

Revista Brasileira de Cancerologia

ISSN 0034-7116

Vol. 38
N^{os} 2/3
Abr./Set.
1992

Ex. 1



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



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

CITARABINA PRONTA PARA USO

Alexan[®]



** Facilidade de manipulação pelo pessoal de enfermagem.*

** Perfeitamente adequada para mono e poliquimioterapia.*

** Pode ser administrado por via IV, IM, SC e intratecal.*

MAIS UM PRODUTO COM A TRADIÇÃO E QUALIDADE.

 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

Revista Brasileira de Cancerologia



Revista
Brasileira de
Cancerologia

EDITORES

Alfredo Guarischi
Evaldo de Abreu
Jorge Wanderley
Luiz Eduardo Atalécio

CONSELHO EDITORIAL

Emílio Mitidieri (RJ)
Ricardo Brentani (SP)
Vivian Rumjanek (RJ)
Eduardo Faerstein (RJ)
Marcelo Gurgel (CE)
Marcos Moraes (RJ)
Jayme Marsillac (RJ)
Jacob Kligerman (RJ)
Rui Haddad (RJ)
Renato Amaral (RS)
Haroldo Juaçaba (CE)
Luís Carlos Zeferino (SP)
Nestor Piva (SE)
Onofre de Castro (RJ)
Maria Izabel S. Pinel (RJ)
Sérgio Faria (SP)
Paulo Novaes (SP)
Luis Souhami (Canadá)
Miguel Guizzardi (RJ)
Arthur Katz (SP)
Gilberto Schwartzmann (RS)
Ademar Lopes (SP)
Ernani Saltz (RJ)
José Carlos do Valle (RJ)
Juvenal Oliveira Filho (SP)
Sergio E. Allan (RJ)
Herbert Praxedes (RJ)
Silvia Brandalise (SP)
Sergio Petrilli (SP)
João Paulo Matushita (MG)
Waldir Pereira (RS)

SBOC: Sergio Lago (RS)
SBCO: Odilon Souza Filho (RJ)
RADIOTERAPIA: José Waldemar Petitto (SP)
SOBOPE: Vicente Odone Filho (SP)
Soc. Bras. Patologia Cervical Uterina e Colposcopia: Waldemar Rivoire (RJ)

JORNALISTA RESPONSÁVEL

Ana Maria Funke

PROJETO GRÁFICO E PRODUÇÃO

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

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Editora Gráfica Serrana
Petrópolis - RJ

SECRETÁRIA

Marcia Fernandes de Souza

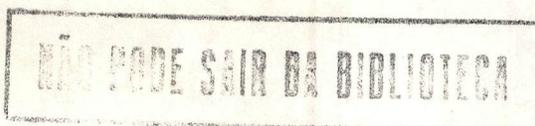
Vol. 38

Nº 2/3

Abr./Set. 1992

Sumário

- 71 Carcinoma de útero
Wilson Francisco Schreiner Busato Jr., Carlos Teodósio da Ros, Fernando Augusto Roehe Vaccaro, José Francisco Lisboa e Carlos Ary Vargas Souto
- 75 Tumor de células da granulosa do ovário: estudo de casos com utilização da imuno-histoquímica no diagnóstico diferencial
José Augusto Assumpção Crespo Ribeiro, Florêncio Figueiredo e Nelson Augusto
- 83 Reservatório urinário continente. Uma alternativa para a substituição vesical
Antonio Augusto Ornellas, Antonio Luís Correia Seixas, Alberto Marota, Aristóteles Wisnesky, Franz Campos, João Rangel de Moraes e Alfredo Canalini
- 91 Radioterapia em linfomas não-Hodgkin
Sérgio Luiz Faria
- 99 Knowledge of and access to screening in women with carcinoma of the cervix in Brazil
Uílho Antonio Gomes e Edmundo Mauad Carvalho
- 103 Alternância intensiva de drogas sem resistência cruzada presumível com methotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina e fluorouracil (MACOM-F) no câncer da mama avançado locorregional
José Carlos do Valle, José Luiz Martinho e Vania Maria Cabral
- 113 Carcinoma espinocelular originado em teratoma cístico do ovário. Relato de um caso
Afonso Celso Pinto Nazário, Fernando Takeshi Kawakami, Geraldo Rodrigues de Lima e Sérgio Mancini Nicolau
- 117 Informes



Ministério da Saúde
INCa • Pro-Onco

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

Endereço editorial:

Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)
Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar
20081 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: 253-1956 - 263-8565
Fax.: 263-8297

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

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia
© 1987 Instituto Nacional de Câncer

Carcinoma de úraco

WILSON FRANCISCO SCHREINER BUSATO Jr.¹, CARLOS TEODÓSIO DA ROS¹, FERNANDO AUGUSTO ROEHE VACCARO², JOSÉ FRANCISCO LISBOA³, CARLOS ARY VARGAS SOUTO⁴

Serviço de Urologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
- Porto Alegre - RS

Resumo

O carcinoma de úraco é uma rara neoplasia que costuma se manifestar quando já está avançada. Além disso, pode causar dificuldade diagnóstica com o adenocarcinoma de origem vesical, o que pode ocasionar o tratamento inadequado do mesmo. Descrevemos o caso de uma paciente em que o diagnóstico do adenocarcinoma de úraco foi feito através de tomografia computadorizada e o tratamento realizado através de ressecção em bloco das estruturas comprometidas, com um seguimento de 13 meses, sem evidência de recidiva da neoplasia.

Unitermos: úraco; carcinoma de úraco; neoplasias vesicais

Introdução

O carcinoma de úraco é uma rara neoplasia responsável por 0,34% dos cânceres vesicais [1]. Costuma se manifestar quando a doença já se apresenta em estágio avançado e pode ser confundido com o adenocarcinoma primário de bexiga. Daí decorre, por vezes, a excisão incompleta de neoplasia, aumentando ainda mais a taxa de recidiva local e agravando o já sombrio prognóstico [2]. A diferenciação com o adenocarcinoma vesical nem sempre é fácil, e os métodos tradicionais de estadiamento de uma lesão vesical, como a urografia excretora, a cistoscopia com biópsia e a palpação bimanual sob anestesia, associam-se a uma taxa de erro de 20 a 50% [3].

Recentemente, uma ampla revisão reuniu 160 casos já descritos na literatura [1]. Este trabalho visa a apresentar mais um caso, aproveitando para revisar a embriologia e a anatomia do úraco, bem como os aspectos da epidemiologia, diagnóstico e tratamento desta neoplasia.

Relato do caso

Paciente feminina, 54 anos, branca, veio à consulta por apresentar hematúria macroscópica, indolor, desconforto na região suprapúbica durante a micção, além de emagrecimento de sete quilos, com sintomatologia iniciada um mês antes. Foi realizada cistoscopia com biópsia, que demonstrou uma lesão vegetante, no ápice vesical, cuja microscopia revelou ser um adenocarcinoma que comprometia a musculatura vesical. A ecografia identificou a lesão no domo vesical, porém não demonstrou comprometimento do úraco (Figura 1). A tomografia computadorizada demonstrou o envolvimento uracal e da bainha posterior do reto abdominal (Figuras 2 e 3). A paciente foi submetida à ressecção em bloco da bexiga, do úraco e dos linfonodos pélvicos bilaterais. Optou-se pela confecção de neobexiga utilizando-se o ceco e o íleo terminal (segundo a técnica "Le Bag"). O exame anatomopatológico confirmou o adenocarcinoma uracal, apresentando as margens cirúrgicas livres da neo-

¹Médico Residente do Serviço de Urologia da ISCMPA; ²Doutorando da Sexta Série da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; ³Médico do Serviço de Urologia da ISCMPA; ⁴Professor Titular de Urologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e Chefe do Serviço de Urologia da ISCMPA. Endereço do autor para correspondência: Av. Osvaldo Aranha, 1120/Apto. 2 - Porto Alegre - RS - CEP 90033-191.

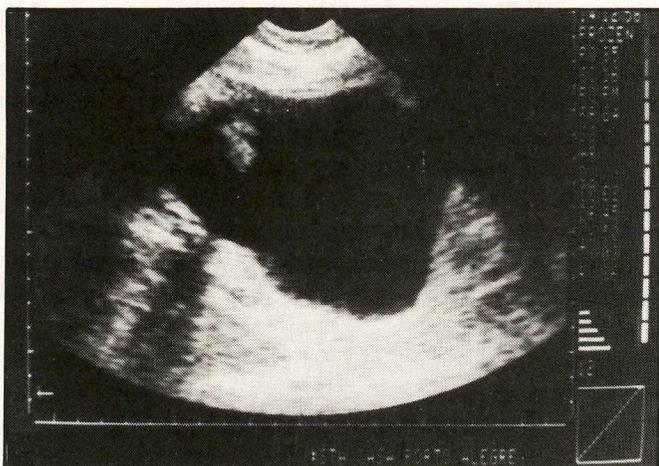
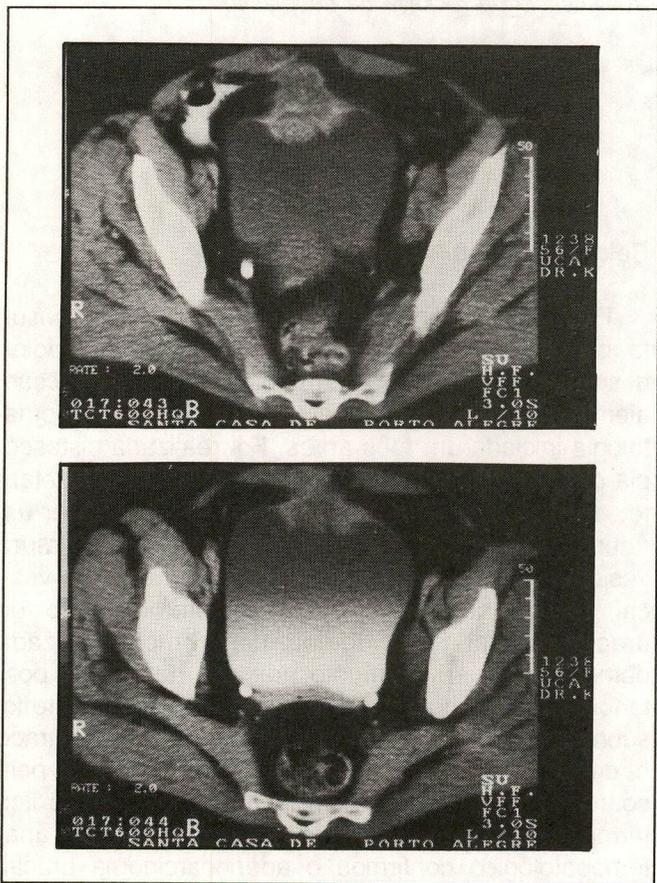


Figura 1. Ecografia da bexiga mostrando uma lesão vegetante no ápice vesical.



Figuras 2 e 3. Tomografia computadorizada com lesão na parede vesical anterior comprometendo a bainha posterior do reto abdominal.

Comentários

O úraco é uma estrutura remanescente do alantóide fetal. Em suas paredes ocorre a formação de sangue entre a terceira e quinta semanas de desenvolvimento, além do que seus vasos sanguíneos se transformam na veia e artérias umbilicais [4]. O úraco é uma estrutura extraperitoneal, localizada no espaço de Retzius, posicionando-se anteriormente ao peritônio e posteriormente à *fascia transversalis*. Tipicamente, se inicia na parede vesical anterior, terminando na cicatriz umbilical, medialmente, apresentando, de cada lado, uma artéria umbilical. No entanto, outras três variantes anatômicas são descritas: a união com uma das artérias umbilicais, com deslocamento lateral do úraco; união com ambas as artérias, formando um cordão único; e atrofia proximal do úraco, onde se funde com ambas as artérias umbilicais, formando o plexo de Luschka [5]. No adulto, o úraco pode ter de dois até 15 cm (em média 5 cm), apresentando-se com lúmen em mais de 70% dos casos [6].

A maior incidência dessa patologia é em torno da quinta e sexta décadas de vida [7], com um nítido predomínio sobre o sexo masculino [8]. Sob o ponto de vista histológico, o úraco é constituído por uma camada interna de epitélio de transição ou cuboidal, uma camada de tecido conectivo submucoso e uma camada externa de músculo liso. É coberto por serosa somente na sua face posterior. Ainda que revestido por uma camada de células de transição, aproximadamente 90-95% dos tumores dessa estrutura são adenocarcinomas, sendo que 70% desses são do tipo mucinoso [7, 9]. O restante é representado por sarcomas e carcinomas de células escamosas e transicionais.

A disseminação se dá, preferencialmente, para estruturas contíguas, como a gordura presente no espaço de Retzius, parede abdominal e bexiga. Também podem estar comprometidos os linfonodos regionais, sendo que a via hematogênica responde pela ocupação dos pulmões, ossos e fígado [6]. Com relação à bexiga, o carcinoma pode ser intramucoso, intramuscular ou supravesical. Este último está presente em até 90% dos casos [10].

A rara ocorrência dessa neoplasia tem sido um fator limitante na confecção de um sistema de estadiamento uniforme. Sendo assim, parece razoável basear-se nos critérios de estadiamento sugeridos por Sheldon [1]: Estádio I, quando a neoplasia está confinada à mucosa uracal; Estádio II, quando limitada ao úraco; Estádio III "a", quando há extensão à parede abdominal; Estádio III "b", com extensão peritoneal; finalmente, Estádio III "c", quando houver metástases.

Um ponto crucial no estudo das neoplasias é o diagnóstico precoce, dificilmente obtido neste tipo de

plasia. O seguimento atual é de 10 meses, mediante entrevistas regulares, além da realização de tomografias torácica e abdominal. Atualmente, a paciente encontra-se com incontinência urinária de estresse, contudo sem evidência do curso da neoplasia.

lesão [1, 7]. Primeiro, porque os sintomas aparecem quando a doença já se encontra avançada, além de serem inespecíficos. O sinal mais freqüente é a hematúria, presente em até 71% dos pacientes [9], seguido pela presença de tumoração suprapúbica, disúria e saída de sangue, pus ou muco através da cicatriz umbilical. Frente a um paciente com tumoração vesical e biópsia com o diagnóstico de adenocarcinoma, a determinação da origem da neoplasia pode ser difícil. Nestas circunstâncias, alguns critérios podem sugerir a origem como sendo uracal [7]. Esses incluem a presença do tumor no ápice ou na parede anterior da bexiga; tumoração vesical intramural ou suprapúbica; mucosa vesical adjacente ao tumor com aspecto normal, sem evidência de adenocarcinoma em outro local e ausência de cistite cística. Este último com implicação direta na etiopatogenia do adenocarcinoma de origem vesical [11].

A diferenciação quanto à origem tumoral tem implicações terapêuticas. Um diagnóstico equivocado de adenocarcinoma vesical pode determinar a exérese incompleta da neoplasia [3]. A radiografia simples de abdome e a urografia excretora podem, eventualmente, identificar uma tumoração suprapúbica, na linha média, com calcificações [7]. A ultra-sonografia abdominal (US) e, principalmente, a tomografia computadorizada (CT) do abdome representam excelentes modalidades de diagnóstico e de estadiamento para o carcinoma de úraco [9]. A ressonância nuclear magnética parece ter alguma vantagem sobre os anteriores, à medida que permite uma melhor avaliação da extensão local [12]. Em termos práticos, a US e a CT podem não demonstrar a extensão tumoral na gordura do espaço de Retzius em até 50% dos casos [9]. Porém, esse dado não modifica a conduta pré-operatória, já que a CT permite demonstrar a invasão da parede abdominal e do peritônio de modo mais confiável [9]. Vale lembrar que a integridade da mucosa é melhor avaliada por meio de cistoscopia e biópsia, mesmo que recentes relatos [13] apontem uma melhor detecção da infiltração tumoral com o uso de ultra-sonografia endovesical. Mesmo que o aspecto típico seja o de um tumor na linha média, alterações na anatomia do úraco podem produzir desvios laterais da neoplasia.

O tratamento atualmente recomendado é a remoção cirúrgica em bloco, parcial ou total da bexiga, do úraco e, se houver comprometimento, da parede vesical, da bainha posterior dos retos abdominais e da cicatriz umbilical [14]. Estes tumores são rádio e quimiorresistentes [15], de modo que estes métodos terapêuticos não alteram a evolução da neoplasia [16, 17].

O prognóstico é pobre e semelhante àquele encontrado nos adenocarcinomas vesicais, em torno de

6,5 a 18% [15] de sobrevida em cinco anos, com uma taxa de recidiva local na ordem de 30% [3].

Summary

Urachal carcinoma is a rare neoplasm which usually is present at an advanced stage. Furthermore, it may be difficult to establish a differential diagnosis in relation to adenocarcinoma originating in the bladder. This may lead to inadequate treatment. We describe the case of a patient in whom the diagnosis of urachal adenocarcinoma was made after Computed Tomography, and the treatment performed using block resection of the structures involved, with 13 month follow-up and no evidence of recurrence of the neoplasm.

Key words: *urachus; urachal carcinoma; bladder neoplasm*

Referências bibliográficas

1. SHELDON CA, CLAYMAN RV, GONZALEZ R, WILLIAMS RD, FRALEY EE. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984; 131: 1-8.
2. JOHNOSON DE, HODGE GB, ABDUL-KARIN FW, AYALA AG. Urachal carcinoma. *Urology* 1985; 26: 218-221.
3. WISHNOW KI. Endovesical ultrasonography or urachal carcinoma. *Urol Radiol* 1989; 11: 53-54.
4. MOORE KL. Embriologia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1990.
5. DUCKETT JW, CALDAMONE AA. Congenital disorders of the bladder, in whitfield HN, Hendry WF. Textbook of genito-urinary surgery. London: Churchill Livingstone, 1985: 178-202.
6. KWOK-LIU JP, ZIKMAN JN, COCKSHOTT WP. Carcinoma of the urachus: the role of computed tomography. *Radiology* 1980; 137: 731-734.
7. ROSEN L, HODDICK WK, HRICAK H, LUE TF. Urachal carcinoma. *Urol Radiol* 1985; 7: 174-177.
8. BECK AD, GANDIN HJ, BONHAM DG. Carcinoma of the urachus. *Br J Urol* 1970; 135: 555-562.
9. BRICK SH, FRIEDMAN AC, POLLACK HM, FISHMAN EK, RADECKI MH, MITCHELL DG, LEV-TOAFF AS, CAROLINE DF. Urachal carcinoma: ct findings. *Radiology* 1988; 169: 377-381.
10. COOPERMAN LR. Carcinoma of the urachus with extensive abdominal calcification. *Urology* 1978; 12: 614-616.
11. MOSTOFI FK. Potentialities of bladder epithelium. *J Urol* 1984; 71: 705-711.
12. RHOLL KS, LEE JKT, HEIKEN JP, LING D, GLAZER HS. Primary bladder carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1987; 163: 117-121.
13. JAEGER N, RADEKE HW, ADOPHS HD, PENKERT A, BERTERMANN H, VAHLENSIECK W. Value of intravesical sonography in tumor classification of bladder carcinoma. *Eur Urol* 1986; 12: 76-84.
14. SROUGI M. Tumores não-transicionais da bexiga. In Srougi M, Simon SD. Câncer Urológico. São Paulo: Platina, 1990: 241-254.
15. SCULLY RE, GALDABINI JJ, MCNELLY BU. Urachal adenocarcinoma. *New Engl J Med* 1981; 304: 469-471.
16. ANDERSTRON C, JOHANSSON SL, VON SCHULTZ L. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and prognostic study. *Cancer* 1983; 52: 1273-1276.
17. JONES WA, GIBBONS RP, CORREA RJ Jr., CUMMINGS KB, MASON JT. Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1980; 15: 119-123.

INCaRegistro

Instituto Nacional de Câncer

REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER - RHC DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Dos pacientes com diagnóstico de tumor primário de colo do útero 92,4% tiveram como primeiro tratamento no INCa uma única modalidade terapêutica, sendo que 79,3% foram tratados somente com radioterapia, 12,2% com cirurgia, 0,8% com quimioterapia e 0,1% com hormonioterapia.

Entre os pacientes submetidos unicamente à radioterapia, 43,8% desta foi curativa completa. O primeiro tratamento combinado de duas modalidades terapêuticas foi ministrado a 7,5% dos pacientes com tumor do colo uterino; 0,1% dos pacientes foram tratados com esquema terapêutico triplo. Dos pacientes tratados, ao final do primeiro tratamento, 48,3% não apresentavam evidência da doença e 3,3% foram a óbito. Em 23,9% dos prontuários não havia informação disponível sobre o tratamento realizado.

Dos pacientes com tumor de colo uterino que chegaram ao INCa sem tratamento, 42 (3,4%) não realizaram qualquer tratamento na instituição no primeiro ano de acompanhamento.

Distribuição dos casos de tumor primário do colo do útero segundo esquema terapêutico e estado da doença ao final do primeiro tratamento 1986 - 1989.

ESTADO DA DOENÇA	Sem evidência da doença	Remissão parcial	Doença estável	Doença em progressão	F P T	Óbito	Sem informação	T O T A L	%
TRATAMENTO									
Cirurgia (CIR.)	114	0	0	0	0	2	28	144	(12,2)
Radioterapia (RXT)	409	81	33	131	12	32	236	934	(79,3)
Quimioterapia (QT)	0	0	0	4	0	2	3	9	(0,8)
Hormonio (HT)	0	0	0	1	0	0	0	1	(0,1)
Cirurgia + RXT	38	1	3	12	0	0	10	64	(5,4)
Cirurgia + QT	0	0	0	0	0	0	1	1	(0,1)
Cirurgia + HT	1	0	0	0	0	0	0	1	(0,1)
Radioterapia + CIR.	2	0	0	2	0	1	0	5	(0,4)
Radioterapia + QT	0	0	0	4	0	1	0	5	(0,4)
Quimioterapia + CIR.	1	0	0	0	0	0	0	1	(0,1)
Quimioterapia + RXT	3	2	0	3	0	1	2	11	(0,9)
Hormonio + RXT	0	0	0	0	0	0	1	1	(0,1)
Combinado de três	1	0	0	0	0	0	0	1	(0,1)
TOTAL	569	84	36	157	12	39	281	1178	(100,0)
	(48,3)	(7,1)	(3,1)	(13,3)	(1,0)	(3,3)	(23,9)	(100,0)	

* Nos anos de 1986 e 1987, os pacientes fpt estão incluídos entre aqueles com doença em progressão.

Tumor de células da granulosa do ovário: estudo de casos com utilização da imuno-histoquímica no diagnóstico diferencial

JOSÉ AUGUSTO ASSUMPÇÃO CRESPO RIBEIRO¹, FLORÊNCIO FIGUEIREDO², NELSON AUGUSTO³

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

Resumo

Um estudo retrospectivo de 23 casos de tumor de células da granulosa do ovário foi realizado. Inicialmente foi feito um estudo imuno-histoquímico empregando anticorpos antiantígeno de membrana epitelial e citoceratina. Nenhum tumor com histologia característica mostrou positividade para estes anticorpos, enquanto três com histologia não característica apresentaram reações positivas. Estes tumores foram classificados como tumores epiteliais indiferenciados, pois tanto o prognóstico desfavorável como a baixa taxa de sobrevida indicavam não se tratar de tumor de células da granulosa. Os autores prosseguiram o estudo clínico e anatomopatológico somente com os casos que confirmaram, pela histologia e imuno-histoquímica, ser tumor de células da granulosa. A dor abdominal foi o sintoma mais freqüente e somente 50% apresentaram sintomas ligados à ação estrogênica. Características histológicas não diferiram das já relatadas. Não se evidenciou o tamanho do tumor como fator prognóstico. Dos 12 casos em que foi realizada avaliação do endométrio, o achado de hiperplasia foi o mais comum. O tratamento cirúrgico foi o de escolha como conduta inicial. O tratamento adjuvante ou complementar foi discutido.

Unitermos: neoplasias do ovário; imuno-histoquímica

Introdução

O conhecimento existente a respeito da oncogênese do tumor de células da granulosa do ovário vem de estudos em animais de laboratório. Vários modelos foram empregados na tentativa de induzir a formação deste tumor. O crescimento desta neoplasia em ratos submetidos a irradiação é um exemplo [1]. Nestes experimentos freqüentemente é observada uma seqüência de eventos caracterizada por destruição de ovócitos, aumento dos níveis de gonadotrofinas hipofisárias e proliferação irregular das células da

granulosa [2]. Estes fatos explicariam o aparecimento de tumor de células de granulosa em humanos na perimenopausa, mas não os que ocorrem no menarca ou antes da menarca [2, 3]. Entretanto, este tumor ocorre de forma espontânea [4] ou induzida [5] em algumas espécies de ratos (SWR e SWXJ-9) em fase peripuberal, com ovócitos intactos e níveis normais ou baixos de gonadotrofinas. Tenent et al. [6] observaram que a geração F1 da hibridização destas duas espécies apresentam um percentual maior da formação espontânea deste tumor. Através dos achados morfológicos das lesões pré-neoplásicas, eles tam-

¹Pós-Graduando em Tocoginecologia da FMRP-USP; ²Docente do Departamento de Patologia da FMRP-USP. Pesquisador-Bolsista do CNPq; ³Docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. Endereço do autor para correspondência: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) - Ribeirão Preto - SP - CEP 14049-900.

bém verificaram que a formação inicial do tumor se deve ao distúrbio no desenvolvimento folicular. O que acontece previamente para que ocorram este distúrbio e a proliferação irregular das células da granulosa ainda não foi esclarecido.

Se existem dúvidas quanto à etiologia, há unanimidade entre diversos autores [2, 7, 8] em considerar o tumor de células da granulosa do ovário como uma neoplasia maligna, apesar de seu baixo potencial de malignidade. Fox et al. [9] comentam que 50% das pacientes com tumor de células da granulosa morrem dentro de 20 anos em consequência desta neoplasia, se neste período não falecerem de alguma outra causa.

Em relação à freqüência, o tumor de células da granulosa compreende cinco a 10% de todos os tumores malignos do ovário, bem como aproximadamente 80% dos tumores funcionantes dessa gônada [8, 10].

As características histopatológicas são bem definidas e, na maioria das vezes, o diagnóstico não apresenta dificuldades. Ocasionalmente, o diagnóstico diferencial com adenocarcinoma indiferenciado pode ser complicado [11]. Nesta situação a imuno-histoquímica parece ser um recurso útil, como foi demonstrado por Chadha e Kwast [12], que empregaram os anticorpos antifilamentos intermediários e antígeno de membrana epitelial. Estes autores estudaram 47 casos e somente seis apresentaram uma histologia não muito típica e um prognóstico muito desfavorável, levando ao diagnóstico de adenocarcinomas indiferenciados.

Por serem tumores de baixo potencial de malignidade, o diagnóstico diferencial é importante para a instituição de uma terapêutica adequada. O tratamento de consenso é a anexectomia ou a ooforectomia unilateral para pacientes jovens que tenham tumor restrito ao ovário e desejam manter sua capacidade reprodutiva. Os demais casos são tratados com histerectomia total e anexectomia bilateral [7, 13, 14]. A terapêutica adjuvante ou complementar, que deve ser empregada em algumas situações, permanece em controvérsia. Os critérios para a utilização da radioterapia ou quimioterapia diferem entre os autores [7, 15, 17], e a experiência com terapia hormonal é extremamente limitada.

Verifica-se que o tumor de células da granulosa ainda tem etiologia bastante obscura. Os relatos são infreqüentes devido à baixa incidência e algumas dúvidas permanecem a respeito do tratamento. Logo, o estudo desta neoplasia é importante e sempre oportuno.

Frente a essas observações, o objetivo deste trabalho é fazer um estudo de casos de tumor de células da granulosa do ovário, utilizando reações imuno-histoquímicas com anticorpos antiantígeno de membra-

na epitelial e citoceratina. Desta forma será avaliada a utilidade da imuno-histoquímica no diagnóstico diferencial e será feita a exclusão dos casos que não fazem parte deste grupo de neoplasia, impedindo a distorção dos dados referentes unicamente ao tumor de células da granulosa.

Material e Métodos

Foi feito um estudo retrospectivo com os casos de tumor de células da granulosa do ovário, registrados no Hospital das Clínicas (Departamento de Ginecologia e Obstetria e de Patologia) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 1955 a 1990.

Previamente foi feita uma revisão de lâminas de todos os casos, para confirmação do diagnóstico histopatológico e para seleção de tecido tumoral (previamente fixado em formol e incluído em parafina) a ser empregado nas reações imuno-histoquímicas.

O estudo imuno-histoquímico foi realizado empregando-se o método do Complexo Peroxidase-Antiperoxidase (PAP), de Sternberger [18], com algumas modificações anteriormente descritas [19], utilizando anticorpos monoclonais específicos anticitoceratina e antígeno de membrana epitelial. As especificações destes anticorpos encontram-se na Tabela 1. As reações imuno-histoquímicas foram classificadas em positiva ou negativa, conforme a expressão do tumor.

Tabela 1. Anticorpos utilizados no estudo imuno-histoquímico.

Anticorpo monoclonal anti	Anti-soro	Laboratório	Diluição
Citoceratina (Dako-CK1)	Camundongo	Dako Corp. Sta. Barb. CA, EUA	1:400
Antígeno da membrana epitelial	Camundongo	Dako Corp. Sta. Barb. CA, EUA	1:10

Feita a determinação do diagnóstico histopatológico através da revisão de lâminas e/ou do estudo imuno-histoquímico, foi realizado o estudo clínico e anatomopatológico somente destes casos.

No estudo clínico, foram analisados através de dados de prontuário os seguintes aspectos: idade das pacientes, sintomatologia, idade da menarca, *status* menstrual, paridade, achado de exame físico, estadiamento (FIGO), tratamento cirúrgico, tratamento adjuvante ou complementar, e seguimento.

No estudo anatomopatológico, os dados de ma-

croscopia avaliados através dos laudos foram: tamanho do tumor (maior diâmetro), consistência e ovário acometido (direito, esquerdo ou bilateral). Na histologia foi verificado o padrão histológico dos tumores e o grau de diferenciação. Também foram analisadas as alterações histológicas do endométrio, nos casos em que esta informação foi disponível.

Resultados

No levantamento feito encontrou-se um total de 23 casos diagnosticados como tumor de células da granulosa. Durante a revisão de lâminas, constatou-se que 19 casos apresentavam histologia característica de tumor de células da granulosa e quatro apresentavam dúvidas quanto a este diagnóstico.

O estudo imuno-histoquímico foi realizado em 20 casos (três casos não possuíam blocos de parafina). Os 16 casos com histologia característica avaliada pela imuno-histoquímica apresentaram reações negativas. Dos quatro casos com histologia não-característica, três apresentaram reação positiva para o antígeno de membrana epitelial e, destes, dois também foram positivos para a citoceratina (Tabela 2).

Tabela 2. Estudo imuno-histoquímico de 20 casos diagnosticados como tumor de células de granulosa.

Histologia	Nº de casos com reação positiva		
	n	EMA	CK
Característica	16	0	0
Não característica	4	3	2
Total	20	3	2

EMA - antígeno de membrana epitelial
CK - Citoceratina

Procedeu-se o estudo clínico em 20 casos, 16 com histologia característica e imuno-histoquímica indicativa de tumor de células da granulosa, sendo um caso com histologia não-característica, mas com imuno-histoquímica indicativa. Foram incluídos ainda os três casos, nos quais não foi possível realizar o estudo imuno-histoquímico, por apresentarem uma histologia típica de tumor de células da granulosa. Portanto, foram excluídos três dos 23 casos iniciais, que não confirmaram, pela imuno-histoquímica, ser tumor de células da granulosa.

A idade das pacientes variou de 12 a 61 anos, com mediana de 42 anos (Tabela 3). O quadro clínico mais freqüente apresentado por estas pacientes foi a dor abdominal, associada ou não à presença de tumor ou aumento de volume abdominal, em 95% dos casos. Em relação a sintomas ligados à ação hormonal, 35%

tiveram sangramento vaginal, 15% amenorréia e 50% não apresentaram este tipo de sintomatologia (Tabela 4). Um caso foi totalmente assintomático, sendo achado de uma laparotomia por causa não ginecológica. A idade média da menarca foi de 13,2 anos, nenhuma paciente estava na pré-menarca e três eram pós-menopausadas. Das 20 pacientes, 15 tinham um filho (ou mais de um) e cinco eram nuligestas, sendo que, destas, quatro eram solteiras e uma casada, que teve filho após o tratamento. O tumor foi palpável ao exame físico ou ginecológico em 65% dos casos.

Tabela 3. Distribuição segundo a faixa etária no momento do diagnóstico de tumor de células da granulosa.

Faixa etária	n	%
10 - 20	1	5
20 - 30	1	5
30 - 40	6	30
40 - 50	9	45
50 - 60	2	10
60 - 70	1	5
Total	20	100

Tabela 4. Sintomatologia de 20 pacientes com tumor de células da granulosa, relacionados à sua provável fisiopatologia.

Sintomas ligados à compressão de estruturas e/ou tamanho do tumor	n	%
Dor e tumor ou aumento de volume abdominal	10	50
Dor	6	30
Tumor ou aumento de volume abdominal	3	15
Nenhum	1	5
Total	20	100

Sintomas ligados à produção hormonal do tumor	n	%
Sangramento vaginal	7	35
Amenorréia	3	15
Nenhum	10	50
Total	20	100

Quanto aos dados anatomopatológicos verificou-se que o tamanho do tumor variou de 4 a 27 cm, sendo que 50% eram maiores do que 15 cm. A consistência do tumor foi analisada em 12 casos, sendo nove deles císticos com áreas sólidas e três sólidos. O comprometimento dos ovários esquerdo e direito ocorreu respectivamente em 12 e sete casos. Não foi possível

determinar um dos casos devido à disseminação abdominal do tumor.

Na avaliação microscópica, o padrão histológico microfolicular, caracterizado pelos corpúsculos de Call-Exner, foi encontrado em seis casos (Figuras 1A e 1B), o difuso ou sarcomatóide em sete e o misto (dois ou mais padrões associados) também em sete casos. Um dos casos apresentava algumas áreas com células da teca e outro com células de Sertoli. Um outro caso tinha histologia compatível com tumor de células da granulosa do tipo juvenil. Encontrou-se tumor bem diferenciado em oito casos, e moderadamente e pouco diferenciado em cinco e sete casos, respectivamente.

O estudo histológico do endométrio foi realizado em 12 casos, através de material de curetagem uterina ou de peça cirúrgica (Tabela 5).

Os dados de estadiamento, conduta terapêutica e seguimento foram levantados em 14 casos e encontram-se na Tabela 6. Nos seis casos restantes não foi possível a obtenção destas informações.

Discussão

A média de idade das pacientes com tumor de células da granulosa deste estudo foi menor (42 anos)

Tabela 5. Histologia do endométrio de 12 pacientes com tumor de células da granulosa.

Tipo histológico	n	%
Endométrio proliferativo	3	25,0
Hiperplasia simples	3	25,0
Endométrio secretor	2	16,6
Hiperplasia cística	2	16,6
Hiperplasia adenomatosa sem atipias	1	8,3
Hiperplasia adenomatosa com atipias	1	8,3
Adenocarcinoma do endométrio	0	0,0
Total	12	99,8

do que a relatada em outros trabalhos, que a demonstram em torno dos 50 anos [8, 9].

No quadro clínico, o que chamou a atenção foi a maior freqüência dos sintomas ligados à compressão de estruturas vizinhas e ao tamanho do tumor, em relação aos sintomas ligados às características clínicas de efeito estrogênico. Estes sintomas são relatados numa freqüência de 75 a 85% [2]. O sangramento vaginal tem sido, entre eles, o mais freqüente, juntamente com outras irregularidades menstruais [20], confirmado também neste estudo. Nas pacientes em

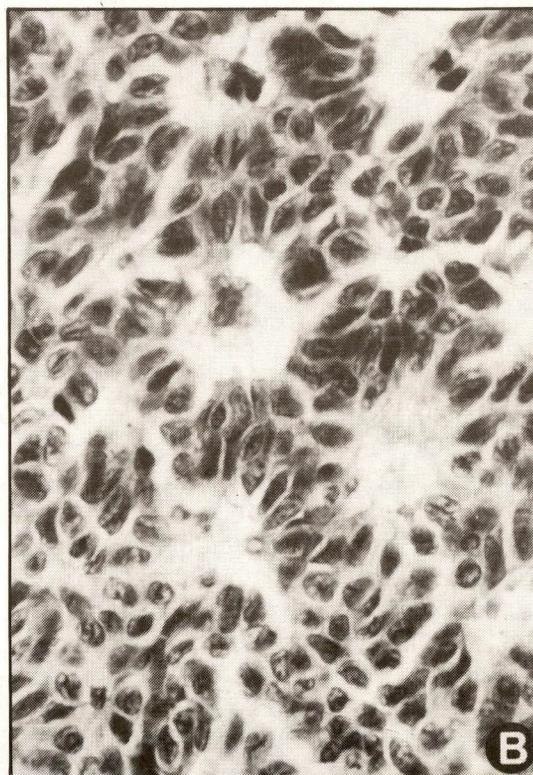
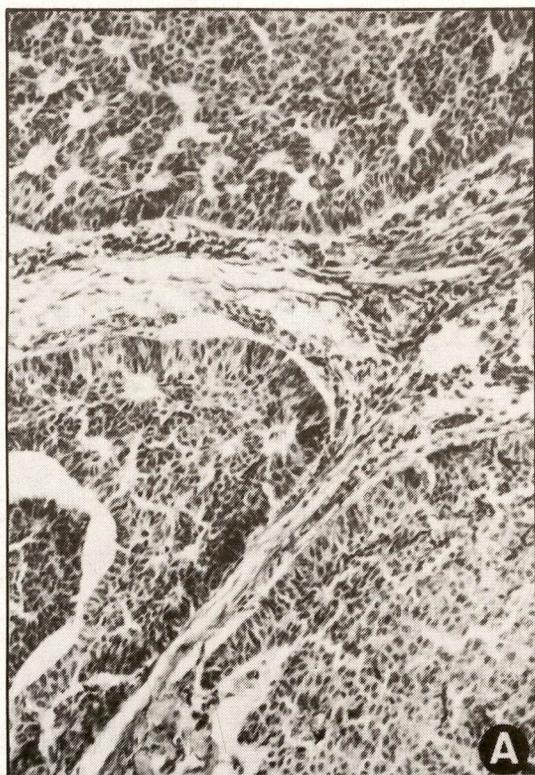


Figura 1A. Tumor de células da granulosa do ovário. Padrão microfolicular (H-E, 150x). **B** - Tumor de células da granulosa do ovário. Corpúsculo de Call-Exner (H-E, 400x).

Tabela 6. Idade, estadiamento, conduta terapêutica e seguimento de 14 pacientes com tumor de células da granulosa.

Idade	Estádio	Cirúrgica	Terapêutica adjuvante ou complementar	Seguimento ¹
33	I	HTA-AB-OM	-	6/SED
46	I	HTA-AB-OM	-	7/SED
37	I	HTA-AB-OM	RT-QT	2/SED
40	I	HTA-AB-OM	-	13,5/SED
44	I	HTA-AB-OM	QT**	6/SED
49	I	HTA-AB-OM	-	0,5/SED
43	I	HTA-AB	-	1/SED
39	I	HTA-AB	-	13/SED
59	I	HTA-AB	-	0,5/SED
39	I	OU	-	22/ÓBITO ²
61	I	AU	-	10/RECIDIVA ³
47	I	AU	-	1/SED
36	I	AU	-	1,5/SED
48	I	LB	QT***	1/ÓBITO

HTA - histerectomia total abdominal; AB - anexectomia bilateral; AU - anexectomia unilateral; OU - ooforectomia unilateral; OM - omentectomia; LB - laparotomia e biópsia; RT - radioterapia; QT - quimioterapia; SED - sem evidência de doença.

1 - tempo de acompanhamento em anos e condições da paciente em seu último retorno; 2 - óbito por outra causa; 3 - metástase hepática, óbito após três anos por outra causa; * - 4.800 rads (pelve); um ciclo de adriamicina e cis-platina; ** - três ciclos de alkeran; *** - três ciclos de 5-fluorouracil.

pré-menarca podem ocorrer ainda sinais de puberdade precoce [9, 20].

A produção de estrogênio por este tumor provavelmente ocorre da mesma forma que o tecido ovariano normal, havendo a síntese pelas células da granulosa a partir da aromatização de androgênicos sintetizados nas células da teca [2, 11]. O estrogênio plasmático mostra-se elevado e tem sido considerado como um marcador tumoral, já que seus níveis caem após o tratamento [17, 21, 22].

A idade da menarca das pacientes tem sido equivalente à população em geral [8]. Com relação à paridade, os achados deste estudo foram concordantes com os de outros autores [23, 24]. Não parece haver uma maior taxa de infertilidade nas pacientes com esta neoplasia, além do que muitas já passaram da idade reprodutiva.

Quanto ao estudo anatomopatológico, verificou-se que 50% dos tumores tiveram um tamanho maior do que 15 cm. Fox et al. [9] encontraram pior prognóstico para estes casos. Este estudo não evidenciou este fato, apesar do tempo de seguimento ter sido pequeno, em virtude das recorrências muito tardias deste tumor. A consistência dos tumores foi sólida ou cística, com áreas sólidas. Há relato de tumor de células da granulosa puramente cístico [20]. Não foi encontrado tumor bilateral. A bilateralidade tem sido relatada numa incidência de dois a 10% [7, 9, 10].

O padrão histológico e o grau de diferenciação encontrados não diferiram dos anteriormente relata-

dos. O padrão histológico não tem sido considerado como um fator prognóstico [7, 9]. Fox [2] comenta que o índice mitótico e as atipias celulares também não estão comprovados como sendo de valor prognóstico, nos casos de tumor restrito ao ovário. Atualmente, a citometria de fluxo pode ser um método de importância para auxiliar na determinação do comportamento biológico deste tumor. Klemi et al. [25] estudaram 23 casos e sugeriram que tumores aneuplóides, com uma porcentagem de células na fase "S" maior do que 6%, apresentam pior prognóstico. Em dois casos os tumores apresentavam áreas constituídas por outras células do cordão sexual, mas como a maior parte do tumor era constituída de células da granulosa, o diagnóstico permaneceu o mesmo, pois normalmente apresentam um comportamento idêntico ao das formas puras [7]. Um caso foi caracterizado como tumor de células da granulosa do tipo juvenil, em paciente de 12 anos. Este tumor foi descrito por Scully [3]. Segundo este autor, as células tumorais apresentam núcleos hiper cromáticos aparentando malignidade, mas na maioria da vezes o comportamento clínico é de um tumor benigno. Aproximadamente 85% dos tumores de células da granulosa que ocorrem antes da puberdade são deste tipo, sendo que somente 5% deles têm comportamento maligno [2].

Na histologia do endométrio, os achados deste estudo coincidem com os da literatura [7, 9, 24], sendo mais freqüente a hiperplasia simples ou a hiperplasia glandular cística. O adenocarcinoma foi en-

contrado em outros estudos [7, 9, 24] numa frequência de 3 a 13%. Neste estudo foi encontrado apenas um caso de hiperplasia adenomatosa com atipias e nenhum adenocarcinoma.

A conduta cirúrgica adotada na maioria das ocorrências foi a mesma de outros serviços [7, 14]. A realização de um estadiamento cirúrgico minucioso é sempre muito importante [13, 14]. Para os casos muito avançados a cirurgia citoredutora parece colaborar com a terapêutica complementar [13, 14]. Para o tumor de células da granulosa do tipo juvenil, o tratamento recomendado é a ooforectomia unilateral, porque as pacientes são jovens, o estágio é inicial e o prognóstico deste tumor ainda mais favorável [26, 27, 28].

A terapêutica adjuvante ou complementar é muito discutida. Neste estudo, em dois casos (estádios I e III) foi utilizada a quimioterapia e, em outro (estádio I), a combinação de radioterapia e quimioterapia. Nos dois casos de estágio I esta terapêutica pode ter sido aplicada porque houve ruptura do tumor, e um deles era um tumor pouco diferenciado, apesar de que, como foi mencionado, estes fatores não têm sido confirmados como de importância no prognóstico.

Schwartz e Smith [15] utilizam a radioterapia abdominal para pacientes no estágio I, em que houve ruptura do tumor, e utilizando-a nos demais estádios

com doença residual menor do que 2 cm.

A quimioterapia tem sido utilizada, mas nos casos avançados geralmente ocorre uma resposta parcial [7, 16]. Esquemas com 5-fluorouracil, actinomicina D e ciclofosfamida [13] ou com cisplatina, adriamicina e ciclofosfamida [16, 17] têm sido empregados. Colombo et al. [29] relataram uma boa resposta com cisplatina, vinblastina e bleomicina (PVB), porém o tempo de seguimento foi curto. Schwartz [14] indica o esquema com 5-fluorouracil, actinomicina D e ciclofosfamida quando o tumor residual é maior do que 2 cm e esquemas alternativos como o PVB ou VAC (vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida) para pacientes previamente tratadas.

A efetividade do tratamento hormonal é ainda desconhecida. Martikainen et al. [30] relataram um caso com resposta parcial ao tratamento com análogos do hormônio liberador das gonadotrofinas, após falha de terapêutica cirúrgica e quimioterápica.

O tempo de seguimento das pacientes deste estudo é pequeno, considerando as recidivas tardias do tumor de células da granulosa. Stenwig et al. [7] relataram o aparecimento de recorrências entre 1 e 20 anos, com média de nove anos e sobrevida média após a recorrência de 2,6 anos. Em um caso deste estudo houve recidiva após 10 anos e a paciente faleceu após três anos por outra causa.



Figura 1C. Adenocarcinoma indiferenciado (H-E, 150x). D - Adenocarcinoma indiferenciado. Reação imuno-histoquímica positiva ao antígeno de membrana epitelial (400x).

Das pacientes com estágio I, não houve óbito pela doença, pelo menos até a sua última revisão. O único caso de estágio III teve óbito pela doença em um ano. O estadiamento é considerado o mais importante fator prognóstico [7, 8, 9, 24]. A taxa de sobrevivência tem sido de 90 a 95% aos cinco anos e de 80 a 90% aos 10 anos ([7, 19]. Bjorkholm e Petterson [8] encontraram, no estágio II, 50 e 32% de sobrevivência, respectivamente aos cinco e 10 anos.

O estudo imuno-histoquímico foi importante para a seleção desta casuística. Verificou-se que o tumor de células da granulosa do ovário não expressa citoqueratina, nem antígeno de membrana epitelial. Aguirre et al. [31] encontraram alguns casos com reação positiva para citoqueratina, porém não confirmado por este estudo e no de Chadha e Kwast [12]. O antígeno de membrana epitelial não foi encontrado neste tumor também em outros estudos [12, 31]. O perfil imuno-histoquímico tem sido o mesmo para o tumor de células da granulosa do tipo juvenil [12]. Nos casos de histologia duvidosa concorda-se com Chadha e Kwast [12] no que diz respeito à utilidade das reações imuno-histoquímicas com estes anticorpos, no diagnóstico diferencial. Dos quatro casos deste estudo com histologia não característica, três apresentaram reações positivas (Figuras 1C e 1D). Estes casos foram reclassificados como neoplasias epiteliais indiferenciadas, já que este diagnóstico foi reforçado pelo mau prognóstico e curta sobrevivência. Estas pacientes faleceram entre seis meses e um ano, diferenciando-se bastante da sobrevivência apresentada para as pacientes com tumor de células da granulosa. Frente a situações como esta, o diagnóstico imuno-histoquímico é importante, em vista de o tratamento a ser instituído apresentar diferença para um ou outro tipo de tumor.

Summary

A retrospective study of 23 cases of granulosa cell tumor of the ovary was made. Initially they were studied immunohistochemically for the presence of epithelial membrane antigen and cytokeratin. No tumor of typical histology showed expression for these antibodies. Three tumors showed positive reactions and were classified as undifferentiated epithelial neoplasia, corresponding to their significantly poorer prognosis and shorter survival when compared with the granulosa cell tumors. Then the clinic and pathological features are analysed only in those cases that confirmed for the histological or immunohistochemical study. Abdominal pain was the most common presenting symptom and only 50% showed symptoms of estrogen stimulation. Histologically they didn't differ from those that have been related. Large tumors probably have no significant influence on prognosis. Of 12 examined endometria the most common findings was endometrial hyperplasia. Surgery was the primary

treatment of choice. Adjuvant or complementary therapy were discussed.

Key words: *ovarian neoplasms; immunohistochemistry*

Referências bibliográficas

1. CLAPP NA. Ovarian tumor types and their incidence in intact mice following whole-body exposure to ionizing radiation. *Rad Res* 1978; 74: 405-414.
2. FOX H. Sex cord-stromal tumours of the ovary. *J Pathol* 1985; 145: 127-148.
3. SCULLY RE. Ovarian tumors: a review. *Am J Pathol* 1977; 87: 686-720.
4. BEAMER WG, HOPPE PC, WHITTEN WK. Spontaneous malignant granulosa cell tumors in ovaries of young SWR mice. *Cancer Res* 1985; 45: 5575-5581.
5. BEAMER WG, SHULTZ KL, TENNENT BG. Induction of ovarian granulosa cell tumors in SWXJ-9 mice with dehydroepiandrosterone. *Cancer Res* 1988; 48: 2788-2792.
6. TENNENT BJ, SHULTZ KL, SUNDBERG JP, BEAMER WG. Ovarian granulosa cell tumorigenesis in SWR-derived F₁ hybrid mice: Preneoplastic follicular abnormality and malignant disease progression. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 625-634.
7. STENWIG JT, HAZEKAMP JT, BEECHAM JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathology study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1979; 7: 136-152.
8. BJORKHOLM E, PETERSON F. Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 56: 361-365.
9. FOX H, AGRAWAL K, LANGLEY F. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factor influencing prognosis. *Cancer* 1975; 35: 231-241.
10. NORRIS HJ, CHORLTON I. Functioning tumors of the ovary. *Clin Obstet* 1974; 17: 189-228.
11. KURMAN R, GOBELSMANN U, TAYLOR CR. Steroid localization in granulosa-theca tumors of the ovary. *Cancer* 1979; 42: 2377-2384.
12. CHADHA S, KWAST TH. Immunohistochemistry of granulosa cell tumors. The value of tissue specific proteins and tumour markers. *Virchows Arch* 1989; 414: 439-45.
13. SLAYTON RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1984; 11: 299-313.
14. SCHWARTZ PE. Sex cord-stromal tumors of the ovary. In: Piver MS. *Ovarian Malignancies. Diagnostic and Therapeutic Advances*. New York: Churchill Livingstone, 1987.
15. SCHWARTZ PE, SMITH JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976: 402-409.
16. CAMLIBEL FT, CAPUTO AT. Chemotherapy of granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 115: 763-765.
17. KAYE SB, DAVIER E. Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 261-264.

18. STERNBERGER LA. Immunocytochemistry. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1979.
19. CRESPO-RIBEIRO JA, FIGUEIREDO F. Tumores malignos de células germinativas do ovário: expressão de enolase neurônio-específica, alfa-1-antitripsina e alfa-1-antiquimotripsina. Rev Bras Cancerol 1991; 37: 41-44.
20. NORRIS HJ, TAYLOR HB. Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary. Cancer 1968; 21: 255-263.
21. McCORMACK TP, RIDDICK DH. Hormonal function of a granulosa tumor. Obstet Gynecol 1976; (Suppl.) 48: 18-21.
22. LI TC, HILL AS, DUNCAN SB, RADSTONE DJ, PARSON MA, COOKE ID. Granulosa cell tumor of the ovary producing both oestrogen and progesterone. Case report. British J Obstet Gynaecol 1990; 97: 649-652.
23. OHELG, KANETI H, SHENKER TG. Granulosa cell tumors in Israel: A study of 172 cases. Gynecol Oncol 1983; 15: 278-286.
24. EVANS III AT, GAFFEY TA, MALKASIAN GD, ANNEGERS JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. Obstet Gynecol 1980; 55: 231-238.
25. KLEMI PJ, SOENSUU HL, SALMI T. Prognostic value of the flow cytometric DNA content analysis in granulosa cell tumor of the ovary. Cancer 1990; 65: 1189-1193.
26. PYSHER TJ, HITCH DC, KROUS HF. Bilateral juvenile granulosa cell tumors in a 4-month-old dysmorphic infant. A clinical, hystologic, and ultrastructural study. Am J Surg Pathol 1981; 5: 789-794.
27. SPAUN E, GLAVIND K. Cystic juvenile granulosa cell tumor of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67: 177-180.
28. BISCOTTI CV, HART WR. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 40-44.
29. COLOMBON, SESSA C, LANDONI F, SARTORIE, PECARELLI S, MANGIONI C. Cis-platin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. Obstet Gynecol 1986; 67: 265-268.
30. MARTIKAINEN H, PENTTINEN J, HUHTANIEMI I, KAUPILLA A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. Gynecol Oncol 1989; 35: 406-408.
31. AGUIRRE P, THOR AD, SCULLY RE. Ovarian endometrioid carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. An immunohistochemical study. Int J Gynecol Pathol 1989; 8: 364-373.

Reservatório urinário continente. Uma alternativa para a substituição vesical

ANTONIO AUGUSTO ORNELLAS, ANTONIO LUÍS CORREIA SEIXAS, ALBERTO MAROTA, ARISTÓTELES WISNESCKY, FRANZ CAMPOS, JOÃO RANGEL DE MORAES, ALFREDO CANALINI

Trabalho realizado nos Serviços de Urologia do Instituto Nacional de Câncer e da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Resumo

Um segmento de íleo e de cólon é utilizado para criar uma neobexiga, após a cistectomia, com uma anastomose ceco-uretral. Esta técnica cirúrgica denominada "Mainz Pouch" utiliza 15 cm de ceco e cólon ascendente e duas alças ileais do mesmo comprimento para a construção de um reservatório urinário. Esta neobexiga permite a continência urinária, um grande reservatório de baixa pressão, o esvaziamento vesical voluntário e o reimplante uretral com técnica anti-refluxo.

Quatro pacientes foram submetidos a este procedimento após a cistoprostatectomia, poupando-se, porém, a inervação responsável pela ereção.

O seguimento destes pacientes variou entre oito e 14 meses. Os quatro pacientes estão continentemente durante os períodos diurno e noturno. Três esvaziam sua neobexiga espontaneamente, em intervalos normais. Um paciente tem ereções e relações sexuais.

Unitermos: reservatório urinário continente; substituição vesical

Introdução

Cresce nos últimos anos o interesse pelas técnicas de reconstrução, visando a confecção de reservatórios urinários continentemente. Segmentos gastrointestinais têm sido empregados em numerosos, criativos e bastante sofisticados procedimentos, para corrigir anormalidades ou mesmo substituir a bexiga e o sistema urinário. Ao se criar um reservatório urinário continente, o ideal é que ele tenha os mesmos atributos de uma bexiga normal. Os ureteres devem ser implantados de maneira a se evitar o refluxo e a obstrução ureteral, conseqüentemente preservando-se o trato urinário superior. O reservatório deve ter uma boa capacidade e baixa pressão, razoável continência e aptidão para se esvaziar sem resíduos. Praticamente, qualquer parte do tubo gastrointestinal pode ser usada na confecção do reservatório continente [3, 5, 6, 8, 12, 15, 17, 20]. No entanto, a mucosa intestinal

interage com o fluido, com o qual está em contato, e, fisiologicamente, estas interações afetam a absorção da água, dos eletrólitos e dos nutrientes. Quando segmentos de intestinos são interpostos à via excretora urinária pode ocorrer absorção de água e de eletrólitos, com efeitos deletérios em certas circunstâncias. Alternativamente, fluidos e eletrólitos podem ser excretados pela superfície da mucosa intestinal, quando ela entra em contato com a urina, provocando, assim, profundas alterações metabólicas.

Outro aspecto que deve ser abordado, considerando-se a escolha do segmento intestinal a ser empregado, é o efeito da perda deste segmento pelo sistema gastrointestinal. Uma perda excessiva do íleo terminal, por exemplo, pode acarretar a interrupção da circulação ântero-hepática dos sais biliares.

Também é importante que a atividade peristáltica do intestino se torne ineficiente. A pressão gerada pelas ondas peristálticas no cólon intacto pode exce-

der 60 cm de água e sua utilização na substituição vesical pode levar à incontinência [13]. Incisando-se o segmento intestinal a ser utilizado na sua borda anti-mesentérica e suturando-o de forma a se confeccionar uma bolsa, sem peristalse efetiva, consegue-se um reservatório de baixa pressão. A sua capacidade voluntária também é maior que a dos segmentos intactos, podendo-se, deste modo, utilizar segmentos intestinais menores [2].

O Serviço de Urologia do Instituto Nacional de Câncer tem acompanhado a tendência atual para a utilização cada vez maior dos reservatórios urinários continentais. Para isto começamos a utilizar a técnica descrita por Thüroff e colaboradores [18], denominada "Mainz Pouch", na substituição vesical de pacientes submetidos a cistectomia radical por câncer da bexiga. Poucos pacientes portadores de câncer vesical com infiltração muscular são candidatos a cistectomia com a confecção de reservatório urinário continente por muitos fatores, tais como: idade avançada, condições clínicas ruins, função renal alterada, irradiação prévia pélvica e pequena expectativa de vida por mau prognóstico. Por esse motivo a nossa casuística não é muito numerosa, apesar de conter casos bem selecionados. Para os estudos urodinâmicos contamos com a colaboração valiosa do Serviço de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Pacientes e Métodos

Quatro pacientes do sexo masculino, com idades variando entre 36 e 61 anos, foram submetidos a cistoprostatectomia radical com linfadenectomia prévia por carcinoma de células transicionais invadindo a camada muscular.

A rotina pré-operatória incluiu clister opaco, raio X de tórax, cintilografia óssea, ultra-sonografia abdominal e pélvica, tomografia computadorizada abdominal e urografia excretora. Outros exames pré-operatórios importantes foram: hemograma, coagulograma completo, dosagem da uréia, creatinina, proteínas séricas, sódio, magnésio, potássio e gasometria.

O preparo do intestino no pré-operatório foi feito com manitol a 20% por via oral, 750 ml misturados com 750 ml de suco de laranja, solicitando-se ao paciente que ingerisse um copo da solução a cada 15 minutos, até que as suas evacuações se apresentassem claras.

Uma hora antes do início da operação instituiu-se a antibioticoterapia sistêmica com kefasol e cloranfenicol na dose de uma grama endovenosa de 6 em 6 horas.

Procedeu-se inicialmente à linfadenectomia pélvica bilateral. Se os linfonodos ressecados não apresentassem metástases ao exame anatomopatológico

de congelação, realizava-se então a cistoprostatectomia.

Em todos os procedimentos pretendeu-se conservar a potência sexual, utilizando-se a técnica descrita inicialmente por Walsh [19] para a prostatectomia radical.

O exame anatomopatológico de congelação dos cotos ureterais e da uretra foi feito para afastar a possibilidade de carcinoma *in situ* ou displasias.

Nos quatro pacientes operados, a bexiga foi substituída por íleo e ceco, sendo utilizada a técnica de Thüroff [18], com modificações propostas por Marshall [14] e uso de anastomose ceco-uretral.

Um segmento de íleo terminal de 30 cm e 15 cm de ceco e cólon ascendente era isolado, incisando na sua borda anti-mesentérica e suturado em plano único contínuo com poliglactina 910 3-0, de forma a se confeccionar o reservatório. O trânsito intestinal foi refeito com uma anastomose (término-terminal) íleo-cólica.

O ureter esquerdo era levado para a direita através de um túnel no mesossigmóide e os ureteres reimplantados no cólon, com técnica anti-refluxo através de um túnel submucoso de 2 a 3 cm, com pontos separados de catégute cromado 4-0.

Após a apendicectomia era feito um orifício de 5 a 8 mm de diâmetro no ceco, levado à uretra e suturado com cinco pontos de poliglactina 910 2-0, sendo utilizada como molde uma sonda de Foley nº 20, silicinizada. Após o fechamento da parede anterior do reservatório testava-se a sua capacidade com 400 ml de solução salina, introduzida através de sonda de Malecot nº 28 Fr, que drena o reservatório por incisão contralateral direita, no segmento colônico. Por esta mesma incisão saem os cateteres ureterais nº 8 Fr, que servem de molde às anastomoses. Se por acaso ocorresse extravasamento da solução salina, pontos de reforço eram aplicados no local afetado com poliglactina 910 3-0.

O reservatório era fixado ao passo, e a cavidade abdominal drenada com penrose.

Resultados

Não houve mortalidade operatória e os pacientes recuperaram-se no pós-operatório. Os quatro pacientes evoluíram bem, do ponto de vista urológico, urinando espontaneamente e controlando a micção, a partir do momento em que foi retirada a sonda de Foley uretral. Na Figura 1 é mostrada uma pielografia retrógrada realizada no momento da retirada dos cateteres ureterais no 10º dia de pós-operatório.

A cistouretrografia miccional (Figura 2), feita no 21º dia de pós-operatório, mostra a área de anastome uretro-cólica sem estenose. O paciente é capaz de interromper a micção com a utilização do seu esfín-



Figura 1. Pielografia retrógrada realizada no 10º dia de pós-operatório.

ter externo (Figura 3). A urografia excretora no 2º mês de pós-operatório (Figura 4) mostra sistemas pielo-caliciais normais e eliminação do meio de contraste em tempo fisiológico.

O estudo urodinâmico dos pacientes, realizado na 13ª semana de pós-operatório, revelou uma pressão que variou entre 10 e 60 cm de água com a neobexiga completamente cheia (Figura 5). No paciente em que a pressão alcançou os 60 cm de água houve uma pequena perda de urina no exame.

Após o enchimento vesical total, que comprovou uma capacidade entre 500 e 900 ml, solicitava-se aos pacientes que procurassem urinar, o que foi feito inicialmente em pé, obtendo-se um fluxo que variou entre 3 e 10 ml/seg. Em seguida, solicitava-se aos pacientes que urinassem sentados, com utilização da manobra de Valsalva. Um dos pacientes conseguiu, desta maneira, alcançar o fluxo urinário de 22 ml/seg (Figura 6).

Na Tabela 1 podemos acompanhar e comparar a evolução clínica dos quatro pacientes. O primeiro está com 14 meses de evolução, apresentando completo

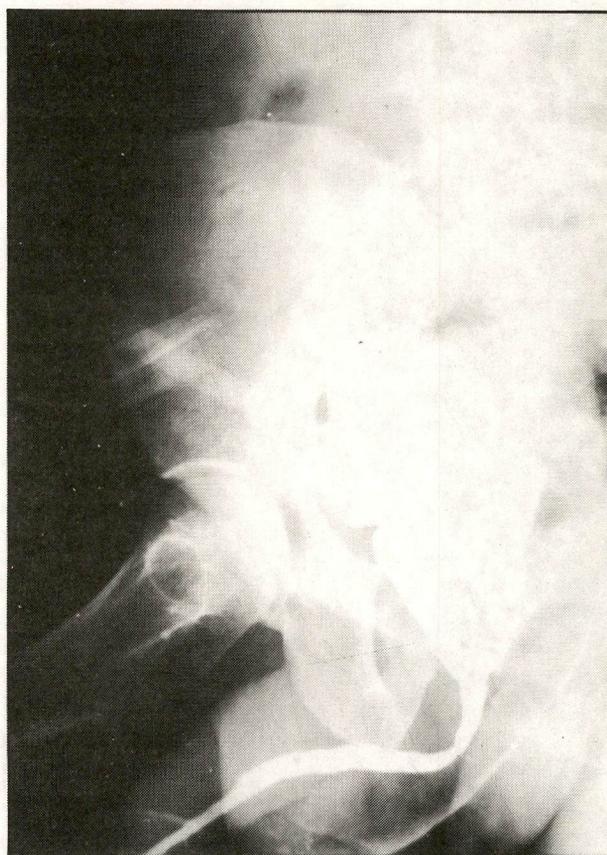


Figura 2. Uretrografia miccional no 21º dia de pós-operatório.

controle urinário de dia e de noite. O segundo desenvolveu diarreia no pós-operatório, com quatro a seis evacuações diárias, apesar da utilização de difenoxilato, com perda de peso de mais ou menos 10 kg em dois meses. A dosagem da gordura nas fezes foi de 6,7 g em 24 horas. Como este valor é aproximadamente três vezes superior ao normal, instituíram-se terapia com colestiramina e dieta hipolipídica. No momento, com 13 meses de pós-operatório, o paciente está sob controle apresentando uma evacuação diária, sem necessidade de qualquer medida terapêutica. É capaz de ter ereções, de manter intercurtos sexuais e tem completo controle de sua micção. O exame cistoscópico deste paciente demonstrou a presença de cálculos, envolvendo os fios de poliglicatina 910 da anastomose com a uretra, que foram retirados com auxílio de pinça de biópsia. O terceiro paciente apresentou retenção urinária no quarto mês de pós-operatório, sendo mantido a partir desta data em cateterismo intermitente. No mesmo mês apresentou quadro de obstrução intestinal e leucitose. Foi reoperado, constatando-se a presença de abscesso entre as alças intestinais. No 7º mês de pós-operatório, uma tomografia computadorizada pélvica,



Figura 3. Interrupção voluntária da micção pelo paciente com a utilização do seu esfíncter externo.

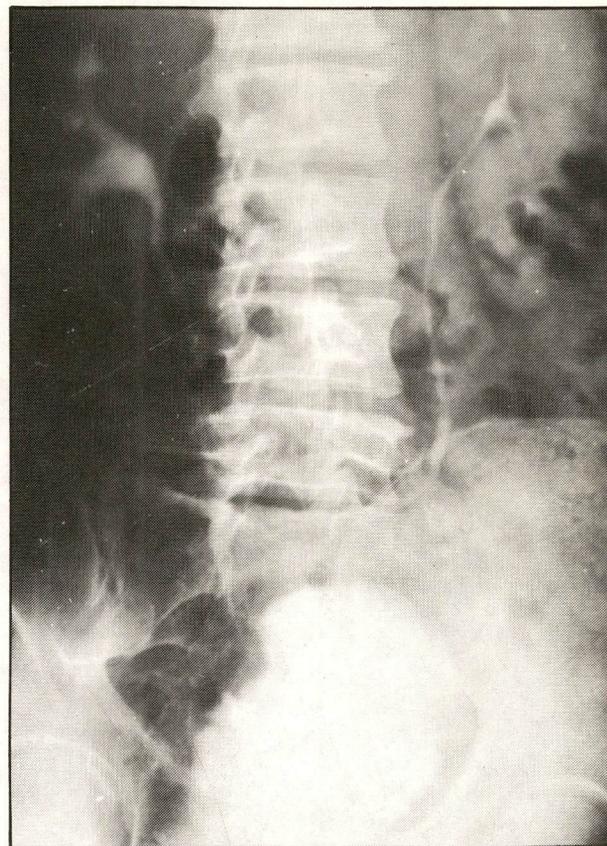


Figura 4. Urografia excretora no 2º mês de pós-operatório demonstrando sistemas pielocaliciais normais e eliminação do meio de contraste em tempo fisiológico.

acompanhada de punção com agulha fina, revelou recidiva tumoral pélvica. O paciente recusou tratamento quimioterápico sistêmico e evoluiu com obstrução por compressão extrínseca da anastomose ceco-uretral, o que dificultou bastante o cateterismo intermitente.

Foi feita então uma punção suprapúbica da neobexiga, mantendo-se sonda de cistostomia. No momento está no 10º mês de pós-operatório da cistectomia, sem qualquer possibilidade terapêutica efetiva.

O quarto paciente evoluiu bem, do ponto de vista urológico, com completo controle da micção diurna e noturna. Citologias urinárias em série realizadas no 8º mês de pós-operatório foram positivas para a malignidade. A urografia excretora nada revelou e o exame cistoscópico comprovou pequena lesão na uretra, que deve ser ressecada.

Uma tomografia computadorizada abdômino-pélvica revelou massa pélvica tumoral e o paciente iniciou quimioterapia sistêmica com M-Vac.

Discussão

Após pesquisar a literatura mundial, analisando as vantagens e as desvantagens de cada tipo de derivação utilizada para substituir a bexiga, escolhemos a técnica empregada por Marshall [14], com a anastomose do reservatório íleo-cecal diretamente na uretra. Esta técnica tem, como vantagem principal, a sua simplicidade e a facilidade de execução em mãos treinadas. Mantendo-se a uretra do paciente, não é necessário confeccionar mecanismos valvulares através da intussuscepção intestinal como no "Koch Pouch" [9]. Do mesmo modo podemos prescindir da intussuscepção ileal como técnica anti-refluxo, já que a tunelização do ureter na parede do ceco é mais efetiva e permite o reimplante uretral com segurança. A utilização da técnica de implante uretral anti-refluxo é uma das razões para a incorporação do ceco e de parte do colo ascendente na neobexiga.

As técnicas que empregam a intussuscepção na confecção de válvulas apresentam falhas devidas à

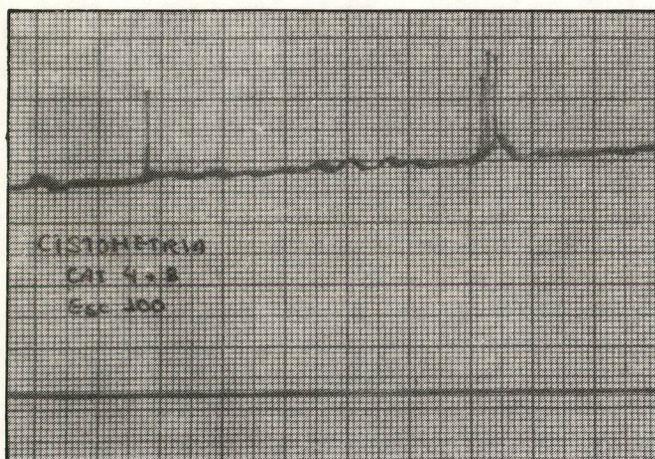


Figura 5. Estudo urodinâmico na 13ª semana de pós-operatório, pressão em cm de água.

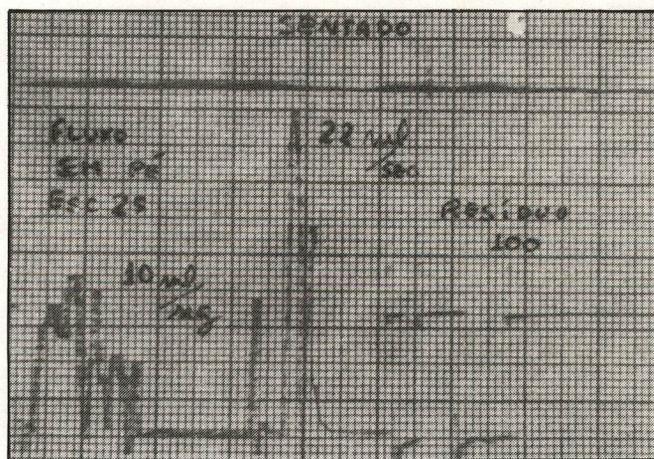


Figura 6. Fluxo urinário do mesmo paciente em pé e sentado com manobra de Valsalva.

Tabela 1

Identificação	História doença atual	Ressecção transuretral Laudo anatomopatológico	Cistectomia "Mainz Pouch" Laudo anatomopatológico	Evolução
J.L.G., 202386 branco, 57 anos	Hematúria há 1 ano	8/1/89 - carcinoma de células transicionais grau III com invasão da camada muscular	31/5/89 - ausência de lesão residual ao nível da bexiga	14 meses de evolução, consegue reter urina de dia e de noite
L.A.C.B., 202716 branco, 36 anos	Hematúria tabagista	5/5/89 - carcinoma de células transicionais grau III infiltrando a camada muscular	21/6/89 - ausência de neoplasia residual vesical, hiperplasia epitelial	13 meses de evolução continente de dia e de noite. Potência sexual preservada
J.S.C., 205166 pardo, 55 anos	Hematúria há 1 ano tabagista	6/10/89 - carcinoma de células transicionais com área de diferenciação escamosa grau III com infiltração da camada muscular	29/10/89 - carcinoma de células transicionais grau IV infiltrando até a gordura adjacente e a próstata	Urinando bem com continência noturna e diurna até o 3º mês. Obstrução intestinal - 4º mês; recidiva pélvica - 7º mês; punção suprapúbica - 9º mês
J.G., 209329 branco, 61 anos	Hematúria há 4 meses tabagista	29/11/89 - carcinoma de células transicionais grau IV infiltrando a camada muscular	13/12/89 - carcinoma de células transicionais grau IV infiltrando a camada muscular. Adenocarcinoma prostático Gleason 3 (2 + 1)	8 meses de evolução, continente de dia e de noite. Recidiva uretral. Massa pélvica - 7º mês 8/8/90 QT-MVAc

perda parcial da intussuscepção, que ocorre atualmente em pelo menos 8% dos pacientes [11].

A baixa pressão e a grande capacidade do reservatório são resultantes da maneira como a neobexiga é confeccionada. As fibras musculares circulares e em espiral, tanto do intestino delgado quanto do intestino grosso, são incisadas na borda antimesentérica e suturadas de forma a se obter um reservatório mais esférico. Contrações do intestino grosso incorporado à neobexiga podem ser visualizadas com controle fluoroscópico, porém não induzem ondas de pressão intraluminares altas, já que são prejudicadas pela incorporação de segmentos de intestino delgado ao reservatório.

Os nossos pacientes foram escolhidos criteriosamente, pois este tipo de operação não pode ser realizada em pacientes escolhidos aleatoriamente. A motivação é um fator importante. Os pacientes devem estar altamente motivados e capazes de superar um período inicial de adaptação, aprendendo a urinar por um novo método, até obter a total continência diurna e noturna. Algumas contra-indicações para este procedimento devem ser lembradas, como, por exemplo, pequena expectativa de vida futura, carcinoma *in situ* difuso da bexiga, presença de displasia epitelial da uretra prostática, radioterapia prévia pélvica que pode dificultar a cirurgia e uma uretra anormal, com estenose severa ou invasão tumoral. Também são contra-indicações a doença primária do cólon e a má função renal.

Os benefícios do reservatório urinário continente são cosméticos, não sendo necessária a confecção de estoma com a proteção do trato urinário superior. Estes benefícios não são tão importantes para um paciente cuja chance de sobrevivência está significativamente reduzida.

Conseguimos sucesso inicial com os nossos quatro pacientes, que foram capazes de urinar voluntariamente apresentando continência diurna e noturna assim que era retirada a sonda de Foley uretral. Os estudos urodinâmicos são semelhantes aos obtidos por Marshall, não ocorrendo refluxo uretral nos estudos contrastados retrógrados de controle. A anastomose ceco-uretral permite o esvaziamento da neobexiga de uma forma natural, mas como o esfíncter uretral permanece intacto, é possível o controle urinário pelo paciente.

O fluxo urinário pode ser aumentado através da utilização da manobra de Valsalva. A anastomose uretral anti-refluxo é mais fácil de se obter implantando-se os ureteres no cólon, ao contrário dos procedimentos que só empregam o íleo, aos quais se utiliza a técnica de Le Duc Camey [4] ou a intussuscepção do íleo terminal. A preservação do pedículo neurovascular foi tentada sempre que possível e um dos nossos pacientes voltou a ter sua vida sexual normal.

O muco está invariavelmente presente na urina de pacientes que têm segmentos intestinais incorporados ao trato urinário. Segundo Murray [16], a quantidade de muco secretada e eliminada por estes pacientes na urina é de 37 g/dia, em média. Geralmente este muco eliminado não constitui problemas para o paciente que não usa o cateterismo intermitente para esvaziar o seu reservatório, já que urina espontaneamente sem nenhuma obstrução ao fluxo.

O efeito que causa a perda de um determinado segmento pelo tubo intestinal não pode deixar de ser abordado. Segundo Kosko [10], haveria uma baixa incidência de diarreia pós-operatória, que representaria um pequeno grau de má-absorção, secundária a uma perda de 80 a 90 cm de intestino necessários para a confecção de um reservatório continente. Quando se perde o mecanismo valvular ileocecal, as bactérias colônicas invadem o intestino delgado e esta alteração da flora também pode contribuir para a diarreia [7]. É importante ter em mente que o íleo terminal representa um papel crítico, na circulação êntero-hepática dos sais biliares. Os sais biliares, se não absorvidos, podem irritar o epitélio colônico provocando a diarreia [1].

Um dos nossos pacientes desenvolveu diarreia severa no pós-operatório com má-absorção de gordura comprovada pela dosagem da gordura fecal, apesar do segmento ileocecal utilizado não ter ultrapassado 45 cm. O paciente respondeu bem ao tratamento com colestiramina, dieta hipolipídica e difenoxilato, apresentando atualmente uma evacuação diária. Suspendeu-se a colestiramina e o paciente continua bem, não fazendo uso de qualquer medicação ou de dieta, voltando a ganhar peso. Se neste mesmo paciente tivesse sido realizado o procedimento de Kock, que utiliza uma porção maior de intestino, talvez as conseqüências fossem piores.

Finalmente, convém lembrar a importância dos exames laboratoriais de seguimento destes pacientes.

Um dos nossos pacientes apresentou citologia positiva no 8º mês de pós-operatório, sem qualquer sintomatologia urinária. Apesar das biópsias da uretra e de ambos os ureteres serem negativas, para carcinoma *in situ* e displasia durante a cistectomia sempre existe a possibilidade do surgimento de lesão neoplásica em qualquer parte do trato urinário remanescente. A citologia permitiu o diagnóstico precoce de pequena lesão uretral factível de tratamento.

Summary

A divided segment of ileum and colon is used to create a neobladder after cystectomy with a cecourethral anastomosis. This surgical technique for creation of the "Mainz Pouch" uses 15 cm of cecum and ascending colon

and two ileal loops of the same length for construction of an urinary reservoir. Such a bladder provides volitional voiding with continence and a large low pressure reservoir with an antireflux ureteral anastomosis. Four patients underwent a Mainz Pouch procedure for total bladder substitution after a standard nerve-sparing cystoprostatectomy. Follow-up ranged from eight to 14 months. The four patients have continence and they are completely dry day and night. Three patients empty the neobladder at normal intervals spontaneously. One patient has erections and sexual intercourses.

Key words: continent urinary reservoir; vesical substitution

Referências bibliográficas

1. AMENT ME, SHIMODA SS, SAUNDERS DR. Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal syndrome. *Gastroenterology* 1972; 63: 728.
2. BENCHEKROUN A. Continent caecal bladder. *Eur Urol* 1977; 3: 248.
3. BIHRLE R, FOSTER RS, STEIDLE CP, ADAMS MC, WOODBURY PW, SUTTON GP, McNULTY A. Creation of a transverse colon - gastric composite reservoir: a new technique. *J Urol* 1989; 141: 1217.
4. CAMEY M, Le DUC A. L'enterocystoplastie après cystoprostatectomie totale pour cancer de vessie. Indications, technique opératoire, surveillance et résultats sur vingt-sept cas. *Ann Urol* 1979; 13: 114.
5. DUCKETT JW, SNYDER HM. Continent urinary diversion: variations on the mitrofanoff principle. *J Urol* 1986; 136: 58.
6. HARTMANN RE, EGGHARNT G, FROHNEBERG D, MILLER K. The ileal neobladder. *J Urol* 1988; 139: 39.
7. KALSER MH, ROTH JLA, TUNEN H. Relation of small bowel resection to nutrition in man. *Gastroenterology* 1960; 38: 605.
8. KHAFAGY MN, EL-KALAWY M, IBRAHIMA, SAFA H, MEGUID A, BASSIONI M. Radical cystectomy and ileocecal bladder. Reconstruction for carcinoma of the urinary bladder. A study of 130 patients. *Br J Urol* 1987; 60: 60.
9. KOCK NG, NILSON AE, NORLEN LI, SUNDIN T, TRASTI H. Urinary diversion via a continent ileum reservoir: clinical experience. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 49: 23.
10. KOSKO JW, KURSH ED, RESNICK MI. Metabolic complications of urologic intestinal substitutes. *Urol Clin N Am* 1986; 13: 193.
11. LIESKOWSKY G, BOYD SD, SKINNER DG. Management of late complications of the kock pouch form of urinary diversion. *J Urol* 1987; 137: 1146.
12. LIGHT JK, ENGELMANN UH. Le bag: total replacement of the bladder using an ileocolonic pouch. *J Urol* 1986; 136: 27.
13. LYTTON B, GREEN OF. Urodynamic studies in patients undergoing bladder replacement surgery. *J Urol* 1989; 141: 1394.
14. MARSHALL FF. Creation of ileocolic bladder after cystectomy. *J Urol* 1988; 139: 1264.
15. MONTIE JE, PONTES JE, SMITH EM. Selection of the type of urinary diversion in conjunction with radical cystectomy. *J Urol* 1987; 137: 1154.
16. MURRAY K, NURSE DE, MURDY AR. Secretomotor function of intestinal segment used in lower urinary tract reconstruction. *Br J Urol* 1987; 60: 532.
17. PONTES JE. Continent urinary diversion using a sigmoid reservoir. *Urology* 1987; 29: 629.
18. THÜROF JW, ALKEN P, RIEDMILLER H, ENGELMANN U, JACOBI GH, HOHENFELLNER R. The Mainz Pouch (mixed augmentation ileum'n zecum) for bladder augmentation and continent diversion. *World J Urol* 1985; 3: 170.
19. WALSH PC, DONKER PJ. Impotence following radical prostatectomy - insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492.
20. WEBSTER GD, BERTRAM RA. Continent catheterizable urinary diversion using the ileocecal segment with stapled intussusception of the ileocecal valve. *J Urol* 1986; 135: 465.

INCaRegistro

Instituto Nacional de Câncer

REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER - RHC DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Dos pacientes com diagnóstico de tumor primário de pulmão (CID-O 162) 87,5% tiveram como primeiro tratamento no INCa uma única modalidade terapêutica, sendo que 73,0% tratados apenas com radioterapia, 9,1% com quimioterapia e 5,4% apenas com cirurgia.

Os tratamentos combinados mais freqüentes foram quimioterapia+radioterapia em 5,8% dos pacientes e cirurgia+radioterapia em 4,6% dos pacientes.

Somente 12,4% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento no 1º ano de acompanhamento. Tiveram progressão da doença 49,0% dos pacientes tratados e em 38,6% dos prontuários não havia informação disponível sobre o estado da doença após o primeiro tratamento no primeiro ano de acompanhamento.

Dos pacientes com tumor primário de pulmão que chegaram ao INCa sem tratamento, 49 (5,1%) não realizaram qualquer tratamento no primeiro ano de tratamento.

Distribuição dos casos de tumor primário de pulmão segundo esquema terapêutico e estado da doença ao final do primeiro tratamento 1986 - 1989.

ESTADO DA DOENÇA	ESTADO DA DOENÇA							TOTAL	%
	Sem evidência da doença	Remissão parcial	Doença estável	Doença em progressão	F P T	Obito	Sem informação		
TRATAMENTO									
Cirurgia (CIR.)	22	1	2	3	0	3	19	50	(5,4)
Radioterapia (RXT)	9	49	82	167	5	83	277	672	(73,0)
Quimioterapia (QT)	8	2	7	17	2	13	35	84	(9,1)
Cirurgia + RXT	15	0	3	13	0	4	7	42	(4,6)
Cirurgia + QT	1	0	0	0	0	0	0	1	(0,1)
Radioterapia + CIR.	1	0	1	1	0	3	1	7	(0,8)
Radioterapia + QT	0	0	0	4	0	3	2	9	(1,0)
Quimioterapia + RXT	2	3	2	11	1	15	14	54	(5,8)
Combinado de três	1	0	0	0	0	0	1	2	(0,2)
TOTAL	59	55	97	222	8	124	356	921	(100,0)
	(6,4)	(6,0)	(10,5)	(24,1)	(0,9)	(13,5)	(38,6)	(100,0)	

* Nos anos de 1986 e 1987, os pacientes fpt estão incluídos entre aqueles com doença em progressão.

Radioterapia em linfomas não-Hodgkin

SERGIO LUIZ FARIA¹

Trabalho apresentado no Simpósio Internacional sobre Linfomas Malignos (Salvador, Bahia - março/1991)

Resumo

Os linfomas não-Hodgkin (LNH), como os linfomas em geral, são sensíveis à radioterapia (RT). Doses de 3.500-4.500 cGy nos fracionamentos habituais de 900 a 1.000 cGy por semana costumam esterilizar as áreas comprometidas sem agredir de forma irreversível a maioria dos tecidos normais. Entretanto, a maioria dos linfomas tem apresentação inicial disseminada. Os LNH na criança praticamente não têm indicação de RT, exceto nos casos de comprometimento do SNC e tratamentos paliativos. Os casos de LNH do adulto que podem se beneficiar com a RT exclusiva, com intensão curativa, são aqueles de doença localizada (estádios I ou II) e baixo grau de agressividade (low grade); ou os LNH de células grandes (large cell) estadiados como I (estadiamento completo, com biópsia de medula óssea e avaliação infradiafragmática adequada). Em geral, na maioria dos outros casos a RT tem sido usada em combinação com diversos esquemas de quimioterapia (QT). Mais recentemente alguns serviços não a têm usado como tratamento inicial.

Ainda estão para ser definidas com clareza a extensão do campo de RT e a dose ideais, particularmente nos tratamentos combinados. Tem-se usado cada vez menos os campos extensos (extended fields) "como mantle" ou "Y invertido" e dando-se preferência aos campos localizados (involved fields), que incluem apenas as áreas acometidas inicialmente com linfoma ou aquelas onde há tumor residual após quimioterapia. Em geral tem-se usado a RT após a quimioterapia: alguns centros propõem tratamento intercalado com QT e RT no sentido de evitar o início tardio da RT. Espera-se que esta introdução precoce da RT possa agredir eventuais células resistentes à QT. A dose de RT varia, mas não se tem usado menos que 3.000 cGy e não mais que 5.000 cGy nos fracionamentos habituais. Espera-se que o uso da RT após a QT possa consolidar a resposta inicial e evitar a recidiva, que ocorrem com maior freqüência nas áreas onde a doença era, inicialmente, volumosa.

Unitermos: linfomas não-Hodgkin, radioterapia

Introdução

A cirurgia e a radioterapia (RT) são as duas formas disponíveis de tratamento localizado em câncer. Como os linfomas em geral são muito sensíveis à RT, esta acaba sendo a forma mais indicada de tratamento para os LNH localizados. Na maioria dos cânceres é a cirurgia a principal forma de tratamento local, mas nos LNH seu papel é basicamente de confirmação diagnóstica e avaliação de extensão do tumor. Doses de 3.500-4.500 cGy, nos fracionamentos habituais de 900 a 1.000 cGy por semana, costumam esterilizar

áreas comprometidas por linfoma sem agredir de forma grave os tecidos normais vizinhos. Assim, a RT pode ser útil nos tratamentos de LNH quando estes forem localizados ou quando se pretender consolidar a remissão obtida com quimioterapia (QT) nas áreas de doença volumosa. Pode também ser útil na profilaxia de comprometimento meníngeo, uma vez que a maioria das drogas quimioterápicas não atravessam a barreira hematoencefálica.

Em crianças praticamente não há espaço para a RT em LNH, pois:

1. raramente são tumores localizados;

¹Médico Oncologista. Radioterapeuta responsável pelos Serviços de Radioterapia do Convênio PUCC/Hospital Mário Gatti, Radioterapia do Hospital Caridade São Vicente de Paulo. Endereço do autor para correspondência: Hospital Municipal Mauro Gatti - Av. Prefeito Faria Lima, 340 - 13036-220 - Campinas - SP.

2. a RT exclusiva em doses altas e campos alargados pode causar seqüelas graves a longo prazo;

3. a QT funciona muito bem no LNH infantil [1]. Eventualmente a RT pode ser usada também na profilaxia do SNC, mas sua indicação é limitada a certos casos especiais.

Em adultos, do ponto de vista prático, é necessário definir três pontos básicos para que se possa conduzir adequadamente um caso de LNH:

1. informações anatomopatológicas;
2. extensão de doença (estadiamento);
3. discussão sobre a melhor alternativa de tratamento para cada caso, em cada serviço de oncologia.

Estes três aspectos devem ser pensados dentro da realidade brasileira. É hora de colocarmos às claras nossas dificuldades sociais para que seja solucionado o que é indispensável e adaptado o que for dispensável quando colocamos em prática, no Brasil, as sugestões de conduta ditadas pelo primeiro mundo.

1. Informações anatomopatológicas

Toda orientação de tratamento de LNH está baseada na histologia, qualquer que seja a classificação usada. A definição do diagnóstico e do grau de agressividade do tumor é que vai dirigir a conduta terapêutica. Segundo Kaplan: "Os linfomas compreendem um largo espectro de tipos celulares e padrões histológicos e os seus diagnóstico e classificação acurados constituem um dos tópicos mais difíceis na patologia morfológica" [2]. Não é fácil diagnosticar e classificar LNH. Tanto é verdade que, no final da década de 70, o National Cancer Institute (NCI) americano financiou um grande estudo envolvendo quatro grandes centros de pesquisa (três universidades americanas e uma em Milão, Itália), com análise de 1.175 casos, para tentar decidir, dentre seis classificações utilizadas no mundo, qual seria a de melhor reprodutibilidade e de melhor informação prognóstica. O estudo concluiu que nenhuma das classificações foi superior às outras e propôs uma nova terminologia intitulada "Working Formulation" (WF) para uso clínico [3]. Os 10 subtipos mais frequentes de LNH foram colocados em três grupos prognósticos de acordo com o grau de agressividade clínica: graus baixo, intermediário e alto. Embora a WF tivesse por objetivo traduzir informações de uma classificação para outra, para que estudos de diferentes centros pudessem ser comparados, muitos a têm adotado como primeira classificação para os LNH.

Após a biópsia é possível fazer o diagnóstico e classificação do LNH do adulto com alto índice de acerto, com análise morfológica e colorações rotineiras. Qual a necessidade de marcadores T e B, anticorpos monoclonais, para definição diagnóstica?

Quanto se erra sem os mesmos, uma vez que no Brasil são poucos os serviços que dispõem desta facilidade rotineiramente? É difícil esta resposta. Apesar de em alguns casos estes exames serem decisivos, na maioria das vezes um patologista bem treinado deve acertar. O índice de discordância entre patologistas está ao redor de 25%, mesmo entre estudiosos do assunto. O trabalho patrocinado pelo NCI nos Estados Unidos da América, que culminou com a WF, revelou que, da análise das seis classificações estudadas de LNH, a probabilidade mediana de reprodutibilidade de um subtipo específico (são mais de 10 subtipos) variou de 72% a 83%. Em outras palavras, houve discordância entre patologistas especializados de 1/3 a 1/4 dos casos [4]. É provável que este número seja maior entre patologistas gerais, não familiarizados com os LNH. Fizemos, em Campinas-SP, uma revisão de 37 casos de doença de Hodgkin infantil, cuja dificuldade diagnóstica é menor que nos LNH, e o índice de discordância encontrado foi da ordem de 50% [5]. Este é um valor que pode ser esperado, considerando-se que a maioria dos laudos diagnósticos iniciais de LNH é dada por patologistas gerais.

O estudo do NCI que resultou na WF [3] revelou uma diferença geográfica surpreendente na distribuição dos três grupos prognósticos de LNH entre EUA e Itália, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Taxa de freqüência dos três grupos de LNH, segundo a Working Formulation, para os EUA e Milão.

Graus	Baixo	Intermediário	Alto
EUA	49%	38%	12%
Milão	18%	53%	30%

Pela tabela percebe-se que mais de 80% dos LNH dos EUA são de prognóstico mais favorável (de graus intermediário ou baixo), enquanto que mais de 80% dos casos de LNH de Milão são mais agressivos (graus intermediário e alto). Estes dados mostram nitidamente que os LNH dos EUA é menos agressivo que o de Milão. Tentamos conseguir este tipo de distribuição no Brasil, mas todos os patologistas com quem conversamos, de vários pontos do país, não a têm no momento.

Quando consideramos que o subtipo de LNH pode influenciar muito a indicação de tratamento, fica fácil se dar conta da responsabilidade do patologista. Se com todas as facilidades e treinamentos adequados há grande diferença na distribuição das subclassificações entre EUA e Europa e cerca de 25% de discordância entre patologistas especializados, no Brasil, que têm um sem-número de dificuldades, temos que encontrar saídas para diminuir a chance de erro.

Quanto mais refinamentos histopatológicos se definirem (para a subclassificação), menos reprodutibilidade será encontrada entre diferentes observadores. Enquanto os critérios de tratamento de LNH forem baseados em grupos de doença, geralmente bem reconhecidos, os programas de tratamento utilizados em cada paciente serão apropriados [6]. É por isso que a classificação da WF pode ser muito útil, particularmente no Brasil, uma vez que divide os LNH de adultos em dois a três grandes grupos de tratamentos que quase sempre podem ser classificados só pela morfologia.

Em resumo, com relação à patologia: 1. é fundamental que todo oncologista, hematologista e patologista tenha intimidade com pelo menos uma classificação (no mínimo a classificação da Working Formulation); 2. LNH é incomum (menos de 2,8% de todos os casos de câncer no Brasil) [7] e seu diagnóstico e classificação são difíceis. Isto faz com que o patologista geral veja pouco LNH e tenha reconhecida dificuldade no seu parecer. Talvez valha escolher um mesmo patologista que se interesse por LNH e sempre solicitar-lhe uma revisão (segunda opinião) de lâmina como forma de incentivá-lo a dar maior abrangência às suas decisões. Como a WF define três grupos prognósticos e a tendência é tratar por grupos de prognósticos semelhantes, uma classificação bem feita reduz o grande leque de doenças que compõe os LNH para apenas três grupos, facilitando assim a decisão terapêutica.

2. Estadiamento

A Tabela 2 foi tirada do artigo recente "Current recommendations for the staging and restaging of lymphoma" [8], que resume os exames necessários para um estadiamento adequado dos linfomas.

Todos sabemos que no Brasil poucos serviços têm facilidade de, de forma rápida (como qualquer estadiamento de LNH exige), oferecer estes exames a todos os pacientes. Há uma grande dose de adaptação e improvisação no que se refere a estadiamento do LNH no Brasil, e não sabemos as conseqüências desta conduta.

Avaliação de extensão da doença é fundamental quando se pensa em tratamento localizado como a RT, mesmo se a RT for usada como complementação terapêutica pós-QT. O mínimo de exames necessários para estadiamento de LNH em adultos, passíveis de serem feitos no Brasil, inclui: raio X de tórax PA e perfil, ecografia abdominopélvica, biópsia de medula óssea, dosagem de LDH e outros exames de sangue. Entretanto, com apenas estes exames a avaliação infradiafragmática será deficiente e é arriscado usar a RT exclusiva. Quem não dispuser de facilidades para solicitar estes exames básicos, não deveria tratar

Tabela 2. Procedimentos para estadiamento de LNH e Hodgkin.

Estadiamento clínico	LNH	Hodgkin
Raio X tórax	mandatório	mandatório
TC tórax	opcional	mandatório
TC abdominal	mandatório	mandatório
TC pelve	se indicado	se indicado
Linfografia	mandatório	mandatório
Mapa ósseo	opcional	opcional
Mapa Gallium	opcional	opcional
Mapa fígado	não recomendado	não recomendado
Ultra-som fígado	não recomendado	não recomendado
Raio X esqueleto	se indicado	se indicado
Líquor	se indicado	não recomendado

Estadiamento cirúrgico ou patológico	LNH	Hodgkin
Biópsia medula óssea	mandatória	mandatória > EC IIA
Laparotomia	se indicada	EC, IA, IIA, IIIA

TC = Tomografia computadorizada

EC = Estadiamento clínico

Mapa = Mapeamento ou cintilografia

pacientes com LNH, e o melhor seria encaminhá-los.

As regiões linfóides são aquelas definidas em Ann Arbor para doença de Hodgkin [9]. Vale lembrar que:

1. a região cervical é grande, envolve cervical alto até a fossa infraclavicular;
2. hilos pulmonares e mediastinos são regiões distintas;
3. mesentério, anel de Waldeyer e baço são regiões extranodais, mas linfóides;
4. estágio IV significa envolvimento extranodal ("E") extenso e/ou múltiplo.

Outros fatores prognósticos, além da histologia e do estadiamento, que têm sido considerados em LNH para adultos são:

1. idade: quanto mais velho, pior o prognóstico (redução de droga ou menor tolerância dos idosos?) [10];
2. dosagem sérica de LDH reflete extensão local de linfoma, particularmente os linfomas de alto grau e grau intermediário [11];
3. o volume tumoral (*bulk*) constitui item prognóstico importante, independente do tratamento feito [12]. Entretanto, persiste a dúvida quanto à melhor definição deste volume: se maior que 5,7 ou 10 cm;
4. o número de locais comprometidos é particularmente importante em RT. O estágio II com duas áreas contíguas comprometidas tem prognóstico melhor que o estágio II com múltiplas áreas envolvidas.

Em resumo, em relação ao estadiamento:

1. estadiamento é fundamental para se saber quais as áreas comprometidas (e posterior planejamento de RT);

2. alguns exames são básicos (raio X de tórax, biópsia de medula óssea, avaliação infradiafragmática), sendo impossível tratar qualquer paciente, com LNH, sem os mesmos;

3. alguns exames podem ser dispensáveis (linfografia, mapeamentos) e compensados com outras informações clínicas, e com o uso de alternativas de tratamentos (por exemplo, indicar mais QT que RT se o estadiamento não é ideal).

3. Tratamento

Entendemos que das três armas de tratamento oncológico - cirurgia, químico e radioterapia - a RT é a que mais dificuldades passa no Brasil. A maioria dos equipamentos foi adquirida há 10 ou 15 anos atrás e estão precisando de renovação ou revisão geral. A maioria dos serviços de RT do país ainda não tem um simulador, fundamental para o planejamento de campos complicados como muitos dos usados em linfomas. As curvas de isodose são em geral feitas a mão e deveriam ser computadorizadas; os filmes de controles muitas vezes deixam a desejar, assim como muitos dos equipamentos de megavoltagem [13]. No Brasil, a RT não tem ilhas de exceção; praticamente não existem serviços modelos que consigam fazer o que qualquer serviço de RT do exterior desenvolvido faz.

Felizmente dentro desta realidade existe o fator de que para cada estágio, de cada grupo prognóstico, há mais de uma alternativa de tratamento que deve ser escolhida individualmente para cada paciente. Se não são possíveis campos complexos de RT pode-se optar por mais QT e usar a RT em campos localizados. Basicamente, os campos de RT em LNH são divididos em IF - *involved field* e EF - *extended field*. Os IF englobam apenas a região (ou as regiões) comprometida e não incluem as regiões vizinhas não comprometidas. Os EF incluem o local comprometido e as regiões linfóides contíguas com risco de envolvimento; geralmente designam o "mantle" ou "mini-mantle" (quando se protege o mediastino) na parte supradiafragmática, e o abdome ou até o "Y" invertido na parte infradiafragmática [14]. As doses usadas têm sido de 3.500 a 4.000 cGy, mais ou menos 500 cGy em fracionamento habitual. Não convém diminuir o fracionamento, pois as complicações tardias aumentam significativamente [15]. A Tabela 3 mostra as doses de tolerância (menos de 5% de complicações graves) dos órgãos normais que podem estar dentro dos campos de RT utilizados em LNH, dentro de um fracionamento habitual em 180 a 200 cGy/dia [6].

Tabela 3

Órgão	Dose (cGy)
Medula nervosa	4.000-4.500
Pulmões	1.500-1.700
Coração	2.500-3.000
Fígado	2.200-2.500
Rins	1.500-1.700
Intestino delgado	4.000-4.500

Nos tratamentos combinados ninguém sabe qual dose e campo de RT ideais a serem utilizados. Acredita-se que é melhor começar com QT e depois tratar com RT, que ultimamente tem sido mais usada com campos menores (*involved fields*) e doses menores (3.000 a 4.000 cGy). A RT exclusiva tem uma grande responsabilidade: é indicada em estádios iniciais e, portanto, com alto índice de cura. Entendo que só devemos usá-la quando o estadiamento for feito de forma completa e apropriada e houver equipamentos e facilidades de RT adequados.

4. Indicações de tratamentos

Em geral os tratamentos de LNH são orientados pelo estadiamento e classificação histológica, e assim divididos: 1. o estadiamento em estádios iniciais (I e II) e avançados (III e IV); 2. histologicamente através da "Working Formulation" - pelos graus de agressividade em linfomas de baixo, intermediário e alto grau (outras vezes em linfomas de baixo grau e linfomas agressivos que englobam graus intermediário e alto). Duas boas revisões sobre este assunto estão no trabalho de Hoppe de 1987 [6] e no livro do encontro da ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), chamado *New trends in the management of non-Hodgkin's lymphomas*, realizado em setembro/90 na Itália [16].

Baixo grau (low grade) - Estádios I e II

Os estádios iniciais I e II correspondem de ~10 a 30% dos LNH baixo grau. Mais da metade dos casos são do subtipo folicular com pequena célula clivada (*follicular small cleaved cell*). Há consenso de que a maioria destes casos pode ser curada com a RT exclusiva ou por meio de combinação de RT e QT tipo CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) [17, 18, 19]. A Tabela 4 resume resultados destas opções terapêuticas, dando a sobrevida sem evidência de doença e a sobrevida global em cinco anos.

Tabela 4

Opções terapêuticas	FFR 5a	SV 5a
1. RT - IF 3.000-4.500 cGy ou	55-65%	65-75%
2. RT - IF + QT adjuvante (CVP)		

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

SV: sobrevida global

Baixo grau (low grade) - Estádios III e IV

Os estádios avançados correspondem de 70% a 90% dos LNH de baixo grau. São linfomas que evoluem muito lentamente, e a maioria dos tratamentos, que variam de *watch and wait* (sem terapia inicial) até tratamento combinado de RT e QT, tem mostrado sobrevida parecida, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Linfomas de baixo grau - Estádios III e IV.

Tratamentos (6,16)	FFR		SV	
	5 anos	10 anos	5 anos	10 anos
Sem tratamento monoquimioterapia poliquimioterapia	50%		70%	
RT exclusiva RT + QT		20-30%		50-60%

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

SV: sobrevida global

Pacientes assintomáticos cujo tumor cresce lentamente e podem ser seguidos de perto, poderão ficar sem terapia inicial e esta ser introduzida apenas quando houver crescimento tumoral e sintomas. Segundo Rosenberg, o tempo mediano para requerer tratamento foi de três anos; 23% dos casos tiveram regressão espontânea e a SV 10 anos foi de 73% [20].

Há quem suponha que a demora em iniciar a terapia pode comprometer a resposta, por causa do aumento do volume tumoral. Os pacientes que após uma espera tiveram que ser tratados mostraram uma pior qualidade de vida, sugerindo que se deva conduzir estes casos com tratamento logo no início [21]. É possível haver mudança do tipo histológico de baixo grau para um tipo pior. O risco actuarial pode ser de até 50% [22]. Dentro deste grande leque de alternativas de resultados semelhantes, temos indicado ou QT com CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ou

RT localizada com doses de 3.500-4.000 cGy e eventual reforço de dose (*boost*) [23].

LNH agressivos - Estádios I e II

Diffuse large cell, tipo "histiocítico difuso" de Rappaport, é o tipo histológico mais comum dos LNH grau intermediário e todos são tratados de forma semelhante. Quanto aos resultados de pacientes agressivamente estadiados (com laparotomia) e que receberam EF ou até TLI (*total lymphoid irradiation*), os mesmos estão demonstrados na Tabela 6.

Tabela 6. LNH agressivo - Estádios I e II.

Estádio (PS)	Tratamento	FFR	
		5 anos (%)	10 anos (%)
I	RT	90	75
	RT + QT		82
II	RT	50	35
	RT + QT		57

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

PS: estadiamento patológico

Pacientes estadiados menos agressivamente (clínicamente) e/ou que receberam menos RT tiveram resultados piores [25] (Tabela 7).

Tabela 7. LNH agressivo - Estádios I e II.

Estádio (CS)	Tratamento	FFR
		5 anos (%)
I	RT	65
	RT + QT	82
II	RT	
	RT + QT	57

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

CS: estadiamento clínico

Com estes dados vê-se que a indicação de RT exclusiva em linfomas agressivos tem que ser criteriosa. Uma dos estudos mais extensos sobre o papel

da RT nestes linfomas, quando iniciais, é o de Sutcliffe e colaboradores, do Princess Margaret de Toronto, no Canadá. Estudaram 716 pacientes com LNH, que foram tratados só com RT, e numa análise multivariada acharam três fatores prognósticos independentes: doença maciça, idade e estágio. Concluíram que a RT (em geral campos restritos - IF) só teve resposta favorável (FFR 5a, 77%) nas seguintes condições:

- estágio I ou II contíguo
- pequeno volume tumoral (< 2,5 cm)
- pacientes mais jovens (menos de 60 anos)
- sem sintomas constitucionais

Assim, com exceção de um grupo selecionado de pacientes como descrito acima, o tratamento mais indicado LNH agressivo estádios I e II é o tratamento combinado de QT e RT. Em geral se tem indicado de três a seis ciclos de QT (quase sempre esquemas que incluem adriamicina, o mais usado é o CHOP) seguidos de IF ou EF doses de 3.500-4.000 cGy [27, 28]. O estadiamento não inclui laparotomia, mas a biópsia de medula óssea é sempre importante. Os resultados aproximados com este tratamento combinado estão demonstrados na Tabela 8.

Tabela 8. LNH agressivo - Estádios I e II

Estádio (CS)	Tratamento	FFR 5 anos (%)
I	QT + RT	80-90
	RT	85
II	QT + RT	70-75
	RT	50

FFR: sobrevida sem evidência de doença ou "freedom from relapse"

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

CS: estadiamento clínico

Linfomas agressivos - Estádios III e IV

Tratamentos com vários (e agressivos) esquemas de QT têm sido publicados como CHOP, MACOP-B, m-BACOD etc., mas não há um esquema que se sobressaia em relação aos outros [29, 30]. Resultados variam: FFR 5a = 30-50% e SV 5a = 45-65% [6]. A taxa de remissão tem variado de 53% a 89%. O risco de comprometimento meníngeo tem variado de 5 a 10% [31] e para alguns autores justifica uma RT profilática em sistema nervoso central (SNC) (dose total: 3.000-3.600 cGy). O risco de comprometimento me-

níngeo é maior quando: a medula óssea é positiva, o testículo está infiltrado, os seios paranasais estão comprometidos e o sangue periférico está alterado.

Conclusões - O papel da RT em LNH

1. Tratamento exclusivo com RT em LNH pode ser usado apenas após estadiamento adequado, em estádios iniciais, com IF ou EF nas doses de 4.000-4.500 cGy e fracionamento habitual.

2. Tratamento combinado com o uso de QT seguida de RT tem sido usado na maioria das outras situações. A dose de RT usada é da ordem de 3.000-4.000 cGy e os campos variam entre IF ou EF. Os esquemas de QT variam, quase sempre contêm adriamicina e no Brasil tem-se preferido muito o CHOP ou CHOP-Bleo.

3. Alguns serviços têm usado a RT na profilaxia de SNC com doses de 3.000-3.600 cGy (em adultos) apenas no cérebro (até C2), em linfomas de alto grau e avançados. Tem-se indicado RT de todo neuroeixo, cérebro e medula espinal apenas quando há comprometimento meníngeo pelo LNH e, mesmo assim, com ressalvas, uma vez que a QT intratecal pode ser eficiente e com menos seqüelas do que a RT no tratamento da medula nervosa.

Summary

The Non Hodgkin lymphomas (NHL), as all malignant lymphomas, are very responsive to radiation therapy (XRT). Doses of 3,500 to 4,500 cGy at standard fractionation of 900 to 1,000 cGy per week, with megavoltage photons, should provide local control with almost no damage to neighbor normal tissue. However, most NHL show advanced stage at first sight and that makes exclusive radiation a limited option of treatment to NHL. XRT in children have still more limited indications because radiation may cause deformities in bone and muscles. Patients with NHL that can benefit from exclusive XRT are mostly adults with low grade and localized tumors (stages I and some II), or with large cell lymphomas, stage I. More advanced cases and those with more aggressive histologies need combined modality treatments or even just chemotherapy. Optim radiation management programs for the NHL require adequate equipment including simulator and megavoltage machines and that is many times difficult in Brazil. It remains to be defined the exact extension of the fields and the ideal doses, particularly in combined treatments. Extended fields like the "mantle" field or "inverted Y" field have been used less frequently; involved fields that implies treatment limited to the involved lymphoid region has been more often utilized in combined treatments. Generally XRT has been used after chemotherapy, but some programs alternate both modalities. XRT has been indicated in prophylaxis of CNS

in patients with high risk for CNS involvement but this issue has not been resolved yet.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, radiation therapy

Referências bibliográficas

1. LINK MP, DONALDSON SS, BERARD CW, SHUSTER JJ, MURPHY SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1169-1174.
2. KEPLAN HS. Hodgkin's disease. 2nd ed. Cambridge, Harvard University Press, 1980: 52.
3. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: NCI sponsored study or classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-3135.
4. NCI non-Hodgkin's classification project writing committee: classification of non-Hodgkin's lymphomas: Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 1985; 55: 91-95.
5. FARIA SL. Doença de Hodgkin na infância. Campinas, tese de doutoramento, FCM Unicamp. Departamento de Anatomia Patológica, 1991.
6. Hoppe RT. The non-Hodgkin's lymphomas: pathology, staging, treatment. *Current problems in cancer* 1987; 11: 363-434.
7. BRUMINI R. Câncer no Brasil, dados histopatológicos. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
8. ULTMANN JE, BILTRAN JD. Current recommendations for the staging and restaging of lymphoma. *Current Opinion in Oncology*, 1969; 1: 17-22.
9. CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSHOFF K et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
10. DIXON DO, NEILAN B, JONES SE et al. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1986; 4: 295-305.
11. JAGANNATH S, VELASQUEZ WS, TUCKER SL et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 859-865.
12. KAMINSKI MS, COLEMAN CN, COLBY TV et al. Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 747-756.
13. CALMON LC. Situation of radiotherapy in Latin America. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990; 19: 1267-1270.
14. FARIA SL, CHIMINAZZO JR H, SCHLUPP WR et al. Considerações sobre a radioterapia na doença de Hodgkin. *Radiol Bras* 1986; 19: 209-213.
15. COSSET JM, HENRY-AMAR M, GIRINSKI T et al. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease the role of fraction size. *Acta Oncologica* 1988; 27: 123-129.
16. BITI G, COSSET JM, WOLF-PETERS C et al. Teaching course on new trends in the management of non-Hodgkin's lymphomas. ESTRO - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Firenze, 1990: 9-11.
17. LAWRENCE TS, URBA WJ, STEINBERG SM et al. Retrospective analysis of stage I and II indolent lymphomas at the National Cancer Institute. *Int J Radiat Biol Phys* 1988; 14: 417-424.
18. GOSPODAROWICZ MK, BUSH RS, BROWN TC et al. Prognostic factors in nodular lymphomas. A multivariate analysis based on Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 489-497.
19. BAJETTA E, VALAGUSSA P, BONADONNA G et al. Combined modality treatment for stage I-II non-Hodgkin's lymphomas: CVP vs BACOP chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1988; 15: 3-12.
20. Rosemberg SA: The low grade non-Hodgkin's lymphomas: challenges and opportunities. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 299-310.
21. YOUNG RC, LONGO DL, GLATSTEIN E et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting vs aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; 25(Suppl. 2): 11-16.
22. ACKER B, HOPPE RT, COLBY TV et al. Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1983; 1: 11-16.
23. FARIA SL, ALVARENGA M, PRANDO A et al. Linfomas não-Hodgkin em adultos - Revisão crítica dos pacientes tratados no Centro de Oncologia Campinas. *Rev Ass Med Bras* 1984; 30: 85-90.
24. VOKES EE, ULTMANN JE, COLOMB HM et al. Long term survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1309-1317.
25. LAMB DS, HUDSON GV, EASTERLING MJ et al. Localized grade 2 non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment with radiotherapy (BNLI report nº 24). *Clin Radiol* 1984; 35: 253-260.
26. SUTCLIFFE SB, GOSPODAROWICZ MK, BUSH RS et al. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985; 4: 211-223.
27. LONGO DL. Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma: enough or too much? *J Clin Oncol* 1989; 7: 1179-1181.
28. CONNORS JM, KLIMO P, FAIREY RN et al. Brief chemotherapy and involved fields radiation therapy for limited stage histologically aggressive histology lymphoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 25-29.
29. DEVITA VT, HUBBARD SM, YOUNG RC et al. The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. *Seminars in Hematology* 1988; 25: 107-115.
30. YI PI, COLEMAN M, SALTZ L et al. Chemotherapy for large cell lymphoma: a status update. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 119-132.
31. MACKINTOSH FR, COLBY TV, PODOLSKY WJ et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982; 49: 586-595.

INCa Educação

Instituto Nacional de Câncer

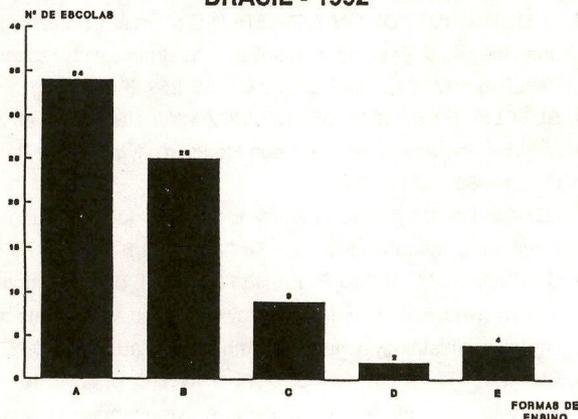
O ENSINO DA ONCOLOGIA NOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER/PRO-ONCO ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA/DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM

Existem no Brasil 96 escolas de enfermagem, às quais foi enviado um questionário sobre o ensino da cancerologia que oferecem em seus currículos. Das, 60 (62,5%) enviaram resposta, sendo que 55 informaram que ministram conteúdos relativos à oncologia nos seus cursos de graduação.

O quadro mostra que as formas de inclusão dos conteúdos nas atividades de ensino é muito variada e certamente inadequadas à formação geral do enfermeiro em oncologia, o que, face à situação de morbidade e mortalidade por câncer vigente no país, exige que medidas sejam tomadas, visando à melhoria da qualidade e à implementação do ensino da oncologia nos cursos de graduação em enfermagem.

FORMAS DE INCLUSÃO DO CONTEÚDO DE ONCOLOGIA EM 55 CURSOS DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM. BRASIL - 1992



- A) aulas avulsas ministradas dentro de atividades disciplinares
 B) aulas organizadas em unidades programáticas
 C) palestras informais ou ocasionais
 D) disciplina específica
 E) outros

FONTE: Pro-Onco/INCa - Deptº Enf./EPM, 1992.

Em vista dessa exigência, o Pro-Onco/INCa e o Deptº Enfermagem/EPM promoveram o SEMINÁRIO NACIONAL SOBRE O ENSINO DA CANCEROLOGIA NOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM, que foi realizado de 05 a 07 de agosto de 1992, na Escola Paulista de Medicina, com os obje-

tivos de discutir e elaborar uma proposta para o ensino da oncologia, a ser enviada às instituições de ensino de enfermagem de todo o Brasil.

O evento contou com a participação de 62 enfermeiros atuantes em 26 escolas de enfermagem, 8 hospitais e 4 outras instituições, provenientes de todas as regiões do país, exceto o Nordeste. Quarenta e três deles eram professores de escolas de nível superior e 14, profissionais de instituições hospitalares. Membros de associações representativas de classes e 2 técnicos do Pro-Onco/INCa também participaram ativamente do seminário.

Ao final de três dias de trabalho em grupos, foi aprovada uma proposta em conjunto que busca orientar o ensino da oncologia em toda a sua complexidade (ou seja, desde os seus aspectos epidemiológicos e de prevenção, diagnósticos e terapêuticos, até os de reabilitação), visando à formação geral do enfermeiro na área da oncologia.

Paralelamente à divulgação da proposta, o Pro-Onco/INCa e o Deptº de Enfermagem/EPM continuarão a trabalhar juntos com todos os participantes do seminário, e outros enfermeiros que se interessem em participar, buscando viabilizar a aplicação da proposta nas escolas. Para tanto, está sendo oferecido o CURSO BÁSICO DE ONCOLOGIA à escola que o solicite ao Pro-Onco/INCa, e as duas instituições coordenarão a elaboração de um livro de texto sobre oncologia para enfermeiro, cujo conteúdo buscará atender ao da proposta de ensino aprovada no seminário, e será escrito pelos participantes do mesmo. Programa-se que o livro esteja sendo entregue aos professores no primeiro semestre de 1994.

Ressalta-se que o trabalho cooperativo entre o Instituto Nacional de Câncer e a Escola Paulista de Medicina data de 1989, quando ambos promoveram o CURSO BÁSICO DE ONCOLOGIA PARA ENFERMEIROS, em caráter nacional, seguido de um segundo curso, este internacional.

Espera-se que com todas essas iniciativas o ensino da oncologia nos cursos de graduação em enfermagem possa ser motivado a adaptar-se à realidade epidemiológica do Brasil, passando também a contribuir para modificar o perfil de morbi-mortalidade por câncer no país.

Knowledge of and access to screening in women with carcinoma of the cervix in Brazil

UILHO ANTONIO GOMES¹, EDMUNDO MAUAD CARVALHO²

Trabalho realizado no Hospital São Judas Tadeu da Fundação Pio XII

Summary

In order to assess the level of knowledge of screening for carcinoma of the cervix among women presenting with this condition, a survey of a consecutive series of patients was undertaken. All 266 patients presenting at this hospital during 1988 for the treatment of carcinoma of the cervix completed a structured questionnaire about cervical cancer screening. A percentage of 68.8% patients had never been screened. Those patients who had not previously had a cervical smear test were more likely to be in the older age groups (over 45 years) and to come from low income groups with poor education and poor access to medical facilities. Even among patients who had previously had contacts with the medical profession, only a minority (approximately 40%) had undergone cervical screening at any time.

Since carcinoma of the cervix is currently the commonest malignant neoplasm in women in Brazil, it is evident that an urgent campaign is necessary to educate both the public and the medical profession in cervical screening, hopefully to reduce the very high rate of invasive carcinoma of the cervix in this country.

Key words: *cervical cancer, screening*

Introduction

Since 1943, when the Papanicolaou test was introduced to detect the earliest stages of cervical cancer [1], cervical smear screening has been used in many countries to reduce mortality from invasive carcinoma of the cervix [2-10]. Despite this, it appeared to us in this hospital that many women were presenting with carcinoma of the cervix who had not had any form of previous screening. Thus, in this institution between 1968 and 1986, 1,173 women were treated for carcinoma of the cervix. Of these cases 96% were invasive cancers. This was equivalent to 32% of all malignant disease seen in women in this hospital (excluding skin cancer). In Brazil, as a whole, carcinoma of the cervix is a very common neoplasm and, in ten States, it accounts for approximately half of all cancers in women, including cancer of the skin [4-14].

This study was undertaken in order to assess the

reason why so many patients in Brazil are presenting late with invasive carcinoma of the cervix and with little knowledge of or exposure to cervical smear screening.

Methods

All 266 patients treated in the São Judas Tadeu Hospital Barretos, São Paulo, Brazil in the 12 months ending November 1986 who had histologically proven carcinoma of the cervix were included in the study. This hospital is a regional cancer therapy centre, and belongs to the Integrad System for the fight against cancer.

All patients were interviewed by one of us (E.C.M.), using a structured questionnaire. They were asked about their knowledge of cervical screening, the source of their information, whether they had previously undergone cervical smear testing, and how frequently. They were also asked about any contacts

¹Professor Associado do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP; ²Médico Consultante do Hospital São Judas Tadeu da Fundação Pio XII - Barretos. Endereço do autor para correspondência: Rua 20 nº 221 - Barretos - SP - CEP 14781-104.

with medical or paramedical services in the three years before their presentation with invasive cancer.

Information about previous treatment was confined to that available in hospital notes, as the area in which Barretos is situated has relatively poor records both for diagnostic services and medical treatment [12]. The significance of differences was measured by the X^2 technique.

Results

A total of 266 women with carcinoma of the cervix attended this hospital between November 1985 and October 1986 inclusive. Exactly half of all the patients was completely ignorant of cervical screening techniques (Table 1). Women aged 45 and over were significantly more likely than younger women to have no knowledge of cervical screening ($P < 0.001$). Only a relatively small proportion of patients who had knowledge of cervical screening had actually acquired this from a doctor or health worker. Most had heard about it from friends or relatives, some from television or radio programmes, and some from information in books or magazines.

Knowledge about cervical screening was closely related to the level of education of the patient. This is detailed in Table 2. Thus, ignorance of cervical screening was commoner among illiterate patients than those who had completed primary schooling ($P < 0.001$), and ignorance of screening was similarly commoner in those who had only undergone primary schooling than in those who had undergone secondary education ($P < 0.001$).

A similar relationship was seen between knowledge of cervical screening and family income, but this was much less close than the relationship seen with the level of education (see Table 3). Thus those women with family income in the lowest bracket were significantly more likely than others to be ignorant of cervical screening methods.

Amongst other factors analysed, the ethnic

Table 2. Level of education related to previous knowledge of cervical screening.

Level of education	Previous knowledge		Total
	Adequate previous knowledge of cervical screening	No knowledge	
Illiterate	37 (31.9%)	79 (68.1%)	116
Primary schooling completed	79 (59.8%)	53 (40.2%)	132
Secondary schooling and college completed	17 (94.4%)	1 (5.6%)	18
Total	133 (50%)	133 (50%)	266

Table 3. Knowledge of screening techniques related to family income.

Family	Knowledge of screening techniques		Total
	Adequate previous knowledge of cervical screening	No knowledge	
0-2 MS*	77 (43.5%)	100 (56.5%)	177
2-5 MS	30 (58.8%)	21 (41.2%)	51
5+ MS	9 (64.3%)	5 (35.7%)	14

(24 patients were excluded as they could not accurately define their earning level)

MS = Minimum Salaries, equivalent to approximately 50 a month.

Table 1. Age and main source of knowledge of cervical screening methods.

Age	Source of knowledge					Total
	No knowledge	Friends or relatives	TV or radio	Doctor	Books Magazines	
< 45	39 (37.5%)	25	17	11	12	104
45+	94 (58%)	41	10	15	2	162
Total	133 (50%)	66	27	26	14	266

* $P < 0.01$

background and occupation bore no relationship to previous screening, but patients who had multiple (more than three) pregnancies tended to be more ignorant about cervical screening.

Although 133 patients were aware of the possibility of screening for cervical cancer, only 83 had actually undergone screening. Of those who knew about screening but chose not to undergo it, 28 (56%) felt that it was unimportant, 11 (22%) were embarrassed about having the test done, and the remainder (22%) gave a variety of other reasons for not having the test. The majority of patients who had had screening had only undergone screening on a single occasion rather than repeatedly.

Discussion

Carcinoma of the cervix extremely common in Central and South America, and in Africa, India China and Asia [13]. In Europe and North America is the fourth commonest cancer in women. In Brazil, in 1980, malignant neoplasms were responsible for 8.5% of deaths in women, carcinoma of cervix being responsible for 8% of them. For 1981 these figures were 8.9% and 12.86% and for 1983 they were 9.5% and 7.6% respectively [15].

We were surprised by the discovery in this study that half of all our patients with carcinoma of the cervix were completely ignorant of the fact that a screening test was available for this condition. A significant number of those who knew about the existence of cervical screening had never actually undergone screening, mainly because of ignorance about the test itself or what was involved.

It is disappointing, in view of the fact that the larger the proportion of women undergoing cervical screening the greater the reduction in clinically invasive carcinoma of the cervix [16], that more than two thirds of our patients with invasive carcinoma of the cervix had never undergone any sort of screening for carcinoma of the cervix.

Similarly poor results have been reported by authors in other countries [17-19]. However, it is possible to achieve much better results, as demonstrated in Sweden [20]. The medical and paramedical services are not always particularly good at ensuring that women who come into contact with them are reminded about the possibility of screening for carcinoma of the cervix. Thus Fruchter et al. showed that approximately half of those 97 patients with invasive carcinoma that they studied had not had screening, despite the fact that they had been in frequent contact with medical services [21]. We found similar results, in that 152 of our 266 patients had undergone some form of contact with the medical profession in the three years before the diagnosis of

carcinoma of the cervix, yet were not offered cervical screening. The benefits of doctors and paramedical staff encouraging cervical screening on hospitalised patients is well known [22-24]. In New York state it is a legal requirement to offer cervical smear screening tests to all inpatients [21].

This study clearly demonstrates that in Brazil, where carcinoma of the cervix is a very serious health problem, there is an urgent need to publicise the importance of cervical smear screening tests. There is a need for widespread public education, but also an increase in the education of medical and paramedical workers.

Resumo

Para avaliar o conhecimento do screening do carcinoma da cérvix uterina entre mulheres com esta afecção, foi feito um levantamento numa série de pacientes que consecutivamente procuraram o serviço. Todas as 266 mulheres que se apresentaram ao serviço no ano de 1988 para tratamento de câncer cervical uterino preencheram um questionário, onde se demonstrou que 68,8% delas jamais tinham sido submetidas a um screening. As pacientes que não tinham feito até então um Papanicolaou eram as de mais idade (mais de 45 anos) e vinham de camadas sociais menos favorecidas. Mesmo entre as que haviam tido contato prévio com pessoal da área de saúde, só uma minoria (45%) tinha feito screening em qualquer tempo.

Sendo o câncer cervical uterino atualmente a mais comum das neoplasias malignas nas mulheres brasileiras, torna-se urgente a realização de uma campanha para educação do público e da classe médica para reduzir os altos índices da doença no país.

UNITERMOS: *câncer do colo do útero, rastreamento*

Referências bibliográficas

1. PAPANICOLAOU GN, TROUT HE. Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smears. The Commonwealth Fund, New York, 1943.
2. GUZICK DS. Efficacy of screening for cervical cancer. *Am J Public Health*, 1978; 68: 125-134.
3. MURPHI WM, COLEMAN SA. The long term course of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Cancer*, 1976; 38: 957-963.
4. PARKIN DM, NGUYEN-DINH X, DAY NE. The impact of screening on the incidence of cervix cancer in England and Wales. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 150-157.
5. DAY NE. Effect of cervical cancer screening in Scandinavia. *Obstet Gynaecol* 1984; 714-718.
6. SOOST HJ, BOCKMUHL HZ. Results of cytologic screening in the Federal Republic of Germany. *Acta Cytologica*, 1981; 26: 445-452.
7. BOYES AD. The British Columbia screening program. *Obstet Gynaecol Surv* 1969: 1005-1011.
8. CHRISOHERSON WM, PARKER JE, MENDES WM, LUNDIN FE

- Jr. Cervix cancer death rates and mass cytologic screening. *Cancer*, 1970; 26: 808-811.
9. DICKINSON L, MUSSEY ME, KURLAND LT. Evaluation of the effectiveness of cytologic screening for cervical cancer: 11 survival parameters before and after inception of screening. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 545-549.
 10. MacGREGOR JE, FRASER MER, MANN EMF. Improved prognosis for cervical cancer due to comprehensive screening. *Acta Cytol* 1972; 16: 14-15.
 11. BRUNINI R, TORLONI H, HENSON DE, GOTLIEB SLD, SOUZA JMP. Distribuição percentual das dez primeiras localizações de câncer primário segundo grandes regiões (Brasil 1976-80). In *Cancer no Brasil dados histopatológicos - Ministério da Saúde*, 1982: 4-8.
 12. CUNHA MMP. Avaliação da rede laboratorial das secretarias estaduais da saúde. *Rev Bras Cancerol* 1985; 31: 213-220.
 13. PARKIN DM, STYERNSWARD J, MUIR CS. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bulletin of the World Health Organization* 1984; 62: 163-182.
 14. A WHO Meeting: Control of cancer the cervix uteri. *Bulletin of the World Health Organization*, 1986; 64: 607-618.
 15. CAMPOS GP, BARBOSA RB, BANUELLOS A. Seminário de integração do setor para controle do câncer cérvico uterino. *Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas. Campanha Nacional de Combate ao Câncer*, 1986: 2.
 16. MILLER AB, LINDSAY J, HILL GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer*, 1976; 17: 602-612.
 17. MacGREGOR JE. On taking uterine cervical smears. Aberdeen. *British Society for Clinical Cytology*, 1981.
 18. DRAPER GJ. Screening for cervical cancer: revised policy. The recommendations of the DHSS committee on gynaecological cytology. *Health Trends*, 1982; 14: 37-40.
 19. ROBERTS A. Cervical cytology in England and Wales 1965-80. *Health Trends*, 1982; 41-43.
 20. RYLANDER E. Cervical cancer in women belonging to a cytologically screened population. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1976; 55: 361-366.
 21. FRUCHTER RG, BOYCE J, HUNT M. Missed opportunities for early diagnosis of cancer of the cervix. *Am J Public Health*, 1980; 70: 418-420.
 22. GREENWALD P, NASCA PC, GORDON ED. Prevention of cervix deaths through hospital screening. *Ny State J Med* 1972; 72: 742-745.
 23. SARGEANT EJ, GIZILBASH AH, JOHNSON FL. Cervical cytology screening experience in a general hospital. *Can Med Assoc J*, 1977; 117: 1026-1027.
 24. HUDSON E, HEWERTSON S, JANSZ C, GORDON H. Screening hospital patients for uterine and cervical cancer. *J Clin Pathol* 1983; 36: 611-615.

Alternância intensiva de drogas sem resistência cruzada presumível com methotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina e fluorouracil (MACOM-F) no câncer da mama avançado locorregional

JOSÉ CARLOS DO VALLE¹, JOSÉ LUIZ MARTINHO¹, VANIA MARIA CABRAL¹

Resumo

É apresentada uma nova estratégia de tratamento do câncer de mama avançado locorregional, fundamentada no uso de drogas sem resistência cruzada presumível ou toxicidade cumulativa, em 12 ciclos semanais. A finalidade foi a de obter citorredução rápida, visando a operabilidade e tratamento das micrometástases. As drogas empregadas foram a ciclofosfamida 300 mg/m² e adriamicina 50 mg/m² nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 11; methotrexate 100 mg/m² e, 24 horas após, resgate pelo leucovorin 15 mg/m² de 6/6 horas, por oito vezes, nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12; fluorouracil 600 mg/m² nas semanas 2, 6 e 10 e vincristina 1,4 mg/m² (máximo 2 mg) nas semanas 4, 8 e 12 (MACOM-F). Neste estudo fase II foram incluídas 24 pacientes consideradas avaliáveis e em bom estado geral (PS 0 e 2). Dessas 24 pacientes, 22 (91%) obtiveram respostas objetivas, sendo nove (37%) resposta completa (RC), 13 (54%) resposta parcial maior do que 50% (RP) e duas (9%) com doença estável (DE), redução do tumor menor do que 50%. A toxicidade foi considerada aceitável e 18 foram submetidas a mastectomia radical. Decorridos 53 meses do início do protocolo, das 18 operadas, sete recidivaram e cinco faleceram. Nesse período de 34 meses de seguimento médio, 59% estão vivas e 44% sem evidência de doença. Os objetivos deste estudo foram: 1) testar o fundamento da teoria de Goldie-Coldman no tratamento do câncer da mama avançado locorregional; 2) verificar a eficácia e toxicidade da administração seqüencial intensiva das drogas mais ativas na atualidade para o câncer da mama; 3) determinar a ação do MACOM-F, seguido da cirurgia, na qualidade e aumento do intervalo livre de doença (ILD) e sobrevida (SV) dessas doentes. São realizadas diversas análises computadorizadas com objetivo de: a) correlacionar a redução do tumor com a queda dos leucócitos periféricos com efeito de 208 ciclos da quimioterapia realizada nas 18 primeiras pacientes; b) relacionar a medida da superfície com o volume do tumor, e, c) projetar em gráfico a velocidade de destruição da lesão, determinando o momento mais breve em que a cirurgia poderia ser realizada. A conclusão dessas análises indica que: 1) há correlação entre a regressão do tumor e a queda dos glóbulos brancos induzida pela quimioterapia; 2) esta redução nos leucócitos é indicativa de destruição tumoral, e 3) a cirurgia pode ser realizada, em média, em apenas seis semanas de tratamento. O MACOM-F foi muito eficaz como tratamento neoadjuvante desses casos de câncer da mama avançado locorregional, podendo se tornar a primeira opção nessas circunstâncias. Todavia, é necessário maior número de doentes tratados para sua definitiva recomendação.

Unitermos: câncer avançado da mama, quimioterapia

Introdução

Em 1943, Haagensen e Stout publicaram os resultados retrospectivos da mastectomia radical em

120 pacientes que, posteriormente, consideraram como fora dos critérios de operabilidade, entretanto sem apresentarem evidências clínicas de metástases [1]. A média de recidiva local em cinco anos foi de 49%

¹Serviço de Oncologia Clínica - Instituto Nacional de Câncer. Endereço do autor para correspondência: Rua Voluntários da Pátria, 445/505 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22270-000.

e somente uma foi considerada curada. Por muitos anos após essas observações, a irradiação primária foi a forma convencional de tratamento no estágio III da mama. Posteriormente, Baclese irradiou 95 casos de câncer de mama com doença localmente avançada, com doses de 80 a 90 Gy durante 12 a 16 semanas, obtendo 47% de sobrevida em cinco anos [2]. Entretanto, a sobrevida atuarial de 137 pacientes na série contemporânea de Harris et al., tratadas com megavoltagem com ou sem implantes intersticiais e com ou sem quimio ou hormonioterapia adjuvantes, foi somente de 30% [3].

O câncer avançado locoregional, considerado como estágio III pelo Sistema de Estadiamento Clínico do American Joint Committee (AJC) e da União Internacional Contra o Câncer (UICC), está associado à mortalidade substancial após cirurgia ou radioterapia. A revisão de 637 casos classificados de acordo com o sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase) da UICC revelou sobrevida global de 41% em cinco anos e de 28% em 10 anos, tendo a maior parte das mulheres falecido de doença metastática [4]. Este alto índice de mortalidade indicava que muitas dessas pacientes possuíam metástases sistêmicas ocultas por ocasião da apresentação da doença.

Valle et al., analisando 109 doentes do estágio III tratadas com quimioterapia neoadjuvante com adriamicina, fluorouracil e ciclofosfamida (FAC) seguida de cirurgia radical e radioterapia, obtiveram 47% de SV em cinco anos de seguimento [5], o que demonstrava que não se tem conseguido progresso desde a publicação de Haagensen e Stout.

O grupo B de câncer e leucemia dos EUA tratou 113 doentes de câncer da mama estágio III empregando três ciclos pré-operatórios da associação ciclofosfamida, adriamicina, fluorouracil, vincristina e prednisona (CAFVP). Após a quimioterapia, 91 (81%) foram randomizadas entre cirurgia e radioterapia, recebendo, durante dois anos, a mesma modalidade de quimioterapia com a finalidade de aumentar o controle local e erradicar as micrometástases. Em 40 meses, 41 das doentes randomizadas recidivaram. Aproximadamente a metade das recaídas iniciais em cada braço randômico foi local. A duração do controle da doença foi semelhante após cada modalidade de tratamento, com uma mediana de 29 meses para a cirurgia e de 24 meses para a radioterapia, bem como sobrevida semelhante com mediana de 39 meses [6]. Este estudo demonstrou que o controle prolongado do estágio III pode ser conseguido com a modalidade combinada na qual a quimioterapia precede e segue o tratamento primário, que pode ser cirúrgico ou radio-terápico. Entretanto, evidencia a necessidade de novas propostas terapêuticas para esses casos, entre elas o uso alternado de drogas.

Todavia, o emprego da associação de drogas al-

ternadas tem falhado na obtenção de melhores resultados no tratamento do câncer avançado ou metastático da mama. O reconhecimento da heterogeneidade dos clones da população tumoral e, em consequência, a existência de fenótipos resistentes a determinados quimioterápicos, constitui-se no principal fundamento para a experimentação de drogas associadas administradas de modo intercalado. A presunção é de que esta modalidade de tratamento aumente o número de respostas e sua duração, prevenindo o surgimento de população celular resistente à primeira combinação de drogas. Outro argumento relevante é a diminuição da frequência de administração da adriamicina, permitindo o seu uso por tempo prolongado, sem os inconvenientes da toxicidade, notadamente a miocárdica. Contudo, os resultados dos primeiros trabalhos são desapontadores. Excetuando-se o estudo de Nemoto et cols. [7], os demais não mostraram vantagens no emprego alternado da associação de drogas, embora as razões para isso não estejam claras [8, 9, 10, 11, 12]. Uma possível explicação poderia estar na combinação de drogas empregadas nesses estudos. Apesar delas serem ativas em doentes sem tratamento prévio, a ausência da resistência cruzada entre as associações utilizadas não pode ser provada pelo tipo de randomização dos ensaios. Mesmo nos casos em que um esquema terapêutico mostrou-se eficaz em pacientes já tratados com outro esquema, a evidência de mútua resistência não cruzada não pode ser confirmada. Outra possível razão para os resultados negativos pode estar relacionada ao grau de atividade das drogas utilizadas. A ausência de resistência cruzada de duas associações alternadas pode ser uma condição necessária, mas não a única suficiente. Em outras palavras, os esquemas empregados precisam ter, independentes um do outro, grande eficácia, bem como ausência de resistência cruzada. O sucesso do tratamento da doença de Hodgkin com a alternância MOPP/ABVD, quando comparado com MOPP isolado, consubstancia esta hipótese, visto que aumentou o número de respostas completas [13, 14]. Da mesma forma, as RC dos linfomas não-Hodgkin de histologia desfavorável tiveram sensível elevação com os esquemas PROMACE-MOPP [15], M-BACOD [16], COP-BLAM [17] e MACOP-B [18]. O carcinoma indiferenciado de pequenas células teve considerável melhoria nos resultados com o esquema seqüencial CAV-PVP [19].

Finalmente, o tempo entre a aplicação das drogas parece fundamental. Em todos os estudos realizados até o presente, os intervalos entre os ciclos de tratamento foram muito longos, de cinco semanas ou mais, ou então vários ciclos da mesma associação antes de se administrar o outro. É possível que este retardo na aplicação cíclica possibilite o desenvolvimento da

resistência ao outro esquema. Apesar deste conceito difícil de se provar nos ensaios clínicos, há evidências experimentais para corroborá-lo. Com base na hipótese de Goldman e Colman [20, 21], desenvolvemos um programa com o objetivo de testar a efetividade da quimioterapia semanal com alternância de drogas mielossupressivas com não mielotóxicas, efetivas no câncer da mama, elegendo o estágio III por ser o de mais fácil avaliação para estudo fase II.

Material e Métodos

Vinte e quatro pacientes foram elegíveis e avaliáveis para o presente programa. A idade variou de 34 a 69 anos, com 50 de mediana. Onze estavam na pré e treze na pós-menopausa. Dezoito apresentavam PS 0 e seis PS 1 (ECOG). Quanto ao estadiamento, 20 eram T4, três T3, uma T2, 13 N2, 10 N1 e uma NO, todas estágio III, confirmado pela normalidade do RX do tórax, cintilografia óssea, cintilografia ou ultra-som hepáticos e enzimas séricas - fosfatase alcalina, TGO e TGP. Três eram carcinoma do tipo inflamatório (T4d). A determinação dos receptores hormonais foi realizada pelo método histoquímico feito por fluorescência [22, 23], sendo 11 negativos - estrogênio e progesterona negativos (E- P-), quatro E+ P-, um E+ P+, um indeterminado, e em sete casos o exame não foi realizado (Tabela 1). Todas tiveram confirmação histológica das lesões antes do início do tratamento, sendo 20 casos de carcinoma ductal infiltrante, um de carcinoma lobular e três do tipo clínico inflamatório. Vinte e duas doentes não receberam nenhuma forma de tratamento prévio, uma era recidiva na mama após quadrantectomia com esvaziamento axilar/radioterapia e outra cirurgia inadequada recente com linfonodos axilares coalescentes palpáveis e doença residual na mama.

O tratamento com drogas foi efetuado a cada sete dias por 12 semanas, constituído por adriamicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 300 mg/m² nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 11; methotrexate 100 mg/m² e, 24 horas após, resgate pelo leucovorin 15 mg/m² de 6/6 horas VO, por oito vezes, nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12; fluorouracil 600 mg/m² nas semanas 2, 6 e 10 e vincristina 1,4 mg/m² (máximo de 2 mg) nas semanas 4, 8 e 12 (Tabela 2). Todas as drogas, com exceção do leucovorin, eram aplicadas "em pulso", por via venosa, pelo tubo do soro glicosado a 5%. Para prevenir as náuseas e vômitos foi utilizada, de rotina, metoclopramida 1 mg/kg e dexametasona 10 mg no momento da infusão das drogas e de 6/6 horas quando necessário. No dia da administração do methotrexate e durante 24 horas era recomendada às pacientes a ingestão de 15 g de bicarbonato de sódio dissolvido em dois litros de água para auxiliar na eliminação renal do methotrexate.

Tabela 1. Características das pacientes.

Modalidade	Nº (N = 24)	%
Idade mediana	50 (34-69)	
Menopausa		
Pré	11	45
Pós	13	55
PS 0	18	75
PS 1	6	25
Histopatologia		
Ca. ductal infiltr.	23	95
Ca. lobular	1	5
Estadiamento		
T2	1	5
T3	3	12
T4	20	83
NO	1	5
N1	10	42
N2	13	53
Receptores		
E- P-	11	45
E+ P-	4	16
E+ P+	1	5
Indeterminado	1	5
Não realizado	7	29

Tabela 2. Esquema de administração das drogas.

ADR	A	A	A	A	A	A
CTX	C	C	C	C	C	C
MTX	M	M	M	M	M	M
Leuc.	L	L	L	L	L	L
5FU	F		F		F	
VCR		V		V		V

Semanas 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
 ADR (adriamicina) 50 mg/m², CTX (ciclofosfamida) 300 mg/m² MTX (methotrexate) 100 mg/m², Leuc. (leucovorin) 15 mg/m² 6/6 h, 5FU (5-fluorouracil) 600 mg/m², VCR (vincristina) 1,4 mg/m².

A cada semana eram realizados hemograma completo, contagem de plaquetas, dosagem de uréia, creatinina, ácido úrico, TGO, TGP, bilirrubinas total, direta e indireta e sedimento urinário. Eletrocardiogramas foram realizados a cada mês. Toda semana media-se o tumor da mama em dois comprimentos e o seu produto anotado como superfície da lesão. Entretanto, o tumor da mama assemelha-se mais ao volume da esfera, por crescer num tecido que oferece pouca resistência à sua expansão. Deste modo, obtivemos o volume do tumor aplicando a fórmula da esfera, partindo do diâmetro médio obtido de duas determinações (comprimentos): $V = 4/3 r^3$, mas $4/3 =$

4,188 ou 4,19. Se em vez de r usarmos o $d = 2r$ ou $r = d/2$, teremos então: $V = 4,19 \times d^3/2^3$ ou $V = 4,19 \times d^3/8$, e finalmente: $V = 0,52 \times d^3$.

As doses das drogas ajustavam-se de acordo com a toxicidade para a ciclofosfamida e adriamicina, segundo o grau de neutropenia: 100% para neutrófilos $> 1.000 \text{ mm}^3$, 55% para neutrófilos entre 1.000 e 500 mm^3 e suspensas quando $< 500 \text{ mm}^3$. A vincristina foi reduzida em 50% nos casos de neurotoxicidade leve ou moderada (parestésias de extremidades, obstipação intestinal). A redução do methotrexate foi prevista para os casos de estomatite grau 3 (50%) e suspensão, quando a creatinina se elevasse para 2 mg ou mais. Não houve reajustes para o fluorouracil.

Após a quimioterapia, 15 pacientes se submeteram a mastectomia (Patey), duas a mastectomia de Halstead, uma a tumorectomia com esvaziamento axilar, uma aguardava a cirurgia por ocasião deste relato, uma abandonou o tratamento neo-adjuvante com resposta parcial, duas recusaram a cirurgia, outra após resposta $> 50\%$ retardou meses para a mastectomia, ocorrendo recidiva inoperável, e a última com resposta minor (DE) foi contra-indicada à operação. As 14 primeiras pacientes não receberam quimioterapia adjuvante, mas as quatro últimas foram tratadas com quimio ou quimiohormonioterapia. Nenhuma recebeu radioterapia complementar.

Para determinar a regressão do tumor durante a quimioterapia e a possível relação com a queda dos leucócitos foram efetuadas análises estatísticas com um computador IBM PCXT, empregando-se o software Statgraphic da STSC, Inc (Statistical Graphics Corporation). Deste modo os gráficos realizados foram os de Dispersão em Três Dimensões e Fio-e-Caixa Entalhada. Outra análise efetuada foi a de regressão simples entre superfície e volume do tumor, estabelecendo, em seguida, correlações com os ciclos de quimioterapia e/ou níveis de leucopenia. Esses procedimentos tiveram como objetivo estudar: 1) quantos ciclos semanais seriam necessários, em média, para atingir a operabilidade; 2) a relação entre destruição tumoral e leucopenia, e 3) se esta relação existisse, se seria feita com as dimensões da superfície, do volume ou se com os dois parâmetros do tumor.

A gradação da toxicidade seguiu os critérios do Eastern Cooperative Group - ECOG [24]. O intervalo livre de doença (ILD) e a sobrevivência (SV) foram computados em meses e os dados projetados em tabelas de vida, construídas pelo método atuarial ou do produto-limite de Kaplan e Meier, destinado às estimativas não-paramétricas de observações incompletas, progressivamente censuradas [25].

Resultados

Das 24 doentes, 22 (91%) conseguiram resposta clínica objetiva com o MACOM-F (RC + RP) e duas foram consideradas resposta minor (RP $< 50\%$). Das 22 com resposta objetiva, nove (37%) conseguiram RC e 13 atingiram RP (54%), sendo que 16 realizaram mastectomia radical (14 à Patey e duas à Halstead), uma tumorectomia com esvaziamento axilar sem radioterapia, quatro não foram operadas - duas recusaram e duas outras, com RP, tiveram progressão da doença durante retardo para a realização da cirurgia - e a última aguardava a operação por ocasião deste relato. Das duas com resposta $< 50\%$, uma realizou mastectomia à Patey e a outra foi inoperável. Em dois casos a mama e a axila encontravam-se livres de doença no exame histopatológico e nas demais havia doença residual na peça operatória.

Quanto à toxicidade, as náuseas e vômitos foram constantes, de intensidade leve ou moderada em 18 pacientes e ausentes em seis casos. A mucosite foi freqüente, sendo em 18 pacientes leve ou moderada e ausente em seis. A alopecia não foi universal. Três não tiveram nenhuma queda dos cabelos, sendo moderada em 10 vezes e completa nas outras 11. Sintomas neurológicos caracterizados por irritabilidade, ansiedade ou depressão foram observados em 12 oportunidades, mas com características atenuadas e freqüentemente associados ao uso da metoclopramida. Uma paciente apresentou parestesia de extremidades pela vincristina. Diarréia leve ou moderada foi encontrada em 10 vezes e a alergia manifestada por urticária, atribuída ao methotrexate, em cinco ocasiões. Pigmentação cutânea produzida pelo fluorouracil foi de pequena intensidade em cinco pacientes. Infecção sem gravidade ocorreu em três pacientes (G 1): em duas ela foi moderada (G 2) e grave (G 3) em um caso. Em duas ocasiões foi detectada febre de origem obscura, debelada com antitérmicos. Flebite por infusão de drogas aconteceu em três pacientes, porém irrelevante. Conjuntivite e azia foram ocasionais e nenhuma paciente apresentou toxicidade cardíaca, exceto em um caso no qual o ECG revelou extra-sístoles ventriculares esporádicas (Tabela 3).

O efeito colateral mais importante foi a toxicidade medular, caracterizada por queda progressiva do hematócrito e granulocitopenia significativa a partir da segunda semana (granulócitos $< 1.000 \text{ mm}^3$). Em sete vezes houve granulocitopenia $< 500 \text{ mm}^3$, sendo que em três ciclos de uma mesma paciente, o que ocasionou septicemia. As plaquetas não apresentaram queda abaixo de $< 100.000 \text{ mm}^3$ em nenhum dos ciclos (Figuras 1 e 2).

Nas primeiras 18 pacientes com um total de 208 ciclos de quimioterapia semanais foram efetuadas inúmeras análises com o computador. A análise de

Tabela 3. Toxicidade com o MACOM-F.

Tipo	Grau				(%)
	0	1	2	3	
Náusea e vômitos	2	12	10	0	92
Alopécia	3	1	12	8	87
Mucosite	5	12	6	1	79
Sintomas neurológicos	11	12	1	0	54
Diarréia	14	9	1	0	41
Infecção	18	1	2	3	25
Alergia	19	3	2	0	21
Pigmentação	19	5	0	0	21
Toxicidade local	21	2	1	0	12
Febre não infecciosa	22	2	0	0	8
Conjuntivite	22	2	0	0	8
Azia	22	2	0	0	8
Cardíaca	23	1	0	0	4

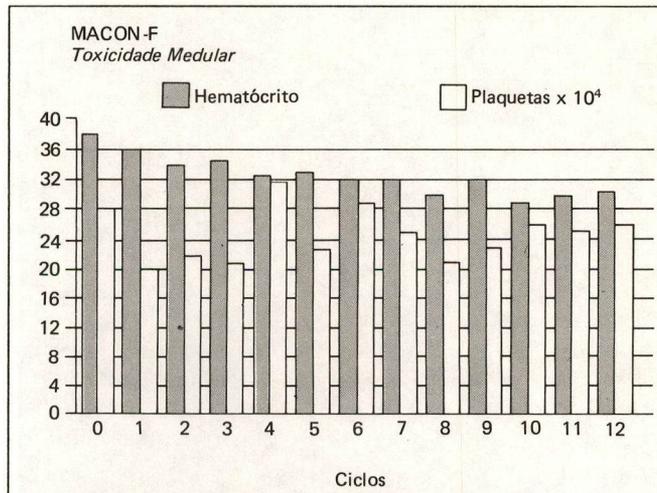


Figura 2. O volume globular modificou-se pouco durante o tratamento, conforme demonstra o gráfico. Observa-se a queda progressiva na média dos hematócritos semanais. Contudo, ao término do tratamento esta média manteve-se em 30%. As plaquetas não tiveram alteração significativa e a toxicidade não se mostrou do tipo cumulativo.

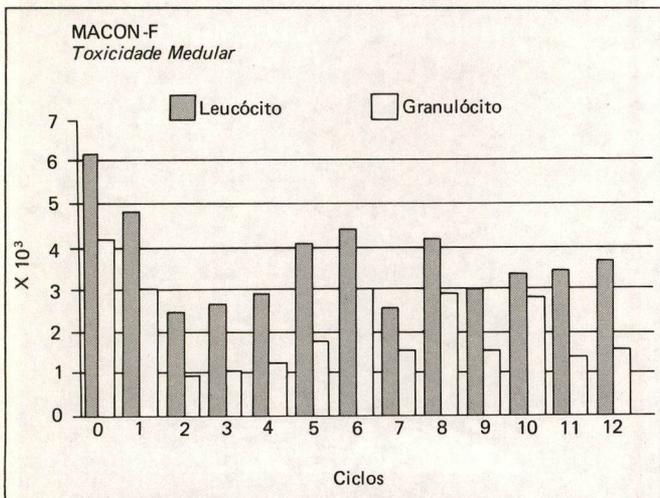


Figura 1. O nível médio dos leucócitos e granulócitos em cada ciclo (semana) do tratamento é mostrado no gráfico. A média mais baixa verificada foi de 2.300 leucócitos e 900 granulócitos e a toxicidade não é do tipo cumulativo, ocorrendo oscilações durante o tratamento.

regressão simples entre superfície e volume mostrou estreita correlação do tipo parabólico ($r = 0,97$; $p < 0,0001$ - Figura 3). A relação entre superfície do tumor, sua regressão de acordo com os ciclos efetuados e a queda concomitante dos leucócitos é mostrada na Figura 4, no gráfico de dispersão em três dimensões que analisa 208 determinações simultâneas. Os dados são inter-relacionados e pode-se ver a tendência da leucopenia correlacionada com a diminuição do tumor à medida que os ciclos são realizados. Somente um caso não acompanhou esta tendência, representado pela única RP < 50% dos 18 primeiros casos analisados. A relação entre leucopenia e redução do

tumor foi investigada de modo isolado no gráfico da Figura 5. Conforme pode ser verificado, há significado estatístico entre as duas mensurações ($p < 0,01$). Há também correlação com significado estatístico se a mesma análise for efetuada, levando-se em consideração o parâmetro volume e não superfície ($p < 0,01$ - Figura 6). O gráfico da Figura 7 - fio-e-caixa entalhada - sugere a possibilidade de apenas seis ciclos semanais serem, em média, suficientes para a cirurgia ser realizada. Entretanto, a finalidade do protocolo era de se tentar erradicar as micrometástases com o programa neoadjuvante de 12 semanas, sem a necessidade da quimioterapia adjuvante.

Decorridos 53 meses do início do estudo das 18 pacientes que se submeteram à cirurgia, sete recidivaram, e, destas, cinco faleceram. Os locais de recidiva foram em duas vezes no plastrão, e em sete à distância: osso duas, pulmão uma, pleura uma, fígado uma, cérebro uma e linfonodo uma. A sobrevida global, nesse período, abrange 59%, e a sobrevida livre de doença, 44%.

Discussão

O presente estudo teve como finalidade investigar o efeito da quimioterapia intensiva e semanal no câncer da mama avançado locorregional, estágio III, procedimento que, acreditamos, é inédito na literatura. Os objetivos foram os de reduzir rapidamente o tumor, visando a criar condições para a cirurgia; aumentar o número de RC com o tratamento neoadjuvante; atuar nas micrometástases e testar se 12 semanas seriam suficientes para não só erradicar a

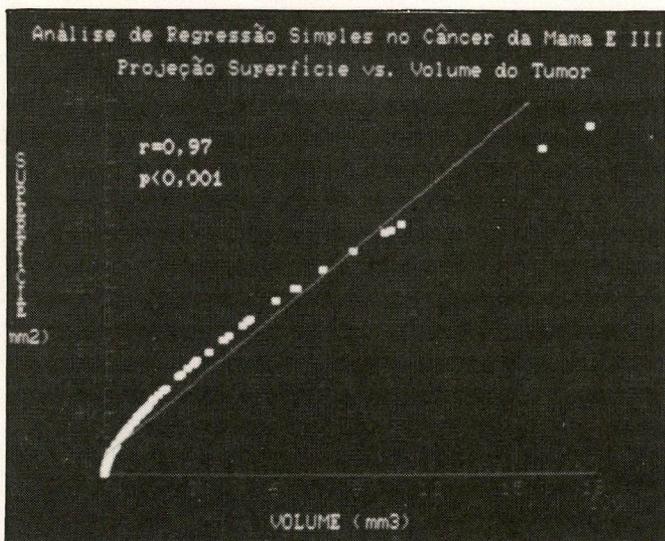


Figura 3. A regressão simples da superfície versus volume do tumor da mama mostra correlação do tipo parabólico ($r = 0,97$; $p < 0,0001$).

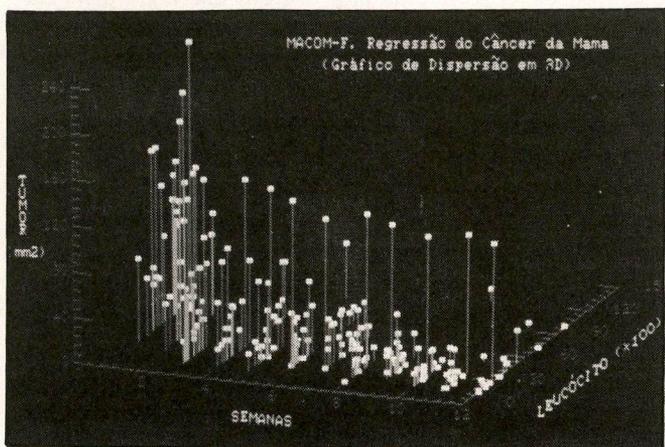


Figura 4. Gráfico de dispersão em três dimensões. Analisa as 208 determinações simultâneas dos leucócitos e do tumor a cada ciclo. Observa-se a redução progressiva do tumor correlacionada à queda dos leucócitos periféricos. Somente um caso de doença estável não acompanha as demais medições.

doença locorregional, como também dispensar a Qt adjuvante; do mesmo modo, analisar a possibilidade de ser suprimida a radioterapia.

A escolha das drogas que constituem o MACOM-F foi baseada na efetividade de cada droga quando isolada, e associadas de maneira que as drogas mielossupressoras alternassem com as não-mielotóxicas. A toxicidade foi aceitável, o que demonstra que esquemas alternados com drogas presumivelmente sem resistência cruzada e usadas em curto intervalo de tempo podem vir a ser de primeira opção no tratamento do câncer avançado ou disseminado da mama. Todas as pacientes cumpriram o programa, exceto uma, que o abandonou após a sexta semana e, ape-

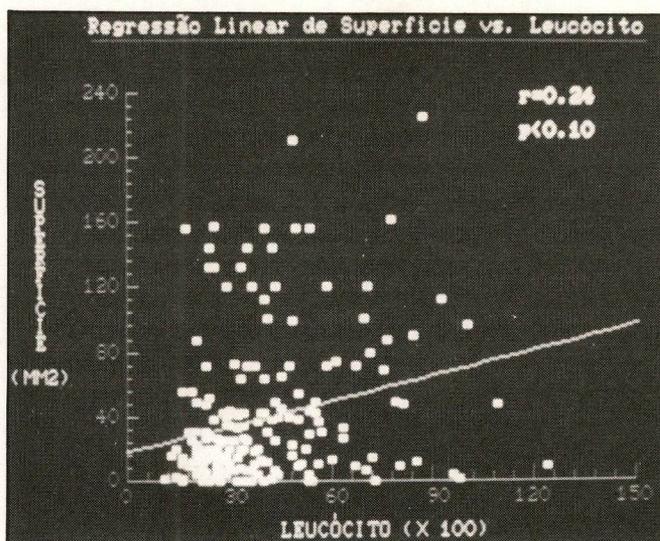


Figura 5. Regressão simples entre superfície do tumor da mama e leucopenia em 208 determinações. Há correlação com significado estatístico ($p < 0,01$).

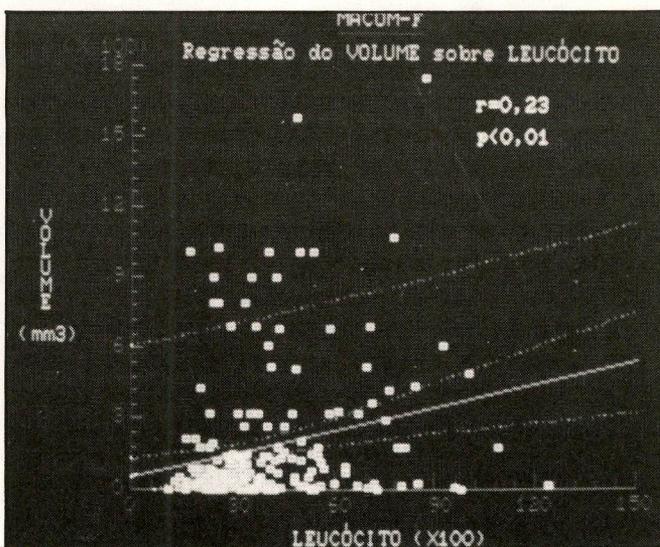


Figura 6. Análise da regressão simples entre volume do tumor e redução dos leucócitos. Há correlação estreita ($p < 0,01$). As linhas pontilhadas nos extremos do gráfico referem-se ao desvio padrão e as linhas internas ao intervalo de confiança de 95%.

sar de já ter condições de operabilidade, recusou a cirurgia.

O MACOM-F baseia-se na teoria de Goldie e Coldman [20, 21], amplamente testada em outros tipos de tumores, notadamente nos linfomas de Hodgkin [13, 14] e no carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão [19]. Certamente que a resposta ao tratamento, sobretudo a histopatológica, não poderia ser semelhante às doenças acima citadas, que apresentam tempo de duplicação celular menor do que o câncer da mama. Todavia, resolvemos testar

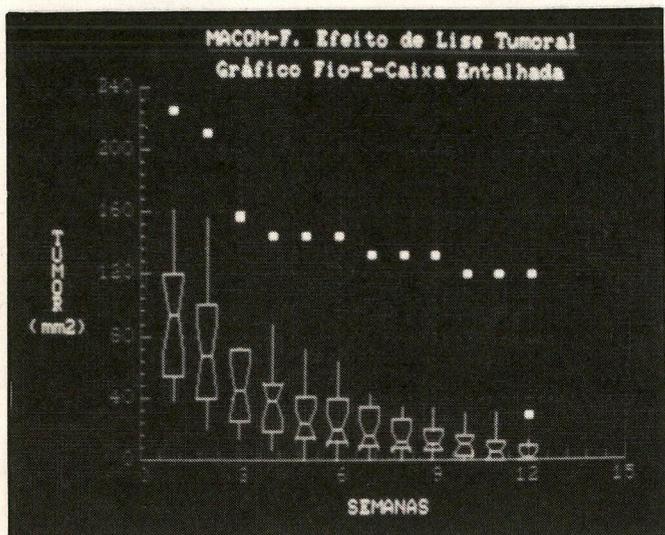


Figura 7. Gráfico fio-e-caixa entalhada. O gráfico mostra a média de redução do tumor da mama a cada semana (ciclo) em forma de caixa. O entalhe refere-se à mediana das determinações, às duas metades das caixas do intervalo de confiança de 95%, e os fios (linhas verticais) à distribuição das determinações. Os pontos isolados que aparecem acima dos fios correspondem às mensurações que se afastaram das demais (pontos extremos), no caso a única paciente que apresentou resposta menor ($RP < 50\%$). Na sexta semana há considerável redução da lesão, o que possibilitaria a cirurgia.

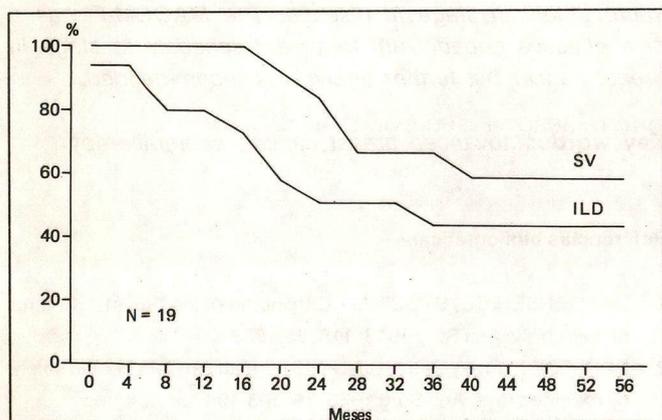


Figura 8. Curvas de sobrevida e intervalo livre de doença obtidas pelo método atuarial de Kaplan e Meier.

o modelo, e o número de respostas clínicas objetivas foi elevado - 22/24 (91%), embora o exame das peças cirúrgicas tenha demonstrado doença residual em 16 das 18 operadas (duas respostas patológicas completas). Apenas duas não responderam adequadamente ao MACOM-F, quando o tumor reduziu menos que 50% (DE), mas, mesmo assim, uma se submeteu à mastectomia.

O tempo de seguimento de 53 meses permitiu-nos concluir que a quimioterapia adjuvante é indispensá-

vel e que as quatro últimas pacientes receberam quimio ou quimio-hormonioterapia adjuvantes.

O prognóstico do estágio III tem sido ruim nas diferentes estatísticas. Hortobagyi et al. trataram 120 pacientes do estágio IIIB, com três ciclos de FAC (fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida), seguidos da cirurgia radical, radioterapia, ou ambos, mais quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, e encontraram 33% de SLD e 44% para SV em cinco anos [26]. Piccart e cols. trataram 59 pacientes com câncer avançado locorregional à base de radioterapia pré-operatória e quimio-hormonioterapia pré e pós-mastectomias radicais. O tratamento sistêmico iniciou-se simultaneamente com a radioterapia e consistiu de tamoxifen diário e alternando mensalmente adriamicina e vincristina com ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF). Um de cada ciclo foi dado no pré-operatório e cinco no pós-operatório. Todas as pacientes foram operadas e 42% sobreviveram cinco anos. Os autores concluíram que esse tratamento agressivo multidisciplinar conseguiu excelente controle local, mas com toxicidade substancial [27]. A experiência de Valle e cols. foi semelhante com o emprego do FAC ou radioterapia como tratamento neoadjuvante à mastectomia radical, obtendo 38% de sobrevida em cinco anos [5]. Todavia, esses resultados contemporâneos não são, lamentavelmente, superiores aos publicados por Haagensen e Stout, em 1943, o que enfatiza a necessidade de se pesquisar novas estratégias de tratamento no câncer avançado locorregional. Essas pesquisas quando analisadas no mesmo período de 53 meses, para efeito de comparação, foram, com relação à sobrevida, 42% para Piccart, 40% para Valle, 44% para Hortobagyi e 59% no presente estudo, o que nos faz crer na possível superioridade do tratamento intensivo semanal.

Lynch e cols. não conseguiram bom resultado neoadjuvante quando trataram 26 pacientes do estágio III com um ciclo de adriamicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 750 mg/m² nos dias 1 e 22, seguidos de mastectomia radical no 42º dia. Não obteve nenhuma RC e 12 RP (46%), o que demonstra a necessidade de tratamento mais intensivo [28]. O estudo piloto do Grupo de Tratamento do Câncer Centro-Norte e Clínica Mayo trataram 30 pacientes com câncer avançado locorregional, incluindo 14 do tipo inflamatório com adriamicina 75 mg/m², alternando 21 dias após com CMF no 1º e 8º dias. O tratamento neoadjuvante teve 14 semanas de duração e ao final conseguiram 7 RC (23%) e 18 RP (60%), e 28 das 29 submeteram-se à mastectomia. Concluíram pela eficácia da quimioterapia seqüencial no pré-operatório do câncer avançado locorregional [29].

A estratégia atual tem se concentrado nas cirurgias conservadoras pós-quimioterapia, mesmo nos casos avançados locorregionais e independentes do

tamanho do tumor. Hortobagyi tratou 55 doentes T4 com quatro ciclos de FAC seguidos de cirurgia, sendo oito (16%) conservadoras [30]. Em 10 anos de tratamento conservador desenvolvido pelo Departamento de Oncologia Médica do Hospital Salpêtrière de Paris, 126 pacientes do estágio III foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante pelo VTMF ± A (vimblastina, tiotepa, methotrexate, fluorouracil e ± adriamicina), seguida de radioterapia locorregional com 45 Gy em cinco semanas ou 23 Gy em quatro sessões e braquiterapia em *boost* no local inicial do tumor. A QT induziu 30% de RC e 61% de PR. Após a RT, excetuando-se quatro pacientes que foram operadas, todas as demais conseguiram RC. A SLD em cinco anos foi de 47%, o que também não significa avanço real no tratamento, exceto pela preservação da mama, com melhoria na qualidade da sobrevida [31].

As análises pelos diferentes gráficos estatísticos indicam que há redução uniforme do tumor a cada semana de quimioterapia e que esta regressão parece se correlacionar com a queda da concentração dos leucócitos no sangue periférico. Nesse sentido, seria muito importante a manutenção de taxas reduzidas dos leucócitos periféricos impostas pelos citostáticos, significando, por inferência, que citorredução correlata estaria ocorrendo no tumor. O gráfico Fio-e-caixa entalhada sugere que a operabilidade é conseguida, em média, com seis semanas de tratamento. Após estas seis semanas e cirurgia poderia ser realizada como alternativa terapêutica, complementando-se com a quimioterapia adjuvante. O número de respostas clínicas completas (37%) e parciais (54%) é expressivo, o que demonstra a efetividade do método.

Em resumo, o MACOM-F é tratamento efetivo, com elevado número de respostas, toxicidade aceitável, promovendo rápida e efetiva destruição tumoral, criando condições de operabilidade a curto prazo para o câncer da mama avançado locorregional. Pode ser empregado de modo compacto, por exemplo, seis semanas, se indicado exclusivamente com a finalidade de criar condições para a mastectomia. A quimioterapia semanal é bem tolerada e parece confirmar o modelo de Goldie-Coldman. Este programa deve ser investigado no câncer da mama disseminado e como adjuvante nos casos de mal prognóstico - axila com mais de 10 linfonodos positivos. Embora este protocolo não tenha sido proposto inicialmente objetivando a preservação da mama, é de todo recomendável que a cirurgia conservadora seja incluída nas investigações futuras.

Summary

A new treatment strategy for locally advanced breast cancer was developed with alternating non-cross-resistant chemotherapy without cumulative toxicity, for 12

weeks. This approach intended to obtain fast tumor destruction and micrometastasis treatment. In this fase II study, 24 patients were included and evaluable with good performance status (PS 0 and 1). All patients received combination chemotherapy with cyclophosphamide 300 mg/m² and adriamycin 50 mg/m² in weeks 1, 3, 5, 7, 9 and 11; methotrexate 100 mg/m² in weeks 2, 4, 6, 8, 10 and 12; 5-fluorouracil 600 mg/m² in weeks 4, 8 and 12 (MACOM-F). A clinical complete remission was achieved in nine (37%) patients, 13 (54%) achieved a partial remission and two (9%) stable disease. Toxicity was frequent but without deaths. Seventeen patients were submitted to radical mastectomy and one to tumorectomy plus axillary dissection. The principal aims of this protocol was: 1) to test the Goldie and Colman foundations in the stage III primary breast cancer treatment; 2) to study the alternating more effective drug combination in breast cancer and 3) to verify the impact of this strategy in disease-free survival and overall survival. Computer analysis was performed for: a) correlate tumor reduction with leukopenia in 208 chemotherapy cycles; b) correlate superficialities with volume tumor and c) to plot the rhythm of tumor destruction to know the shortest time to mastectomy. The conclusions of this method: 1) There is good correlation between tumor were destruction and leukopenia induced by chemotherapy; 2) leukocyte reduction is a mark of tumor destruction and 3) surgery would be performed after 6 cycles of chemotherapy. At 53 months of follow-up 44% of patients are free of disease and 59% alive, wich seems a improvement in stage III disease. The MACOM-F was a new effective neoadjuvant treatment schedule to stage III breast cancer but further analysis is recommended.

Key words: advanced breast cancer, chemotherapy

Referências bibliográficas

1. HAAGENSEN CD, STOUT AP. Carcinoma of the breast II. Criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118: 859-868.
2. BACLESE F. Five years results in 431 breast cancers treated solely by roentgen rays. *Ann Surg* 1965; 16: 103-104.
3. HARRIS JR, SAWICKA J, GUELMAN R et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 345-349.
4. CUTLER SJ. Classification of extent of disease in breast cancer. *Semin Oncol* 1974; 1: 91.
5. VALLE JC, ATALÉCIO LE, REZENDE MCR. Tratamento do câncer avançado da mama: Revisão, experiência e perspectivas. Monografia. Prêmio Cyanamid-Lederle, 1985.
6. Perloff M et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 261-269.
7. NEMOTO T, HORTON J, SIMON R et al. Comparison of four - combination chemotherapy programs in metastatic breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 1988-1993.

No Tratamento do Câncer de Mama.



TAMOXIFENO 10mg FARMITALIA

Uma nova opção para o seu receituário.

INFORMAÇÕES PARA RECEITUÁRIO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém: Citrato de tamoxifeno.....15,2mg (equivalente a 10mg de tamoxifeno). Excipientes q.s. (Amido de Milho, Lactose, Polivinilpirrolidona, Glicolato de Amido e Sódio, Estearato de Magnésio).

INDICAÇÕES

TAMOXIFENO é indicado no tratamento paliativo do câncer avançado da mama.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gravidez; hipersensibilidade conhecida ao tamoxifeno.

PRECAUÇÕES

TAMOXIFENO deve ser usado cautelosamente em pacientes

com leucopenia e trombocitopenia preexistentes. Apesar de observações ocasionais de leucopenia e trombocitopenia durante o tratamento com TAMOXIFENO, não há certeza de que tais efeitos sejam devidos à droga. Há relatos eventuais de diminuição transitória da contagem de plaquetas (com taxas de 50.000—100.000/mm³; raramente menos) em pacientes com câncer de mama sob tratamento com TAMOXIFENO. Não foi registrada qualquer tendência à hemorragia, retornando ao normal a taxa de plaquetas, mesmo com a continuação do tratamento.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Iniciar o tratamento com um comprimido duas vezes ao dia. Caso não ocorra resposta satisfatória dentro de um mês, aumentar a dose para dois comprimidos duas vezes ao dia.

APRESENTAÇÃO

Caixas com 30 comprimidos.

 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

Tramal®

cloridrato de tramadol

O analgésico de ação central, eficaz no tratamento das dores moderadas a severas.

Tramal promove uma rápida ação analgésica que se prolonga por 4 a 8 horas.

Tramal não provoca depressão dos sistemas cardiovascular e respiratório (*)

Tramal apresenta mínima probabilidade de desenvolvimento de tolerância e dependência física (*)

Tramal permite tratamento combinado com antiinflamatórios, antiespasmódicos, antieméticos e neurolépticos.

(*) Em doses terapêuticas



A opção certa seja qual for a via de administração.

INDICAÇÕES: Dores intensas de caráter agudo, subagudo e crônico (pós-operatório, tumores, infarto do miocárdio, reumatismo, fraturas) e dor aguda em medidas diagnósticas e terapêuticas. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, analgésicos e psicofármacos. Doentes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO). **RECAUCÕES:** Tramal só poderá ser usado durante a gravidez quando houver indicação médica expressa. A segurança de seu uso durante a lactação não foi estabelecida até o presente momento. Deverá usar-se de precaução em doentes com hipersensibilidade aos opiáceos. Tramal pode diminuir a capacidade de reação, em vista disto, recomenda-se evitar atividades que exijam estado de alerta, tais como dirigir, operar máquinas, etc. Quando utilizado simultaneamente com medicamentos com ação depressora do sistema nervoso central pode verificar-se uma potencialização do efeito sonolência. Por outro lado, a combinação de Tramal com um tranquilizante pode ter efeito benéfico nos estados dolorosos. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso simultâneo de tramadol e de substâncias que agem sobre o sistema nervoso central pode levar a uma potencialização sinérgica dos efeitos centrais. **REAÇÕES ADVERSAS:** Podem surgir sudorese,

tonturas, náuseas, vômitos, secura da boca, sonolência e, raramente, uma diminuição da pressão arterial. Reações adversas aparecem especialmente quando o paciente realiza esforços excessivos. Sempre que se exceda a dose recomendada, deve ter-se em conta um possível efeito depressor sobre a respiração. **Duração do tratamento:** Quando se utiliza tramadol por períodos prolongados não se pode alistar com toda certeza o risco de hábito. Por isso, o médico deve estabelecer a duração do tratamento e fazer algumas interrupções (pausas) na administração do fármaco. **Conduta na superdosagem:** Tramal é um agonista dos opiáceos. Por conseguinte, os efeitos similares aqueles dos opiáceos podem ser suprimidos pelos antagonistas da morfina (por exemplo, naloxona) e em experiências com animais demonstrou-se que os espasmos provocados por doses tóxicas podem ser combatidos pelos benzodiazepínicos. **Informações complementares sobre o produto deverão ser solicitadas através dos nossos Representantes ou diretamente à Direção Médica da FARMITALIA CARLO ERBA, ROD. WASHINGTON LUIS KM 199,293 - CAIXAS RIO DE JANEIRO - CEP 25085.**

fabricado e comercializado sob a licença de:



FARMITALIA CARLO ERBA



Dermoshield. Maior proteção para suas mãos.

GARANTIA DE UMA PROTEÇÃO CONSTANTE E EFICAZ.

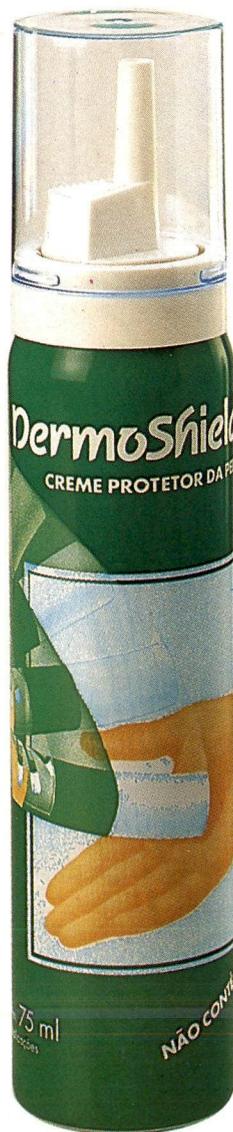
DERMOSHIELD é uma espuma dermoprotetora que penetra no estrato córneo em poucos minutos, formando uma barreira impermeável e resistente.

- DERMOSHIELD proporciona excelente nível de proteção das mãos contra a penetração de vírus, fungos e bactérias e substâncias tóxico-irritantes.
- DERMOSHIELD promove ação protetora constante por até 4 horas, mesmo após sucessivas lavagens das mãos com água e sabão, sendo removido com a transpiração natural da pele.
- DERMOSHIELD é atóxico e isento de efeitos irritantes para a pele.

Dermoshield®

Sua saúde está em boas mãos.

Composição: Estearina e Estearatos, Propilenoglicol, Glicerol, Polioliol, Óleo de silicone, Emulsificante, Água deionizada e propelentes Butano e Propano.
Apresentação: Tubo com 75ml, equivalente a aproximadamente 70 aplicações.



PROTEÇÃO ADICIONAL AO USO DE LUVAS.

- DERMOSHIELD reduz o risco de contaminação, caso ocorram rupturas ou passagem de líquidos através dos poros da luva.
- DERMOSHIELD reduz a possibilidade de ocorrência de eventuais irritações provocadas pelo látex, talco ou pó de amido utilizados para "lubrificar" as luvas.
- DERMOSHIELD reduz a maceração da pele nas extremidades dos dedos causadas pelo uso prolongado das luvas.
- O uso de DERMOSHIELD é fundamental como fator de segurança nas atividades que exigem elevada sensibilidade das mãos, nas quais a luva possa dificultar o procedimento ideal.

 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

Para maiores informações científicas consulte FARMITÁLIA CARLO ERBA S.A.
Rod. Washington Luiz (BR-040) km 119, 293
Caixa Postal 76068 Tel.: (021) 771-5110
Duque de Caxias, RJ CEP 25085



Farlutal[®] AD

acetato de medroxiprogesterona

Modifica a imagem dos pacientes com câncer avançado de mama.

- Melhora a qualidade de vida.
- Oportunidade para reverter o progresso da doença.
- Boa tolerabilidade geral.



INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO

- Nome genérico: Acetato de Medroxiprogesterona
- Forma Farmacéutica: Suspensão Injetável
- Apresentação: Caixa com 1 frasco-ampola contendo 2,5ml de suspensão injetável a 20%.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO COMPLETA:

Cada frasco-ampola contém:
Acetato de Medroxiprogesterona 500mg
Excipiente q.s. (polietilenoglicol 4000, polissorbitato 80, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, cloreto de sódio).
Água para injeções q.s.p. 2,5ml

INDICAÇÕES

Carcinoma da mama, do endométrio, da próstata, do rim, Adenoma prostático.

CONTRA-INDICAÇÕES

Tromboflebitis, distúrbios de natureza tromboembólica, insuficiência hepática grave, aborto retido, hipercalcemia em pacientes portadores de metástases ósseas, metrorragias de natureza não estabelecida, gravidez confirmada ou suspeita e hipersensibilidade ao fármaco.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Foi assinalado um possível relacionamento entre a administração de progestágenos nos primeiros meses de gravidez e a presença de malformações congênitas no recém-nascido; é portanto desaconselhável o uso do produto na gravidez. Ocorrendo distúrbios de natureza tromboembólica, perda brusca da visão, parcial ou total, diplopia, edema da papila, lesões vasculares retinianas, hemicránia, o tratamento deve ser suspenso. No caso de perdas sangüíneas vaginais aconselha-se um esclarecimento diagnóstico.

No caso em que se torne necessário um exame histológico é oportuno assinalar que a paciente está sendo tratada com progestágenos.

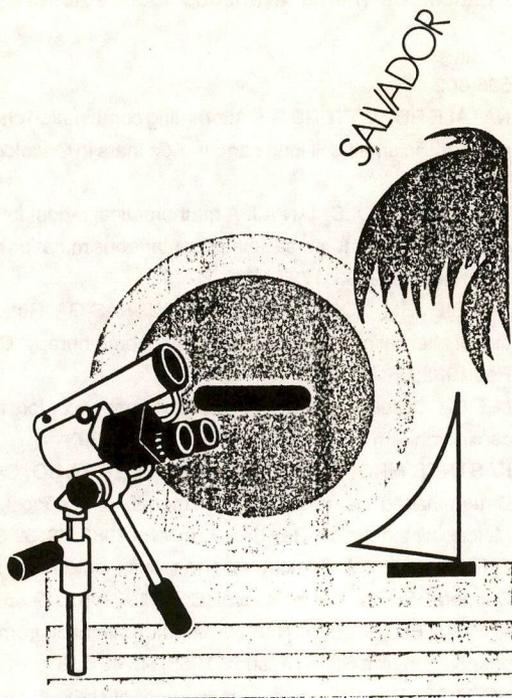
POSOLOGIA

A posologia geralmente varia, conforme a indicação, entre 1.000 e 3.000 mg por semana (fracionados em 2-3 administrações por injeções intramusculares profundas, em regiões indenes).

 **FARMITALIA CARLO ERBA**

GRUPO ERBAMONT

8. ABELOFF MD, ETTINGER DS. Treatment of metastatic breast cancer with adriamycin, cyclophosphamide induction followed by alternating combination therapy. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1685-1689.
9. BLUMENSCHNEIN GR, HORTOBAGYI GN, RICHMAN SP et al. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy and active non-specific immunotherapy with BCG or MER-BCG for advanced breast cancer. *Cancer* 1978; 45: 742-749.
10. BRAMBILLA C, VALAGUSSA P, BONADONNA G. Sequential combination chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 35-39.
11. MUSS HB, RICHARDS F II, COOPER MR et al. Chemotherapy vs chemoimmunotherapy with methanol extraction residue of bacillus Calmette-Guerin (MER) in advanced breast cancer; a randomized trial by the Piedmont Oncology Association. *Cancer* 1981; 47: 2295-2301.
12. TORMEY DC, FALKSON G, SIMON RM et al. A randomized comparison of two sequentially administered combination regimens to a single regimen in metastatic breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 247-256.
13. SANTORO A, BONADONNA G, BONFANTE V et al. Alternating drug combination in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 770-775.
14. BONADONNA G, VIVIANI S, BONFANTE V et al. Alternating chemotherapy with MOPP/ABVD in Hodgkin's disease: Update results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 254 (abstr).
15. FISHER RI, DeVITA VT Jr., HUBBARD SM et al. Diffuse aggressive lymphomas: increase survival after alternating flexible sequences of ProMACE and MOPP chemotherapy. *Ann Int Med* 1983; 98: 304-309.
16. SKARIN AT, CANELLOS GP, ROSENTHAL DS et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *J Clin Oncol* 1983; 1: 91-98.
17. LAURENCE J, COLEMAN M, ALLEN SL, SILVER RT, PLAMANTIER M. Combination chemotherapy of advanced diffuse histiocytic lymphoma with the six-drug COP-Blam regimen. *Ann Int Med* 1982; 97: 190-195.
18. KLIMO P, CONNORS JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Int Med* 1985; 102: 596-602.
19. NATALE RB, WITTERS RE. Alternating combination chemotherapy regimens in small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1985; 12: 7-13.
20. GOLDIE JH, COLDMAN AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-1733.
21. GOLDIE JHM, COLDMAN AJ, GUDAUSKAS GA. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 439-449.
22. LEE SH. Cellular estrogen and progesterone receptors in mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 73: 323-329.
23. KASTNER MRQ, SCETTINO AMS, GUERRA SO, CASTRO OF. Determinação de receptores hormonais em câncer da mama: Método histoquímico. *Rev Bras Cancerol* 1983; 29: 32-39.
24. OKEN MM e col. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Group. *Am J Oncol (CGT)* 1982; 5: 649-655.
25. KAPLAN EL, MEIER P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *Am Statist Assoc J* 1958; 53: 457-481.
26. HORTOBAGYI GN e cols. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62: 2507-2516.
27. PICCART MJ e cols. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2501-2506.
28. LYNCH G, FELICIANO D, BURCH J, MADDOX K, HART J. Neoadjuvant chemotherapy of stage III breast cancer. *Proc Am J Clin Oncol* 1989; 8: 51 (Abstr).
29. LOPRINZI CL e cols. Response of local-regionally advanced breast cancer (LRABC) to initial combination chemotherapy. A pilot study of the North-Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. *Proc Am J Clin Oncol* 1989; 8: 42.
30. HORTOBAGYI G, SINGLEATARY E, McNEESE M, FRYE D, HOLMES F, AMES F, THERIAULT R, BUZDAR A. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy (NACT) for primary breast cancer (BC). *Proc Am J Clin Oncol* 1991; 10: 55.
31. JACQUILLAT CL, WEIL M, AUCLERC G, BOREL CH, BAILLET F, KHAYAT D. Ten years of breast conservative treatment in 412 patients with infiltrative breast cancer (BC). *Proc Am J Oncol* 1991; 10: 71.



IX CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA CERVICAL UTERINA E COLPOSCOPIA

HOTEL MERIDIEN
7 A 12 DE NOVEMBRO/1992

PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA - PRELIMINAR

MESAS REDONDAS

- HPV - DIAGNÓSTICO
- MICROCARCINOMA
- NEOPLASIA INTRA EPITELIAL CERVICAL (CIN)
- CARCINOMA INVASOR DA CERVIX UTERINA
- HPV NA GRAVIDEZ: DIFICULDADES DE DIAGNÓSTICO E DE TRATAMENTO
- TRATAMENTO DA NEOPLASIA INTRA EPITELIAL CERVICAL (CIN)

CONFERÊNCIAS

- ANÁLISE DAS NOMENCLATURAS COLPOSCÓPICAS, PASSADO, PRESENTE, E PERSPECTIVAS FUTURAS
- AVANÇOS TECNOLÓGICOS EM PATOLOGIA CERVICAL
- GENITOSCOPIA
- ANÁLISE DAS NOMENCLATURAS CITOPATOLÓGICAS NAS LESÕES CERVICAIS
- PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO NO BRASIL

PAINÉIS

- HPV - EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS E POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES
- ACHADOS EM GENITOSCOPIA - CORRELAÇÃO CLÍNICO, CITO-HISTOLÓGICA
- HPV NA ÓTICA DO PROCTOLOGISTA, UROLOGISTA, OTORRINO E EM NEONATOLOGIA
- ADENOCARCINOMA DO ENDOCERVIX - DIAGNÓSTICO PRECOCE
- TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS: INTRA EPITELIAL VULVAR (VIN), INTRA EPITELIAL VAGINAL (VAIN)

Carcinoma espinocelular originado em teratoma cístico do ovário.

Relato de um caso

AFONSO CELSO PINTO NAZÁRIO¹, FERNANDO TAKESHI KAWAKAMI²,
GERALDO RODRIGUES DE LIMA³, SERGIO MANCINI NICOLAU⁴

Trabalho realizado na Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina.

Resumo

Descreve-se um caso de carcinoma espinocelular originado em teratoma cístico de ovário, discutindo-se seus aspectos clínicos, histopatológicos e terapêuticos. A paciente, de 49 anos, apresentava quadro de dor e tumor abdominais e o tratamento consistiu em uma histerectomia total abdominal com salpingooforectomia bilateral e omentectomia. O estágio clínico final foi 1A e, após cinco anos de seguimento, não há sinais de recidiva.

Unitermos: teratoma cístico do ovário; cisto dermóide; transformação maligna

Introdução

O teratoma cístico benigno é bastante comum, correspondendo a 20% de todos os tumores do ovário e a 95% das neoplasias originárias de células germinativas [1].

Sua malignização é rara, ocorrendo em 1 a 2% dos casos. A transformação maligna mais freqüente é para o carcinoma espinocelular (75% dos casos), vindo a seguir o adenocarcinoma (7%) [1, 3].

Descreve-se um caso de carcinoma espinocelular originado de teratoma cístico do ovário, discutindo-se seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

Relato do caso

H.M., 49 anos, branca, foi internada na Enfermaria da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina em março de 1986 com quadro de dor e tumor abdominais. Ao exame físico, constatou-se uma volumosa massa (25 x 20 cm) pouco móvel, ocupando o hipogástrio, flancos e hipocôndrio direito,

apresentando consistência elástica em seu pólo superior e sólida inferiormente. A ultra-sonografia pélvica confirmou a ecogenicidade mista do tumor (sólida e cística). A propedêutica complementar realizada (urografia excretora, enema opaco e ultra-sonografia abdominal) revelou apenas compressão extrínseca sem sinais de infiltração.

Foi indicada laparotomia, praticando-se incisão mediana. O ovário direito estava transformado no tumor anteriormente descrito, apresentando superfície bocelada, cápsula íntegra, constituído por áreas sólidas e císticas. Havia cerca de 30 ml de líquido peritoneal sero-hemático, cujo estudo citológico ulterior foi negativo para malignidade. A exploração da cavidade pélvica e dos órgãos do andar superior e médio do abdome não revelou metástases. O exame de congelção do tumor ovariano direito demonstrou tratar-se de teratoma cístico com áreas sólidas e imaturas. Praticou-se histerectomia total abdominal com salpingooforectomia contralateral e omentectomia.

O estudo histopatológico revelou neoplasia consti-

¹Professor Assistente da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina; ²Monitor da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina; ³Professor Titular e Chefe da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina; ⁴Professor Auxiliar da Disciplina de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina. Endereço do autor para correspondência: Rua Caramuru, 1438, apto. 62-A - Saúde - São Paulo - SP - CEP 04138-002

tuída por estruturas originárias dos três folhetos embrionários, tais como tecido cartilaginoso, pele, tecido cerebral, glândulas serosas e mucosas. No epitélio escamoso, observou-se transformação maligna, caracterizada por células justapostas, anaplásicas, com muitas mitoses e núcleos hiper cromáticos e pleomórficos (Figura 1). Concluiu-se tratar-se de carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado originado em teratoma cístico. O estágio clínico final foi 1A. A evolução pós-operatória foi satisfatória e até a presente data, após 5 anos de seguimento, não há sinais de recidiva.

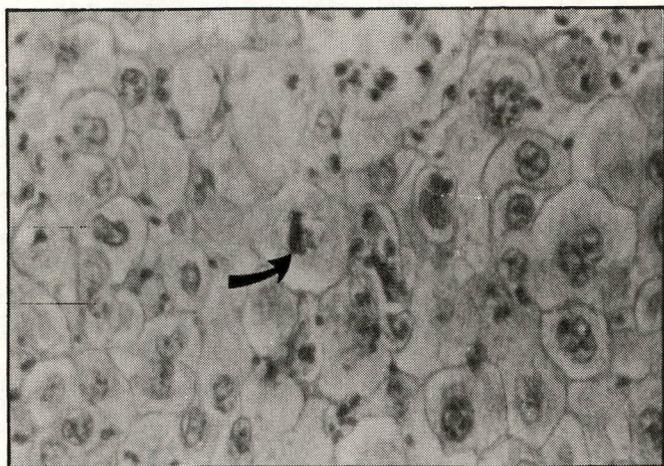


Figura 1. Fotomicrografia da neoplasia maligna epitelial escamosa (carcinoma espinocelular) em teratoma cístico, formada pela proliferação de células anaplásicas justapostas. Observa-se mitose central (seta) (HE-400x).

Discussão

O teratoma cístico é freqüente, particularmente na idade reprodutiva. Constitui-se na neoplasia mais comum na puerperalidade e corresponde a 50% dos tumores ovarianos nas primeiras duas décadas da vida [1].

Sua malignização, entretanto, é rara, ocorrendo geralmente entre os 40 e 70 anos [1, 8]. A transformação maligna deve ser sempre considerada em pacientes com teratoma cístico em faixa etária avançada ou quando houver nódulos sólidos, áreas friáveis, projeções papilares ou vegetantes e invasão da cápsula tumoral [1].

As formas histológicas de transformação maligna mais comuns são o carcinoma espinocelular invasivo e o adenocarcinoma [1, 3, 4].

O carcinoma espinocelular invasivo parece originar-se de formas *in situ* [6]. A imuno-histoquímica pode diferenciar as forma *in situ* das invasivas através da identificação de proteínas específicas da membrana basal, como a laminina [4, 5].

O tratamento cirúrgico de eleição consiste na histerectomia total com salpingooforectomia bilateral e

omentectomia. Devem-se enfatizar os preceitos técnicos oncológicos em cirurgia pélvica, como a incisão laparotômica ampla e mediana, a proteção da parede abdominal com campos secundários, o lavado peritoneal para estudo citológico e uma exploração minuciosa de toda a cavidade peritoneal.

Em casos selecionados, particularmente em pacientes jovens, sem prole definida e com estágio clínico 1A ou nas formas *in situ*, pode-se optar pela salpingooforectomia unilateral [4].

No caso descrito, embora o exame de congelação tenha sido inconclusivo em relação à malignidade, optou-se pela cirurgia ampla em decorrência das alterações macroscópicas encontradas, evitando-se uma segunda laparotomia.

O prognóstico geral dos teratomas malignizados é desfavorável, com sobrevida de 15% em 5 anos [2, 5]. No estágio I esta sobrevida pode atingir de 65 a 75% [2, 3]. A terapia adjuvante não está bem definida, sobretudo em virtude da ocorrência rara desta entidade. Nos casos de disseminação pélvica, a radioterapia é recomendada. Na doença extrapélvica, a poliquimioterapia deve ser considerada [1, 3].

Embora a transformação seja rara, o teratoma cístico adulto deve ser rotineiramente submetido a cortes histológicos para surpreender áreas de malignização, particularmente em mulheres na pós-menopausa e com alterações macroscópicas suspeitas [7].

Agradecimentos: os autores agradecem aos Drs. Antonio Corrêa Alves e Valcir Chiferi Jr., do Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina, pela revisão histológica.

Summary

A squamous cell carcinoma developing in dermoid cyst of the ovary is related, its clinical picture, and a discussion of histopathology and therapeutic aspects is presented. A 49 years-old white woman complaining of abdominal painful mass was seen. The treatment was a total abdominal hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy and omental resection. The final stage was 1A and after five years of follow-up, no recurrence was identified.

Key words: cystic teratoma of the ovary; dermoid cyst; malignant transformation

Referências bibliográficas

1. SINGH P YORDAN EL, WILBANKS GD, MILLER AW, WEE A. Malignancy associated with benign cystic teratomas (dermoid cysts) of the ovary. *Sign Med J* 1988; 29: 30-4.
2. PETERSON WF. Malignant degeneration of benign cystic teratomas of the ovary. A collective review of the literature. *Obstet*

- Gynecol Surv 1957; 12: 793-830.
3. CHADHA S, SCHABERG A. Malignant transformation in benign cystic teratomas, dermoids of the ovary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 29: 197-206.
 4. PEUCHMAUR M, REYNES M. Squamous cell carcinoma in situ developing in dermoid cyst of the ovary. Path Res Pract 1989; 185: 251-4.
 5. CHRISTOPHERSON WA, COUNCELL RB. Malignant degeneration of a mature ovarian teratoma. Int J Gynecol Obstet 1989; 30: 379-84.
 6. HIRAKAMA T, TSUNEYOSHI M, ENJOJI M. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. Am J Surg Pathol 1989; 13(5): 397-405.
 7. KLIONSKY BL, NICKENS OJ. Squamous cell carcinoma in situ arising in adult cystic teratoma of the ovary. Arch Pathol 1972; 93: 161-3.
 8. TANG LCH, SO KF, WONG RLC. Squamous cell carcinoma in a cystic teratoma of the ovary. Arch Gynecol 1984; 236: 55-9.

TABAGISMO

SEMINÁRIO NACIONAL SOBRE MUNICIPALIZAÇÃO
DAS AÇÕES ANTITABÁGICAS PARA O SUS



21 A 23 DE SETEMBRO DE 1992

CENTRO DE CONVENÇÕES DO MUNICÍPIO DE SERRA NEGRA

□ PROGRAMA □

■ 21/09

- TABAGISMO - SÉRIO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

■ 22/09

- EXPERIÊNCIA NA INTERIORIZAÇÃO DE UM PROGRAMA ESTADUAL DE COMBATE AO FUMO
- EXPERIÊNCIA DA MUNICIPALIZAÇÃO DAS AÇÕES ANTI-TABÁGICAS
- EDUCAÇÃO E TABAGISMO

■ 23/09

- GRUPO DE TRABALHO
- PLENÁRIA
- APRESENTAÇÃO DE PEÇA TEATRAL "Os Malefícios do Fumo"

DURANTE O SEMINÁRIO SERÁ REALIZADA A "II EXPOSIÇÃO E MOSTRA DE VÍDEOS ANTITABAGISMO DA REGIÃO DE AMPARO".

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES

Programa Regional de Combate ao Fumo

Escritório Regional de Saúde de Amparo (ERSA.26)

Rua Luiz Leite, 45 - Amparo - S.P. - CEP 13900

Tel: (0192) 70-4575 e 70-4299

Fax: (0192) 70-6080

COORDENAÇÃO

Ministério da Saúde - P.N.C.F.

Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo

Secretaria Municipal de Saúde de Serra Negra - S.P

INFORMES

Diagnóstico da situação do ensino da cancerologia nos cursos de graduação em medicina - 1986-1992

Em 1986, havia no Brasil 76 escolas, formando cerca de 8.000 médicos por ano, distribuídas entre as cinco regiões do Brasil. As informações sobre o câncer transmitidas no decorrer dos cursos só podiam ser analisados parcialmente, com base nos dados então disponíveis [1], já que o ensino da oncologia era referido nos currículos plenos de 19 escolas e, dos 57 currículos restantes, nada se podia concluir sobre o mesmo, em que pese tentativas feitas neste sentido [2]. Nos 19 currículos que incluíam a matéria, em sete oferecida como disciplina opcional, observava-se grande variação da carga horária e da denominação da disciplina. Esta era alocada desde o 4º até o 10º período letivo, e como estágio na fase de internato, possuindo carga horária que variava de 15 a 120 horas, e a sua denominação não era uniforme, englobando designações como Fundamentos de Oncologia, Cancerologia, Radioterapia, Quimioterapia Oncológica, Radioterapia Oncológica, Oncologia Clínica e Onco-hematologia, sendo que Oncologia era a predominante, citada no currículo de nove escolas. Vale discutir a multiplicidade de nomenclaturas para referência à matéria, como testemunho da obediência do ensino à prática de subespecialidades.

Por ocasião do I Seminário de Integração Docente-Assistencial na Área do Câncer e do I Simpósio Brasileiro sobre Educação sem Cancerologia, ambos realizados em 1987, pôde-se avaliar que o ensino da oncologia nas escolas médicas, quando existente, era dissociado da realidade epidemiológica do câncer no país e não se voltava para a preparação geral do médico no que se refere à prevenção e ao diagnóstico da doença em sua fase inicial [3, 4], sendo um ensino pulverizado e dedicado à extensão de temas e não a temas prioritários, inclusive sendo considerado não ter sido um ensino válido por 72% dos médicos residentes do Hospital A.C. Camargo, em São Paulo [3]. A partir de 1987, passou-se a dispor de testemunhos de centenas de estudantes de diversas escolas médicas do Brasil, que reclamavam ou a inclusão do ensino no currículo de suas escolas ou uma melhor qualidade do mesmo, quando existente [5].

A partir daquele ano, deu-se início à mobilização de escolas e professores no sentido de instituir-se o ensino da oncologia de forma integrada, multidiscipli-

nar, e que contemplasse os aspectos relacionados à prevenção e ao diagnóstico dos cânceres prevalentes no país [6], enquanto outros também já se preocupavam com o ensino da cancerologia na pós-graduação [7]. Um programa governamental foi se construindo a partir de 1987 [8], mesmo ano em que se celebrou um convênio entre o Ministério da Saúde e o Nutes-Núcleo de Tecnologia Educacional para Saúde/Universidade Federal do Rio de Janeiro, pelo qual se produziam materiais educativos em diversas áreas, inclusive a do câncer [9], dando-se início ao PROJETO DE INTEGRAÇÃO DOCENTE-ASSISTENCIAL NA ÁREA DO CÂNCER - PIDAAC.

O quadro do ensino da oncologia nas escolas médicas brasileiras, já então mais bem conhecido e avaliado, foi se modificando, à proporção que as etapas do programa e do projeto se desenvolviam: de extracurricular transformava-se em curricular opcional, e, deste, em obrigatório, mantendo-se o número de escolas médicas com atividades voltadas para a oncologia, embora a maioria com um conteúdo programático desviado para a oncologia especializada no tratamento do câncer, dispensando pouca ou nenhuma ênfase à prevenção e detecção dos tumores [10, 11].

IMPACTO DO PIDAAC SOBRE O ENSINO DA ONCOLOGIA NAS ESCOLAS MÉDICAS BRASILEIRAS APÓS A SUA IMPLANTAÇÃO

Ao término da implantação do PIDAAC, em maio de 1991, parte de 50 escolas médicas já se preocupava com uma adaptação do conteúdo programático às ações de prevenção e controle do câncer, buscando atualizar os seus currículos e integrá-los aos serviços de saúde envolvidos com aquelas ações, ou seja, perdendo o caráter de ensino especializado, continuando a haver quem do meio universitário desconhecesse as iniciativas e continuasse a propor roteiros programáticos dedicados ao ensino de temas especializados [12]. Hoje, o PIDAAC conta com 61 professores (proximamente serão 64 em 53 escolas) naquelas 50 escolas e cinco serviços já participam do mesmo. O quadro mostra a evolução do ensino da oncologia nas escolas médicas brasileiras, desde

1988 até agosto de 1992. Recorda-se que, até 1988, havia no Brasil 76 escolas médicas, sendo que apenas 19 delas incluíam este ensino nos seus currículos. Atualmente conta-se com 80 escolas, das quais 42 oferecem o ensino da matéria.

Porém, faz-se necessário avançar na qualidade do ensino oferecido. Equívocos de natureza diversa têm sido cometidos na implantação do PIDAAC, individualmente nas escolas, e o esforço desenvolvido por todos, desde 1987, tem sido diminuído em suas conseqüências por conta disso. A maior dificuldade verificada relaciona-se com a integração das atividades entre as diversas disciplinas e departamentos envolvidos com o controle do câncer, e com a utilização incompleta ou inadequada do material didático que integra o projeto.

A atenção a estes aspectos será, assim, a proposta de trabalho até 1993, quando será oferecida aos professores e estudantes a segunda edição dos materiais didáticos.

Com 66,2% (53/80) das escolas cobertas pelo projeto, o Pro-Onco/INCa/MS e o Nutes/UFRJ entendem que a melhoria da qualidade do ensino e a garantia da utilização efetiva dos materiais devem ser o objetivo do PIDAAC em sua fase atual, com o que tem concordado a maioria dos professores e reclamado a maioria dos estudantes, em sua avaliação, numa maneira dinâmica de se continuar construindo o projeto.

Referências bibliográficas

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA. Currículos Plenos dos Cursos de Graduação em Medicina. Rio de Janeiro, ABEM, 1986: 155.
2. CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. Ensino da Cancerologia no Curso de Graduação em Medicina. Rev Bras Cancerol 1985; 31(2): 174-176.
3. BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER/PRO-ONCO - PROGRAMA DE ONCOLOGIA/MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO/UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO/NUTES - NÚCLEO DE TECNOLOGIA EDUCACIONAL PARA A SAÚDE. I Seminário de Integração Docente-Assistencial na Área do Câncer. Rio de Janeiro, Anais, 1987: 15.
4. BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/DIVISÃO NACIONAL DE DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS. I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia. Brasília, Anais, 1987: 15.
5. BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE/INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. AVALIAÇÃO DO CURSO BÁSICO DE ONCOLOGIA. Arquivos, 1987 a 1992.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE/CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER/PRO-ONCO - PROGRAMA DE ONCOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Medicina. Pro-Onco, 1987: 14.
7. MIRRA AP, PERDICARIS AAM. O ensino da Cancerologia. Acta Oncol Bras 1987; 7: 104-106.
8. BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE ASSISTÊNCIA MÉDICA E PREVIDÊNCIA SOCIAL. CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER/MINISTÉRIO DA SAÚDE. PRO-ONCO. Programa de Oncologia. Rev Bras Cancerol 1988; 34(4): 201-273.
9. BRITO DTS, FERRAZ DE SIQUEIRA VH. Construção Coletiva e Utilização de Material Instrucional para o Ensino Médico: Uma proposta para a Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro, Nutes/UFRJ, 1990 (ag. pub.).
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE CONTROLE DE CÂNCER - PRO-ONCO. Informes - Educação em Câncer. Ano 2, número 3, maio de 1989.
11. - INCA Educação 1 e 5.
12. LÁZARO DA SILVA A. Ensino da Oncologia em nível de graduação. Acta Oncol Bras 1991; 11(1/2/3): 128-129.

NOSSOS AGENTES ESPECIAIS.



 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT