia anuais. A quimioterapia adjuvante era administrada em pacientes com comprometimento dos linfonodos axilares no esquema CMF ou CMF acrescido de doxorubicina na pré-menopausa e tamoxifeno na pós-menopausa (pacientes com receptor de estrogênio positivo).

As pacientes pós-menopausadas, receptor de estrogênio negativo, não receberam tratamento adjuvante.

O resultado cosmético, avaliado em 148 pacientes (75 QUART e 73 TART) através da análise fotográfica da simetria da altura dos mamilos, altura do pólo inferior da mama e distância dos mamilos em relação à linha média, foi melhor no braço TART.

Consideraram-se falhas locais aquelas que ocorreram na área cirúrgica prévia dentro de 3 e 5 cm da linha da cicatriz da quadrantectomia e lumpectomia, respectivamente.

Na última revisão, realizada em maio de 1990, foram encontradas oito recorrências no grupo QUART e 24 no grupo TART. O tempo médio de recidiva após a cirurgia foi de 32,5 meses e 25,9 meses, respectivamente.

As margens de ressecção cirúrgica analisadas em 283 peças do braço TART e em 176 peças do braço QUART constatavam que sete pacientes (3,9%) do grupo QUART e 46 pacientes (16%) do grupo TART apresentavam margens comprometidas.

Um novo carcinoma primário, surgido na mesma mama, além dos limites citados, foi encontrado no grupo QUART em três casos e no TART em cinco casos.

Doze pacientes do grupo QUART e 14 do grupo TART apresentaram carcinoma na mama contralateral.

Metástases à distância ocorreram em 36 pacientes do grupo QUART e em 35 do grupo TART.

As curvas de sobrevida global após quatro anos de observação eram superponíveis.

Conclusão do último estudo da série Milan (Milan Trial III) sobre o recrutamento das pacientes em 1989 e comparação de quadrantectomia com dissecação axilar com e sem radioterapia

As conclusões deste trial não estão disponíveis.

Discussão

A discriminação do uso da mamografia acarretou o diagnóstico do câncer de mama em estágios mais precoces. Nos últimos 20 anos vários estudos clínicos, em diversos países, têm comparado procedimentos con-

servadores com a cirurgia radical. O estudo prospectivo pioneiro, realizado por John Hayward [6] no Guy's Hospital, Londres, não realizava a dissecação axilar e utilizava as hoje consideradas subdoses de irradiação. Na primeira fase, de 1961 a 1971, 372 pacientes com mais de 50 anos, T1-2 No-1, foram aleatoriamente distribuídas para o tratamento com mastectomia radical seguida de 2.400 cGy ou excisão ampla sem dissecação axilar seguida de 3.800 cGy na mama e 3.000 cGy na axila.

A segunda fase diferia da primeira por incluir apenas pacientes clinicamente No e sem limite etário. Constatou-se maior índice de recidiva local em ambas as fases, no grupo tratado conservadoramente.

Não houve modificação no índice de sobrevida na primeira fase, sendo, no entanto, menor na segunda fase, no grupo tratado conservadoramente.

Sarrazin e cols., do Institut Gustave-Roussy, Villejuif, França, instituiu de 1972 a 1980 um estudo comparativo entre mastectomia simples e tumorectomia acrescida de 6.000 rads em pacientes com tumores menores que 2 cm. A dissecação axilar baixa era realizada em ambos os grupos, sendo completada caso houvesse comprometimento linfonodal [7].

Composto de 179 pacientes, não apresentou diferença estatística na sobrevida global ou sobrevida livre de doença após cinco anos, entre os grupos. O tratamento conservador foi considerado satisfatório do ponto de vista estético, em 92% dos casos.

O *boost* nesta série, realizado através de radioterapia externa, garantiu recorrência local de 3% semelhante a resultados obtidos através da irradiação intersticial de reforço de outros estudos. Os resultados estéticos obtidos através da RxT externa foram considerados melhores do que aqueles obtidos pela lumpectomia seguida de radioterapia intersticial. Estas conclusões diferem do Milan Trial II, onde o grupo tratado com lumpectomia seguido de radioterapia intersticial apresentou melhores resultados estéticos e piores resultados quanto à recidiva local (7,2%). Segundo o Milan Trial II, as recorrências locais não aumentaram a incidência de metástase à distância ou os índices de sobrevida global. A margem de ressecção cirúrgica positiva foi considerada de valor preditivo importante, mas não absoluto.

Outro grande estudo clínico randomizado sobre cirurgia conservadora foi realizado pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) [8] nos Estados Unidos, publicado por Fisher e associados. O protocolo NSABP-B06 recrutou 1.843 pacientes estágios I e II, com tumor de até 4 cm. Distribuídos em três braços, essas pacientes eram submetidas a mastectomia total com dissecação axilar, mastectomia segmentar com dissecação axilar e radioterapia com 5.000 cGy na mama e mastectomia segmentar com dissecação axilar sem radioterapia. Quimioterapia adjuvante com

L-Pam e 5-FU era administrada quando havia comprometimento linfonodal. *Boost* ou irradiação da cadeia ganglionar não fazia parte do protocolo. Das 1.270 pacientes tratadas com mastectomia segmentar, 10% apresentaram tumor nas margens de ressecção da peça cirúrgica e foram submetidas à mastectomia total, sendo, no entanto, enquadradas nos grupos de mastectomia segmentar.

Em cinco anos de *follow-up* a sobrevida livre de doença após a mastectomia segmentar com radioterapia foi melhor, quando comparada à mastectomia total ($p = 0,04$). A sobrevida global após a mastectomia segmentar com ou sem radioterapia foi melhor, se comparada à mastectomia total ($p = 0,07$ e $p = 0,06$, respectivamente). Quando o efeito da radioterapia foi objeto de análise após cinco anos, constatou-se que 92,3% das pacientes que receberam radioterapia permaneceram livres de tumor contra 72,1% das que não receberam ($p < 0,001$).

Entre as pacientes com comprometimento linfonodal, 97,9% daquelas submetidas à radioterapia e 63,8% das sem radioterapia permaneceram sem tumor ($p < 0,001$), embora ambos os grupos tivessem recebido quimioterapia adjuvante.

A análise em cinco anos não mostrou diferença na sobrevida, de acordo com o tratamento instituído, no grupo das pacientes com linfonodos positivos. Simultaneamente, as pacientes com linfonodos negativos apresentaram índices igualmente bons, independente do tipo de tratamento a que foram submetidas.

A análise em oito anos de seguimento do B-06 [9] demonstrou que a lumpectomia com margens livres associada à radioterapia e quimioterapia adjuvante naquelas pacientes com comprometimento axilar era terapia apropriada nos estágios I e II. Houve um aumento de apenas 2,7% nos três anos subsequentes na taxa de recidiva local, no grupo de lumpectomia seguida de radioterapia. No grupo de lumpectomia sem radioterapia observou-se um acréscimo de 11,5% nestes três anos ($p < 0,001$). Quando comparados os grupos de cirurgia conservadora com a mastectomia total, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença à distância e sobrevida global.

Em 1989, o Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, de Milão, publicou um estudo retrospectivo [10] de 1.232 pacientes T1 NO-1 MO tratadas com QUART. O tempo médio de *follow-up* foi de 72 meses; a probabilidade de sobrevida em cinco e 10 anos foi estimada em 0,91 e 0,78, respectivamente. A taxa de sobrevida mostrou-se inversamente proporcional ao volume tumoral e envolvimento linfonodal quando este era em número maior que 3.

Apenas 35 de 1.232 pacientes (2,8%) apresentaram recidiva local. Quando se associa a taxa de um segundo tumor primário, atinge-se 4,3% em cinco anos, taxa

menor do que as taxas relatadas por Sarrazin (5%) e Fisher (7,7%) em cinco anos. Ressalte-se que essas taxas também são inferiores àquelas ocorridas com a cirurgia radical.

A incidência de um segundo tumor primário na mama irradiada (1,5%) é menor do que a observada na mama contralateral, permitindo concluir que, em 10 anos, a irradiação da mama não aumentou o risco de um novo câncer.

Após a publicação de Milan I, a terapêutica conservadora difundiu-se por diversas instituições na Europa e Estados Unidos. O National Cancer Institute, nos Estados Unidos, realizou um estudo prospectivo randomizado entre 1979 e 1987 [11] envolvendo 237 pacientes T1-2 NO-1 MO, comparando a lumpectomia com axilectomia e radioterapia à mastectomia radical modificada. Com seguimento médio de 67,7 meses, não houve diferença estatística na sobrevida global em cinco anos (89% x 85%) e sobrevida livre de doença em cinco anos (72% x 82%).

Contrastando com o Milan I, onde havia uma melhor sobrevida livre de doença entre as pacientes com axila comprometida tratadas com QUART, este trial não encontrou diferença no prognóstico das pacientes com axila positiva em ambas as modalidades terapêuticas.

O Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBSG) [12] envolveu 905 pacientes, *follow-up* médio de 40 meses, e mostrou o tratamento conservador com 79% de probabilidade de sobrevida global contra 82% no grupo mastectomizado. A probabilidade de sobrevida livre de doença foi de 70% no grupo conservador e 66% entre as mastectomizadas, sem diferença estatística significativa. Este estudo identificou fatores de risco para recorrência local, reproduzidos em outros estudos, que foram: idade menor de 40 anos, tumor pouco diferenciado e envolvimento metastático disseminado em linfonodos axilares.

O estudo empreendido pela European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [13] avaliou sobrevida, controle local e qualidade de vida em pacientes com estágios I e II de câncer de mama submetidas à lumpectomia, dissecação axilar e radioterapia com *boost* de iridium implantado no local da lumpectomia comparadas àquelas submetidas à mastectomia radical modificada. As curvas de sobrevida global, sobrevida livre de doença e recorrência loco-regional sobrepõem-se. O tamanho tumoral mostrou ser um fator prognóstico significativo no grupo da cirurgia conservadora. Em oito anos de *follow-up* havia 8% de probabilidade de recorrência local nas pacientes com tumores menores que 2 cm e 17% naquelas maiores de 2 cm ($p = 0,01$).

Conclusão

Os estudos prospectivos randomizados comparando o tratamento conservador com a mastectomia radi-

cal demonstraram equivalência na sobrevida global. O resultado cosmético, critérios clínicos, fatores psicológicos e fatores que influenciam o controle loco-regional da doença têm que ser considerados ao se optar pelo tratamento [14].

São contra-indicações para tratamento conservador:

- tumores multicêntricos (doença multifocal macroscópica ou microcalcificações difusas na mamografia);
- resultado cosmético inadequado, como em pacientes com tumores grandes em relação ao volume da mama;
- pacientes portadoras de colagenoses;
- pacientes grávidas ou em aleitamento;
- lesões centrais, com ou sem doença de Paget (controverso) [15];
- câncer de mama masculino;
- câncer de mama inflamatório;
- câncer de mama bilateral (discutível);
- concomitância de outro tumor maligno, exceto carcinoma basocelular ou espino-celular de pele efetivamente tratados;
- paciente com mais de 70 anos;
- pacientes já previamente tratadas para carcinoma de mama.

É grande a controvérsia em relação aos fatores clínicos e patológicos que poderiam aumentar a taxa de recorrência local, incluindo-se aí componente de carcinoma intraductal extenso (CIE) dentro ou próximo do tumor primário, envolvimento linfático extenso e pacientes com idade inferior a 39 anos [15, 16].

Os estudos atuais do NSABP aceitam hoje tumores de 5 cm, desde que haja proporcionalidade de tumor/mama, permitindo assim resultado estético aceitável.

O tratamento conservador objetiva o controle local da doença. Estudos clínicos randomizados sugerem que a quimioterapia e hormonioterapia reduzem a taxa de recidiva local após o tratamento conservador. Somados ao controle local, buscam-se taxas de sobrevida que se superponham àquelas obtidas com a mastectomia e esvaziamento axilar, além de resultados estéticos e funcionais. O tratamento conservador que mais se aproxima desses fins é a excisão local associada à dissecação axilar e radioterapia. A excisão tumoral deve incluir margem de tecido de aproximadamente 1 cm; caso haja evidência macroscópica de tumor, nova ressecção está indicada. Não há disponibilidade de dados para determinar se o envolvimento microscópico das margens aumenta o risco de recorrência local, após radioterapia adequada. A retirada de pele supratumoral é desnecessária, exceto para tumores superficiais.

O comprometimento dos linfonodos é o fator prognóstico mais acurado, e a dissecação dos níveis I e II fornece informações sobre o estadiamento, prognóstico e previne a progressão da doença.

A radioterapia complementar deve abranger toda a mama, numa dose de 4.500 a 5.000 cGy. O reforço tem sido usado sem indicação precisa definida. Ainda não foram identificados subgrupos nos quais a radioterapia poderia ser evitada.

Após o estudo cuidadoso do papel da cirurgia conservadora no tratamento do câncer de mama, os grandes centros de pesquisa e tratamento chegaram ao consenso de que a cirurgia conservadora, seguida de radioterapia, é tão eficaz quanto a mastectomia radical ou radical modificada para o câncer nos estágios I e II.

Summary

The authors describe the Milan Trials I, II and III conducted by Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura del Tumori and comparatively analyse other trials for conservative surgical approach of breast cancer through a bibliographic review on randomized clinical trials worldwide with representative number of patients and detailed informations on follow-up. The Milan Trial I compared radical mastectomy with quadrantectomy plus complete axillary clearance and radiotherapy (QUART) in patients clinically T1NoMo. After sixteen years similar overall survival and disease free survival were demonstrated. There was no significant statistical difference between the two groups on local recurrence rates and second primary tumor. From 1985 to 1987, the Milan II compared QUART versus lumpectomy plus axillary dissection plus external radiotherapy and interstitial boost with ¹⁹²Ir. After four years of follow-up, curves of overall survival were virtually superimposable with better aesthetic results and worse local recurrence rates in the second group. The last Milan trial compared QUART with quadrantectomy plus axillary dissection without radiotherapy ending patient's recruitment on 1989. Its results or conclusions are not available. All the clinical trials reviewed comparing radical surgery with breast conservative treatment concluded that for stage I and II breast cancer, conservative therapy plus radiotherapy is as effective as radical mastectomy or modified mastectomy.

Key word: early breast cancer, surgery

Referências bibliográficas

1. LUINI A, ANDREOLLI C. Lo Studio clinico controllato Milano I: mastectomia radicale vs quadrantectomia piu dissezione ascellare e radioterapia. In: Veronesi U. La conservazione del seno, Milano, Edizione Sorbona, 1991: 11-9.
2. VERONESI U, SACOZZI R, DEL VECCHIO M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
3. VERONESI U, BANFI A, DEL VECCHIO M et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22(9): 1085-9.
4. VERONESI U, BANFI A, SALVADORI B et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26(6): 669-70.
5. VERONESI U, VOLTERRANI F, LUINI A et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26(6): 671-70.
6. OSTEN RT, SMITH BL. Resultados da cirurgia conservadora e da radioterapia no câncer de mama. In *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte*, 1990; 70: 1059-76.
7. SARRAZIN D, LÉ M, ROUÉSSÉ J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less: the experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984; S3: 1209-13.
8. FISHER B, BAUER M, MARGOLESE R et al. Five years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
9. FISHER B, REDMOND C, POLSSON R et al. Eight years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 882-8.
10. VERONESI U, SALVADORI B, LUINI A et al. Conservative treatment of early breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211: 250-9.
11. STRAUS K, LICHTER A, LIPPMAN M et al. Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 27-32.
12. BLICHERT-TOFT M, ROSE C, ANDERSEN JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Monogr* 1992; 11: 19-25.
13. VANDONGEN JA, BARTELINK H, FENTIMANIS et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORCT 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 15-18.
14. NHI CONSENSUS CONFERENCE. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265(3): 391-5.
15. MARGOLESE R. Surgical considerations in selecting local therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 41-48.
16. VICINI FA, RECHT A, ABNER A et al. Recurrence in the breast following conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 33-39.

Tratamento paliativo
do câncer de mama



Tamoxifeno

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

Apresentações
Tamoxifeno 10mg
Tamoxifeno 20mg


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

La influencia de los factores edad, periodo y cohorte en la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama de la mujer cubana - 1963-1987

JUAN JESÚS LENCE ANTA¹, LETICIA FERNÁNDEZ GARROTE², PATRICIA LORENZO-LUACES ALVAREZ³, ARMANDO SEUC⁴, MARÍA VICTORIA CARRERAS⁵

Resumen

En el marco de los objetivos planteados en el Programa Nacional de Reducción de la Mortalidad Oncológica, llevado a cabo por el Ministerio de Salud Pública a partir del pasado año, se impone un conocimiento más acucioso sobre la tendencia de la mortalidad por cáncer y la formulación de hipótesis etiológicas. El presente trabajo, tomando los datos relativos a la mortalidad por cáncer de mama de la mujer cubana en el período 1963-1987, estudia mediante un procedimiento de análisis estadístico novedoso que utiliza el modelo lineal generalizado, la tendencia de la misma, asumiendo la influencia de los factores: edad, período y cohorte de nacimiento, sobre las tasas de mortalidad. Se observa una importante influencia del factor cohorte, determinándose que el riesgo de mortalidad por cáncer de mama de la mujer, es mayor en las cohortes más jóvenes del estudio, se distingue además la asociación entre el riesgo de morir por cáncer de mama y los bajos patrones reproductivos de la mujer cubana.

Unitermos:

Introducción

No obstante los éxitos alcanzados en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, los científicos hoy día coinciden en el importante papel que desempeña en la curación de la enfermedad la prevención primaria, mediante el control de ciertas variables - algunas actualmente probablemente desconocidas - denominadas factores de riesgo.

Los modelos propuestos para explicar la carcinogénesis han tratado de identificar el papel de los factores de riesgo en la aparición del cáncer. Se conoce por ejemplo que el primer embarazo en edades tempranas disminuye la probabilidad de padecer cáncer de mama [1]. Moolgavkar ha postulado que el primer embarazo permite que un número de células intermedias sufran diferenciación, evitando la transición subsecuente a células transformadas. Este mecanismo ha sido demostrado en ratas.

En el orden epidemiológico, un ejemplo relacionado con estos aspectos es el cáncer de mama de la mujer,

el cual ha sido estudiado ampliamente. En el cáncer de mama se implican una serie de factores relacionados con: los antecedentes menstruales y reproductivos familiares - menarquía temprana, menopausia tardía, edad al primer hijo después de los 30 años y nuliparidad -, la ingestión de una mayor cantidad de grasa en la dieta - lo que pudiera alterar los perfiles hormonales -, las radiaciones ionizantes, y el uso de estrógenos exógenos; la morbilidad más alta se observa a partir de los 45 años [2-5].

En Cuba el cáncer es la enfermedad que produce más muertes en el adulto de 15 a 49 años - excluyendo accidentes y suicidios. La importancia relativa según sexo muestra que en el sexo masculino la localización de cáncer más frecuente es la de tráquea, bronquios y pulmón y en el sexo femenino el cáncer de mama [6, 7]. La alta letalidad de las enfermedades malignas y la mayor incidencia en las edades más avanzadas, permiten abordar los estudios de morbilidad - dentro de los cuales se destacan los estudios de factores de riesgo - a partir de estadísticas de mortalidad. Las esta-

¹Especialista de I grado en Bioestadística; ²Especialista de II grado en Bioestadística. C. Dr.; ³Licenciado en Ciencias Matemáticas; ⁴Licenciado en Ciencias Matemáticas. C. Dr.; ⁵Licenciada en Sistema Automatizados de Dirección. Endereço do autor para correspondência: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología 29 y F Vedado - Ciudad de la Habana - Cuba - 1989

dísticas de mortalidad aseguran a su vez una mayor calidad de la información, fundamentalmente por una mayor integridad y cobertura de los registros primarios.

Numerosos estudios señalan la importancia de conocer y vigilar las tendencias en la incidencia y mortalidad de las enfermedades malignas [8] y también la necesidad de conocer su proyección futura [9].

En Cuba los primeros estudios para conocer la tendencia y proyección futura de la mortalidad, revelan la necesidad de profundizar en el conocimiento de estos aspectos*.

En 1987 se aprueba y pone en marcha el "Programa Nacional de Reducción de la Mortalidad por Cáncer". Este programa prevé acciones simultáneas de prevención primaria, diagnóstico precoz y tratamiento, priorizándose las dos primeras. Se desarrollará desde su inicio con cobertura nacional y su etapa de ejecución abarca de 1988 a 1999. Los objetivos generales del programa son: reducir en un 25% la tasa de mortalidad estandarizada, para el año 2000 y aumentar el promedio de sobrevivencia de los pacientes, para el cáncer de algunas localizaciones [10].

En la actualidad, numerosos estudios en el ámbito de la epidemiología analítica se refieren al análisis de los factores: edad, período en que ocurre la muerte, y cohorte de nacimiento y su efecto sobre las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer, empleándose con frecuencia un tratamiento estadístico novedoso.

Con frecuencia en la literatura se hace referencia al papel de la *edad* en la incidencia y mortalidad por cáncer. Un papel de singular interés es atribuido en décadas más recientes al año o al conjunto de años en que un individuo o un conjunto de individuos nace; dicho conjunto de individuos, denominados *cohortes de nacimiento*, pudieran estar sometidos a riesgos diferentes de otras cohortes de individuos nacidos en épocas diferentes [11]. Resulta más evidente el papel que juega el *período* en que ocurre la muerte, el cual pudiera estar influenciado por modificaciones en los registros o cambios importantes en el diagnóstico y el tratamiento.

El análisis de los tres factores ha evolucionado desde un análisis puramente descriptivo a un análisis estadístico multivariado que emplea comúnmente el modelo lineal generalizado y resuelve uno de los problemas que enfrenta el análisis descriptivo: la necesidad de una serie excesivamente larga de estadísticas de defunción (70 años y más), sin embargo los autores coinciden en apoyar los resultados mediante un análisis descriptivo previo, hasta donde sea posible.

En Cuba no se conocen estudios de mortalidad por cáncer realizados a través de estos métodos de cohorte. Es lógico que el desarrollo que ha alcanzado el país en el terreno de la computación facilita cada día más el tratamiento estadístico de los datos y la obtención de una información más precisa, haciendo factible estos análisis.

En este contexto, se hace de marcado interés identificar, por una parte, si el riesgo de morir por cáncer de mama de la mujer cubana se ha modificado sucesivamente en las diferentes generaciones y por otra, si estas generaciones han estado sometidas a determinados factores de riesgo que de algún modo las caracterize y que pudieran relacionarse etiológicamente con la enfermedad.

Determinar la verdadera tendencia de la mortalidad por cáncer en un estudio de generación versus la observada en estudios transversales, y proyectar la mortalidad futura es también una tarea necesaria para los planificadores de salud, epidemiólogos, bioestadísticos y oncólogos; más aún cuando desde el año 1987 se trabaja en el referido Programa Nacional de Reducción de la Mortalidad Oncológica.

El rigor de este Programa requiere de estudios que reflejen de modo fidedigno el verdadero riesgo de enfermar y morir por cáncer.

En el marco de estos acontecimientos el presente trabajo tiene el propósito de determinar la influencia de los factores: edad, período y cohorte de nacimiento sobre la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama de la mujer, en Cuba, en el período 1963 - 1987.

Método

El presente estudio tiene un carácter analítico-descriptivo. Se toma como fuente de información las publicaciones anuales que ofrecen las estadísticas de mortalidad por cáncer en Cuba durante el período 1963-1987, agrupándose en cinco lustros sucesivos. Se seleccionan diez grupos quinquenales de edad comprendidos entre 30 y 79 años* y se calculan las tasas específicas de defunción por sexo y edad correspondientes a cada período. El numerador de la tasa contiene el total de defunciones del quinquenio y el denominador el número de años-personas sometidos al riesgo.

De esta forma, los datos quedan dispuestos en tablas de doble entrada - grupos de edad (filas) y períodos quinquenales de muerte (columnas) - y cada diagonal representa una cohorte de nacimientos proveniente de un período de nueve años calendario, identificándose cada cohorte el valor del año central.

*Fernández, Leticia. Sistema de Información para el registro nacional de cáncer. Tesis para optar por el grado de Candidata a Doctora en Ciencias. Instituto de Oncología y Radiobiología, La Habana, 1985.

*La selección de estos grupos radica en la necesidad de tener un número limitado de edades que se corresponda con aquellas donde la mortalidad es más alta.

La información sobre mortalidad por cáncer de mama de la mujer es recogida de los registros continuos pertenecientes al Sistema de Información de Estadísticas Vitales de la Dirección Nacional del Ministerio de Salud Pública. El período de estudio abarca las tres últimas revisiones (7ma, 8va y 9na) de la Clasificación Internacional de Enfermedades:

- 7ma Revisión (1955) vigente desde 1959 hasta 1968
- 8va Revisión (1965) vigente desde 1969 hasta 1978
- 9na Revisión (1975) vigente a partir de 1979

Según las diferentes Revisiones, la clasificación según lista A, B y Detallada para cáncer de mama de la mujer comprende:

	7ma	8va	9na
(Lista A)	A-51	A-54	A-113
(Detallada)	170	174	174

Los datos de población son recogidos de la Información Censal y de las estimaciones intercensales del Comité Estatal de Estadísticas Nacional.

Para analizar la influencia de algunos factores en la mortalidad por cáncer de mama femenino en el período mencionado, aplicamos la técnica basada en los modelos de Edad, Período y Cohorte "Age, Period and Cohort" (APC) para datos cualitativos según L. Kupper [12].

Los modelos de APC son una aplicación del modelo lineal generalizado a un tipo de modelos específicos usado en el análisis de investigaciones epidemiológicas.

Esta técnica es utilizada para obtener conclusiones sobre la mortalidad por cáncer de mama femenino en Cuba para el período comprendido desde 1963 hasta 1987.

Consideraremos, como es usual en estos casos, que la tasa de mortalidad (variable dependiente) se distribuye Poisson, ya que representa el número de sucesos (en este caso muertes) que han ocurrido durante un determinado período de tiempo, por lo que la función enlace que tomaremos será:

$$g(Y_{ij}) = \ln(Y_{ij})$$

Partimos del modelo de tres factores:

$$E(Y_{ij}) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \Gamma_{\alpha+i,j}$$

donde Y_{ij} es la tasa de mortalidad.

μ - la media general.

α_i - el efecto fijo del i -ésimo grupo de edades.

β_j - el efecto fijo del j -ésimo período.

$\Gamma_{\alpha+i,j}$ - el efecto fijo de la cohorte de nacimiento, y lue-

go hacemos todas las combinaciones de modelos con dos factores.

La dependencia lineal, lo que algunos autores reconocen como "identificación del modelo" (vease capítulo anterior), constituye un problema crítico cuando se analiza el modelo de tres factores, pues, cuando estos factores son tratados como variables cuantitativas, la relación matemática entre ellos es simple:

$$\text{año de nacimiento} + \text{edad al morir} = \text{año de muerte}$$

pero la estructura exacta de esta dependencia cuando las variables han sido categorizadas, es decir cuando se tratan como variables cualitativas, como en este modelo, es difícil de cuantificar.

La "scaled deviance" es el estadígrafo utilizado para medir la bondad de ajuste de los diversos modelos y luego determinar cuál es el que más se ajusta a los datos.

Para intentar ajustar los datos a un modelo de APC utilizaremos el paquete estadístico GLIM (Generalized Linear Interactive Modelling) que nos ayudará a realizar los cálculos necesarios, ya que está hecho con el propósito especial de facilitar el ajuste y la investigación de los modelos lineales generalizados (Anexo 1).

Para un planificador de salud, puede resultar de interés, el conocimiento de la mortalidad que se esperaría en el próximo quinquenio. Comúnmente, en epidemiología, este pronóstico de la mortalidad se obtiene como una función de regresión en el tiempo de la tasa estandarizada por grupos de edad.

Bajo el modelo APC se tiene una información más precisa de la mortalidad, por considerar el aporte, no sólo del período, sino también de la edad y la cohorte. Esta información puede acercarnos con más exactitud al pronóstico de la mortalidad.

Holford [9] expresa que la tasa para la i -ésima edad, el j -ésimo período y la k -ésima cohorte es:

$$f(Y_{ijk}) = \mu + i \alpha(L) + j \beta(L) + k \Gamma(L)$$

donde $\alpha(L)$, $\beta(L)$ y $\Gamma(L)$ son las pendientes obtenidas de la regresión de los coeficientes ajustados de la edad, el período y la cohorte como función de los niveles de cada uno de ellos respectivamente.

La información es procesada en microcomputadora, y presentada en tablas y gráficos a fin de facilitar el análisis y la comprensión de los resultados.

Un programa escrito en D'BASE III ha sido desarrollado para el procesamiento de los datos primarios y la edición de las tablas.

Anexo 1

[o] GLIM 3.77 update 0 (copyright) 1985 Royal Statistical Society, London.

[i] ? \$UNITS 50 \$DATA TASA EDAD PERIODO COHORT PESO \$DINPUT 8 \$

Nota: PESO: contiene el número de muertes promedio del quinquenio (correspondiente al numerador de la tasa).

[i] File name? TASAS.PAS

[i] 3.18 1 1 10 7.6

[i] 13.6 2 1 9 17

[i] 17.30 3 1 8 33.6

[i] 21.96 4 1 7 39.3

[i] 37.82 5 1 6 60

[i] 43.90 6 1 5 28.3

[i] 39.89 7 1 4 46.3

[i] 30.52 8 1 3 22.6

[i] 47.33 9 1 2 25

[i] 56.43 10 1 1 18.6

[i] 3.22 1 2 11 9

[i] 11.55 2 2 10 26.4

[i] 17.94 3 2 9 38

[i] 27.37 4 2 8 50

[i] 33.03 5 2 7 55.2

[i] 44.58 6 2 6 65.2

[i] 42.08 7 2 5 51.2

[i] 46.69 8 2 4 47.2

[i] 46.60 9 2 3 29.2

[i] 63.09 10 2 2 25.4

[i] 3.38 1 3 12 10.6

[i] 9.07 2 3 11 24.8

[i] 18.10 3 3 10 40.2

[i] 27.63 4 3 9 56.8

[i] 42.42 5 3 8 74.6

[i] 44.55 6 3 7 70.8

[i] 54.56 7 3 6 74.6

[i] 57.57 8 3 5 63

[i] 63.75 9 3 4 56

[i] 59.63 10 3 3 29.4

[i] 3.80 1 4 13 12.8

[i] 8.25 2 4 12 25.2

[i] 17.25 3 4 11 46

[i] 28.48 4 4 10 61.6

[i] 36.14 5 4 9 71.8

[i] 47.93 6 4 8 80.4

[i] 49.08 7 4 7 73.2

[i] 62.03 8 4 6 76.8

[i] 73.96 9 4 5 68.6

[i] 82.59 10 4 4 57.8

[i] 4.52 1 5 14 15.2

[i] 8.36 2 5 13 27

[i] 13.63 3 5 12 40.2

[i] 22.44 4 5 11 65.5

[i] 35.21 5 5 10 73.2

[i] 41.98 6 5 9 79.2

[i] 56.67 7 5 8 88.5

[i] 66.58 8 5 7 89.7

[i] 80.27 9 5 6 84.2

[i] 101.34 10 5 5 74.7

[i] ? \$CALC CASO = 5*PESO \$

[i] ? \$CALC PONDE = CASO/TASA \$

[i] ? \$WEIGHT PONDE \$

[i] ? \$YVAR TASA \$

[i] ? \$FACTOR EDAD 10 PERIODO 5 COHORT 14 \$

[i] ? \$ERROR P \$

[i] ? \$FIT \$

[o] scaled deviance = 7101.3 at cycle 4

[o] d.f. = 49

[i] ? \$FIT EDAD+PERIODO+COHORT \$

[o] scaled deviance = 32.584 at cycle 3

[o] d.f. = 24

[o]

[i] ? \$FIT - EDAD \$

[o] scaled deviance = 298.10 (change = +265.5) at cycle 3

[o] d.f. = 32 (change = +8)

[o]

[i] ? \$FIT +EDAD-COHORT \$

[o] scaled deviance = 220.00 (change = -78.10) at cycle 3

[o] d.f. = 36 (change = +4)

[o]

[i] ? \$FIT +COHORT-PERIODO \$

[o] scaled deviance = 37.176 (change = -182.8) at cycle 3

[o] d.f. = 27 (change = -9)

[i] ? \$FIT EDAD+COHORT \$

[o] scaled deviance = 37.176 at cycle 3

[o] d.f. = 27

[i] ? \$DISP E \$

[o]	estimate	s.e.	parameter
[o] 1	0.6804	0.1412	1
[o] 2	1.014	0.08178	EDAD (2)
[o] 3	1.500	0.08170	EDAD (3)
[o] 4	1.876	0.08241	EDAD (4)
[o] 5	2.216	0.08401	EDAD (5)
[o] 6	2.419	0.08619	EDAD (6)
[o] 7	2.573	0.08782	EDAD (7)
[o] 8	2.792	0.08984	EDAD (8)
[o] 9	3.051	0.09215	EDAD (9)
[o] 10	3.353	0.09581	EDAD (10)
[o] 11	0.1188	0.1233	COHO (2)
[o] 12	0.04255	0.1178	COHO (3)
[o] 13	0.4015	0.1119	COHO (4)
[o] 14	0.5717	0.1110	COHO (5)
[o] 15	0.6941	0.1139	COHO (6)
[o] 16	0.6542	0.1153	COHO (7)
[o] 17	0.7780	0.1165	COHO (8)
[o] 18	0.7045	0.1184	COHO (9)
[o] 19	0.7137	0.1206	COHO (10)
[o] 20	0.5764	0.1240	COHO (11)
[o] 21	0.4404	0.1314	COHO (12)
[o] 22	0.4959	0.1448	COHO (13)
[o] 23	0.8281	0.1819	COHO (14)

[o] 1

[o] 2

[o] 3

[o] 4

[o] 5

[o] 6

[o] 7

[o] 8

[o] 9

[o] 10

[o] 11

[o] 12

[o] 13

[o] 14

[o] 15

[o] 16

[o] 17

[o] 18

[o] 19

[o] 20

[o] 21

[o] 22

[o] 23

[o] scale parameter taken as 1.000 [i] ? \$DISP D \$

[o] Scaled deviance is 37.18 on 27 d.f. from 50 observations.

[i] ? \$DISP M \$

[o] Current model:

[o] number of units is 50

[o] y-variate TASA

[o] weight POND

[o] offset *

[o] probability distribution is POISSON

[o] link function is LOGARITHM

[o] scale parameter is 1.000

[o] terms = 1 + EDAD + COHO

[o] ? \$STOP

Desarrollo

Las tasas de mortalidad relativas a cáncer de mama de la mujer se resumen en la tabla a seguir.

Mortalidad por cancer de mama en Cuba(*) - Tasas por cada 100.000 mujeres						
Grupos	Años calendario					
de edad	63-67	68-72	73-77	78-82	83-87	
30-34	3.18	3.22	3.38	3.80	4.52	1953
35-39	7.60	11.55	9.07	8.25	8.36	1948
40-44	17.30	17.94	18.10	17.25	13.63	1943
45-49	21.96	27.37	27.63	28.48	22.44	1938
50-54	37.82	33.03	42.42	36.14	35.21	1933
55-59	43.90	44.58	44.55	47.93	41.98	1928
60-64	39.89	42.08	54.56	49.08	56.67	1923
65-69	30.52	46.69	57.57	62.03	66.58	1918
70-74	47.33	46.60	63.75	73.96	80.27	1913
75-79	56.43	63.09	59.63	82.59	101.34	
	1888	1893	1898	1903	1908	

*Sistema de Información de Estadísticas Vitales.

Las filas corresponden a los grupos quinquenales de edades, y las columnas a los períodos calendario en que ocurre la muerte - tomados también quinquenalmente. Cada diagonal fue relacionada con su cohorte de nacimiento tomando el año central como punto de referencia, los que se indican en los márgenes inferior y derecho de la tabla. En cada celda (i, j) se ubicó la tasa de mortalidad promedio correspondiente al grupo de edades i, y al período j.

Para hacer inicialmente un análisis descriptivo de los datos, las tasas de mortalidad por cáncer de mama correspondientes a cada período, son ploteadas en un gráfico contra los grupos de edades, estos últimos caracterizados por sus marcas de clase correspondientes (el año central del quinquenio). Las líneas continuas unen los puntos que corresponden a un mismo período calendario de muerte (Figura 1).

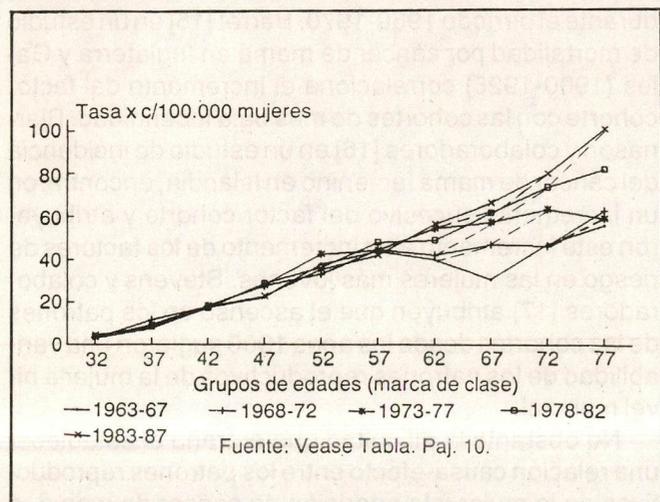


Figura 1. Mortalidad por cáncer de mama s/edades. Sexo femenino. Cuba 1963-1987.

En el gráfico se observa claramente que la mortalidad por cáncer de mama femenino aumenta regularmente con la edad.

En el intervalo de edades comprendido entre los 30 y los 60 años las curvas correspondientes a los períodos casi no se pueden distinguir unas de otras ya que se entrecruzan mucho, a partir de los 60 años podríamos decir que con el tiempo ha aumentado la mortalidad por cáncer de mama, pero en general las curvas se entrecruzan también después de los 60 años, lo que nos hace pensar que los períodos no se diferencian sistemáticamente unos de otros. Kupper ha señalado que este entrecruzamiento puede traducir una interacción importante entre los factores período y cohorte [12].

Las cohortes de nacimiento fueron representadas en el gráfico por líneas discontinuas. Antes de los 60 años no se observan diferencias entre las cohortes ya que las curvas de los períodos se entrecruzan mucho. A partir de los 60 años, a diferencia de los períodos, existen diferencias sistemáticas entre unas cohortes y otras; apreciándose un aumento de la mortalidad a medida que las cohortes son más jóvenes.

Después de haber obtenido estas informaciones a partir del gráfico, de un modo descriptivo, entonces, los datos son ajustados, a un modelo de APC.

Se concluye que el modelo que mejor ajusta a los datos es:

$$E(\ln Y_{ij}) = \mu + \alpha_i + \Gamma_j$$

donde Y_{ij} es la tasa de mortalidad.

μ - la media general.

α_i - el efecto fijo del i-ésimo grupo de edades.

Γ_j - el efecto fijo de la j-ésima cohorte de nacimiento.

Como en el modelo escogido sólo hay dos factores - edad y cohorte - se pierde la dependencia de los subíndices comentada antes para el modelo de tres factores, además no se presenta el problema de identificación.

Los estimadores de los parámetros hallados para este modelo se encuentran en el Anexo 1.

En la Figura 2 se plotean los valores de los coeficientes estimados de la edad contra los diferentes niveles de la edad.

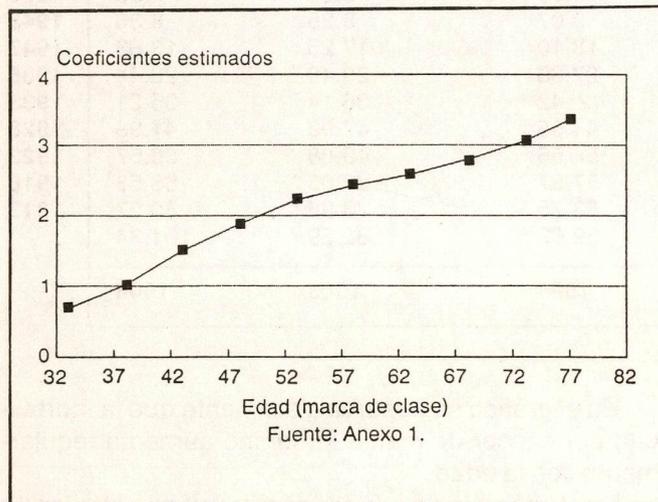


Figura 2. Coeficientes ajustados para la edad.

Podemos observar que los valores estimados aumentan regularmente con la edad, lo que implica que el riesgo de morir por cáncer de mama se incrementa con la edad. Este comportamiento concuerda de modo general con el patrón descrito en casi todas las localizaciones de cáncer, donde se observa que la mortalidad se incrementa como una potencia de la edad [1, 3, 5].

Los estimadores de las cohortes fueron ploteados también contra los diferentes niveles de cohorte para su mejor interpretación (Figura 3).

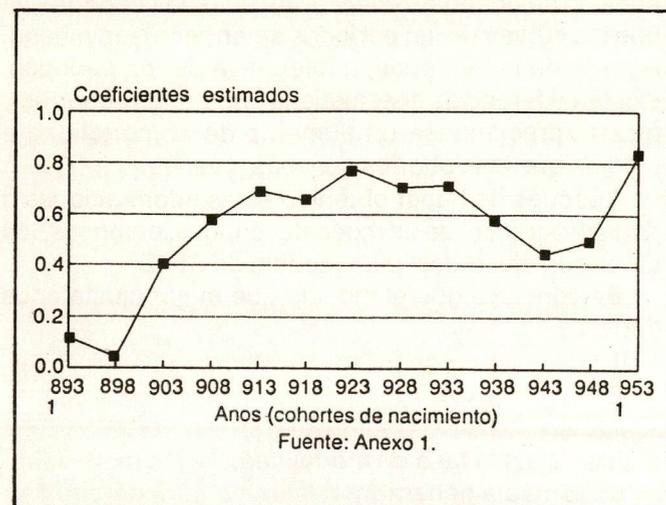


Figura 3. Coeficientes estimados para las cohortes de nacimiento.

Inicialmente, al igual que los coeficientes estimados de la edad, el patrón gráfico de los coeficientes para las cohortes de nacimiento, muestran un incremento lineal en el tiempo, reflejando así, un mayor riesgo de mortalidad para las cohortes de nacimiento más jóvenes. Si admitimos que existe una relación entre la aparición de cáncer de mama y los factores de riesgo asociados con cambios en los patrones reproductivos [1, 3-5, 8], atribuyéndose fundamentalmente a la *paridad antes de los 30 años* protección contra el cáncer de mama, pudiera pensarse que al igual que en otros países, el descenso de los patrones de fecundidad que, como consecuencia del desarrollo científico-técnico, ha caracterizado a Cuba a partir del período neocolonial [13], esto pudiera justificar el incremento de los coeficientes estimados hasta la cohorte de 1923.

A partir de 1923 se observa un descenso en la curva de los estimadores, esto pudiera ser explicado por el hecho de que las mujeres que nacieron de 1923 a 1938 estuvieron en plena edad reproductiva entre 1950 y 1965, época en la que hubo en Cuba una explosión demográfica atribuida a la postguerra y a las campañas de la Revolución Cubana para estimular la fecundidad, lo que puede haber incidido en una disminución consecuente de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama, en estas mujeres que estuvieron sometidas a altos patrones reproductivos.

A partir de la cohorte de 1943 se observa nuevamente un incremento de los coeficientes estimados, y por lo tanto, de los patrones de mortalidad por cáncer de mama. Este nuevo incremento, atendiendo a la hipótesis etiológica que nos ocupa, parece estar influenciado por el rápido decrecimiento de las tasas de fecundidad que ha caracterizado al país desde poco antes de la década del 70.

Una importante influencia del factor cohorte fue encontrada por Gonzalo y Ortega [14] al analizar datos de mortalidad por cáncer de mama de la mujer en Madrid, durante el período 1950-1970. Barret [15] en un estudio de mortalidad por cáncer de mama en Inglaterra y Gales (1900-1925) correlaciona el incremento del factor cohorte con las cohortes de más baja fecundidad. Bjarnason y colaboradores [16] en un estudio de incidencia del cáncer de mama femenino en Islandia, encontraron un incremento sucesivo del factor cohorte y atribuyeron este incremento a un incremento de los factores de riesgo en las mujeres más jóvenes. Stevens y colaboradores [17] atribuyen que el ascenso en los patrones de las cohortes desde los años 1900 sugieren una variabilidad de los patrones reproductivos de la mujer a nivel mundial.

No obstante la dificultad que entraña el establecer una relación causa-efecto entre los patrones reproductivos de la mujer y la aparición de cáncer de mama, a través del modelo de APC, se evidencia que un comportamiento característico de los resultados se presen-

ta en países con hábitos de vida y condiciones socio-económicas similares, característicos de países desarrollados. Y es importante señalar que en Cuba, en los últimos años, se ha desarrollado un patrón demográfico que se asemeja al de países desarrollados.

Para realizar el pronóstico de la mortalidad para el próximo quinquenio en el caso del cáncer de mama, el modelo que más se ajusta, como se explica anteriormente, es el modelo de edad y cohorte con la función enlace logarítmica, luego, la mortalidad para el próximo período estaría dada por:

$$\ln(Y_{ik}) = \mu + i \alpha (L) + k \Gamma (L)$$

Entonces, la ecuación para el cálculo de las tasas quedaría de la siguiente forma:

$$Y_{ij} = \exp (0.6804 + i 0.3224 + j 0.7231)$$

Debemos aclarar que el coeficiente ajustado para la cohorte se obtuvo a través de una regresión cuadrática, que era la que mejor ajustaba a la curva de los coeficientes.

Dado que en nuestro modelo, el período no produce cambios, en el pronóstico del próximo quinquenio sólo usaremos el método antes explicado para determinar la tasa correspondiente al grupo de edad de 30-34 años, del cual no teníamos información sobre su cohorte (cohorte 15).

El resto de las tasas del período 88-92 fueron halladas sustituyendo los valores estimados de los coeficientes en el modelo seleccionado.

Las tasas obtenidas fueron:

Grupo de edades	Tasas estimadas
30-34	4.21
35-39	12.46
40-44	14.53
45-49	20.02
50-54	32.23
55-59	45.29
60-64	52.35
65-69	70.13
70-74	80.29
75-79	113.01

Para una mejor interpretación de las tasas obtenidas, se podría calcular la tasa estandarizada truncada (de 30 a 79 años) y compararla con la de los períodos anteriores, utilizando como población estandar, la población femenina de 30-79 años en Cuba de 1975.

Los resultados obtenidos para cada período son descritas a continuación y son graficadas en la Figura 4.

Período	Tasas estandarizadas
63-67	23.543
68-67	25.820
73-77	28.902
78-82	29.533
83-87	29.600
88-92	30.120

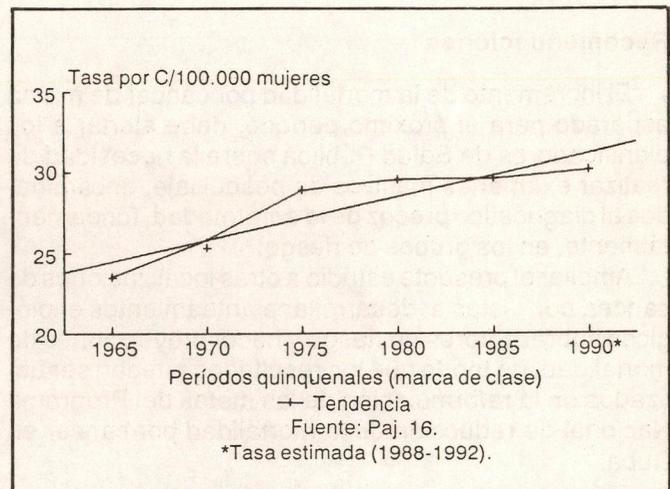


Figura 4. Tasa estandarizada truncada de mortalidad por cáncer de mama femenino. Cuba, 1963-1992.

El ligero incremento de la tasa estandarizada estimada para el quinquenio 88-92 es esperado según los resultados de los valores estimados de los coeficientes, y debe ser interpretado por el aporte de la edad y de la cohorte de nacimiento a la mortalidad.

Obsérvese que si analizamos las tasas específicas estimadas por grupos de edades, podemos considerar que el mayor aporte a la mortalidad está dado por el grupo de 75-79 años.

El análisis precedente ha mostrado como el patrón de mortalidad de las cohortes más jóvenes pueden influir sobre el comportamiento futuro de la mortalidad por cáncer de mama, y demuestra que las proyecciones de la mortalidad para años sucesivos teniendo en cuenta un análisis transversal de la mortalidad a partir de las tasas estandarizadas pudiese arrojar resultados que enmascaren el verdadero riesgo de morir por cáncer de mama, de la mujer cubana, sobrestimándose o subestimándose dicho riesgo.

Conclusiones

El riesgo de morir por cáncer de mama en la mujer cubana no depende del período calendario en que ocurre la muerte, sino de los factores edad y cohorte.

El efecto de la edad se manifiesta en la mortalidad por cáncer de mama como un incremento lineal directamente proporcional al incremento de la edad, hasta los 79 años.

El incremento de los patrones de mortalidad para determinadas cohortes de nacimiento, parece estar relacionado con las cohortes de baja fecundidad.

El incremento de los coeficientes ajustados del factor cohorte asociados con las cohortes más jóvenes, hace sospechar un incremento futuro de la mortalidad para dichas cohortes de nacimiento, de no ponerse en práctica acciones de salud destinadas al diagnóstico precoz de esta enfermedad.

Recomendaciones

El incremento de la mortalidad por cáncer de mama esperado para el próximo período, debe alertar a los planificadores de Salud Pública sobre la necesidad de realizar exámenes masivos de pesquisaje, encaminados al diagnóstico precoz de la enfermedad, fundamentalmente, en los grupos de riesgo.

Ampliar el presente estudio a otras localizaciones de cáncer, con vistas a: desarrollar planteamientos etiológicos sobre factores de riesgo y hacer proyecciones de mortalidad, de modo que los resultados puedan ser utilizados en la reformulación de las metas del Programa Nacional de reducción de la mortalidad por cáncer en Cuba.

Referencias bibliográficas

1. CHU, KENNETH CA. Nonmathematical view of mathematical models for cancer. *J Chron Dis* 1987; 40(Suppl. 2): 163s-170s.
2. PETERSON B. Estadística y epidemiología de las enfermedades oncológicas. Editorial MIR, 1982.
3. DEVITA V, HELLMAN S, ROSEMBERG S. Epidemiología del Cáncer. Principio y Práctica en Oncología. Tomo I. Ed. Científico Técnica. La Habana, 1986.
4. DOLL R. The epidemiology of cancer. *Cancer* 1980; 45(10): 2475-85.
5. EDDY DM. Screening for cancer: Theory, Analysis and Design. Englewood Clifs. N.J. Prentice Hall, 1980.
6. MOREJON FA. Los niveles de mortalidad en Cuba durante el siglo XX. *Rev Cub Adm Salud* 1977; 3(4): 351-63.
7. ANUARIO ESTADISTICO 1987. Dirección Nacional de Estadísticas Sanitarias. MINSAP. La Habana. Cuba, 1988.
8. ORGANIZATION MONDIALE DE LA SANTE. Le cancer en augmentation dans les pays développés. *Relevépidémiologique hebdomadaire* 1985; 60(17): 125-32, avr.
9. HOLFORD TR. The estimation of age, period and cohort effects of vital rates. *Biometrics* 1983; 39: 311-24. jan.
10. INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA. Programa Nacional de Reducción de la Mortalidad por Cáncer. Monografía. Ministerio de Salud Pública, 1988.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Division of Health Statistics Manual of Mortality Analysis. Geneva 1977: 99-114.
12. KUPPER LL et al. Statistical age-period-cohort analysis: a review and critique. *J Chron Dis* 1985; 38(10): 811-830.
13. LENCE JJ. Estudio sobre un pronóstico del nivel de la fecundidad cubana para un año del quinquenio 1986-1990. *Rev Cub Salud Public* 1988; 14(4): 43-54.
14. LOPEZ G, ORTEGA A. Fundación científica de la asociación española contra el cáncer. Mortalidad por Cáncer en Madrid. *Informa VIII*, 1984.
15. BARRET JC. A method of mortality analysis: application to breast cancer. *Rev Epidm et Santé Publ* 1978; 26: 419-25.
16. BJARNASON O, DAY N, SANEDAL G et al. The effect of year of birth on the breast cancer age-incidence curve in Iceland. *Int J Cancer* 1974; 13: 689-96.
17. STEVENS RG, MOOLGAVKAR S, LEE J. Temporal trends in breast cancer. *Am J Epidem* 1982; 115(5): 759-77.

Prevenção e controle do câncer no Brasil. Ações do Pro-Onco/INCa

EMILIA REBELO LOPES¹, EVALDO DE ABREU¹, MAGDA CORTES REZENDE¹,
MARIÂNGELA FREITAS LAVOR¹

Resumo

O trabalho faz uma análise histórica da situação do câncer no Brasil, demonstrando que as ações de controle da doença sempre foram eminentemente curativas em detrimento das preventivas e de diagnóstico precoce. Aponta os dados epidemiológicos que caracterizam a doença como um problema de saúde pública, as dificuldades e estrangulamentos para uma melhor atenção. Finalmente descreve as iniciativas governamentais tomadas com o objetivo de mudar tal quadro e as atividades da Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco), órgão do Instituto Nacional de Câncer, que é atualmente o responsável pelas ações de controle do câncer no país.

O problema

O câncer é uma patologia cuja possibilidade de cura, na maioria das suas formas, ainda é limitada, pela eficácia das terapêuticas disponíveis. Esta eficácia, por sua vez, está diretamente relacionada ao grau de extensão da doença quando é instituído o primeiro tratamento, assim como à qualidade dos recursos utilizados para tratá-la.

Como incide prevalentemente sobre as faixas etárias mais avançadas, é uma doença essencialmente do adulto.

No Brasil, as doenças crônico-degenerativas, e entre elas o câncer, vêm recebendo atenção caracterizada por ações eminentemente curativas, centradas em ambulatorios e/ou hospitais especializados, com tecnologia e custos altos, dirigidas a pacientes com doença instalada, freqüentemente avançada, ou já tratada e recidivada.

Esta situação é provocada por fatores tais como a falta de conscientização da população sobre a importância do diagnóstico precoce e a falta de definição dos serviços de saúde sobre o caminho oficial a ser seguido pelo paciente, desde a primeira queixa, ao diagnóstico e tratamento especializado.

Os recursos especializados, por sua vez, além de limitados em termos de eficácia terapêutica, mostram-se mal distribuídos.

O problema é agravado pela inexistência de programas abrangentes de educação continuada, visando à capacitação profissional para suspeitar, diagnosticar e tratar a doença em suas formas iniciais.

Assim, não há compromisso do generalista com o diagnóstico, apesar de ele estar na linha de frente, na entrada do sistema, e ser o primeiro com a probabilidade de diagnosticar precocemente a doença. Por outro lado, não há uma definição exata da competência necessária a quem se dispõe a tratar câncer, permitindo que profissionais sem preparo satisfatório intervenham de forma inadequada, tirando as chances do primeiro tratamento bem conduzido.

Como consequência, apesar dos avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas, com incorporação de novos e poderosos recursos de diagnóstico e tratamento, não houve no país, nos últimos quarenta anos, modificação da mortalidade por câncer.

Levando-se em conta o crescimento e o envelhecimento da população, assim como a industrialização e a urbanização, agravados pela cobertura inadequada dos serviços de saúde, tornou-se evidente a necessidade de mudar a estratégia de controle das doenças não transmissíveis, combinando ações preventivas de promoção e proteção à saúde, às medidas diagnósticas (especialmente aquelas de diagnóstico precoce) e terapêuticas (Figuras 1 e 2).

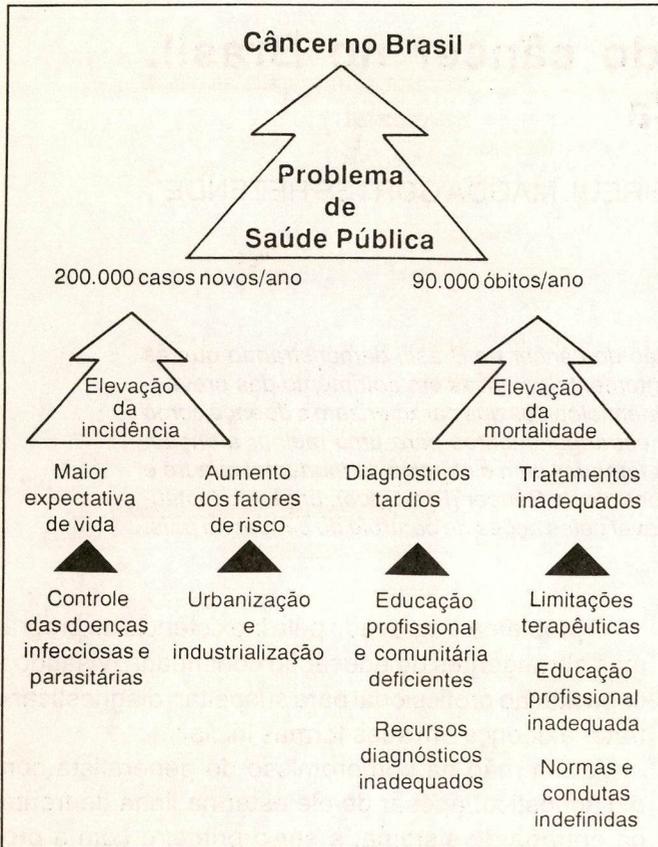


Figura 1. Câncer no Brasil. Problema de Saúde Pública.



Figura 2. Controle de câncer no Brasil: dificuldades, estrangulamentos.

Dados brasileiros

Mortalidade

Nas últimas décadas, o perfil de mortalidade da população brasileira se modificou e o câncer constituiu, na década de 80, a segunda doença como causa de morte no território nacional.

Enquanto a mortalidade decorrente de doenças infecciosas e parasitárias diminuiu cerca de 10 vezes no período de 1940 a 1980, o coeficiente de mortalidade devido a doenças cardiovasculares e a câncer manteve-se praticamente inalterado, apesar dos avanços tecnológicos e da incorporação de novos e poderosos recursos de diagnóstico e tratamento (Figura 3).

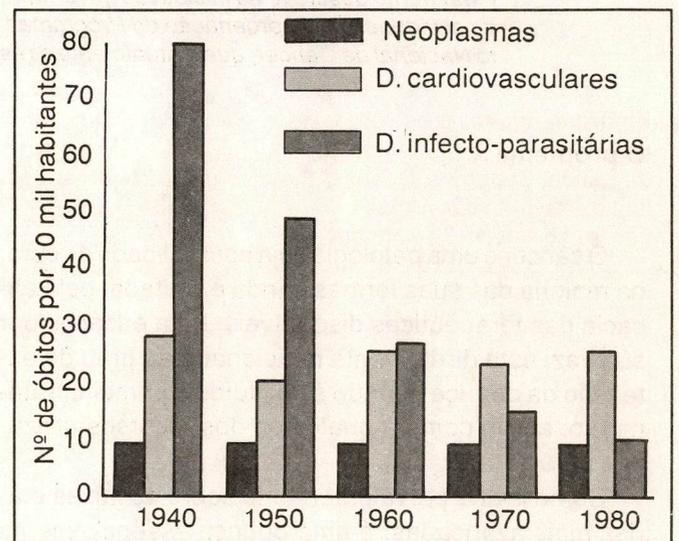


Figura 3. Coeficiente de mortalidade por algumas causas, em capitais brasileiras, de 1940 a 1980 (Fonte: Mortalidade nas capitais brasileiras - 1930-1980. Radis Dados, 2: 1-8, ago, 1984).

Esta mudança no perfil epidemiológico está, em parte, associada às transformações ocorridas na estrutura sócio-econômica do país, caracterizadas pelo processo de industrialização e pela urbanização acelerada. A partir da década de 50, o Brasil registrou um acentuado êxodo rural, chegando ao final dos anos 80 a ter 70% de sua população vivendo em áreas urbanas (Fig. 4).

Como decorrência desse processo, observa-se hoje, no país, a existência simultânea de doenças ligadas à pobreza e relacionadas à industrialização.

De acordo com os últimos índices divulgados, em 1986 foram coletados, no Brasil, 73.897 óbitos ocasionados por câncer; isto representa 13,4% dos óbitos devido a doenças, o que o coloca como a segunda causa mais freqüente de mortalidade, excluídas as mortes atribuídas a causas externas.

A Figura 5 mostra os 10 tipos de câncer que mais levaram os brasileiros ao óbito em 1986.

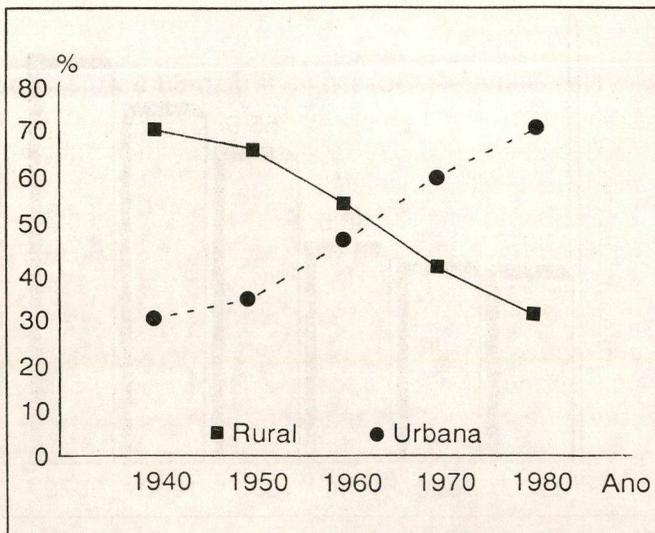


Figura 4. Evolução da composição populacional das áreas urbana e rural, no Brasil de 1940 a 1980. (Fonte: Ministério da Saúde. Cadernos. Doenças Crônico-degenerativas: Evolução e Tendências Atuais I. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1988, 47 p.)

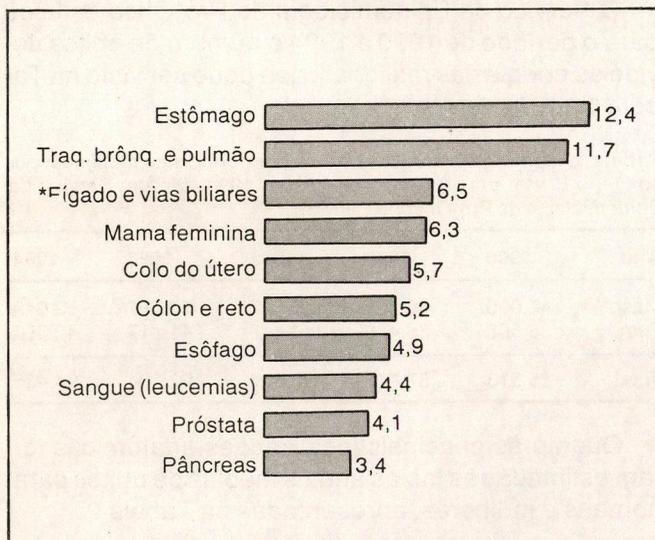


Figura 5. Óbitos de homens e mulheres brasileiros em 1986, de acordo com os 10 principais tipos de câncer que os motivaram. (Fonte: Estatísticas de Mortalidade - SIM/MS) (*Dado superestimado pela declaração das neoplasias hepáticas metastáticas como doença primária).

Freqüência relativa

De acordo com o Registro Nacional de Patologia Tumoral (RNPT), foram levantados no Brasil, junto aos laboratórios de citologia, hematologia e histopatologia, 369.769 diagnósticos de câncer no período de 1976 a 1980 e 530.910 no período de 1981 a 1985. Por esses dados, observa-se que a freqüência relativa das diversas neoplasias malignas, no período de 1981 a 1985, foi praticamente a mesma do período de 1976 a 1980 (Fig. 6).

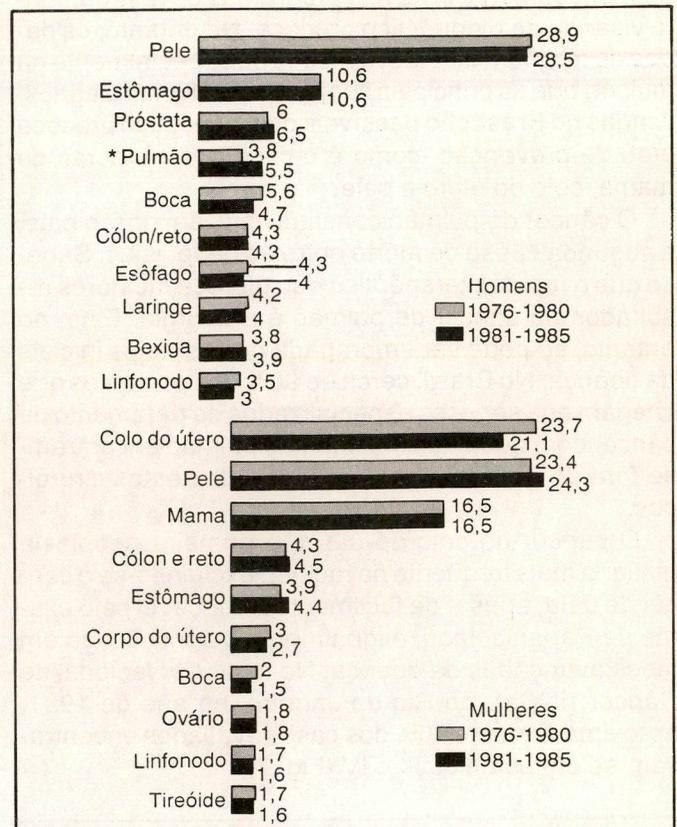


Figura 6. Distribuição percentual das 10 principais localizações de câncer primário diagnosticadas em homens e mulheres, no Brasil, de 1976 a 1980 e de 1981 a 1985 (Fonte: RNPT/Pro-Onco/MS) (*Valores subestimados em vista da baixa cobertura de citologia, no primeiro período).

Para o sexo masculino, o Registro alerta para a elevada freqüência do câncer de estômago, seguido do câncer de próstata e boca, pois o câncer de pele que apresenta a maior freqüência é muito pouco significativo em relação à mortalidade, excetuando-se o melanoma. No sexo feminino, o câncer cervico-uterino tem freqüência semelhante à do câncer de pele, seguido de perto pelo câncer de mama.

Extensão da doença

Não há dúvidas, hoje, sobre a importância do grau de extensão (estadiamento) do câncer em quaisquer dos seus tipos morfológicos e topográficos, no momento do diagnóstico e na ocasião em que é instituído o tratamento especializado.

No Brasil, em diversas neoplasias malignas, os diagnósticos se processam, em mais de 80% dos casos, nas fases avançadas da doença, quando os recursos terapêuticos disponíveis já são utilizados com finalidade paliativa, oferecendo prognóstico bastante reservado.

Na realidade, determinadas localizações onde o câncer se instala são dificilmente alcançáveis e tornam

economicamente inviáveis programas de rastreamento visando ao diagnóstico precoce. No entanto, os dados de frequência relativa mostram, especialmente na mulher, que as principais neoplasias malignas diagnosticadas no Brasil são passíveis de diagnóstico precoce e/ou de prevenção, como é o caso dos cânceres de mama, colo do útero e pele.

O câncer de pulmão constitui hoje, em nosso país, a segunda causa de morte entre as neoplasias. Sabe-se que o recurso terapêutico que oferece melhores resultados no câncer de pulmão é a cirurgia. Esta, no entanto, só pode ser empregada nos estádios iniciais da doença. No Brasil, cerca de 90% dos pacientes que chegam aos serviços especializados de tratamento de câncer com neoplasia maligna de pulmão encontram-se fora de possibilidade para os tratamentos cirúrgicos.

O câncer do colo do útero, a primeira neoplasia maligna mais freqüente na mulher, excluindo-se o câncer de pele, apesar de facilmente alcançável pelo exame de Papanicolaou, é igualmente diagnosticado em fases avançadas da doença. No Instituto Nacional de Câncer (INCa), no Rio de Janeiro, no ano de 1991, aproximadamente 60% dos casos avaliados encontravam-se em estádios III e IV (Fig. 7).

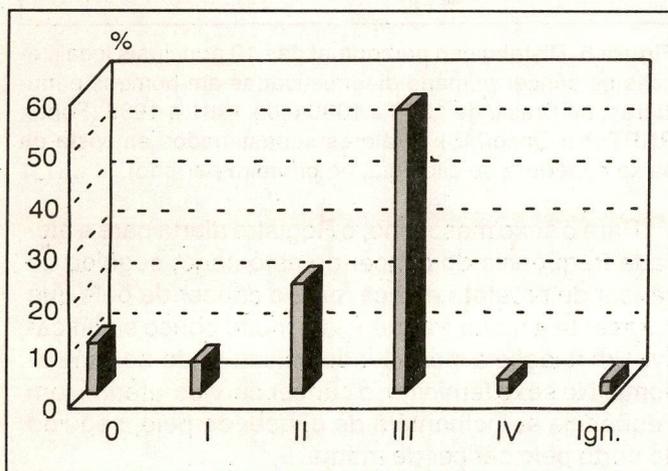


Figura 7. Casos de câncer do colo do útero, segundo a extensão da doença, 1991 (Fonte: RHC/INCa/MS).

Projeção para o futuro

O problema de saúde pública nacional que representa, hoje, o câncer, tende a agravar-se no futuro, caso não haja uma atuação eficaz no que concerne à atualização constante dos métodos terapêuticos, e, principalmente, quanto às medicadas voltadas para o diagnóstico precoce, a prevenção secundária e a atuação sobre os fatores de risco. A perspectiva de um aumento da expectativa de vida reforça esta necessidade (Fig. 8).

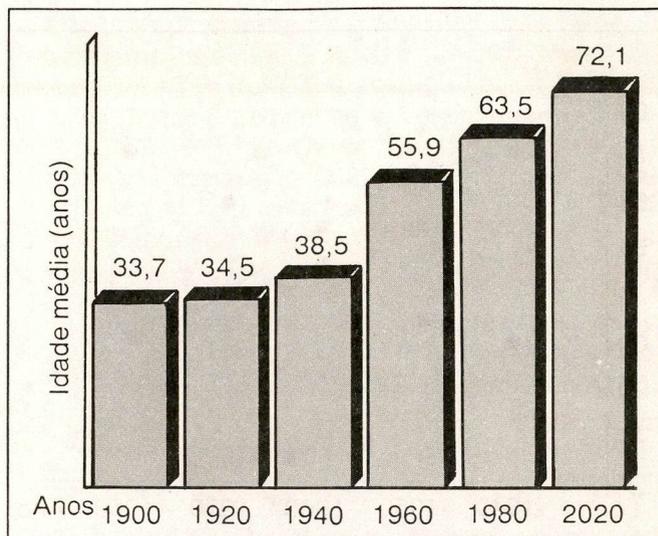


Figura 8. Expectativa de vida ao nascer, no Brasil, de 1990 ao ano 2020, para ambos os sexos. (Fonte: 1900/1950 - Santos, JLF. Demografia: Estimativas e Projeções, São Paulo, FAUUSP, 1978; 1960/2000 - United Nations, Periodical on Ageing 84, v.1, n.1, 1985).

O Serviço de Epidemiologia do Pro-Onco estimou para o período de 1990 a 1994 o número de óbitos devido às neoplasias malignas, que pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1. Número estimado de óbitos por neoplasias malignas, por sexo, no Brasil, para os anos de 1990 a 1994. (Fonte: Serviço de Epidemiologia do Pro-Onco/INCa/MS).

Ano	1990	1991	1992	1993	1994
Masc.	47.005	48.265	49.527	50.787	52.049
Fem.	38.508	39.478	40.447	41.417	42.386
Total	85.513	87.743	90.024	92.204	94.435

Quanto às principais localizações anatômicas foram estimadas as faixas anuais médias de óbitos para homens e mulheres, apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Faixa anual média estimada de óbitos por câncer, segundo sexo e principais localizações, para o Brasil, no período de 1990 a 1994 (Fonte: Pro-Onco/INCa/MS).

Óbitos estimados			
Localização	Homens	Mulheres	Total
Pulmão	8.100-9.900	2.700-3.300	10.800-13.200
Estômago	6.300-7.700	2.700-3.300	9.000-11.000
Mama			
feminina	-	5.400-6.600	5.400-6.600
Colo uterino	-	5.400-6.600	5.400-6.600
Cólon e reto	1.800-2.200	2.700-3.300	4.500-5.500
Esôfago	2.700-3.300	900-1.100	3.600-4.400
Próstata	3.600-4.400	-	3.600-4.400
Cavidade			
oral e faringe	2.700-3.300	600-800	3.300-4.100

Para a estimativa de incidência, pesquisou-se a razão mortalidade/incidência, vigentes em áreas do país cobertas pelos Registros de Câncer de Base Populacional. Foram estimadas as faixas de casos novos de câncer esperados para o período de 1990-1994, as quais variaram em torno de 200 mil casos novos por ano, consideradas todas as localizações. A Tabela 3 relaciona as faixas de casos novos esperados para as principais neoplasias malignas.

Tabela 3. Faixa anual média esperada de casos novos de câncer, segundo sexo e principais localizações para o Brasil, no período de 1990 a 1994. (Fonte: Pro-Onco/INCa/MS).

Localização	Casos novos esperados		
	Homens	Mulheres	Total
Mama fem.	-	18.000-22.000	18.000-22.000
Colúterino	-	18.000-22.000	18.000-22.000
Pulmão	11.600-14.100	3.000-4.700	14.600-18.800
Estômago	10.500-12.800	4.500-5.500	15.000-18.300
Cav. oral e faringe	9.000-11.000	2.000-2.700	11.000-11.700
Cólon e reto	3.600-4.400	5.400-6.600	9.000-11.000
Próstata	9.000-11.000	-	9.000-11.000
Esôfago	4.500-5.500	1.500-1.800	6.000-7.300

Ações do Pro-Onco/INCa

Para o perfil epidemiológico do câncer no Brasil, fez-se necessário uma análise sistemática do problema em todos os seus aspectos (sociais, demográficos, econômicos, tecnológicos etc.) para medir sua dimensão, visando a elaboração de estratégias de intervenção.

O primeiro passo para isso foi a assinatura, em julho de 1987, de um protocolo de cooperação técnica entre o Ministério da Saúde, através da extinta Campanha Nacional de Combate ao Câncer, e o Ministério da Pre-

vidência Social, através do extinto Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social, denominado *Programa de Oncologia (Pro-Onco)*.

Este Programa veio resgatar as finalidades básicas pelas quais a Campanha Nacional de Combate ao Câncer tinha sido criada e que, por falta de uma estrutura executiva mais ampla, vinham sendo realizadas de uma maneira limitada no âmbito nacional.

A partir de 1990, o Instituto Nacional de Câncer (INCa) passou a ser o órgão do Ministério da Saúde responsável pela normatização das ações de controle do câncer no Brasil, incluindo, entre outras atribuições, a elaboração de modelos assistenciais, a realização de pesquisa e coleta de dados e o desenvolvimento de programas educativos - papel desenvolvido até então pelo Pro-Onco. Assim, o Programa de Oncologia foi incorporado ao INCa como uma de suas Coordenações: a Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco).

A missão do Pro-Onco é desenvolver, divulgar e avaliar as bases técnicas para o controle do câncer nas áreas de educação e informação, tarefa bastante árdua num país em que as dificuldades econômicas são enormes em todos os seus setores, inclusive o da Saúde.

Apesar disso, o Pro-Onco vem crescendo em credibilidade como órgão governamental de referência para o controle do câncer, por sua atuação junto a um grande número de secretarias municipais e estaduais, universidades, escolas, grupos comunitários etc., na implantação de programas de educação, no fornecimento de dados epidemiológicos, bem como no apoio ao bom funcionamento das instituições de atendimento ao paciente com câncer.

Para o desenvolvimento do seu trabalho, o Pro-Onco tem um organograma composto de um Serviço de Epidemiologia e três Divisões, subdivididas em Seções e Serviços, ilustrado na Figura 9.

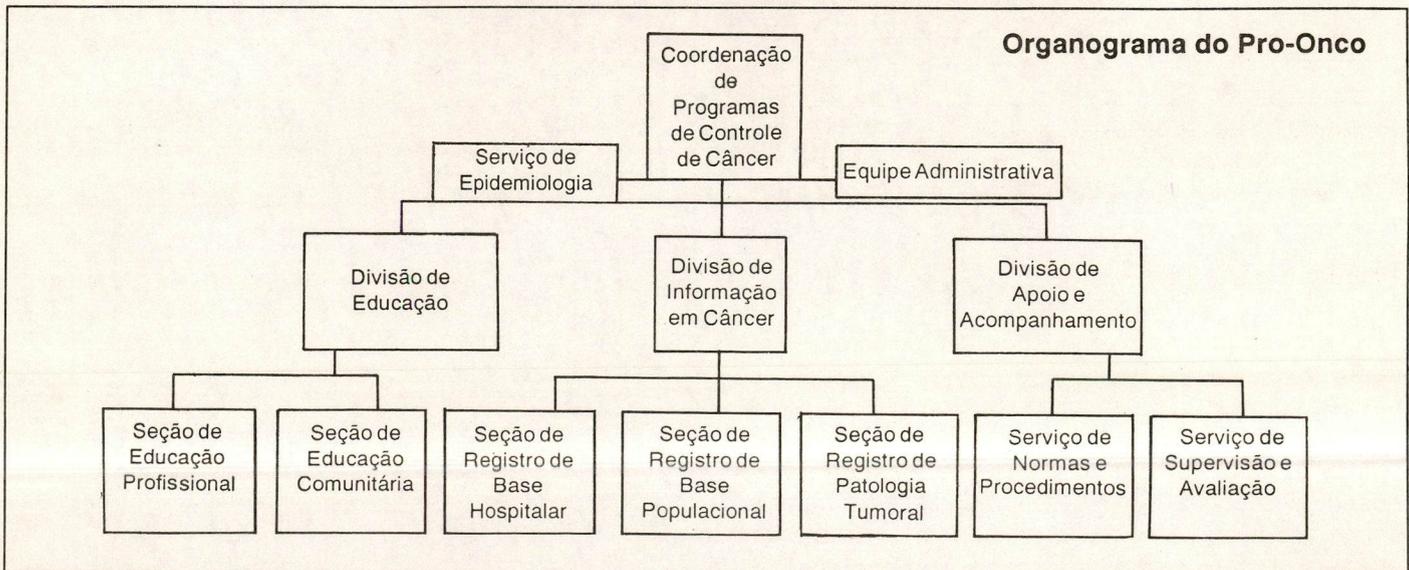


Figura 9. Organograma da Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco/INCa/MS.

Bibliografia consultada

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle do Câncer: A proposta da Nova República, Brasília, 1985.

_____. Organização Pan-Americana de Saúde. Seminário Nacional sobre Informações em Câncer: Relatório Final. Rio de Janeiro, jul., 1984.

_____. Investigação sobre perfis de saúde. Brasil, 1984. Brasília, 1989.

_____. Cadernos das Doenças Crônico-degenerativas I. Brasília, jun., 1987.

_____. PNCF - Programa Nacional de Combate ao Fumo. Plano de Trabalho para o Período 1988-2000. Rio de Janeiro, dez., 1988.

_____. Pro-Onco. Projeto de Expansão da Prevenção e Controle do Câncer Cérvico-uterino. Plano de trabalho para o quinquênio 1988-1992. Rio de Janeiro, 1988.

_____. Pro-Onco. Projeto de Expansão da Prevenção e Controle do Câncer de Boca. Plano de trabalho para o quinquênio 1988-1992. Rio de Janeiro, 1988.

_____. Pro-Onco. Programa de Educação em Câncer. Plano de trabalho quinquenal, 1990-1994. Rio de Janeiro, 1990.

_____. Cadastro de Estabelecimentos de Saúde, Brasil, 1985. Brasília, 1986.

_____. Estatísticas de Mortalidade, Brasil, 1977-1986. Brasília, 1984-1989.

CAMPOS GP et alii. Enfermedades crónicas del adulto: elementos críticos para la planificación estratégica de su prevención y control: plan de desarrollo. Programa de Salud del Adulto/Area de Desarrollo

de Programas de salud/Organización Panamericana de la Salud. Washington, jul., 1987.

CANDEIAS NMF. Saúde Ocupacional no Brasil. Fundação Emílio Odebrecht. São Paulo, jun., 1985.

CULLEN JW. A rationale for health promotion in cancer control. Prev Med 1986; 15: 442-50.

DIGNAN MB, CARR PA. Program Planing for Health Education and Health Promotion. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.

GREENWALD P et alii. Cancer prevention and control: from research through applications. JNCI 1987; 79: 389-400.

PARKINDM et alii. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. Bulletin of the World Health Organization 1984; 62: 163-82.

RAMOS LR et alii. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. Departamento de Medicina Preventiva. Escola Paulista de Medicina. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. São Paulo, 1987.

SILVA MGC. Aspectos Epidemiológicos do Câncer no BRasil. Departamento de Saúde Pública da Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, out, 1987.

SILVA MS et alii. Problema do Câncer no Brasil. Plano Nacional de Combate ao Câncer, 1972-1976. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 1972.

STJERNSWÅRD J et alii. Cancer Control: Strategies and Priorities. World Health Forum, 1985; 6: 160-4.

WATERHOUSE J et alii. Cancer Incidence in Five Continents, vol. 5. Lyon, IARC, 1987.

WORLD BANK. Brazil, Adult Health in Brazil: Adjusting to New Challenges. Report No. 7807-BR. Washington, nov 14, 1989.

Tumores primários múltiplos

Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (OMS). Associação Internacional de Registros de Câncer. Instituto Nacional de Câncer (INCa). Coordenação de Programas de Controle do Câncer (Pro-Onco). Divisão de Informação. IARC, Lion, fevereiro 1994. Relatório Interno nº 94/003

O aumento crescente da investigação e do seguimento dos pacientes com câncer (proporcionando que lesões pequenas ou mínimas sejam detectadas); o uso de tratamentos que são por si próprios carcinogênicos; e o prolongamento da sobrevivência dos pacientes tratados de câncer têm levado ao diagnóstico mais freqüente de casos de tumores primários múltiplos.

Os registradores devem distinguir entre um caso de segundo tumor primário (que deve ser registrado como um caso novo) e os de progressão ou recidiva de um

câncer preexistente. Ao longo do tempo, a análise dos dados de registros permitiu que se desenvolvesse um conjunto de regras para definir e distinguir esses casos. As observações sobre o que se pratica nos registros, por exemplo, na Europa (Storm, 1992), têm demonstrado uma ampla variedade de regras para classificar os casos de tumores múltiplos como de segundos primários ou não.

Com o objetivo de se fazer comparações entre registros, é essencial que regras similares sejam aplica-

Tabela 1. Grupos de códigos topográficos da CID-O, Segunda Edição, que são considerados como localização única, na definição de tumores primários múltiplos, comparativamente aos códigos da CID-O, Primeira Edição.

CID-10 - Localização primária CID-O - Segunda Edição	CID-O Primeira Edição
C01 Base da língua	141
C02 Outras partes não especificadas da língua	
C05 Palato	145
C06 Outras partes não especificadas da boca	
C07 Glândula parótida	142
C08 Outras glândulas salivares maiores	
C09 Amígdala	146
C10 Orofaringe	
C12 Seio piriforme	148
C13 Hipofaringe	
C19 Junção retossigmoideana	154
C20 Reto	
C23 Vesícula biliar	156
C24 Outras partes não especificadas do trato biliar	
C30 Cavidade nasal e ouvido médio	160
C31 Seios acessórios	
C33 Traquéia	162
C34 Brônquios e pulmões	
C40 Ossos, articulações e cartilagem articular dos membros	170
C41 Localizações não especificadas dos ossos, articulações e cartilagem articular	
C60 Pênis	187
C63 Outras partes não especificadas do órgão genital masculino	
C64 Rim	189
C65 Pelve renal	
C66 Ureter	
C68 Outras partes não especificadas do trato urinário	
C74 Glândula adrenal	194
C75 Outras glândulas endócrinas e estruturas relacionadas	

Tabela 2. Grupos de neoplasias malignas consideradas como sendo histologicamente diferentes, com o objetivo de definir tumores múltiplos (adaptado de Berg, 1994).

Grupo - Histologia	CID-O*
Carcinomas	
1 Carcinoma epidermóide	805-813
2 Adenocarcinoma	814, 816, 818-822, 825-850, 852-855, 857, 894
3 Outros carcinomas específicos	803-804, 815, 817, 823, 824, 851, 856, 858-867
(4) Inespecífico (Carcinoma SOE)	801-802
5 Sarcomas e outros tumores de partes moles	868-871, 880-892, 899, 904, 912-913, 915-934, 937, 954-958
6 Outros tipos específicos de câncer	872-879, 893, 895-898, 900-903, 905-911, 935-936, 938-953, 972-974 (976 somente para CID-O-2)
7 Linfomas	959-971 (975 somente para CID-O-1)
8 Leucemia	980-994
9 Sarcoma de Kaposi	914
(10) Tipos inespecíficos de câncer	800 (999 somente para CID-O-1)

*Os números referem-se aos três primeiros dígitos do código morfológico da CID-O.

das em todos eles. Por esta razão, a Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (*IARC*, sigla em inglês) e a Associação Internacional de Registros de Câncer (*IACR*, sigla em inglês) desenvolveram um conjunto de regras que deve ser usado em estudos comparativos. Essas regras são simples de serem aplicadas e são relativamente conservadoras ao classificar tumores múltiplos como segundos primários, pois, ao final, assim os definem em menor proporção que outros roteiros. Por este motivo, deve-se facilitar para que os registros recodifiquem os segundos tumores primários de acordo com os critérios estabelecidos pelas *IARC/IACR*, quando os dados forem usados para comparação entre registros, como o são em estudos comparativos internacionais, do tipo "Incidência do Câncer em Cinco Continentes". Resumidamente, as regras estabelecidas pela *IARC/IACR* são as seguintes:

1. O reconhecimento da existência de dois ou mais tumores primários não depende do tempo, ou seja, eles podem ser sincrônicos ou assíncrônicos.

2. O tumor primário é aquele que se inicia primariamente em um tecido ou localização primária e, assim, não é uma extensão local, uma recidiva ou uma metástase de um tumor localizado primariamente em outro órgão.

3. Um caso de tumores primários múltiplos deve ter somente um tipo histológico de tumor diagnosticado em um órgão (ou par de órgãos) ou tecido. Para tumores cuja localização é codificada pela Primeira Edição da CID-O (ou pela CID-9), um órgão ou tecido é definido pelo código de três dígitos diferentes.

A CID-O (Segunda Edição) e a CID-10 apresentam um conjunto mais detalhado de códigos topográficos. Alguns grupos de códigos são considerados como rela-

tivos a um único órgão, quando o objetivo é o de definir tumores múltiplos. Esses grupos de códigos topográficos são mostrados na Tabela 1.

Alerta-se que tumores múltiplos isolados, aparentemente sem continuidade anatômica entre si, originados na mesma localização primária ou tecido (por exemplo, bexiga), são considerados *tumores multifocais* e não tumores primários múltiplos.

4. A regra 3 não se aplica em duas circunstâncias:

4.1. A tumores multicêntricos ou sistêmicos, de alta capacidade de disseminação e que podem envolver muitos órgãos, como são os exemplos dos linfomas, leucemias e sarcoma de Kaposi (Grupos 7, 8 e 9 na Tabela 2). Casos destes tumores são considerados como de tumor único.

4.2. A outras histologias específicas (Tabela 2). Os tipos histológicos que se incluem nos grupos 1, 2, 3, 5 e 6 são considerados diferentes, quando o objetivo é definir-se tumores múltiplos. Assim, um tumor "diferente" em um mesmo órgão é considerado como um novo tumor. Os Grupos 4 e 10 incluem tumores que não foram satisfatoriamente classificados histologicamente, não podendo, portanto, ser distinguidos de outros grupos, daí não poderem ser considerados como tumores múltiplos, se um deles se repete em um mesmo indivíduo.

Referências bibliográficas

1. BERG JW. Morphological classification of human cancer. In: SCHOTTENFELD D & FRAUMENI JF Jr. (eds.). Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia, Saunders 1994. 2nd Ed. (no prelo).
2. STORM HH. The international standard of population-based cancer registries within the EEC, 1978-82. Med Forsch 1992; 4: 114-125.

Informes

Adjuvant therapy of primary breast cancer

5th International Conference - St. Gallen/Switzerland

March 1-4, 1995

Olma Messen St. Gallen, Conference Center

Registration • Call for Posters • Preliminary Program

MRS. BEATRICE NAIR
Conference Secretariat "ABC-95"
Medizinische Klinik C
Kantonsspital, Haus 09
CH-9007 St. Gallen
Switzerland



GENERAL INFORMATION

Invitation

For the fifth time within 16 years the "Interdisciplinary Cancer Center" of St. Gallen/Eastern Switzerland invites an outstanding international audience to another exciting multidisciplinary conference on "Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer". Major cooperative groups and center world-wide actively engaged in basic and clinical research of breast cancer will present their latest data, critically reviewed by leading specialists in the field.

Taking place 3 years after the last international consensus meeting on risk-adapted adjuvant therapy of breast cancer (Febr. 1992) in St. Gallen, the conference will again be ideally placed to update current recommendations on an international level.

Conference Site

Olma Messen St. Gallen, Conference Center (Halle 2), St. Jakobstrasse 94, CH-9000 St. Gallen/Switzerland (direct bus connection from the city and the main railway station to "OLMA", ca. 10 min.). The city itself is situated conveniently between lake Constance (Bodensee, 15 min.), the Appenzell country side and the Alpstein mountain chain (30-60 min by train or car).

Conference Secretariat

- Until Febr. 28, 1995: Mrs. Beatrice Nair, Conference secretariat "ABC-95"
Medizinische Klinik C, Kantonsspital, Haus 09
CH-9007 St. Gallen/Switzerland
Tel. (0) 71-26 10 97/Fax(0) 71-26 28 78 or (0) 71-25 68 05
- During conference: Olma Messen St. Gallen, Halle 2
St. Jakobstrasse 94
CH-9000 St. Gallen/Switzerland
Tel. (0) 71-26 01 62/Fax (0)71-26 01 84

Conference Chairmen

R. Gelber, Boston (USA)
A. Goldhirsch, Lugano (Switzerland)
H.J. Senn, St. Gallen (Switzerland)

Conference Secretary (Scientific)

M. Hagen, St. Gallen (Switzerland)

International Scientific Committee

	A. Goldhirsch/Switzerland, Chairman
M. Baum (UK)	S. Hellman (USA)
G. Bonadonna (Italy)	C. Henderson (USA)
A. Coates (Australia)	C. Jasmin (France)
B. Fisher (USA)	M. Kaufmann (Germany)
R. Gelber (USA)	C.M. Rudenstam (Sweden)
J.W. Glick (USA)	H.J. Senn (Switzerland)
F. Harder (Switzerland)	D. Tormey (USA)
R. Jakesh (Austria)	W. Wood (USA)

Local Organizing Committee

(all St. Gallen/Switzerland)

H.J. Senn (Chairman)	
Beatrice Nair (Conference Manager)	
Ester Aepli-Alder (Olma Messen St. Gallen)	Heidi Glauser, Chief-Secretary
Agnes Glaus, RN, M.Sc.	R. Morant, M.D.
M. Hagen, M.D.	A. Nakhostine (Tourist Information St. Gallen)
W.F. Jungi, M.D.	B. Thürlimann, M.D.

Conference Language

English only (including poster presentations)

PRELIMINARY PROGRAM (subject to changes)				
Time	Wednesday, March 1, 1995	Thursday, March 2, 1995	Friday, March 3, 1995	Saturday, March 4, 1995
8.00 am	Advance Registration Exhibition (until 6.00 pm)	Registration		
9.00 am		Session 2 Biology of Breast Cancer Moderator: A. Harris (UK) Invited: M. Lippman (USA) C.B. Siegall (USA) V.C. Jordan (USA)	Session 6 Adjuvant Systemic Therapy I Moderator: I.C. Henderson (USA) Invited: C.M. Rudenstam (S) M. Gianni (I) W. Peters (USA)	Session 10 (Part A) International Consensus on Primary Treatment of Breast Cancer Moderators: J.H. Glick (USA) A. Goldhirsch (CH)
10.30 am		Coffee, Exhibition, Posters I	Coffee, Exhibition, Posters II	Coffee, Exhibition
11.00 am	Satellite Workshop A (Zeneca?) Topic: To be announced	Session 3 Prognosis of Response, Tumor-Markers Moderator: D. Tormey (USA) Invited: M. Kaufman (D) B. Gusterson (UK) D.F. Hayes (USA)	Session 7 Adjuvant Systemic Therapy II Moderator: B. Fisher (USA) Invited: M. Castiglione (CH) M. Baum (UK) G. Bonadonna (I)	Session 10 (Part B, Continuation) Participants: 10 distinguished moderators/speakers of the conference Closing Remarks: J.H. Glick (USA) H.J. Senn (CH)
12.30 pm		Poster-Lunch I, Exhibition	Poster-Lunch II, Exhibition	End of the Conference
2.00 pm	Satellite Workshop B (Farmitalia) Topic:	Session 4 Screening and Treatment of Early and Special Lesions Moderator: J. Forbes (AUS) Invited: S. Ciato (I) R. Margolese (Canada) M.J. Silverstein (USA)	Session 8 Radiation Therapy as Part of the Primary Treatment Moderator: A. Goldhirsch (CH) Invited: L. Rutqvist (S) J. Harris (USA) J. Kurtz (CH)	Appenzell Mountain Tour + Swiss Cheese Dairy/Fondue Party (12.30 - 5.30 pm, Departure from Conference Site) Annual Meeting of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Hotel "Säntispark", Abtwil-St. Gallen (on invitation only!)
3.30 pm	Registration	Coffee, Posters I, Exhibition	Coffee, Posters II, Exhibition	
4.00 pm	Welcome and Opening Address H.J. Senn (CH) and U. Veronesi (I) Session 1 Epidemiology and Genetics of Breast Cancer Moderator: M. Tattersall (AUS) Invited: F. Collins (USA) E.J. Sondik (USA) E.G. Sniderwine (USA)	Session 5 Surgery for Early Breast Cancer: Special Aspects Moderator: W. Wood (USA) Invited: B. Fisher (USA) R. Margolese (Canada) J.-Y. Petit (F)	Session 9 Women's Health Perceptions and Breast Cancer Moderator: K.I. Pritchard (Canada) Invited: P. Valagussa (I) T.L. Bush (USA) W.C. Willet (USA) C. Redmond (USA)	
4.30 pm				
6.00 pm				
	7.00 pm Opening Concert St. Laurenzen Church, with Buffet (no charge)	7.30 pm Free Evening (Evening Shopping in the city center until 9 pm)	Opera Performance, City Theatre, with Buffet (no charge, 2 pers. max.)	

XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA

I Congresso de Cancerologia do Hospital Santa Rita da Santa Casa de Porto Alegre
 VI Congresso Sulamericano de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
 IV Congresso Brasileiro de Enfermagem Oncológica
 I Congresso Brasileiro de Redes e Ligas Femininas de Combate ao Câncer
 VI Encontro Brasileiro de Hospitais e Serviços de Oncologia

Promoção:

Sociedade Brasileira de
 Cancerologia/Irmandade da Santa
 Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Transportadora Oficial
VARIG

Agência Oficial:

APATUR TURISMO
 Rua dos Andradas, 1251/
 sobreloja - Porto Alegre/RS
 Cep 90020-009
 Telefone: (051) 225-2700
 Telefax: (051) 225-2232

Comercialização e Marketing

L&R
 Projetos e Consultoria LTDA.
 Rua Cândido Gaffrée,
 156 - Urca, Cep 22291-080
 Rio de Janeiro - RJ
 Tel.: (021) 542-4196
 Fax: (021) 275-8696

Secretaria Executiva:

R. Prof. Annes Dias, 285
 Porto Alegre - RS - Cep 90020-000
 Tels.: (051) 228-1954/228-1566 - r. 1026
 Fax: (051) 227-4040

Programa Preliminar

07/09/94 - Quarta-feira

SALA A

CURSO 1

ONCOLOGIA BÁSICA (8:00 às 11:45 h)

Coordenador: *Dr. Adonis Carvalho (PE-BR)*

Presidente: *Dr. Ricardo Renzo Brentani (SP-BR)*

8:00 "Designs and Interpretation of Clinical Trials"

Dr. Ian Tannock (CANADÁ)

9:00 "Cinética Celular"

Dr. Manuel Valdivieso (USA)

10:00 "Biologia Molecular"

Dr. André Augusto Montes (SP-BR)

11:00 "Combined Modality Treatment
 with Radiation and Drugs"

Dr. Ian Tannock (CANADÁ)

CURSO 5

DOR EM ONCOLOGIA (14:00 às 17:45 h)

Coordenador: *Dra. Mirian Martelette (RS-BR)*

Presidente: *Dr. Pedro Wilson Leitão de Lima (CE-BR)*

14:00 "Fisiopatologia da Dor no Câncer e
 Estratégia Terapêutica"

Dra. Mirian Martelette (RS-BR)

15:00 "Indicações da Radioterapia na Dor"

Dr. Arthur Porter (USA)

16:00 "Tratamentos Complem. da Dor no Câncer"

Dra. Lúcia M. Santos (RS-BR)

17:00 "Tratamento Sistêmico da Dor no Câncer"

Dr. Alexandre Costa (RS-BR)

SALA B

CURSO 2

OVÁRIO (8:00 às 11:45 h)

Coordenador: *Dr. Jaime Queiroz de Lima (PE-BR)*

Presidente: *Dr. Adair Eiras de Araújo (RJ-BR)*

8:00 "Indicações Cirúrgicas"

Dr. W. P. Soutter (UK)

9:00 "Laparoscopia no Câncer de Ovário"

Dr. Jaques A. Hourcabié (FRA)

10:00 "Debulking Surgery"

Dr. Fauser Abrão (SP-BR)

11:00 "Indicação do Tratamento Complementar"

Dr. W. P. Soutter (UK)

CURSO 6

UROLOGIA ONCOLÓGICA (14:00 às 17:45 h)

"CONTROVÉRSIAS NO CÂNCER DE TESTÍCULO"

Coordenador: *Dr. J. Edson Pontes (USA)*

Presidente: *Dr. Maciel Mathias (RN-BR)*

14:00 "Patologia dos Tumores de Testículo"

Dr. David Grignon

15:00 "Métodos Diagnósticos"

Dr. J. Edson Pontes (USA)

15:30 "Tratamento Cirúrgico"

Dr. J. Edson Pontes (USA)

16:30 "Papel da Radioterapia"

Dr. Arthur Porter (USA)

17:00 "Quimioterapia - Conceitos Atuais"

Dr. Manuel Valdivieso (USA)

08/09/94 - Quinta-feira

CONFERÊNCIA UROLOGIA (8:00 às 8:30 h)
"NOVOS AVANÇOS NO CÂNCER UROLÓGICO"/Dr. J. Edson Pontes (USA)
Presidente: Dr. Thirso Monteiro (RS-BR)

SALA A

MESA-REDONDA (UROLOGIA) (1) (8:00 às 10:00 h)
CÂNCER DE PRÓSTATA

Coordenador: Dr. Henrique Barata (RS-BR)
Presidente: Dr. Alcenor Barbosa (PI-BR)
Secretário: Dr. Jorge A. P. Noronha (RS-BR)

8:30 "História Natural e Aspectos
 Anatomopatológicos"
Dr. David Grignon (USA)

8:45 "Papel da Cirurgia na Doença Localizada"

SALA B

MESA-REDONDA (TORÁCICA) (2) (8:00 às 10:00 h)
CIRURGIA DE RESSECÇÃO COM ESPIROMETRIA LIMÍTROFE

Coordenador: Dr. José Carlos Felicetti (RS-BR)
Presidente: Dr. Antônio Pedro Mirra (SP-BR)
Secretário: Dr. Eduardo Monteiro da Costa (RS-BR)

8:30 "Indicações"
Dr. José J. Camargo (RS-BR)

8:45 "Aspectos Clínicos da Avaliação Espirométrica"
Dra. Cândida Maria da Conceição C. Neves

9:00 h "Radioterapia Neoadjuvante e Adjuvante"

07/09/94 - Quarta-feira

SALA C

CURSO 3
RADIOTERAPIA - ATUALIZAÇÃO (8:00 às 11:45 h)

Coordenador: Dr. Luís C. Calmon Teixeira (BA-BR)
Presidente: Dr. Olamir Rossini (MG-BR)

8:00 "Impacto do Fracionamento Não
 Convencional na Radioterapia Clínica"
Dr. Omar Salazar (USA)

9:00 "Radioterapia - Retratamento"
Dr. François Eschwége (FRANÇA)

10:00 "Braquiterapia: HDR X LDR"
Dr. Nivaldo Trippe (SP-BR)

11:00 "Papel da Radioterapia em Protocolos
 Neoadjuvantes"
Dr. Arthur Porter (USA)

SALA D/E

CURSO 4 (D)
DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO NO CÂNCER DE MAMA
(8:00 às 11:45 h)

Coordenador: Dr. Hilton Koch (RJ-BR)
Presidente: Dr. Marconi Luna (RJ-BR)

8:00 "Importância e Validade, no Brasil, da Mamografia em
 Pacientes Assintomáticas"
Dra. Radia Pereira dos Santos (RS-BR)

9:00 "Manejo das Lesões Suspeitas Não Palpáveis"
Dr. Félix Leborgne (ROU)

10:00 "Diagnóstico Invasivo na Mama"
Dra. Norma Maranhão (PE-BR)

11:00 "Mamografia - Progr. de Controle e Manut."
Dr. Dakir Duarte (RS-BR)

CURSO 7

PRO-ONCO (14:00 às 17:45 h)
**PLANEJAMENTO E EXECUÇÃO DE AÇÕES DE CONTROLE
 DO CÂNCER**

Resp. Dr. Marcos Moraes (RJ-BR)

14:00 "Políticas de Saúde e Controle do
 Câncer no Brasil"
Evaldo de Abreu (RJ)

14:30 "Informação em Câncer - Registros de Câncer:
 Tipos, Finalidades e Bases"
Dr. Paulo Recena Grassi (RS)

15:00 "A Epidemiologia do Câncer no Brasil - Base para um
 Programa de Controle"
Dr. Marcelo Gurgei (CE)

15:30 "Debates"

15:50 "Intervalo"

Continuação Curso 7 - SALA C

16:00 "Fatores de Risco de Câncer no Brasil"
Dra. Vera Luiza da Costa e Silva (RJ)

16:30 "Prevenção do Câncer - Ações Primárias e Secundárias"
Dr. Oswaldo Geanotti Filho (SP)

17:00 "Recursos Humanos na Área da Cancerologia:
 Formação e Aperfeiçoamento"
Dra. Inez Gadelha

17:30 "Debates"

08/09/94 - Quinta-feira

SALA C

MESA-REDONDA (PEDIATRIA) (3) (8:30 às 10:00 h)**NEUROBLASTOMA**Coordenador: *Dr. Waldir Pereira (RS-BR)*Presidente: *Dr. Hemani Robin Jr. (RS-BR)*Secretário: *Dr. Ricardo Vitiello (RS-BR)*

- 8:30 "Fatores Prognósticos"
Dr. Enrique Schwartzmann (ARG)
- 8:45 "Avanços Diagnósticos"
Dr. Giulio D'Angio (USA)

SALA A

- 9:00 *Dr. J. Edson Pontes (USA)*
"Papel da Radioterapia no Tratamento da Doença Localizada"
Dr. Arthur Porter (USA)
- 9:15 "O que Há de Novo na Terapia dos Tumores Não Responsíveis ao Tratamento Hormonal"
Dr. Manuel Valdivieso (USA)
- 9:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (9:37 às 10:00 h)

SESSÃO ESPECIAL (UROLOGIA) (4) (10:30 às 11:50 h)
TUMOR DE BEXIGACoordenador: *Dr. Carlos Ary Vargas Souto (RS-BR)*Presidente: *Dr. Paulo Rodrigues (RJ-BR)*Secretário: *Fernando Gonçalves (RS-BR)*

- 10:30 "Tratamento Multidisciplinar da Doença Invasiva"
Dr. Manuel Valdivieso (USA)
- 10:45 "Opções Terapêuticas"
Dr. J. Edson Pontes (USA)
- 11:00 "Patologia"
Dr. David Grignon (USA)
- Comentador: *Dr. J. Edson Pontes (USA)*
(11:15 às 11:30 h)
- DISCUSSÃO (11:30 às 11:50 h)

SALA D/E

SALA B

- 9:15 *Dr. Omar Salazar (USA)*
"O que Agregar ao Tratamento Cirúrgico no CA de Pulmão"
- Dr. Hugo Esteva (ARG)*
- 9:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (9:37 às 10:00 h)

SESSÃO ESPECIAL (TORÁCICA) (5) (10:30 às 11:50 h)
CONTROLE LOCAL DO CÂNCER DE ESÔFAGOCoordenador: *Dr. Roberto P. Coral (RS-BR)*Presidente: *Dr. Dercio Zerwes (RS-BR)*Secretário: *Dr. Jaime Rios (RS-BR)*

- 10:30 "Controle Local do CA de Esôfago"
Dr. Robert Ginsberg (USA)
- 10:45 "Papel da Radioterapia"
Dr. François Eschwége (FRANÇA)
- 11:00 "Papel da Linfadenectomia Radical"
Dr. Nasser Altorki (USA)
- Comentador: *Dr. Cleber Kruehl (RS-BR)*
(11:15 às 11:30 h)
- DISCUSSÃO (11:30 às 11:50 h)

CONFERÊNCIA (PED) (14:30 às 15:00 h)**MANEJO DE CRIANÇAS COM CÂNCER AVANÇADO AO DIAGNÓSTICO***Dr. Giulio D'Angio (USA)*/Presidente: *Ariel Azambuja Gomes de Freitas (RS-BR)***TEMAS LIVRES (13:30 às 14:30 h)**Coordenador: *Francisco Wisintainer (RS-BR)***MESA-REDONDA (UROLOGIA) (8) (15:00 às 16:30 h)****CÂNCER DE RIM**Coordenador: *Dr. Walter Koff (RS-BR)*Presidente: *Dr. Osmario Macatrão (MA-BR)*Secretário: *José Luis Miranda Guimarães (RS-BR)*

- 15:00 "Enfoque Conservador dos Tumores Renais - Aspectos Patológicos"
Dr. David Grignon (USA)
- 15:15 "Cirurgia Conservadora"
Dr. J. Edson Pontes (USA)
- 15:30 "Existe Indicação Cirúrgica na Invasão Extensa da Veia Cava?"
Dr. J. Edson Pontes (USA)

TEMAS LIVRES (13:30 às 14:30 h)Coordenador: *Dr. Antonio Augusto Fernandes Ribeiro (MG-BR)***MESA-REDONDA (9) (15:00 às 16:30 h)****NOVAS PERSPECTIVAS DE QUIMIOTERAPIA EM CA DE OVÁRIO, CA AVANÇADO DE MAMA E CA DE PULMÃO - NSC/C**

- 15:45 "O que Existe de Novo no Tratamento da Doença Disseminada"
Dr. Manuel Valdivieso (USA)
- 16:00 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (16:07 - 16:30 h)

SESSÃO ESPECIAL (TORÁCICA) (11) (17:00 às 18:20 h)
INVESTIGAÇÃO DO MEDIASTINO

Coordenador: *Dr. José Figueiredo Pinto (RS-BR)*
Presidente: *Dr. Bruno Palombini (RS-BR)*
Secretário: *Dra. Alice Zelmanovich (RS-BR)*

- 17:00 "Investigação do Mediastino"
Dr. Robert Ginsberg (USA)
- 17:15 "CTX Mediastinoscopia"
Dr. Thomas A. Mackinlay (RA)
- 17:30 "Tomografia Computadorizada X Ressonância Magnética"
Dr. Jacson Vokart (RS-BR)
- 17:45 **Comentador:** *Dr. Luís F. Judice (SP-BR)*
DISCUSSÃO (18:00 às 18:20 h)

SALA C

- 9:00 "Indicações e Importância do Transplante de Medula Óssea"
Dr. Vicente Odone Filho (PR-BR)
- 9:15 "Screening"
Dr. Luiz Castillo (ARG)
- 9:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (9:37 às 10:00 h)

SESSÃO ESPECIAL (MAMA) (6) (10:30 às 11:50 h)
CIRURGIA DA MAMA

Coordenador: *Dr. Roberto Gomes (ES-BR)*
Presidente: *Dr. João Carlos Sampaio Goes Jr. (SP-BR)*
Secretário: *Dr. Rogério Grossmann (RS-BR)*

- 10:30 "Cirurgia Radical: Existe Indicação?"
Dr. Devendra Patel (ÍNDIA)
- 10:45 "Tratam. da Recidiva após Quadrantectomia"
Dr. Leandro Gennari (ITA)
- 11:00 "Análise dos Tratamentos Conservadores"
Dr. Ruffo Freitas Júnior (GO-BR)
- 11:15 **Comentador:** *Fausto Baracat (SP-BR)*
DISCUSSÃO (11:30 - 11:50 h)

CONFERÊNCIA (CIRURGIA) (12:00 às 12:30 h)
CIRURGIA DAS METÁSTASES HEPÁTICAS

Dr. Leandro Gennari (ITA) - Presidente: Dr. José Pio Furtado (RS-BR)

TEMAS LIVRES (13:30 às 14:30 h)

Coordenador: *Maria José Alves (SP-BR)*
MESA-REDONDA (PLÁSTICA) (10) (15:00 às 16:30 h)
RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA
Coordenador: *Dr. Pedro Alexandre Martins (RS-BR)*
Presidente: *Dr. Jorge Fonseca Ely (RS-BR)*
Secretário: *Jones Copetti (RS-BR)*

SESSÃO ESPECIAL (PEDIATRIA) (12) (17:00 às 18:20 h)
COMPLICAÇÕES EM ONCOLOGIA: AGUDAS E TARDIAS

Coordenador: *Dra. Nubia Mendonça (BA-BR)*
Presidente: *Dr. Carlos Humberto V. Marinho (RJ-BR)*
Secretário: *Dra. Deisymary Correa (RJ-BR)*

- 17:00 "Complicações Agudas Associadas ao Tratamento"
Dr. Giulio D'Angio (USA)
- 17:15 "Complicações do Transplante de Medula Óssea"
Dr. Vicente Odone Filho (SP-BR)
- 17:30 "Suporte Psicológico"/*Dr. Pedro Ferreira (RS-BR)*
Comentador: *Dr. Armando A. M. da Silva (SP-BR)*
(17:45 às 18:00 h)
DISCUSSÃO (18:00 às 18:20 h)

SALA D/E

(SALA E)

MESA-REDONDA (10:30 às 11:50 h)
TRATAMENTO PALIATIVO DA DOR EM ONCOLOGIA
Dra Miriam Martelele
Dr. René Gansl
Dr. Gilson Delgado

(SALA D)

TEMAS LIVRES (13:30 às 14:30)
Coordenador: *Dr. Sérgio Libonati (SP-BR)*

(SALA E)

TEMAS LIVRES (13:30 às 14:30)
Coordenador: *Dra. Maria da Graça Reis Lopes (MA-BR)*

- 15:00 "Expansores Tissulares na Reconstrução Mamária"
Dr. Júlio Hochberg (USA)
- 15:15 "Latissimus Dorsi na Reconstrução Mamária"
Dr. Carlos O. Uebel (RS-BR)
- 15:30 "Reconstrução Mamária Imediata com Utilização do Reto Abdominal"
Dr. Edwald Merlin Keppke (SP-BR)
- 15:45 "Indicação e Técnica na Reconstrução com Músculo Reto Abdominal"
Dr. João Carlos Sampaio Goes (SP-BR)
- 16:00 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (16:07 - 16:30 h)

SESSÃO ESPECIAL (PELE) (13) (17:00 às 18:20 h)
MELANOMA

Coordenador: *Dr. Dino Bandeira (SP-BR)*
Presidente: *Dr. Leonidas Alves da Silva (AM-BR)*
Secretária: *Dra. Maria de Lourdes Rocha (RS-BR)*

- 17:00 "Tratamento Cirúrgico"
Dr. Jayme de Marsillac (RJ-BR)
- 17:15 "Diagnóstico/Prognóstico"
Dr. Oswaldo Wolff Dick (RS-BR)
- 17:30 "Tratamento Clínico"
Dra. Nise Hytomi Yamagushi (SP-BR)
- 17:45 **Comentador:** Renato Amaral (RS-BR)
DISCUSSÃO (18:00 - 18:20 h)

CONFERÊNCIA (TORÁCICA) (18:30 às 19:00 h)

PAPEL DA QUIMIO/RADIOTERAPIA ADJUVANTES A CIRURGIA
Dr. Robert Ginsberg (USA)/Presidente: Dr. Sérgio Menna Barreto (RS-BR)

09/09/94 - Sexta-feira

CONFERÊNCIA (CAB. & PESC.) (8:00 às 8:30 h)

CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO NA ÍNDIA

Dr. Devendra Patel (ÍNDIA)/Presidente: Dr. Jacob Kligermann (RJ-BR)

SESSÃO DE POSTERS (8:30 às 10:00 h)

Coordenador: *Dr. Joselio Martins Franco (RJ-BR)/Dra. Carla Pumer (RS-BR)/
Dra. Cacilda Maria R. Furtado (SC-BR)*

SALA A

MESA-REDONDA (GINECO) (14) (10:30 às 11:50 h)
SITUAÇÕES ESPECIAIS NO CÂNCER DE MAMA

Coordenador: *Dr. Hiram Silveira Lucas (RJ-BR)*
Presidente: *Dra. Lair Ribeiro (BA-BR)*
Secretário: *Dra. Rosilena Iara Reis (RS-BR)*

- 10:30 "CA Multicêntrico"
Dr. Henrique Salvador (MG-BR)
- 10:45 "CA Bilateral"
Dr. Carlos Menke (RS-BR)
- 11:00 "CA Mínimo"
Dr. Edson Montovani Barbosa (SP-BR)
- 11:15 "Mama Recidivada e Contralateral"
Dr. Sérgio Hatschbach (PR-BR)
- 11:30 Tema Livre Selecionado
DISCUSSÃO (11:37 - 11:50 h)

SALA B

MESA-REDONDA (CIRURGIA) (15) (10:30 às 11:50 h)
CÂNCER CÓLON-RETAL

Coordenador: *Dr. Calixto Antonio H. Neto (PR-BR)*
Presidente: *Dr. Almir Couto (RJ-BR)*
Secretário: *Marcos André dos Santos (RS-BR)*

- 10:30 "Seguimento do Paciente Operado de CA Cólon-Retal"
Dr. Ademar Lopes (SP-BR)
- 10:45 "Tratam. do CA de Ânua e 1/3 Distal do Reto"
Dr. Pedro Morgado Nieves (VENEZ.)
- 11:00 "Estudo Crítico da Videolaparoscopia em CA de Cólon"
Dra. Angelita Gama (SP-BR)
- 11:15 "Tratamento Radioterápico dos Tumores Cólon-Retais"
Dr. François Eschwége (FRANÇA)
- 11:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (11:37 - 11:50 h)

CONFERÊNCIA (GINECO) (12:00 às 12:30 h)
(CÂNCER DE COLO DE ÚTERO)
 Dr. Guilherme Di Paola (ARG)
Presidente: Dr. Edgar Diefenthaler (RS-BR)

SESSÃO ESPECIAL (GINECO) (17) (14:30 às 16:00 h)
MANEJO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO
Coordenador: Dr. Waldemar Rivoire (RS-BR)
Presidente: Dr. Nilo Luz (RS-BR)
Secretário: Dr. Mario Henrique Osanay (RS-BR)

14:30 "Cirurgia Conservadora"
Dr. Fauser Abrão (SP-BR)
 14:45 "Cirurgia Radical"
Dr. Paschoal Martini Simões (RJ-BR)
 15:00 "Radioterapia"
Dr. Miguel Mizziara Filho (SP-BR)
 15:15 **Comentador: Paulo Damiani (RS-BR)**
 DISCUSSÃO (15:30 - 16:00 h)

MESA-REDONDA (GINECO) (20) (16:30 às 17:50 h)
LESÕES PRECURSORAS E NÃO INVASORAS DO
CÂNCER DE ENDOMÉTRIO
Coordenador: Dr. Gustavo Py G. da Silveira (RS-BR)
Presidente: Dr. Ivaniildo Thomé de Arruda (PB-BR)
Secretária: Dra. Maria Helena Soztruznik (RS-BR)

16:30 "Patologia Clínica"
Dr. Guilherme Di Paola (ARG) 16:45

SESSÃO ESPECIAL (CIRURGIA) (18) (14:30 às 16:00 h)
SEGUIMENTO ONCOLÓGICO PÓS-CIRÚRGICO
TRATO GASTROINTESTINAL
Coordenador: Dr. Luiz Alberto Silveira (SC-BR)
Presidente: Dr. Raimundo Porfírio Sampaio Neto (CE-BR)
Secretário: Dr. Wilson José de Almeida Jr. (RS-BR)

14:30 "Papel da Colonoscopia no Seguimento"
Dr. Giovani Benvenuti (RS-BR)
 14:45 "Marcadores Tumorais"
Dr. Marcelo Collaço (SC-BR)
 15:00 "Diagnóstico por Imagem"
Dr. Nei Mario B. do Amaral (RS-BR)
 15:15 **Comentador: Cezar Faria Correa (RS-BR)**
 DISCUSSÃO (15:30 - 16:00 h)

MESA-REDONDA (CIRURGIA) (21) (16:30 às 17:50 h)
NEOPLASIAS DO ESÔFAGO E ESTÔMAGO
Coordenador: Dr. Rafael Posik (SP-BR)
Presidente: Dr. Léo Weis (RS-BR)
Secretário: Dr. Jorge Laslo Rutkay Pereira (RS-BR)

16:30 "Vantagens da Esofagectomia sem Toracotomia"
Dr. Semy Seinfeldin (RA)
 16:45 "Reoperação na Recidiva Tumoral Mediastinal"

09/09/94 - Sexta-feira

SALA C

MESA-REDONDA (RADIOTERAPIA) (16) (10:30 às 11:50 h)
LINFOMAS
Coordenador: Dr. Carlos Gasparin Pereira (PR-BR)
Presidente: Dr. Ivanir Perlin (SC-BR)
Secretário: Dr. Rosemarie F. Stahlschmidt (RS-BR)

10:30 "Radioterapia no linfoma de Hodgkin"
Dr. Sergio Farias (SP-BR)
 10:45 "Radioterapia nos Linfomas Não-Hodgkinianos"
Dr. João Luiz Fernandes Silva (SP-BR)
 11:00 "Controvérsias"
Dr. Paulo Eduardo Novaes (SP-BR)
 11:15 "Interações e Complicações QT/RT"
Dr. Benjamim Kosiner (ARG)
 11:30 "Tema Livre Selecionado"
 DISCUSSÃO (11:37 - 11:50)

SALA D/E

CONFERÊNCIA (GINECO) (14:00 às 14:30 h)
ATUALIZAÇÃO EM CÂNCER DE MAMA
 Dr. Ian Tannock (CANADÁ)
Presidente: Dr. Ivo Barreto de Medeiros (RN-BR)

SESSÃO ESPECIAL (ONCO) (19) (14:30 às 16:00 h)
LINFOMAS
Coordenador: Dr. Mário Sérgio Fernandes (RS-BR)
Presidente: Dr. José Caetano Cançado (MG-BR)
Secretário: Carlos Fausto Gorini (RS-BR)

14:30 "Patologia"
Dr. Ely Chaves (PB-BR)

- 14:45 "Quimioterapia HG"
Dr. Benjamim Kosiner (ARG)
- 15:00 "Quimioterapia LG"
Dra. Fani Job (RS-BR)
- 15:15 **Comentador:** *Dr. Roberto Carlos Duarte (MG-BR)*
DISCUSSÃO (15:30 - 16:00 h)

MESA-REDONDA (ONCO) (22) (16:30 às 17:50 h)
CÂNCER DE PULMÃO TIPO PEQUENAS CÉLULAS
Coordenador: *Dr. Gilberto Schwartzmann (RS-BR)*
Presidente: *Dr. Wandir Mauro A. Carrara (MG-BR)*
Secretária: *Dra. Francesca Shumann (RS-BR)*

- | | |
|---|--|
| 16:30 "Quimioterapia em Doença Extensa"
<i>Dra. Gildete Salles Lessa (BA-BR)</i> | |
| 16:45 "Cirurgia Endoscópica"
<i>Dr. Jacques Allan Hourcabie (FRANÇA)</i> | <i>Dr. Roberto Ginsberg (USA)</i> |
| 17:00 "Cirurgia"
<i>Dr. W. P. Souther (UK)</i> | 17:00 "Estado Atual do Tratamento do Linfoma
Gástrico - Quando Operar?"
<i>Dr. Dorval Wohnrath (SP-BR)</i> |
| 17:15 "Hormonioterapia"
<i>Dr. Francisco Ricardo Gualda Coelho (SP-BR)</i> | 17:15 "Radioterapia nos Tumores de Esôfago"
<i>Dr. José Valdemar Petito (SP-BR)</i> |
| 17:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (17:37 - 17:50 h) | 17:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (17:37 - 17:50 h) |

CONFERÊNCIA (CIRURGIA) (18:00 às 18:30 h)
TERAPÊUTICA DAS NEOPLASIAS GASTRO-ESOFÁGICAS
Dr. Nasser Altorki (USA) **Presidente:** *Dr. Jorge de Marsillac (RJ-BR)*
SESSÃO SOLENE SBC - REUNIÃO DA DIRETORIA (18:45 às 21:00 h)

10/09/94

CONFERÊNCIA (ONCOLOGIA) (8:00 às 8:30 h)
TRATAMENTO ADJUVANTE/Dr. Aman Buzdar (USA)
Presidente: *Dr. Esio Novaes Dias (BA-BR)*

SALA A

MESA-REDONDA (CIRURGIA) (23) (8:00 às 10:00 h)
TUMORES HEPATO-BILIO-PANCREÁTICOS
Coordenador: *Dr. Luiz Pereira Lima (RS-BR)*
Presidente: *Fernando Carneiro Becker (RS-BR)*
Secretário: *Dr. Sindal de Assunção C. Filho (RS-BR)*

- 8:30 "Papel da Cirurgia no CA de Vesícula Biliar"
Dr. Luis Rohde (RS-BR)
- 8:45 "Neoplasia Primária de Fígado"
Dr. Joaquim Ribeiro Filho (RJ-BR)
- 9:00 "Tumor de Klatskin (bifurc. dos ductos biliares)"
Dr. Enrique Beveraggi (RA)
- 9:15 "Radiot. dos Tumores das Vias Bil. e Pâncreas"
Dr. Arthur Porter (USA)
- 9:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (9:37 - 10:00 h)

MESA-REDONDA (CIRURGIA) (26) (10:30 às 11:50 h)
VÍDEO
Coordenador: *Dr. Charly Camargo (RS-BR)*
Presidente: *Dr. Pedro Honorato Pereira (RS-BR)*

- 10:30 "Esofagectomia Radical"
Dr. Mauro Nectoux (RS-BR)

SALA B

MESA-REDONDA (RADIOLOGIA) (24) (8:30 às 10:00 h)
RADIOLOGIA DO CÂNCER BRÔNQUICO
Coordenador: *Dr. Alexandre de Carli (RS-BR)*
Presidente: *Dr. José Raimundo Pimentel (BR)*
Secretário: *Dr. Armando Abreu (RS-BR)*

- 8:30 "Imaginologia do CA Brônquico"
Dr. Nelson Porto (RS-BR)
- 8:50 "Tomografia Computadorizada de Alta Resolução"
Dr. Darcy Ilha (RS-BR)
- 9:10 "Tomografia Computadorizada do Mediastino"
Dr. Klaus Irion (RS-BR)
- 9:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (9:37 - 10:00 h)

MESA-REDONDA (GINECO) (27) (10:30 às 11:50 h)
CÂNCER DE OVÁRIO
Coordenador: *Dr. Jorge Saad*
Presidente: *Dr. Julio Edy Chaves (RS-BR)*
Secretário: *Dr. Carlos Roberto Felin (RS-BR)*

- 10:30 "Estadiamento do CA de Ovário por Laparoscopia"
Dr. Jacques Allan Hourcabie (FRANÇA)

- | | | | |
|-------|--|-------|--|
| 10:45 | "Gastrectomia Parcial"
<i>Dr. Carlos Madalosso (RS-BR)</i> | 10:45 | "Terapia Adjuvante"
<i>Dr. Sérgio Simon (SP-BR)</i> |
| 11:00 | "Hepatectomia Segmentar"
<i>Dr. Joaquim Ribeiro Filho (RJ-BR)</i> | 11:00 | "Marcadores Tumorais"
<i>Dr. Roberto Hegg (SP-BR)</i> |
| 11:15 | "Duodenopancreatectomia"
<i>Dr. Célio Diniz Nogueira (MG-BR)</i> | 11:15 | "Debulking Surgery"
<i>Dr. Ronaldo Lúcio Rangel Costa (SP-BR)</i> |
| 11:30 | "Vídeo Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (11:37 - 11:50 h) | 11:30 | "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (11:37 - 11:50 h) |

CONFERÊNCIA (RADIOTERAPIA) (12:00 às 12:45 h)
RADIOTERAPIA DOS ANOS 90/Dr. Omar Salazar (USA)
/Presidente: Dr. Oswaldo Peres (SP-BR)

- 16:45 "Quimioterapia em Doença Limitada"
Dr. Carlos Barrios (RS-BR)
- 17:00 "Indicação Clínica da Radioterapia"
Dr. Omar Salazar (USA)
- 17:15 "Indicação Cirúrgica"
Dr. José Figueiredo Pinto (RS-BR)
- 17:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (17:37 - 17:50 h)

10/09/94 - Sábado

SALA C

SALA D/E

MESA-REDONDA (ONCO) (25) (8:30 às 10:00 h)
QUIMIOTERAPIA DE MAMA

Coordenador: *Dr. Sebastião Cabral Filho (MG-BR)*
Presidente: *Dr. José Carlos do Valle (RJ-BR)*
Secretário: *Dr. Augusto Cesar Valle Obando (RS-BR)*

- 8:30 "Fatores Prognósticos"
Dr. Ricardo Boff (RS-BR)
- 8:45 "QT Adjuvante Agressiva Estádio I e II"
Dr. Aman Buzdar (USA)
- 9:00 "Quimioterapia em Estádio III"
Dr. Paulo Boente (BA-BR)
- 9:15 "Quimioterapia em Estádio IV"
Dr. Manuel Valdivieso (USA)
- 9:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (9:37 - 10:00)

MESA-REDONDA (ONCO) (28) (10:30 às 11:50 h)
QUIMIOTERAPIA E NEOPLASIAS DO TRATO GASTROINTESTINAL

Coordenador: *Dr. Arthur Malziner (SP-BR)*
Presidente: *Dr. Ruy Reinert Jr. (RS-BR)*
Secretário: *Dr. Hugo Schunemann (RS-BR)*

- 10:30 "Quimioterapia Adjuvante em Cólon/Reto"
Dr. James Fleck (RS-BR)
- 10:45 "Quimioterapia Adjuvante em CA Gástrico"
Dr. Arthur Katz (SP-BR)
- 11:00 "Quimioterapia em CA de Cólon/Reto Avançados"
Dr. José Dionísio Becker (RS-BR)
- 11:15 "Metástases Hepáticas"
Dr. Rene Gansl (SP-BR)
- 11:30 "Tema Livre Selecionado"
DISCUSSÃO (11:37 - 11:50 h)

ENCERRAMENTO

VI Congresso da Federação Sulamericana de Sociedades de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Programa Geral

07/09/94 - Quarta-Feira

Curso 7 (10:00 às 12:00 h)

RECONSTRUÇÃO EM CABEÇA E PESCOÇO EM RETALHOS MIOCUTÂNEOS E OSTEOMIOCUTÂNEOS

- 1 - Retalho MIOCUTÂNEO de Latissimus Dorsi
Dr. Ricardo Kroef (RS-BR)
- 2 - Retalho MIOCUTÂNEO de Trapézio Lateral
Dr. Dagoberto Ojeda (CHILE)
- 3 - Retalho MIOCUTÂNEO de Grande Peitoral
Dr. Níveo Steffen (RS-BR)
- 4 - Retalho MIOCUTÂNEO de Platísmia Mióide
Dr. Francisco Veríssimo M. Filho (SP-BR)
- 5 - Retalho MIOCUTÂNEO de Esterno-hióideo
Dr. José Magrim (SP-BR)
- 6 - Retalho MIOCUTÂNEO de Trapézio Posterior
- 7 - Retalho OsteomIOCUTÂNEO de Trapézio Lateral
Dr. José Luis Novelli (ARG)
- 8 - Retalho OsteomIOCUTÂNEO Bilateral Esterno-Clavicular e Esterno-Cleidomastóideo
Dr. Nilton Herter (RS-BR)
- 9 - Retalho OsteomIOCUTÂNEO Esterno-Peitoral
Dr. Paulo Roberto Ferreira Godoy (RS-BR)

08/09/94 - Quinta-Feira

CONFERÊNCIA (8:00 às 8:30 h)

CIRURGIA DO CÂNCER DA TIREÓIDE

Presidente: *Mário Jorge Rosa Noronha (RJ-BR)*

Secretário: *Egon Durks (RS-BR)*

Conf.: *Dr. Ernesto Salem Abugatas (Lima-PERU) ou Oscar Guillamondegui (Houston, TEXAS)*

MESA-REDONDA (8:00 às 10:00 h)

TRATAMENTO DO CÂNCER DE TIREÓIDE

Presidente: *Mário Piazza (ARG)*

Secretário: *Marco Aurélio Pena (BR)*

Coordenador: *Alberto Rosseti Ferraz (SP-BR)*

CA Papilar de Tireóide menor que 3 cm

Raul Esborrat (La Plata-ARG)

CA Folicular de Tireóide

Walter Rodrigues Lima (Lima-PERU) ou Luiz Rohode

CA Medular de Tireóide

José Francisco de Góis Filho (SP-BR)

CA Capilar de Tireóide maior que 3 cm

Hector Perinetti (Mendoza-ARG)

CA Indiferenciado de Tireóide

José Torres Ortega (Santiago-CHILE)

COFFEE-BREAK (10:00 às 10:30 h)

SESSÃO ESPECIAL (10:30 ÀS 12:00 h)

RECONSTRUÇÃO EM CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

Presidente: *Luiz Soto Diaz (CHILE)*

Secretário: *Newton Capela (SC-BR)*

Coordenador: *Cláudio Cernea*

Dagoberto Ojeda (CHILE)

Paulo R. F. Godoy (RS-BR)

Rohamon Tiwari (Amsterdam-HOLANDA)

Guilherme Antônio Cestari (SP-BR)

Carlos Navarro Vila (ESPANHA)

Mario Piazza (Rosário-ARG)

Emilson de Queiroz Lima (RJ-BR)

Reparação de Perdas pequenas e médias

CONFERÊNCIA (12:00 às 12:30 h)

PATOLOGIA DO CÂNCER ORAL

Presidente: *Fernando Medeiros (RN-BR)*

Secretário: *Luis Haupt*

Conf.: *Cesar Lorandi (RS-BR)*

TEMAS LIVRES (13:30 às 14:30 h)

SALA A1

Presidente: *Walter Gert Shuenemann (SC-BR)*

Secretário: *Jorge Bartoli (La Plata - ARG)*

SALA A2

Presidente: *Pedro Mezzomo (RS-BR)*

Secretário: *Marcos Nemetz (SC-BR)*

CONFERÊNCIA: (Centro de Convenções) SALA C (14:30 às 15:00)

CHANGING CONCEPTS ON MANAGEMENT OF HEAD AND NECK CANCER

Presidente: *Hugo Niedermeyr (RJ-BR)*

Secretário: *Gil Henrique Ramos (PR-BR)*

CONF.: *Rohamon Tiwari (Amsterdam-HOLANDA)*

MESA-REDONDA (15:00 às 16:30)

CÂNCER DA CAVIDADE ORAL

Presidente: *Francisco Monteiro de Castro Jr. (CE-BR)*

Secretário: *(RS-BR)*

Coordenador: *Benedito Valdecir Oliveira (PR-BR)*

RADIOTERAPIA

François Eschwege (Villejuif-FRANÇA)

Anibal Baezza Ovalle (Santiago-CHILE)

CONDUTA NOS TUMORES AVANÇADOS DE LÍNGUA E SOALHO

Josias Andrade Sobrinho (SP-BR)

J.B. Lefebvre (Lilly - FRANCE)

Jacob Kligerman (RJ-BR)

José Luis Novelli (Rosário, ARGENTINA)

COFFEE-BREAK (16:30 às 17:00 h)

CONFERÊNCIA (17:00 às 17:30 h)

HEAD AND NECK CANCER IN INDIA

Presidente: José Luis Novelli (Rosário - ARG)

Secretário: Rosemar Paulo Fogaça (RS-BR)

Conf.: Devendra Patel (Ahmedabad-INDIA)

CONFERÊNCIA: (17:30 às 18:00 h)

QUIMIOTERAPIA EM CABEÇA E PESCOÇO

Secretário: Adriana O'Bime (Cali-COLOMBIA)

Conf.: Ian Tannock (CANADÁ)

CONFERÊNCIA (18:00 às 18:30 h)

RECONSTRUÇÃO EM CABEÇA E PESCOÇO

Presidente: Ricardo Curioso (RN-BR)

Secretário: Sunao Nishio (SP-BR)

Conf.: Francisco Demergasso (Rosário-ARG)

CONFERÊNCIA (18:30 às 19:00 h)

USO DA RADIOCIRURGIA EM CABEÇA E PESCOÇO

Presidente: Dr. Nestor Azire (Cordoba-ARG)

Secretário: Dr. Edgardo Carranza (B. Blanca-ARG)

Conf.: Wilson Vinueza (VENEZUELA)

09/09 - Sexta-Feira

CONFERÊNCIA (8:00 às 8:30 h)

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

Presidente: Dr. Cesar Copelman (Cordoba-ARG)

Secretário: Wilson Vinueza (Caracas-VENEZUELA)

Conf.: Abrão Rappoport (SP-BR)

SESSÃO ESPECIAL (8:30 às 9:30 h)

Presidente: Dra. Livia Escovich (Rosário-ARG)

Secretário: Ricardo Kroef (RS-BR)

TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES ACESSÓRIAS

Conf.: Dr. José Yoel (Buenos Aires-ARG)

CIRURGIA DE RESGATE COMO OPÇÃO PELA VIDA

Conf.: Dr. Walter Rodrigues (Lima-PERU)

PADRÃO E COMPORTAMENTO DAS METÁSTASES

CERVICAIS EM CARCINOMA DE LARINGE E

HIPOFARINGE

Conf.: Marcos Brasilino de Carvalho (SP-BR)

COFFEE-BREAK (10:00 às 10:30 h)

SESSÃO ESPECIAL (10:30 ÀS 11:30 h)

CASOS PROBLEMAS

Presidente: José Luiz Novelli (Rosário-ARG)

Secretário: Antonio Pessoa Antunes (PE-BR)

Coordenador: Osvaldo Gonzales Aguilar (Buenos Aires-ARG)

Hector di Giomo (Rosário-ARG)

João Victor Salvajoli

Roberto Paulo Andrade (SP-BR)

Miguel Gonzales (CHILE)

Lenine Garcia Brandão (SP-BR)

Severino Cortizo Pouzas (BA-BR)

CONFERÊNCIA (14:00 às 14:30 h)

FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DA LARINGE

Presidente: Rui Mamede (SP-BR)

Secretário: Jaime Szater (La Plata-ARG)

Conf.: Jorge Bertotti (Santa Fé-ARG)

MESA-REDONDA (14:30 às 16:00)

CÂNCER DA LARINGE

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE CONDUTAS

Presidente: Josias Andrade Sobrinho (SP-BR)]

Secretário: Luis P. Mainelli (La Plata-ARG)

Coordenador: Nedio Steffen (RS-BR)

Paulo Lima Pontes (SP-BR)

José Blasiak (Montevideo-URUGUAI)

Rui Mamede (SP-BR)

10/09 - Sábado

CONFERÊNCIA (8:00 às 8:30)

MELANOMA EM CABEÇA E PESCOÇO

Presidente: Edgar Diefenthaler (RS-BR)

Secretário: Paulo Viana (PE-BR)

Conf.: Luis Soto Díaz (Santiago-CHILE)

SESSÃO ESPECIAL (8:30 às 9:30 h)

MICROCIRURGIA EM CABEÇA E PESCOÇO

Presidente: (SP-BR)

Secretário: Afonso do Carmo Javaroni (SP-BR)

Coordenador: Roberto Chem (RS-BR)

RECONSTRUÇÃO DE FACE

Mário Lompa Galvão (RJ-BR)

RECONSTRUÇÃO DE MANDÍBULA

Roberto Chem (RS-BR)

RECONSTRUÇÃO DE ESÔFAGO CERVICAL

Luiz Roberto Oliveira (CE-BR)

CONFERÊNCIA (9:30 às 10:00 h)

LARINGECTOMIA SUBTOTAL E RECONSTRUÇÃO

COM ENXERTO MUCOCARTILAGINOSO

Presidente: Maria Paula Curado (GO-BR)

Secretário: José Wilson Meirelles Trindade (CE-BR)

Conf.: Zigmund Szemja (POLONIA)

COFFEE-BREAK (10:00 às 10:30 h)

SESSÃO ESPECIAL (10:30 às 11:30 h)

RECONSTRUÇÕES ESPECIAIS

Presidente: Anibal Baeza Ovalle (Santiago-CHILE)

Secretário: Cláudio Neto Estrela (DF-BR)

Coordenador: Nelson Heller (RS-BR)

RETALHO GENIANO E RECONSTRUÇÃO NASAL

Nelson Heller

RECONSTRUÇÃO DE HEMILÍNGUA

Nestor Azize (Cordoba-ARG)

RECONSTRUÇÃO DE SEIO PIRIFORME

Ricardo Kroef (RS-BR)

REABILITAÇÃO PÓS-LARINGECTOMIA

Amélio Ferreira Maia (MG-BR)

ASSEMBLÉIA GERAL DA FEDERAÇÃO

SULAMERICANA DE SOCIEDADES DE CIRURGIA

DE CABEÇA E PESCOÇO (11:30 às 12:00 h)

ENTREGA DE TÍTULOS

POSSE DA NOVA DIRETORIA

ENCERRAMENTO

Programa do IV Congresso Brasileiro de Enfermagem Oncológica

Dia 07/09 - Quarta-Feira

20:00 Abertura Oficial dos Congressos

Dia 08/09 - Quinta-Feira

8:30 Abertura do IV Congresso Brasileiro de Enfermagem Oncológica

9:00 **Palestra: Aspectos Atuais da Prevenção de Câncer no Brasil**
Enfª Mariangela Lavor - RJ

9:45 Intervalo

10:00 Mesa-Redonda: Recursos Humanos Ensino Universitário
Enfª Maria Gaby Gutierrez - SP
Treinamento em Serviço
Enfª Odete Gazzi - SP
Perfil do Profissional
Enfª Silvia Beatriz de Assis - RJ

11:45 Conferência: Manipulação de Cateteres
Enfª Ana Lúcia Ottoni - RJ

12:30 Intervalo

14:00 Palestra: Assistência de Enfermagem a Pacientes Leucêmicos
Enfª Lenir Gebert - RS

15:00 Mesa-Redonda: Cuidados Paliativos e Morte em Oncologia
Dr. Christian Cauderer - RJ
Enfª Maria Conceição Franciosi - SP

16:15 Intervalo

16:30 Palestra: Infecção x Oncologia
Dr. Cícero Dias - RS
Psicólogo Clóvis Amorim - PR
Enfª Roque Orth - RS

9:45 Palestra: O Papel do Enfermeiro no Tratamento Quimioterápico
Enfª Edva Aguilar Bonassa - SP

10:30 Intervalo

10:45 Palestra: O Papel do Enfermeiro no Tratamento Radioterápico
Enfª Angela Coe Camargo da Silva - RJ

12:00 Intervalo

13:30 Curso: Tumores; Epidemiologia, Estadiamento e Tratamento
Enfª Edilson Pimentel - RJ

15:30 Intervalo

15:45 Sessão Temas Livres

Dia 10/09 - Sábado

8:30 Painel: Dor e Analgesia em Oncologia
Dra. Miriam Marteleite - RS
Fisioterapeuta Dr. Antonio Carlos - SP
Enfª Maria Helena Brum de Ávila - RS

9:30 Palestra: Assistência de Enfermagem a Pacientes Mastectomizadas
Enfª Maria Cristina Goulart - RJ

10:15 Intervalo

10:30 Conferência: Nutrição e Oncologia
Nutricionista Mara Ramos - RS

12:30 Intervalo

14:00 Curso: Enfermagem Oncológica: Maximizando seu Potencial
Enfª Connie Ziegfeld - USA

17:00 Sessão de Encerramento

I Congresso Brasileiro de Redes e Ligas Femininas de Combate ao Câncer

Programa Preliminar

Dia 07/09 - Quarta-Feira

Manhã e Tarde - Inscrições
20:30 h - Abertura Solene
21:30 h - Coquetel

Dia 08/09 - Quinta-Feira

Manhã

8:00 às 8:40 h/CONFERÊNCIA: Atividades da Rede Feminina Nacional de Combate ao Câncer 8:45 às 10:00 h/MESA-REDONDA: Educação sobre o Câncer na Comunidade 10:00 às 10:20 h/Intervalo - Café 10:30 às 12:15 h/MESA-REDONDA: Prevenção do Câncer do Colo do Útero

Tarde

14:30 às 15:10 h/CONFERÊNCIA: Clube do Siri no Paraná
15:15 às 16:30 h/PAINEL: O Voluntário e o Paciente Canceroso
- Grupos de Mastectomizados
- Atendimento à Família da Criança Cancerosa
- Atendimento ao Paciente Hospitalizado
- Reabilitação de Laringectomizados
- Plenário (15 min)
16:30 às 16:50 h/Intervalo Café
17:00 às 18:30 h/MESA-REDONDA: Angariação de Fundos

Dia 09/09 - Sexta-Feira

Manhã

8:00 às 8:40 h/CONFERÊNCIA: Atividades da Liga Feminina de Combate ao Câncer no Rio Grande do Sul
8:45 às 12:14 h/CURSO DE PREVENÇÃO DO CÂNCER PRO-ONCO-INCa - Ministério da Saúde

VI Encontro Brasileiro de Hospitais e Serviços de Oncologia

Programa Preliminar

Dia 07/09 - Quarta-Feira

8:30 Instalação
 9:00 CONFERÊNCIA: Latino-América Contra o Câncer
 10:30 PAINEL: Estratégias para o Combate ao Câncer nos Países em Desenvolvimento
 14:30 CONFERÊNCIA: Cuidados Paliativos
 16:00 Assembléia da ABIFCC

Dia 08/09 - Quinta-Feira

9:00 PAINEL: Estratégias de Gestão
 10:30 PAINEL: Fontes Alternativas de Receita
 14:30 h Filantropia e Caridade
 16:00 h PAINEL: Qualidade Total em Serviços de Saúde

XXXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA

IX CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Porto Alegre - RS - 20 a 23 de novembro de 1994

VI CONGRESSO NACIONAL DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA

Porto Alegre - RS - 24 a 25 de novembro de 1994

COMISSÃO EXECUTIVA

Carlos Francisconi
 Presidente do XXXIII
 Congresso Brasileiro
 de Gastroenterologia

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

XVI INTERNATIONAL CANCER CONGRESS 1994 NEW DELHI, INDIA. 30 OCTOBER - 5 NOVEMBER 1994

CALL FOR ABSTRACTS & REGISTRATION

Office Bearers of the XVI UICC Congress

President
 D.J. Jussawalla

Vice-President
 Ms. Usha K. Luthra

Special Advisor to the Congress
 Prof. J.S. Bajaj
 Member, Planning Commission: Health
 Government of India

Secretary-General
 P. B. Desai

Joint Secretaries
 M. G. Deo
 R. S. Rao

National Advisory Board

N. Anantha Bangalore
Ms. J. R. Chowdhury, Calcutta
M. G. Deo, Bombay
P. B. Desai, Bombay
D. J. Jussawalla, Bombay
Ms. U. K. Luthra, New Delhi

D.D. Patel, Ahmedabad
N. L. Patel, Ahmedabad
R. B. Patil, Hubli
R. S. Rao, Bombay
K. D. Reddy, Jamshedpur
S. G. Vaidya, Goa

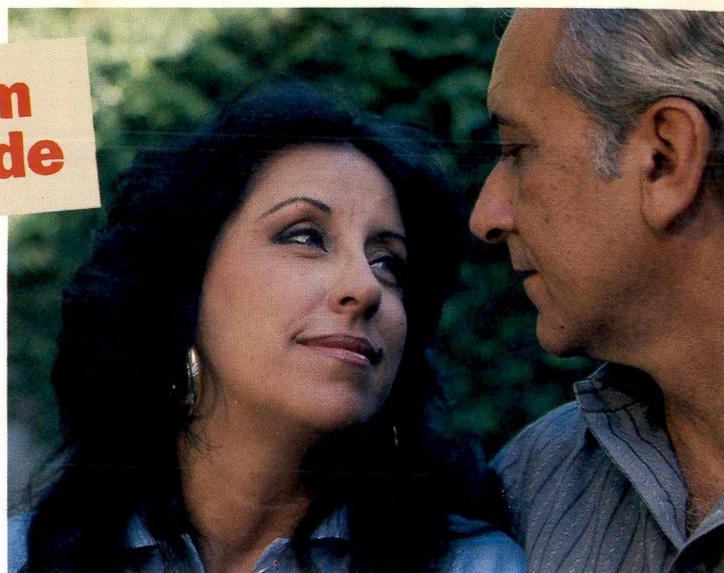
Congress Secretariat**XVI International Cancer Congress**

Tata Memorial Centre,
Parel,
Bombay 400 012,
India.
Telephone: 91-22-4129399/91-22-4146685
Telex: 91-11-73649 TMC IN
Telefax: 91-22-4139318/91-22-4146937

Congress:
Secretariat Coordinator:

Ms. Arati Walia, New Delhi
Mts Gita Shah

**Sobrevida com
dignidade**



Farlutal AD

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

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

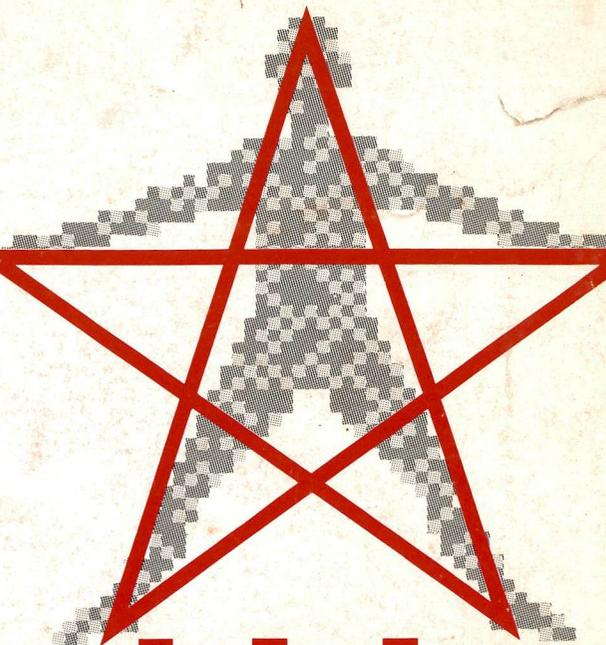
Apresentações

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