

# Revista Brasileira de Cancerologia

ISS 0034-7116

Vol. 40  
Nº 3  
Jul./Ago./Set.  
1994

Ex. 1

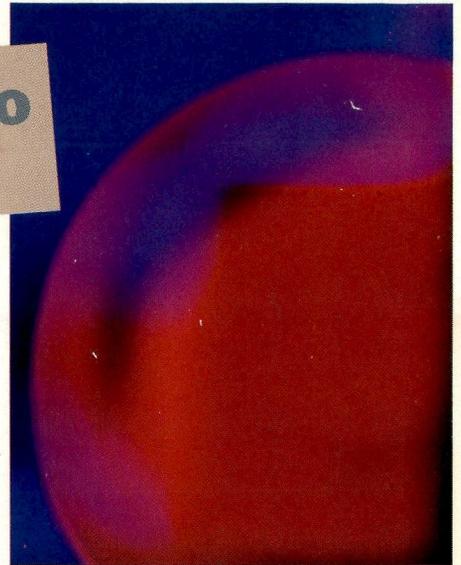


Órgão Oficial das Sociedades Brasileiras de:  
Cancerologia  
Oncologia Clínica  
Oncologia Pediátrica  
Cirurgia Oncológica  
Enfermagem Oncológica



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

O antileucêmico  
dos anos 90



# ZAVEDOS<sup>®</sup>

---

CLORIDRATO DE IDARUBICINA

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

## **Apresentações**

Zavedos **5mg**

Zavedos **10mg**

  
**Pharmacia**  
Farmitalia

# Revista Brasileira de Cancerologia



Vol. 40

Nº 3

Ex. 1

Jul./Ago/Set. 1994

## Sumário

- 135** Tasas de supervivencia del cáncer en Cuba - 1982  
*Lic. Margarita Graupera Boschmonar*  
*Dr. Juan J. Lence Anta*  
*Dra. Carmen L. Cáceres Díaz*  
*Lic. Maria Elena Abascal Ruiz*  
*Lic. Margarita Chacón Roger*
- 141** Ciclo celular: mecanismos reguladores e marcadores bioquímicos  
*(Cell cycle: regulatory mechanisms and biochemical markers)*  
*Silvia H. Rabenhorst*  
*Roberto C. Burini*  
*Fernando C. L. Schmitt*
- 149** Casos examinados por el Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal - Cuba 1986-1990  
*Dr. Armando Rodrigues Salvá*  
*Dra. Leticia Fernandez Garrote*  
*Dra. Magali Carabaloso Hernández*
- 155** Manipulação do pedículo arterial hepático: novas opções no tratamento dos tumores do fígado  
*Marco Pires e Albuquerque*
- 169** Dermatofibrosarcoma protuberans metastático para pulmão - relato de caso  
*Nelson José Jabour Fiod*  
*José Francisco Netto Rezende*  
*Carlos Guitmann*  
*Walter Meohas*  
*Rogério Estevan*
- 175** Angiogênese tumoral  
*José Augusto Assumpção Crespo Ribeiro*
- 179** Informe Científico  
HTLV no Brasil: Informe Científico sobre o II Simpósio Internacional

## Revista Brasileira de Cancerologia

**DIREÇÃO GERAL**  
Marcos F. Moraes  
**DIRETOR CHEFE**  
Luiz Eduardo Atalécio  
**EDITOR ASSOCIADO**  
Pedro Luiz Fernandes  
**REVISOR:**  
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 Juçaba (CE)  
Luís Carlos Zeferino (SP)  
Nestor Piva (SE)  
Onofre de Castro (RJ)  
Maria Izabel S. Pinel (RJ)  
Sérgio Faria (SP)  
Paulo Novaes (SP)  
Luís Souhami (Canadá)  
Miguel Guizzardi (RJ)  
Arthur Katz (SP)  
Gilberto Schwartzmann (RS)  
Ademar Lopes (SP)  
Ernani Saltz (RJ)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Juvenal Oliveira Filho (SP)  
Sergio E. Allan (RJ)  
Herbert Praxedes (RJ)  
Sílvia Brandalise (SP)  
Sergio Petrilli (SP)  
João Paulo Matushita (MG)  
Waldir Pereira (RS)

SBOC: 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**  
Virginia do Prado - MTb 18.385

**SECRETÁRIA**  
Pilar Schlaepfer Prado

**Ministério da Saúde**  
**INCa - Pro-Onco**

PROJETO GRÁFICO E PRODUÇÃO



Rua Prof. Cañedo de Magalhães, 64 -  
Fazenda Passaredo  
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ  
CEP 22723-360



Rua General Belford, 249 - Rocha  
Rio de Janeiro - RJ - CEP 20961

A *Revista Brasileira de Cancerologia* (ISSN 0034-7116) é um 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 cópias (copyright).** *É condição, para efeitos da publicação, que os manuscritos enviados a esta revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia sejam transferidos à revista, desde que aceito para publicação. Os direitos de cópia (copyright) incluem os direitos exclusivos para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer outra forma, sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (copyright).*

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

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

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

*Revista Brasileira de Cancerologia*  
© 1987 Instituto Nacional de Câncer.

# EDITORIAL

*A Revista Brasileira de Cancerologia tem a satisfação e o dever de registrar importante fato ocorrido em Belo Horizonte na data de 29/07/94. Trata-se da inauguração da sede definitiva da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica que assim adquire sua maioria perante a oncologia nacional. Tal fato, tornado realidade na gestão Sebastião Cabral Filho, representa um esforço notável que já vinha sendo desenvolvido por inúmeras presidências anteriores e por vários colegas nossos de forma persistente, árdua e anônima. Coube a Dr. Cabral reunir todo este esforço, do qual foi um dos partícipes, e, com muita habilidade e espírito empreendedor tornar realidade um sonho a muito acalentado por todos nós. Sabedores que somos das dificuldades econômicas pelas quais já passamos e que estamos passando, tal realização constitui-se em algo que não poderíamos deixar passar sem menção.*

\* \* \*

*Por ocasião do terceiro encontro da diretoria da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica foi prestada uma homenagem a Revista Brasileira de Cancerologia (RBC). Tal homenagem, que muito nos alegra e honra, foi feita pela pessoa de seu presidente Dr. Sebastião Cabral Filho e, consistiu na entrega de placa comemorativa agradecendo a persistência e aprimoramento da revista na divulgação da oncologia nacional. O prêmio foi recebido, em nome da revista, pelo diretor do INCa, Dr. Marcos Moraes. A RBC em nome do INCa, de seu Conselho Editorial e de seu editor agradecem a homenagem que muito nos estimula a persistir nos nossos objetivos.*

\* \* \*

*Dando continuidade a um dos nossos objetivos básicos que consiste em reunir em uma publicação de âmbito nacional e de alto nível científico as mais diversas áreas da cancerologia temos a satisfação de informar aos nossos leitores que mais um passo foi dado neste sentido. A partir deste número a Revista Brasileira de Cancerologia passará a ser o órgão oficial de divulgação e referência da Sociedade Brasileira de Enfermagem Oncológica. Com este passo não só nos associamos a uma importante área da medicina, contamos com uma especialidade nova que tem por objetivo se dedicar ao doente oncológico nas suas mais variadas fases. Esta especialização longe de ser mais uma subdivisão do conhecimento torna-se cada vez mais importante considerando os avanços recentes obtidos pela oncologia nas suas várias áreas de atuação. Registramos nossa satisfação em tê-la conosco e esperamos estar a altura de suas aspirações.*

Luiz Eduardo Atalécio  
Editor Chefe

# Uma nova logomarca para o INCa

*Dr. Marcos F. Moraes*



O Instituto Nacional de Câncer acaba de ganhar uma nova logomarca.

A marca, que está reproduzida nesta folha, foi preparada por profissionais especializados e passará a representar nossa Instituição. Vem para substituir a marca antiga, com o desenho do prédio do Hospital do Câncer, contido em um escudo.

Além de desatualizada do ponto de vista visual, a antiga marca não mais representa o INCa de hoje, uma instituição de âmbito nacional, com nove diferentes unidades, e bem mais abrangente e atuante do que no passado. A antiga marca também apresentava grave problema técnico: toda vez que a utilizávamos em tamanho pequeno, seu conteúdo tornava-se incompreensível.

Fomos buscar uma imagem que transmitisse a evolução da instituição, seu reaparelhamento tecnológico, e seu redirecionamento para a pesquisa. Tudo isso, com base na missão de busca da excelência na área de oncologia.

A nova marca atende a este nosso objetivo. Segundo seus idealizados, o "I" de INCa é representado por elementos gráficos que sugerem um movimento para cima, de avanço. O pingo do "I" lembra o núcleo de um átomo, sugerindo o conceito de ciência e estabelecendo também uma analogia com a órbita dos planetas, dando uma abrangência maior ao conceito do INCa e colocando nossa instituição em um plano nacional e mundial.

Teremos prazer em ouvir a opinião de vocês a respeito da nova marca. Isto pode ser feito por escrito ou através do telefone 292-4110. Ramal 294. Entrem em contato com D. Rosa e transmitam a ela seu nome e sua opinião sobre a logomarca.

## Tasas de Supervivencia del cáncer en Cuba - 1982

Lic. MARGARITA GRAUPERA BOSCHMONAR<sup>1</sup>; Dr. JUAN J. LENCE ANTA<sup>2</sup>;  
Dra. CARMEN L. CÁCERES DÍAZ<sup>3</sup>; Lic. MARÍA ELENA ABASCAL RUIZ<sup>4</sup>;  
Lic. MARGARITA CHACÓN ROGER<sup>5</sup>

### Resumen

*Tanto el diagnóstico del cáncer como su terapéutica están determinados en alto grado por la especialización oncológica del centro hospitalario. En un análisis de supervivencia poblacional de los casos de cáncer reportados al Registro Nacional de Cáncer de Cuba en 1982 se compararon las tasas de supervivencia a cinco años con las reportadas internacionalmente encontrándose que el cáncer de mama y de cuello de útero presentaban cifras inferiores en un 15 y 24%, respectivamente. Se analizaron las curvas de supervivencia por etapas y total de estas dos localizaciones encontrándose diferencias estadísticamente significativas en relación a la especialización oncológica. Las tasas de ambas localizaciones obtenidas por las pacientes tratadas en hospitales oncológicos resultaron de 62% para el cáncer de mama y de 50% para el de cuello de útero, siendo comparables con las cifras internacionales.*

**Palabras claves:** Cáncer / Supervivencia / Diagnostico / Tratamiento

### Introducción

Las tasas de supervivencia poblacional son representativas del patrón general de supervivencia del cáncer en una región o país [1] lo que, teóricamente al menos, permite la posibilidad de evaluar la cobertura de atención médica del cáncer en dichas regiones [2,3].

Un análisis de supervivencia realizado en base a datos tomados del Registro Nacional de Cáncer de Cuba (RNC) es de gran utilidad para la estrategia de vigilancia epidemiológica del Programa Nacional de Control del Cáncer de Cuba brindando información tanto respecto a la precocidad del diagnóstico, como a la efectividad terapéutica [4].

La detección de una enfermedad maligna en un paciente no la realiza frecuentemente un especialista en cáncer, ya que esta es usualmente realizada por el médico de familia, un internista, un ginecólogo o un cirujano general. Al presentar el paciente síntomas que no son obvios, lo cual ocurre con frecuencia, la detección temprana requiere del médico un amplio conocimiento sobre oncología. La velocidad con que se establece el diagnóstico es crítica para el pronóstico de la enfermedad. Una vez detectada la presencia de la neoplasia debe realizarse un diagnóstico histopatológico exacto seguido de un estadiamiento cuidadoso, de forma que el médico pueda definir una estrategia terapéutica adecuada [5]. En todo este proceso también son requisitos indispensables un dominio de la especialidad

oncológica y el tener acceso a las técnicas adecuadas.

Por todo lo expuesto es que, en este artículo, al presentar algunos de los resultados del análisis de supervivencia poblacional de los casos reportados al RNC en el año 1982, se avalúa entre otros aspectos la eficacia de la atención médica oncológica en los hospitales oncológicos vs hospitales no oncológicos en base a las tasas de supervivencia.

### Materiales y Metodos

Se utilizaron como datos primarios los correspondientes a los casos de cáncer de las principales localizaciones en cuanto a incidencia en Cuba en el último decenio (pulmón, mama, cuello de útero, próstata y colon), reportados al RNC en 1982.

La información de supervivencia se derivó de las estadísticas de mortalidad y se completó mediante la actualización del estatus vital hasta julio de 1989 de los casos aparentemente no fallecidos a través de un seguimiento activo basado en una coordinación con la Dirección Nacional del Carné de Identidad y Registro de Población de Cuba.

Fueron eliminados del estudio los datos de: Los casos registrados "solo por certificado de defunción" (DCO) (42%), por no poseer una fecha de diagnóstico, y los perdidos del seguimiento (12%), por no conocerse su fecha de última noticia.

Se calcularon las tasas de supervivencia observadas o crudas [3], considerando como fallecidos todos los casos que murieron independientemente de

1 Investigadora Auxiliar. Registro Nacional Cáncer de Cuba

2 Especialista 1º grado en Bioestadísticas. Programa Nacional de Control del Cáncer de Cuba.

3 Especialista de 2º grado en Oncología. Sec. Programa Nacional de Control del Cáncer de Cuba.

4 Investigadora Agregada. Programa Nacional de Control de Cáncer de Cuba.

5 Licenciada en Enfermería. Programa Nacional de Control del Cáncer de Cuba.

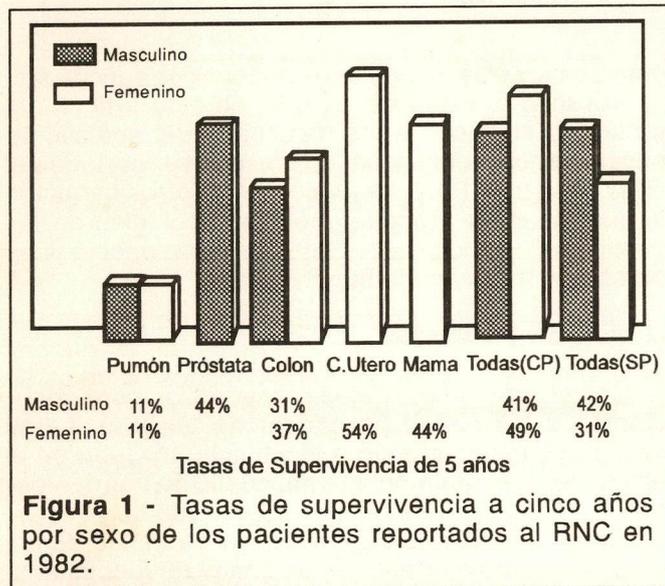
la causa.

La confirmación histológica se valoró como factor pronóstico y como indicador de la calidad de la atención médica oncológica. Esta última se evalúa comparando curvas de supervivencia por etapas y total. El análisis de supervivencia se realizó por computación utilizando el Método del Producto Límite o de Kaplan-Meier y la comparación de las curvas por el de Log-Rank, que incluye los índices de Wilcoxon y de Mantel Haezel [6].

De las localizaciones estudiadas se presentan en este reporte algunas de las principales en cuanto a incidencia, en Cuba en el último decenio: pulmón, mama, cuello de útero, colon, próstata.

**Resultados**

Los resultados de las tasas de supervivencia a cinco años por sexo para las localizaciones estudiadas, se presentan en la Figura 1.



También se calcularon las tasas según la confirmación histológica, para esas cinco localizaciones. En la Tabla I se muestran las cifras obtenidas y se observa como las tasas correspondientes a los casos sin confirmación histológica son inferiores excepto para el cáncer cérvico uterino en que ambas cifras se igualan. Respecto a los porcentajes por localización de casos sin diagnósticos histológico, encontramos que el cáncer de pulmón es el que presenta una cifra superior siendo el de cuello de útero el menor (5%).

Además, se analizaron las curvas de supervivencia en relación a la especialización oncológica de los hospitales en los que fueron tratados los pacientes para los cánceres de mama y de cuello de útero (Figura 2-5). En primer lugar se compararon las curvas de supervivencia para los casos de cáncer de mama (Figura 2 y 3), encontrándose cifras inferiores para los hospitales no oncológicos (HNO). Solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas (conf. 90%) entre las curvas de supervivencia correspondientes

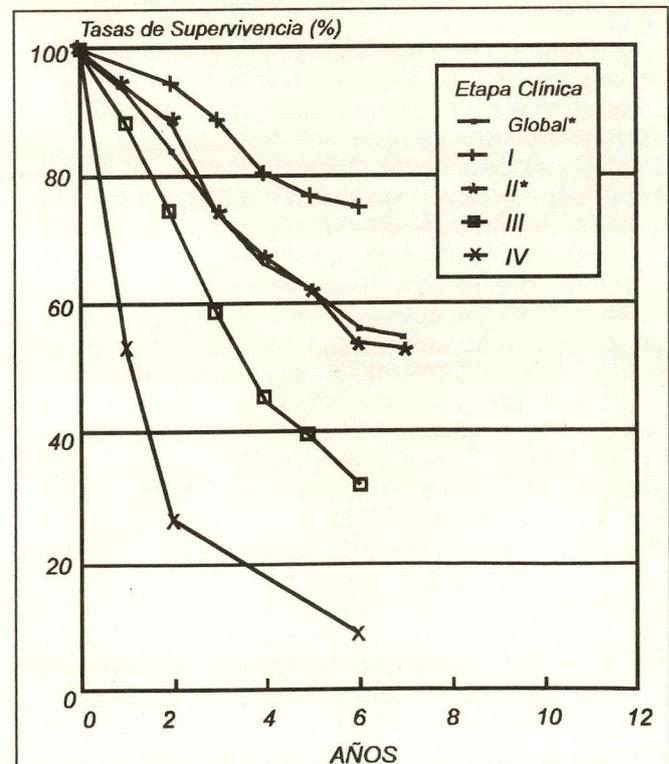
al estadio II, con tasas a cinco años de 52% para los HNO y 62% para los hospitales oncológicos. También se encontró una diferencia estadísticamente significativa (conf. 99%) entre las curvas del cáncer global de mama con tasas a cinco años de 48% para los HNO y 62% para los HO. Es de señalar, que los hospitales especializados presentan un porcentaje de etapas tempranas de 76%, muy superior a los no especializados, que presentaron la cifra de 59%.

**Tabla I** – Tasas de Supervivencia a cinco años según diagnostico histologico

Localización	Histología			
	Si		No	
	Frec (%)	T. Sup (%)	Frec (%)	T. Sup (%)
Pulmón	26	14	74	10
Próstata	74	46	26	40
Colon	63	42	37	21
Mama	91	55	9	44
C. Utero	95	44	5	44

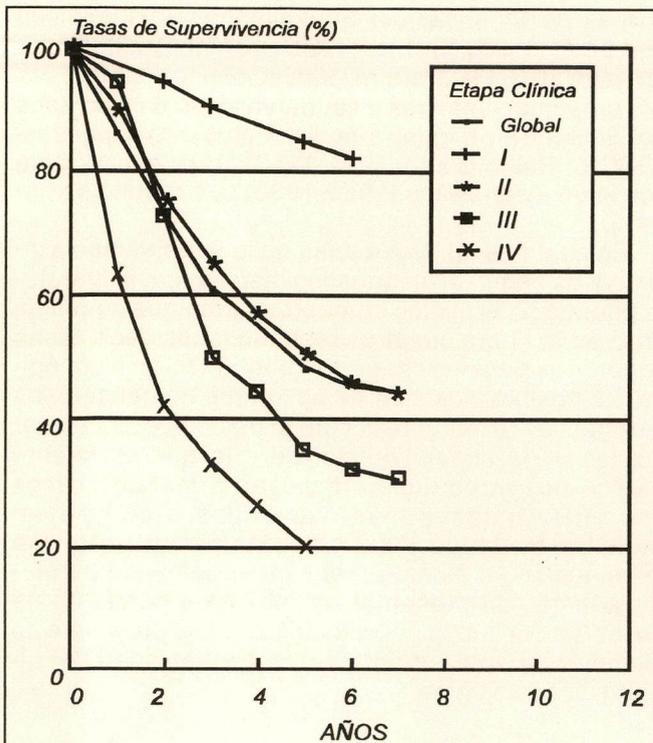
Frec: Frecuencia

T. Sup: Tasa de Supervivencia

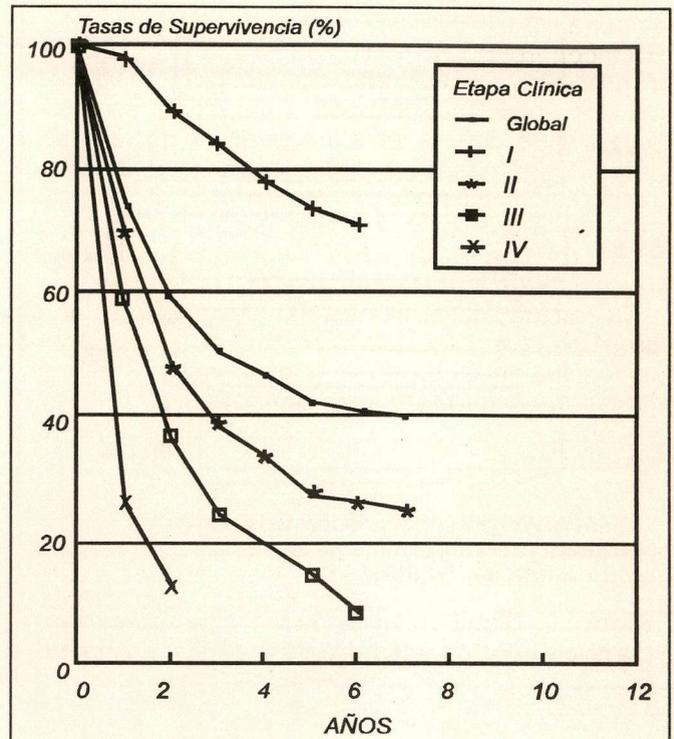


\* Diferencia estadísticamente signific.

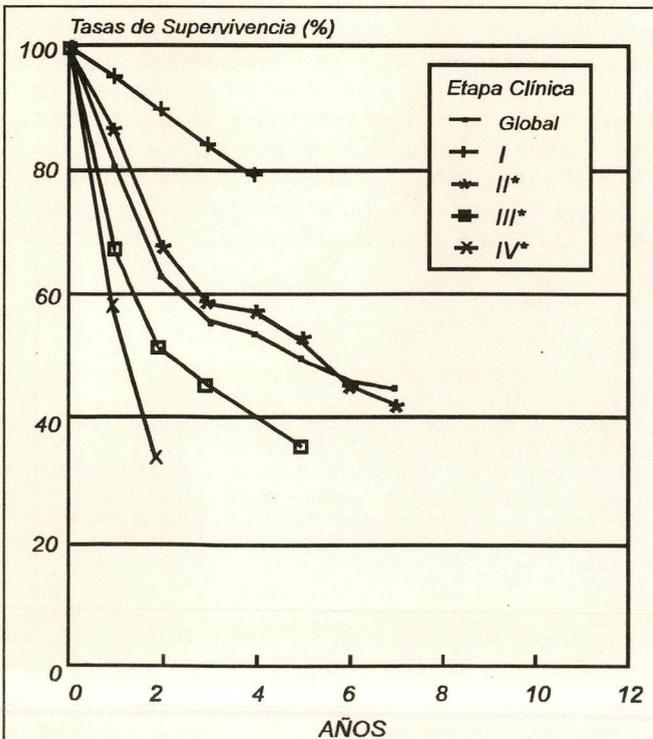
**Figura 2** - Curvas de supervivencia de casos de cáncer de mama tratados en hospitales oncológicos de Cuba.



**Figura 3** - Curvas de supervivencia de casos de cáncer de mama tratados en hospitales oncológicos de Cuba.



**Figura 5** - Curvas de supervivencia de casos de cáncer de cuello de útero tratados en hospitales oncológicos de Cuba.



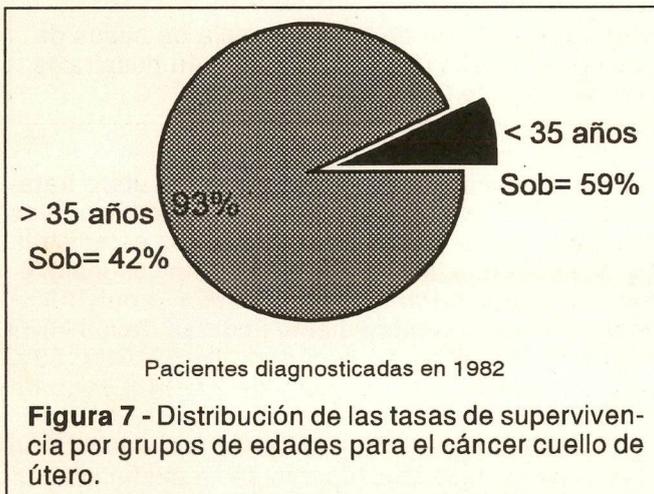
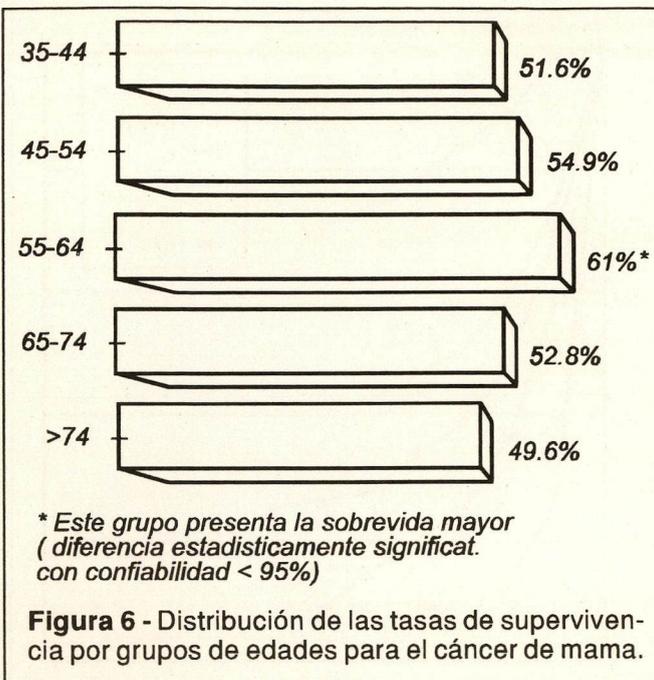
**Figura 4** - Curvas de supervivencia de casos de cáncer de cuello de útero tratados en hospitales oncológicos de Cuba.

Para los casos de cáncer de cuello de útero tratados en los HO, en la figura 4 se muestran las curvas de supervivencia y se ven señalados los estadios II, III y IV, en los que la especialización implica una diferencia estadísticamente significativa (conf. 99%) respecto a las correspondientes curvas de los HNO (Figura 5) con cifras a cinco años de 53, 36 y 33% respectivamente para los HO y de 27, 14 y 9% para los HNO.

Para estas localizaciones se realizó además un análisis de las tasas de supervivencia según los grupos de edad. Se encontró para el cáncer de mama una distribución de tasas que se muestra en la Figura 6, resaltando la tasa correspondiente al grupo etáreo de 55 a 64 años. Para el cáncer cérvico uterino se analizaron los grupos de mujeres menores y mayores de 35 años y la distribución encontrada se presenta en la Figura 7 en la cual se observa un peor pronóstico para el segundo grupo.

**Discusión**

En general, las tasas de supervivencia en la población de Cuba son comparables con las cifras publicadas tanto en América del Norte [7, 8, 9] como en Europa [10, 11, 12, 13], excepto para mamas y cuello de útero que son sustancialmente inferiores a la media internacional en un 15 y 24% respectivamente. Estas diferencias pueden ser debidas a deficiencias en la calidad tanto del diagnóstico precoz como de los



que es de 61% y el del Surveillance, Epidemiology and End Results (S.E.E.R / E.U. 19173-1979) [8] con un valor de 64%. Para el cáncer cérvico uterino los HO presentan una tasa de supervivencia a cinco años del 50% que es igual a la del Estudio Longitudinal (OPCS / Reino Unido, 1971-1983) [11] y comparable con la de Puerto Rico (1980-1985) que resultó ser de 54%.

En cuanto a las diferencias en la supervivencia de los casos según el diagnóstico histológico, la literatura plantea [2] el mismo comportamiento que se refleja en la tabla I para nuestros resultados, es decir, tasas superiores para los casos con confirmación histológica. La posible inclusión de pacientes no cancerosos carentes de un diagnóstico histológico pudiera elevar las tasas de supervivencia, pero lo que realmente parece ocurrir es que se incluyan a menudo casos con enfermedades más avanzadas o que hayan recibido cuidados insatisfactorios causando una disminución en estas. En el cáncer de cuello de útero, además de presentar un muy bajo porcentaje de casos sin confirmación histológica, no se observa esta situación, probablemente por la confiabilidad del diagnóstico citológico.

## Summary

*The oncological specialization of a hospital is of importance for the quality of diagnosis and therapy. A survival analysis of data from cancer cases incident in 1982 at the Cancer Registry of Cuba was made and the comparison of survival rates per sex for the major sites with international figures was established. Breast and uterine cervix cancers had in Cuba lower rates with differences of 15 and 24% respectively. Survival curves were analysed and statistically significant differences were detected depending on the oncologic specialziation of the hospital. Rates from oncological hospitals for breast (62%) an uterine cervix (50%) are comparable with international data.*

**Key words:** cancer / survival / diagnosis / therapy

## Bibliografía

1. WHO/IARC Expert Committee on Cancer Statistics. Cancer Statistics. WHO Technical Report Series 632, Geneva, World Health Organization, pp. 24-26, 1979.
2. HANAI, A. and I. FUJIMOTO. Chapter 7. Survival Rate as an Index in Evaluating Cancer Control. In: The Role of the Registry in Cancer Control. Parkin, D. and C. Wagner, C. Eds. Lyon, France. IARC Scientific Publication No. 66, pp. 87-105, 1985.
3. PARKIN, D. M. and T. HAKULINEN. Chapter 12. Analysis of Survival. In: Cancer Registration: Principles and Methods. Jensen, O. M.; Parkin, D.M.; Mc. Leman, R.; Muir, C. S. and R. Skeet, Eds. Lyon Francae. IARC Scientific Publication No. 95, pp. 159-176, 1991.
4. NCI. - Appendix A. Use of Models for Cancer Mortality in the Year 2000. NCI Monographs 1988; (2):59-67.
5. HALLER, D. G. and J. H. GLICK. Therapeutic Decision-making in Patients with Cancer. In: Concepts in Cancer Medicine. Kahn, S. B.; Love, R. R.; Sherman, C. and Chakravorty, R. Eds. Grune and Stratton, New York, pp. 289-302, 1983.
6. PROPERT, K. J. and C. R. PALMER. An Introduction to Sta-

tratamientos empleados. En Cuba en 1986, se creó el Programa Nacional de Control del Cáncer que engloba, entre otros, a los subprogramas de detección precoz de estos tipos de cáncer; también se viene realizando una labor de elevación del nivel de especialización oncológica en los HNO.

La necesidad de esto último se puede apreciar en la comparación de curvas de supervivencia (Figuras 2-5) según la especialización oncológica donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas que señalan una superioridad, tanto diagnóstica como terapéutica, en los HO. Las tasas de supervivencia a cinco años correspondientes a estos hospitales sí son comparables a las internacionales, en especial para el cáncer de mama, este presenta un valor de 62%, igual al del Registro de Vaud, Suiza (1974-1980) [11] y comparable con el de Puerto Rico (1980-1985) [9],

- tistical Inference. *Advances in Oncology* 1989; 5(2):2-16.
7. ALBERTA CANCER BOARD. Incidence, Survival and Distribution of Cancer in Alberta. 1964-1988. Alberta Cancer Registry, Coronet Printing Ltd. Alberta, Canada. 1990.
  8. YOUNG J. L.; GLOECKLER-RIES, L. and E. S. POLLACK. Cancer Patient Survival among Ethnic Groups in the United States. *J. National Cancer Institute* 1984; 73:341-352.
  9. REGISTRO CENTRAL DE CANCER DO PUERTO RICO. Cáncer en Puerto Rico. Library Congress Catalog Published Data, Puerto Rico. pp. 135-142, 1988.
  10. FRENCH NATIONAL FEDERATION OF COMPREHENSIVE CANCER CENTERS. Results and Analysis of Survival. Permanent Cancer Survey 1975-1981. Doin Eds. Paris. France, 1987.
  11. LEVI, F.; MEZZANOTTE, G.; TE, V. C. and C. La Vecchia. Cancer Survival from the Incident Cases of the Registry of Vaud, Switzerland. *Tumori* 1989; 75:83-89.
  12. KOGEVINAS, E. Sociodemographic Differences in Cancer Survival. The OPCS Longitudinal Study 1971-1983. Doctoral Thesis. university College, London, pp.47-58, 1989.
  13. HAKULINEN, T. A comparison of Nationwide Cancer Survival Statistics in Finland and Norway. *World Health stat. Q.* 1983; 36:35-46.

# Mestrado em Educação em Saúde

O Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde (NUTES) da UFRJ informa que estarão abertas as inscrições para o curso de pós-graduação (nível Mestrado) em Educação em Saúde no período de 16.11.94 a 09.12.94, de 10:00 às 16:00 h na Secretaria de Pós-Graduação no prédio do Centro de Ciências da Saúde, bloco A, sala 26, Cidade Universitária, Ilha do Fundão.

## Informações:

Edif. do Centro de Ciências da Saúde  
Bloco A · Sala 26 · Cidade Universitária  
CEP 21949-900 · Rio de Janeiro · RJ · Brasil  
Tels.: (021) 270-5449 e 590-9522 (ramal 337)  
Fax.: (021) 270-3944

# Ciclo celular: mecanismos reguladores e marcadores bioquímicos

*(Cell cycle: regulatory mechanisms and biochemical markers)*

SILVIA H. RABENHORST<sup>1</sup>; ROBERTO C. BURINI<sup>2</sup>; FERNANDO C. L. SCHMITT<sup>3</sup>

## Resumo

*Os mecanismos reguladores do ciclo celular e sua inter-relação com fatores de crescimento, oncogenes e anti-oncogenes têm se constituído nas áreas de maior avanço no estudo da biologia do câncer. Continuamente estão sendo descobertas novas proteínas envolvidas no complexo mecanismo que desencadeia as diferentes fases do ciclo celular, como também os seus mecanismos de ativação. A descoberta dessas proteínas e co-fatores que regulam as transições G1/S e G2/M e que atuam na replicação do material bem como o papel dos proto-oncogenes dentro do ciclo celular permitiu aumentar o conhecimento sobre as células ciclizantes como também, permitiu que estas pudessem ser detectadas mesmo sem a visualização de figuras mitóticas. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra estas proteínas tornou viável o estudo, em larga escala, de taxas de proliferação celular em diferentes neoplasias, uma vez que substâncias como Ki67, polimerase alfa e PCNA – Ciclina somente são expressas em células em proliferação. A detecção de células proliferativas permite, através de sua contagem, estimar as taxas do crescimento neoplásico com conseqüente repercussão no prognóstico da doença e na terapêutica do paciente. Neste artigo são revistos os mecanismos de controle do ciclo celular bem como os métodos de detecção de células proliferativas, enfatizando a aplicação de marcadores pela sua praticidade e confiabilidade.*

**Unitermos:** Ciclo celular, célula proliferativa, marcadores do ciclo celular, proto-oncogenes

## Introdução

Proliferação é definida como aumento do número de células resultantes da complementação do ciclo celular. Fatores extracelulares determinam se uma célula crescente começará a proliferar e se também uma célula proliferativa normal em G1, irá continuar no ciclo ou reverter para a quiescência.

No câncer, o controle de proliferação é desregulado. Estudos de células neoplásicas e normais, bem como o uso de modelos de sistemas indo desde leveduras às células de mamíferos têm sido usado para identificar os eventos regulatórios significantes. A distinção entre células quiescentes e células que estão ciclizando é de grande relevância, já que a taxa de aumento da população é primariamente dependente da fração de células que estão no ciclo, sendo que os eventos dentro do ciclo que se seguem ao G1 tardio (S, G2 e M), ou seja, posterior às respostas aos sinais externos, processam-se independentes destes (13, 35). Por outro lado, a cada dia, o número de proto-oncogenes cresce, e suas funções começam a ser elucidadas, sendo muitos deles envolvidos direta ou indiretamente com o controle de ciclo celular.

Dessa maneira, o bom entendimento das etapas do ciclo celular e dos mecanismos reguladores apresenta grande interesse médico-diagnóstico, particularmente nas doenças neoplásicas, onde há, na maioria delas, grande aumento de células ciclizantes, independentemente das causas primárias da doença. Em vista disso, este artigo revisa o ciclo celular, levando em consideração alguns aspectos moleculares envolvidos e alguns dos marcadores utilizados para a detecção de células proliferantes.

## Histórico

No início desse século o ciclo celular já era estabelecido em duas fases principais: a interfase e a mitose. Atualmente, estabelecendo-se um princípio de organização, o ciclo celular é freqüentemente considerado como sendo composto de 4 fases: o período antes da síntese de DNA (G1), a fase de síntese de DNA (S), o período depois da replicação do DNA (G<sub>2</sub>) e a fase mitótica, que culmina com a divisão celular (Figura 1).

Embora os eventos básicos do ciclo celular já fossem identificados, poucos eram conhecidos, até re-

1 Aluna do curso de PG em Ciências Biológicas, AC: Genética, UNESP - IB, Botucatu (SP).

2 Professor Titular do Departamento de Clínica Médica, UNESP - Faculdade de Medicina, Botucatu (SP), CEP: 18610. A quem toda correspondência deverá ser endereçada.

3 Prof. Assist. Doutor do Departamento de Patologia, UNESP - Fac. Medicina, Botucatu (SP).



são do gene *cdc25*, uma fosfoproteína ( $p80^{cdc25}$ ) acumulada na interfase, com pico na metáfase, em *Schizosaccharomyces pombe*, induz à mitose pela ativação da proteína quinase  $p34^{cdc2}$  [29]. É importante ressaltar que, embora a quinase *cdc2* seja a reguladora central do ciclo celular em células eucarióticas e que as moléculas que a modificam sejam aparentemente as mesmas em todas as células, os detalhes de como a quinase é regulada variam de organismo para organismo e de célula para célula em um mesmo organismo. Em alguns casos a *cdc25* pode controlar a ativação do complexo ciclina-*cdc2*; em outros, a ciclina pode controlar a ativação.

#### - Modelo para o controle de mitose

Com base nos dados acima descritos, Murray & Kirschner [32] propuseram um modelo para o controle da mitose, em ovos de rã: o acúmulo da ciclina na interfase, apesar de produzida continuamente no ciclo celular, faz com que este se combine, nesta fase, com molécula *cdc2*, cujo nível é mantido constante todo o ciclo, formando o chamado *pré-MPF*, cuja forma ainda não é ativa, ou seja, ela não pode transferir grupos fosfatos para proteínas e não pode induzir à mitose. O *pré-MPF* é convertido em ativo por enzimas como a *cdc25*. Uma vez ativado, o MPF, direta ou indiretamente, inicia os eventos da mitose.

A perda da atividade da quinase *cdc2* no final da mitose depende da destruição da ciclina [9]. Quando a atividade do complexo *cdc2*-ciclina excede certos níveis, ela engatilha uma série de reações que levam à proteólise da própria ciclina. A mitose termina quando o nível da ciclina declina cerca de três vezes [12]. Logo após, fosfatases revertem a fosforilação dos substratos protéicos, resultando no restabelecimento das estruturas da interfase.

#### Regulação da entrada na fase S

Dentro de um complexo modelo do controle do ciclo celular, agora já se sabe que em células somáticas a decisão de replicar o DNA é altamente regulada [17, 31].

Análise de mutantes tem revelado como as células mantêm um tamanho médio constante através de muitas divisões celulares. Essa regulação do tamanho requer que os contínuos eventos do ciclo celular, referidos como "crescimento celular", sejam coordenados passo a passo com os eventos do ciclo. Esses processos são coordenados em um ponto chave, no início do ciclo celular, dentro da interfase, no período G1, identificado primeiramente por Hartwell [17] e denominado "*start*" (Figura 1).

A regulação através do *start* é muito mais controlada que a passagem para entrar em mitose. Novamente o processo depende da ativação da proteína quinase codificada pelo gene *cdc2*, em *S. pombe*, ou pelo gene *CDC28* ( $p34^{cdc28}$ ), um homólogo funcional do *cdc2*, nas leveduras. A especificidade desta quinase é devido às modificações de sua atividade pela

fosforilação ou defosforilação de sítios específicos e dependentes de acúmulo de ciclina. Entretanto, a ciclina envolvida no *start* não é a mesma envolvida na mitose. Existem classes diferentes de ciclina que regulam a entrada das células em mitose e a replicação do DNA. As ciclinas mitóticas têm sido divididas em duas classes: as ciclinas tipo A e tipo B, com base na homologia da seqüência dos 200 aminoácidos mais bem conservados (*cyclin box*) dos cDNAs clonados de uma variedade de organismos [9, 19, 36]. Recentemente foram descritas as ciclinas CLNsd ou ciclinas G1 em levedura e três genes redundantes foram identificados: CLN1, CLN2, CLN3, os quais estão envolvidos na ativação *CDC28* e, portanto, na passagem pelo *start* [8, 33].

Motokomura e cols [30] observaram que um gene, o PRD1, o qual é superexpressado em uma forma rara de tumor benigno da paratireóide, é semelhante ao gene da ciclina. Os níveis do mRNA do PRD1 variam através do ciclo celular, tendo picos em G2 ou G1, e sua proteína tem similaridades significativas com todos os três tipos de ciclina, sendo esse gene forte candidato a ser gene de uma ciclina humana.

O movimento através do *start* é também controlado indiretamente por nutrientes, hormônios e fatores de crescimento, que atuam anteriormente, ou seja, no G1 precoce. Os estágios do ciclo celular que se seguem ao G1 tardio (S, G<sub>2</sub> e M) processam-se independente de fatores externos. Os fatores de crescimento polipeptídeos estimulam a célula a proliferar, ligando-se a receptores específicos localizados na membrana das células. Essas proteínas receptoras são dessa forma ativadas a transmitir um sinal de transdução [18, 35]. Um domínio intracelular do receptor, com atividade quinase, poderá ser ativado a modificar segundos mensageiros, os quais, então, transmitem o sinal através do citoplasma até o núcleo. Várias moléculas podem funcionar como segundos-mensageiros, tais como proteínas fosforiladas, pequenos íons, incluindo cálcio e hidrogênio e pequenas moléculas como o AMP cíclico e o inositol fosfato [13]. Segundos-mensageiros podem ativar a expressão de genes específicos, mais precisamente através de proteínas que se ligam às seqüências gênicas regulatórias por exemplo: células quiescentes estimuladas a proliferar começam, dentro de minutos, a expressar os proto-oncogenes *c-fos* e *c-jun*. Juntas estas proteínas formam um complexo de ativação transcricional ligando-se a seqüências específicas de DNA. Similarmente, depois de uma hora de estimulação, ocorre a síntese do produto do *c-myc*, um fator transcricional. Acredita-se que estes genes de respostas inicial controlam a expressão de outros produtos gênicos requeridos para o primeiro passo, para a saída da quiescência e entrada na fase S. A esses primeiros eventos caracterizando sub-fases que permitam a passagem de células da fase G<sub>0</sub> para G1-S, são referidas como "estados de competência", os quais são necessários para repor mRNAs e proteínas específicas perdidas durante a quiescência, os quais desencadeiam processos que incluem a síntese

se de algumas proteínas num segundo ponto (G1 tardio), necessários para a progressão do ciclo celular [13].

## Fase S

Após sua passagem pelo *start*, a célula entra no período denominado "fase S". Durante este período do ciclo celular todo o conteúdo do DNA no núcleo precisa ser, completa e precisamente, replicado em um período de poucas horas. Isto é conseguido pela iniciação da replicação bidirecional de múltiplos sítios ao longo de cada cromossomo. Uma simples forquilha de replicação trabalha na taxa de 3 kb por minuto, o que requereria cerca de um mês para replicar um cromossomo médio humano contendo 40 mm de DNA<sup>2L</sup>. Desta forma, o padrão de iniciação de um único cromossomo precisa ser regulado espacial e temporariamente para assegurar completa e precisa replicação dentro da fase S. Deve-se também levar em conta que a replicação cromossômica envolve mais do que a replicação do DNA. Toda e complexa arquitetura do cromossomo também deve ser duplicada.

### *Proteínas envolvidas na replicação*

Um pré-requisito para se entender como a replicação celular é controlada nos eucariotos é a identificação de proteínas que estão diretamente envolvidas na replicação do DNA, particularmente na sua regulação (Figura 1).

#### 1) Polimerases

Em contraste com as polimerases bacterianas, também atividade exonucleotídica, a maioria das polimerases das células eucarióticas possuem somente a atividade DNA sintetizadora [25]. A polimerase-alfa era aceita como principal polimerase envolvida na replicação do DNA. Uma objeção ao fato da polimerase-alfa ser considerada como enzima replicadora, a única seria a falta, nesta enzima, da atividade exonuclease 3'-5', remove os paramentos nucleotídicos errados diretamente após terem sido adicionados. Em 1976, Byrnes e col. [7] isolaram uma nova DNA polimerase eucariótica, a qual chamaram de delta. Eles distinguiram a polimerase-alfa da delta por alguns critérios, dentre eles: a atividade exonuclease 3'-5' e as massas moleculares relativamente diferentes [24].

Experimentos para avaliar a contribuição relativa das DNA polimerase-alfa e delta na replicação cromossômica mostraram que a atividade polimerase coordenada, aumentando na fase S [2, 3]. Contudo, a DNA polimerase-delta parece ter uma maior contribuição no total da replicação. A DNA polimerase-alfa associada a co-fatores é a responsável pela síntese da fita descontínua, e a DNA polimerase-delta é a responsável pela síntese da fita contínua (de DNA). À polimerase-alfa tem sido atribuída uma função po-

tencial, no estágio de iniciação, com atividade DNA-primase [2].

#### 2) Co-fatores

Dentre os co-fatores que participam diretamente da replicação do DNA destaca-se uma proteína nuclear, presente somente em células proliferativas, a qual é descrita, independentemente, por Miyachi et al. [28] e Bravo & Celis [5]. Essa proteína, denominada como antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA), foi também designada como ciclina em virtude de seu aparecimento cíclico. Entretanto, à luz dos estudos atuais, vale lembrar que essa proteína não está bioquimicamente relacionada com as ciclinas discutidas anteriormente. A PCNA possui uma massa molecular relativa de 36.000 (36 kb), com alta homologia dos genes para a PCNA/ciclina nos reinos vegetal e animal [42]. Recentemente foi identificada como co-fator da polimerase-delta, necessário à síntese de DNA e, portanto, à progressão do ciclo celular [4, 21, 23, 38, 43], sendo que para sua função esta proteína requer ATP. A adição de um oligonucleotídeo anticomplementar ao mRNA da PCNA/ciclina resulta na completa cessação da síntese de DNA [21].

A subsequente identificação de um fator replicador RF-C (ou provavelmente fator ativador-A1) contribuiu para a sugestão de que ambas as polimerases (alfa e delta) funcionam cooperativamente durante a replicação. A RF-C é uma proteína de ligação inicial ATP-ase DNA dependente que altera a atividade da DNA polimerase alfa e delta. A atividade ATP-ase do RF-C é estimulada pelo PCNA. A ausência de PCNA ou RF-C nas reações de replicação, resulta no acúmulo de seqüências de fitas nascentes de DNA que hibridizam com o molde descontínuo [42, 43, 44].

Outro fator requerido para a replicação é o RF-A, uma proteína de multisubunidades, também referida como SSB humana. SSB (single-stranded-DNA-binding protein) são proteínas que se ligam às fitas simples de DNA, desenrolando-as e mantendo-as separadas, possibilitando, dessa forma, as cópias das fitas moldes pelas polimerases [41]. O fator RF-A estimula ambas as polimerases alfa e delta, sendo que a estimulação da polimerase-alfa, parece ser específico. O fator RF-A é também requerido para a iniciação da replicação do DNA [21, 26].

Outras proteínas são também requeridas para a replicação, como as topoisomerases I e II, que relaxam o super enrolamento das fitas de DNA de ambos os lados da forquilha de replicação e a DNA helicase, uma proteína ATP dependente que promove a separação das duplas fitas de hélice do DNA [39].

#### 3) Importância da p34<sup>cdc2</sup>

As proteínas envolvidas na replicação do SV40 respondem diretamente ou indiretamente à fosforilação pela p34<sup>cdc2</sup>, sendo a principal o Ag-T. A fosforilação do resíduo treonina 124 do Ag-T é essencial para sua habilidade de se ligar à origem e iniciar a

síntese de DNA. Contrariamente, a fosforilação ao redor dos resíduos da serina 120 ou 123, inibe a capacidade do Ag-T desenrolar a origem. Uma fosfatase, denominada PP2Ac, é capaz de remover esses fosfatos inibitórios, mas essa atividade é somente observada nas fases G1 e S. As proteínas eucarióticas SSB (RF-A) também parecem ser reguladas pela fosforilação com especificidade para o ciclo celular. Essa fosforilação "in vivo" ocorre somente durante as fases S e G2, tornando-as mais efetivas que as formas não fosforiladas e é "in vitro" um substrato para a quinase p34<sup>cdc2</sup> [18].

Como o SV40 não pode replicar seu DNA até que a célula infectada entre na fase S, uma de suas funções é induzir que as células infectadas entrem nesta fase. Isto é conseguido através da ligação e modificação da atividade de duas proteínas que normalmente previnem a célula a ciclar: os tumores supressores RB e p53. Ambas proteínas são fosforiladas durante as fases S e G2 "in vivo", mas não na fase G1, e são "in vitro" substrato para p34<sup>cdc2</sup>. Complexos entre p43 e p34<sup>cdc2</sup>, associado à ciclina. É possível também, que a forma não fosforilada do RB possa interagir com o p34<sup>cdc2</sup> ou com a ciclina [18]. Dessa maneira, o p34<sup>cdc2</sup> pode estimular a entrada na fase S não somente pela fosforilação direta de proteínas essenciais para a iniciação da replicação como as SSB eucarióticas, mas também pela fosforilação, com conseqüente inativação de inibidores da replicação como são, possivelmente, p53 e RB.

### Marcadores de células em proliferação

Inicialmente, a taxa de proliferação celular era avaliada pela observação das figuras de mitose, que como vimos, representa apenas uma das fases do complexo ciclo celular. Outros métodos foram posteriormente desenvolvidos com esta finalidade.

A descoberta de inúmeras proteínas que desempenham papel fundamental no ciclo celular, algumas delas revistas em parágrafos anteriores, permite que através de sua detecção, a identificação de maneira mais objetiva, das células ciclizantes. Seja por métodos radioativos ou de anticorpos monoclonais marcados, a detecção de células proliferativas permite, através de sua contagem, obter uma estimativa das taxas de crescimento neoplásico com conseqüentes repercussão no prognóstico e na terapêutica.

#### *Marcadores detectados por anticorpos monoclonais*

Dentro do contexto de se identificar as células em proliferação, atualmente algumas proteínas relacionadas com a fase replicativa têm sido utilizadas como marcadores e detectadas através de anticorpos monoclonais. Três são os mais utilizados: a polimerase-alfa, PCNA e um marcador denominado K1-67. Este foi assim designado por ter sido produzido na universidade de Kiel (Alemanha) sendo que o clone produtor de anticorpo (Ac) específico para este antígeno foi crescido na 67<sup>a</sup> placa de cultura de tecido [6].

A natureza do antígeno reconhecido pelo anticorpo Ki-67 não está de todo estabelecida. Recentes estudos sugerem que esse antígeno seja um componente da matriz nuclear e tem sido caracterizado como uma proteína não histona de peso molecular aproximado de 345 a 395 Kd [15]. É expresso durante todo o ciclo celular (G1, S, G2 e M), mas sua expressão antigênica aumenta na segunda metade da fase S, alcançando o pico máximo em G2 e M [6]. As taxas de avaliação do índice de proliferação celular usando-se anticorpos monoclonais, encontrados comercialmente, contra o antígeno Ki-67 como marcadores, são comparáveis com aquelas dos métodos tradicionais [6]. Sabe-se que a expressão antigênica do Ki-67 é influenciada por aspectos nutricionais.

Poucos são os trabalhos que utilizam anticorpos monoclonais anti-polimerase alfa e raros os que utilizam esse Ac em material de rotina [41]. O Ac utilizado reconhece uma sub-unidade de PM 77.000 a qual afeta a atividade primase dessa polimerase e é presente nas fases G1, S e G2 de células transformadas [41], sendo uma vantagem a sua expressão já no início do período G1.

Em contraste a esses dois marcadores, os quais necessitam de materiais congelados para as reações, os Ac monoclonais anti PCNA/ciclina; disponíveis comercialmente, reagem com epitopos antigênicos resistentes à fixação em Carnoy e formalina, o que facilita grandemente o seu uso em materiais colhidos rotineiramente ou em materiais de arquivos [14]. A avaliação do índice de proliferação celular usando PCNA/ciclina são comparáveis aos métodos tradicionais e por vezes até superior à métodos como o da citometria de fluxo. Recentemente foi encontrada grande identidade entre o PCNA e o Ki-67 na avaliação de algumas neoplasias, especialmente os linfomas [20], embora o pico máximo de expressão destes marcadores sejam em fases diferentes do ciclo celular.

Em contraste com os marcadores tradicionais de detecção de proliferação celular, como as contagens de mitoses e a incorporação de substância que se incorporam à fase S tais como Timidina tratada e BrdU (Bromodeoxiuridina). O uso de marcadores que aparecem nos vários estágios de ciclo celular, assegura uma detecção mais apurada das células em proliferação, já que tanto as figuras mitóticas como os marcadores que são incorporados na fase S, representam apenas uma fração de ciclo celular, fornecendo uma sub-estimativa das células potencialmente proliferativas.

### Agradecimentos

Às Sras. Rosane J. Gonçalves e Valéria Maria Ricarelli de Oliveira pela digitação do texto.

## Abstract

The regulatory mechanisms of the cellular cycle and its relationship with the growth factors, oncogenes and anti-oncogenes are one of the major advanced fields in the cancerbiology studies. The identification of proteins and cofactors regulating the transitions between G1/S and G1/M as well the transcription of the genetic material have allowed the detection of cycling cells even before the appearance of the mitotic signs. The development of techniques using monoclonal antibodies against those proteins have made possible studies on proliferative cells of different tumours, mainly based on fact that proteins such as alpha polymerase and cyclin/PCNA are expressed only by proliferating cells. Thus the detection and counting of these cells would allow the evaluation of either the tumor-growth rate or its therapeutic efficiency and consequently the prognostic of the disease. The present paper reviewed the current knowledge of the cell-cycle control mechanisms and the available methodology for the proliferative-cell detection emphasizing the biochemical markers, its practicability and reliability.

**Key words** - Cellular cycle, proliferative cell, cell-cycle markers, proto-oncogenes.

## Bibliografia

- ADDISON, C., JENKINS, J. R., STRIRZBECKER, N. W. The p53 nuclea localization signal in structurally unked to p34<sup>cdc2</sup> kinase mothy. *Oncogenes* 5:423-426, 1990
- BASNAKIAN, A., BENFALVI, G., SARKAR, N. Contribution of DNA polimerase delta to DNA replication in permeable CHO cells synchronized in S phase. *Nucleic Acid Res.* 17:4757-4767, 1989.
- BLOW, J. DNA replication, Many strands converge. *Nature* 326:441-442, 1987.
- BRAVO, R. FRANK, R., BLUNDELL, P.A., et al. Cyclin/PCNA is the auxilliary protein of DNA polymerase delta. *Nature* 326:515-517, 1987.
- BRAVO, R. & CELIS, J.E. A search for differential polypeptide synthesis throught of cell cycle of HeLa cells. *J. Cell Biology* 84:795-802, 1980.
- BROWN, O.C., GATTER, K.C. Monoclonal antibody ki-67: its use in histopathology. *Histopathology* 17:489-503, 1990.
- BYNES, J.J., DOWONEY, K.M., BLACK, V.L., et al. Biochemistry 23:12316, 1984. Aput Blow, J. DNA replication Many strands converge. *Nature* 326:441-42, 1987.
- DIRICK, L., NASMITH, K. Positive feedback in the activation of G1 cyclins in yeast. *Nature* 351:754-757, 1991.
- DRAETTA, G., LUCA, F., WESTENDORF, J., et al. D. cdc2 protein kinase is complexed with both cyclin A and B: Evidence for proteolitic inactivation of MPF. *Cell* 56:829-839, 1989.
- DREATTA, G., BEACH, O. Activation of cdc2 protein kinase during mitosis in human cell: cell cycle-dependent phosphorylation and subunit rearrangement. *Cell* 54:17-26, 1989.
- DUNPHY, W.G., BRIZUELA, L., BEACH, D., et al. The xenopus cdc2 protein is a component of MPF, a cytoplasmic regulator of mitosis. *Cell* 54:423-431, 1988.
- FELIX, A.M., LEBBÉ, J.C., DORÉE, M. et al. Triggering of cyclin degradation in interphase extracts of amphibian eggs by cdc2 kinase. *Nature* 346:379-382, 1990.
- FIDOVICH-KED, J., HANSON, L.J., KEYOMARSI, K., etl al. Through the cell cycle: an overview. *Am. Rev. Resp. Dis.* 142:53-56, 1990.
- GARCIA, R.L., COLTRERA, M.D., GOWN, A.M., Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/ciclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. Comparison with cytometric analysis. *Am. J. Pathol.* 134:733-739, 1989.
- GERDES, J., LI, L., SCHLVELTER, C., DUCHROW, M., et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody ki-67. *Am. J. Pathol.* 138: 867-873, 1991.
- HARWELL, L.H. *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. *Bacteriol Rev.* 38:164-168, 1974.
- HARTWELL, L.H., WEINERT, T. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science* 246:629-634, 1989.
- HUBERMANN, J.A. Cell cycle control of initiation of eukaryotic DNA replication. *Chromossoma* 100:419-423, 1992.
- HUNT, T. Cell cycle gets more cyclins. *Nature* 350:462-463, 1991.
- KAMEL, O.W., LeBRUM, D.P., DAVIS, R.G., et al. Grown fraction estimation of malignant lymphomas in formalin-fixed paraffin-embedded tissue using anti-PCNA/Cyclin 19A<sup>2</sup>: Correlation with ki-67. *Am. J. Pathol.* 138:1471-1477, 1992.
- KENNY, M.L., LEE, S.H., HURWITZ, J. Multiple functions of human single-strand-DNA binding protein in Simian virus 40.
- LASKEY, R.A., FAIRMAN, M.P. BLOW, J.J. S phase of cell cycle. *Science* 246:609-613, 1989.
- LEE, S.H., HURWITZ, L. Mechanism of elongation of primed DNA by DNA polymerase delta, proliferating cell nbuclear antigen and activator. 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 5672-5676, 1990.
- LEE, M.Y.; ALEJANDRO, R.; TOOMEY, N.L. - Immunobiochemical studies of DNA polymerase delta: relation with DNA polymerase alpha. *Arch. Biochem. Biophys* 272:1-9, 1989.
- LEWIN, B. - Perpetuation of DNA. In: *Genes II*. 2<sup>a</sup> ed. Toronto, John Wiley & Sons, 1985. p. 533.
- LIU, Y.C.; MARRACCINO, R.L.; KENG, P.C.; et al. - Requirement for proliferating cell nuclear antigen expression during stages of the Chinese hamster ovary cell cycle. *Biochemistry*, 28:2967-2974, 1985.
- MASUI, Y.; MARKET, C. - Cytoplasmic control nuclear behavior during meiotic maturation of frog oocytes. *J. Exp. Zool.* 177:129-146, 1971.
- MIYACHI, K.; FRITZLER, M.J.; TAN, E.M. - Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J. Immunol*, 121: 2228-2234.
- MORENO, S.; NURSE, P.L.; RUSSEL, P. - Regulation of mitosis by cyclic acumulation of p80<sup>cdc25</sup> mitotic inducer in fission yeast. *Nature* 344:549-552, 1990.
- MOTOKURA, T. BLOOMM, T.; KIM, H.G.; et al. - A novel cyclin encoded by a abl1-linked candidate oncogene. *Nature*, 350:512-515, 1991.
- MURRAY, A.W.; KIRSCHNER, M.W. - Dominoes and clocks: The union of two views of the cell cycle. *Science* 246: 614-621, 1989.
- MURRAY, A.W.; KIRSCHNER, M.W. - What controls the cell cycle. *Scientific Am.* 264:34-41, 1991.
- NORTH, G. - Starting and stopping. *Nature* 351:604-605, 1991.
- NURSE, P. Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344:503-508, 1990
- PARDEC, A.B. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* 244:603-608, 1989.
- PINES, J.; HUNTER, T. - Human cyclins A and B1 are differentially located in cell undergo cell cycle-dependent nuclear transpot. *J. Cell Biol.*, 115:1-17, 1991.
- PRELICH, G.; KOSTURA, M.; MARSHAK, D.R.; et al. - The cell-cycle regulated proliferating cell nuclear antigen is required for SV40 DNA replication in vitro. *Nature* 326: 471-475, 1987.
- PRELICH, G.; TAN, C.K.; KOSTURA, M.; et al. - Functional identity of proliferating cell nuclear antigen and a DNA polymerase delta auxilliary protein. *Nature* 326:517-520, 1987.

39. SINGER, M.; BERG, P. - DNA replication. In: *Genes & Genomes*. Mill Valley, University Science Books, 1991. p. 73-128.
40. SMITH, L.; CKER, R. - The interaction of steroids with *Rana pipiens* oocytes in the induction of maturation. *Dev. Biol.* 25: 233-247, 1971.
41. SUGAWARA, I.; UCHINO, K.; MOROSHITA, Y.; et al. - Intracellular localization of a subunit of human DNA polymerase alpha affecting primase activity recognised by monoclonal antibody (HDR-859-E4) and its application to distinction between proliferative and non-proliferative lesion. *Br. J. Cancer* 60:176-181, 1989.
42. SUZUKA, I.; DAIDOGI, H.; MATSUOKA, M.; et al. Gene for proliferating-cell nuclear antigen (DNA polymerase delta auxiliary protein) is present in both mammalian and higher plant genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:3189-93, 1989.
43. TSURIMOTO, T.; STILLMAN, B. - Multiple replication factors augment DNA synthesis by the two eukaryotic DNA polymerase, alpha and delta. *EMBO J* 8:3883-3889, 1989.
44. TSURIMOTO, T.; MELANDY, T.; STILLMAN, B. - Sequential initiation of lagging and leading strand synthesis by two different polymerase complexes at SV40 DNA replication origin. *Nature* 346:534-539, 1990.

## INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

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

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

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia  
Coordenação de Programas de Controle do Câncer (Pro-Onco)  
Instituto Nacional de Câncer  
Av. Venezuela, 134 - Bloco A, 9º andar  
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(nais) 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 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 en-

tre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex.: 1., 1.1., 1.1.1 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 do 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 shoeller, vegetal ou outro de uso técnico, traçados a nanquim preto; palavras símbolos, algarismos etc., que compoñham 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-sonografia, fotografias e similares poderão receber uma máscara que indique a melhor área a se 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 serão citadas (entre parênteses) 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 citado em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

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

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

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

Hersh EM, Mavligit GM, Gutterman JU. Immunoceliciency 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 principle of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

### Capítulo de livro

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

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

DR. ARMANDO RODRIGUES SALVÁ<sup>1</sup>; DRA. LETICIA FERNANDEZ GARROTE<sup>2</sup>; DRA. MAGALI CARABALLOSO HERNÁNDEZ<sup>3</sup>

## Resumen

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

**Terminos** - Cáncer bucal, Evaluación de Programas, Screening, Diagnóstico temprano.

## Introducción

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

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

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

En muchos programas de detección se ha observado que a pesar de la intensa propaganda y la acción educativa, una proporción considerable de los interesados no comparecen al especialista para su

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

## Material y Metodo

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

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

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

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

CORRESPONDENCIA: Dr. Armando J. Rodríguez Salvá, Registro Nacional de Cáncer, Instituto Nacional de Oncología - 29 y F. Vedado. CP 10.400 - Ciudad Habana - Cuba - Fax.: 537-328480 - Telex: 512662 HONCOLCU

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

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

$$IA = \frac{\text{No. de casos examinados por el máximo facial}}{\text{No. de casos remitidos por el estomatólogo}}$$

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

- 0,80 y más = muy bueno
- 0,79 - 0,60 = bueno
- 0,59 - 0,40 = aceptable
- 0,39 - 0,20 = bajo
- menos de 0,20 = muy bajo

Este indicador fue analizado por años y provincias.

## Resultados

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

acudió a los centros donde se les había enviado, el 28,4%.

Al analizar los casos remitidos y examinados por años para Cuba (Tabla No. 1 y Figura No. 1), se observó que el comportamiento del IA fue hacia el incremento. A pesar del ascenso, los valores corresponden a niveles de bajo y muy bajo según nuestra clasificación.

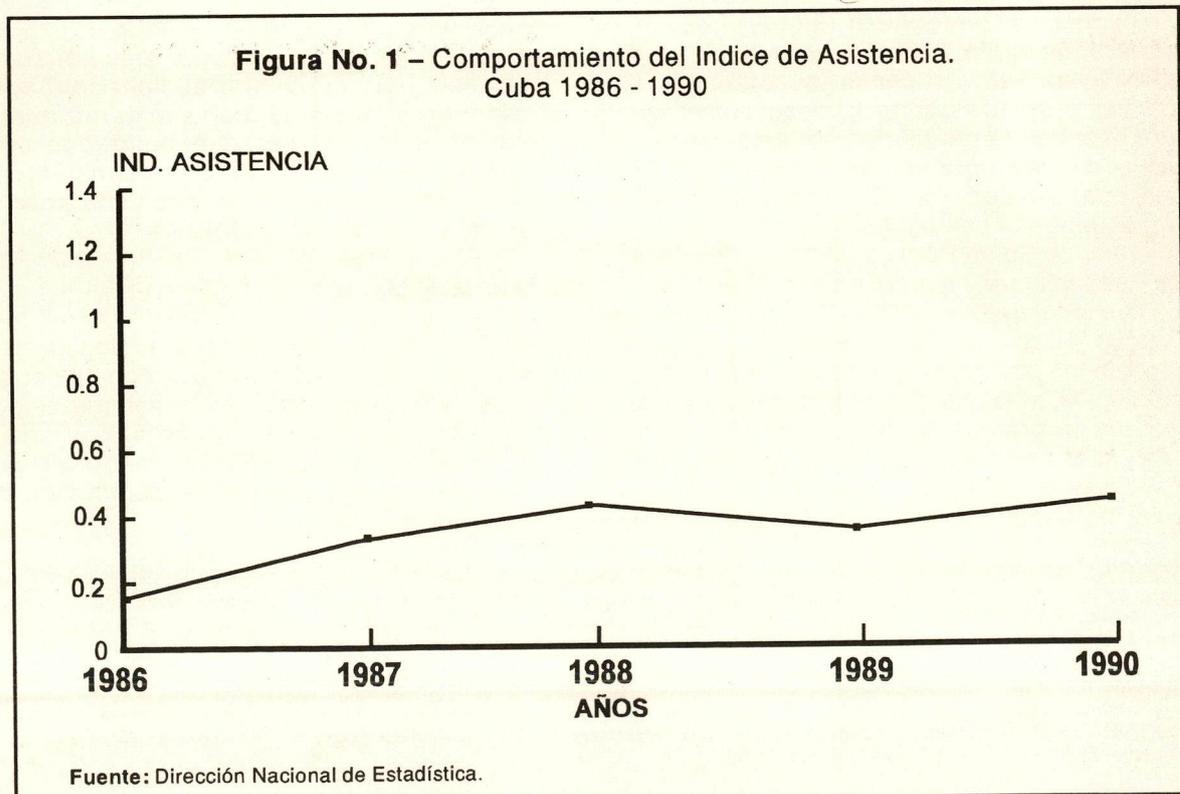
**Tabla No. 1**

Indice de Asistencia de pacientes remitidos a consulta de Cirugía Máxilo Facial según años y provincias - Años 1986 - 1990

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

Fuente: Dirección Nacional de Estadística

**Figura No. 1 - Comportamiento del Indice de Asistencia.**  
Cuba 1986 - 1990



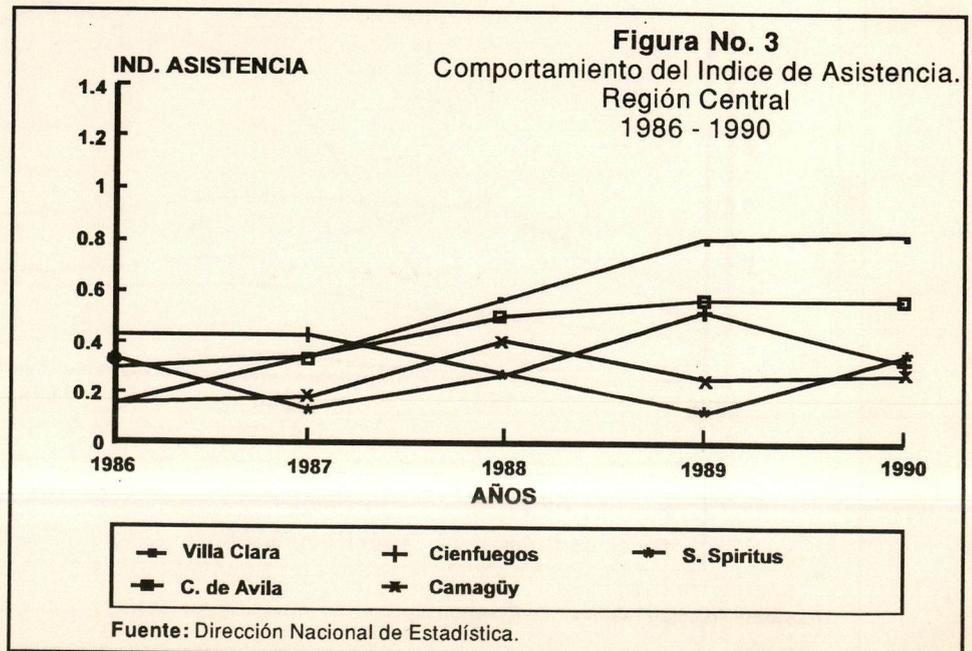
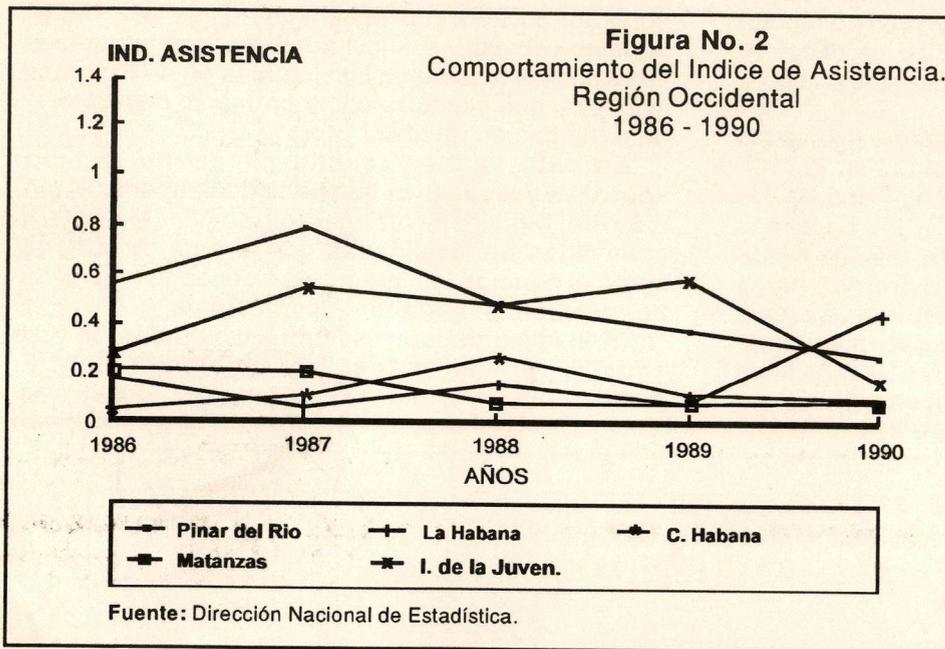
El descenso ocurrido en el año 1989 puede ser debido al aumento en el número de casos remitidos, superior a los 6.000, pues en años anteriores había oscilado entre 3.500 y 4.800. Sin embargo, el trabajo de rescate de los inasistentes no correspondió a los niveles requeridos.

Para analizar el desarrollo del programa por provincias se procedió a agruparla por regiones. En la región occidental (Tabla No. 1 y Figura No. 2), se observan los IA más bajos; Pinar del Río y el municipio Isla de la Juventud presentan resultados inestables, mientras en La Habana, Ciudad Habana y Matanzas el trabajo es deficiente en el período analizado al obtener indicadores bajos y muy bajos.

Si tenemos en cuenta la importancia de Ciudad

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

En la región central (Tabla No. 1 y Figura No. 3) existe una situación algo más favorable, ya que los índices de asistencia además de ser mayores, presentaron tendencia al incremento en Villa Clara y Ciego de Avila, siendo más favorable el trabajo en la primera, al finalizar con índices muy buenos. La provincia de Cienfuegos tuvo un trabajo fluctuante, finalizando 1990 con un índice bajo. Sancti Spiritus y Camagüey también presentaron inestabilidad en su trabajo, predominando los años con indicadores bajo y muy bajos.



En la región oriental (Tabla No. 1 y Figura No. 4), Granma mostró un comportamiento atípico, debido a que presentó índices de asistencia superiores a 1,0 durante dos años, pues en los primeros años no informó los casos examinados a la DNE y en 1988 comenzó a recuperar la información [8]. Por esta razón notificó indicadores muy buenos em 1988, 89 y 90 respectivamente, reportando en el período de los cinco años estudiados, 86% de asistencia. En Holgín, Santiago de Cuba y Guantánamo, aunque tuvieron fluctuaciones en los años analizados, se observó un incremento en el índice de asistencia con relación a 1986, finalizando la primera con un índice aceptable y las otras con índices bajos.

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

Según experiencias similares, nuestros resultados son inferiores a los obtenidos en Sri Lanka [9, 10]. Estos desde el inicio comprobaron que uno de los mayores problemas era peresuadir a los pacientes que se les había detectado alguna lesión, a que acudieran para el re-examen por profesionales especializados, por lo que establecieron un sistema de citaciones a los que no se presentaban espontáneamente para el examen confirmatorio. Se remitieron 1.220 pacientes, de los cuales acudió voluntariamen-

te el 31,4%, el 7,4% asistió después de recibir citaciones y el 11,5% fue re-examinado durante visitas de terreno para el rescate. En total se re-examinó el 50,3% de los pacientes.

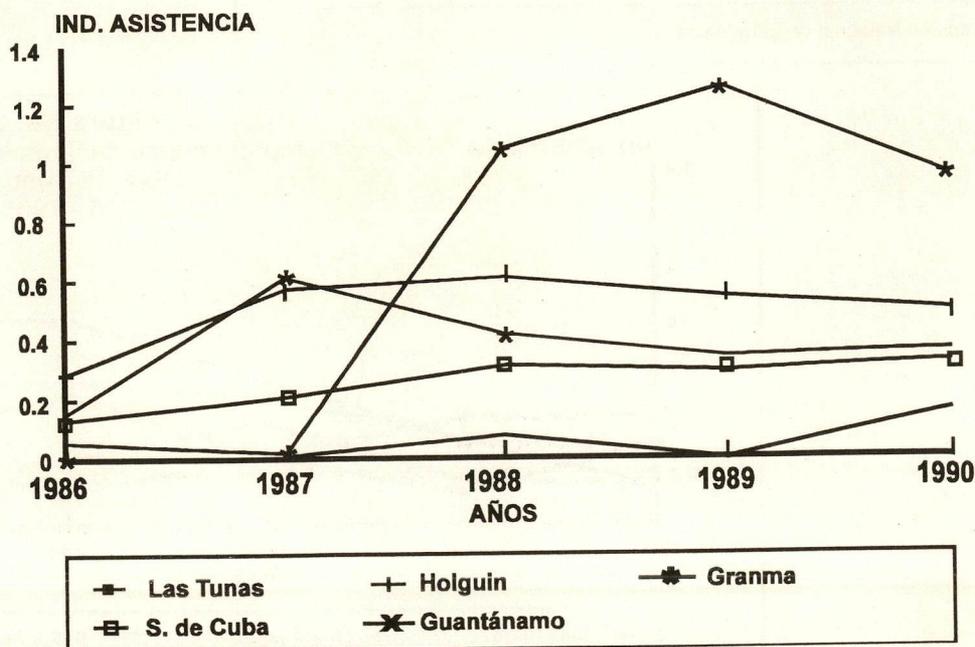
**Discusión**

El índice de asistencia encontrado indica que existen fallas en este aspecto, a pesar de que el PDCB contempla centro de los procedimientos las actividades requeridas para el rescate de los casos, evidentemente éstas no se cumplen. Esto puede estar influyendo por un control no adecuado de los mismos y la no participación del estomatólogo y el médico de familia en la localización y envío para examen de los inasistentes, dejando a la voluntariedad de los pacientes su asistencia a la consulta especializada. No podemos obviar las dificultades que puedan presentarse para el rescate de inasistentes en un Programa Nacional, que pesquiza como promedio dos millones de personas en un año.

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

El análisis de los resultados obtenidos en este estudio permite extraer las siguientes conclusiones:

**Figura No. 4 – Comportamiento del Índice de Asistencia. Región Oriental – 1986 - 1990**



Fuente: Dirección Nacional de Estadística.

– Una proporción considerable de los pacientes remitidos no concurren al especialista de cirugía máxilo facial para su seguimiento y tratamiento. Sólo las provincias de Villa Clara, Granma y Ciego de Avila presentan resultados aceptables o buenos que tienden hacia el incremento. Esto está íntimamente relacionado al no cumplimiento de las actividades de rescate por el estomatólogo y el médico de familia.

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

Según los resultados presentados recomendamos:

– Cumplimentar las actividades de rescate establecidas en el programa, mediante trabajo conjunto entre el estomatólogo, el médico de familia y las organizaciones de masas.

– Enfatizar en el desarrollo y fomento de una educación sanitaria y relación médico paciente adecuada.

– Insistir en el control sistemático y análisis del indicador de asistencia para la evaluación del programa.

#### Abstract

*A descriptive epidemiologic study was performed to measure the ratio of attendance of patients remitted by the dentists to the maxillo surgeons and those who were really seen by the surgeons. Data from the National Program to Early Diagnosis of Oral Cancer were studied by provinces in the time-period from 1986 to 1990. A considerable proportion of the remitted patients (71,6%) did not attend to the specialist to receive treatment and follow-up. Only the provinces Villa Clara, Granma and Ciego de Avila*

*showed increasing trends. These features indicate falls in the rescuing of cases. The complimentation of the established procedures in the Program and additional educative activities, which conjugate the efforts of dentists, family-doctors and social organizations, are suggested.*

**Keyword** - Oral Cancer, Screening, Cancer Program Evaluation, Early diagnosis.

#### Referências Bibliográficas

1. Marinello VZ. Nociones y reflexiones sobre el cáncer. Ciudad del Habana. Editorial Científico-Técnica, 1983.
2. OPS. Cáncer y estilo de vida. Temas de actualidad. Bol of Sanit Panam 1988; 105 (2):201-203.
3. RNC. Registro Computarizado de Defunciones e Incidencia. 1982-1988. INOR
4. MINSAP. Dirección Nacional de Estomatología. Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Bucal. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1986.
5. Organización Mundial de la Salud. Detección Precoz del Cáncer. Serie de Informes Técnicos No. 422. Ginebra, 1969.
6. Speight PM, Zakrezewska J and Downer MC. Screening for oral cancer and precancer.oral Oncol Eur J Cancer 1992; 28B (1):45-48.
7. MINSAP. Balance anual. Años 1986 al 1990.
8. Nieto Lluís M y Santana Garay JC. Algunos aspctos relacionados con la calidad del Sistema Estadístico del Programa de Detección del Cáncer Bucal en 1986. Información Estadística 1987; 4 (Junio). (Folleto).
9. Warnakulasuriya KAAS, Ekanayake ANI, Sivayoham S et al. Puede el agente de atención primaria de salud encargarse del examen colectivo para la detección del cáncer de la boca. Foro Mundial de la Salud. 1983; 4 (3):234-237.
10. Warnakulasuriya KAAS, Ekanayake ANI, Sivayoham S et al. Utilization of primary health care workers for early detection of oral cancer and precancer cases in Sri Lanka. Bull WHO 1984; 62 (2): 243-250.

## Brasileiros largaram o cigarro correndo no Dia Nacional de Combate ao Fumo

O Dia Nacional de Combate ao Fumo, 29 de agosto, única Lei Federal, no Brasil, para o controle do tabagismo, foi lembrado de Norte a Sul do país. Este ano, o evento principal das comemorações, a tradicional corrida rústica **Largue o cigarro correndo**, promovida pelo Instituto Nacional de Câncer com apoio do Banco do Brasil, aconteceu em cerca de 600 municípios brasileiros, incluindo 22 capitais. Embora São Paulo, Goiânia, Macapá e Palmas não tenham realizado a corrida, a passagem do dia do Não ao fumo foi marcada com atividades esportivas e educativas, sugerindo a troca do cigarro por uma melhoria na qualidade de vida.

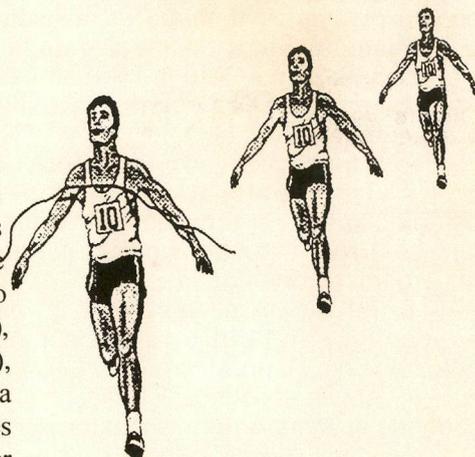
Rio de Janeiro

Na maioria dos municípios, o evento foi realizado na véspera do **Dia Nacional de Combate ao Fumo**, domingo, 28 de agosto. No Rio, a corrida, patrocinada pela Fundação Ary Frauzino, reuniu

cerca de 500 corredores que protestaram contra o fumo, num percurso de cinco quilômetros, no Aterro do Flamengo. Os três primeiros, homens e mulheres, a cruzarem a linha de chegada foram: Elisvaldo R. Carvalho (14'37"), Eder Moreno Fialho (14'56"), Luiz Carlos Nascimento (15'07"), Francisca Freire Ribeiro (17'34"), Rita C. M. Silva (17'56") e Geovana Alves Coiceiro (18'10"). Houve premiação por faixa etária e todos os participantes receberam camisetas, folders e adesivos contra o fumo.

Entre os corredores, o diretor do Instituto Nacional de Câncer, Marcos Moraes, um adepto deste esporte e grande incentivador do Programa de Controle do Tabagismo no País.

Uma atração a parte foi o atleta Domingues Correia dos Santos, 60 anos, que completou o percurso carregando um cigarro de borracha de 1,20



metro que, segundo ele, simbolizava a quantidade de nicotina que um fumante ingere por ano.

## SBOC premia revista científica editada pelo Pro-Onco

A Revista Brasileira de Cancerologia, editada pelo Pro-Onco, foi homenageada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) com uma placa comemorativa pela dedicação e empenho na divulgação da oncologia nacional. O diretor do Instituto Nacional de Câncer, Marcos Moraes, recebeu o prêmio do presidente da SBOC, Sebastião Cabral Filho, em cerimônia realizada no dia 29 de julho, na sede da Sociedade, em Belo Horizonte (MG).

A Revista Brasileira de Cancerologia, criada em 1950, é uma publicação trimestral, dirigida a todos os profissionais da área de câncer, que tem por objetivo divulgar trabalhos científicos relacionados ao câncer para informar e atualizar seus leitores. Todos os artigos publicados são selecionados pelos editores responsáveis Luiz Eduardo Atalécio e Pedro Luiz Fernandes e aprovados por um conselho editorial composto por profissionais da área da oncologia. A Revista é distribuída, nacional e internacionalmente, com uma tiragem de 5 mil exemplares.

## Pro-Onco forma nova turma de registradores

Pela primeira vez, o Pro-Onco realizou o Curso para Registrador de Câncer na própria Coordenação. O curso, que aconteceu de 8 a 19 de agosto, com carga horária de 80 horas, foi um sucesso e formou 30 profissionais na área de registro de câncer. Os participantes, além de todo material didático (coleção de livros do SEER, CID-O e TNM), receberam certificado, após uma avaliação.

Esta nova turma de registradores significa mais um passo para o controle do câncer no Brasil, uma área ainda carente de informações e dados estatísticos, sendo que um dos motivos é a falta de profissionais de registro.

Estiveram representados no curso os seguintes estados: Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo.

27 de novembro

## Dia Nacional de Combate ao Câncer

Câncer cérvico-uterino será o tema este ano. Segundo estimativa do Instituto Nacional de Câncer, no ano de 1995, mais de 5 mil mulheres brasileiras morrerão por câncer do colo do útero. Um câncer curável, se diagnosticado a tempo.

**A prevenção é a solução.**

É importante sua participação nas atividades no 27 de novembro



Tratamento paliativo  
do câncer de mama



# Tamoxifeno

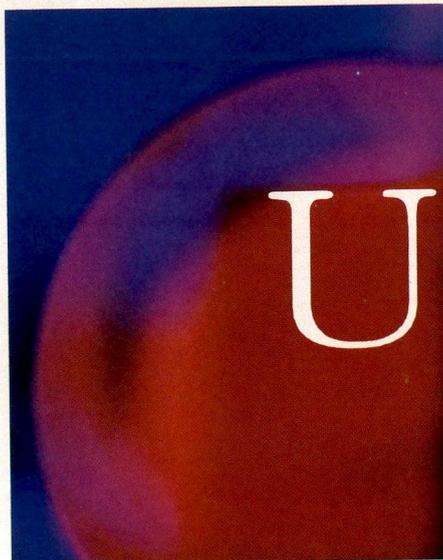
- *Qualidade de quem é líder em oncologia*
- *Flexibilidade posológica*

## **Apresentações**

Tamoxifeno 10mg

Tamoxifeno 20mg

  
Pharmacia



## Uma nova antraciclina no tratamento das leucemias agudas

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

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

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

  
Pharmacia

# ZAVEDOS<sup>®</sup>

CLORIDRATO DE IDARUBICINA

## O antileucêmico dos anos 90

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

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

# Manipulação do pedículo arterial hepático: novas opções no tratamento dos tumores do fígado

MARCO PIRES E ALBUQUERQUE\*

## Resumo

*O autor faz revisão das atuais condutas no tratamento dos tumores hepáticos, primitivos e metastáticos, onde as ressecções cirúrgicas não podem ser realizadas de imediato. As alternativas que têm sido descritas referem-se à manipulação do sistema arterial, que tem como finalidade aumentar o poder tumoricida da quimioterapia controlando o aporte sanguíneo nessas lesões, como terapia isquêmica.*

*As condutas, abordadas didaticamente, mostram os meios para sua execução, as indicações, os fatores de prognóstico, o estadiamento cirúrgico e seu acompanhamento clínico. Exemplificamos uma conduta multidisciplinar num tumor primariamente irresssecável e analisamos alguns protocolos usados. As condutas visam uma proposta para melhorar a qualidade e o tempo de sobrevivência desses pacientes, cujas lesões hepáticas são atualmente, refratárias às terapias convencionais.*

**Unitermos** - Quimioterapia Hepática Intra Arterial, Tumores do Fígado.

## Introdução

Cerca de 25% dos óbitos por câncer nos E.U.A. são ocasionados por tumores hepáticos primitivos ou metastáticos [14] que geralmente representam disseminação e fase terminal da doença. Portanto, qualquer forma de tratamento da doença hepática, pode ou não ser racional e útil para a palição dependendo dos sintomas e do comprometimento de outros órgãos. Assim, as tentativas de tratamento nesse sentido devem ser consideradas de exceção, devendo-se inicialmente realizar avaliação minuciosa do estadiamento da doença. Naqueles casos onde ela demonstra apenas comprometimento locorregional do fígado e o tumor foi considerado irresssecável, tem sido possível utilizar outras opções efetivas de tratamento que não apenas a quimioterapia sistêmica.

A partir de 1950 vários autores iniciaram estudos sobre o comportamento dos tumores hepáticos no que se refere ao seu padrão vascular de disseminação e nutrição. Os primeiros conceitos surgiram com os trabalhos de Breedis e Young em 1954 [9] quando demonstraram em estudos experimentais que os tumores malignos do fígado, sejam primitivos ou metastáticos, tem seu suprimento sanguíneo quase que exclusivamente através da artéria hepática [42]. Isto foi confirmado com técnicas de injeção-corrosão [17, 18, 19]. Em 1966, Nilsson [36] em estudos clínicos e experimentais mostrou os efeitos da interrupção do fluxo arterial hepático em fígados metastáticos, verificando que o parênquima normal sobrevive desde que o fluxo porta esteja íntegro.

Estes estudos propiciaram o desenvolvimento de terapias alternativas voltadas para a manipulação do pedículo arterial hepático. Interrupções abruptas ou intermitentes do seu fluxo, cateterismos arteriais com infusão de drogas e em combinação com ressecções cirúrgicas passaram a ser realizadas por vários autores [10, 2, 47, 33, 20], dando atualmente uma conotação multidisciplinar ao tratamento dos tumores hepáticos.

A finalidade desse trabalho mostra as indicações e os meios necessários para realização destas condutas.

## Vantagens e indicações da quimioterapia locorregional

A quimioterapia hepática intra-arterial (QT i.a) tem sua base nos seguintes aspectos: 1) o aumento da concentração regional da droga; 2) diminuição da toxicidade sistêmica e 3) aumento da atividade tumoricida de algumas drogas quando administradas pela via arterial.

Estes argumentos reforçam a hipótese de que uma alta concentração medicamentosa atravessando a membrana celular tumoral é mais efetiva do que o tempo de exposição sistêmica, cujos efeitos colaterais impedem às vezes sua continuidade [24]. A ação da droga depende do tempo e concentração intra-hepática com a vantagem de maior extração, menor escape sistêmico e rápida eliminação renal. Podemos infundir altas doses com maior efeito tumoricida e menor toxicidade sistêmica, com total aproveitamento da droga [11].

\* Cirurgião Chefe do Departamento de Cirurgia Oncológica do Hospital de Oncologia / Instituto Nacional de Câncer / MS  
CORRESPONDÊNCIA: Rua Prof. Saldanha, 142 - Jardim Botânico - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - Tel.: (021) 286-8126 - Fax.: (021) 286-1680

Estudos realizados com alguns citostáticos demonstram graus variados de extração hepática, específicas a cada uma. O fluoroxidine (5FUdr), por exemplo, com 95% de extração e o fluorouracil (5FU) e a doxorrubicina (ADM) com 60%, têm possibilitado menor toxicidade com dosagem alta por via arterial [15, 41, 43]. Tem sido possível também, combiná-las com maior ou menor tempo de exposição visando melhor efeito tumoricida (capítulo adiante). Nesses casos, a concentração medicamentosa é mais limítrofe por sua ação nociva ao tecido hepático normal, cuja função deve ser preservada.

Assim, a QT i.a tem sido uma alternativa válida para os tumores primitivos irressecáveis e metastáticos do aparelho digestivo, dos carcinomas mamários e carcinóides [41, 31], podendo ser indicada sempre que houver a pretensão de realizá-la por via sistêmica, cujos resultados têm sido pouco satisfatórios.

### Fatores de prognóstico

Podemos classificar os seguintes aspectos determinantes do prognóstico e que podem influenciar significativamente na sobrevida: 1) tumor primitivo extra-hepático intratável. 2) anaplasia. 3) a localização anatômica e/ou grau de comprometimento das lesões no fígado.

A impossibilidade do tratamento efetivo para o tumor primitivo, invalida qualquer terapêutica paliativa para as metástases hepáticas e não traz benefício para o paciente. A lesão primitiva dá o grau da agressividade do tumor. O carcinoma pancreático, por exemplo, é mais agressivo do que o do cólon agravando o prognóstico.

O tipo histológico e o grau de diferenciação celular têm mostrado influência na sobrevida. Os indiferenciados são mais agressivos e os adenocarcinomas, apesar de resistentes, tem evolução mais lenta do que os epidermóides e indiferenciados. Quanto maior o comprometimento hepático pior o prognóstico mas não devemos considerá-lo apenas de uma forma quantitativa pois, pequenas lesões na dependência de suas localizações podem encurtar a sobrevida. Os tumores de bifurcação dos hepáticos e aqueles que invadem o tronco das supra-hepáticas ou cava

por exemplo, precipitam a morte.

É controverso o efeito sobre a sobrevida quando existe comprometimento para outros órgãos como o peritônio, linfonodo e pulmão. Os resultados têm demonstrado que esses fatores não influenciam com significância, pois os pacientes vêm o falecer principalmente em decorrência da falência hepática.

A concomitância de ascite é mais grave quando não é de origem neoplásica, sendo considerada sinal de agravamento da função hepática. Laboratorialmente apenas a fosfatase alcalina e a bromosufaleína demonstram certa significância no prognóstico [21].

### Estadiamento

Ao procurarmos avaliar os graus de resposta clínica, temos no estadiamento uma questão complexa. Até o momento as tentativas têm sido apenas no aspecto quantitativo. Autores como Almerjo [1], definem como estadio 1 comprometimento menor do que 20%, estadio 2 com 20 a 70% e estadio 3 com mais de 70%. Nielsen [35] classifica em "poucas", "várias" ou "numerosas" e Wool [48] usou os termos "solitárias", "múltiplas" ou "disseminadas", demonstrando entre essas avaliações, variações significativas na sobrevida. Nos parece, entretanto, que esse tipo de classificação carece de padronização pois depende de avaliação visual de consenso, o que não é possível a cirurgias de equipes diferentes em várias partes do mundo.

Para nós, uma classificação padrão, simplificada, que pudesse ser utilizada tanto para os tumores primitivos, como para metastáticos, deveria assemelhar-se à relatada por Primack [40] durante o Simpósio Internacional de Tumores do Fígado em Kampala, Uganda 1971. Desde então nos parece ainda hoje a melhor visão e, apesar de ter sido criada apenas para os tumores primitivos, podemos considerá-la também para as metastáticos, acrescentando para isso o "fator metástase" (Tabela 1). Ahamos que essa classificação insere aspectos anatômicos e funcionais levando em consideração a presença de cirrose para definir as condições do tecido funcionante, que é um significativo fator na sobrevida.

**Tabela 1** - Classificação modificada do estadiamento clínico dos tumores hepáticos (Primack e col.) [40]

FUNCIONAL	ANATÔMICO	TUMOR PRIMITIVO/METASTÁSES	CIRROSE
I - BOM (ausência clínica e laboratorial de disfunção hepática e sinais constitucionais de doença hepática)	A - UM LOBO	1) PRIMITIVO	(+) PRESENTE
II - MODERADO (moderada disfunção hepática + caquexia grave)			(-) AUSENTE
III - RUIM (hipertensão portal + sinais falência hepática + caquexia grave)	B - DOIS LOBOS	2) METASTÁTICO	(x) QUESTIONÁVEL
IV - Metástase em outros órgãos			

### Crítérios de Avaliação de Resposta

Os parâmetros objetivos de mensuração, empregados para monitorização no tratamento das neoplasias hepáticas são representados por: 1) bordos anatômicos, 2) atividade tumoral e 3) função hepática. Desta forma, teremos um indicador global efetivo para acompanhar esses pacientes.

A determinação dos bordos anatômicos pode ser feita através do exame físico quando existe uma hepatomegalia mensurável, seguindo a proposição de Lokich [27]. Com o paciente em decúbito dorsal e respiração superficial, delimitamos o bordo hepático a partir do rebordo costal (RC) na linha hemiclavicular (LHC) direita, chamada de A. Na LHC esquerda, chamada de B e apêndice xifóide, chamada de C. A soma dos valores A+B+C, expressa em centímetros, será estabelecida como base pré-tratamento. Uma redução de 30% desse valor será considerada resposta clínica efetiva.

Sob o ponto de vista laboratorial temos: 1) cintilografia hepática venosa, considerando-se terapêutica responsiva quando observamos redução de cerca de 50% no diâmetro perpendicular das "lacunas" tumorais. É de grande valia principalmente quando não existe hepatomegalia. 2) tomografia computadorizada (CT), permite mensuração precisa do número e localização das lesões e 3) ultra-sonografia, tem a vantagem do baixo custo operacional e facilidade de execução, podendo ser utilizada em lesões com densidade semelhante ao parênquima normal.

A avaliação das atividades metabólicas das células tumorais é feita pela determinação de marcadores especiais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e alfa-fetoproteína (AFP). A CEA como marcador inespecífico, secretado por vários tipos de tumores do aparelho digestivo, principalmente do intestino grosso, tem valor apenas quando elevado no período pré-tratamento, podendo ser sensível se houver regressão acompanhando a melhora clínica. A AFP é um marcador específico apenas para dois ti-

pos de câncer presente no fígado. O hepatoma, com elevação em cerca de 50 a 75% dos pacientes e os tumores de células germinativas, sendo portanto um excelente marcador quantitativo da relação tumor-hospedeiro. Lembramos que a meia-vida da AFP é aproximadamente de 5 a 7 dias, necessitando deste período para sua avaliação de resposta [32].

Em conjunto com as alterações determinadas pelo tumor, a avaliação da função hepática dá uma noção da resposta do hospedeiro ao tratamento, atuando também como fator prognóstico da sobrevida. Esses marcadores da função hepática não representam quantidade de tumor mas, a elevação, reflete o grau de necrose hepática, expressando até que ponto o fígado tem condições de suportar a terapêutica. As enzimas mais sensíveis são: a 5-Nucleotidase, a gama-glutamil-Transpeptidase (GGT) e desidrogenase láctica (LDH). A transaminase glutamyl-oxalacética (TGO) e a fosfatase alcalina (não específica) refletem indiretamente o grau de invasão tumoral do fígado. A síntese hepática expressa pelo tempo de protombina, nível de albumina, bilirrubinas e ácido úrico, reflete o processo de degradação e disfunção hepática.

É necessário ter em mente, entretanto, que as modificações nesses testes durante o curso do tratamento não necessariamente refletem um efeito antitumoral, podendo significar variações ocasionadas pela agressividade do tratamento. Por exemplo, as enzimas que sofrem elevação imediata após a quimioterapia ou ligadura da artéria hepática tendem a se normalizar após uma semana se a terapêutica estiver sendo eficaz. Quando a concentração do colesterol, albumina, cálcio e ácido úrico, diminui pode significar uma aguda interrupção de síntese. Portanto, o aumento do distúrbio bioquímico significa efeito tumoricida somente quando tendem à normalidade, associado com a melhora do "performance status". De outro modo significam crescimento tumoral associado a agressão do hepatócito pelo tratamento.

Todos estes parâmetros avaliados definem a resposta terapêutica (Tabela 2).

**Tabela 2** - Definição de resposta dos tumores hepáticos (Lokich) [27]

RC (Resposta Completa)	–	Regressão completa do tumor clinicamente detectado por, no mínimo 30 dias.
RP (Resposta Parcial)	–	50% de redução, mensurável por seu diâmetro perpendicular, sem evidência de aparecimento de outras lesões e mantidas por, no mínimo 30 dias.
RM (Resposta Mínima)	–	25% a 50% de redução de lesões mensuráveis por 30 dias.
DE (Doença Estável)	–	25% de redução mensurável por no mínimo 3 meses.
PD (Progressão Doença)	–	Aumento de diâmetro tumoral e/ou aparecimento de novas lesões em vigência do tratamento.

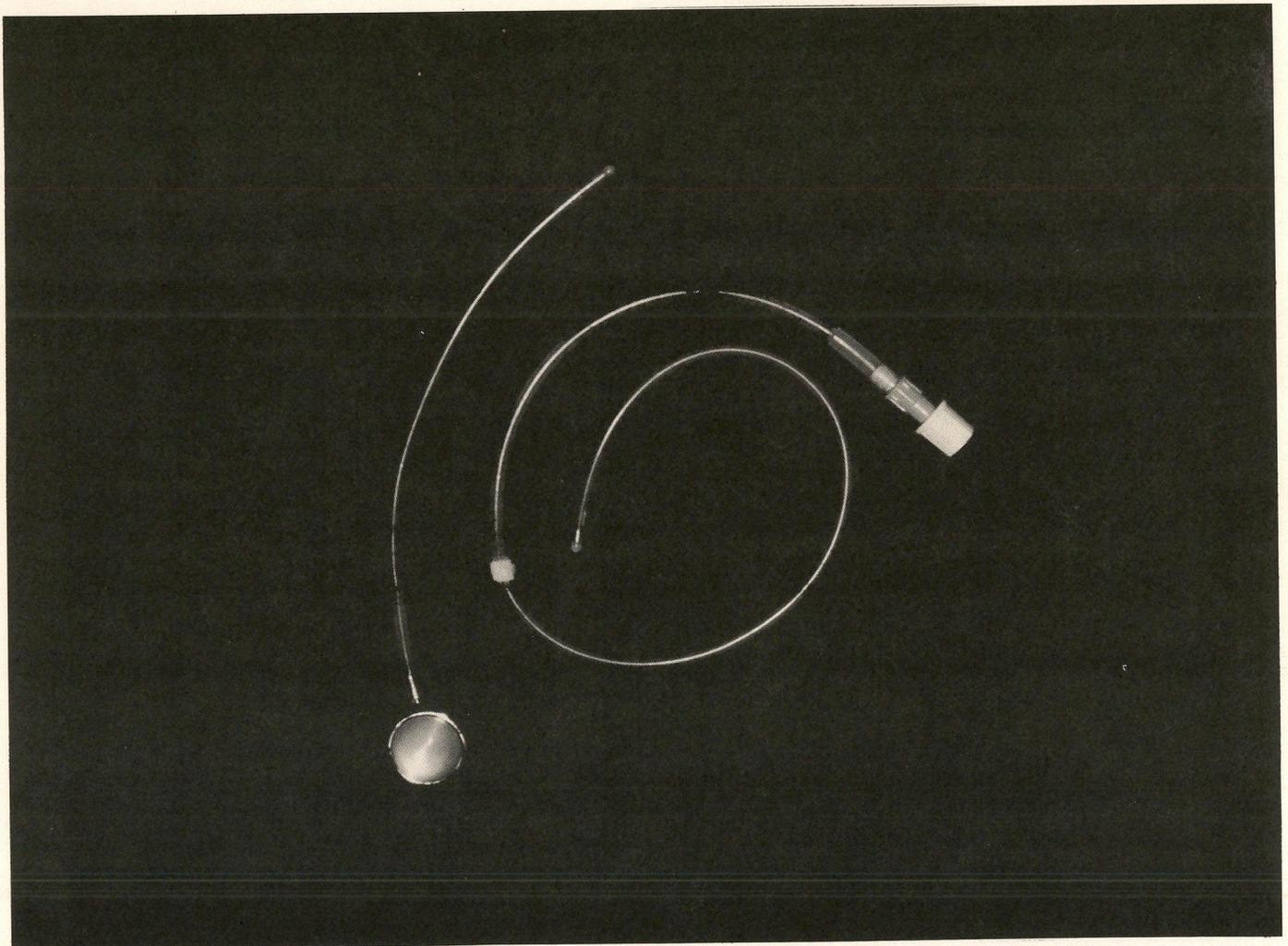
### Técnicas de Cateterização da Artéria Hepática

Os cateterismos hepáticos intra-arteriais podem ser realizados basicamente por duas técnicas: por via periférica, utilizados em centros de radiologia intervencionista, ou via laparotomia com cateterismo profundo, diretamente na artéria hepática.

Os cateterismos pelo "sistema Selding", são de menor morbidade mas de curta permanência, devendo ser realizado a cada ciclo quimioterápico. É necessário a imobilização do paciente ao leito para evitar deslocamentos de cateter bem como significativa dose de raios-X a cada procedimento [12]. Por laparotomia utilizamos os cateteres de longa duração, que classificamos em dois tipos: os sistemas fechados (cateteres valvulados, anti-refluxo - Macchi Engenharia Biomédica, SP) (Fig.1) ou os dinâmicos (bombas infusoras implantáveis) [5, 6]. Em ambos os sistemas existe a preocupação em se manter o cateter exsanguine a fim de evitar obstrução por re-

fluxo. Nossa experiência tem sido com o tipo valvulado [39]. Trata-se de um "sistema fechado", onde sua extremidade endo-vascular apresenta uma fenda lateral (válvula) que se abre sob baixa pressão de infusão, impedindo o refluxo sanguíneo quando em estado de repouso. O reservatório, do tipo totalmente implantável, apresenta uma área de punção 5 vezes maior do que as bombas infusoras, facilitando sua manipulação pelo operador. Seu peso e tamanho são bem menores e não existe necessidade de manipulação entre os ciclos, o que diminui consideravelmente o índice de contaminação.

A técnica de implantação por nós utilizada assemelha-se àquela preconizada por Francis Au [4]. Inicia-se mediante uma incisão longitudinal no andar superior do abdome e, aberta a cavidade, realizamos sua exploração minuciosa no sentido de avaliar a extensão da doença. Procedemos a secção do epiplon gastro-hepático ao nível de pedículo hepático até a trifurcação do nervo de Latarjet, expondo a porção terminal da artéria hepática primitiva (AHP). Durante



**Fig. 1** - Cateteres valvulados de longa permanência. Tipo totalmente implantável e semi-implantável. O sistema valvular está na extremidade endo-venosa.

esta manobra devemos ligar a artéria pilórica e demais pequenos ramos que possam aí existir afim de evitar escape quimioterápico para a área gastro-duodenal, motivo de complicação hemorrágica por ulceração da mucosa duodenal [34]. Frequentemente, a presença de metástases ou tumores primitivos no fígado determinam linfadenomegalias na cadeia hepática que devem ser ressecados para melhor visualização da anatomia local e conseqüente exame anátomo-patológico. Rebatendo a 1ª porção duodenal para baixo, dissecamos a artéria gastro-duodenal (AGD) em quase toda sua extensão sobre a cabeça do pâncreas, liberando-a completamente com secção e ligadura de seus pequenos ramos pancreáticos até a emergência da A.H. Na porção medial, a cerca de 2cm de sua origem, procedemos sua ligadura distal e arteriotomia anterior entre reparos. Introduzimos o cateter até que o mesmo penetre na A.H. no sentido do tronco celíaco, portanto um trajeto contra-corrente sanguínea (Fig. 2). Este posicionamento tem dois aspectos importantes. Primeiro o fato de ser a ten-

dência natural devido ao ângulo de inserção aberto da AGD com a AH. Segundo porque aumentamos a distância entre sua extremidade e a bifurcação da AHP, proporcionando a difusão do quimioterápico em ambos os lobos evitando o chamado "fluxo laminar" que levaria o medicamento apenas para um dos lobos.

O posicionamento correto do cateter deve sempre ser conferido neste momento. Podemos proceder ao exame radiológico contrastado pré-operatório, infundir cerca de 2ml de fluorosceína 2% diluída em 10ml de sol. fisiológica [11] incidindo a seguir um foco de ultra-violeta sobre o fígado ou simplesmente infundir 2ml de azul de metileno, suficiente para corar o tecido hepático, simulando a difusão quimioterápica.

A fixação do cateter à AGD é feita classicamente mediante ligadura dupla com fio de algodão 2.0 sem pressão excessiva que possa determinar estrangulamento do mesmo. Um pequeno ressalto próximo à extremidade do cateter impede sua eliminação pela pressão arterial. A porção distal é transpassada por

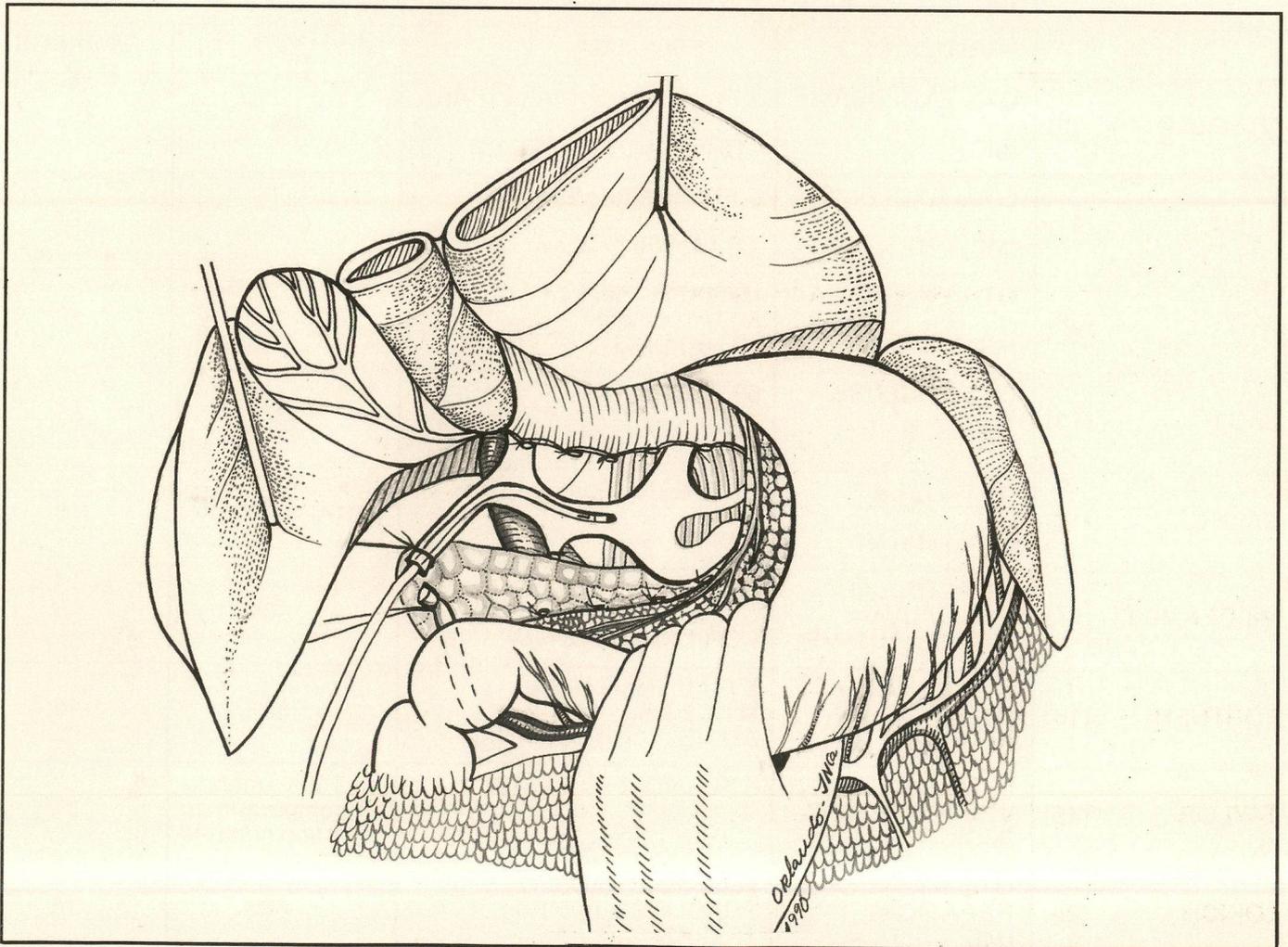


Fig. 2 - Técnica de implantação cirúrgica dos cateteres valvulados de longa permanência na artéria hepática.

contra-abertura na parede abdominal, conectada e fixada ao reservatório que se posiciona no sub-cutâneo.

A colecistectomia é aconselhável em todos os casos afim de prevenir colecistite isquêmica, química, apesar de em nossa experiência e na de Fortner [16], não observarmos tal complicação ao não realizá-la em alguns casos.

### Esquemas de Tratamento Utilizados

As terapias não resseccionistas, fundamentadas na manipulação do pedículo hepático estão ainda em fase experimental mas refletem desde já uma filosofia opcional de abordagem. Para os cirurgiões o cateterismo prolongado tem se mostrado seguro e eficaz permanecendo em uso por mais de 1 ano. A questão tem sido a efetividade das drogas utilizadas sobre lesões que são ainda, resistentes a elas.

São considerados responsivos quando ocorrem

melhora da "performance status" acompanhado da redução ou estabilização dos tumores. Na Tabela 3, mostramos a experiência de alguns autores aqui citados. As metástases coloretais são avaliadas em maior número mas, recentemente, outras origens e mesmo os tumores primitivos irresseccáveis têm sido objeto de estudos apesar de ainda em pequenas séries. A seguir os tipos de protocolos que estão sendo avaliados:

### Cateterismo Arterial + QT i.a

Fundamentada na intenção de manter o fluxo arterial carreando o quimioterápico diretamente para o tumor, tem ação exclusivamente medicamentosa. Utilizado por vários autores [11, 13, 3, 5, 38, 41] vem demonstrando respostas acima de 50%, inclusive naqueles pacientes onde a quimioterapia sistêmica prévia não apresentou resultados satisfatórios. Várias drogas com esquemas de infusão variáveis têm sido utilizadas, inclusive bacilos imunoestimulantes como proposto por

**Tabela 3** - Protocolos e respostas de alguns dos autores citados.

	PROTOCOLO	ESQUEMA	RESPOSTA (%)	Nº CASOS
ANSFIELD (3)	QTia EXCLUSIVA (MC)	5 FU=30mg/Kg/DIA (4 DIAS) +15mg/Kg/DIA (17 DIAS)	55%	419
REED (41)	QTi a EXCLUSIVA (MC + HP + BX)	5 FU 0,3mg/Kg/DIA ATÉ TOXIDADE (TGO ≤ 50%)	73%	124
PATT (38)	QTia EXCLUSIVA (MC)	MITOC C.15mg/m <sup>2</sup> - D <sub>1</sub> 5 FU 100mg/m <sup>2</sup> - D <sub>2-6</sub> 30 / 30 DIAS	50%	12
CADY (13)	QTia EXCLUSIVA (MC)	5 FU 20mg/DIA ATÉ TOXIDADE	71%	55
DAKHIL (14)	DHT + QTia (CCa+Ma+MC)	DHT+BCNU 50mg/m <sup>2</sup> 6 CICLOS	ESTABILIZAÇÃO	5
Mc DERMOTT (31)	LIGADURA AH EXCLUSIVA (MC+Cd+MM+MP)	LIGADURA EXCLUSIVA POR LAPAROTOMIA	60%	5
FORTNER (16)	LIGADURA AH + QTia (VÁRIOS)	5 FU 0,3mg/Kg/DIA MTX 2.5mg / DIA Act - D 1:0mg/SEMANAL	50%	13
TAYLOR (45)	LIGADURA AH+QT VEIA UMBELICAL (MC)	5 FU 1g/DIA x 10 DIAS	100% quando comparado ao grupo controle	07
LOKICH (26)	QTia RT HEPÁTICA (MC +	2500-3000 RADS/IO FRAÇÕES + 1g 5 FU / 10 DIAS	62%	16

MC - Metástases Coloretais; HP - Hepatoma; BX - Bexiga; CCa - Colangiocarcinoma; Ma - Carcinoma de Mama; Cd - Carcinóide; MM - Metástases de Melanoma; MP - Matástases de Pâncreas

Patt e col. [37] num protocolo do M.D. Anderson, Houston, onde a administração do *Corynebacterium parvum* por via intra-arterial teria a finalidade de concentrar anti-corpos nas células tumorais.

Atualmente as drogas que têm tido maior efetividade por via intra-arterial são a doxorubicina (ADM) e o cisplatino (CDDP). A primeira em infusão contínua de 72 horas num total de 60mg/m<sup>2</sup>/ciclo e a segunda com dose de até 120mg/m<sup>2</sup>/ciclo em infusão de 30 minutos acompanhada dos cuidados necessários para evitar a nefrotoxicidade.

*Dearterilização Hepática Transitória com Albumina Macroagregada (MAA) + Qtiá (DHT + QTí.a.)*

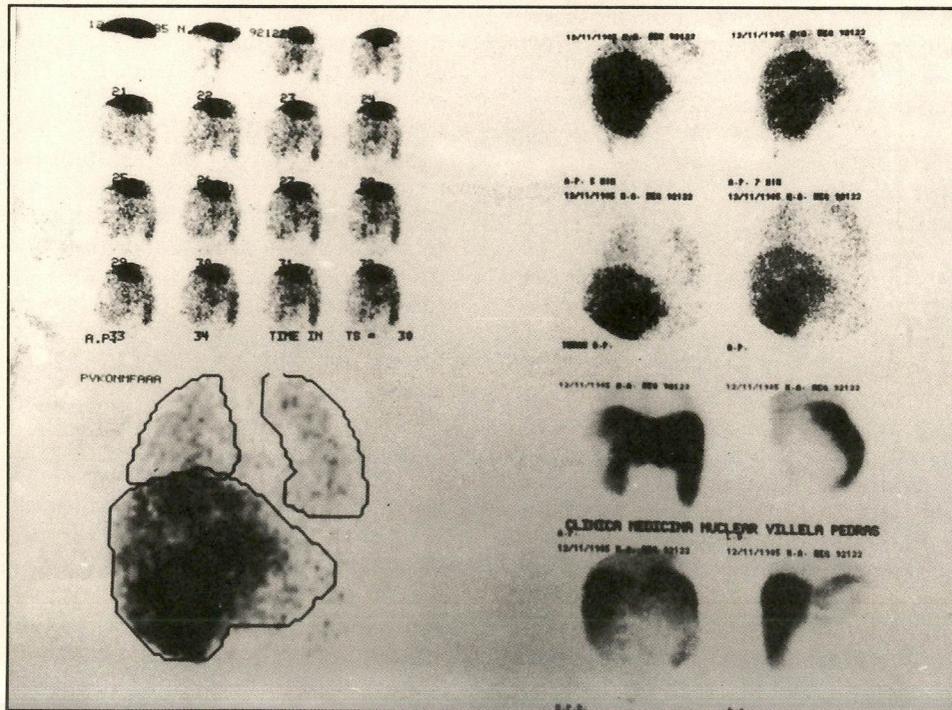
Terapia mais recente, ainda em fase de avaliação clínica, tem sua base fundamentada no bloqueio temporário da microcirculação hepática mediante administração da solução macroagregada de albumina ou amido (biodegradáveis) através da artéria hepática. Soluções com peso molecular médio de 27 micras (Sydma Equipamentos e Reagentes Médicos Ltda., Ribeirão Preto, SP) em frascos de 9x10(5) / partícula provocam redução significativa do fluxo arterial hepático. Outros autores têm usado até 9x10(5) microesferas/ml de amido em soluções de 10ml, bloqueando 80 a 100% do fluxo, o que provoca uma redução de até 90% da droga na circulação sistêmica. O bloqueio age por cerca de 30 minutos, sendo gradativamente degradada pelas amilase sérica [14].

A infusão das drogas é feita imediatamente após

o bloqueio tendo por objetivo reforçar sua ação tumoricida numa equação tempo X concentração [25]. A estagnação arterial também provoca um aumento na extração hepática da droga reduzindo seu pico inicial na circulação sistêmica, permitindo uma maior concentração com menor efeito colateral.

Previamente a cada ciclo infundimos pelo cateter 1ml de MAA com Tc 99m afim de verificar por cintilografia (gama câmara) o correto posicionamento do cateter e sua distribuição no tecido hepático, simulando a infusão do quimioterápico [22, 23]. A combinação deste procedimento com cintilografia venosa, mostrada na Fig. 3 num caso de tumor do lobo direito, se superpostas, mostram-se uma a imagem negativa da outra, comprovando que a infusão arterial atingiu diretamente a lesão e, a venosa, apenas o tecido normal. O fenômeno do shunt A-V hepato-pulmonar, também visualizado na Fig. 3 (abaixo à esquerda), significa presença de grandes lagos capilares intra-tumorais, com diâmetro superior às moléculas de MAA injetadas, demonstrando, neste caso, atividade neoplásica intensa. Esse shunt, variável a cada caso, é calculado em porcentagem pela gama-câmara e tende à redução se houver melhora clínica, podendo assim ser também um parâmetro de resposta terapêutica [8]. A literatura ainda é pobre em resultados com este protocolo mas tem sido referido com muito entusiasmo principalmente pela facilidade técnica de sua execução.

Em nossa experiência temos dado preferência a este esquema. Outras associações relacionadas na tabela 3 [14].



**Fig. 3** - Estudo cintilográfico de um tumor do fígado. À direita por via venosa vemos a lacuna tumoral no lobo direito e, embaixo à esquerda, por via arterial (MAA + Tc 99m) vemos hiper-captação pelo tumor e o shunt hepato-pulmonar provocado pela lesão.

## Ligadura Exclusiva da A.H.

Baseada na ação tumoricida por isquemia, esta modalidade em sido utilizada por alguns autores [28, 30, 31, 33, 46] naquelas lesões hepáticas extensas, podendo ser realizada tanto por ligadura cirúrgica como por embolismo radiológico. Segundo estudos de Mays [2] entretanto, a efetividade dessa técnica é temporária pois tem sido demonstrado que cerca de 10 horas após já há circulação colateral, principalmente através das artérias sub-frênica, pancreática-duodenal ou retro hepática.

Devemos considerar um período transitório de falência hepática, onde a mortalidade pode chegar a 40%, descritos principalmente pelas más condições clínicas dos pacientes. O principal fator determinante deste fato refere-se às condições viáveis do tecido hepático normal, não comprometido pelo tumor. Quando existe cirrose ou hipertensão portal o procedimento está contra-indicado.

A ligadura cirúrgica deve ser feita junto à placa hilar, em cada artéria hepática, direita e esquerda, evitando a inversão do fluxo pancreático-duodenal e poupando a vesícula biliar. Os ligamentos falciforme e coronário devem ser seccionados para dificultar a formação da circulação colateral. Para prevenção da oligúria pós-operatória é administrado manitol nos primeiros dias. A manutenção do pO<sub>2</sub> elevado, mesmo que por ventilação mecânica nas primeiras 24 horas, tem sido preconizada com intuito de manter a oxigenação porta [1].

Os melhores resultados são descritos para os hepatoblastomas e tumor carcinóide. Por si só, entretanto, o efeito citorredutor é temporário sendo necessário a ressecção do tumor residual ou quimioterapia adjuvante afim de se obter o aumento da sobrevida.

## Associação de Outras Condutas Não Resseccionistas

Foram descritas outras técnicas como alternativas para manuseio do pedículo hepático. Fortner [16] por exemplo, realizou em 23 pacientes portadores de tumores hepáticos, a ligadura da AH associado à implantação do cateter para posterior seguimento com tratamento quimioterápico. Todos apresentavam lesões avançadas onde a possibilidade de resposta a tratamento convencional era nula. O pequeno número de casos e a variedade anatômico patológica das lesões obviamente não permitem uma conclusão adequada dos índices de resposta mas, como terapia de exceção, foi útil na qualidade de sobrevida em 50% dos casos selecionados (Tabela 3).

Taylor [45] descreve a ligadura da artéria hepática como cateterismo da veia umbelical para posterior quimioterapia. Foram selecionados apenas 7 pacientes com metástases coloretais que, comparados a outros não tratados no mesmo período, obtiveram o dobro de sobrevida e uma qualidade de vida clinicamente satisfatória.

Lokich [26] relata estudo piloto em 16 pacientes com metástases hepáticas (12 coloretais e 4 de origem desconhecida) associando quimioterapia intra-arterial e radioterapia difusa do fígado. A droga utilizada foi o 5FU em infusão contínua na dose de 1g/dia concomitante à irradiação por cerca de 10 dias num total de 2.500 a 3.000 cGy. Nenhum paciente apresentou toxicidade a ponto de ser necessário a suspensão do tratamento. Relata a ocorrência de resposta objetiva em 65% dos casos (Tabela 3).

## Relato de Caso

M.G.P.A, 43 anos, feminina, branca, internou-se no Instituto Nacional de Câncer (INCa) com queixas de dor no hipocôndrio direito e emagrecimento. Na história pregressa havia relato de gastrectomia há dois anos por leiomiossarcoma gástrico. Os exames bioquímicos mostravam-se normais com exceção da fosfatase alcalina elevada. Tomografia computadorizada do abdome evidenciou múltiplas lesões metastáticas no fígado (Fig. 4). Nestas condições foi submetida a laparotomia de estadiamento com vistas à implantação de cateter valvulado de longa permanência para tratamento locorregional. Na cirurgia não foi evidenciado doença extra-hepática, optando-se pelo cateterismo exclusivo. A arteriografia pré-operatória confirmou seu correto posicionamento conforme mostra a Fig. 5. Quinze dias após recebeu ADM 20mg/m<sup>2</sup> por dia em infusão contínua durante 3 dias, obtendo alta hospitalar com instruções para realizar o 2º ciclo no 28º dia.

Quinze dias após, foi reinternada com calafrios e dor no hipocôndrio direito. O exame simples do abdome e posterior CT (Fig. 6 e 7) evidenciaram presença de abscesso intra-hepático. Procedemos à drenagem per-cutânea trans-hepática e, quando nova tomografia (Fig. 8) após 3 semanas mostrou uma resposta favorável, com regressão e coalescência das lesões, foi submetida à hepatectomia D. A evolução pós-operatória foi satisfatória permitindo a paciente ganhar cerca de 12 kg em 6 meses. O controle tomográfico nesta ocasião foi normal (Fig. 9).

Caso típico de conduta multidisciplinar numa paciente selecionada, onde o tratamento convencional não poderia ter tido o mesmo êxito.

## Conclusões

Esta revisão nos permite tirar algumas conclusões com respeito à abordagem terapêutica nos tumores hepáticos considerados irresssecáveis por impossibilidade anatômica ou doença avançada. 1) A freqüente multicentricidade das lesões e a pouca efetividade das drogas por via sistêmica têm levado a condutas que buscam associação com outros procedimentos citotóxicos como a isquemia e a quimioterapia intra-arterial. 2) Os índices de resposta principalmente na qualidade de vida, com quimioterapia arterial são significativamente superiores à quimioterapia venosa, mesmo naqueles pacientes previamente submetidos

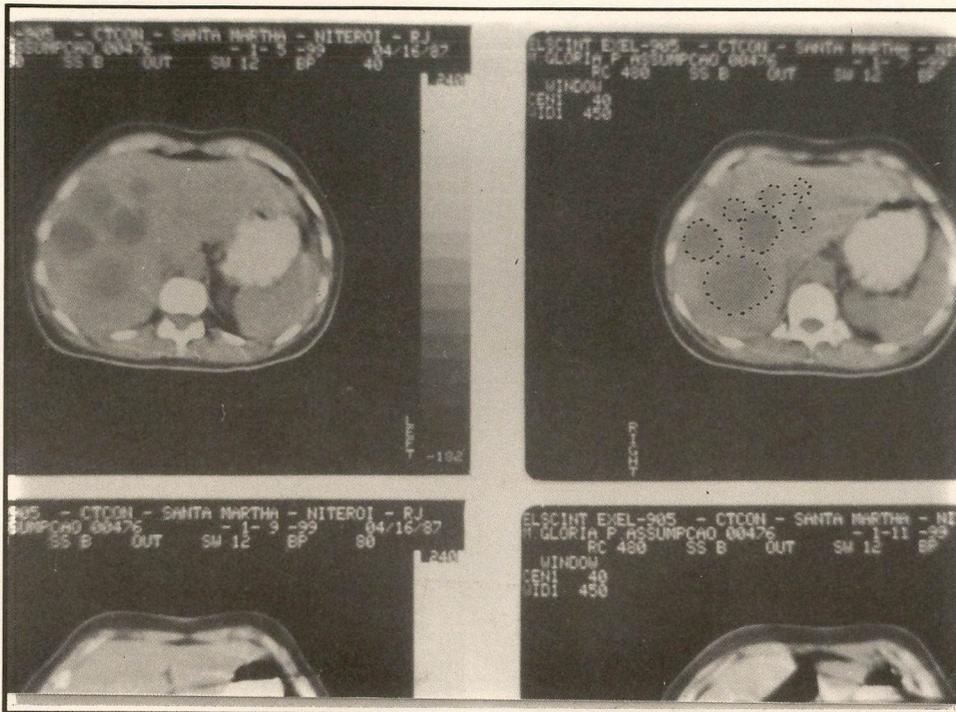


Fig. 4 - Múltiplas lesões metastáticas no lobo D e lobo médio do fígado

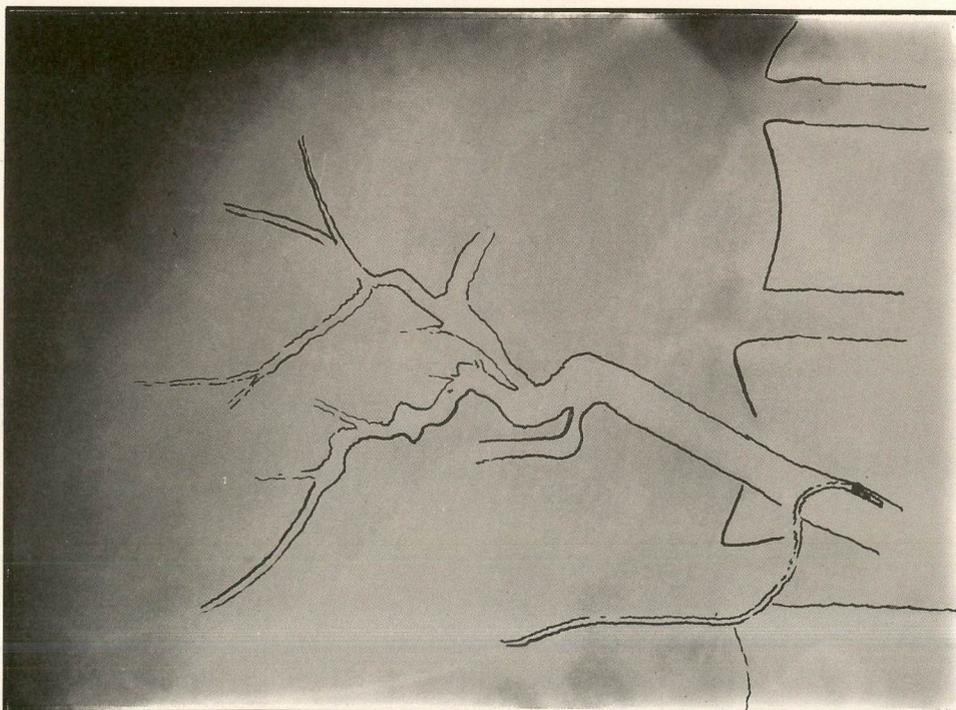


Fig. 5 - Arteriografia pré-operatória para verificar posicionamento do cateter na A.H., contra-corrente.

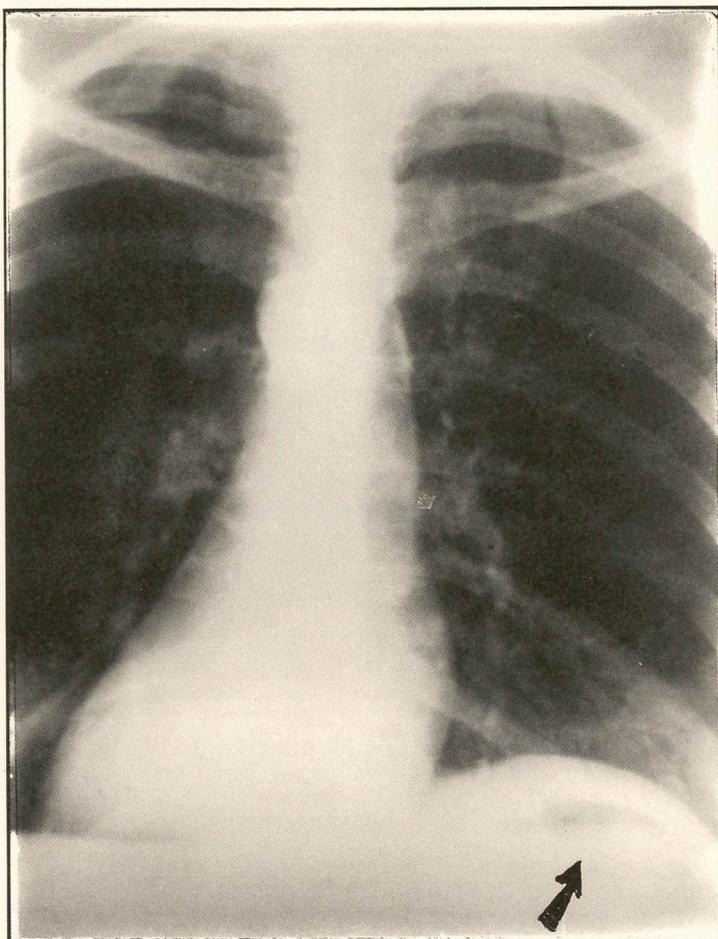


Fig. 6 - Imagem gasosa intra-hepática pós QT - i.a.

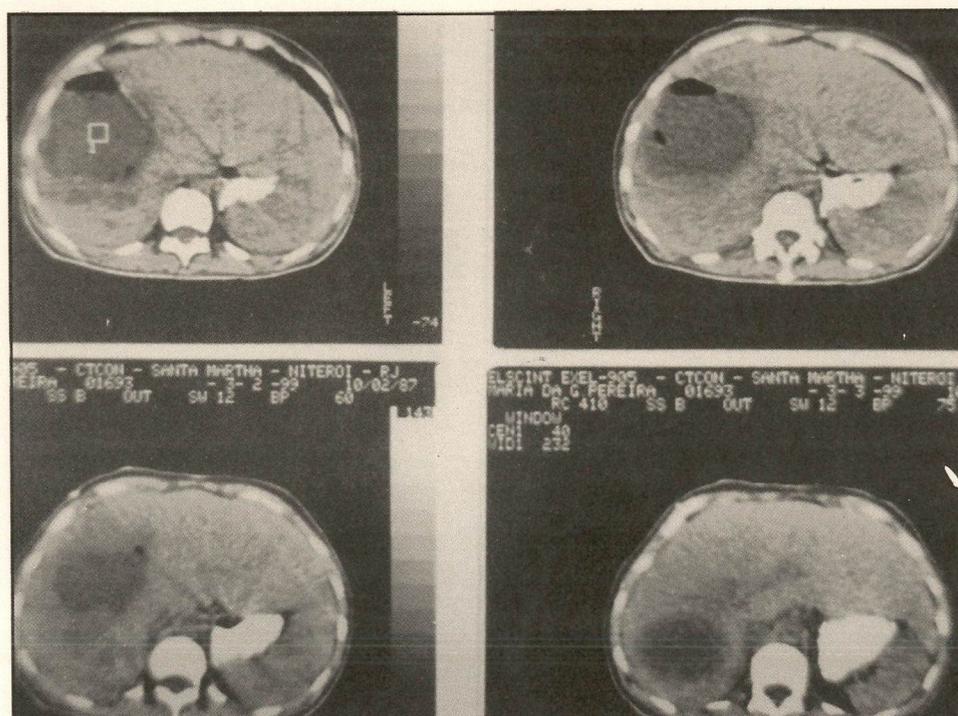


Fig. 7 - CT pós QTia evidenciando coalescência das lesões e formação do abscesso por necrose tumoral.

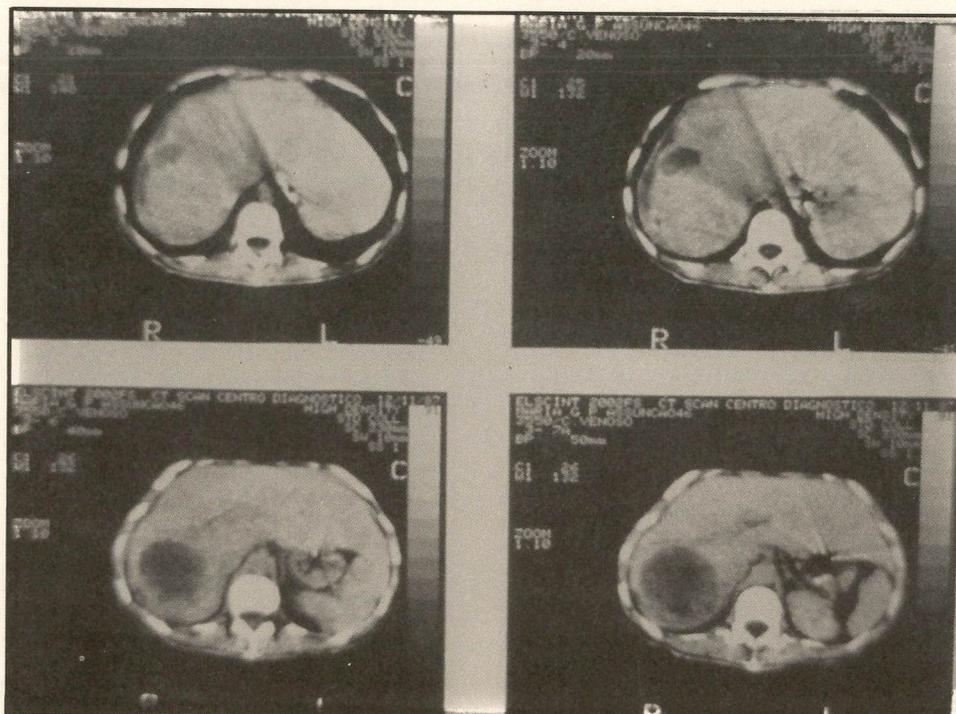


Fig. 8 - CT pós drenagem do abscesso intra-hepático

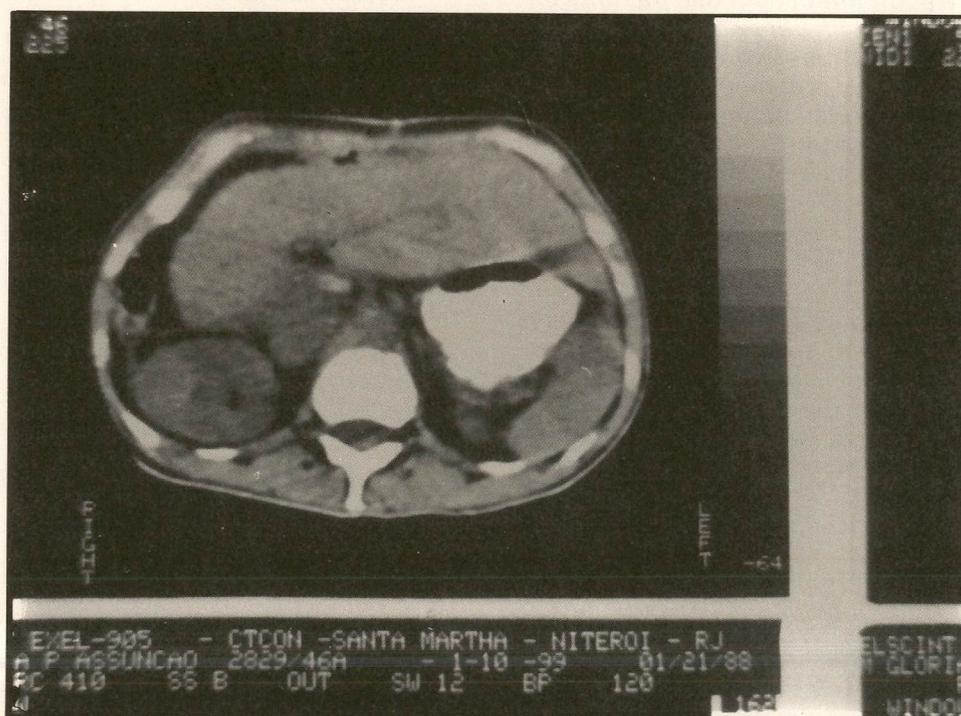


Fig. 9 - CT pós hepatectomia direita. Controle com 6 meses.

a tratamento sistêmico. Não está claro entretanto se existe vantagens com relação ao período de sobrevivência pois a média com ambas as modalidades é similar. 3) A QTia pode ter sua efetividade aumentada quando associado a fatores que bloqueiam temporariamente a microcirculação hepática, aumentando o tempo de exposição da droga no tumor. 4) A qualidade de sobrevivência, com benefício dos sintomas e efeitos colaterais reduzidos, são fatores favoráveis à QT-i.a. 5) Futuros trabalhos randomizados e prospectivos comparando a QT sistêmica com a arterial, isolada ou associada ao aumento da concentração e tempo de exposição das drogas no tumor, poderão mostrar seus resultados nessa controvérsia.

Para aferirmos as indicações é importante considerar o estadiamento, as condições clínicas, o "performance status" e a expectativa de sobrevivência desses pacientes, determinando numa criteriosa avaliação do "custo-benefício" do tratamento a ser proposto. A expectativa de poder intervir de forma multidisciplinar, associando outras condutas, como no caso aqui relatado, é viável a partir das facilidades que hoje alcançamos com as vias de acesso (uso de cateteres) ao sistema arterial hepático. O que tem sido amplamente discutido são as diferentes associações de drogas, uma vez que os quimioterápicos atualmente existentes são pouco eficazes nas lesões do aparelho digestivo.

Alguns autores [13, 41] considerando as boas respostas com a QT-i.a do fígado relatam até 59% de óbitos em decorrência de lesões extra-hepáticas, evitando a falência hepática como a causa mortis.

"... I am sure we are affecting these patients because we have patients with very poor performance status and extensive disease who then (after implant) go back to work and feel much better..." Dra. Nancy Kemeny do Memorial Sloan Kettering Cancer, New York, N.Y., durante o 22º Encontro Anual do American Society of Clinical Oncology (ASCO), 1986.

## Summary

*The author review updates in the treatment of primitive and metastatic hepatic lesions where the surgical resection can't be do it immediately. In these cases some options have been used by manipulating the vascular system to increase the effect of chemotherapeutic drugs and to control blood supply as a ischemic therapy.*

*In this issue we show: The ways for his execution, the indications, prognostic factors, staging and the toxicity control during the treatment. We report a case of multidisciplinary approach and the analysis of several protocols developed by many authors of the world medical centers in attempt to increase the quality and quantity of patient's life span.*

**Key words** - Intra arterial hepatic chemotherapy, liver tumors.

## Bibliografia

1. Almersjo O., Bengmark S., Rudenstam C.M. et al.. Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver. *Am. J. Surg.* 1972; 124:5-9
2. Ansfield F.J. Intrahepatic arterial infusion with 5-FU. *Cancer* 1971; 28:1147-1151.
3. Ansfield F.J., Ramirez G., Davis H.L. et al. Further clinical studies with intrahepatic arterial infusion with 5-FluoroUracil. *Cancer* 1975; 36:2413-2417.
4. Au F.C., Tyson R.R. Hepatic artery catheterization via the superior pancreaticoduodenal artery. *J. Surg. Oncol.* 1984; 26:187-188.
5. Balch C.M., Urist M.M., McGerger M.L. Continuous regional chemotherapy for metastatic colorectal cancer using a totally implantable infusion pump. *Am. J. Surg.* 1983; 145:285-290.
6. Barone R.M., Byfield J.E., et al. Intra arterial chemotherapy using an implantable infusion pump and liver irradiation for treatment of hepatic metastases. *Cancer* 1982s; 50:850-862.
7. Bengmark S., Hasfstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. *Cancer* 1989; 23:198-202.
8. Bledin A.G., Kim E.E., Harle T.S. et al. Technetium 99m-labeled macroaggregated albumin arteriography for detection of abnormally positioned arterial catheters during infusion chemotherapy. *Cancer* 1964; 53:8858-862.
9. Breedis C., Young G. Blood supply of neoplasms in the liver. *Am. J. Pathol.* 1954; 30:969-977.
10. Brennan M., Talley R.W., Drake E.H. et al. 5-FluorUracil treatment of liver metastases by continuous hepatic artery infusion via Courtyard catheter. Results and suitability for intensive post-surgical adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1963; 158:405-417.
11. Buchwald I.H., Grage T.B., Vassilopoulos P.P. et al. Intra-arterial infusion chemotherapy for hepatic carcinoma using a totally implantable infusion pump. *Cancer* 1980; 45:866-869.
12. Cady B. Hepatic arterial patency and complication after catheterization for infusion chemotherapy. *Ann. Surg.* 1973; 178(2) 156-161.
13. Cady B., Oberfield R.A. Regional infusion chemotherapy of hepatic metastases from carcinoma of the colon. *Am. J. Surg.* 1974; 127:220-227.
14. Dakhil S., Ensminger W., Eho K., et al. Improved regional selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres. *Cancer* 1982; 50:631-635.
15. Ensminger W., Rosowsky A., Raso V. et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-Fluoro-2 deoxyuridine and 5-FluoroUracil. *Cancer Res.* 1978; 38:3784-3792.
16. Fortner J.G., Mulcare R.J., Solis A. et al. Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy. *Ann. Surg.* 1973; 178(2):162-172.
17. Gammill S.L., Shipkey F.H., Himmelfarb E.H. et al. Roentgenology-pathology correlative study of neovascularity. *Radiology* 1976; 126 (2):376-385.
18. Gans H. Introduction to hepatic surgery. Houston; Elsevier Publishing Co., pg 232, 1955.
19. Healey J. E. Vascular patterns in human metastatic liver tumors. *Surg. Gynecol. Obst.* 1965; 120:1187-1192.
20. Huberman M.S. Comparison of systemic chemotherapy with hepatic arterial infusion in metastatic colorectal carcinoma. *Sem. Oncol.* 1983; 10 (2): 238-248.
21. Jaffe B.M., Donegan W.L., Watson F. et al. Factors influencing survival in patient with untreated hepatic metastases. *Surg.* 1968; 127(1):1-11.
22. Kim E.E., Bledin A.G., Kavanagh J. et al. Chemotherapy of cervical carcinoma: Use of Tc 99m-MAA infusion to predict drug distribution. *Radiology* 1984; 150:677-681.
23. Kim E.E., Hayne T.P. Role of nuclear medicine in chemotherapy of malignant lesions. *Sem. Nucl. Med.* 1985; XV (1): 12-20.
24. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B. et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96:133-139.

25. Lindell B., Aronsen K.F., Nosslin B. et al. Studies in pharmacokinetics and tolerance of substances temporally retained in liver by microsphere embolization. *Ann. Surg.* 1978; 187:95-99
26. Lokich J. Concomitant hepatic irradiation and intrarterial fluorinated pyrimidine therapy: Correlation of liver scan, liver function teste and plasma CEA with tumor response. *Cancer* 1981; 48:2569-2574.
27. Lokich J.J. Determination of response in treatment of hepatic neoplasia. *Sem. Oncol.* 1983M; 10 (2): 228-237.
28. Madding G.F., Kenndy P.A., Sogemeier E. Hepatic artery ligation for metastatic tumor in the liver. *Am. J. Surg.* 1970; 120:20.
29. Mays E.T., Wheeler C.S. Demonstration of collateral arterial flow after interruption of hepatic arteries in man. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 290 (18):993-996.
30. McDermott W.V. Jr., Hensle T.W. Metastatic carcinoid to the liver treated by dearterialization. *Ann. Surg.* 1974; 180:305.
31. McDermott W.V., Paris A.L., Clouse M.E. et al. Dearterialization of the liver for metastatic cancer. *Amn. Surg.* 1978; 187 (1):38-46.
32. McIntire K.R., Waldman T.A. Moertel G.C., et al. Serum alphafetoprotein in patient with neoplasm of the gastrointestinal tract. *Cancer Res.* 1975; 35:991-996.
33. Murray-Lyon I.M., Parsons V.A., Blendis L.M. et al. Treatment of secondary hepatic tumors by ligation of hepatic artery and infusion of citotoxic drugs. *Lancet.* 1970; 2:172-175.
34. Narsette J., Ansfield F., Wirtanen G. et al. Gastric ulceration in patient receiving intrahepatic of 5-FluorUracil. *Ann. Surg.* 1977; 86 (6):734-736.
35. Nielsen J., Balsley I., Jensen H.E. Carcinoma of the colon with liver metastases. *Acta Chir. Scand.* 1971; 137:463.
36. Nilsson L.A.V. Therapeutic effect of hepatic ligation in patient with secondary liver tumors. *Rev. Surg.* 1966; 23:374.
37. Patt Y.Z., Wallace S., Hersh E.M. et al. Hepatic arterial infusion of *Corynebacterium parvum* and chemotherapy. *Surg. Gynecol. Obst.* 1978; 147:897-902.
38. Patt Y.Z., Mavligit G.M., Chuang V.P. et al. Percutaneous hepatic arterial infusion (HAI) of Mitomycin C and Fluoxuridine (FUdr): An effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in liver. *Cancer.* 1980; 46:261-265.
39. Pires Albuquerque M., Theophilo F.J. Cateter valvulado semi-implantável para tratamento quimioterápico de longa duração: Nova opção para utilização em quimioterapia venosa e arterial. *Rev. Bras. Cancerol.* 1984; 30 (4):54-56.
40. Primack A., Vogel C.L., Kyalwazi S.K. et al. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Uganda patient. *Cancer* 1975; 35:1357-1364.
41. Reed M.L., Vaitkevicius V.K., Al-Sarraf M. et al. Therapeutically of chorinc hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer* 1981; 47:402-409.
42. Schreiber R., Raso V. Radioimunoassay for the detection of 5-FluoroUracil. *Cancer* 1978; 38:1889-1892.
43. Sigurdson E.R., Ridge J.A., Daly J.M. Intra-arterial infusion of Doxorubicin with degradable starch microsphere. *Arch. Surg.* 1986; 121:1277-1281
44. Swinton N.W., Samann S., Rosenthal D. Cancer of the rectum and sigmoid. *Surg. Clin. N. Am.* 1967; 47:657-662.
45. Taylor I. Citotoxic perfusion for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 1978; 65:109-114.
46. Wallace S., Gianturco C., Anderson J.H. et al. Therapeutic vascular occlusion utilizing steel coil technique: Clinical application. *Am. J. Roentgenol.* 1976; 127:381-387.
47. Watkins E., Khasei A.M., Nahra K.S. Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of disseminated carcinoma of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1970; 130:581-605
48. Wool C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patient with liver metastases from colorectal cancer. *Clin. Oncol.* 1976; 2:285-288.

## Mais 30 profissionais no controle do câncer

A área de registro de câncer conta com mais 30 profissionais formados pelo Curso para Registrador de Câncer, promovido pelo Pro-Onco, de 8 a 19 de agosto.

O curso que, pela primeira vez, foi realizado na própria Coordenação, com carga horária de 80 horas e dirigido ao pessoal de nível médio, visou capacitar o participante a: conceituar os diversos tipos de registro de câncer; gerenciar a implantação de um registro; avaliar metodologia adequada na execução da coleta, cadastro, armazenamento, análise e divulgação das informações de um registro de câncer; identificar estruturas anatômicas e suas relações; analisar um prontuário médico, identificando a existência de uma neoplasia maligna e os termos médicos e procedimentos mais usuais da prática clínica; codificar pela CID-O os diversos tipos de tumores, segundo sua localização topográfica e morfológica; e auxiliar na elaboração e divulgação dos relatórios.

Os participantes, além de todo material didático (coleção de livros do SEER, CID-O e TNM), receberam certificado, após uma avaliação. A realização de um outro curso já está sendo estudada pelo Pro-Onco, devido a limitação do número de participantes—30 alunos—que não atendeu a grande procura.

### Registradores

**Ana Lúcia Menezes de A. Matias**  
Instituto Nacional do Câncer  
Rio de Janeiro

**Andréa Rabassa de Oliveira**  
Hosp. Escola da Universidade Federal de Pelotas  
Pelotas - Rio Grande do Sul

**Carlos Fernando Ribeiro Vieira**  
Hospital de Oncologia  
Rio de Janeiro

**Célia Maria Faria**  
Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de MG-CEOMG.

**Cláudia Alves Vasconcelos**  
Hospital Hélio Angote  
Uberaba - Minas Gerais

**Conceição de Maria Barreto**  
Instituto de Medicina Nuclear e Endocrinologia Ltda.  
Campos de Goitacazes - RJ.

**Edilene Félix Gomes da Silva**  
Instituto de Medicina Nuclear e Endocrinologia Ltda.  
Campos de Goitacazes - RJ.

**Edilson Baqueiro**  
Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUCC.  
Campinas - São Paulo

**Eliana Cristina Martins Miranda**  
Unicamp - Registro de Câncer de Campinas  
Campinas - São Paulo

**Iara Gomes de Souza**  
Hospital de Oncologia  
Rio de Janeiro

**Jorgina Aparecida da Silva**  
Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho  
Santa Cecília - São Paulo

**José Matias Rizzotto**  
Hospital Nossa Senhora da Conceição  
Cristo Redentor - Porto Alegre

**Lurdinei da Silva Mendonça**  
Hospital do Servidor Público Estadual  
São Paulo

**Luiz Carlos Pereira**  
Centro de Oncologia - FHOMU

Varginha - Minas Gerais  
**Lúzia Luíza de Carvalho Moreira**  
NHU/UFMS.

Campo Grande - Mato Grosso do Sul  
**Luíza da Rocha Hollanda Cavalcanti**  
Fundação Oncocentro de São Paulo  
São Paulo

**Maria Aparecida Bezerra de Lima**  
Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer

Santo Amaro - Recife  
**Maria de Fátima da Costa e Silva**  
Sociedade Piauiense de Combate ao Câncer

- Hospital São Marcos  
Teresina - Piauí

**Mônica Monteiro dos Passos**  
Hospital Luíza Gomes de Lemos  
Vila Isabel - Rio de Janeiro

**Neusa da Silva Neves**  
Hospital dos Servidores do Estado  
Rio de Janeiro

**Nilda da Silva Inocêncio**  
Hospital do Andaraí  
Rio de Janeiro

**Regina Célia Godoi Correa**  
Hospital São Vicente de Paulo  
Rio de Janeiro

**Rejane Marques dos Santos**  
Instituto Nacional do Câncer  
Rio de Janeiro

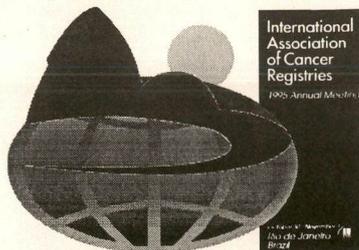
**Solange de Paula**  
Hospital Luíza Gomes de Lemos  
Rio de Janeiro

**Sônia Pereira Ramos Duarte**  
Unicamp - São Paulo

**Solange Maria Ferreira Dias**  
Centro de Oncologia - FHOMU  
Pinheiros - Minas Gerais

**Vicentina Roman Pires**  
Sociedade Hospital Beneficente São Vicente de Paulo  
Passo Fundo - Rio Grande do Sul

## Encontro internacional de 95 já tem cartaz



Já está pronto o cartaz do **International Association of Cancer Registries — Annual Meeting, 1995**. O presidente da ABRC, Evaldo de Abreu, que participa, de 25 a 28 de outubro, da **International Association of**

**Cancer Registries — Annual Meeting, 1994**, em Bangalore, Índia, viajou com a incumbência de apresentar o cartaz à diretoria do IACR. No encontro, também será confirmada a programação da reunião de 95, que acontecerá no Rio de Janeiro, Brasil.

## Dermatofibrosarcoma protuberans metastático para pulmão – relato de caso

NELSON JOSÉ JABOUR FIOD<sup>1</sup>; JOSÉ FRANCISCO NETTO REZENDE<sup>2</sup>;  
CARLOS GUITMANN<sup>3</sup>; WALTER MEOHAS<sup>4</sup>; ROGÉRIO ESTEVAN<sup>5</sup>;

### Resumo

*Um raro caso de Dermatofibrosarcoma Protuberans com metástase à distância é relatado. Após 16 anos de ressecção do tumor primário, houve aparecimento de metástase para o pulmão.*

*Os aspectos clínicos e histopatológicos deste tumor são abordados, e o tratamento discutido, com ênfase na necessidade de um longo tempo de acompanhamento após a ressecção primária destas lesões.*

### Introdução

O Dermatofibrosarcoma Protuberans é um raro tumor de origem mesenquimal, descrito pela primeira vez em 1924 por Darrier e Ferrand [1], como um dermatofibroma progressivo e recidivante. Em 1925, Hoffman [2], descreve casos similares e os denomina de Dermatofibrosarcoma Protuberans.

São sarcomas de grau intermediário de malignidade, localizados na pele e tecido celular subcutâneo, com uma alta incidência de recidiva local [3]. Assim como a maioria dos sarcomas de partes moles, se apresentam com maior frequência na vida adulta, em pacientes de sexo masculino e em extremidades. A ocorrência de metástase à distância é extremamente rara, e até 1992, apenas 16 anos foram descritos na literatura médica, com comprovação histopatológica, sendo 75% destes casos por disseminação hematogênica e o restante por via linfática [4].

### Material e Métodos

No período de 1984 a 1989, foram registrados no INCa/RJ, 20 casos de Dermatofibrosarcoma Protuberans (1,7% dos sarcomas localizados em tronco e extremidades), ocorrendo metástase para pulmão em

apenas um destes casos. Após revisão histopatológica da lâmina do tumor primário e da metástase pulmonar, confirmamos este diagnóstico por imunohistoquímica.

### Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 47 anos, branca, submetida à ressecção de tumor em antebraço direito de  $\pm 2$ cm, em outra instituição (1976). Em novembro de 1984, foi matriculada no Instituto Nacional de Câncer, após ressecção da recidiva local, sendo realizada revisão cirúrgica da cicatriz e posteriormente radioterapia na dose de 5.500 rads (foto 1). O resultado histopatológico da revisão de lâmina mostrou tratar-se de um Dermatofibrosarcoma Protuberans com intensa atividade mitótica (foto 2). Permaneceu em controle até outubro de 1992 quando Rx do tórax de controle mostrou nódulo metastático em lobo inferior do pulmão direito (foto 3) sendo tratada com ressecção segmentar de lobo inferior direito (foto 4). O resultado histopatológico mostrou mesma linhagem celular do tumor primário (foto 5). Atualmente a paciente encontra-se há 12 meses desta última cirurgia, sem evidência de doença loco regional, porém com recidiva de doença pulmonar.

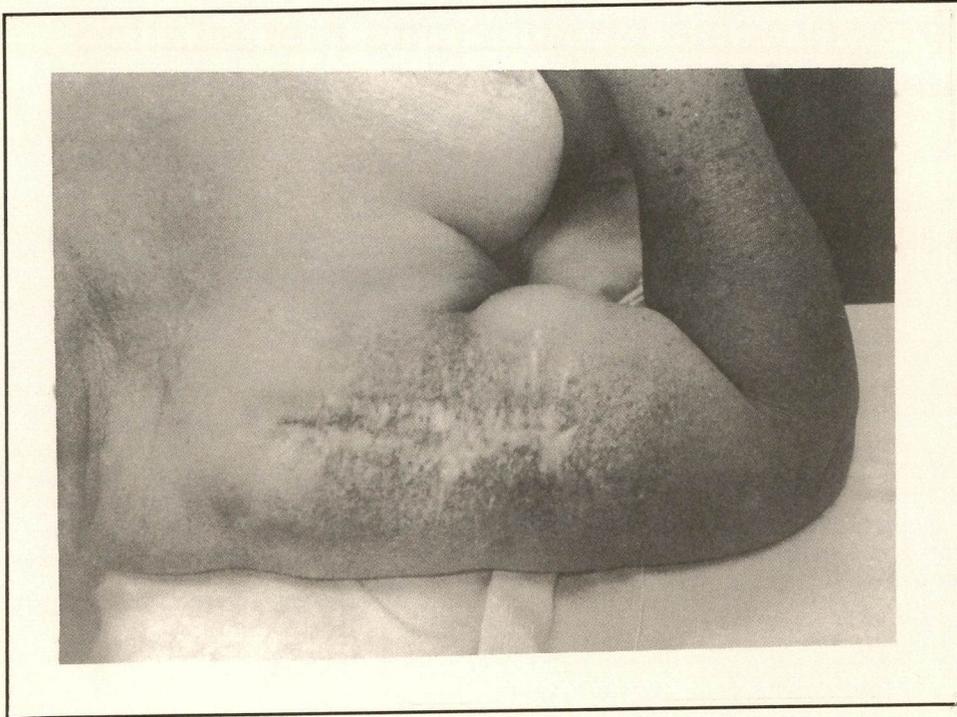
1 Cirurgião Oncológico de Seção de T.O.C. do INCa; Mestre em Cirurgia pela UFRJ

2 Chefe da Seção de T.O.C. do INCa

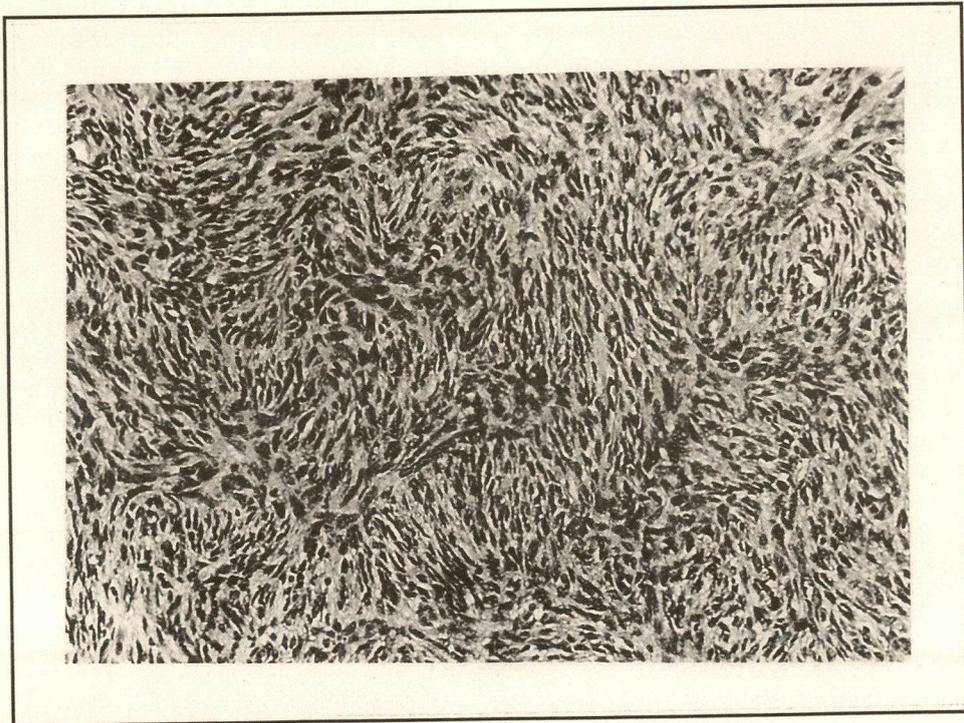
3 Coordenador da Divisão de Cirurgia Oncológica do INCa

4 Ortopedista da Seção de T.O.C. do INCa

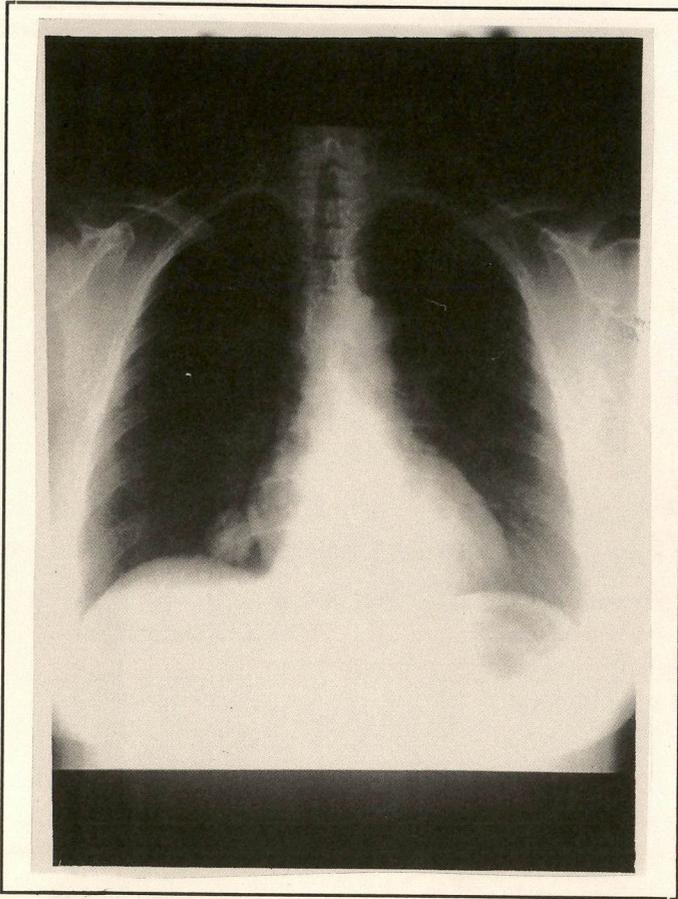
5 Patologista do INCa; Mestrando em Patologia pela UFRJ



**Foto 1 - Pós-Cirurgia e Rxt**

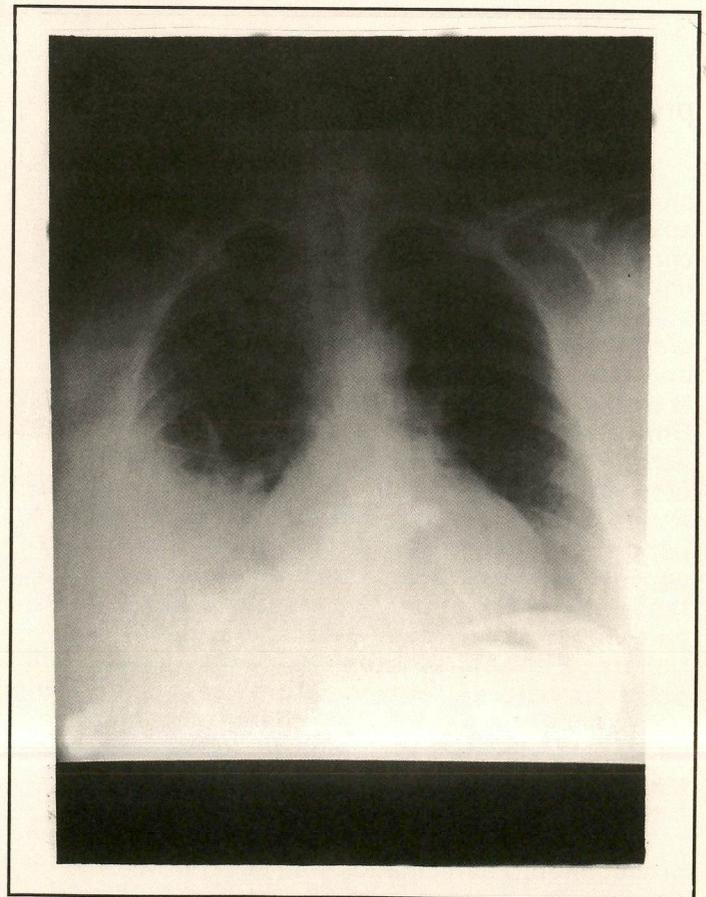


**Foto 2 - Dermatofibrosarcoma Protuberans  
(100 x ; H.E.)**



**Foto 3 - Rx de tórax**  
Metástase Pulmonar em L.I.D.

**Foto 4 - Rx de tórax.**  
P.O. lobectomia inf. direita



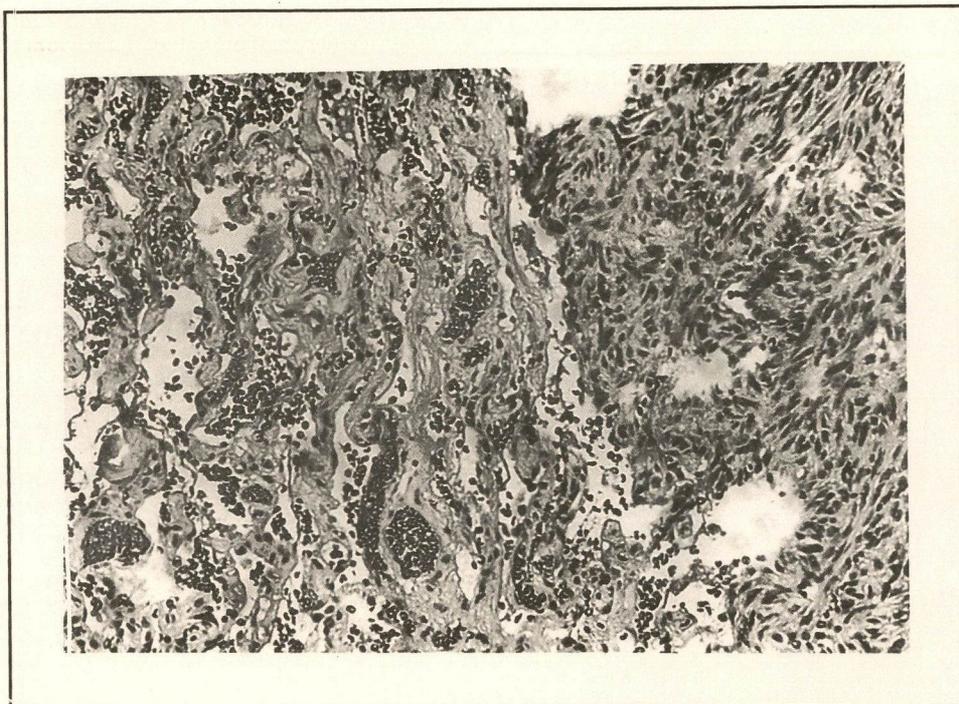


Foto 5 - Metástase pulmonar  
(100 x ; H.E.)

## Discussão

O risco de recidiva local no Dermatofibrosarcoma Protuberans, ocorre em cerca de 20% dos casos, se a margem de ressecção for de 3cm ou mais comparado com o índice de 41% nos casos onde é dado margem igual ou inferior a 2cm [5].

No período de 1984 a 1989, 20 casos foram diagnosticados e/ou tratados no INCa, porém em apenas um destes houve aparecimento de metástase à distância, 16 anos após a 1ª cirurgia. Em relatos de literatura, quando da ocorrência desta manifestação, esta se localiza preferencialmente no pulmão (80%), sendo também identificado metástase para cérebro, osso, coração e pâncreas [6]. É muito difícil prever em que casos pode ocorrer este tipo de evolução, no entanto Mc Peack et al [7], mostram que a presença de intensa atividade mitótica no tumor primário, deve chamar a atenção nestes casos. Um outro aspecto de relevância é a presença de recidiva local antes do aparecimento de metástase à distância, e o longo intervalo de tempo entre o início da doença e a metastatização destes tumores.

A ressecção local de metástases, deve ser um procedimento estimulado, uma vez que se trata de um tipo de sarcoma com alto grau de diferencia-

ção celular e portanto passíveis de bons resultados com tratamento cirúrgico.

Outro aspecto a ser comentado é a possível alteração do grau de diferenciação destes sarcomas quando ocorrem recidivas, com um aumento do grau de anaplasia celular. Este fato também pode ocorrer em relação às metástases, porém não foi observado no caso descrito. Na revisão histopatológica da lâmina, observamos que naquela época foi descrito um padrão de intensa atividade mitótica pelo patologista, fato relatado como um parâmetro de pior evolução nestes casos e relacionado com o aparecimento de metástase à distância.

Concluimos, alertando com a descrição deste caso, que o Dermatofibrosarcoma Protuberans, descrito como um sarcoma de evolução local, pode eventualmente evoluir com a presença de metástase à distância, anos após o seu diagnóstico.

A incidência de metástase é em torno de 4% depois de 7 a 15 anos de seguimento, e o pulmão é o local mais comum de aparecimento de metástase (80%) [8].

A ressecção local do tumor deve abranger uma margem livre de no mínimo 3cm, para diminuir a incidência de recidiva local e o tratamento cirúrgico de metástases únicas à distância deve ser o tratamento de escolha para estes casos, sempre que tecnicamente exequível.

## Summary

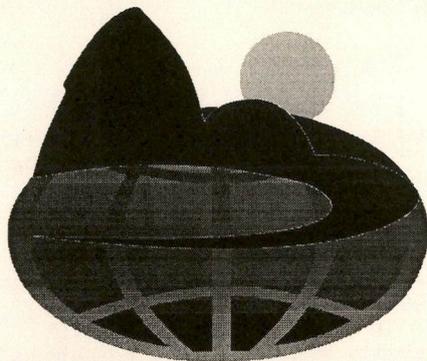
*An unusual case of a metastasizing Dermatofibrosarcoma Protuberans is reported. The tumor metastasized to the lung 16 years after wide excision of the primary lesion.*

*The clinical and pathologic features of Dermatofibrosarcoma Protuberans are reviewed and treatment is discussed, with the aim of emphasizing the need for long term follow up wide excision of the lesions.*

**Key words** - Dermatofibrosarcoma Protuberans  
Metastatic

## Bibliografia

1. DARIER J., FERRAND M. Dermatofibromas Progressifs et récidivants ou fibrosarcomas de la peau. Ann Dermatol Syph 5: 545, 1924.
2. HOFFMAN, E. Über das Knollentreibende: Fibrosarkom de Haret (Dermatofibrosarcoma protuberans) Dermat. Ztschr., 43: 1-28, 1925.
3. ENZINGER F. M., WEISS S. W. Soft tissue tumors, 2nd edn. St. Louis: The CV Mosby Co, 1988.
4. MOPPER C., PINCUS H. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Report of two cases. A. J. Clin. Pathol., 20: 171-176, 1950.
5. ROSES, D. F., VALENSI Q., LA TRENTA G., HARRIS M. N. Surgical treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans. Surg. Gynecol. obstet., 162: 449-452, 1986.
6. PETROIN D. S., BARUCH J., PAULO Y., WECHSLER J., ROUCAYROL A. M., ZELLER Y. Dermatofibromes progressifs et récidivants de Darkier et Ferrand. Étude Anatomico-clinique de dix sept cas. Ann. Chir. Plast. Esthet., 30: 338-344, 1985.
7. MC PEACK C. J., CRUZ T., NICASTRI A. D. Dermatofibrosarcoma Protuberans: An Analysis of 86 cases five with metastasis. Ann Surg. 166 (Suppl. 12): 803, 1967.
8. PATIL P. K., PATEL S. G., KRISHNAMURTHY S., MISTRY R. C., DESHPANDE R. K., DESAI P. B. Dermatofibrosarcoma Protuberans metastatic to the Lung. A case report. Tumori, 78: 49-51, 1992.



IACR - 1995 Annual Meeting



# INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES

**1995**  
**Annual Meeting**  
**October 30 to November 1**

## Welcome

We welcome the participants of the *International Association of Cancer Registries - 1995 Annual Meeting*. It will be a pleasure to be the host for this important event.

The meeting will be divided in five different topics of interest in cancer registries, as shown in the Provisional Programs of this First Announcement.

The weather in Rio de Janeiro is usually very pleasant during this period of the year. Think seriously about coming to Brazil and attending the *IACR - 1995 Annual Meeting*.

Be sure to come. Send your registration now. We really look forward to being with you.

Prior to this meeting, the *Associação Latinoamericana de Registros de Câncer - ALARC* and the *Associação Brasileira de Registros de Câncer - ABRC*, will have a five-day Seminar. This Seminar will discuss technical, scientific and business related topics in cancer registries in Latin America

### Provisional Program

#### Five Scientific Sessions

Each session } One keynote lecture (45 minutes)  
                  } Eight lectures (15 minutes each)

Topics of the lectures

**1<sup>st</sup> Topic:** Cause and Prevention of Cancer in Developing Countries

- Breast
- Stomach
- Prostate

**2<sup>nd</sup> Topic:** Quality Control in Cancer Registries

**3<sup>th</sup> Topic:** Survival and the Evaluation of Treatment for Cancer

**4<sup>th</sup> Topic:** Diet and Cancer

**5<sup>th</sup> Topic:** Childhood Cancer

### Social Events

Monday and Tuesday Night

**Music Inspiration**

**Carnaval Night**

Further detail and prices will be mailed  
by the end of January 1995

### IACR - 1995 Secretariat

Av. Venezuela, 134 bloco A 9<sup>o</sup> andar

Rio de Janeiro - RJ - Brazil

CEP 20081-310

Tel.: 55 - (021) 263 - 8565

55 - (021) 263 - 6568

Fax.: 55 - (021) 263 - 8297

# Angiogênese tumoral

JOSÉ AUGUSTO ASSUMPÇÃO CRESPO RIBEIRO\*

## Resumo

*Este artigo faz uma revisão de literatura a respeito do processo de angiogênese tumoral. Apresenta o histórico das investigações, os conceitos, e a importância da angiogênese em relação ao crescimento neoplásico. Aborda o mecanismo de formação deste processo e a participação dos fatores angiogênicos. Por fim, mostra a aplicação destes conhecimentos na prática clínica, em relação ao diagnóstico, terapêutica e prognóstico.*

**Unitermos** - angiogênese, fator angiogênico, neoplasia.

## Introdução

Os estudos e as pesquisas sobre a biologia tumoral focalizam-se, predominantemente, na regulação anormal das células e dos genes que as controlam, quando tratam de investigar a proliferação e o crescimento neoplásicos. Apesar destes fatores serem cruciais, há outros processos que se associam para efetivamente ocorrer o crescimento tumoral. Um dos fatores mais importantes talvez seja o processo de formação de novos vasos, necessário ao suporte nutricional do tecido neoplásico.

O presente artigo versa sobre este processo, enfocando os conhecimentos provenientes de investigação básica e de pesquisa aplicada até a sua utilização na prática clínica.

## Conceitos

O termo angiogênese refere-se, de uma forma genérica, a qualquer tipo de desenvolvimento vascular. A formação de vasos que ocorre na fase embrionária é definição bem clara de angiogênese. Já o crescimento da rede vascular que acontece em determinados tecidos, como no miocárdio por exemplo, deveria ser referido apenas como expansão vascular. O conceito de angiogênese tumoral diferencia-se um pouco, pois compreende a formação de novos ramos vasculares em direção ao tumor, a partir de vasos preexistentes no tecido hospedeiro [1].

## Histórico

Entre as primeiras publicações sobre angiogênese tumoral, destacam-se as pesquisas básicas, como a de Algire e Chalkley, 1945 [2], que verificou a capacidade das células tumorais em estimular a formação de capilares *in vivo*. O tecido tumoral implantado na câmara média do ouvido de ratos provocava o aparecimento de novos vasos, o que não ocorria com o implante de tecido normal.

Posteriormente, Greene, 1961 [3], verificou que pequenos implantes tumorais colocados na câmara ocular anterior (meio avascular) de cobaias não apresentavam crescimento. Mas, quando reimplantados em tecido muscular, tornavam-se vascularizados e, então, cresciam e aumentavam de tamanho.

Na década de setenta, Folkman et al. [4] foi que deram relevante contribuição para o conhecimento de angiogênese tumoral e a importância do seu significado. Estes autores, inclusive, verificaram que havia participação fundamental de uma substância (ou fator) presente no tecido tumoral, que induzia a formação de novos vasos [5]. Este experimento realizado na córnea de coelhos, tecido avascular circundado por vasos do limbo, demonstrou que este tecido tornava-se vascularizado com ramos provenientes do limbo, após colocação desta substância.

Estes autores também iniciaram as investigações de inibição da angiogênese, processo potencialmente capaz de inibir o crescimento tumoral e sua disseminação [6].

\* Professor Adjunto - Disc. Ginecologia e Obstetrícia - Fac. de Medicina, Universidade Federal de Pelotas - Doutor - Tocoginecologia - F. M. Ribeirão Preto - SP

## Relação entre angiogênese e crescimento tumoral

Para Folkman [7] a população de células neoplásicas e a população de células endoteliais capilares de um tumor constituem um verdadeiro *ecosistema*. Os índices mitóticos de ambas populações celulares são dependentes um do outro. As células neoplásicas estimulam a proliferação das células endoteliais e estas têm uma ação, ao menos indireta, sobre o crescimento neoplásico.

Um tumor cresce no máximo 2-3 mm se não há formação de vasos para fornecer nutrientes e fazer a retirada dos detritos celulares [8]. O processo de difusão somente é eficaz quando o tamanho do tumor é muito pequeno. Não havendo a formação de novos vasos, estabelece-se uma condição de equilíbrio, na qual o número de células formadas na periferia do tumor é igual ao número de células mortas na região central.

Outro aspecto importante desta interação refere-se ao processo de disseminação neoplásica. Os tumores que se mantêm avasculares, dificilmente determinam metástases. Ao contrário, quando tornam-se vascularizados tem uma maior capacidade de disseminação [1].

## O processo de angiogênese tumoral

A primeira aparente resposta a um estímulo angiogênico do tumor é a dissolução da membrana basal que envolve os vasos preexistentes, usualmente uma vênula pós-capilar. Com isso, algumas células endoteliais começam a migrar para fora do vaso, em direção ao tumor. As primeiras células não sofrem divisão, enquanto as subsequentes apresentam síntese de DNA e se dividem. A divisão não é imprescindível para que ocorra angiogênese, porém a migração das células é fundamental [9].

Uma vez dispostas as células, há a canalização que faz a comunicação com a rede vascular preexistente. O estágio final é a formação da membrana basal e de uma camada perivascular de células.

Estes passos parecem estar coordenador por substâncias liberadas, principalmente, pelas células tumorais. São os chamados fatores angiogênicos.

## Fatores angiogênicos

Estas substâncias que comandam o processo de angiogênese têm diferentes ações, como produção de enzimas, migração e proliferação das células endoteliais. Há ainda fatores que não exercem ação alguma sobre as células endoteliais, mas induzem indiretamente à angiogênese, ao atrair outras células que liberam substâncias angiogênicas [10].

Como mencionou-se anteriormente, Folkman et al. [4] foram os primeiros a reconhecerem a existência deste tipo de substâncias. Mas houve, posteriormente, um significativo progresso na identificação de vários destes fatores, com o desenvolvimento das técnicas do cultivo celular *in vitro*.

A maioria dos fatores angiogênicos são polipeptí-

deos. Entre as substâncias que mostraram capacidade angiogênica estão: angiogenina, angiotropina, fator derivado dos macrófagos, fator de crescimento epidérmico (EGF), fibrina, fatores de crescimento dos fibroblastos ácido (FGDFa) e básico (bFGF), nicotinamida, fator derivado das plaquetas (PD-ECGF), fatores de transformação do crescimento (TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ ), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e fator de crescimento endotelial vascular [1]. Muitas delas foram isoladas por terem outra ação, mas também mostraram ter atividade angiogênica.

Estes vários fatores parecem integrar um mecanismo complexo para a indução da angiogênese. As células tumorais secretam angiogenina TGF $\alpha$  e TNF $\alpha$ , que vão em direção aos vasos preexistentes. Já a secreção de FGF, cuja estrutura *in vivo* sofre alteração, age diretamente estimulando as células endoteliais. Pode também haver liberação de enzimas pelas células tumorais que liberam TGF $\beta$  da membrana basal e que, ativado, passa a um estado angiogênico. Finalmente há atração de outras células, como macrófagos e mastócitos, que liberam adicionalmente outros fatores, ampliando o potencial angiogênico [9].

## Aspectos histológicos e hemodinâmicos

Uma das diferenças que há entre os processos de angiogênese tumoral e o de reparação de tecidos normais é que nas neoplasias o processo é permanente e constante. A angiogênese permanece acontecendo até o tumor ser eliminado ou culminar com a morte do hospedeiro. Desta forma, a trama vascular que ocorre, a medida que o tumor cresce, apresenta particularidades identificadas por análises histológicas dos tumores. Identificam-se vários tipos de arteríolas, capilares e vênulas, parecendo serem mais atípicos quanto mais rápido é o crescimento e maior a agressividade do tumor [11]. Peterson [11] chega a classificar 10 tipos diferentes de vasos localizados em tecidos tumorais. Vão desde artérias e veias normais, com todos os seus componentes, até artérias sem capa muscular, capilares com endotélio frenestrado e anastomoses artério-venosas.

Estas mesmas observações podem ser identificadas no aspecto hemodinâmico. Estudos que analisaram a circulação sangüínea tumoral – através de experimentos utilizando elementos químicos marcados, pletismógrafo e cateterização direta dos vasos, demonstraram um fluxo comparativamente diferente do tecido normal [11].

## Estudos clínicos

Conhecimentos fornecidos por pesquisa básica, logicamente, são fundamentais para o entendimento do comportamento biológico dos tumores, gerando informações que podem ter aplicações clínicas diretas. Exemplos desta aplicação, quanto à angiogênese tumoral, podem ser dados no diagnóstico clínico, no tratamento e no prognóstico de certos tumores.

Talvez o primeiro método que considerou a angiogênese para diagnóstico oncológico tenha sido a colposcopia. Hinselmann, ainda na década de vinte, observou que a visualização direta da vascularização tumoral permitia, frente a certas alterações, o diagnóstico sugestivo do câncer de colo uterino. Posteriormente, surgiram outros métodos diagnósticos que, direta ou indiretamente, consideraram a vascularização tumoral, como a termografia e a angiografia.

A teletermografia ou a termografia de placa, surgidas no início e fins da década de cinquenta respectivamente, têm por base biológica, para o diagnóstico de tumores, a hipertermia cuja uma de suas causas é a presença da vascularização tumoral.

O emprego da angiografia, que permitiu o estudo direto dos vasos das neoplasias, baseou-se em certas características vasculares que poderiam vir a presumir o diagnóstico de malignidade de certas tumorações. Uma das primeiras investigações neste sentido foi de Strickland, 1956 [12], que analisou os achados angiográficos de 33 tumores ósseos. Os tumores malignos caracteristicamente apresentavam maior quantidade de vasos, vasos dilatados, tortuosos e *shunts* artério-venosos. Mas a dificuldade técnica e a inacessibilidade deste método a certas regiões, restringiram seu uso [13]. Entretanto esta idéia volta a nossos dias, empregando-se agora a ultrasonografia como sistema *doppler*, que localiza os vasos no tumor e ainda permite estudar a velocidade do fluxo nesses vasos. O achado de vascularização bastante evidente e com resistência ou impedância vascular baixas pode presumir, em um bom número de casos de alguns tumores, o diagnóstico de malignidade [14].

Em relação ao tratamento, aproveitando-se os conhecimentos do processo de angiogênese tumoral, ainda não se obtiveram resultados clinicamente significativos, apesar de algumas pesquisas serem promissoras. Folkman [6] levantou a hipótese de inibição da angiogênese com a finalidade de impedir o processo de vascularização do tumor e, com isso, a parada de seu crescimento. Alguns trabalhos experimentais utilizando certas substâncias, como o polisulfonato de naftiluréia [15], acetato de medroxiprogesterona [16] e N-4-hidroxifenilretinamida [17] têm demonstrado esta potencialidade. Condutas clínicas como as de corte no suprimento sangüíneo do tecido hospedeiro do tumor e a quimioterapia localizada, aproveitando a intensa vascularização tumoral, não apresentam repercussões favoráveis [11].

Recentemente, Weidner et al. [18] analisaram a densidade da microvascularização no câncer de mama e a identificaram como um fator prognóstico independente. Através da análise histológica auxiliada por imunohistoquímica (expressão do fator VIII) verificaram que tumores com maior densidade de vasos apresentaram prognóstico desfavorável, tanto em relação ao tempo livre de doenças, quanto à sobrevida total.

Sem dúvida que, em breve espaço de tempo, maior contribuição poderá ser dada através do conhecimento da angiogênese tumoral, que tem uma

participação relevante no desenvolvimento dos processos neoplásicos.

## Summary

*This article is a review of literature about tumor angiogenesis. The early investigations, definitions and his relation with tumor growth are presented. It describes the angiogenic factors and traces the mechanism of tumor angiogenesis formation. Finally, it shows the clinical applications of these knowledges in tumor diagnosis, treatment and prognosis.*

**Key words** - angiogenesis, angiogenic factor, neoplasia.

## Referências Bibliográficas

- BLOOD CH, ZETTER BR. tumor interactions with vasculature: angiogenesis and tumor metastases. *Biochim Biophys Acta* 1990, 1032:89-118
- ALGIRE GH, CHALKLEY HW. Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic implants. *J. Natl Cancer Inst* 1947, 6:73-85.
- GEENE, HS. Heterologus transplantation of mammalian tumors. *J Exp Med* 1961, 73:461-480.
- FOLKMAN J, MERLER E, ALBERNATHY C, WILLIAMS, G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 1971, 33:275-280.
- GIMBRONE MA, LEAPMAN S, COTRAN RS, FOLKMAN J. *J Natl Cancer Inst* 1973, 50:219-228.
- FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182-1186.
- FOLKMAN J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985, 43:175-179.
- FOLKMAN J, WATSON K, INGBERG D, HANABAN D. Induction of angiogenesis during the transition from hiperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339:58-61.
- FOLKMAN J, KLAGSBURN M. Angiogenic Factors. *Science* 1987, 235:442-447.
- HERLYN M, MALKOWICZ SB. Regulatory pathways in tumor growth and invasion. *Lab Invest* 1991, 65:262-271.
- PETERSON H-I. Tumor Blood Circulation: angiogenesis, vascular morphology, and blood flow of experimental and human tumors. Boca Raton-Florida, CRC press, 1979.
- STRICKLAND B. The value of arteriography in the diagnosis of bone tumors. *Br J Radiol* 1969, 32:705-713.
- GAMMILL SL, SHIPKEY RB, HIMMELFARB EH, PARVEY LS, RABINOWITZ JG. Roentgenology-pathology correlative study of neovascularity. *Am J Radiol* 1976, 126:376-385.
- RIBEIRO JAC. Estudo dos fluxos vasculares dos tumores ovarianos através do doppler colorido transvaginal e sua importância no diagnóstico ultrassonográfico do câncer de ovário. Tese de Doutorado, FMRP-USP, 1993.
- GAGLIARDI A, HADD H, COLLINS DC. Inhibition of angiogenesis by suramin. *Cancer Res* 52:5073-5075, 1992.
- JIKIHARA H, TERADA N, YAMAMOTO CT, NISHIKAWA Y, TANIZAWA O, MATSUMOTO K, TERAKAWA N. Inhibitory effect of medroxyprogesterone acetate on angiogenesis induced by human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:207-211.
- PIENTA KJ, NGUYEN NM, LEHR JC. Treatment of prostate cancer in the rat with synthetic retinoid fenretinide. *Cancer Res* 1993, 53:224-226.
- WEIDNER N, FOLKMAN J, POZZA F, PIERANTONIO B, ALLRED EN, MOORE D, MELI S, GASPARINI G. Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J. Natl Cancer Inst* 1992, 84:1875-1887.

# 27 de novembro Dia Nacional de Combate ao Câncer



**Câncer cérvico-uterino será o tema este ano. Segundo estimativa do Instituto Nacional de Câncer, no ano de 1995, mais de 5 mil mulheres brasileiras morrerão por câncer do colo do útero. Um câncer curável, se diagnosticado a tempo.**

O Dia Nacional de Combate ao Câncer - 27 de Novembro -, é comemorado anualmente por determinação da Portaria nº 707, de dezembro de 1988, do Ministério da Saúde, com a finalidade de promover a mobilização das instituições de saúde e da comunidade organizada, quanto aos aspectos educativos e sociais na luta contra o câncer.

O Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde é o órgão normalizador das ações de controle do câncer no país, por meio da Coordenação de Programas de Controle do Câncer (Pro-Onco). É seu papel orientar e apoiar a organização dos eventos comemorativos da data, que devem ser realizados pelas demais instâncias (estados e municípios).

A cada ano é escolhido um tema central e este ano, o tema principal será *Câncer do colo do útero*. Trata-se de um tipo de câncer comum em mulheres e que apresenta taxas de mortalidade situadas entre as maiores do mundo, apesar de ser passível de prevenção e apresentar taxas de cura de 100%, quando diagnosticado precocemente.

Assim, vimos, através deste, solicitar a V. Sa. que mobilize a instituição que dirige, por intermédio dos seus funcionários, usuários e comunidade na qual ela se acha inserida, de modo que o Dia Nacional de Combate ao Câncer fique marcado pela consciência que todos devemos ter frente à participação na luta contra o câncer, seja no âmbito individual, institucional, comunitário ou profissional.

Em anexo, encontra-se um *Manual de orientações para 1994*, um folheto - *O câncer do colo do útero pode ser evitado* - e um cartaz - *Preventivo também é amor* -, produzidos especialmente para apoiar as atividades comemorativas da data. Estes materiais que compõem o *kit-INCA* de apoio ao Dia 27 de Novembro de 1994 podem e devem ser reproduzidos, desde que mantidos os créditos do INCA, sendo permitido ainda, o acréscimo dos créditos dos novos patrocinadores.

Esperamos estar, assim, contribuindo para que esta data alcance seus objetivos, ampliando os programas de prevenção e controle do câncer cérvico-uterino que assegurem o acesso da mulher brasileira ao exame de Papanicolaou de uma forma regular e sistemática.

## A prevenção é a solução

**É importante sua participação  
nas atividades no 27 de novembro**

## Informe Científico

# HTLV no Brasil: Informe Científico sobre o II Simpósio Internacional

MARIA DO SOCORRO POMBO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>;  
MARIA JOSÉ ANDRADA SERPA<sup>2</sup>;  
ABELARDO QUEIROZ CAMPOS<sup>3</sup>

**Palavras chaves:** infecção por retrovírus HTLV, colóquio internacional sobre HTLV.

### Introdução

Sob o apoio do Instituto Nacional de Câncer, Fundação Ary Frauzino, Comunidade Econômica Européia, The British Council e CNPq, além da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, dos HEMOCENTROS Brasileiros e da Academia Brasileira de Neurologia e da Sociedade Brasileira de Virologia, realizou-se no Rio de Janeiro, dos dias 22 a 25 de setembro 1993, o II Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, organizado pelos Drs. Maria do Socorro Pombo de Oliveira, Maria José Andrada Serpa, José Guido de Azevedo e Abelardo Q. Campos Araújo. O primeiro Simpósio foi realizado em 26-27 junho de 1992 no Hospital Albert Einstein em São Paulo, organizado pelos Drs. Helson Hammerslak e Orlando Ferreira.

Este evento, sediado no Auditório do Instituto Nacional do Câncer, contou com a presença de 180 participantes, e de renomados especialistas brasileiros e estrangeiros. Em dez conferências e cinco mesas redondas foram discutidos aspectos epidemiológicos e clínicos da infecção pelo vírus HTLV: englobando desde suas possíveis origens na América do Sul até os resultados das análises moleculares, imunológicas e gênicas. Ressalta-se também, a necessidade da implantação de um programa de prevenção a nível nacional.

Sucedendo o coquetel de abertura e confraternização, oferecido no dia 22, o Simpósio teve início

com a conferência do Professor Vladimir Zaninovic (Colômbia) abordando as possíveis origens do HTLV-I no nosso continente. Os resultados de análises sorológicas, juntamente com estudos imunogenéticos e antropológicos, fazem supor que existam três formas possíveis para a chegada do vírus na América do Sul: *a primeira* e, possivelmente, a mais antiga, a da vinda do vírus da Ásia para as Américas com as migrações paleomongolóides, através do Estreito de Bering; *a segunda*, pelo Pacífico desde a Melanésia e Polinésia; e *a terceira*, originando-se da África Equatorial para as Américas com tráfico de escravos africanos realizado pelos espanhóis e portugueses no século 17 [1]. O Prof. Zaninovic mostrou a rota migratória dos infectados pelo HTLV-I em Tumaco e Guape, na costa do Pacífico colombiano, onde se encontram os maiores focos endêmicos da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH) da América do Sul [2]. No grupo étnico negro, as porcentagens de antígenos HLA-Dr5 (36%) são semelhantes nos pacientes da Colômbia, da Jamaica e da África Equatorial. Por outro lado, a porcentagem (25%) do subgrupo HLA-B16 é semelhante entre indivíduos mongolóides da região andina da Colômbia e pacientes infectados de origem japonesa que vivem no sudeste do Japão. Estes achados reforçam as especulações de que o tráfico de escravos africanos, foi em parte responsável pela disseminação do HTLV no Caribe e América do Sul, bem como, sustentam as hipóteses de que, possivelmente, esta

1 Laboratório Marcadores Celulares - CEMO - INCa

2 Seção de Imunologia, Serviço de Pesquisa Básica - INCa

3 Setor de Neuropatias do HTLV - Hospital Evandro Chagas - FIOCRUZ

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Maria do Socorro Pombo de Oliveira - Laboratório de Marcadores Celulares  
Praça Cruz Vermelha, 23 - CEP 20230-130 - Rio de Janeiro - RJ

disseminação, via migração paleomongolóide também possa ser responsável pela vinda deste retrovírus à América do Sul [1, 2].

A infecção pelo HTLV-I é a causa direta do desenvolvimento de leucemia/linfoma de células T do adulto (LcTA) e da paraplegia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH). Ela, também, está relacionada a infecções oportunistas, a indução de imunodeficiência, pneumonite intersticial, gamopatias monoclonais, insuficiência renal, estrogiloidíase, dermatomicose, uveítes e artropatias inflamatórias[3].

Dr. Kazunari Yamaguchi (Japão), apresentou estudos soroepidemiológicos realizados no Japão e a freqüência das doenças associadas com esta infecção. Mochizuki e Yamaguchi, ao demonstrarem a associação de uveíte com o HTLV-I, observaram que os linfócitos T envolvidos neste processo estão ativados, expressam do receptor para interleucina-2 e antígenos HLADr e que estas células estão infectadas, apresentando integração clonal do HTLV-I. Estes dados sugerem um possível papel etiológico do HTLV-I no desenvolvimento da uveíte em indivíduos infectados [4, 5].

O Dr. Yamaguchi mostrou, também, os programas de prevenção para romper a cadeia de transmissão do HTLV-I no Japão, através da triagem de doadores de sangue e, entre mulheres soropositivas, o aconselhamento quanto à forma de aleitamento e hábitos sexuais. O professor Ricardo Veronesi lembrou os trabalhos pioneiros para combater a transmissão do HIV e comentou também, sobre os projetos cooperativos para estudo da população japonesa que imigrou para a América do Sul e para ilhas do Pacífico.

### Infecção por HTLV: uma realidade brasileira

O Simpósio prosseguiu com mesas redondas, para discussões de novos problemas quanto a política de saúde pública, programas de detecção de indivíduos

positivos entre doadores de sangue, testes sorológicos em grupos de risco e formas de doenças associadas ao HTLV-I em nosso meio.

O professor Dalton Chamone chamou atenção para a responsabilidade dos hemoterapeutas no estudo de triagem sorológica, da necessidade de formação de ambulatórios de aconselhamento após testes confirmatórios da presença do vírus HTLV-I ou II, em indivíduos contaminados. Foram apresentados os resultados dos estudos realizados nos Hemocentros de São Paulo, Belo Horizonte, Rio de Janeiro e Belém. A soroprevalência entre diferentes grupos etários de doadores no Brasil, Varia de 0,47% a 0,71%, dependendo do estado brasileiro e do tamanho da amostra estudada, conforme está exemplificado na tabela 1.

O Dr. Amadeo Alquezar apresentou estudos realizados no Hemocentro de São Paulo, chamando a atenção para o controle de qualidade dos testes e a responsabilidade na elaboração de triagem em um banco de sangue de grande porte. Por exemplo, no mês de abril 1993, 14.557 doadores de sangue foram triados sorologicamente. Destes 54 casos foram positivos pelo teste de ELISA (50 destes doares retornaram para teste confirmatório por Western Blot (WB), com 38 positivos); no mês de maio, 14.554 foram triados com 145 casos positivos por ELISA e 137 retornaram para se submeter a WB; e no mês de junho 17.072 doadores foram analisados com 64 casos positivos, mostrando uma oscilação periódica dos índices de positividade.

A necessidade de implantação de ambulatório de aconselhamento dos indivíduos infectados também, foi comentado pela Dra. Paula Loureiro do HEMOPE (Recife-PE) que apresentou os dados que motivaram a implantação dos testes de triagem sorológica para HTLV nos doares de sangue, a partir dos resultados preliminares dos estudos realizados em pacientes hematológicos (hemofílias, anemias, leucemias e linfomas), conforme resultados nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1** - Resultados dos estudos realizados em doadores de sangue

Local do estudo	Número testado	Soroprevalência		Referência
		(No+)	(%)	
HEMOSP	46.183	263	(0,56)	Dr. Amadeo Alquezar
HEMOPE	700	5	(0,71)	Dra. Paula Loureiro
HEMORJ	11.730	78	(0,66)	Dra. Ana M. M. Reis
HEMOMINAS	2.100	10	(0,47)	Dra. Ana Proietti
HEMOPA	809	4	(0,49)	Dr. João Carlos Saraiva
SCM-SP	28.000	132	(0,47)	Dr. Carlos S. Chiattonne

A Dra. Ana Proietti mostrou estudo realizado entre doares de sangue em seis cidades do Estado de Minas Gerais onde a soroprevalência de anticorpos para HTLV-I foi de 0,48% e de 0,27% para HIV. Não foi encontrada co-infecção neste material, e a prevalência de HTLV-I é 1,8 vezes maior do que a do HIV naquele estado.

O Dr. João Carlos Saraiva apresentou dados da cidade de Belém (Tabela 1), lembrando que esta cidade tem baixa densidade demográfica e que ela apresenta um ponto importante na disseminação da infecção, por ser área portuária, com um grande fluxo de comércio e turismo com habitantes do Caribe (região altamente endêmica em HTLV-I).

O Dr. Carlos S. Chiattonne, apresentou os resultados dos estudos em que vêm sendo realizados no Serviço de Hematologia e Hemoterapia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, onde a frequência anual de doadores de sangue infectados é de 0,47% ressaltando que 70% destes doadores costumam doar sangue em outros bancos de sangue e que, estes doadores não apresentam nenhum outro teste sorológico que os considere inaptos para a doação (pois a pesquisa anti-HTLV não é obrigatória). Ele mostrou os resultados preliminares do programa de aconselhamento dos doadores infectados: entre 74 indivíduos HTLV-I positivos, a análise do líquido mostrou que 7% apresentam também anticorpos liquóxicos para HTLV-I. Este grave achado sugere que, estes indivíduos apesar de serem doadores de sangue, poderão desenvolver PET/MAH no futuro.

Outros estudos realizados entre grupos de risco como pacientes politransfundidos infectados poderão desenvolver a doença neurológica.

Dr. José Guido de Azevedo demonstrou a necessidade de uma política de saúde semelhante a adotada para avaliação do HIV, a partir dos resultados das análises sorológicas efetuadas pela Dr. Maria do Socorro em 119 dos pacientes politransfundidos que foram submetidos a transplante de medula óssea (TMO) no CEMO - INCa. A soroprevalência neste grupo de pacientes é de 13%, onde 9 casos já chegaram para TMO apresentando sorologia positiva e 6 pacientes apresentaram soroconversão durante o tratamento entre intervalos de 6-24 meses. Dra. Maria do Socorro ilustrou o caso de um paciente que se submeteu a transplante renal e dois anos mais tarde a este procedimento desenvolveu PET/MAH, dentre os outros casos de pacientes politransfundidos estudados por sua equipe. No IEHASC, a triagem sorológica nos doadores de sangue demonstra uma soroprevalência estimada em 0,66% (Tabela 1).

O Dr. Celso Granato, em trabalho conjunto com a Dra. Nancy Bellet, apresentou os resultados de uma investigação realizada para avaliar a prevalência de retrovírus entre as prostitutas, e seus clientes, na zona portuária de Santos, no litoral paulista. Foram analisados 1.210 soros de 887 prostitutas e de 213 clientes. Um questionário foi aplicado para cada pessoa estudada, onde era interrogado: nome e idade, as características profissionais, tipo de ato sexual mais

praticado, uso de preservativos, uso de drogas injetáveis, doenças venéreas, abortos, etc. As respostas deste questionário foram comparadas com os resultados dos testes sorológicos para HTLV e HIV. As características destes grupos eram as seguintes: idade média de 30 anos; 10% das prostitutas já haviam recebido transfusão de sangue por abortos frequentes; o número de parceiros sexuais por semana variava de 1 a 20 e o tempo de atividade profissional de 1 a 30 anos na prostituição; 58 prostitutas (6,6%) e 10 clientes (4,7%) eram viciados em drogas injetáveis. O questionário também, indicou que 48% dos clientes e 82% das prostitutas usavam preservativos; doenças venéreas ocorreram em 36% das mulheres e em 55% dos seus clientes; sexo anal era praticado por 35% dos homens e por 14% das mulheres.

Os principais resultados foram: 1ª) não ocorreu co-infecção de HIV e HTLV-I no grupo; 2ª) a prevalência de HTLV-I no grupo foi de 2,6% (prostitutas = 2,8%); 3ª) a prevalência de HIV no grupo foi de 3,9% (prostitutas = 3,6%).

A Dra. Vânia Nakauchi, do departamento de Virologia da Universidade do Pará, apresentou os resultados epidemiológicos da infecção pelo HTLV na população indígena de tribos de região amazônica que compreende os estados do Maranhão (MA), Pará (PA), Amazonas (AM), Roraima (RO) e Amapá (AP). Um total de 1.280 amostras foram coletadas durante visitas médicas periódicas realizadas em 25 comunidades indígenas, dentro de um programa de estudos de doenças sexualmente transmissíveis, na Amazônia brasileira. A triagem sorológica foi realizada através de teste ELISA e, em seguida, os casos positivos e/ou duvidosos foram submetidos ao WB (HTLV-I/II). Os resultados mostraram 77 casos positivos entre 1.280 índios (13,8%) e dentre estes confirmados, 22 casos apresentavam WB com padrão de bandas sugestivo de infecção pelo HTLV-II: p21 e p24 mais intensa que p19.

Estes soros, também foram analisados com outros testes, para avaliação de co-infecção por sífilis, clamídia e malária. Os resultados de 14,8% e 27,8% para sífilis e clamídia respectivamente, leva a suposição que estes índios tenham atividade sexual promíscua, pois os resultados assemelham-se aos estudos realizados entre prostitutas de Belém. Estes dados confirmam os estudos de Maloney e cols. que encontraram uma alta prevalência de HTLV-II entre os índios Kaiapós e Krapo (6).

A Dra. Maria José Andrada Serpa apresentou dados soroprevalência de um estudo realizado, no Rio de Janeiro, entre pacientes portadores de mielopatias de origem obscura. De 150 pacientes testados, 73 (48,7%) estavam infectados pelo HTLV-I e, conseqüentemente eram portadores de mielopatia associada ao HTLV-I (Tabela 3). Deste, 58,8% são pacientes do sexo feminino, sugerindo, como em outras áreas endêmicas, uma incidência maior de PET/MAH entre mulheres. Em estudo familiar, realizado entre 134 familiares de 31 pacientes portadores de PET/MAH, verificou-se a presença de infecção em

14,2% familiares (Tabela 2), sendo que 42,8% dos cônjuges de sexo feminino estudados estavam infectados, mostrando um predomínio de transmissão horizontal. Prováveis transmissões verticais foram detectadas em 5 casos.

### Mecanismos patogênicos da Infecção pelo HTLV

Dr. Thomas Schulz proferiu duas conferências, na primeira abordou aspectos moleculares dos genes que compõem o grupo HTLV-BLV, detendo-se, principalmente, nos genes reguladores do HTLV e seus papéis no processo de carcinogênese viral. Ressaltou o papel da região gênica pX, composta por dois genes reguladores tax e rex. O produto de tax-, p.40, é o responsável pela transativação de genes e proto-oncogenes celular envolvidos no controle da proliferação celular. Na segunda conferência apresentou dados obtidos com a análise das regiões imunogênicas da proteína do envelope de cepas de HTLV-I de diversas regiões do mundo, inclusive do Brasil [7, 8].

A professora Stella Knight, imunologista que se dedica ao estudo das células dendríticas, em duas conferências, abordou a importância destas células na resposta imunológica primária e secundária. São células que se originam na medula óssea, a partir do mesmo precursor que os macrófagos/monócitos. Após atingirem certa maturidade, as células dendríticas (CD) migram da medula óssea, em direção a diversos sítios e, de acordo com o sítio em que se encontram, recebem denominações diferentes: no sangue periférico são células dendríticas; na pele células de Langerhans; nos linfáticos aferentes células veladas e, finalmente, nos linfonodos, nas regiões T dependentes, células interdigitantes. Desempenham papel fundamental na resposta imunológica primária ao adquirirem antígenos na periferia e carregá-los para os linfonodos, aonde são apresentados aos linfócitos T virgens; na resposta secundária, as CD estimulam os linfócitos de memória. As CD representam de 0,5 a 2% das células mononucleares de sangue periférico, são células de difícil caracterização pois, no homem, não possuem marcadores específicos e exigem técnicas particulares para sua obtenção. As CD parecem estar envolvidas em diversas patologias: a) no desenvolvimento da imunidade tumoral [9]; em doenças autoimunes [9]; nas infecções por retrovírus HIV e HTLV [10, 11] no homem e, em modelos experimentais, camundongos infectados pelo vírus das leucemias murinas de Raucher e de Moloney.

A Dra. Maria José Andrada Serpa apresentou trabalho em que analisa aspectos imunológicos dos portadores de PET/MAH e de indivíduos sadios infectados com HTLV-I. Alterações imunológicas severas foram detectadas nos pacientes portadores de PET/MAH sugerindo que as lesões do sistema nervoso possam ser consequência da resposta imunológica à infecção e não devido a ação direta do vírus no sistema nervoso. Para avaliar o grau de ativação do sistema imune, foram estudados 5 grupos: 24 pacientes

com PET/MAH; 9 indivíduos sadios infectados; 20 familiares de pacientes com PET/MAH não infectados; 5 pacientes com mielopatias de origem obscura negativos para o HTLV-I e 10 indivíduos sadios não infectados como controles. A proliferação linfocitária foi realizada em dois sistemas, em mononucleares separados a partir do sangue periférico e em sangue total diluído, tendo sido determinada após 3, 5 e 7 dias de cultura. Observou-se uma diferença significativa entre a proliferação espontânea e a proliferação em presença de interleucina 2 (IL-2) exógena verificada nos portadores de PET/MAH quando comparada com os outros grupos ( $p < 0,05$  a  $p < 0,01$ ). O grupo de indivíduos sadios infectados, também, apresentou uma proliferação espontânea significativamente maior do que a verificada no grupo controle. Ressaltou que os mecanismos através dos quais, o HTLV-I causa ativação contínua do sistema imunológico são multifatoriais: a) a proteína tax ativando a expressão de receptores de IL-2; b) a presença de clones de linfócitos T infectados que apresentam uma taxa de proliferação celular aumentada; c) a presença de células dendríticas infectadas e, finalmente, d) pode-se especular, que talvez, o HTLV produza alguma proteína que possa atuar como superantígenos. Além destes dados, chamou a atenção para o fato de que alguns indivíduos soronegativos apresentam um padrão de proliferação espontânea, semelhante ao observado nos indivíduos infectados, podendo este tipo de ensaio de proliferação, servir como marcador de infecção viral, já que, até a presente data, desconhece-se o período de "janela imunológica" nos indivíduos infectados, por via sexual. A Dra. Maria José ilustrou este problema relatando o caso de uma esposa de paciente com PET/MAH, que foi soronegativa, no estudo inicial, e que, após um ano da primeira testagem, soroconverteu. Ressaltou também, que, na ocasião da primeira testagem, esta senhora não mantinha relações sexuais com o marido há mais de um ano.

Além dos estudos imunológicos, a Dra. Maria José apresentou o isolamento da primeira cepa de HTLV-I realizado no Brasil e o estabelecimento de uma linhagem de células T infectada com este vírus. Caracterizou o isolamento viral através da detecção de proteínas virais por técnicas de imunofluorescência e western blot, microscopia eletrônica, detecção de transcriptase reversa viral e reação da polimerase em cadeia (este último realizado pelo Dr. Orlando Ferreira).

A Dra. Estella Matutes discorreu sobre a patogenia e os aspectos clínicos e imunológicos da leucemia/linfoma de células T do adulto, entidade com etiologia relacionada à infecção pelo HTLV-I. Suas implicações clínicas, métodos de diagnóstico diferencial e importância epidemiológica na caracterização imunomolecular destas doenças em relação às demais doenças linfoproliferativas foram bem demonstradas. O espectro da LcTA abrange quatro formas clínicas: a forma leucêmica, com os tipos agudo, crônico e *smouldering*, e a forma linfomatosa, sem compromete-

timento do sangue periférico [12]. O quadro clínico pode compreender adenomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia, lesões de pele que correspondem a infiltração da derme por células T pleomórficas (CD4<sup>+</sup>). Hipercalcemia é encontrado em 40 a 60% dos casos e é um fator de mau prognóstico. A caracterização dos linfócitos afetados pelos vírus, é de uma célula T, pós-tímica, com um perfil imunofenotípico CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>. Ela também ressaltou a existência de pacientes em estado transicional da infecção, o que não permite classificá-los nas formas acima referidas, sendo difícil traçar uma linha precisa entre um portador da infecção pelo HTLV-I e um paciente com leucemia do tipo *smouldering* [12].

A Dra. Maria do Socorro apresentou casuística brasileira, com estudos realizados em pacientes com doenças de células T maduras e incidência de LcTA, baseado nos conceitos de patogenia destas doenças. Entre 171 pacientes com doenças linfoproliferativas de células T, o sistema score proposto por Matutes e Catovsky, demonstrou 44 pacientes com LcTA (HTLV-I<sup>+</sup>) nas formas leucêmicas e linfomatosas [14]. Em seguida a Dra. Vera Marra apresentou conceitos classificatórios para o diagnóstico de linfomas de células T periféricas, chamando atenção para a classificação histopatológica de Suchi que valoriza os dados sorológicos para HTLV-I [15]. Ela apresentou a superposição clínica entre alguns linfomas de células T cutâneas e a LcTA, exemplificando com seis casos que, apesar da sorologia para HTLV-I ser negativa, tinham quadro clínico sugestivo de LcTA e ao sistema score apresentava pontuação igual ou superior a 5. Estes dados foram motivos de discussões por parte da audiência, quanto a existência de LcTA/HTLV-I negativo.

### Neuropatias associadas ao HTLV-I

O último dia do Simpósio foi programado para apresentação dos trabalhos que vêm sendo realizados pelos neurologistas. Na sua conferência o Professor Vladimir Zaninovic apresentou as pesquisas pioneiras com PET/MAH na Colômbia, bem como as descrições históricas dos primeiros casos diagnosticados na América do Sul e na Jamaica. Dificuldade de marcha, fraqueza e paralisia dos membros inferiores são os primeiros sinais e sintomas para o diagnóstico de PET/HTLV-I<sup>+</sup>. Disfunção esfinteriana, nictúria, constipação intestinal e impotência sexual, são os sintomas principais desta doença. Mais de 200 pacientes já foram diagnosticados com PET (HTLV<sup>+</sup>) na Colômbia, principalmente na costa do Pacífico, em Cuaco e Mariño. A Colômbia tem como principais grupos étnicos os negros de origem africana, os índios nativos (ameríndios), mulatos e os brancos de origem espanhola e todos estes grupos étnicos são acometidos por PET [16].

O professor Sérgio Novis (UFRJ) apresentou estudo familiar realizado em quatro gerações de uma família de um portador de PET. Na avaliação familiar vários indivíduos eram HTLV-I positivos e múltiplos

casos de PET foram detectados. Na geração atual, com faixa etária de 23-50, anos diversos membros desta família apresentaram doença em forma subclínica. Casos de LcTA também foram encontrados.

Na sua exposição, o Dr. Osvaldo Nascimento (UFF), apresentou aspectos patológicos de 27 pacientes com PET/MAH, chamando a atenção para lesões histológicas dos nervos periféricos comprometidos nesta infecção. Fibras mielínicas com degeneração normal foi a principal alteração histológica observada.

O Dr. Carlos M. C. Costa (UFCE), demonstrou a soroprevalência no Estado do Ceará, ao fazer um estudo populacional, conforme os resumos das tabelas 2 e 3. O material consistiu de soro colhido de pacientes neurológicos [31] e de pessoas sadias (1.142) das duas cidades mais populosas do estado. Fortaleza e Crato são separadas por 540 km de distância e a soroprevalência para HTLV foi de 0,34% e 0,44% respectivamente, com dois casos de HTLV-II.

A Dra. Sandra Regina dos Santos da Universidade da Bahia, após apresentar as características geográficas de seu estado, mostrou 70 casos de pacientes com neuropatias de origem obscura onde 17 eram HTLV-I<sup>+</sup> (24%), com predomínio de mulheres e mulatos. A população da Bahia é composta principalmente de descendentes africanos (80%) trazidos ao Brasil como escravos no final do século XVII. Dos pacientes positivos 13 eram mulheres, na sua maioria mulatas. O tempo de doença variava de 1 a 12 anos, e a faixa etária acometida de 26 a 73 anos. Ela procurou analisar os casos positivos em função da origem geográfica, se provenientes da Zona da Seca ou do Litoral Baiano, porém não foi encontrada nenhuma diferença entre estas duas regiões. Interessante ressaltar, que duas pacientes com PET/MAH eram enfermeiras e em ambas não foi caracterizada a transmissão por via vertical ou horizontal, especulando-se a possível contaminação profissional.

Finalmente Dr. Abelardo Q. C. Araujo mostrou os estudos clínicos-laboratoriais dos pacientes com paraplegia espástica de origem obscura realizados por sua equipe do Hospital Evandro Chagas (FIOCRUZ), em cooperação com o Laboratório de Oncologia Viral do INCa. 41 pacientes apresentavam sorologia positiva para HTLV-I, com uma duração de doença variando de 3 meses a 32 anos, predomínio aparente de sexo feminino e idade média de 48 anos. Os fatores de risco observados foram passados de doenças sexualmente transmissíveis em 50% dos casos e transfusão de sangue em 15%. Os aspectos laboratoriais dos pacientes positivos para HTLV foram apresentados, e diversas alterações observadas, tais como: aumento da velocidade de hemossedimentação, anemia, leucocitose moderadas, eosinofilia, gamopatia policlonal, sorologia positiva para lues e sinais de imunoliberação no compartimento liquorico.

Tabela 2 - HTLV: Resultados em grupos de risco\*

Local do estudo	Características do grupo	Soroprevalência			Referência
		(No+)	(+)	(%)	
HEMOPE (Recife)	Pacientes hematológicos Politransfundidos	310	32	(10.9)	Dra. Paula Loureiro
INCa/IEHASC (Rio)	Pacientes hematológicos Politransfundidos e Câncer	1.035	84	(8.4)	Dra. M. S. P. de Oliveira e Dra. Sílvia Maia F. Carvalho
USP (São Paulo)	Prostitutas e Parceiros (10% das prostitutas receberam transfusão de sangue)	1.210	34	(2.8)	Dr. Celso Granato e Dr. Nancy Bellet
UFPA (Belém)	População indígena dos Estados MA, PA, AM, RO	1.280	77	(13.8)	Dra. Vania Nakauchi
INCa (Rio)	Pacientes com doenças Linfoproliferativas T	177	44	(24.8)	Dra. Maria S. Pombo de Oliveira
INCa/FIOCRUZ (Fortaleza)	Familiares de PET/MAH	134	19	(14.2)	Dr. Abelardo C. Queiroz Araújo Dra. Maria J. Andrada Serpa Dr. Maurício Godoy

(\*) Incluindo grupo controle como população geral e índios da Amazônia

Tabela 3 - Resultados dos Estudos realizados em pacientes neurológicos

Local do estudo	Número testado	Soroprevalência		Referência
		(No+)	(%)	
UFCE (Fortaleza)	31	17	54	Dr. Carlos Maurício C. Costa
INCa/FIOCRUZ/UERJ (Rio)	150	73	48,7	Dra. Maria José A. Serpa Dr. Abelardo Q. C. Araújo Dr. Maurício Godoy
UFBA	70	17	24	Dra. Sandra Regina dos Santos

## Tratamento das patologias HTLV-I positivas

O tratamento de LcTA e de PET apresenta resultados bastante desfavoráveis, apesar das diversas tentativas terapêuticas com novas drogas antineoplásicas. Na mesa redonda sobre atualização e progressos terapêuticos nas doenças secundárias à infecção pelo HTLV, a Dra. Estella Matutes apresentou sua experiência no tratamento da LcTA usando drogas tais como a Deoxycifuridina (DCF). Os ensaios iniciais parecem promissais, entretanto, uma maior casuística e um maior tempo de acompanhamento são necessários para se chegar a uma conclusão definitiva.

O Dr. Kazunari Yamaguchi explicou que prevenir a infecção pelo HTLV-I através de triagem sorológica em banco de sangue, bem como a realização de testes sistemáticos para se evitar a transmissão vertical do vírus, ainda são os meios mais eficazes para evitar doenças como a LcTA e a PET/MAH. Os pacientes que cursam com formas agudas e linfomatosas da LcTA são usualmente tratados com protocolos de poliquimioterapia (CHOP, VEPA, COMLA, MACOPb) porém, o prognóstico nestes pacientes ainda é sombrio. Quanto à terapêutica nas formas crônicas e *smouldering*, novas perspectivas têm sido animadoras com o uso de  $\alpha$ -Interferon, DCF, e de toxina diftérica ligada à molécula de IL-2 (IL-2 toxin).

## Conclusões

Durante os quatro dias do Simpósio foram discutidos diversos aspectos de interesses de hemoterapeutas, virologistas, imunologistas, onco-hematologistas, neurologistas e demais pesquisadores presentes. As diversas formas clínicas de doenças, como a LcTA e a PET/MAH, e os aspectos semelhantes e outras doenças degenerativas, foram bastante discutidas com o intuito de chamar atenção para o problema de infecção no Brasil.

A necessidade de implantação de programas de saúde pública tais como: a) triagem sorológica obrigatória nos bancos de sangue nacionais; b) a pesquisa de anticorpos para HTLV entre os pacientes portadores de doenças sexualmente transmissíveis e, c) a ampla divulgação destes dados entre a comunidade médico-científica foram consenso neste Simpósio.

O objetivo de congregar um amplo espectro de especialistas interessados no problema do HTLV no Brasil, foi plenamente atingido ficando programado para setembro de 1994 o III Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, em Recife.

## Referências Bibliográficas

- Zaninovic V. Possible origenes de HTLV 1 en Sur America In: V. Zaninovic; J. Gahido, A. Blank (eds): *Enfermedades asociadas con el virus HTLV-1*. Cali, Colombia, 1992, 245.
- Zamora, T.; Zaninovic, V.; Kajiwara M.; et col. Antibody to HTLV-I in indogenous inhabitants of the Andes and Amazon regions in Colombia. *Jpn. J. Cancer Res.*, 81 : 715, 1990.
- Halesberg, P.; Hafler D. A. Pathogenesis of diseases induced by HTLV-I infection. *N. Eng. J. Med.*, 328 : 1173, 1993.
- Yamaguchi, K.; Kiyokawa, T.; Fatumi G. et col. Pathogenesis of Adult T-cell leukemia from clinical pathologic features. In Blattner W. A. (ed) *Human Retroviroly HTLV*, Raven Press, New York, 1990; 163.
- Mochizuki, M.; Yamaguchi, K.; Takatsuki, K., et col. HTLV-I and Uveitis. *Lancet*, 339 : 1110, 1992.
- Maloney, E.M.; Biggar, R.J.; Neel, J.V., et col. Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *The Journal of Infectious Diseases*, 166 : 100, 1992.
- Teich, N.; Wyke, J.; Mak, T. Pathogenesis of retrovirus-induced disease. In: Weiss R., Teich N., Varmus H., Coffin J. (eds) *RNA tumor viruses*. New York: Cold Spring Harbor, 1985; 785.
- Schulz T.F., Ville R.G. Viruses in Human Cancer. In: Ville, R.G. (ed) *Introduction to the molecular genetics in cancer* John Willey & Sons Ltd. London, 1992, 137.
- Knight S.C.; StanggA.; Hill S.; Fryer P.; Griffiths S. Development and function of dendritic cells in health and disease. *J. Invest. Dermatol.* 99 : 33S-38S, 1992.
- Macatonia S.E.; Paterson S.; Knight S.C. Suppression of imune response by dendritic cells infected with HIV. *Immunology* 67 : 285-289, 1989.
- Macatom S.E.; Cruickshank J.K.; Rudge P.; Knight S.C. Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-I and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res. Hum. Retrov.* 8 : 1699-1706, 1992.
- Kawano, F.; Yamaguchi, K.; Nishimura, H.; et col. Variations in the clinical course of adult T-cell leukemia. *Cancer*, 55 : 851, 1985.
- Matutes, E.; Catovskys, D.; Mature T-cell leukemias and leukemia/lymphoma syndromes. Review of our experience in 175 cases. *Leukemia and Lymphoma*, 4 : 81, 1991.
- Pombo de Oliveira, M.S.; Carvalho, S.M.F.; Matutes, E. et allis. Comparison of clinicopathologic features of adult T cell leukemia/lymphoma and cutaneous T cell lymphoma in Brazil. *Blood*, in press 1993.
- Suchi,; Lennert K.; Tu, L.Y.; et col. Histopathology and Immunohistochemistry of peripheral T-cell lymphomas; a proposal for their classification. *Journal of Clinical Pathology*; 40 : 995, 1987.
- Zaninovic, V.; Arago, C.; Biojo, R.; et allis. Tropical spastic paraparesis in Colombia. *Ann Neurol*, 235 : 127, 1988.

# 9<sup>a</sup> Conférence Mondiale sur le Tabac et la Santé Paris • CNIT • 10-14 octobre 1994

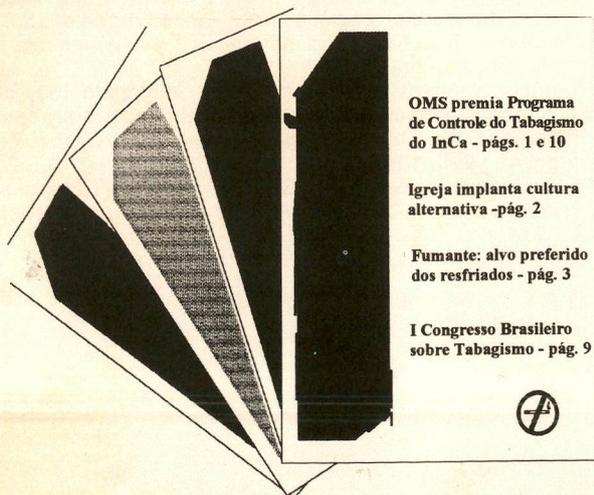
## 9<sup>th</sup> World Conference on Tobacco and Health

NETWORK INFORMATION: ONTOBACCO CONTROLACTIONS. Luisa M. C. S. Goldfarb, Tania M. Cavalcante, Tereza P. Feitosa, Vera Luiza da Costa e Silva

O Brasil tem 8.511.965 km<sup>2</sup> com uma população de 146.150.000. Estas características apontam para a necessidade de uma rede de informações sobre as ações de controle de tabagismo ligando as diferentes regiões em todo país. Para alcançar este objetivo, o Instituto Nacional de Câncer (INCa), através da Divisão de Educação da Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco), produziu boletim Atualidades em Tabagismo, baseado inicialmente na publicação do International Agency on Tobacco or Health (IATH). Atualmente o boletim usa em várias publicações internacionais, nacionais e dados fornecidos pelos ativistas de todo país, como fonte de informação. Seu conteúdo inclui opinião de personalidades influentes na vida pública do país, trabalhos científicos recentes e notícias nacionais e internacionais sobre o tabagismo. No seu primeiro número, em setembro de 1991, com tiragem de 100 números foi distribuído entre os coordenadores estaduais de programas de controle do tabagismo. A partir de então, sua tiragem foi crescendo, sendo atualmente de 11.000 exemplares que são postados para unidades de saúde, profissionais de saúde, escolas profissionais de educação, legisladores, instituições públicas e privadas, religiosos e ativistas no país inteiro. As seções que contêm notícias nacionais são traduzidas para o inglês e distribuídas a organizações internacionais, o que significa notícias das atividades de controle do tabagismo no Brasil, em boletins internacionais.

**Conclusões:** A distribuição do Atualidades pelos estados do Brasil com mais de 5.000.000 de habitantes, bem como a mala direta que foi classificada em categorias que estão recebendo o Atualidades em Tabagismo foram avaliadas. As conclusões desta avaliação mostram categorias e regiões com pouca representação na mala direta do AT, o que aponta para uma planificação mais adequada da distribuição e um contato mais agressivo com escolas, profissionais de educação e legisladores e uma cobertura maior das regiões menos atingidas do país, como os estados do Paraná e Minas Gerais.

### Atualidades em Tabagismo first and nowadays appearance

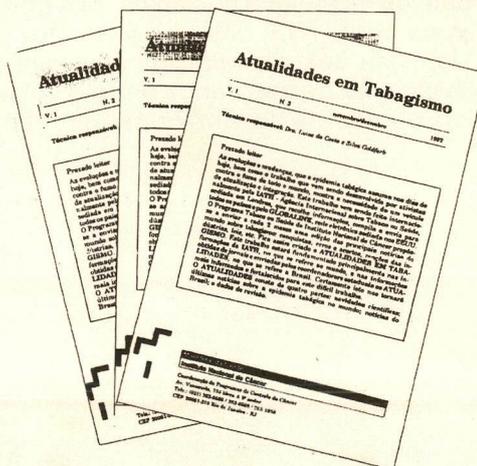


**OMS premia Programa de Controle do Tabagismo do InCa - págs. 1 e 10**

**Igreja implanta cultura alternativa -pág. 2**

**Fumante: alvo preferido dos resfriados -pág. 3**

**I Congresso Brasileiro sobre Tabagismo -pág. 9**

**Atualidades em Tabagismo**

V. 1 N. 2

Tiragem responsável: Dra. Lucina de Costa e Silva Goldfarb

1992

Prezado leitor

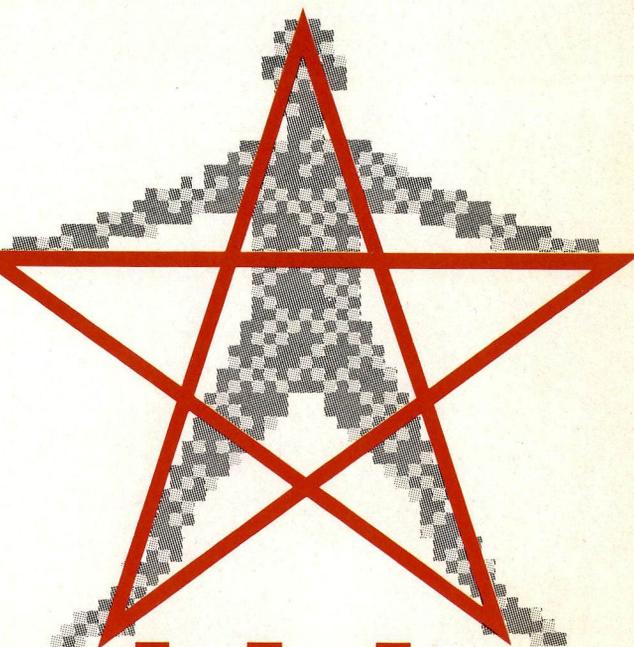
Este número de Atualidades em Tabagismo apresenta notícias de saúde e de controle do tabagismo que são de grande interesse para os profissionais de saúde, educadores, pesquisadores e para a população em geral. Este boletim é produzido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCa) e tem como objetivo informar sobre as atividades de controle do tabagismo em andamento no Brasil e no mundo.

Este número contém artigos de autores brasileiros e estrangeiros, além de notícias de eventos e publicações recentes sobre o tabagismo.

Atualidades em Tabagismo é uma publicação trimestral do Instituto Nacional de Câncer (INCa) e tem como objetivo informar sobre as atividades de controle do tabagismo em andamento no Brasil e no mundo.

Atualidades em Tabagismo é uma publicação trimestral do Instituto Nacional de Câncer (INCa) e tem como objetivo informar sobre as atividades de controle do tabagismo em andamento no Brasil e no mundo.

*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

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



**ZAVEDOS<sup>®</sup>**

CLORIDRATO DE IDARUBICINA



**Pharmacia**  
Farmitalia

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