

Ex. 1

# Revista Brasileira de Cancerologia

ISSN 0034-7116

Vol. 38  
Nº 4  
Out./Dez.  
1992



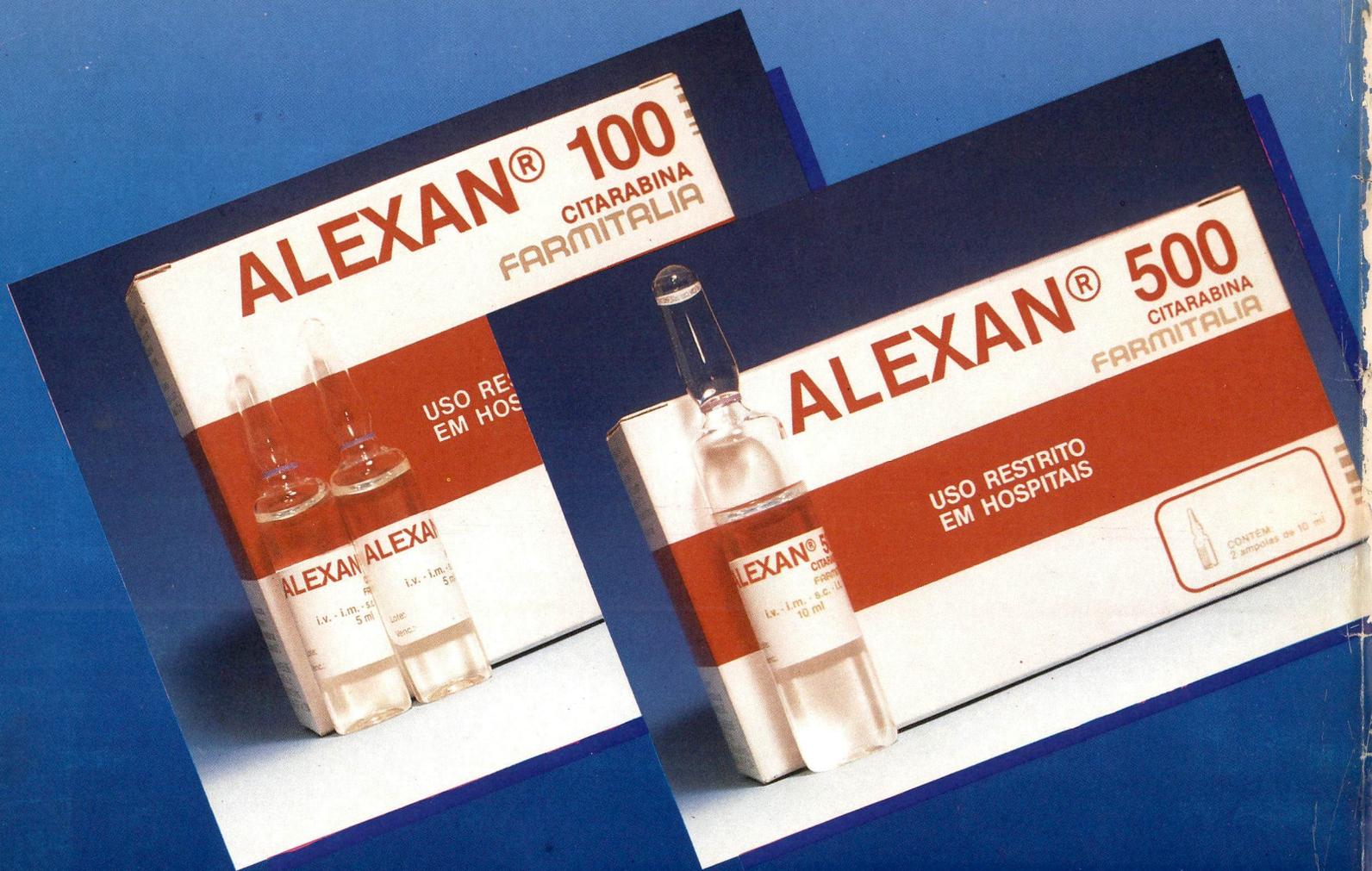
Órgão Oficial das Sociedades Brasileiras de:  
Cancerologia  
Oncologia Clínica  
Oncologia Pediátrica  
Cirurgia Oncológica



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

CITARABINA PRONTA PARA USO

# Alexan<sup>®</sup>



\* *Facilidade de manipulação pelo pessoal de enfermagem.*

\* *Perfeitamente adequada para mono e poliquimioterapia.*

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

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

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

**JORNALISTA RESPONSÁVEL**  
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

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

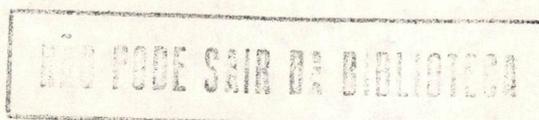
Vol. 38

Nº 4

Out./Dez. 1992

## Sumário

- 121 Tumor desmóide intraperitoneal  
*José Pio Furtado, Fernando A. Pitrez, João Regis  
Oliveira, João G. Scholl, Enelrui Farias e  
Zygmunt W. Filho*
- 125 Dor e câncer  
*Jayme José Gouveia Filho e Maria Inez Pordeus  
Gadelha*
- 131 Etiopatologia da leucemia/linfoma T do adulto (HTLV-  
I+) e incidência no Brasil  
*Maria S. Pombo de Oliveira, Claudete Esteves, Angela  
Maria Gollner e Sílvia Maia Farias de Carvalho*
- 137 Granuloma facial. Relato de um caso e revisão  
bibliográfica  
*Carlos Henrique F. Orsi, Ana Maria N. Mendonça,  
René G. Neves, Carlos Eduardo A. Santos e  
Dolival Lobão V. Filho*
- 143 Estesioneuroblastoma: relato de caso em nasofaringe  
e revisão da literatura  
*Luís Fernando de Paiva Venegas, Lauro José  
Greggianin, Décio Wainberg Kruter, Carlos Thadeu  
Schmidt Cerski e Algemir Lunardi Brunetto*
- 151 Tumores ginecológicos na infância  
*Elaine Alves e Paulo Tubino*
- 163 Carcinoma de uretra feminina  
*Giovani T. Piõner, Wilson F. S. Busato Jr., Mariano  
Barcelos Filho, Carlos T. da Rós, José F. Lisboa e  
Carlos A. V. Souto*
- 167 Câncer no Brasil: um risco crescente  
*Gulnar Azevedo e Silva Mendonça*
- 177 Atualização científica II  
*Luiz Eduardo Atalécio*
- 184 Informes



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

**Endereço editorial:**

Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)  
Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar  
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ  
Tels.: 253-1956 - 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 aceito para publicação. Os direitos de cópia (copyright) incluem os direitos exclusivos, para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer outra forma, sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (copyright).*

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia  
© 1987 Instituto Nacional de Câncer

## Tumor desmóide intraperitoneal

JOSÉ PIO FURTADO<sup>1</sup>, FERNANDO A. PITREZ<sup>2</sup>, JOÃO REGIS OLIVEIRA<sup>2</sup>, JOÃO G. SCHOLL<sup>3</sup>, ENELRUY FARIAS<sup>4</sup>, ZYGMUNT W. FILHO<sup>5</sup>

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

### Resumo

*Os autores, a propósito de um caso de tumor desmóide intraperitoneal operado no Hospital Santa Rita/ISCMPA, apresentam os aspectos patológicos e terapêuticos desta intrigante neoplasia classificada como pertencente ao grupo das fibromatoses. Tal neoplasia foi achado intra-operatório de laparotomia por volumosa massa abdominal, que redundou na exérese ampla de um grande tumor de aspecto homogeneamente maciço e nacarado, apenas laxamente aderido às vísceras circunjacentes. Na formulação do diagnóstico diferencial os autores sugerem que sua eventual ocorrência deva ser lembrada, marcadamente na vigência de situações clínicas similares.*

**Unitermos:** tumor desmóide; fibromatose

### Introdução

O tumor desmóide é uma neoplasia mesenquimal originária do tecido fibroso. Daí porque, embora de ocorrência invulgar, por derivarem de fâscias e elementos músculo-aponeuróticos, eles podem, por definição, ocorrer em qualquer região do corpo [1, 18].

A despeito de comportamento local agressivo e de grande tendência a recidiva, caracteristicamente não ostentam a faculdade da metastatização.

A primeira descrição de que se tem notícia sobre este tumor data de 1932 e é atribuída a Mac Farlene [3]. Desde então, várias publicações alhures realizadas, quase que invariavelmente, consistem em relatos de casos isolados e, principalmente, aqueles compreendendo a parede abdominal anterior [9, 11, 15, 22].

Embora potencialmente possam se desenvolver sobre qualquer tecido de sustentação, a ocorrência como tumor dentro da cavidade peritoneal se constitui em fato extremamente incomum e, por conseguinte, são ainda mais parcos os dados de literatura a respeito.

A mais contemporânea revisão publicada sobre tumor desmóide, realizada no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, atém-se a um estudo re-

trospectivo de 131 pacientes, num período de 19 anos. No entanto, relata apenas dois casos de tumores viscerais, sem nenhuma referência a neoplasias intra-abdominais [15].

A circunstância de um caso de tumor desmóide intraperitoneal, operado no Serviço de Cirurgia Geral Oncológico do Hospital Santa Rita/ISCMPA, nos deu oportunidade para o aprofundamento no estudo desta intrigante neoplasia.

### Relato do caso

JM, masculino, branco, 34 anos, natural e procedente de Porto Alegre/RS. Internou-se no Serviço de Cirurgia Geral Oncológica do Hospital Santa Rita/ISCMPA, referindo a presença de massa na região mesogástrica, indolor mas de crescimento extremamente rápido no período de um ano. Afóra moderado desconforto abdominal que se caracterizava como uma sensação de "pressão sobre o ventre", negava qualquer outra sintomatologia a despeito das grandes proporções do tumor. Na história mórbida pregressa nada de significativo foi apurado.

No exame físico, o único dado positivo foi a cons-

<sup>1</sup>Professor de Anatomia Humana da Faculdade de Medicina da PUC/RS. Cirurgião do Hospital Santa Rita/ISCMPA; <sup>2</sup>Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da FFFCMPA; <sup>3</sup>Professor Adjunto do Departamento de Patologia da FFFCMPA; <sup>4</sup>Residente do Curso de Pós-Graduação em Oncologia da FFFCMPA; <sup>5</sup>Acadêmico da FFFCMPA.

tatação de uma massa mais ou menos circunscrita à região mesogástrica, indolor, de limites imprecisos, consistência firme e de pouca mobilidade, parecendo, em certo grau, aderida aos órgãos intraperitoneais.

Na averiguação subsidiária realizada no ensaio de um possível esclarecimento etiológico, o único exame patente foi uma ecografia (Figura 1), que exibiu um tumor medindo, aproximadamente, 20x12x10 centímetros, de ecogenicidade homogênea e que rechaçava lateralmente as alças intestinais, sobretudo do delgado, e aorta abdominal comprimida e levemente deslocada para a esquerda.

Sem outros dados complementares positivos, o paciente foi levado à cirurgia exploradora com a hipótese diagnóstica de um tumor de mesentério.

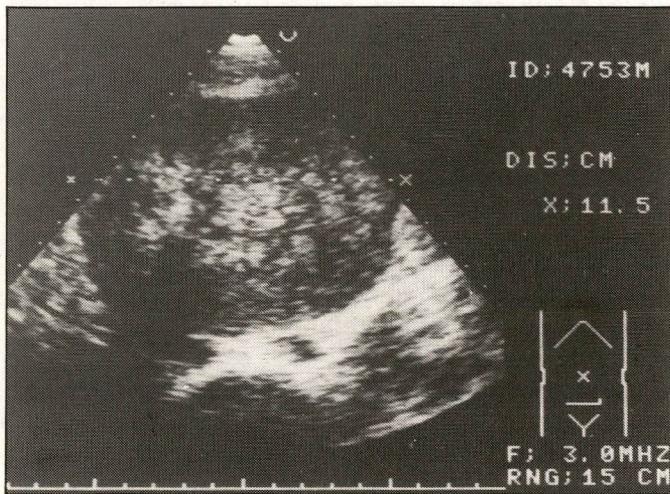


Figura 1. Aspecto ecográfico do tumor.

A abordagem cirúrgica constituiu-se de uma laparotomia médio-umbilical por planos. Aberta a cavidade peritoneal, foi constatada uma grande massa uniforme, de aspecto nacarado, na topografia do íleo terminal, firmemente ligada ao apêndice cecal, parecendo envolvê-lo no seu terço distal. Todavia, o achado mais inusitado consistiu em o tumor encontrar-se praticamente livre na cavidade peritoneal, apenas frouxamente ligado às alças intestinais circunjacentes, sobretudo íleo, ceco e cólon ascendente, por aderências de tecido laxo, facilmente destacáveis. Não se evidenciou, portanto, um pedículo definido ou mesmo qualquer outra estrutura vascular nutridora explicitada (Figura 2).

O exame anatomopatológico revelou fibromatose intra-abdominal nodular, localizada, com aderência à ponta do apêndice cecal.

O pós-operatório transcorreu sem intercorrências dignas de nota e o paciente teve alta no quinto dia, permanecendo, até o momento, em controle ambulatorial. Neste *follow-up*, o paciente já realizou um estudo contrastado dos cólons, de resultado normal.



Figura 2. Aspecto macroscópico do tumor.

### Comentários

Os tumores desmóides se constituem em proliferações mesenquimais do tecido fibroso, ou seja, fâscias, aponeuroses ou qualquer outro tecido conjuntivo. Nesta categoria classificam-se, ainda, os fibromas, xantomas, histiocitomas, fibrose nodular subepidérmica, dermatofibromas e as variantes malignas fibrossarcoma e sarcoma alveolar de partes moles [16, 19].

Embora sem capacidade de metastatização, com grande freqüência adquirem comportamento local agressivo e com marcada tendência à recidiva. Daí por que muitos autores o consideram como uma neoformação limite ou até mesmo uma displasia [1, 15]. Já o American Joint Committee for Cancer Staging Results Reporting considera essa neoplasia como um fibrossarcoma não metastatizante.

Na parede anterior do abdome são as cicatrizes cirúrgicas ou os músculos retoabdominais, preferencialmente das grandes múltiparas, as sedes de predileção em até 75% dos casos [13, 17]. Nestas circunstâncias, não raro, os procedimentos de ressecção envolvem cirurgias mutilantes e reconstruções especiais e criativas [14].

Influência hormonal é referida em alguns relatos como os de Svanvik e cols [22]. Estes autores acompanharam um paciente de 63 anos que havia sido submetido a terapêutica estrogênica durante quatro anos, por câncer da próstata, e que desenvolveu um tumor desmóide na parede abdominal.

Quando intra-abdominais, os tumores desmóides podem associar-se com a síndrome de Gardner e, por conseguinte, os portadores de fibromatose mesentérica devem ser avaliados com um enema opaco (ou outro estudo dos cólons) - como o que realizamos no caso em apreço - com vistas a surpreender pólipos dos cólons [2, 4, 6, 12, 20].

Kim e cols. [8], numa série de nove pacientes com tumores intraperitoneais, verificaram que dois pacientes apresentavam cada um duas neoplasias em locais distintos, razão pela qual sugeriram uma possível origem multicêntrica para esta patologia.

A incidência da fibromatose mesentérica é extremamente rara, ao redor de dois a quatro casos por um milhão de habitantes [6]. Posner e cols. [15], num estudo retrospectivo de 131 casos desta neoplasia, observados no período compreendido entre 1956 e 1984, encontraram tumores localizados em extremidade em 67 pacientes (51%), no retroperitônio 19 (15%), na parede abdominal 16 (12%), na parede torácica 13 (10%) e na cabeça e pescoço 10 (8%). Havia, ainda, apenas dois casos de tumores intra-abdominais e quatro pacientes eram portadores da síndrome de polipose familiar.

Na cavidade abdominal localizam-se mais amiúde no mesentério do intestino delgado, particularmente no trato ileal; em frequência decrescente podem situar-se no ligamento hepatogástrico, porções contíguas aos cólons ascendente e descendente (como no caso em apreço), mesocólon transverso e ligamento gastroesplênico [5].

A clínica, como pudemos observar, é muito pobre. Não raro são pacientes totalmente assintomáticos. Todavia, desconforto gastrointestinal mal definido e massa abdominal de crescimento usualmente rápido são verificados.

Dos meios semiotécnicos subsidiários a urografia excretória pode mostrar compressão ureteral com hidronefrose ou até eventualmente exclusão renal, sobretudo na fibromatose do retroperitônio. A ecografia e a tomografia axial computadorizada fornecem valiosos dados das características estruturais da massa e sua localização topográfica. A arteriografia mesentérica pode demonstrar, embora em menor grau, alterações na vasculatura de determinado segmento do tubo digestivo ou mesmo *shunts* arteriovenosos localizados.

Todavia, o diagnóstico clínico e por imagem é, na imensa maioria dos pacientes, de tumor de ovário ou de cisto de mesentério. Nestas condições, somos de opinião de que as fibromatoses devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Do ponto de vista da terapêutica, o procedimento padronizado como curativo restringe-se à cirurgia que vai desde a tumorectomia até (e isso nos casos de extensa infiltração de tecidos circunjacentes) a procedimentos mais amplos como enterectomias, colectomias e exenteração pélvica [7, 10, 21].

O papel da radioterapia com moderadas doses tem sido discutido na literatura, embora mais indicada para os tumores da parede abdominal e de extremidades. A irradiação parece ser benéfica em crianças e adultos jovens que seriam submetidos a cirurgias mutilantes [23].

Embora a recorrência seja freqüente, acontecendo preferencialmente num intervalo de um a dois anos, a degeneração sarcomatosa, com transformação em fibrossarcoma apesar de possível, é extremamente rara.

### Conclusões

A despeito de sua baixa freqüência, tomamos em consideração que esta neoplasia deve entrar no diagnóstico diferencial de massas abdominais de crescimento rápido, mormente quando de aspectos ecográfico e tomográfico homogêneos. Nos portadores, pesquisar sempre uma possível associação à polipose familiar de Gardner. Na abordagem e condução destes pacientes, a cirurgia deverá ser prioritariamente radical, enquanto que o seguimento pós-operatório necessariamente intensificar-se-á em função da grande potencialidade de recidivas.

### Summary

*The authors, in relation to a case of intra-peritoneal desmoid tumor, present the pathological and therapeutical aspects of this intriguing neoplasia classified as a fibromatosis group. The neoplasia was a laparotomy inner surgical finding of a large abdominal mass. It resulted in the complete extraction of a homogeneously massive and nacreous tumor, only adhered to the circumjacent viscera. In the formulation of the differential diagnostic, the authors suggest that the fortuitous occurrence of this neoplasia should be taken into account, mainly in clinical familiar situations.*

**Key words:** *desmoid tumor; fibromatosis*

### Referências bibliográficas

1. ANDERSON WAD. Patologia. 7 ed. RJ. Guanabara Koogan 1986; 43: 1532-1533.
2. BELLIVEAU P, GRAHAM AM. Mesenteric desmoid tumors in Gardner's syndrome treated by sulindac. Dis Colon Rectum 1984; 27: 53-54.
3. CALDWELL EH. Desmoid tumor: musculoaponeurotic fibrosis of the wall. Surg 1976; 79: 104-6.
4. GARDNER EJ, RICHARDS RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary poliposis and osteomatosis. Am J Hum Genet 1953; 5: 139-7.
5. GENOVESE MG, CARNAZZA G, CAVALLOTTI GP, VIOLANTE R. Fibromatosi del mesentere. Min Med 1987; 78: 1481-84.
6. GIOVANNI L, AMATO A, CIVELLO IM. Fibromatosis mesentérica. Min Chiu 1988; 43: 1757-59.
7. HUNT RT, MORGAN HC, ACKERMAN LV. Principles in management of intra-abdominal desmoids. Cancer 1960; 13: 825-36.
8. KIM DH, GOLDSMITH HS, QUAN SH, HUVOS AG. Intra-abdominal desmoid tumor. Cancer 1971; 27: 1041-45.
9. LEJEUNE ML, HEIMANN R, ACHTEN G. Fibrome desmoide - Transformation en fibrossarcome. Dermatologica 1981; 163: 125-36.
10. MARTINHO JM. Tumores desmóides. Rev Col Bras Cir 1971; 13: 8-11.

11. MUNGAS JE. Tumores desmóides da parede abdominal. Clin Cir Am N. (Ed. Interamericana) 1976: 207-18.
12. NAYLOR EW, LEBENTHAL E. Gardner's syndrome. Recent developments in research and management. Dig Dis Sci 1980; 25(12): 945-59.
13. PITREZFA, CASAGRANDE A, GOLDMAN A, NAPOLI G. Tumor desmóide da parede abdominal. Comentários e conduta em torno de um caso. R Pesquisa Médica 1987; 21(1): 38-39.
14. PITREZFA, FURTADO JP, LEMCHEM HF. Correção dos grandes defeitos da parede abdominal com uso da tela de Marlex. Rev Col Bras Cir 1990; 17(3): 41-45.
15. POSNER MC, SHIU MH, NEWSOME JL et al. The desmoid tumor. Not a benign disease. Arch Surg 1989; 124: 191-96.
16. RASO P. Músculos esqueléticos. In Bogliolo L. Patologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1976; 26: 896-907.
17. RAITANO JJ et al. The desmoid tumor. Incidence, sex, age and anatomical distribution in the finish population. Am J Clin Pathol 1982; 77: 665-73.
18. ROSENBERG SA, SUITHD, BAKER LH, ROSEN G. Sarcomas de partes blandas y de los huesos. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principios y practica de oncologia. Barcelona: Salvat Editores S/A, 1984; 29: 959-1001.
19. RUSSELWO, COHEN J, ENZINGER F et al. A clinical and pathologic staging system for soft tissue sarcomas. Sancer 1977; 40: 1562-70.
20. SIMPSON RD, HARRISON EG, MAYO CW. Mesenteric fibromatosis in familial polyposis. A variant of Gardner's syndrome. Cancer 1964; 17: 526-34.
21. STODE JE. Desmoid tumors. Particular as related to their surgical removal. Ann Surg 1954; 139: 335-40.
22. SVANVIK J, KNUTSSON F, JANSSON R, EKMAN H. Desmoid tumors in the abdominal wall after treatment with high-dose oestradiol for prostatic cancer. Acta Chin Scand 1982; 148: 301-3.
23. WARA WM, PHILLIPS TL, HILL DR et al. Desmoid tumors - Treatment and prognosis. Radiology 1977; 124: 225-226.

# Dor e Câncer

JAYME JOSÉ GOUVEIA FILHO<sup>1</sup>, MARIA INEZ PORDEUS GADELHA<sup>2</sup>

## Resumo

*O presente trabalho tem como objetivo revisar alguns aspectos relativos à dor de origem neoplásica. Os autores enfatizam a importância do diagnóstico da causa da dor para a aplicação da terapêutica adequada e apresentam os medicamentos que podem ser utilizados, isoladamente ou em combinações, evidenciando que o conhecimento das bases farmacológicas da terapêutica é necessário para a prescrição correta dos analgésicos e medicamentos coadjuvantes.*

**Unitermo:** Dor e câncer

## Introdução

A dor associada ao câncer pode resultar da infiltração tumoral de estruturas nociceptivas; do envolvimento de nervos, ossos e/ou tecidos moles devido à quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia; ou da oclusão vascular pelo tumor. Menos comumente, ela não está relacionada ao tumor ou ao seu tratamento, mas sim indiretamente a eles, como por exemplo ocorre nos pacientes que desenvolvem herpes zoster, infecção cuja ocorrência é facilitada pela imunodeficiência que acompanha o câncer.

Segundo Foley<sup>1</sup>, 78% das causas de dor do paciente canceroso estão relacionadas ao tumor; 19% ao tratamento do mesmo, e 3% a outras causas (Quadro 1).

### Quadro 1 - Síndromes dolorosas associadas ao câncer\*

1. Dores associadas ao tumor
2. Dores associadas ao tratamento do tumor
3. Dores associadas a situações especiais
  - 3.1. Dor crônica prévia ao câncer
  - 3.2. Dor e dependência à droga
  - 3.3. Dor do paciente moribundo

\* Adaptado De Vita, Jr., VT et alii, Cancer, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989. p. 2066.

As estimativas da prevalência da dor relacionada ao câncer variam em função do local do tumor primário, do

estágio da doença e do tipo de terapêutica adotada.

Os estudos existentes sugerem que 1/3 dos pacientes com câncer que fazem tratamento e 60-90% daqueles com doença avançada apresentarão dores moderadas a intensas [1, 2, 3]. Segundo Foley [1] 90-95% dos pacientes com dor podem ter sua sintomatologia adequadamente tratada e controlada com a terapêutica atual, embora Twicross e Lack [4] estimem que 25% das pessoas com câncer, em todo o mundo, morram sem alívio da dor. O controle desta provocada pela neoplasia depende do tratamento do tumor e, o seu não controle, reflete a incapacidade da terapêutica de agir sobre a enfermidade básica.

Contudo, Bonica [5] cita outros fatores que contribuem para o alívio incompleto da dor de origem neoplásica: a aplicação inadequada das atuais modalidades de tratamento e o uso inadequado de medicamentos narcóticos, devido ao insuficiente conhecimento sobre a farmacologia das medicações analgésicas e os princípios do tratamento da dor.

O tratamento da dor provocada pelo câncer requer muitas vezes uma abordagem multiprofissional: oncologista, anestesiólogo, cirurgião oncológico, neurocirurgião, assistente social, psicólogo e enfermeiro são geralmente necessários para a assistência ao paciente e seus familiares. O importante é obter a analgesia e, para isto, o concurso dos vários especialistas é essencial e deve ser articulado e bem planejado.

É importante lembrar que a maioria dos doentes com diagnóstico de câncer encontra-se internada ou em acompanhamento nos hospitais gerais ou clínicas, não

<sup>1</sup>Médico do setor de Oncologia do Hospital Naval Marcílio Dias; <sup>2</sup>Médica do setor de Oncologia do Hospital Naval Marcílio Dias e da Divisão de Educação em Câncer do Pro-Onco/INCa/MS. Endereço para correspondência: Rua César Zama, 185 - 20721 - Rio de Janeiro - RJ.

contando com a orientação adequada do oncologista, no que diz respeito à analgesia da dor relacionada ao câncer. Logo, a divulgação mais ampla dos mecanismos envolvidos na gênese da dor dos pacientes com câncer, assim como o seu tratamento, é de fundamental importância para uma melhor abordagem deste grupo de doentes.

### **O papel da terapia antineoplásica no combate à dor**

A terapêutica mais efetiva da dor do paciente canceroso é o tratamento do tumor, que pode constar de um ou mais métodos e ter finalidade curativa ou paliativa. Muitas vezes, o tratamento especializado tem a finalidade de combater a dor conforme se analisa a seguir.

A radioterapia está indicada para tratamento das metástases ósseas tanto do ponto de vista paliativo como para prevenir fraturas. Nos casos de doença óssea disseminada poderá ser aplicada irradiando metade do corpo, corpo inteiro ou através da administração de isótopos radioativos como o P32 e I131. Também constitui indicação terapêutica nos processos neoplásicos que invadem e comprimem, tais como: compressão de medula óssea e hipertensão intracraniana associada a corticoterapia [6, 7, 8, 9].

A hormonioterapia aditiva ou ablativa oferece melhora significativa na dor de pacientes com câncer de mama, próstata e endométrio. A ooforectomia bilateral é indicada para a dor das metástases ósseas do câncer da mama, em mulheres na pré-menopausa com receptores positivos enquanto que os antiestrógenos mostram-se úteis para as mulheres, com a mesma patologia, tanto na pré como na pós-menopausa. A dor proveniente do comprometimento ósseo secundário ao câncer da próstata pode ser controlada, na atualidade, com inibidores androgênicos, hormônios liberadores do hormônio luteinizante e, mais raramente, com estrógenos e orquiectomia.

A hipofisectomia e a adrenalectomia utilizadas durante anos para o tratamento antiálgico das metástases ósseas dos cânceres da mama e da próstata estão sendo progressivamente abandonadas em favor de terapêuticas mais modernas. Os progestágenos são utilizados em casos de câncer de endométrio [10].

O tratamento com corticóide é indicado nos casos de hipertensão intracraniana devida a tumor cerebral e de compressão da medula espinhal, podendo também controlar a dor provocada pela distensão de cápsula do fígado.

A quimioterapia sistêmica pode ser indicada para obter a analgesia em casos de tumores de grande volume, com sintomatologia local importante, ou em casos de doença metastática. A quimioterapia intra-arterial também pode ser utilizada no combate à dor provocada por tumores irresssecáveis [10]. A embolização intra-

arterial também é uma modalidade terapêutica que pode ser empregada com finalidade analgésica [1].

É importante reafirmar que o controle definitivo da dor do câncer depende, essencialmente, do controle do tumor, obtido pela cirurgia, quimioterapia e radioterapia, usadas de forma isolada ou associada. Porém, a medicação analgésica deve ser mantida na vigência do tratamento especializado, enquanto se fizer necessária.

Nos tumores incuráveis por aqueles métodos ou nos tumores recidivados após a sua aplicação e sem indicação de tratamento especializado, a analgesia pode ser obtida através de medicamentos analgésicos que, por sua vez, devem ser administrados em doses e a intervalos suficientes.

### **Os medicamentos analgésicos utilizáveis no combate à dor do câncer**

A utilização de medicamentos analgésicos para o tratamento da dor de origem neoplásica tem de ser bem planejada, pois muitas vezes o sofrimento dos doentes pode ser minimizado e até anulado se a dose, periodicidade de administração e tipo de droga forem bem indicadas.

No Brasil existe uma série de medicamentos que podem ser utilizados devendo ser prescritos levando-se em consideração a potencialidade analgésica de cada droga, seus efeitos colaterais previsíveis e/ou tipo de dor apresentada pelo enfermo. O conhecimento farmacológico dos analgésicos é de fundamental importância para uma boa prescrição médica. Estas drogas podem ser divididas em dois grupos (Quadro 2): analgésicos leves, que incluem os não-narcóticos e narcóticos leves, e os analgésicos narcóticos fortes [3, 10, 12, 13, 14, 15].

No primeiro grupo, enquadram-se os analgésicos como a aspirina, o acetaminofen (paracetamol) e os antiinflamatórios não-esteróides. São exemplos de narcóticos leves a codeína e o propoxifeno. No segundo grupo, encontram-se a morfina, a meperidina, o levorfanol, a nalbufina etc. Há narcóticos de classificação intermediária, como é o caso do cloridrato de tramadol.

Atualmente [12, 15], se recomenda o método seqüencial e a abordagem escalonada no tratamento da dor do paciente com câncer, dependendo da intensidade desta e da resposta observada ao tratamento aplicado (Quadro 3). A dor de intensidade leve deve ser tratada com analgésicos leves como a aspirina e antiinflamatórios não-esteróides, em doses crescentes, associados a ansiolíticos e antidepressivos, até se atingir a analgesia. Se esta não for alcançada ou se a dor é inicialmente de intensidade moderada, deve-se associar um agente narcótico leve aos antiinflamatório, ansiolítico e antidepressivo, o que geralmente aumen-

**Quadro 2.** Classificação dos analgésicos disponíveis no Brasil de acordo com a sua especialidade terapêutica, posologia e via de administração

| Especialidade   | Posologia recomendada   | Via de administração  |
|---|---|---|
| <b>Não narcótico</b><br>- Aspirina<br>- Acetaminofen<br>- Ibuprofeno<br>- Indometacina<br><br>- Naproxen                | 250-1000 mg a cada 4-6 horas<br>500-1000 mg a cada 4-6 horas<br>600 mg a cada 8 horas<br>50-100 mg a cada 8 horas<br>100 mg a cada 8 horas<br>250 mg a cada 8 horas   | Oral<br>Oral<br>Oral<br>Oral<br>Retal<br>Oral   |
| <b>Agonista morfíniforme</b><br>- Dextropropoxifeno<br><br>- Codeína<br><br>- Tramadol<br><br>- Meperidina<br>- Morfina | 50-100 mg a cada 4-6 horas<br>50-100 mg a cada 4 horas<br>30-130 mg a cada 4-6 horas<br>50-100 mg a cada 8-12 horas<br>100 mg a cada 8-12 horas<br>50-100 mg a cada 8-12 horas.<br>Total de 400 mg/dia<br>50-100 mg a cada 2-3 horas<br>5-30 mg a cada 4-6 horas<br>10-20 mg a cada 4 horas | Oral<br>Parenteral (IM)<br>Oral<br>Oral<br>Retal<br><br>Parenteral (IM, IV)<br>Parenteral (IM, IV)<br>Oral<br>Parenteral (IM, SC, IV) |
| <b>Agonista-antagonista</b><br>- Nalbufina<br><br><b>Agonista parcial</b><br>- Buprenorfina                             | 10 mg a cada 3-6 horas<br><br>0,2-0,4 mg a cada 6-8 horas<br>0,3-0,6 mg a cada 6-8 horas  | Parenteral (IM, IV)<br><br>Sublingual<br>Parenteral (IM, IV)  |

ta a analgesia de maneira significativa. Pode ocorrer tolerância e dependência, apesar de serem baixas as doses de codeína e propoxifeno nessas associações, devendo as mesmas e os intervalos de administração ser adaptados para cada paciente, conforme a necessidade.

Os analgésicos narcóticos fortes são utilizados quando as drogas antes mencionadas não conseguem combater as dores de intensidade moderada ou quando a dor é inicialmente classificada como de intensidade severa. Eles dividem-se em drogas agonistas, agonistas-antagonistas e agonistas parciais.

As drogas agonistas, chamada morfíniformes, agem diretamente nos receptores opióides do sistema nervoso central, produzindo analgesia. Entre eles se encontram a morfina, heroína, meperidina e tramadol.

As drogas agonistas-antagonistas (nalbufeno e o cloridrato de nalbufina) têm ação analgésica potente. Devem ser sempre utilizadas antes de uma droga morfíniforme, pois se for feito o contrário, ocorrerá síndrome de abstinência. A dependência a elas ocorre menos freqüentemente do que com as drogas morfíniformes. Os efeitos colaterais próprios dos narcóticos fortes podem ocorrer, porém em menor intensidade.

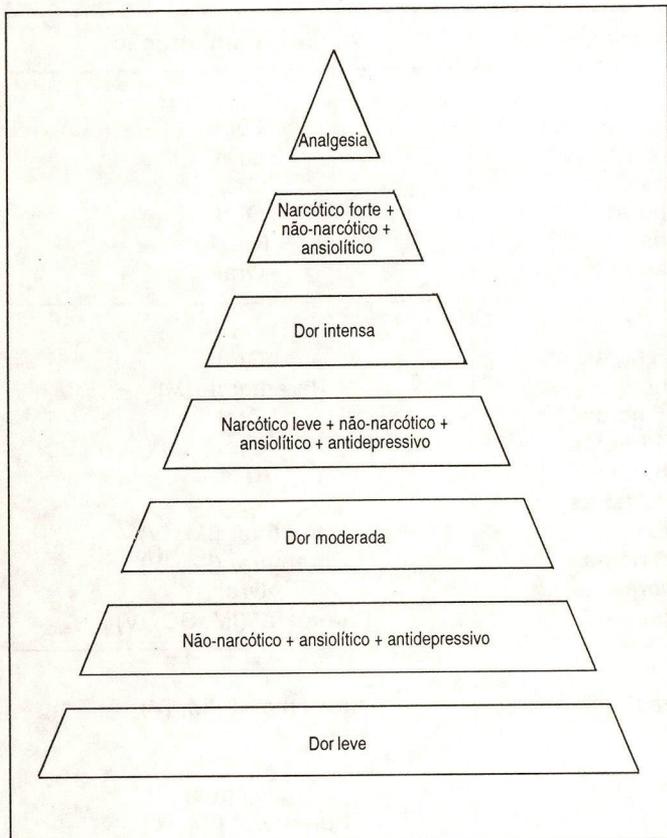
Os agonistas parciais também devem ser utilizados antes dos agonistas, pelo mesmo motivo citado anteriormente. Os seus efeitos psicomiméticos não são antagonizados pela naloxona, como só ocorre com os outros narcóticos. A droga-exemplo do grupo dos agonistas parciais é a buprenorfina.

Cada um dos medicamentos do grupo dos narcóticos deve ser bem indicado, dando-se suficiente atenção às características farmacológicas dos mesmos, a fim de que sejam prevenidos os seus efeitos colaterais: depressão respiratória, náuseas, vômitos, sedação, constipação intestinal, retenção urinária, mioclonias multifocais etc.

Existem vários medicamentos que podem ser utilizados em combinação com os narcóticos fortes, tais como a aspirina, esteróides, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, imipramina, anticonvulsivantes, anti-histamínicos e levodopa. Por outro lado, deve-se evitar a associação de analgésicos narcóticos com antidepressivos do tipo dos inibidores da monoaminoxidase, por causa do risco de potencialização dos efeitos depressivos sobre o sistema nervoso central causados pelos narcóticos.

A dose dos analgésicos deve ser a necessária para aliviar a dor sentida pelo paciente. Deve-se estabele-

**Quadro 3.** Método seqüencial do tratamento da dor relacionada ao câncer.



Adaptado de OMS, 1987; UICC, 1989

cer uma dose inicial e, a partir dela, ajustar a posologia conforme a necessidade do paciente, até alcançar-se a dose suficiente para obter-se analgesia. Recomenda-se que os medicamentos sejam administrados "relógio à mão", ou seja, a intervalos regulares, de modo que as doses subseqüentes sejam administradas antes que o efeito analgésico da dose anterior tenha passado.

Os horários de administração devem ser adaptados às necessidades do paciente, tanto para alcançar-se a analgesia como para a retirada dos analgésicos.

A dor relacionada ao câncer tem que ser valorizada e bem avaliada, a fim de se determinar a causa e o tratamento mais adequado. Entre os vários medicamentos analgésicos que se utilizam no combate à dor do câncer, destacam-se os opiáceos. Este tipo de droga tem de ser indicado no momento certo e na dose adequada, sem a preocupação maior pela dependência física ou psíquica que possa apresentar o paciente. É importante também distinguir-se a diferença entre tolerância e dependência, quando se usa opiáceo. A tolerância desenvolve-se quando uma determinada dose de um opiáceo produz um efeito menor do que já produzia antes ou quando uma dose maior é requerida para manter o efeito analgésico [2, 3]. A dependência cursa

com síndrome de abstinência, quando o narcótico é retirado repentinamente [12].

Segundo Inturrisi, as propriedades dos analgésicos opiáceos que mais induzem o uso inadequado dos mesmos são aquelas relacionadas aos efeitos sobre o SNC e os observados durante a administração crônica, entre os quais se incluem a dependência psicológica e física. Deve ser enfatizado que, apesar do desenvolvimento de dependência física e tolerância, estes efeitos são distintos do padrão visto nos pacientes com dependência psicológica ou viciados [3].

O receio do vício é a maior consideração que limita a aplicação de doses apropriadas de opiáceos em um paciente com dor. A preocupação com a dependência física não deve ser supervalorizada, visto que o mais importante é obter-se a interrupção do sofrimento do doente, que está diante de uma doença, muitas vezes grave e progressiva.

### Summary

*The objective of this paper is to discuss some aspects of cancer pain. The authors emphasize the importance of the appropriate diagnosis of the pain as well as the therapeutic approach, discussing a variety of options in treatment. The use of drugs in the adequate concentration and the broad association options are described, and it is evident that a good pharmacological knowledge is necessary to obtain good results.*

**Key word:** *câncer pain*

**Agradecimentos - À** *Enfª Stella Aguinaga, pela colaboração prestada.*

### Referências bibliográficas

1. FOLEY KM. Síndromes dolorosas em pacientes com câncer. *In: Clínicas Médicas da América do Norte.* Rio de Janeiro: Interlivros 1987; 2: 159-174.
2. NESSA COYLE RN. Roteiro de continuidade de tratamento de pacientes de câncer com dor crônica. *In: Clínicas Médicas da América do Norte.* Rio de Janeiro: Interlivros 1987; 2: 253-265.
3. FOLEY KM, INTURRISI CE. Farmacoterapia analgésica na dor neoplásica: Princípios e Prática. *In: Clínicas Médicas da América do Norte.* Rio de Janeiro: Interlivros 1987; 2: 197-224.
4. TWICROSS RG, LACK S. Symptom Control in far Advanced Cancer: Pain Relief. London: Pitman, 1984.
5. BONICA JJ, BENEDETTI C. Management of Cancer Pain. *In: Moossa AR, Robson MC, Schimpff SC (Ed.). Textbook of Oncology.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1986: 443-447.
6. MAUCH PM, DREW MA. Bone metastases. *In: Vita Jr. VT et al. Cancer, principles and practice of oncology.* Philadelphia. JB Lippincott Co., 1985; 2: 2132-2141.
7. KORNBLITH PL, WALKER MD, CASSADY JR. Brain metastases. *In: De Vita Jr. VT et al. Cancer, principles and practice of oncology.* Philadelphia. JB Lippincott Co., 1985; 2: 2100-2104.

8. DORAN DML, NEWEN DJ. Manipulation in treatment of low back pain: A multicenter study. *Br Med J* 1975; 26: 161-164.
9. DEYO RA. Conservative therapy for low back pain. *JAMA* 1983; 250: 1057-1062.
10. PAYNE R, FOLEY KM. Advances in the management of cancer pain. *Cancer Treatment Reports* 1984; 68: 1.
11. GADELHA MIP, MINIAN A, ARAÚJO AP, GOUVEIA FILHO JJ. Embolização Intra-Arterial em Oncologia. *Rev Hosp Oncol*, 1989; 1(3): 147-149.
12. UICC. União Internacional Contra o Câncer. Manual de Oncologia Clínica. Genebra, Springer-Verlag 1989. Fundação Oncocentro de São Paulo, 1991; 5: 399.
13. BRUERA E. Continuing Challenges in the Management of Cancer Pain. *Oncology (Special Supplement)*, 1989; 31-34.
14. PORTENOY RK, HAGEN NA. Breakthrough Pain: Definition and Management. *Oncology (Special Supplement)*, 1989; 25-29.
15. OMS, Organización Mundial de la Salud. Alivio del Dolor en el Câncer. Ginebra, 1987: 78 p.

# ENCONTRO ANUAL DOS REGISTROS DE CÂNCER NO BRASIL

**Período:** 26, 27 e 28 de maio de 1993

**Local:** Porto Alegre - Rio Grande do Sul

**Convidado estrangeiro:** Dr. Franco Berrino - Itália

## **Programa:**

### **Dia 26/05/93 (quarta-feira)**

**Manhã:** *Curso de reciclagem para registradores de câncer*

**Tarde:** *Curso de introdução a informática para coordenadores e registradores de câncer*

### **Dia 27/05/93 (quinta-feira)**

**Manhã:**

#### **Abertura**

**Conferência:** A importância da Informação - Dr. Franco Berrino - Milão, Itália.

**Mesa Redonda:** Situação atual dos registros de câncer no Brasil

**Tarde:**

**Painel:** Programas básicos para informatização dos registros de câncer.

**Assembléa anual da Associação Brasileira de Registros de Câncer - ABRC**

### **Dia 28/05/93 (Sexta-feira)**

**Manhã:**

**Conferências:** Controle de qualidade de um registro de câncer

Dificuldades operacionais e dinâmica resolutiva de um registro de câncer.

Codificação Internacional de Doenças - CID

**Tarde:**

**Seção de Temas Livres:**

**Mesa redonda:** Avaliação e perspectivas dos sistemas de informação em câncer.

## **Inscrições:**

### **Registro de Câncer de Base Populacional de Porto Alegre - SUS/RS**

Rua Washington Luiz, 868 térreo - Centro - Porto Alegre

CEP 90010-460      Tel: (051) 226-3689

### **Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco**

Av. Venezuela, 134 Bloco A 9º andar - Centro - Rio de Janeiro

CEP 20081-310      Tel: (021) 263-8565 / 263-6568 / 253-1956

*A inscrição de trabalhos para apresentação na seção de temas livres, deverá ser realizada até o dia 01 de maio de 1993, através do encaminhamento de um resumo do tema, datilografado em espaço 2 e contendo um mínimo de 20 e um máximo de 30 linhas.*

# Etiopatologia da leucemia/linfoma T do adulto (HTLV-I+) e incidência no Brasil

MARIA S. POMBO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, CLAUDETE ESTEVES<sup>1</sup>, ANGELA MARIA GOLLNER<sup>2</sup>, SILVIA MAIA FARIAS DE CARVALHO<sup>3</sup>

## Resumo

*Desde o descobrimento e caracterização do retrovírus (HTLV-I) e a sua associação com algumas neoplasias de células T periféricas, muitos avanços foram alcançados quanto aos aspectos etiopatológicos da leucemia/linfoma T do adulto (LLTA). Estudos soroepidemiológicos anti-HTLV-I realizados em diversas partes do mundo demonstraram que: HTLV-I é o agente etiológico da LLTA e da paraparesia espástica tropical (TSP); LLTA tem uma característica peculiar que é a forma geográfica da incidência da doença; na sua forma clínica mais freqüente, a LLTA pode apresentar as mesmas características dos linfomas cutâneos. Com o objetivo de divulgar os aspectos clinicopatológicos dessa doença descrevemos a nossa experiência, ao estudar 21 casos de LLTA diagnosticados no Laboratório de Marcadores Celulares (CEMO) selecionados entre 260 casos de doenças linfoproliferativas crônicas, ao mesmo tempo que fazemos uma revisão de literatura sobre os avanços alcançados nas pesquisas dessa doença.*

**Unitermos:** leucemias de células T periféricas; epidemiologia de linfomas HTLV-1+

## Introdução

A leucemia/linfoma T do adulto (LLTA) é uma doença de células T periféricas CD4+ que se caracteriza pela apresentação de linfadenomegalias, leucocitose, lesões de pele e hipercalcemia, e incide com alta freqüência em indivíduos do Japão e região do Caribe [1, 2]. É uma doença de curso agressivo e está associada com a infecção pelo vírus do linfócito T humano (HTLV-1) [2]. Descrita pela primeira vez no Japão por Uchijama, Takatsuki e colaboradores, LLTA foi reconhecida como uma entidade distinta, após a descrição de outros casos com as mesmas características clínicas em pacientes dos Estados Unidos, Inglaterra e ilhas do Caribe [3-5]. Esta doença se manifesta de quatro formas clínicas diferentes: aguda, crônica, "smoldering" e forma linfomatosa. As formas agudas e linfomatosas são os protótipos da doença e têm extrema gravidade. No Quadro I, procuramos resumir os principais aspectos clínicos e laboratoriais dos casos relatados na literatura.

## Quadro 1. Principais achados clínicos e laboratoriais LLTA/HTLV+ (forma aguda)

- Início a partir da quarta década (\*)
- Evolução clínica agressiva
- Linfonodos e hepatoesplenomegalia
- Lesões cutâneas: nódulos, eritema, pápulas
- Hipercalcemia e deidrogenase láctica elevada
- Infecções oportunistas
- Células linfóides com notável pleomorfismo e com núcleos multilobulados (flower cells)
- Fenotipo: CD4+/CD25+/CD30+/-
- Anticorpos anti-HTLV-I
- Inserção de DNA proviral nas células linfóides

(\*) casos esporádicos em jovens com menos de 25 anos.

Estudos sorológicos realizados em alguns estados do Brasil com a finalidade de pesquisar a prevalência de retrovírus em grupos considerados de risco como pacientes politransfundidos, hemofílicos, homos-

<sup>1</sup>Médicas do Instituto Nacional de Câncer; <sup>2</sup>Patologista da Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais; <sup>3</sup>Farmacêutica Bioquímica do Instituto Estadual de Hematologia Artur Siqueira Cavalcanti - Rio de Janeiro. Endereço para correspondência: Maria S. Pombo de Oliveira - Instituto Nacional de Câncer - Praça Cruz Vermelha, 23 - CEMO - 7º andar - CEP: 20230 - Rio de Janeiro

sexuais e prostitutas mostraram uma variação de 0,44 a 8% de indivíduos infectados pelo HTLV-I [6-8]. Este assunto vem despertando grande interesse entre hematologistas, neurologistas e virologistas na expectativa de se determinar a verdadeira incidência de doenças relacionadas ao HTLV-I no Brasil e qual é o verdadeiro grupo de risco, visto que a transmissão desse vírus se dá principalmente pelas vias vertical e contato sexual [9]. Assim como um grupo de pessoas infectadas pelo HTLV-I vai desenvolver LLTA, outro grupo pode ter uma doença neurológica denominada de paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM) [10,11].

Procuramos neste artigo descrever as características clínico-laboratoriais de 21 casos de LLTA (HTLV-I+) diagnosticadas no Laboratório de Marcadores Celulares (CEMO - Instituto Nacional de Câncer), ao mesmo tempo em que resumimos os recentes avanços alcançados nas áreas de patologia, imunologia e biologia molecular nesta doença. Nosso objetivo é diferenciar a LLTA das demais síndromes linfoproliferativas, para aprimorar estudos epidemiológicos quanto a sua incidência na nossa região, visto que já existem alguns trabalhos definindo TSP/HAM entre as doenças neurológicas em diversos estados brasileiros.

## Material e Métodos

No período de junho de 1988 a dezembro de 1991, foram identificados 21 casos de LLTA, dentre 95 pacientes portadores de leucemias de células T (agudas e crônicas), diagnosticados no Laboratório de Marcadores Celulares do CEMO-INCa. O diagnóstico foi baseado nas características clínicas, citomorfológicas e citoquímicas realizadas inicialmente, sendo complementadas com estudos imunofenotípicos, sorológicos e biologia molecular.

A metodologia utilizada neste trabalho inclui análises citomorfológicas de esfregaços de sangue periférico e/ou medula óssea corados pelo May-Grunwald-Giemsa, reações citoquímicas pelo ácido periódico de Schiff (PAS) e fosfatase ácida (FA) realizadas sistematicamente como parte da diferenciação diagnóstica inicial conforme critérios da classificação FAB [12]. Para imunofenotipagem celular, uma camada de células mononucleares era obtida por gradiente de centrifugação através de Ficoll-Hipaque. Estas células então devidamente lavadas foram incubadas com anticorpos monoclonais (AcMo) específicos para linhagens e diferenciação de células linfóides e então analisadas pela imunofluorescência (IF) ou pela imunoperoxidase conjugada (IPc) através de microscopia óptica. Os AcMo utilizados neste estudo foram: anti-*HLA-Dr*, *CD7*, *CD2*, *CD3*, *CD4*, *CD8*, *CD25*, *CD38*, *SmlgM*, *kappa* e *lambda*, conforme técnicas já descritas previamente [12].

Os testes sorológicos foram realizados inicialmente pela técnica de IF indireta utilizando duas linhagens celulares (MT2 e C91PL) que sabidamente expressam partículas virais citoplasmáticas [13]. Além dos testes pela IFi, 16 casos também analisados por ELISA e oito casos estudados por Western blot (WB). Em três casos os testes sorológicos não puderam ser realizados, então foram feitos testes moleculares utilizando sondas específicas para identificação do segmento viral através da técnica de Southern blot com o objetivo de pesquisar DNA proviral nas células leucêmicas [14]. Os resultados de 11 pacientes incluídos neste trabalho já foram descritos em outro artigo [15].

## Resultados

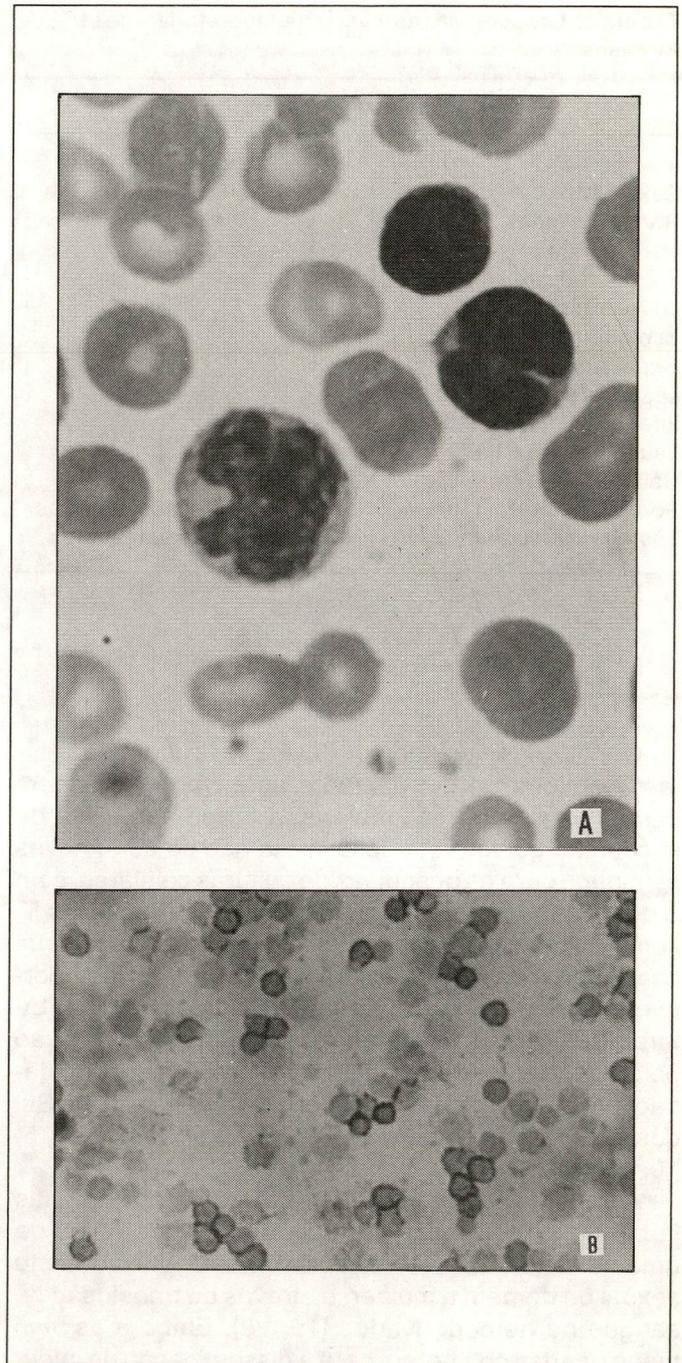
As principais características de 21 pacientes portadores de LLTA-HTLV+ estão resumidas na Tabela 1, sendo que três pacientes apresentaram a forma "smoldering", três a forma linfomatosa e 15 casos a forma aguda. Nas faixas etárias compreendidas entre 18 a 72 anos, cinco casos apresentaram idade inferior a 30 anos e a mediana foi de 40 anos. Todos os pacientes eram de baixo nível social, provenientes de zona urbana, com discreta prevalência do sexo masculino sobre o feminino [1,3:1,0]. Apesar de etnia parecer representar um papel importante na identificação de LLTA, na nossa casuística foi difícil demonstrar com precisão o predomínio de raça em virtude da miscigenação brasileira e das informações subjetivas colhidas quando se trata de definir mulatos ou mestiços. Porém é importante ressaltar que seis dos pacientes acometidos pela doença eram realmente brancos, de origem européia portuguesa e espanhola e representaram 29% dos casos por nós estudados. Os achados clínicos mais comuns foram linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesões de pele e hipercalcemia conforme mostra a Tabela 1. Oito pacientes apresentaram infecções pulmonares graves como apresentação clínica inicial o que motivou hospitalização e investigações que levaram ao diagnóstico de LLTA. Outro aspecto clínico importante ao diagnóstico de LLTA foi a hipercalcemia que na nossa casuística acometeu 47% do total. Três casos (14%) apresentaram a forma "smoldering" com lesões de pele de longa evolução, discreta linfocitose e atipias celulares. Estes casos foram resgatados e incluídos neste trabalho, após um estudo retrospectivo realizado entre os linfomas cutâneos. Todos os casos tiveram um diagnóstico prévio de micose fungóide (MF) e com os resultados dos estudos sorológicos anti-HTLV-I ficou estabelecido que se tratava de LLTA na sua forma crônica. Um caso dentre três evoluiu clinicamente para forma aguda da LLTA, com hipercalcemia e células leucêmicas do tipo imatura, lesões de pele disseminadas e óbito. Além dos aspectos clínicos, um dos elementos importantes no diagnóstico da LLTA-HTLV-I+ é o

pleomorfismo das células malignas circulantes. Nos nossos pacientes a leucometria global variou de  $10$  a  $210 \times 10^9/l$  com 20-90% de linfócitos anormais, apresentando as formas típicas da LLTA. Conforme mostra a figura 1, as células apresentavam núcleos multilobulados, convolutos ou reniformes com esboços de nucléolos e cromatina condensada ou rendilhada. Nos três casos com forma crônica as células se assemelhavam às células da síndrome de Sézary (SS) com núcleos cerebriformes e a relação núcleo/citoplasma maior do que a do linfócito normal [12]. Em relação às reações citoquímicas, as células linfóides destes pacientes apresentaram FA positiva sob as formas difusas e focais na maioria dos casos em que este teste foi realizado (12+/16) e o PAS foi também positivo em oito entre 16 casos. Estudos histológicos de linfonodos foram realizados em oito casos mostrando infiltração difusa do linfonodo por células malignas compatíveis com linfoma pleomórfico de grandes células em cinco casos, linfoma anaplásico em dois casos e linfoma linfoblástico em um caso. A biópsia de pele realizada em seis casos mostrou o padrão histológico de um agregado de células anormais na derme e epiderme, incluindo alguns microabscessos de Pautrier padrão este indistinguível de MF ou SS.

Os resultados dos testes imunológicos realizados em 19 casos são vistos na Tabela 2. CD4 positivo em todos os casos, bem como CD5 e CD2, demonstrando a origem de células T maduras. Além disso, a expressão de CD25 (receptor de interleucina 2) foi encontrada em 13 dos 16 casos analisados com este marcador. Três casos apresentavam a expressão concomitante de CD8 em 20 a 32% das células. Em nenhum dos casos se demonstrou positividade para marcadores de células B evidenciadas pela expressão de receptores de imunoglobulinas (SmIg M, kappa e lambda). O estudo imunofenotípico foi decisivo para o diagnóstico em cinco casos, visto que a impressão diagnóstica inicial foi de leucemia mielo-monocítica em dois casos, leucemia aguda do tipo indeterminado em um caso e MF "forma agressiva" em dois casos.

A sorologia anti-HTLV-I foi realizada em 18 casos sendo que 12 casos foram duplamente testados através de IFi e EIA, enquanto que seis casos foram testados unicamente por testes pela IFi. Em três casos a sorologia não foi realizada porque os pacientes faleceram antes do diagnóstico definitivo de LLTA, porém testes moleculares através de Southern blot e PCR foram realizados em células congeladas. Nestes casos ficou demonstrado a presença do segmento viral nas células malignas, com estruturas compatíveis a HTLV-I e estes resultados confirmatórios de LLTA, foram publicados por Oliveira e colaboradores [15].

O índice de mortalidade foi de 81%, e sobrevida variando entre três dias a 18 meses; apenas dois pacientes com as formas arrastada e crônica apresentando



**Figura 1.** Aspectos morfológicos das células da LLTA. a) Morfologia do sangue periférico de um caso de LLTA, caracterizado pelo pleomorfismo das células linfóides, irregularidades nucleares, formas reniformes, "flowers cells" e formas cerebriformes x 100; b) Ilustração de teste imunofenotípico com a caracterização de células CD4 positivas pelo método de imunoperoxidase conjugada. x 100.

sobrevida média de 24 meses. As causas de morte mais freqüentes foram pneumonia e septicemia e complicações decorrentes de hipercalcemia foram responsáveis por óbito em quatro casos.

**Tabela 1.** Características clínicas e laboratoriais de LLTA. 21 casos

| Número de casos                 |                          |
|---------------------------------|--------------------------|
| Idade:                          | 18-72 (média = 40 anos)  |
| Sexo M/F                        | 12: 9 (relação = 1,3)    |
| Raça: branca                    | 6                        |
| mulato                          | 6                        |
| negra                           | 9                        |
| Linfonodos                      | 18                       |
| Esplenomegalia                  | 10                       |
| Hepatomegalia                   | 15                       |
| Lesões de pele                  | 14                       |
| Infecções oportunistas          | 8                        |
| Leucometria ( $\times 10^9/l$ ) | (10-210)                 |
| Cálcio ++ (> 11 mg/l)           | 10                       |
| Sorologia anti-HTLV+            | 18+ em 21 casos testados |
| Testes moleculares (DNA+)       | 9+ em 12 casos testados  |

## Discussão

O HTLV-I foi isolado por Poiesz em cultura de células T obtidas de um paciente americano de origem caribenha que apresentava uma forma agressiva de micose fungóide. Esta descoberta não só abriu novos caminhos para as pesquisas de culturas celulares, com a descoberta de fatores de crescimento de células T, como evidenciou a ligação existente de um retrovírus com linfoma de células T periféricas [16, 17]. Posteriormente vários estudos soropidemiológicos anti-HTLV foram realizados e hoje se reconhece que a infecção pelo HTLV-I é endêmica nas ilhas do Sudoeste do Japão, em países da Bacia do Caribe, nos estados do Sul dos Estados Unidos, Inglaterra, Chile e Brasil [3, 4, 5, 10, 18].

A transmissão do HTLV-I pode ocorrer por três vias já bem caracterizadas: de mãe para filho através de amamentação ou via transplacentária; por contacto sexual de homem a mulher, e através de transfusão de sangue ou hemoderivados [19, 20]. Embora as vias mencionadas colaborem para a disseminação de infecção viral, só uma percentagem de 2-5% das pessoas contaminadas vai desenvolver LLTA, outras podem desenvolver TSP e alguns indivíduos apresentam uma

síndrome "viral-like" que é talvez uma forma arrastada da LLTA ou TSP que só apresenta células linfóides anormais policlonais com a integração viral. Desta forma, o risco de desenvolver LLTA ou TSP em portadores de HTLV-I é de 1:1.600 indivíduos por ano, segundo estudos japoneses, e o período de latência viral é de 20 a 40 anos [20-23].

As características clínicas da LLTA podem se manifestar de formas que podem simular linfomas de células T cutâneos, leucemias graves ou de linfomas restritos a áreas ganglionares. Alguns aspectos clínicos de grande importância concomitantes à LLTA são as infecções pulmonares causadas por germes oportunistas e a hipercalemia. Nos pacientes brasileiros, estes achados foram semelhantes aos descritos na literatura e os motivos de investigações clínicas e hospitalizações foram decorrentes de infecções e sintomas resultantes de hipercalemia. No entanto, o diagnóstico inicial de LLTA não foi estabelecido em 95% dos casos, mesmo havendo um quadro leucêmico com células linfóides de grande pleomorfismo. A característica marcante das células malignas da LLTA é o aspecto dos núcleos que são multilobulados, convolutos ou reniformes com esboço de nucléolo e cromatina ora condensada, ora imatura lembrando imunoblastos [24]. Nas formas crônicas, a LLTA apresenta células relativamente uniformes em tamanho e configuração nucleares e com linfócitos que se assemelham às células da SS, porém mantendo uma proporção de 5-10% de células com núcleo polilobulado "flower cells" [12].

Os testes imunofenotípicos são também determinantes para o diagnóstico de LLTA. As células são sempre CD2, CD4, mCD3 e CD25 positivos. Alguns casos foram descritos com CD4 e CD8 duplamente negativos bem como as mesmas expressões positivas [25-27]. Um marco diferencial entre estas expressões moleculares, é que nas células de outras neoplasias de células T periféricas, mesmo sendo expansão de células CD4 maduras, não se encontra freqüentemente receptor de interleucina (CD25) ou mesmo CD38. Nossos casos conforme visto na Tabela 2 são compatíveis com o perfil imunomolecular das LLTA já descritas na literatura. Embora estas células também tenham expressão de CD30 (Ki-1), ainda não está bem estabelecido se esta molécula faz parte necessariamente do perfil imunofenotípico da LLTA-HTLV+ [27].

**Tabela 2.** Resultado imunofenotípico de LLTA. 19 casos

|                                 | Marcadores de células T |     |     |     |     | Outros marcadores (*) |       |      |      |
|---------------------------------|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------------------|-------|------|------|
|                                 | CD7                     | CD5 | CD2 | CD4 | CD8 | mCD3                  | HLADr | CD25 | CD38 |
| Número de casos positivos > 20% | 4                       | 12  | 17  | 19  | 4   | 19                    | 9     | 16   | 14   |

(\*)CD19, IgM, K, L (marcadores de células B) = negativos

Finalmente, nas investigações diagnósticas de linfomas e leucemias os testes sorológicos e as análises moleculares são fundamentais para a identificação da LLTA. A presença de anticorpos pode ser evidenciada por métodos como a IFi com células comprovadamente infectadas, a aglutinação de partículas (AP), testes de imunoabsorção enzimática (ELISA) e pelo Western blot [28, 29]. Nos estudos em que testes tipo IFi, FP e ELISA são considerados falsos positivos devido à reação cruzada com antígenos e anti-HTLV-II, a técnica de WB é comumente utilizada como ensaio confirmatório, pela especificidade antiproteínas 19, 24, 27. Em 10 dos nossos pacientes, a associação LLTA com HTLV-I foi demonstrada por testes moleculares através de "Southern blot" (Sb) e "Polimerase chain reaction (PCR) que mostraram segmentos provirais nas células infectadas [15, 31]. Aqui é importante ressaltar que os testes moleculares são decisivos nas situações: - em que se deseja pesquisar o segmento proviral em patologias que fazem diagnóstico diferencial com LLTA; - nos casos onde a sorologia não foi definida; - e principalmente nos portadores de anticorpos positivos sem sinais de doença ou com patologias não associadas a etiologia viral [30, 31].

Estudos soropidemiológicos recentes realizados em Mato Grosso, Minas Gerais, Rio de Janeiro, com resultados descritos entre 0,44 até 8% de prevalência são sugestivos de um alto risco de doenças decorrentes da infecção pelo HTLV-I [6, 7, 32]. Seguindo a relação mencionada anteriormente quanto ao aparecimento de doenças correlatas à infecção pelo HTLV-I, pode-se prever com esta soroprevalência, que 200 casos de LLTA e/ou TSP deverão ser diagnosticados anualmente nestas áreas endêmicas. Nosso trabalho mostra a importância de uma metodologia diagnóstica de doenças linfoproliferativas que inclua testes sorológicos e imunofenotípicos para identificar LLTA entre leucemias e linfomas. Este procedimento irá aprimorar estudos epidemiológicos quanto à verdadeira incidência desta patologia no nosso país.

**Agradecimentos** - Dra. Maria José Andrada-Serpa pela orientação nos estudos sorológicos realizados no seu Laboratório; Dr. Onofre de Castro pela revisão histológica dos casos reportados; Drs. Wolmar Pulcheri, Vera Marra, Paula Loureiro, e todos os médicos do Grupo de Linfomas do Instituto Nacional de Câncer pelo envio dos casos estudados no Laboratório de Marcadores Celulares.

## Summary

*Since the first human retrovirus (HTLV-I) has been isolated from cultured T-cell cutaneous lymphoma and has been associated with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) much*

*progress has been obtained regarding epidemiological and molecular studies of this disease. Seroepidemiological surveys have been performed in several countries around the world and as far as we know HTLV-I is the causative agent of ATLL and tropical spastic paraparesis of HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM). ATLL have clusters of incidence regard geographical areas and the disease occurs in the mid to late life. The aim of this report was to describe 21 cases of this disease diagnosed in Rio de Janeiro, and to review focuses on recent advances on characterization of ATLL. The disease may be misdiagnosed as cutaneous T-cell lymphoma or T-peripheral leukemia/lymphoma.*

**Key words:** T-cell leukemia

## Referências bibliográficas

1. BLATTNER WA, TAKATSUKI K, GALLO R. Human t-cell leukemia/lymphoma virus and adult T-cell leukemia. *JAMA* 1983; 250: 1074.
2. DALGLEISH A, MALKOVSKY M. Advances in human retrovirus. *Adv Cancer Res* 1988; 51: 307.
3. UCHIYAMA T, YODOI J, SAGAWA K, TAKATSUKI K, UCHINO H. Adult T-cell leukemia clinical and hematological features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481.
4. CATOVSKY D, GREAVES MF, ROSE M, GALTON DAG et al. Adult T-cell lymphoma-leukemia in blacks from West Indies 1982; i: 639.
5. BRUNN PA, SCHECHTER GM, JAFFE et al. Clinical course of retrovirus associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med* 1983; 309: 257.
6. KITAGAWA T, FUJISHITA M, TAGUSHI H et al. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *Blood* 1989; 73: 1472.
7. LEE H, ANDERSON E, ALLAIN J, GONZAGAA. HTLV-I infection in Brazil. *Blood* 1989; 73: 1472.
8. ANDRADA-SERPA MJ, TOSSWILL, SCHOR D et al. Seroepidemiologic study for antibodies to human retroviruses in human and non human primates in Brazil. *Int J Cancer* 1989; 44: 389.
9. SUGIYAMA H, DOI S, YAMAGUCHI et al. Significance of post-natal mother to child transmission of human T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol* 1986; 20: 253.
10. OSAME M, USUKU K, ISUMO S et al. HTLV-I associated myelopathy - a new clinical entity. *Lancet* 1986; i: 1031.
11. OSAME M, MATSUMOTO M, USUKU K et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to HTLV-i and adult T-cell leukemia like cells. *Ann Neurol* 1987; 21: 117.
12. BENNETT J, CATOVSKY D, DANIEL MT et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. *J Clin Pathol* 1989; 42: 567.
13. HINUMA Y, NAKAIM, MATSUMOTO T et al. Adult T-cell leukemias: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1981; 78: 6476.
14. YAMAGUCHI K, SEIKIM, YOSHIDAM et al. The detection of human adult T-cell leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T-cell malignancies. *Blood* 1984; 63: 1235.
15. POMBO DE OLIVEIRA MS, MATUTESE, FAMADAS LC et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil - a new cluster of disease. *Lancet* 1990; 336: 987.
16. POIESZ BJ, RUSCETTI FW, MIER JW et al. T-cell lines established from human T-lymphocytes neoplasias by direct responses to T-cell growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 6815.
17. POIESZ BJ, RUSCETTI FW, GAZDAR AF et al. Detection and isolation of a type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 74: 7415.

18. CARTIER-ROVIROSAL, MORAC, ARAYA F et al. HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperated zone. *Lancet* 1989; i: 556.
19. TAJIMA K, KAMURA S, ITO S et al. Epidemiological features of HVTLV-I carriers and incidence of ATLL in a ATL endemic island: a report of the community-based cooperative study in Tsushima, Japan. *Int J Cancer* 1987; 40: 741.
20. LARSON CJ, TASWELL HF. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) and blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 869.
21. EHRlich GD, POIESZ BJ. Clinical and molecular parameter of HTLV-I infection. *Clin Lab Med* 1988; 8: 65.
22. KAWANO F, YAMAGUCHI K, NISHIMURA H, TSUDA H, TAKATSUKI K. Variation in the clinical course of adult T-cell leukemia. *Cancer* 1985; 55: 851.
23. WATANABE S. Pathology of peripheral T-cell lymphoma and leukemias. *Hematol Oncol* 1986; 4: 45.
24. CATOVSKY D, O'BRIEN M, LAMPERT I et al. Diagnostic features of adult T-cell lymphoma-leukemia. In: *Pathogenesis of leukemias and lymphomas: Environmental influence*. Ed. Magreth IT, O'Connor and Ramot B. Raven Press, NY 1984: 105.
25. YAMADA Y. Phenotypic and functional analysis of leukemic cells from 16 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 1983; 61: 192.
26. KRAJEWSKY AS, MYSKOW MW, CACHIA PG et al. T-cell lymphomas: Morphology, immunophenotype and histopathology. *Histopathology* 1988; 13: 19.
27. DAVEY FR, HUTCHINSON RE. Pathology and immunology of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Current Opinion in Oncology* 1991; 3: 13.
28. SCHNEIDER J, YAMAMOTO N, HIMMA Y, HUNSMANN G. Sera from adult T-cell leukemia patients react with envelope and core polypeptide of adult T-cell leukemia virus. *Virology* 1984; 132: 1.
29. KWOK S, EHRlich G, POIESZ B et al. Enzymatic amplification of HTLV-I viral sequence from peripheral blood mononuclear cells and infected tissue. *Blood* 1983; 63: 192.
30. WHITE PMB. Comparison of assays for antibody to HTLV-I. *J Clin Pathol* 1988; 41: 700.
31. HALL WW, LIN RC, SCHNEEWIND O et al. Deleted HTLV-I provirus in blood of patients with mycosis fungoides. *Science* 1991; 253: 319.
32. CORTES E, DETELS R, ABOULAFIA D et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil. *N Engl J Med* 1989; 320: 953.

## Granuloma facial. Relato de um caso e revisão bibliográfica

CARLOS HENRIQUE F. ORSI<sup>1</sup>, ANA MARIA N. MENDONÇA<sup>2</sup>, RENÉ G. NEVES<sup>3</sup>,  
CARLOS EDUARDO A. SANTOS<sup>4</sup>, DOLIVAL LOBÃO V. FILHO<sup>4</sup>

Trabalho realizado na Seção de Dermatologia do Instituto Nacional de Câncer (INCa).

### Resumo

*Os autores relatam um caso de granuloma facial, em adulto branco, masculino, com 38 anos de idade. A lesão inicial e as duas outras que surgiram após o tratamento, na região nasal, apresentavam aspecto nodular, cor purpúrea e consistência moderadamente firme. Realizaram shaving, seguido de curetagem simples e eletrocoagulação. Complementaram a observação com revisão bibliográfica.*

**Unitermo:** granuloma facial

### Introdução

A revisão bibliográfica parece indicar que o primeiro caso descrito de granuloma facial foi observado por Wigley [2], em 1945.

Nanta e cols. [1] foram os primeiros a usar a expressão "granuloma eosinofílico da pele".

Granuloma facial com eosinofilia foi a denominação usada por Cobane e cols. [1], em 1950.

Pinkus [18] preferiu designar de granuloma facial o caso relatado por Cobane & Straith.

Em 1950 o granuloma facial foi considerado por Lever, Leeper & Cobane [2] uma entidade distinta, com base nas características clínicas e histopatológicas.

### Classificação

O termo "granuloma eosinofílico da pele" introduzido por Nanta e cols. [1] foi usado posteriormente com significado diferente. Isto motivou Weidman, Nanta & Gadrat [2] a considerarem o granuloma eosinofílico da pele com uma conceituação genérica, abrangendo entidades distintas. Assim, muitos casos relatados com essa denominação representavam na realidade doenças diferentes [2].

Lever & Leeper [1] subdividiram o granuloma eosinofílico da pele em três categorias - proposição aceita também por Cobane [3]:

1 - Casos caracterizados por máculas tórpidas, purpúricas e assintomáticas, localizadas na face.

2 - Casos associados com granuloma eosinofílico do osso.

3 - Grupo heterogêneo, apresentando apenas, como característica comum, a presença elevada de eosinófilos no infiltrado granulomatoso.

Esse último grupo, de etiologia múltipla, não merece a designação de granuloma eosinofílico, segundo Lever & Leeper [3].

Essa divisão do granuloma eosinofílico da pele foi útil, no sentido de diferenciar os vários tipos de lesões cutâneas acompanhadas de eosinofilia. Desde então, não surgiram elementos convincentes, demonstrando que o granuloma facial pudesse estar relacionado com outros granulomas não específicos da pele com presença de eosinófilos ou granuloma eosinofílico dos ossos [1]. Atualmente, o granuloma facial é aceito como uma entidade bem individualizada, por diferentes autores [1, 3, 5, 8].

Parece existir, entre os autores citados, opinião unânime, quanto à não similaridade clínica e histopatológica

<sup>1</sup>Médico Especializando em Dermatologia Oncológica do INCa; <sup>2</sup>Professora Adjunto de Dermatopatologia da UFF; <sup>3</sup>Médico-supervisor da Seção de Dermatologia do INCa; <sup>4</sup>Médicos da Seção de Dermatologia do INCa. Endereço do autor para correspondência: Rua Dr. Paulo César, 175/603 - Icaraí - 24230- - Niterói - RJ.

do granuloma facial e do granuloma eosinofílico com lesões ósseas.

### Etiopatogenia

A causa do granuloma facial permanece obscura, apesar de alguns estudos orientarem para um mecanismo imunológico, conforme observam Marshall e cols. [5]. Uma vasculite por hipersensibilidade, com predominância de eosinófilos, tem sido apontada por Apfelberg e cols. [4]. Johnson e cols. [18] admitem uma reação antígeno-anticorpo ou de hipersensibilidade, comprometendo os pequenos vasos sangüíneos e tecidos perivasculares do corium superior. Através da imunofluorescência direta, Nicoletti e cols. [19] encontraram, em um caso de granuloma facial, depósito maciço de fibrina na parede dos vasos e no tecido conjuntivo circunvizinho.

Estudos complementares usando até mesmo microscopia eletrônica não evidenciaram qualquer tipo de infecção viral ou bacteriana [5].

Johnson e cols. [18] valorizaram a influência de fatores desencadeantes, principalmente infecciosos, lumínicos, traumáticos e medicamentosos.

A continuação dos estudos com microscopia imunofluorescente, realizados por Schroeter e cols. [6], Nieboer & Kalsbeek [7], mostrava depósito de IgG, complemento e, menos consistentes, IgA e IgM, ao longo da membrana basal, na região perivascular, difusamente disseminado no infiltrado celular e nas fibras de tecido conectivo. Neste local encontraram também depósitos de fibrina na extensão da membrana basal e nas paredes dos vasos sangüíneos. A imunofluorescência indireta não revelou anticorpos séricos.

Apesar de alguns autores considerarem que esses achados não são específicos na imunofluorescência, Nieboer & Kalsbeek [7] acreditam na expressividade de uma reação antígeno-anticorpo, talvez no tipo Arthus.

Johnson e cols. [18] estudaram 15 pacientes e encontraram eosinofilia sangüínea de 7% em apenas um deles; os demais exames de rotina estavam normais.

### Incidência

O granuloma facial incide principalmente em indivíduos brancos, mas pode ocorrer em outras raças [5, 14, 15, 18]. Há relatos do caso de um negro americano e outro de um nigeriano [15].

Quanto ao sexo, a incidência é maior nos homens [1, 14, 18].

Os adultos, na fase média da vida, e os idosos são os mais acometidos, apesar da observação esporádica em criança [1, 2, 18].

### Clínica

As lesões são polimorfas: máculas, pápulas, lesões em placa e nodulares, eritematosas, acastanhadas ou purpúricas [1, 5, 8].

Ocorrem de preferência na face, região nasal, malar, frontal, mentoniana, também nas áreas pré e retroauriculares e antebraços [1, 2].

As lesões são bem delimitadas, não apresentando crostas ou ulceração; são de consistência mole ou moderadamente firmes [1, 2, 8, 18].

Podem ser únicas ou múltiplas [1, 4]; lesões disseminadas foram observadas por Rusin e cols. [8], localizadas na face, tronco e ombros.

Apfelberg e cols. [4] mencionam a possibilidade de ocorrerem dilatações dos óstios foliculares.

Modificações do aspecto lesional podem ocorrer quase que diariamente, conforme observaram alguns autores; pode também haver queixa de piora relacionada com o estado de ansiedade [1].

Na maioria dos casos não há registros de manifestações subjetivas. Prurido, sensação de ferroadas ou de queimação são referidos raramente [1, 4, 5].

O estado geral está conservado, não havendo concomitância com qualquer doença sistêmica [2].

### Histopatologia

A epiderme é normal ou ligeiramente atrófica; ocasionalmente pode apresentar acantose [1, 2].

O infiltrado inflamatório localiza-se principalmente na metade superior da derme, poupando a epiderme e folículos pilosebáceos [3]. Eventualmente toda a derme pode ser invadida pelo infiltrado, que pode atingir até o tecido subcutâneo [2]. Separando o infiltrado da epiderme, existe uma faixa de tecido conectivo normal, colágeno, muito característica, chamada zona Grenz [1, 3, 9, 18].

Dois estágios podem ser diferenciados na evolução do infiltrado: um inicial, leucocitário, e outro tardio, fibrótico. As duas etapas podem ocorrer concomitantemente, na mesma lesão. Na fase leucocitária predominam os eosinófilos e leucócitos polimorfonucleares; os histiócitos são encontrados em número moderado. Linfócitos, plasmócitos e mastócitos podem também estar presentes. O infiltrado exhibe, portanto, composição polimorfa [3]. Os capilares estão dilatados, rodeados por colágeno degenerado e há neoformação vascular [1, 3]. Hemorragias perivasculares são comuns, com depósito da hemossiderina [1, 8]. Frequentemente ocorre leucocitoclasia e acúmulo de material acidófilo ao redor dos capilares. O padrão histológico é, portanto, de uma vasculite leucocitoclássica, com necrose das paredes vasculares e hemorragia [8, 9]. Os histiócitos podem mostrar atividade fagocítica, com presença

citoplasmática de hemossiderina e algumas vezes melanina ou grânulos de lipídios [2, 3].

No estágio tardio, fibrótico, o infiltrado é dissociado por fibras de colágeno. Pode haver redução acentuada do número de eosinófilos e leucócitos polimorfonucleares. Os plasmócitos, linfócitos e fibroblastos predominam e os capilares tendem a apresentar paredes fibrosadas [3].

Outras alterações menos importantes foram descritas: destruição das fibras elásticas e atrofia parcial dos anexos cutâneos [2].

### Tratamento

Não existe até o momento um tratamento eficaz.

Johnson e cols. [1] consideram que a excisão cirúrgica é a melhor opção e que a crioterapia com dióxido de carbono sólido estaria indicada nos casos de múltiplas lesões.

Orfuss [16] informa que os melhores resultados foram obtidos com crioterapia, coincidindo com as observações feitas por Setrag.

Arundell & Burdick [1] observaram regressões parciais após injeções intra-lesionais com dexametasona.

Bons resultados com laser de argônio são referidos por Apfelberg e cols. [4].

Marshall e Aton [5] descreveram um paciente que respondeu bem à terapia com dapsona, quando outras modalidades terapêuticas haviam falhado - a dose usada foi de 100 mg diários, durante 6 meses.

Goldner & Sina [14] obtiveram sucesso também com a dapsona, em doente que apresentava múltiplas lesões.

Witold [15] verificou, em um paciente com lesão única, regressão após o uso da clofazimina - 300 mg/dia, por três meses.

Remissão da lesão com psoraleno e aplicação de UVA, em paciente que não respondeu à dapsona foram referidas por Hudson e cols. [16].

Outros métodos terapêuticos foram experimentados, com resultados geralmente insatisfatórios, por exemplo: dermoabrasão, eletrodissecção, isoniazida, ouro, corticosteróides tópicos e sistêmicos, arsenito de potássio, antimaláricos e colchicina [4, 5].

### Evolução e prognóstico

A evolução é geralmente lenta, arrastada, intercalada com períodos de exacerbações e remissões [1, 2, 4]. A involução completa espontânea e permanente pode ocorrer, conforme observaram Apfelberg e cols. [4] e também Marshall [5].

O prognóstico é considerado bom, apesar da possibilidade de recidiva.

### Diagnóstico diferencial

As lesões do granuloma facial devem ser diferenciadas principalmente das manifestações cutâneas do granuloma eosinofílico do osso (GEO). Essas últimas ocorrem em crianças, estão associadas com lesões ósseas e podem comprometer qualquer área do tegumento, poupando geralmente a face. No GEO, as lesões são pápulas descamativas, amareladas, ou lesões em placas, firmes, da mesma cor, que podem erodir, formando úlceras irregulares. As lesões são radiosensíveis.

O granuloma facial, como foi mencionado, se apresenta com máculas ou pápulas purpúricas, predomina na face, acomete mais adultos, não há ulceração e as lesões são radorresistentes [3].

Histologicamente, o granuloma facial precisa ser diferenciado de todas as condições em que há infiltrado celular na derme superior com presença de eosinófilos [18].

As dermatoses de maior interesse no diagnóstico diferencial são:

*Linfocitoma cútis* - as lesões às vezes são clinicamente indistinguíveis das do granuloma facial. A histopatologia mostra um infiltrado maciço, composto por linfócitos, histiócitos, raros eosinófilos e plasmócitos; na maioria das vezes a disposição é folicular [17].

*Eritema elevatum diutinum* - as alterações fibrinóides e a presença de "poeira nuclear" facilitam o reconhecimento dessa entidade [20].

*Histiocitose X* - a presença de grandes histiócitos monocitóides, um infiltrado na zona subepidérmica, eosinófilos esparsos e ausência de neutrófilos são elementos característicos [20].

Outros diagnósticos diferenciais merecem ser citados: lúpus eritematoso, erupção polimorfa lumínica, líquen plano, sífilis secundária, linfoma, micose fungóide, doença de Hodgkin, reação à picada de insetos, sarcoidose, rosácea etc. [1, 4, 17, 18].

### Relato do caso clínico

*Identificação:* ECC, masculino, branco, 38 anos, natural do Rio de Janeiro, RJ.

*História clínica:* procurou o Serviço de Dermatologia do INCa, com queixa de "caroço no nariz". Relatou evolução de 2 anos e que o encaminhamento ao hospital foi devido ao aspecto tumoral da lesão.

*Exame dermatológico:* presença de nódulo de cor purpúrea, consistência moderadamente firme, localizado na "asa" direita do nariz e medindo aproximadamente 1 cm de diâmetro (Figura 1).

*Exame histopatológico:* epiderme acantótica regular, com hiperqueratose e hipergranulose. A derme papilar era edematosa e apresentava afluxo inflamatório misto, apagando em áreas, a zona de Grenz (conseqüên-

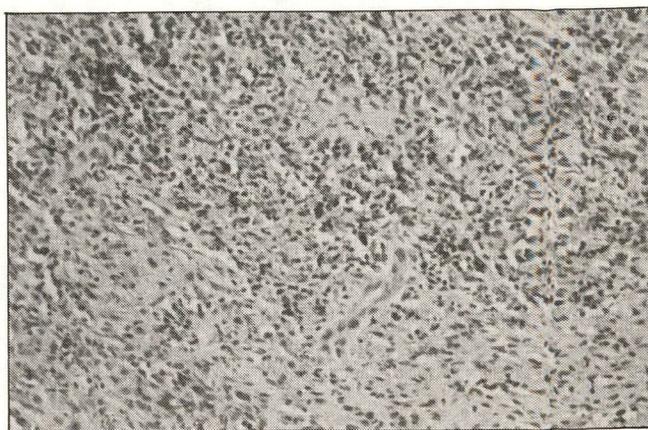


**Figura 1.** Nódulo de cor purpúrea, de consistência moderadamente firme na "asa" direita do nariz.

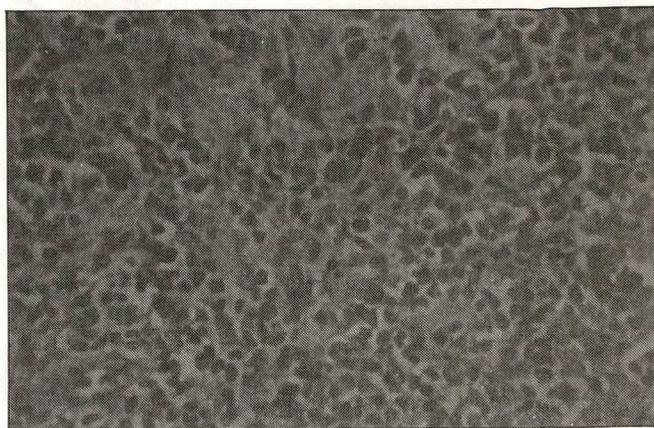
cia da biópsia anterior?) (Figura 2). A derme reticular superficial e profunda exibia: vasos ectasiados com numerosas hemáceas extravasadas, denso afluxo de linfócitos, histiócitos, numerosos eosinófilos, polinucleares neutrófilos e leucocitoclasia (Figura 3). Esse infiltrado tinha disposição predominantemente perivascular, mas podia ser visto também entre as fibras de colágeno. Em certas áreas havia presença de proliferação fibroblástica, formando traves fibrosas, que eram inclusive entremeadas pelo afluxo inflamatório misto. Não foram observados necrose fibrinóide de parede vascular e nem depósito de hemossiderina (Figura 4).



**Figura 2.** Epiderme acantótica, observando-se, na derme reticular, proliferação fibroblástica e afluxo inflamatório misto.



**Figura 3.** Presença de hemáceas extravasadas, fragmentação nuclear, linfócitos, histiócitos e eosinófilos.



**Figura 4.** Numerosos eosinófilos em meio a proliferação fibroblástica, linfócitos e histiócitos.

**Tratamento:** foi realizado *shaving* com bisturi, curetagem e eletrocoagulação.

**Evolução:** dois meses após, o paciente retornou para avaliação, não apresentando recidiva local, porém foi notado, na área circunvizinha, o aparecimento de duas novas lesões com aspecto similar e dimensões menores. Essas foram retiradas usando-se a mesma técnica.

O paciente vem sendo acompanhado há 6 meses, sem apresentar sinais de recidiva.

### Comentários

O granuloma facial é uma dermatose rara, com poucos casos relatados na literatura, além disso apresenta uma grande variedade de diagnósticos diferenciais, inclusive várias neoplasias cutâneas, sendo que o caso apresentado foi encaminhado ao INCa pela suspeita clínica de tumor na região nasal.

O caso foi elucidado através do exame histopatológico, que mostrou as características descritas na literatura revisada.

Diante das várias medidas terapêuticas, que podem ser usadas no tratamento da dermatose, todas apresentando relatos de sucesso e fracasso, optamos pela

remoção cirúrgica das lesões e acompanhamento regular do paciente, para detectar o aparecimento de recidivas ou de novas lesões.

### Summary

*The authors report a case of granuloma faciale in a 38 years-old white male adult. The initial lesion and the other two ones, which appeared after the treatment in the nasal region, presented a nodular appearance, a purplish colour and a moderately firm constitution. First they made use of shaving, then simple curettage and finally electro-coagulation. They close the observations presenting a bibliographical review.*

**Key word:** *granuloma faciale*

### Referências bibliográficas

1. PEDACE FJ, PERRY HO, MINN R. Granuloma facillae. A clinical and histopathologic review. Arch Dermatol 1966; 94: 387-95.
2. COBANE JH, STRAITH CL, PINKUS H. Facial granulomas with eosinophilia: their relation to other eosinophilic granulomas of the skin and to reticulogranuloma. Arch Dermatol 1950; 61: 442-54.
3. LEVERWF, LEEPERRW. Eosinophilic granuloma of the skin: report of cases representing the two different diseases described as eosinophilic granuloma. Arch Dermatol Syph 1950; 62: 85-96.
4. APFELBERG DB, DRUKER D, MASER MR, LASH H, SPENCE B, DENEAU D. Granuloma faciale: treatment with argon laser. Arch Dermatol 1983; 119: 573-76.
5. GUILL MA, ATON JK. Facial granuloma responsive to dapsone therapy. Arch Dermatol 1982; 118: 332-35.
6. SCHROETERAL, COPEMAN PWM, JORDON RE, SAMS Jr. WM, WINKELMANN RK, MINN R. Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease. Arch Dermatol 1971; 104: 254-59.
7. NIEBER C, KALBEEK GL. Immunofluorescence studies in granuloma eosinophilicum faciale. J Cut Pathol 1978; 5: 68-75.
8. RUSIN LJ, DUBIN HV, TAYLOR WB. Disseminated granuloma faciale. Arch Dermatol 1976; 112: 1575-77.
9. OKUN MR, BAUMAN L, MINORD. Granuloma faciale with lesions on the face and hand. Arch Dermatol 1965; 92: 78-80.
10. LEVER FW. Eosinophilic granuloma of the skin: its relation to erythema elevatum diutinum and eosinophilic granuloma of the bone. Report of a case. Arch Dermatol Syph 1947; 55: 194-211.
11. ARUNDELL DD, BURDICK KH. Granuloma faciale treated with intradermal dexamethasone (Deronil). Arch Dermatol 1960; 25: 187.
12. NETHERCOTT JR, MURRAY AH, MEDWIDSKY W, CHALWARDJIAN A. Histiocytosis X in two adults: treatment with topical mechlorethamine. Arch Dermatol 1983; 119: 157-61.
13. OTSUKA F, SEKI Y, TAKIZAWAK, OHARAK, ISHIBASHI Y. Facial granuloma associated with trichosporon cutaneum infection. Arch Dermatol 1986; 122: 1176-78.
14. GOLDNER R, SINAB. Granuloma faciale: the role of dapsone and prior irradiation on the cause of the disease. Cutis 1984; 33: 478-79.
15. JACYKWK. Facial granuloma in a patient treated with clofazimine. Arch Dermatol 1981; 117: 597-98.
16. ZACARIAN SA. Cryosurgery effective for granuloma faciale. Dermatol Surg Oncol 1985; 11: 11-13.
17. AZULAY RD. Dermatologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1985: 208.
18. JOHNSONWC, HIDGON R, HELWIG EB. Granuloma faciale. Arch Dermatol 1959; 79: 42-52.
19. NICOLETTIA, RINA MI, MARIANRO P, SPARAVIGNA A, CRIPPA D. Granuloma faciale eosinofilo: descrizione di due casi clinici. G Ital Derm Vener 1988; 123: 357-58.
20. RYAN TJ, WILKINSON DS. Cutaneous vasculitis: "Angiitis". In: ROOK A, WILKINSON DS, EBLING FJG, CHAMPION RH, BURTON JL. Textbook of Dermatology. 4th ed. London: Blackwell Scientific Publications 1986: 1154-56.

# ENCONTRO ANUAL DOS REGISTROS DE CÂNCER NO BRASIL

**Período:** 26, 27 e 28 de maio de 1993

**Local:** Porto Alegre - Rio Grande do Sul

**Convidado estrangeiro:** Dr. Franco Berrino - Itália

## Programa:

### **Dia 26/05/93 (quarta-feira)**

**Manhã:** *Curso de reciclagem para registradores de câncer*

**Tarde:** *Curso de introdução a informática para coordenadores e registradores de câncer*

### **Dia 27/05/93 (quinta-feira)**

**Manhã:**

#### **Abertura**

**Conferência:** A importância da Informação - Dr. Franco Berrino - Milão, Itália.

**Mesa Redonda:** Situação atual dos registros de câncer no Brasil

**Tarde:**

**Panel:** Programas básicos para informatização dos registros de câncer.

**Assembléia anual da Associação Brasileira de Registros de Câncer - ABRC**

### **Dia 28/05/93 (Sexta-feira)**

**Manhã:**

**Conferências:** Controle de qualidade de um registro de câncer

Dificuldades operacionais e dinâmica resolutiva de um registro de câncer.

Codificação Internacional de Doenças - CID

**Tarde:**

**Seção de Temas Livres:**

**Mesa redonda:** Avaliação e perspectivas dos sistemas de informação em câncer.

## **Inscrições:**

### **Registro de Câncer de Base Populacional de Porto Alegre - SUS/RS**

Rua Washington Luiz, 868 térreo - Centro - Porto Alegre

CEP 90010-460      Tel: (051) 226-3689

### **Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco**

Av. Venezuela, 134 Bloco A 9º andar - Centro - Rio de Janeiro

CEP 20081-310      Tel: (021) 263-8565 / 263-6568 / 253-1956

*A inscrição de trabalhos para apresentação na seção de temas livres, deverá ser realizada até o dia 01 de maio de 1993, através do encaminhamento de um resumo do tema, datilografado em espaço 2 e contendo um mínimo de 20 e um máximo de 30 linhas.*

## Estesioneuroblastoma. Relato de caso em nasofaringe e revisão da literatura

LUIS FERNANDO DE PAIVA VENEGAS<sup>1</sup>, LAURO JOSÉ GREGGIANIN<sup>2</sup>, DÉCIO WAINBERG KRUTER<sup>3</sup>, CARLOS THADEU SCHMIDT CERSKI<sup>4</sup>, ALGEMIR LUNARDI BRUNETTO<sup>5</sup>

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

### Resumo

*O estesioneuroblastoma (neuroblastoma olfatório) é um tumor raro do epitélio olfatório. Seu curso clínico habitual é caracterizado por crescimento lento e pela tendência a recidivar localmente. Neste relato é apresentado um caso de estesioneuroblastoma em uma adolescente de 13 anos de idade, cujas características principais foram o sítio incomum de localização do tumor primário em nasofaringe, seu curso clínico rapidamente progressivo e dificuldade diagnóstica. Nosso objetivo é chamar atenção para a existência desta neoplasia incomum e discutir seus aspectos mais relevantes, baseados em ampla revisão da literatura.*

**Unitermos:** estesioneuroblastoma; câncer na criança; tumores neuroectodérmicos

### Introdução

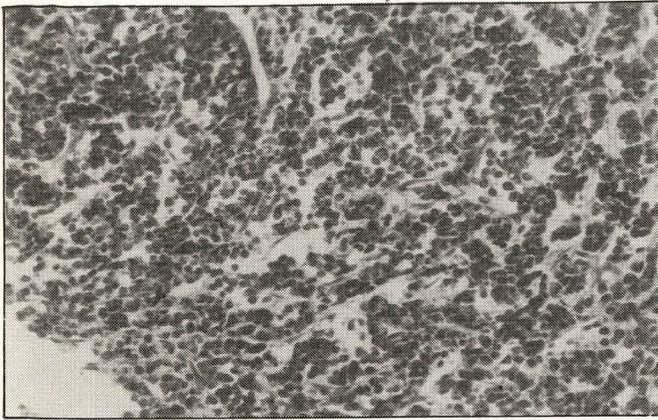
#### 1. Relato do caso

R.S.B., 13 anos de idade, cor branca, sexo feminino, internou em dezembro de 1989 com quadro de hipertermia (38,5°C), hemorragia vaginal, epistaxe, dor lombar e em membros inferiores. Recebeu transfusão sangüínea, tendo alta hospitalar com hipótese diagnóstica de "reumatismo", usando prednisona oral e analgésicos. Quatro meses após, voltou a apresentar epistaxe e hemorragia vaginal. Ao exame físico apresentava-se afebril, com adenomegalias cervicais e supraclaviculares à esquerda, petéquias em membros inferiores e sem hepatoesplenomegalia. O hemograma mostrava hematócrito de 27%, hemoglobina 9,2 g/dl, leucograma com 1800 leucócitos/mm<sup>3</sup> e 58000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. O medulograma revelou presença de grande número de blastos, compatível com leucemia mielocítica aguda (LMA-M2). Recebeu tratamento de indução de remissão para LMA de acordo com o protocolo BFM-78, que inclui prednisona, 6-mercaptopurina, vincristina, doxorubicina e citosina-arabinosídeo [1].

O programa de tratamento foi interrompido no 16º dia em virtude do resultado da biópsia de linfonodo cervical ser sugestiva de neuroblastoma, sendo então a paciente encaminhada ao Serviço de Oncologia do HCPA. No estudo imunohistoquímico, as células neoplásicas presentes no linfonodo e na medula óssea foram positivas para enolase neurônio-específica (NSE) (Figuras 1 e 2) e negativas para antígeno comum leucocitário (LCA). A dosagem de ácido vanilmandélico (VMA) em urina de 24 h por método colorimétrico [2] foi de 17,6 mg/24 h (valores normais para adolescentes: 1-3 mg/24 h).

Foram realizados exames tomográficos de tórax e abdômen, os quais não demonstraram presença de anormalidades. A tomografia computadorizada (TC) cervical revelou presença de massa de partes moles em região cervical anterior esquerda, medindo 1,5 cm de diâmetro, e edema dos tecidos adjacentes. Cintilografia óssea mostrou áreas hipercaptantes no 3º e 8º arcos costais à direita e nos 9º e 10º à esquerda. Em junho de 1990, paciente foi submetida a protocolo de quimioterapia para neuroblastoma [3], que consistiu no uso de etoposídeo (VP-16), cisplatina, vincristina e

<sup>1</sup>Médico Estagiário do Serviço de Oncologia; <sup>2</sup>Médico Oncologista Pediátrico; <sup>3</sup>Médico Radiologista; <sup>4</sup>Professor Adjunto do Departamento de Patologia; <sup>5</sup>Professor Adjunto do Departamento de Pediatria. Endereço do autor para correspondência: Algemir Lunardi Brunetto - Serviço de Oncologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP: 91250 - Porto Alegre - RS.



**Figura 1.** Estesioneuroblastoma - Enolase neurônio-específica (NSE) (20x; imunoperoxidase - sistema ABC). Notar a positividade intensa apresentada pelas células tumorais.

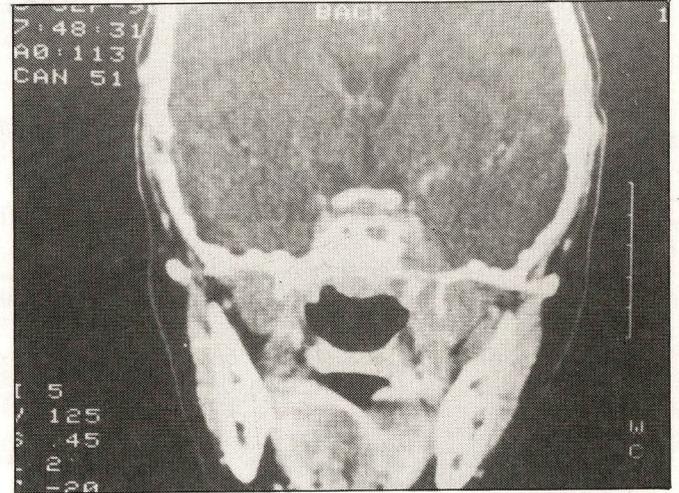


**Figura 2.** Estesioneuroblastoma - Enolase neurônio-específica (NSE) (60x; imunoperoxidase-sistema ABC). Observa-se neoplasia constituída por células pequenas arredondadas, entremeadas por feixes fibrovasculares.

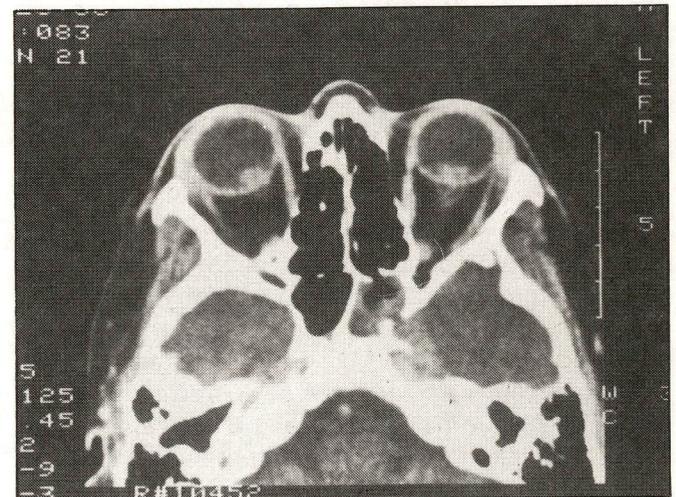
ciclofosfamida, administrados a intervalos de 2-3 semanas. Após o primeiro ciclo, ocorreu regressão completa da massa cervical e melhora clínica significativa.

Em agosto de 1990, iniciou com escotomas bilaterais, sendo na fundoscopia identificado infiltrado branco bilateral com hemorragias a nível da papila óptica, provocando deslocamento de vasos adjacentes. A TC de crânio mostrou lesão de partes moles na porção pósterio-superior esquerda da nasofaringe, de margens imprecisas, que provocava obstrução da fossa de Rosenmüller e do seio parafaríngeo à esquerda com destruição parcial das lâminas pterigóides do mesmo lado. A massa estendia-se superiormente através do forame jugular, atingindo a fossa média junto ao seio cavernoso (Figura 3). Notava-se também solução de continuidade da parede lateral do seio esfenoidal, apresentando em seu interior estrutura de densidade de partes moles semelhante à lesão, que também invadia lobo temporal deste lado. As órbitas mostravam pre-

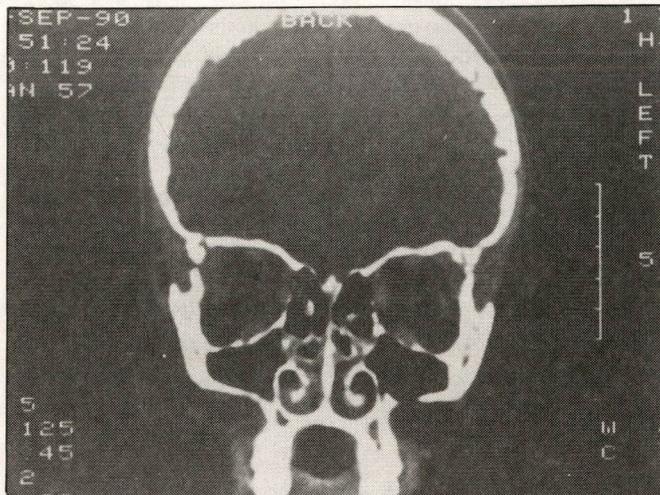
sença de pequenas estruturas em sua parede posterior, junto aos nervos ópticos. Os ossos do crânio apresentavam múltiplas lesões osteolíticas, inclusive com infiltração e espessamento epidural junto às áreas de maior destruição óssea (Figura 4). A região cribriforme e a cavidade nasal encontravam-se livres de lesão (Figura 5).



**Figura 3 - (Scan 51)** - Lesões osteolíticas múltiplas na base e calota cranianas. Lesão expansiva tumoral no recesso lateral esquerdo da nasofaringe. Destruição parcial das lâminas pterigóides, associada à projeção cranial da lesão para a fossa média craniana, localizada próximo ao seio cavernoso.



**Figura 4 - (Scan 21)** - Lesões metastáticas na parede posterior dos globos oculares. Lesão tumoral junto ao seio cavernoso esquerdo, com impregnação de contraste. Destruição parcial da parede lateral do seio esfenoidal, que apresenta-se parcialmente ocupado por tecido de densidade de partes moles.



**Figura 5** - (Scan 57) - Corte tomográfico que demonstra as fossas nasais sem evidência de lesão tumoral. Vêem-se também metástases osteolíticas múltiplas em ossos cranianos.

Ocorreu perda bilateral progressiva da visão, instalando-se amaurose completa em setembro de 1990, acompanhada de cefaléia global persistente. O exame neurológico mostrou reflexos miotáticos profundos diminuídos em membros superiores e ausentes nos inferiores. Decidiu-se pela suspensão do tratamento quimioterápico, sendo a paciente submetida a tratamento radioterápico de crânio com objetivo de alívio sintomático. Em maio de 1991 a paciente foi a óbito.

## 2. Revisão da literatura

O estesioneuroblastoma (ENB), também chamado neuroblastoma olfatório, é um tumor maligno raro do epitélio olfatório [4-13]. Origina-se nas áreas recobertas pelo mesmo, usualmente presente na região cribriforme, no terço superior do septo nasal, ao longo do corneto superior e em pequenas ilhas dispersas pelas células etmoidais e mucosa nasal [6, 10]. Desde os dois primeiros casos descritos por Berger em 1924 [16], na literatura existem aproximadamente 250 casos de ENB relatados. Devido a sua raridade é um tumor difícil de ser estudado prospectivamente e, por esta razão, a maior parte das informações existentes na literatura são fundamentadas em estudos retrospectivos ou na análise de casos individuais.

Mesmo representando apenas 1 a 5% das neoplasias malignas da cavidade nasal, o ENB é freqüentemente confundido com outros tumores que também podem se originar neste local, tais como melanoma, linfomas não-Hodgkin, carcinomas indiferenciados e sarcomas. Lochrin [19] observou em sua série de sete pacientes com ENB que 5 dos mesmos tiveram diagnóstico prévio de rabiomiossarcoma, e somente após revisão histopatológica detalhada foi feito o diagnóstico de ENB.

Schwaab e cols. [25] descreveram 40 casos de ENB, e em 14 deles o diagnóstico definitivo só foi estabelecido tardiamente, geralmente por ocasião da recidiva tumoral. Por esta razão, o ENB foi denominado por Ogura e Schenck de "o grande impostor", lembrando a variabilidade de apresentações à microscopia óptica que este tumor pode assumir [15, 17].

### 2.1. Epidemiologia

Não parece haver diferença na incidência do ENB em relação a sexo ou origem étnica [6, 10, 18]. Embora dois terços dos ENB tenham sido diagnosticados em pacientes com idade entre 10 e 40 anos, este tumor pode ocorrer em qualquer faixa etária [15]. Na literatura, existe relato de uma criança com três anos de idade, bem como descrição de um paciente com 88 anos de idade portadores de ENB [5, 6]. Não existem evidências de fatores causais responsáveis pela gênese do ENB, embora exposição ao asbesto tenha sido descrita em dois pacientes [6].

### 2.2. Sinais e sintomas

Obstrução nasal unilateral e episódios de epistaxe são os sintomas mais freqüentes em pacientes com ENB, refletindo sua localização preferencial na cavidade nasal. Rinorréia acompanha freqüentemente os sintomas acima. Devido a sua capacidade invasiva local, o tumor pode estender-se medialmente para a outra cavidade nasal, lateralmente para o seio maxilar e/ou superiormente para os seios etmoidal, esfenoidal e/ou frontal, com posterior invasão da cavidade craniana. O envolvimento do seio maxilar pode simular quadro de sinusite.

Sintomas de anosmia completa sugerem comprometimento maciço da região cribriforme. O envolvimento esfenoidal e orbitário podem ocasionar oftalmoplegias, lacrimejamento excessivo, dor retrobulbar, proptose e borramento ou perda de visão. Cefaléia, náuseas, vômitos e sinais de meningismo podem estar associados ao envolvimento intracraniano. Freqüentemente, há comprometimento de linfonodos cervicais acompanhando a apresentação da neoplasia [5, 6, 12, 13, 16, 19].

No exame físico, a presença de massa indolor, de consistência variável, polipóide, que ocupa a porção superior da fossa nasal com história de epistaxe de repetição e obstrução nasal sugere a inclusão do ENB no diagnóstico diferencial [4, 5].

### 2.3. Achados histológicos

Seguindo a classificação proposta por Mendeloff [20] são descritos três tipos histopatológicos principais de tumores com origem no epitélio olfatório: estesioneurocitoma (tipo I de Mendeloff), estesioneuroepi-

telioma (tipo II de Mendeloff) e esteseoneuroblastoma [4, 5, 15].

O esteseoneurocitoma é caracterizado pela presença de cordões de arranjo monótono, formados por células pequenas redondas, com formação infreqüente de rosetas. O esteseoneuroblastoma apresenta-se semelhante aos tumores da cadeia simpática e da supra-renal, com freqüente formação de rosetas e presença de neurofibrilas. O ENB representa uma variante menos diferenciada, com células uniformemente pequenas dotadas de núcleos arredondados, citoplasma escasso e pouco nítido. Entre as células, visualiza-se material fibrilar e espaços vasculares, podendo estar presentes rosetas e pseudorrosetas [5, 9, 12, 13].

No estudo imunohistoquímico, ACTH [21], enolase neurônio-específica (NSE) (Figuras 1 e 2), cromogranina, citoqueratina e neurofilamentos [22] podem ser identificados nas células neoplásicas. A imunohistoquímica é um elemento importante no diagnóstico diferencial de ENB com outras neoplasias com origem nesta localização quando se está diante de um tumor pouco diferenciado.

#### 2.4. Achado tomográficos

O ENB comumente apresenta densidade próxima à dos tecidos moles nos filmes tomográficos, impregnando-se homogêneamente após a infusão do meio de contraste [23, 24].

Calcificações são às vezes observadas mesmo em lesões pequenas e erosões com remodelamento das estruturas ósseas adjacentes podem ocorrer com o crescimento da lesão [23-26]. Localmente, pode apresentar-se invadindo seios paranasais, nasofaringe, palato, base do crânio e cérebro. O ENB não apresenta alterações específicas que permitam o diagnóstico radiológico de forma definitiva. O estudo tomográfico, no entanto, é importante pois a avaliação adequada da extensão do tumor para estadiamento, escolha do plano terapêutico e controle da evolução da lesão durante e após o tratamento [23, 24].

#### 2.5. Padrões de disseminação

O ENB é habitualmente um tumor de baixa malignidade com curso lento e progressivo, e tendência para as recidivas locais [26, 27]. Entretanto, mostra-se particularmente mais agressivo em pacientes jovens [19]. Os padrões de metastatização encontram-se ilustrados na Tabela 1. O risco de metastatização varia entre 10 e 40% [5]. Olsen et al. observou desenvolvimento de metástases em um percentual alto (62%) de pacientes com ENB, achado atribuído ao longo período de 20 anos de seguimento [6].

Outro aspecto importante é a diferença entre o comportamento do ENB e o neuroblastoma, apesar de

**Tabela 1.** Distribuição dos sítios principais de metastatização do ENB de acordo com as séries mais significativas da literatura.

| Autor       | Sítios de metástases |          |          |           |
|-------------|----------------------|----------|----------|-----------|
|             | Elkon                | Olsen    | O'Connor | Schwaab   |
| Nº (casos)  | 97                   | 21       | 15       | 40        |
| Linfonodo   | 8 (8,2%)             | 10 (48%) | 2 (15%)  | 7 (17,5%) |
| Ossos       | 4 (4,1%)             | 3 (14%)  | 1 (6,6%) | 6 (15%)   |
| Pulmão      | 4 (4,1%)             | 3 (14%)  | -        | 2 (5%)    |
| Pele        | -                    | 4 (19%)  | -        | 3 (7,5%)  |
| Parótida    | -                    | 4 (19%)  | -        | -         |
| Fígado      | -                    | 1 (5%)   | 1 (6,6%) | 1 (1,5%)  |
| M. espinhal | 1 (1%)               | 2 (10%)  | -        | -         |
| G. ocular   | -                    | 1 (5%)   | -        | -         |
| N/%         | 17/17,5%             | 13/62%   | 4/27%    | 10/25%    |

ambos terem origem celular próxima (neuroectodérmica). O ENB afeta principalmente pessoas entre a segunda e quarta décadas de vida, ao contrário de neuroblastoma, que predomina em crianças menores de cinco anos de idade [5]. Os níveis urinários de ácido vanilmandélico e ácido homovanílico raramente encontram-se alterados em pacientes com ENB e, ao contrário, estão freqüentemente elevados em pacientes com neuroblastoma [25].

#### 2.6. Diagnóstico e estadiamento

A investigação de paciente com suspeita de ENB deve incluir exame das cavidades nasais, estudo radiográfico de crânio e seios paranasais (R-X, TC, RMI) e análise histopatológica de tecido tumoral. As técnicas de imunohistoquímica e microscopia eletrônica oferecem informações importantes para confirmação nos casos de dúvida em relação ao diagnóstico histológico. Para o estadiamento clínico do esteseoneuroblastoma usa-se em geral a classificação de Kadish, a qual se baseia na localização anatômica do tumor (Tabela 2).

#### 2.7. Tratamento e prognóstico

A maioria dos pacientes com ENB são tratados com cirurgia associada ou não à radioterapia (RT); no entanto, mais recentemente, têm sido descritos relatos com resultados favoráveis com o uso de quimioterapia sistêmica (QT) [7] e transplante de medula óssea [27].

A escolha da abordagem cirúrgica é orientada pela localização e sítio de origem do tumor primário [25]. Dentre as técnicas rinológicas/craniofaciais utilizadas, a rinitomia lateral parece ser mais adequada para tumores limitados à cavidade nasal, enquanto para le-

**Tabela 2.** Estadiamento do ENB de acordo com a classificação de Kadish [9].

| Estadiamento clínico |  |
|----------------------|--|
| A -                  | Doença confinada à cavidade nasal  |
| B -                  | Doença confinada à cavidade nasal e um ou mais seios paranasais  |
| C -                  | Doença que se estende além da cavidade nasal ou seios paranasais; inclui o envolvimento da órbita, base do crânio ou cavidade craniana, linfonodos cervicais ou metástases à distância |

sões mais extensas a combinação desta modalidade com a neurocirurgia é necessária [6, 8, 25]. A cirurgia deve sempre visar a ressecção mais ampla possível da lesão, para diminuir os riscos de recidiva local [7].

A RT pode ser utilizada como complemento do tratamento cirúrgico caso haja doença residual macro/microscópica ou no tratamento de casos inoperáveis. As doses variam entre 3.000 e 6.000 cGy [6, 8].

A QT tem sido utilizada como modalidade de tratamento para pacientes com ENB inoperável com o objetivo de reduzir o volume tumoral, permitindo a ressecção cirúrgica [8]. Em pacientes com doença metastática disseminada a QT pode ser utilizada com finalidade paliativa ou para aumentar o período de sobrevida [6, 7, 27]. Em virtude das semelhanças entre o ENB e o neuroblastoma, existe uma tendência em se usar para os pacientes com ENB programas de tratamento semelhantes aos utilizados para neuroblastoma.

No presente, as principais drogas citotóxicas com atividade em neuroblastoma incluem vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, etoposide (VP-16) e cisplatina [28]. Quando usadas em combinação, produzem respostas entre 50 e 80% [29].

O tamanho do tumor primário e a presença de invasão intracraniana parecem ser fatores importantes do ponto de vista prognóstico [7, 25]. A sobrevida dos pacientes com ENB está diretamente relacionada ao estágio da doença. Elkon et al. [4] revistaram 13 publicações que incluíam 97 pacientes tratados para ENB e observou que, de 24 pacientes em estágio A, 75% deles estavam vivos após cinco anos; dos 33 pacientes em estágio B, 60% sobreviveram cinco anos, o mesmo acontecendo com 41% de 22 pacientes em estágio C. Olsen et al. [6] revisou 21 pacientes tratados na Mayo Clinic entre 1960 e 1980, com "follow-up" de cinco anos ou mais. Onze pacientes encontravam-se vivos após este período, quatro dos quais não apresentavam recidiva local ou metastática. Em outra série de 31 pacientes tratados no Sloan-Kettering Cancer Center entre 1949 e 1975, O'Connor et al. [8] observaram que a sobrevida de cinco anos foi de 83% para cinco pacientes em estágio A, 33% para seis pacientes em estágio

B e de 45% para 19 pacientes em estágio C. Entretanto, dos 16 pacientes vivos de toda série, apenas dois encontravam-se sem evidência de doença. Shah et al. [10] estudou 31 pacientes com ENB, seis em estágio A, seis em estágio B e 19 em estágio C, e encontrou cinco (83%) em estágio A vivos após cinco anos; dois (33%) dos pacientes em estágio B também estavam vivos após cinco anos e nos pacientes em estágio C, nove (45%) permaneciam vivos cinco anos após o tratamento.

O comprometimento dos linfonodos cervicais também está associado a pior prognóstico [4, 15, 25]. O grau de diferenciação tumoral e subtipos histológicos não parecem ter influência prognóstica no curso do ENB [5, 19, 25].

É interessante observar que o conceito de sobrevida em cinco anos para ENB parece não ser muito adequado; mesmo nos pacientes com remissão completa, nos quais não havia evidência de doença residual após a cirurgia, este tumor costuma recidivar e enviar metástases tardiamente. Deve-se levar em consideração que a possibilidade da presença de doença residual microscópica é grande nos pacientes com ENB, pois nos sítios onde ocorre a ressecção com margens livres amplas é muito difícil [5, 15, 19]. O que foi dito torna mandatório o acompanhamento destes pacientes por toda vida.

### 3. Comentário

Existem relatos prévios de apenas cinco casos de ENB com sítio primário provável em nasofaringe. King [11], em 1959, foi o primeiro a descrever um caso de paciente de 14 anos de idade de sexo não citado, o qual apresentou história de obstrução nasal secundária a uma massa na parede posterior da nasofaringe e adenopatia cervical; a biópsia foi sugestiva de estesioneurocitoma. Infelizmente, o artigo não continha descrição histopatológica ou fotomicrografias. Schwaab e cols. [25] revisaram 40 casos de ENB diagnosticados no Institut Gustave-Roussy entre 1956 e 1987. Em três casos, o sítio primário era descrito como sendo nasofaringe, não havendo, entretanto, documentação adicional sobre os achados radiológicos e histopatologia. Obermann e Rice [15] revisaram sete casos de ENB diagnosticados no Departamento de Patologia da Universidade de Michigan no período entre 1945 e 1975; um paciente do sexo feminino de 72 anos de idade apresentava lesão em nasofaringe; mas os achados radiológicos eram sugestivos de que o tumor primário tivesse origem em seio etmoidal com invasão secundária da nasofaringe.

A nosso ver, o caso descrito no presente relato é o primeiro no qual existe comprovação histológica e evidência radiológica de que o sítio primário foi a nasofaringe, com ausência de comprometimento da cavidade nasal. Embora a presença de anormalidade

radiológica no seio etmoidal tivesse densidade semelhante à do tumor, o mais provável é que a mesma fosse secundária à presença de secreção; não foi possível obter-se comprovação histológica deste achado.

A paciente foi inicialmente tratada em outra instituição para LMA. Os achados da biópsia de linfonodo cervical, entretanto, indicavam tratar-se de tumor não-hematológico, provavelmente de origem neuroectodérmica. A positividade para NSE pela técnica de imunoperoxidase estabeleceu o diagnóstico provável de neuroblastoma, sem evidência de sítio do tumor primário. A investigação subsequente revelou a presença de lesão neoplásica na nasofaringe, linfonodos cervicais, sistema nervoso central (SNC) e medula óssea. Não existe documentação suficiente para se afirmar que a lesão inicial tenha se originado no nasofaringe e com posterior envolvimento de linfonodos, metástases para SNC e medula óssea. Entretanto, a ausência de lesão em outros sítios e a evolução clínica [6, 12, 19] sugerem fortemente que a doença tenha se originado no nasofaringe.

O envolvimento de medula óssea no ENB não é comum; no presente caso, houve presença de tal envolvimento de forma disseminada, fato já descrito anteriormente na literatura [15].

Embora o achado de VMA urinário não seja comum em ENB localizado, os níveis encontrados no presente caso podem ser relacionados ao fato de que, no momento do diagnóstico, já havia presença de doença disseminada.

Existe semelhança estrutural, bioquímica e histoquímica entre ENB e o neuroblastoma com origem nas supra-renais e cadeia simpática. Parece lógico, portanto, se concluir que o ENB tenha origem na crista neural [5]. Por esta razão, existe sugestão de que estes tumores tenham uma sensibilidade semelhante à quimioterapia [7]. Embora a paciente tenha sido submetida a protocolo para neuroblastoma (ABC) [3] com boa resposta inicial, ocorreu rápida progressão da doença. Tal fato, somado a observações da literatura de que o ENB em pacientes jovens tem comportamento mais agressivo [19], pode ser um indicativo de que existem subgrupos de pacientes que necessitam de tratamento quimioterápico mais agressivo. Infelizmente esta resposta só pode ser obtida através de estudo randomizado prospectivo, o que se torna impraticável em relação ao ENB devido à sua raridade.

## Summary

*The esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) is a rare tumor of olfactory epithelium. The clinical behaviour is marked by a slow growth and the tendency to recur locally. In this paper we present a case report of a 13-year-old girl with esthesioneuroblastoma, in which the main aspects are*

*the unusual site of primary tumor (nasopharynx), an aggressive clinical behaviour, and the diagnostic challenge imposed by tumor histology. Our objective is take a look at this uncommon malignant neoplasm and discuss the most important clinical, pathologic, and radiologic aspects based in current literature review.*

**Key words:** *esthesioneuroblastoma; childhood cancers; neuroectodermal tumors*

## Referências bibliográficas

1. HENZE G, LANGERMANN HJ, FENGLER R et al. Acute myeloblastic leukemia therapy study BFM-70/81 in children and adolescents: Intensified reinduction therapy for patients with different risk for relapse. *Klin Padiatr* 1982; 195: 195-203.
2. PISANO J, RICHARD C, ABRAHAM D. Determination of 13-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. *Clin Chim Acta* 1962; 285-291.
3. PEARSON ADJ, CRAFT AW. Ultra-high dose induction regimen for disseminated neuroblastoma. *Proc Int Soc Paed Oncol* 1988; 112.
4. ELKONDE, HIGHTOWER SI, LIM ML et al. Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 1979; 44: 1087-1094.
5. CHAUDHRY AP, HAAR JG, KOULA, NICKERSON PA. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma): A light and ultrastructural one of two cases. *Cancer* 1979; 44: 564-579.
6. OLSEN KD, DESANTO LW. Olfactory neuroblastoma. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 797-802.
7. GOLDSWEIG HG, SUNDARESAN N. Chemotherapy of recurrent esthesioneuroblastoma. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 139-143.
8. O'CONNOR TA, MCLEAN P, JUILLARD GJF et al. Olfactory neuroblastoma. *Cancer* 1989; 63: 2426-2428.
9. KADISH S, GOODMAN M, WANG CC. Olfactory neuroblastoma: A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37: 1571-1576.
10. SHAH JP, FEGHALI JF. Esthesioneuroblastoma. *Am J Surg* 1981; 142: 456-458.
11. KING JT. Olfactory neurocytoma ("esthesioneuroépithéliome olfactif"): A case arising in the nasopharynx. *Arch Otolaryngol* 1959; 69: 729.
12. SCHOCHET SS, PETERS B, O'NEAL J et al. Intracranial esthesioneuroblastoma. A light and electron microscopic study. *Acta Neuropath (Berl.)* 1975; 31: 181.
13. HAMILTON AN, RUBINSTEIN LJ, POOLE GJ. Primary intracranial esthesioneuroblastoma. *J Neurosurg* 1973; 38: 548.
14. CASTRO L, DE LA PAVA S, WEBSTER JH. Esthesioneuroblastoma: A report of 7 cases. *Am J Roentgenol* 1969; 105: 7.
15. Oberman HA, Rice DH. Olfactory neuroblastoma: A clinicopathologic study. *Cancer* 1976; 2494.
16. BERGER L, LUCG, RICHARD D. L'esthésioneuroépithéliome olfactif. *Bull Assoc Franc Etude Cancer* 1924; 13: 410-421.
17. OGURA JH, SCHENCK NL. Unusual nasal tumors: Problems in diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 1973; 6: 813-837.
18. FRANKLIN D, MILLER RH, KIM BLOOM MG et al. Esthesioneuroblastoma metastatic to the trachea. *Head Neck Surg* 1987; 10: 102-106.
19. LOCHRIN C. Esthesioneuroblastoma. *Med Ped Oncol* 1989; 17: 433-438.
20. MENDELOFF J. The olfactory neuroepithelial tumors: A review of the literature and report of six additional cases. *Cancer* 1957; 10: 944-956.
21. MICHEAU C. A new histochemical and biochemical approach to olfactory esthesioneuroblastoma: A nasal tumor of neural crest origin. *Cancer* 1977; 40: 314-318.
22. AXE S, KUHAJDA FP. Esthesioneuroblastoma: Intermediate

- filaments, neuroendocrine, and tissue-specific antigens. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 139-145.
23. HURSTRW, ERICKSONS, CAIL WS et al. Computed tomographic features of esthesioneuroblastoma. *Neuroradiology* 1989; 31: 253.
24. WOODHEAD P, LLOYD GA. Olfactory neuroblastoma: Imaging by magnetic resonance, CT and conventional techniques. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 387.
25. SCHWAAB G, MICHEAU C, PACHECO L et al. Olfactory esthesioneuroblastoma: A report of 40 cases. *Laryngoscope* 1988; 98: 872-876.
26. FAHLBUSH R, NEUBAUER U, WIGAND M et al. Neuro-rhinological treatment of esthesioneuroblastoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 100: 93-100.
27. STEWART FM, LAZARUS HM, LEVINE PA et al. High-dose chemotherapy and autologous marrow transplantation for esthesioneuroblastoma and sinonasal indifferiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 217-221.
28. HAYES FA, SMITH EI. Neuroblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG (eds.): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 1st Edition, Philadelphia, JB Lippincott 1989: 607-622.
29. EVANS AE (ed.). *Advances in Neuroblastoma Research*, Alan R. Liss, New York, 1984.

# INCa Registro

Instituto Nacional de Câncer

## REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER - RHC DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER LARINGE

Dos pacientes com diagnóstico de tumor primário de laringe (CID-O 161) 71,8% tiveram como primeiro tratamento no INCa uma única modalidade terapêutica, sendo que 51,6% tratados com radioterapia, 20,0% com cirurgia e 0,2% apenas com quimioterapia.

Os tratamentos combinados mais freqüentes foram cirurgia+radioterapia em 23,5% dos pacientes, radioterapia+cirurgia em 4,1% e radioterapia+quimioterapia em 0,4% dos pacientes.

No primeiro ano de acompanhamento, 46,6% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento. Tiveram progressão da doença 12,4% dos pacientes tratados e em 31,6% 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 laringe que chegaram ao INCa sem tratamento, 22 (4,3%) não realizaram qualquer tratamento no primeiro ano de tratamento.

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

| ESTADO DA DOENÇA    | ESTADO DA DOENÇA        |                  |                |                      |       |       |                | T O T A L | %       |
|---------------------|-------------------------|------------------|----------------|----------------------|-------|-------|----------------|-----------|---------|
|                     | Sem evidência da doença | Remissão parcial | Doença estável | Doença em progressão | F P T | Óbito | Sem informação |           |         |
| <b>TRATAMENTO</b>   |                         |                  |                |                      |       |       |                |           |         |
| Cirurgia (CIR.)     | 52                      | 0                | 0              | 3                    | 0     | 5     | 42             | 102       | (20,0)  |
| Radioterapia (RXT)  | 88                      | 21               | 14             | 32                   | 3     | 13    | 92             | 263       | (51,6)  |
| Quimioterapia (QT)  | 0                       | 0                | 0              | 0                    | 0     | 0     | 1              | 1         | (0,2)   |
| Cirurgia + RXT      | 66                      | 0                | 1              | 16                   | 0     | 13    | 24             | 120       | (23,5)  |
| Radioterapia + CIR. | 11                      | 0                | 0              | 7                    | 0     | 1     | 2              | 21        | (4,1)   |
| Radioterapia + QT   | 0                       | 0                | 0              | 1                    | 0     | 1     | 0              | 2         | (0,4)   |
| Quimioterapia + RXT | 0                       | 0                | 0              | 1                    | 0     | 0     | 0              | 1         | (0,2)   |
| <b>TOTAL</b>        | 217                     | 21               | 15             | 60                   | 3     | 33    | 161            | 510       | (100,0) |
|                     | (42,5)                  | (4,1)            | (2,9)          | (11,8)               | (0,6) | (6,5) | (31,6)         | (100,0)   |         |

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

# 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/mm<sup>3</sup>; 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, traumatismo, queimaduras) e dor aguda em condições diagnósticas e terapêuticas. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, analgésicos e psicofármacos. Doentes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO). **PRECAUÇÕES:** 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 disso, 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 afastar 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. **Condução na superdosagem:** Tramal é um agonista dos opiáceos. Por conseguinte, os efeitos similares aos 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 D. CAXIAS RIO DE JANEIRO - CEP 23065.**

Fabricado e comercializado sob a licença de



Grünenthal GmbH  
Stolberg, Alemanha



FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT



(021) 771-0957  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO  
AO CLIENTE



## Dermoshield. Maior proteção para suas mãos.

### GARANTIA DE UMA PROTEÇÃO CONSTANTE E EFICAZ.

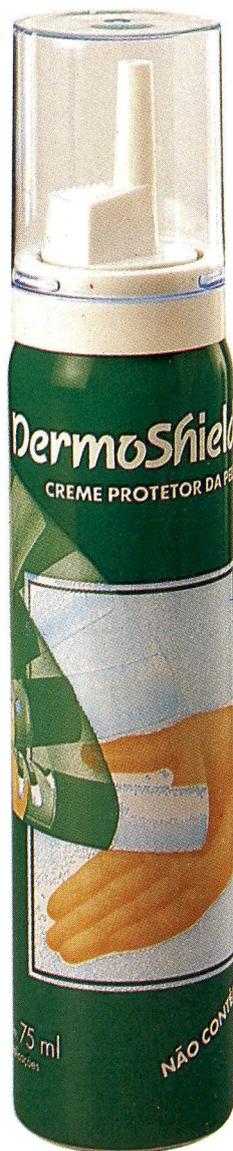
DERMOSHIELD é uma espuma dermoprotetora que penetra no estrato córneo em poucos minutos, formando uma barreira impermeável e resistente.

- 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<sup>®</sup> 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, polissorbato 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

# Tumores ginecológicos na infância

ELAINE ALVES<sup>1</sup>, PAULO TUBINO<sup>2</sup>

Trabalho realizado na Clínica de Pediatria Cirúrgica, Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília.

## Resumo

*Com base na experiência pessoal dos autores, são discutidos os aspectos peculiares dos diferentes tumores ginecológicos na criança. São abordados aspectos referentes à epidemiologia, diagnóstico, conduta terapêutica e prognóstico. É mostrada a relativa raridade do câncer ginecológico na faixa etária de zero a 14 anos, assim como a tendência atual de um tratamento cirúrgico mais conservador, com preservação das funções endócrina e reprodutora.*

**Unitermos:** câncer em crianças; ginecologia pediátrica

## Introdução

O câncer ginecológico é pouco freqüente na criança e, por isso, os progressos no tratamento têm sido relativamente lentos. Entretanto, nos últimos 20 anos, um melhor conhecimento do comportamento desses tumores e os progressos terapêuticos atuais têm proporcionado a possibilidade de um tratamento mais agressivo e, paradoxalmente, mais conservador com preservação da função endócrina e da futura capacidade reprodutora em um número significativo de casos.

A castração desnecessária de uma criança ou adolescente deve ser evitada e, para tal, são fundamentais uma classificação acurada do tumor e o perfeito entendimento de sua história natural.

Em algumas estatísticas, o câncer ginecológico na faixa etária de zero a 14 anos corresponde a cerca de 5% do total de neoplasias malignas no sexo feminino [1].

### 1. Tumores do ovário

Uma revisão de 1.309 tumores de ovário em crianças evidenciou que 35% eram malignos [2]. Ao contrário do que acontece na idade adulta, as neoplasias malignas do ovário são responsáveis pela maior parte (60-70%) dos tumores ginecológicos pediátricos.

Os tumores ovarianos malignos correspondem a cerca de 1% de todos os tipos de câncer em crianças com menos de 15 anos de idade [3]. Embora possam ocorrer em qualquer faixa etária, apresentam-se mais freqüentemente entre 10 e 14 anos de idade. O câncer ovariano na criança difere, de várias maneiras, do que é encontrado na mulher adulta, onde predominam tumores epiteliais (85% dos casos) e apenas 6% são tumores de células germinativas [4]. Na criança predominam os tumores germinativos: disgerminoma, carcinoma embrionário, teratoma maligno, tumor do seio endodérmico e coriocarcinoma.

Burns e colaboradores [4] relataram que em 915 pacientes de todas as idades, 69% apresentavam extensão do tumor além da pélvis quando do diagnóstico. Na maioria dos casos, os tumores ovarianos de células germinativas já são bastante volumosos quando descobertos, embora a sintomatologia possa estar presente somente há pouco tempo.

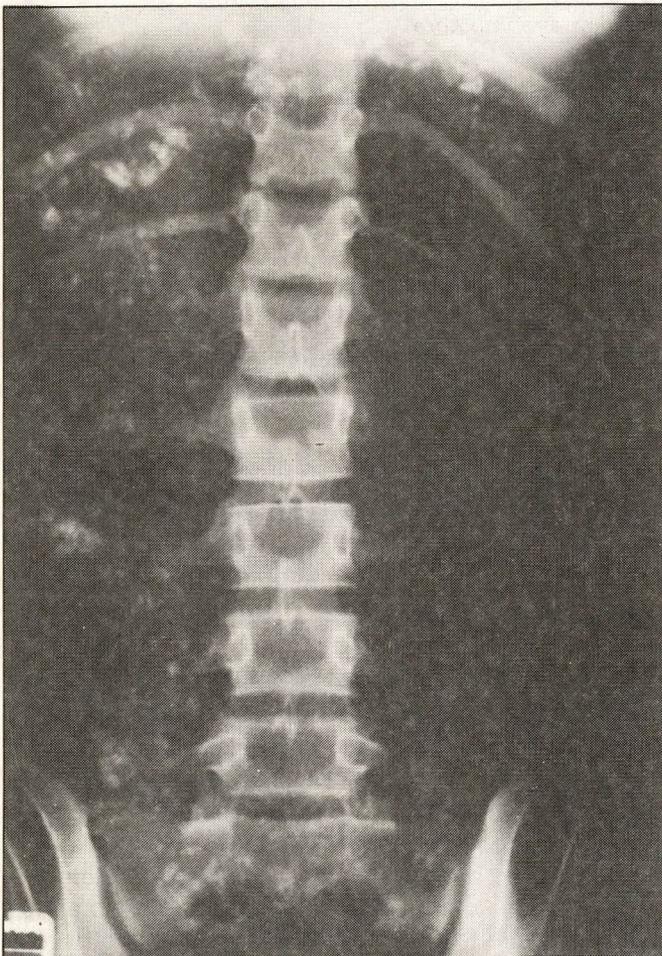
Os tumores do ovário manifestam-se, geralmente, pela presença de massa abdominal e/ou dor no abdome. A dor pode ter aparecimento agudo, mimetizando apendicite. A sintomatologia costuma estar relacionada com o aumento tumoral e suas complicações: torção do ovário aumentado, hemorragia intratumoral, ruptura de um cisto, pressão nas estruturas circunjacentes, dor e desconforto causados por aderências.

<sup>1</sup>Professora Assistente de Cirurgia Pediátrica da Universidade de Brasília. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica da Clínica de Pediatria Cirúrgica da HUB - UnB; <sup>2</sup>Professor Titular de Cirurgia Pediátrica da UnB. Chefe da Clínica de Pediatria Cirúrgica do HUB - UnB. Endereço do autor para correspondência: Faculdade de Ciências da Saúde - UnB - Departamento de Pediatria - Campus Universitário - Asa Norte - 70910 - Brasília - DF

A ascite, comum em pacientes adultas, é pouco encontrada na criança.

Tumores hormonalmente ativos, menos freqüentes, podem ser suspeitados por produzirem puberdade precoce, sangramento vaginal ou virilização.

A avaliação de uma menina com suspeita de tumor ovariano deve incluir um exame físico cuidadoso e um estudo radiológico que pesquise a presença de calcificações ou mesmo dentes dentro da massa tumoral (teratomas), incluindo ecografia e tomografia computadorizada (Figuras 1, 2 e 3).



**Figura 1.** Teratoma de ovário. Radiografia simples de abdome. Observe-se o tamanho do tumor e as calcificações em todo o seu contorno.

A determinação de marcadores biológicos nos tumores de células germinativas é útil para o diagnóstico da doença oculta, seja residual, recidivada ou metastática. Níveis elevados de alfa-fetoproteína e de gonadotrofina coriônica beta-humana são encontrados no carcinoma embrionário; há um aumento de alfa-fetoproteína nos tumores do seio endodérmico e de gonadotrofina coriônica nos coriocarcinomas. O trata-

mento, quando bem sucedido, acompanha-se da queda dos níveis destas substâncias. A pesquisa deve ser feita após o prazo necessário para o desaparecimento das mesmas da circulação sangüínea. A monitorização deve ser iniciada antes da cirurgia ou tão logo que possível após a ressecção cirúrgica; deve ser repetida no 5º dia pós-operatório (ou após a quimioterapia, se o tumor for inoperável) e, a partir daí, semanalmente até que os valores normais sejam alcançados. Subseqüentemente, determinações mensais por dois anos e trimestrais até o terceiro ano de acompanhamento [5].

Como a alfa-fetoproteína tem uma meia-vida de cinco dias, costuma levar cerca de 25 dias para que haja um declínio em seus níveis. A gonadotrofina coriônica, com uma meia-vida de 24 horas, apenas cinco dias.

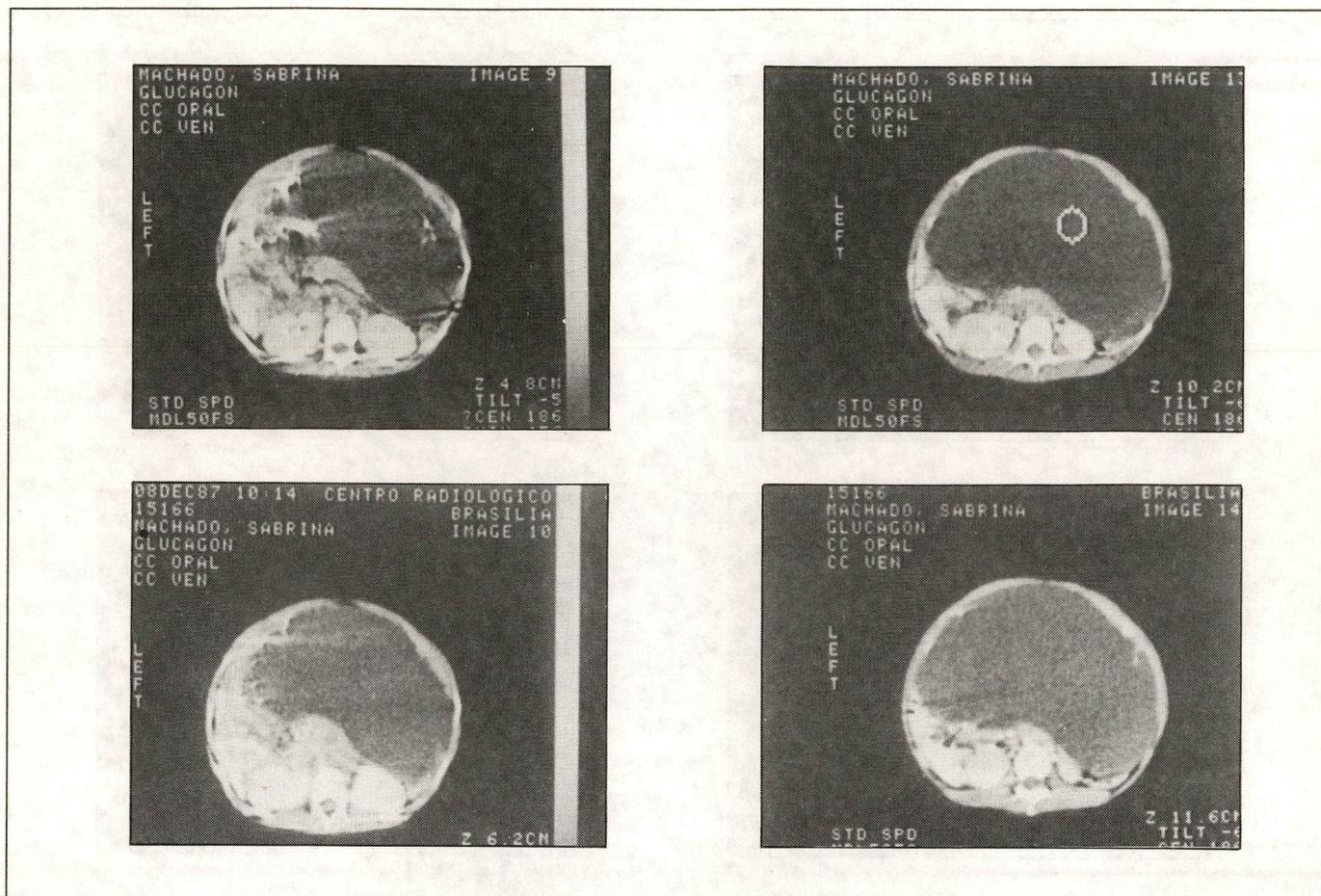
Quando a alfa-fetoproteína diminui muito lentamente, não atingindo os níveis normais, deve-se procurar doença oculta não diagnosticada pelos métodos usuais. Por outro lado, em uma criança em tratamento, a elevação desses valores pode preceder em vários meses qualquer evidência clínica ou radiológica de recidiva ou metástase. Há casos em que esse período chegou a até 12 meses [6].

No passado, os tumores malignos de células germinativas evoluíam rapidamente para o êxito letal, mesmo quando eram aparentemente localizados. Na época, o estadiamento parecia ter pouco valor. Atualmente, parece não haver dúvidas de que, independentemente de outras variáveis, o fator prognóstico mais importante é a extensão da doença na ocasião do diagnóstico (Quadro 1) [2, 3, 5, 7].

**Quadro 1.** Estadiamento dos tumores ovarianos proposto pelo "Children's Cancer Study Group", baseado na evolução clínica de crianças com esses tumores.

| Estágio   | Extensão da doença  |
|-----------|---|
| I .....   | Doença limitada a um ou ambos os ovários. Cápsula intacta. Líquido peritoneal negativo para células malignas  |
| II .....  | Doença incluindo ou ultrapassando a cápsula ovariana com extensão pélvica local. Linfonodos retroperitoneais e líquido peritoneal negativos para células malignas |
| III ..... | Linfonodos retroperitoneais positivos e/ou células malignas no líquido peritoneal e/ou extensão abdominal*  |
| IV .....  | Disseminação extra-abdominal  |

\*A inclusão de líquido ascítico positivo no estágio III se justifica porque na criança há o risco de disseminação tanto no abdome quanto na pélvis, já que em meninas mais jovens os ovários estão situados mais altos no abdome, e não na pélvis.



**Figura 2.** Teratoma de ovário. Tomografia computadorizada (mesmo caso da Figura 1), demonstrando o enorme tamanho do tumor comprimindo as outras estruturas abdominais.

### 1.1. Tumores benignos

Os tumores benignos mais freqüentes são os cistos ovarianos, que dividem-se em cistos simples, cistadenomas serosos e cistadenomas mucinosos ou pseudomucinosos.

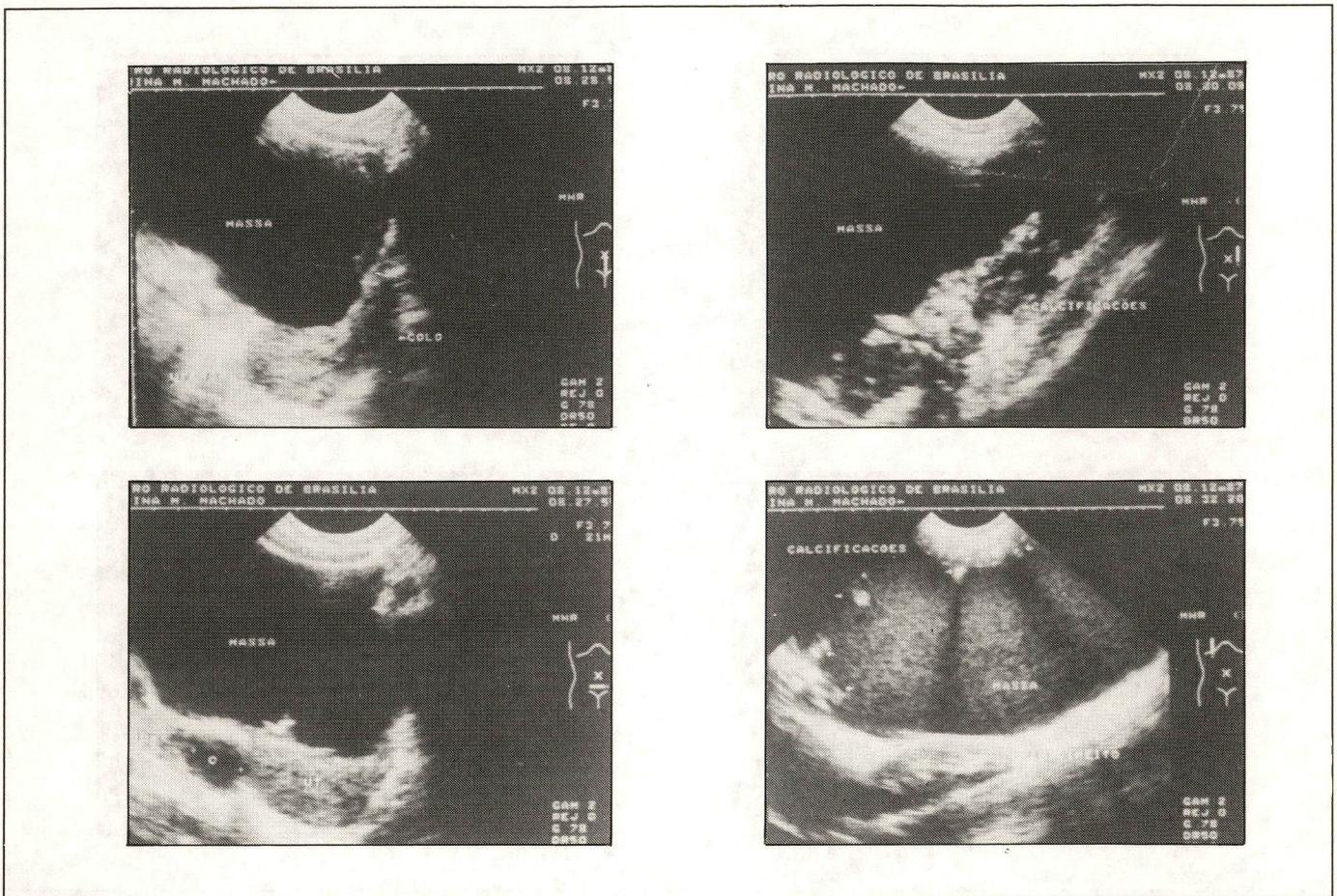
O tratamento é exclusivamente cirúrgico; a excisão do cisto sempre que possível ou, no máximo, a ooforectomia, caso as dimensões do cisto sejam muito grandes (Figura 4). Cistos pequenos costumam involuir espontaneamente. Devem ser citados ainda os teratomas benignos ou maduros. Dentre esses, o cisto dermóide é o mais comum e corresponde a um quinto dos tumores benignos do ovário. É bilateral em cerca de 20% dos casos e apresenta uma estrutura cística, com paredes de origem dérmica (podendo dar origem a dentes, pêlos e outros apêndices dérmicos) e preenchida por líquido ou material sebáceo.

Sobretudo nos casos bilaterais, a conduta ideal é a excisão dos cistos, que deve ser completa e sem ruptura, preservando o tecido ovariano na região do hilo,

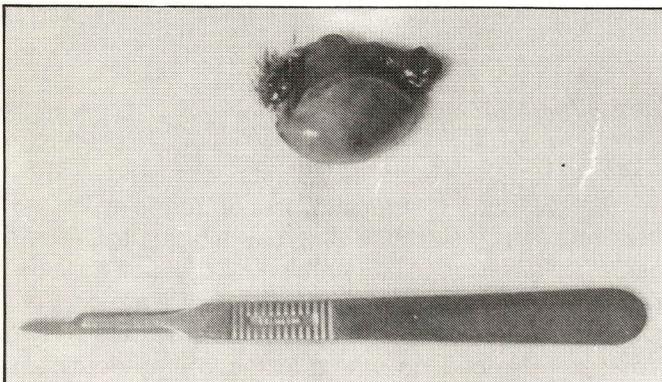
o que permite a manutenção das funções hormonais.

### 1.2 Tumores malignos

A histologia dos tumores malignos do ovário é extremamente variada e sua classificação tem sido objeto de controvérsia, sofrendo diversas alterações. Atualmente, a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde é a mais aceita, eventualmente com algumas modificações, pela maioria dos autores (Quadro 2) [27]. Na criança e na adolescente predominam os tumores de células germinativas (60% a 70% dos casos) e destes, somente 20% são benignos. Os tumores epiteliais são pouco freqüentes e variam, dependendo das diversas estatísticas, entre 0,5% e 15% do total de tumores ovarianos pediátricos [2]. Geralmente são benignos e costumam ocorrer no final da adolescência. Os tumores do estroma gonadal correspondem a cerca de 20% dos tumores de ovário em pacientes com menos de 20 anos de idade.



**Figura 3.** Teratoma de ovário. Mesmo caso das Figuras 1 e 2. Ecografia mostrando tumor cístico com calcificações. Tratava-se de um teratoma benigno. Para sua ressecção, o líquido (cerca de 20 litros) teve que ser retirado para melhor visualização cirúrgica.



**Figura 4.** Cisto de ovário com dimensões que indicavam a ooforectomia.

O conhecimento da embriogênese do ovário esclarece os estágios do desenvolvimento da gônada e a ocasião em que os diferentes tecidos se diferenciam (Figuras 5, 6, 7 e 8). Inicialmente as gônadas correspondem a um par de cristas longitudinais localizadas de

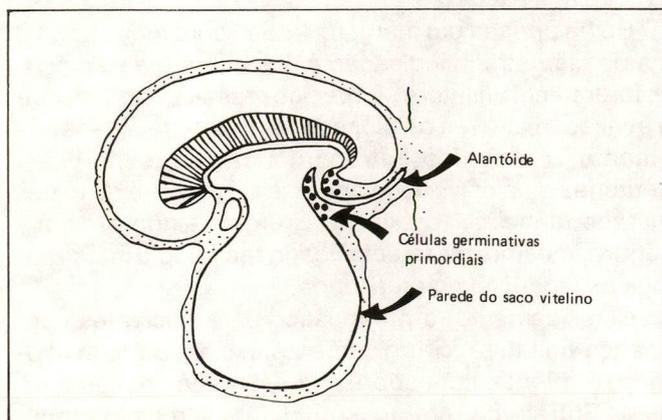
cada lado da linha média, na parede posterior do embrião, entre o mesonefro e o mesentério dorsal. São formadas pela proliferação do epitélio celômico e pela condensação do mesênquima circunjacente. Até a 6ª semana de vida intra-uterina não há células germinativas nas cristas gonadais.

As células germinativas primordiais são encontradas a partir da 4ª semana embrionária, na parede do saco vitelino, próximo ao alantóide. Posteriormente migram, por meio de movimentos amebóides, através do mesentério dorsal do intestino posterior, para as gônadas em desenvolvimento. Na gônada ainda indiferenciada, durante a chegada das células germinativas, o epitélio celômico prolifera intensamente e penetra no estroma circunjacente, formando uma série de cordões irregulares: os cordões sexuais primitivos. A conexão entre os cordões sexuais e o epitélio celômico produz uma gônada que ainda não pode ser identificada como feminina ou masculina. Acredita-se que os disgerminomas, assim como os seminomas, tenham origem nessa fase do desenvolvimento.

**Quadro 2.** Classificação dos tumores ovarianos segundo a Organização Mundial de Saúde (mod.).

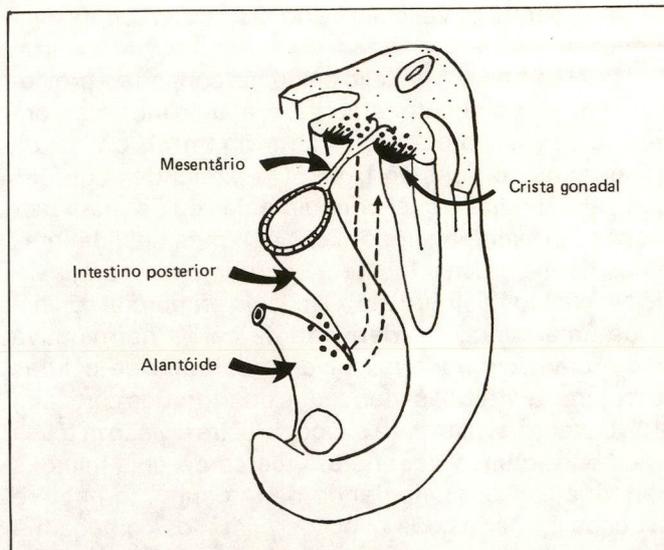
1. TUMORES EPITELIAIS
  - 1.1 - Seroso
  - 1.2 - Mucinoso
  - 1.3 - Endometrióide
  - 1.4 - Células claras
  - 1.5 - Brenner
  - 1.6 - Misto
  - 1.7 - Indiferenciado
  - 1.8 - Não classificado
2. TUMORES DO ESTROMA GONADAL
  - 2.1 - Tumores de células de estroma-granulosa
    - 2.1.1 - Tumor de células da granulosa
    - 2.1.2 - Tumor tecoma-fibroma
  - 2.2 - Androblastoma
3. TUMORES DE CÉLULAS LIPÍDICAS
4. GONADOBLASTOMAS
5. TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS
  - 5.1 - Disgerminoma (germinoma)
  - 5.2 - Tumor do seio endodérmico
  - 5.3 - Carcinoma embrionário
  - 5.4 - Poliembrioma\*
  - 5.5 - Coriocarcinoma
  - 5.6 - Teratomas
    - 5.6.1 - Imaturo
    - 5.6.2 - Maduro (cisto dermóide)
    - 5.6.3 - Monodérmico (*struma ovarii*, carcinóide)
  - 5.7 - Formas mistas

\*Tumor composto por corpos embrionários, semelhantes a embriões pré-somáticos, com cavidade amniótica, saco vitelino e disco embrionário.

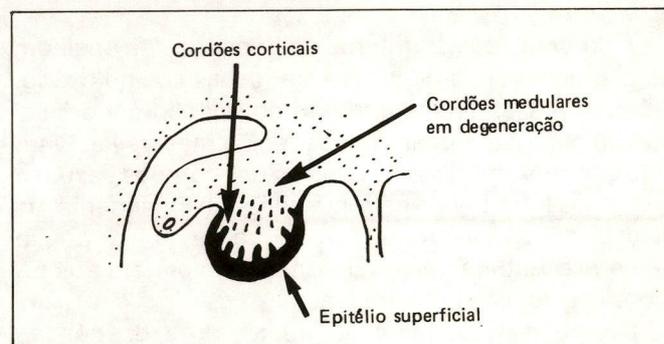


**Figura 5.** Localização das células germinativas primordiais na parede do saco vitelino do embrião, por volta do 21º dia de vida intra-uterina.

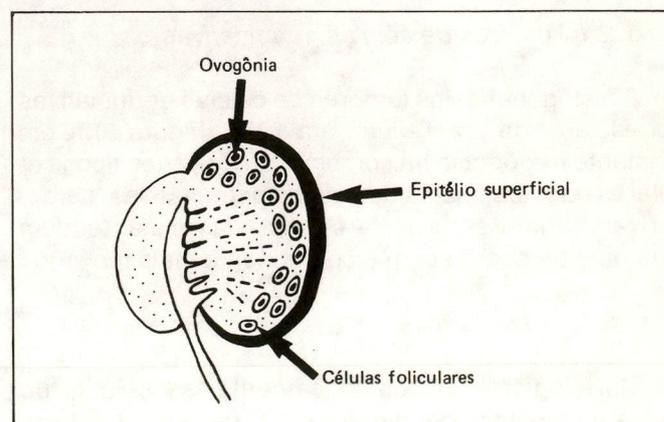
Em embriões com uma configuração cromossômica XX, os cordões sexuais se fragmentam em grupos de células que se localizam principalmente na me-



**Figura 6.** Migração das células germinativas primordiais para a crista gonadal.



**Figura 7.** Ovário durante a 7ª semana de vida embrionária. Os cordões medulares degeneram e a proliferação do epitélio celômico dá origem aos cordões corticais.



**Figura 8.** Ovário durante o 4º mês de vida fetal. Os cordões corticais se fragmentam e formam os folículos primordiais.

dula da gônada e que contêm aglomerados de células germinativas primordiais. Os cordões medulares fragmentados desaparecem, permanecendo um

estroma bastante vascularizado. Essa é a medula ovariana.

Na 7ª semana, o epitélio celômico continua a proliferar (o que não acontece no sexo masculino) e dá origem a novos cordões que se formam no córtex da gônada: os cordões corticais. O epitélio dos cordões corticais penetra no mesênquima da região, mas permanece próximo à superfície. No 4º mês de vida fetal, os cordões corticais também se fragmentam originando os folículos primordiais. O folículo primordial consiste de uma ovogônia (derivada da célula germinativa primordial), circundada por uma camada de células foliculares achatadas (derivadas dos cordões corticais) [10]. Durante a vida fetal a ovogônia sofre divisão mitótica e, embora muitas degeneram, cerca de dois milhões permanecem e, aumentando de tamanho, tornam-se ovócitos primários. Os ovócitos primários começam a primeira divisão meiótica antes do nascimento, porém a prófase só será completada após a puberdade. Ao nascimento há em torno de 300.000 ovócitos primários, dos quais a maioria sofrerá um processo de degeneração.

A partir dessas estruturas embrionárias se originam os diferentes tipos de tumores encontrados no ovário. Os tumores epiteliais derivam do epitélio superficial (celômico), que é chamado de tecido mesotelial. O tecido gonadal embrionário (epitélio dos cordões sexuais) origina os tumores do estroma gonadal. Finalmente, as células germinativas primitivas, que na mulher adulta são representadas pelos ovócitos, dão origem aos tumores de células germinativas.

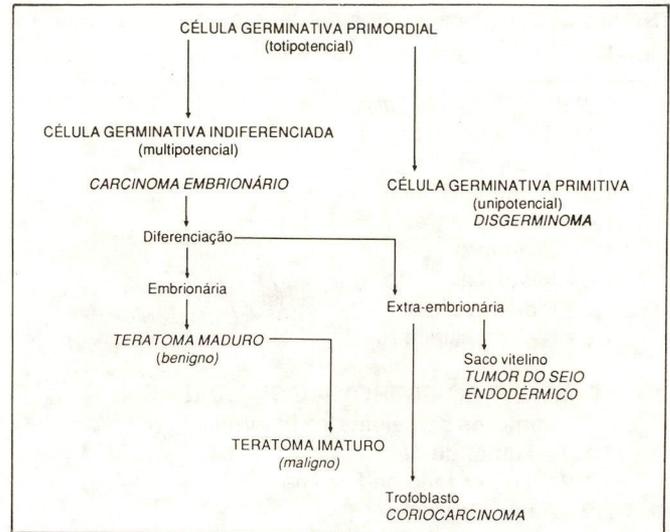
Dentro da classificação de tumores de células germinativas estão incluídos os tecidos extra-embrionários: o saco vitelino, que origina o tumor do seio endodérmico, e o trofoblasto, que dá origem ao coriocarcinoma.

### 1.2.1 Tumores de células germinativas

A histogênese dos tumores de células germinativas foi esclarecida por Teilum, em 1965 (Figura 9). Com bastante freqüência há combinação de vários tipos celulares nas neoplasias de células germinativas, caracterizando tumores mistos. As neoplasias mistas tendem a evoluir de acordo com o componente mais maligno.

#### 1.2.1.1 - Disgerminoma

Morfológica e histoquimicamente, as células do disgerminoma (ou germinoma) são idênticas às células germinativas primordiais. O disgerminoma é idêntico histologicamente ao seminoma testicular, ao qual se equivale embriogeneticamente. Entretanto, ao contrário do seminoma, que praticamente só ocorre em meninos pré-puberis, o disgerminoma pode se desenvolver em qualquer época antes da puberdade.



**Figura 9.** Representação esquemática da maturação das células germinativas e tumores correspondentes (baseada em Teilum, G. Classification of endodermal sinus tumor and so called embryonal carcinoma of the ovary. Acta Path Microbiol Scand 1965; 64: 407).

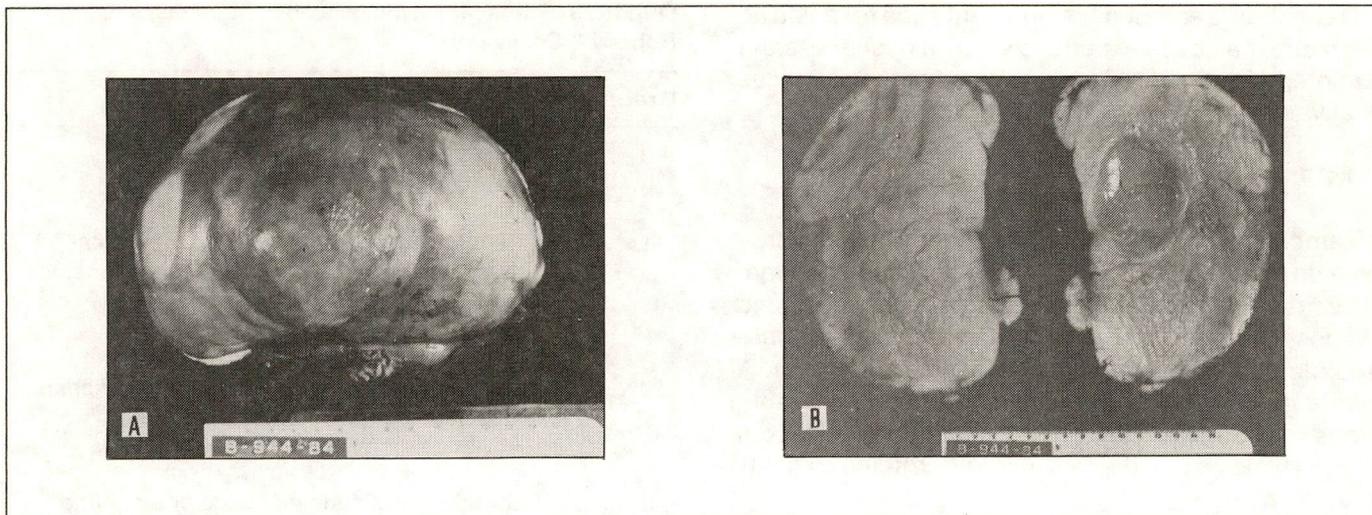
É um tumor com tendência a dar metástases para linfonodos e que tem a característica de ser bastante radiosensível. Embora o comprometimento bilateral não seja usual na maioria dos tumores germinativos, nos disgerminomas há uma incidência de 10% de bilateralidade. Assim, é mandatória a avaliação do ovário contralateral por meio de uma biópsia ampla, sobretudo se há doença metastática.

Há três fatores que favorecem o prognóstico: 1 - que o tumor seja um disgerminoma; 2 - estadiamento IA; 3 - que a cápsula tenha permanecido intacta, sem ruptura.

Se há apenas um tumor unilateral com menos de 10 cm de diâmetro, a indicação é unicamente a salpingo-ooforectomia unilateral. É preciso ressaltar, porém, que a avaliação através de biópsias de locais de alto-risco - omento, linfonodos retroperitoneais e superfícies peritoneais na pélvis e no abdome superior - é de extrema importância. A avaliação cirúrgica ainda é a mais segura, mesmo com a sofisticada tecnologia imagiológica disponível na atualidade.

Classicamente, o prognóstico para pacientes com doença unilateral cirurgicamente excisada é considerado excelente, com sobrevida estimada em cerca de 80%. Entretanto, em nossa opinião, a quimioterapia adjuvante deve ser considerada também nesses casos, uma vez que nem sempre o estadiamento é realizado adequadamente ou se tem certeza absoluta de que se trata de um disgerminoma puro (Figuras 10A e 10B).

A presença de metástases nodais ou regionais, assim como de tumor residual, requer radioterapia e/ou quimioterapia. Na criança, a preferência deve ser pela



**Figura 10 A.** Disgerminoma de ovário. **B** - Peça cirúrgica aberta. É fundamental que na ressecção cirúrgica a cápsula do tumor seja mantida intacta, apesar do tamanho do tumor.

quimioterapia. A radioterapia, para ser efetiva deve compreender todo o abdome. As conseqüências dessa conduta podem incluir a impossibilidade de se administrar a dose ideal de quimioterapia, a esterilização do outro ovário e, a longo prazo, os efeitos carcinogênicos da irradiação em um organismo em crescimento e desenvolvimento.

Os esquemas quimioterápicos são variáveis. Desde o final dos anos 70 que usávamos, acompanhando a experiência internacional, a combinação de vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida (VAC). A partir de 1989, passamos a utilizar o esquema que associa bleomicina, etoposida e cisplatina (BEP), sendo que a bleomicina é administrada uma única vez em cada curso com o objetivo de minimizar sua toxicidade.

#### 1.2.1.2 - Carcinoma embrionário

O carcinoma embrionário foi considerado uma entidade definida a partir de 1976, quando foi diferenciado do tumor do seio endodérmico [11]. É um tumor primitivo, composto de células germinativas indiferenciadas multipotenciais e que se assemelha ao carcinoma embrionário do testículo adulto. Essas células parecem ser capazes tanto de diferenciação embrionária somática quanto extra-embriônica. Dispersas entre as células primitivas que formam o tumor, há células gigantes de sincitiotrofoblasto isoladas (produtoras de gonadotrofina coriônica) e células mononucleadas embrionárias (produtoras de alfa-fetoproteína).

A idade média de aparecimento do tumor é de aproximadamente 14 anos. De um modo geral, os tumores ovarianos na criança incidem mais freqüentemente no fim da primeira década e na segunda década de vida [3,

5, 12]. Em cerca de dois terços dos casos de carcinoma embrionário, há sintomatologia relacionada com produção hormonal ectópica: puberdade precoce, sangramento vaginal irregular, hirsutismo moderado, amenorréia ou mesmo um teste de gravidez falso-positivo. Esta última situação, embora rara, deve ser considerada pelo médico que esteja suspeitando de uma gravidez em adolescente.

Até há duas décadas atrás a sobrevida estimada para as pacientes no estadiamento I era de 50%. A introdução de regimes quimioterápicos eficazes no carcinoma embrionário e no tumor do seio endodérmico mudou o prognóstico desses tumores. Em algumas séries, dependendo do estadiamento, a sobrevida varia de 80% até 100% dos casos [3, 5, 12] (Figura 11).



**Figura 11.** Carcinoma embrionário. Ressecção cirúrgica do tumor ovariano em menina de 13 anos.

O carcinoma embrionário apresenta boa resposta ao BEP o que, na nossa experiência, torna desnecessária a radioterapia, que deve ser reservada para finalidades paliativas.

#### 1.2.1.3 - Tumor do seio endodérmico

Também chamado de tumor do saco vitelino, carcinoma do saco vitelino, mesonefroma e mesoblastoma. Sua estrutura se assemelha à do saco vitelino e, como já vimos, deve ser diferenciado do carcinoma embrionário, do qual provavelmente se origina (Figura 9). A maioria dos tumores do seio endodérmico apresenta corpos de Schiller-Duval e células epiteliais com glóbulos hialinos que contém alfa-fetoproteína e alfa-1-antitripsina.

São tumores que podem ocorrer tanto nas gônadas quanto em localizações extragonadais. Na literatura de uma década atrás dizia-se que os localizados no ovário tinham mau prognóstico pela rápida invasão das estruturas pélvicas e pela capacidade de metástases precoces. Na época, pela falta de um tratamento quimioterápico adequado, as recidivas pélvicas eram comuns, mesmo quando todo o tumor macroscópico havia sido aparentemente retirado.

Atualmente, são observadas percentagens cada vez maiores de crianças que sobrevivem a longo prazo, livres da doença. Um estudo de 89 casos pediátricos de tumor do seio endodérmico e carcinoma embrionário [12] mostrou que a cada cinco anos tem havido uma melhora marcante no prognóstico; de uma sobrevivência inferior a 30% no período de 1970 a 1974 à sobrevivência de 85% entre 1980 e 1985. Este melhor prognóstico independe da localização do tumor ou do fato de ser um tumor puro ou misto, associado a elementos teratomatosos. Finalmente, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao prognóstico entre tumor do seio endodérmico e carcinoma embrionário. Em outra série, compreendendo 126 crianças [5], em 68 pacientes com tumor do seio endodérmico a sobrevivência foi de 99%.

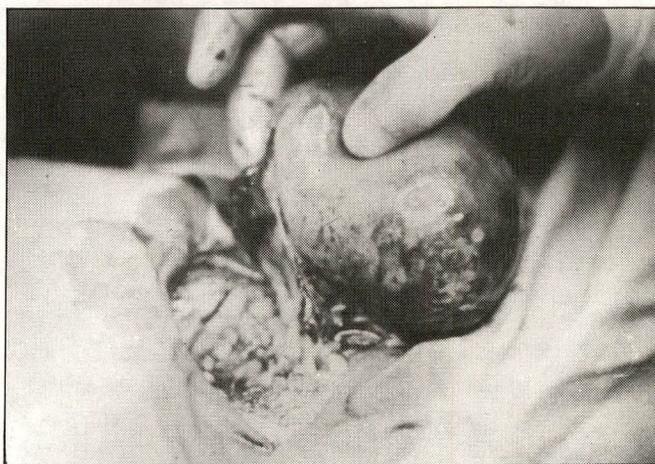
#### 1.2.1.4 - Teratoma maligno

O teratoma maligno geralmente é sólido e formado tanto por tecidos completamente diferenciados (como no teratoma benigno), quanto por tecidos embrionários em diversos graus de maturação, derivados dos três folhetos germinativos. Podem existir células indiferenciadas (carcinoma embrionário) e tecidos extra-embrionários (do saco vitelino ou do trofoblasto). O tipo de tecido imaturo encontrado com mais frequência é o neuroectodérmico. Os teratomas malignos podem ser classificados de acordo com um sistema de gradação histológica que possibilita uma boa correlação com a evolução clínica (Quadro 3) [13].

**Quadro 3.** Gradação histológica dos teratomas, segundo Robboy & Scully (1970).

| Grau    | Aspectos histológicos  |
|---------|--|
| 0 ..... | Todos os tecidos maduros<br>Sem atividade mitótica   |
| 1 ..... | Pequenos focos de anormalidade celular ou tecido embrionário mesclado com elementos maduros<br>Mitoses raras |
| 2 ..... | Quantidade moderada de tecido embrionário mesclado com elementos maduros<br>Atividade mitótica moderada      |
| 3 ..... | Grande quantidade de tecido embrionário  |

O tratamento do teratoma maligno é semelhante aos dos outros tumores de células germinativas. Cirurgicamente, basta a salpingo-ooforectomia unilateral, já que o tumor raramente é bilateral (Figura 12). Se houver implantes peritoneais, esses devem ser removidos. A reoperação ("second look") pode ser indicada em casos de tumores residuais, após alguns ciclos de quimioterapia.



**Figura 12.** Teratoma de ovário. Salpingo-ooforectomia unilateral. Não havia implantes peritoneais. Achado acidental durante operação para apendicectomia.

#### 1.2.1.5 - Coriocarcinoma

O coriocarcinoma primário do ovário é uma entidade rara e pode ser suspeitado pelos seus efeitos hormonais, causados pela produção de gonadotrofina coriônica

humana. O tumor pode ocorrer em sua forma pura ou associado com outros elementos, como o disgerminoma, teratocarcinoma ou tumor do seio endodérmico. Parece ser mais resistente à quimioterapia que o coriocarcinoma gestacional, embora já haja relatos de boa evolução, mesmo em estadiamentos mais avançados [14].

Com relação aos tumores de células germinativas do ovário, deve ser enfatizado que há uma relação inversa entre a idade da paciente e a probabilidade de malignidade. Assim, quanto mais jovem a criança, maior a incidência de tumores malignos [15]. Tais tumores disseminam por contigüidade para os anexos e por via linfática para os linfonodos retroperitoneais. Metástases transperitoneais são freqüentes e comprometem útero, colo e bexiga. Metástases à distância acometem fígado, pulmões e ossos. Tumores mistos podem produzir metástases onde apenas um dos componentes é encontrado.

Um aspecto atual e importante a ser considerado é o fato de que as modernas técnicas de fertilização *in vitro* modificaram certos conceitos já estabelecidos historicamente. Convencionou-se que se fosse necessária a salpingo-ooforectomia bilateral, a histerectomia também deveria ser realizada. Hoje em dia, uma mulher sem ovários pode manter uma gravidez intra-uterina desde que com óvulos doados e suporte hormonal. Da mesma forma para os casos em que não há útero mas os ovários (ou ovário remanescente) são mantidos e a gravidez pode ocorrer no útero de outra mulher. Evidentemente, há uma série de considerações éticas a serem feitas, que fogem ao objetivo de nosso trabalho, mas que devem ser lembradas no momento da decisão cirúrgica, sobretudo na criança.

### 1.2.2. Gonadoblastomas

São assim chamados porque parecem imitar o desenvolvimento gonadal de modo mais semelhante que qualquer outro tumor. Contêm tanto células germinativas quanto elementos semelhantes a células imaturas de Sertoli e da granulosa; células de Leydig ou células tipo luteínicas podem ou não estar presentes.

Geralmente as células germinativas se sobrepõem aos outros elementos e o tumor aparenta ser um disgerminoma, sendo hormonalmente inerte. Tumores que contenham células da granulosa terão efeitos estrogênicos, enquanto que as células de Leydig exercerão efeitos virilizantes.

Esses tumores se desenvolvem quase que exclusivamente em gônadas disgenéticas, em indivíduos que tenham o cromossoma Y (disgenesia gonadal pura ou mista XY e mosaicismo XO/XY). Em geral, são bastante pequenos e a bilateralidade é encontrada em torno de 40%; calcificações são comuns. Uma vez que são tumores que incidem em cerca de 50% dos pacientes

com disgenesia gonadal e podem ser bilaterais, está indicada a gonadectomia bilateral profilática. A época da cirurgia vai depender do tipo de disgenesia. Em pacientes com disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer) a malignização aparece na primeira década de vida e, portanto, a castração deve ser realizada precocemente. Ao contrário, nos casos de síndrome de feminização testicular (Figura 13), a malignização somente ocorre após a puberdade e a cirurgia poderá ser adiada até essa ocasião. Alguns autores [16, 18] acham mais simples a remoção das gônadas quando do diagnóstico, em todas as meninas com cariótipo 46 XY. Em nossa experiência, já indicamos a operação logo após a puberdade, o que nos parecia mais adequado por permitir o desenvolvimento harmonioso dos caracteres sexuais secundários. Entretanto, observamos que as famílias, mesmo algumas de bom nível sócio-econômico e devidamente esclarecidas, relutam em trazer a criança, aparentemente tão bem, para a cirurgia. Assim, atualmente também somos a favor da gonadectomia tão logo seja feito o diagnóstico.

### 1.2.3 - Tumores do estroma gonadal

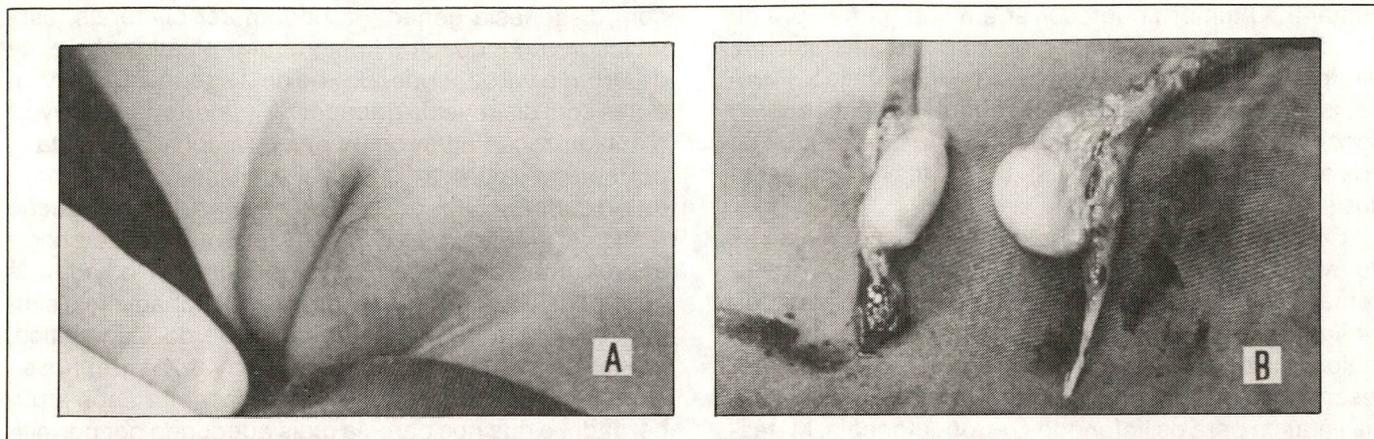
Ocorrem infreqüentemente e, embora menos agressivos, geralmente têm efeitos hormonais.

#### 1.2.3.1 - Tumores da teca-granulosa

Produzem estrogênio e têm efeitos feminizantes. São bilaterais em aproximadamente 10% dos casos e a malignidade, encontrada em torno de 3%, é de baixo grau. A disseminação é tipicamente confinada à pelvis [19]. A puberdade precoce é uma manifestação freqüente nos casos pré-puberis, ocorrendo em mais de 80% deles [20]. Nos tumores unilaterais está indicada a cirurgia conservadora (ooforectomia unilateral). Nos casos avançados, com comprometimento das estruturas pélvicas, salpingo-ooforectomia bilateral com histerectomia, mais radioterapia e quimioterapia pós-operatórias [3, 19].

#### 1.2.3.2 - Arrenoblastoma, tumor de células de Sertoli - Leydig, androblastoma

Os androblastomas são incomuns e correspondem a aproximadamente 0,2% de todas as neoplasias ovarianas [21]. Ocorrem geralmente em pacientes jovens, com 75% dos casos até os 30 anos de idade [22]. Tumores com padrão retiforme (porque se assemelham à rete testis) incidem em indivíduos ainda mais jovens, cuja idade média é de 10 anos [21]. Embora os androblastomas tenham uma semelhança acentuada com o testículo embrionário, parecem derivar diretamente do estroma ovariano e representar um tumor mesodérmico misto contendo estruturas epiteliais müllerianas e



**Figura 13A.** Paciente com Síndrome de Feminização Testicular, apresentando genitália feminina aparentemente normal e **B.** Gônadas que são, na realidade, testículos.

testiculares. São tumores de diagnóstico por vezes difícil, uma vez que apresentam diferentes padrões histológicos; os com padrão retiforme freqüentemente são confundidos com o cistadenocarcinoma papilar seroso e com o tumor do seio endodérmico. A alfa-fetoproteína pode estar elevada em alguns casos, sobretudo nos de padrão retiforme. Como a elevação da alfa-fetoproteína costuma estar relacionada ao tumor do seio endodérmico e como a evolução e a terapêutica são diferentes para os dois tipos de tumores, a diferenciação correta é fundamental.

Os androblastomas causam virilização em 50% das pacientes [22], embora muitos sejam não funcionantes ou mesmo produtores de estrogênio. O prognóstico é relativamente bom, excluindo-se os tumores com padrão retiforme. O tratamento é basicamente cirúrgico e depende da bilateralidade. Como o androblastoma raramente é bilateral, o tratamento de escolha é a salpingo-ooforectomia unilateral.

#### 1.2.4 Tumores epiteliais

Pouco encontrados na criança, costuma ser vistos apenas no final da adolescência. São raros antes dos 21 anos de idade. Como tendem a se comportar como em pacientes adultas, o tratamento deve ser o mesmo preconizado nesses casos. No entanto, vale ressaltar mais uma vez que sempre deve ser avaliada a possibilidade de uma conduta cirúrgica mais conservadora, com a finalidade de se preservar a fertilidade e a função hormonal futuras.

## 2. Tumores do útero e da vagina

O rabdomyossarcoma (principalmente sob a forma de sarcoma botríóide) é o tumor maligno que ocorre com mais freqüência no trato genital inferior nas meninas

jovens. Entretanto, embora raros, dois tipos de carcinoma de vagina são citados: tumor do seio endodérmico e adenocarcinoma de células claras.

### 2.1 Sarcoma botríóide

O rabdomyossarcoma é o sarcoma de partes moles mais comum na criança e o rabdomyossarcoma embrionário é o subtipo mais encontrado, correspondendo a 50%-65% dos casos<sup>23</sup>. Assemelha-se histologicamente ao aspecto do músculo esquelético em desenvolvimento no feto de sete a 10 semanas de vida. Nos tumores geniturinários predominam os rabdomyossarcomas embrionários. Quando o rabdomyossarcoma embrionário compromete uma víscera oca, apresenta um aspecto polipóide, edematoso, como se fosse um "cacho de uvas" e recebe o nome de sarcoma botríóide (Figura 14). Os nódulos tumorais podem fazer protrusão pelos orifícios naturais e alguns fragmentos podem ser eliminados espontaneamente. O sarcoma botríóide deve ser suspeitado em qualquer menina que tenha: 1) ulceração ou nódulo de qualquer tipo, persistente, na vulva; 2) massa fazendo protrusão através da vagina; 3) eliminação de secreção aquosa, sero-sangüínea, purulenta ou de sangue vivo por via vaginal.

A evolução nos rabdomyossarcomas de vagina e vulva é significativamente melhor que nos tumores uterinos. Nos tumores primários da vagina, localizados, a sobrevida esperada é superior a 90% e nos tumores de vulva é de praticamente 100%. Os tumores da vulva e da vagina distal podem ser tratados pela simples ressecção local, sem histerectomia. Nos tumores da vagina proximal, a histerectomia continua indicada, associada à colpectomia parcial ou total. A cirurgia deve ser feita depois que a quimioterapia inicial tenha reduzido o tamanho do tumor. As drogas mais eficazes continuam sendo a vincristina, a actinomicina-D, a ciclo-



**Figura 14.** Caso de sarcoma botrióide, apresentando o aspecto típico de "cacho de uvas".

fosfamida e a adriamicina. Em casos de recidiva temos usado, com resultados satisfatórios, a ifosfamida, a cisplatina e a etoposide (VP-16).

Os tumores uterinos têm características diferentes, tanto em relação ao grupo etário acometido (pacientes de mais idade ao diagnóstico), quanto à resposta ao tratamento. Na experiência atual, uma abordagem inicial quimioterápica (e/ou radioterápica) não parece ser tão eficaz nos casos de tumores uterinos quanto naqueles de lesões vaginais. Portanto, ao contrário do rabdomyossarcoma de vagina, nos tumores uterinos a ressecção cirúrgica deve ser a conduta inicial, seguida de quimioterapia. A sobrevida média nos tumores de localização uterina é de 60% [24].

A identificação do local de origem do tumor primário é importante pois, como vimos, o prognóstico e a terapêutica são diferentes. Em meninas pós-puberais a diferenciação pode ser feita através da vaginoscopia. Em meninas jovens é bem mais difícil e, por vezes, somente será possível após a redução da massa tumoral pela quimioterapia ou mesmo pelo exame histopatológico da peça retirada. Como os rabdomyossarcomas uterinos tendem a ocorrer em adolescentes, é razoável a suposição de que em crianças mais jovens o tumor seja de origem vaginal.

### 2.2. Tumor do seio endodérmico

Mais de 90% dos casos de tumores do seio endodérmico extra-ovarianos ocorrem na vagina, embora sejam relatados também na vulva e no útero (corpo e colo). Dos casos de tumores vaginais publicados até 1988, todos eram em meninas de até três anos de idade que apresentavam corrimento ou sangramento vaginal e massas polipóides ou sésseis dentro da vagina. Os poucos casos em que havia comprometimento simultâneo de vagina e colo uterino ou apenas do colo uterino, foram semelhantes quanto à faixa etária e à

sintomatologia [25]. De um modo geral, são neoplasias que respondem muito bem à terapia, que inclui excisão completa do tumor e poliquimioterapia combinada.

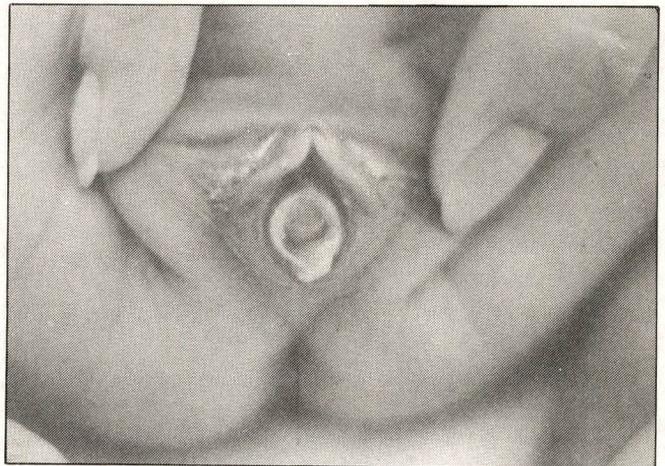
### 2.3 Adenocarcinoma de células claras

Parece se originar do epitélio mülleriano e se localiza, mais comumente, nas paredes anterior e lateral da vagina. Tem um aspecto epidemiológico importante, já bastante estudado, pela freqüência surpreendentemente elevada desse tipo de tumor em crianças expostas *in-utero* (antes de 18 semanas de gestação) ao dietil-estilbestrol [26]. A droga, aparentemente, interfere na interação entre os epitélios mülleriano e do seio urogenital, alterando a embriogênese normal.

## 3. Tumores da vulva e do períneo

O carcinoma epitelial é muito raro. Os sarcomas e o carcinoma embrionário, ainda que incomuns, são mais encontrados. Nos sarcomas da vulva, que incluem o rabdomyossarcoma, o fibrossarcoma, o leiomyossarcoma e o sarcoma indiferenciado, parece ser suficiente a ressecção do tumor com boa margem de segurança. Não é necessária a vulvectomy total, uma vez que esses tumores raramente são multifocais. A radioterapia e a quimioterapia devem ser avaliadas conforme as indicações de cada caso.

Os tumores benignos devem ser considerados, embora igualmente raros. Dentre estes estão os pólipos e os condilomas (Figura 15). O prolapso da mucosa uretral também pode ser um diagnóstico diferencial. O prolapso compromete toda a circunferência da uretra, de modo que o meato fica oculto pela mucosa, que se torna edemaciada e hemorrágica, podendo ser confundida com uma neoplasia.



**Figura 15** - Cisto benigno da mucosa vaginal, produzindo episódios de retenção urinária. Feitas simples abertura e drenagem do muco e biópsia da parede do cisto. Evolução sem problemas.

## Summary

*The peculiar aspects of the distinct gynecological tumors in children are discussed. The discussion is done about the rarity of these tumors, their epidemiology, diagnostic problems and treatment aspects, with emphasis about the current tendency of a more conservative surgical approach.*

**Key words:** cancer in children; pediatric gynecology

## Referências bibliográficas

1. SMITH JP. Malignant gynecologic tumors. In: SUTOW WW, VIETI TJ, FERNBACH DJ eds. 2ª ed. Clinical Pediatric Oncology. St. Louis: CV Mosby 1977: 654-63.
2. ADKINS JC. Malignant ovarian and the other germ cell tumors. In: HAYS DM ed. Pediatric Surgical Oncology. New York: Grune & Stratton 1986: 123-38.
3. RANEY RB Jr., SINCLAIR L, URI A et al. Malignant ovarian tumors in children and adolescents. Cancer 1987; 59: 1214-220.
4. BURNS BD Jr., UNDERWOOD PB Jr., RUTLEDGE FN. A review of carcinoma of the ovary at the University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston. In: Cancer of the uterus and ovary. Chicago: Year Book Medical Publishers 1969: 123-47.
5. MANN JR, PEARSON D, BARRET A et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's Malignant Germ Cell Tumor Studies. Cancer 1989; 63: 1657-67.
6. EPELMAN S, CAMARGO B, BIANCHI A. Tumores de células germinativas. Análise de 39 casos. Acta Oncol Bras 1986; 5: 87-92.
7. BRODEUR GM, HOWARTH CB, PRATT CB et al. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. Cancer 1981; 48: 1890-98.
8. JONA JZ, BURCHBY K, VITAMVAS G. Castration-sparing management of a adolescent with huge bilateral cystic teratomas of the ovaries. J Pediatr Surg 1988; 23: 973-74.
9. BARBER HRK. Embryology of the gonad with reference to special tumors of the ovary and testis. J Pediatr Surg 1988; 23: 967-72.
10. MOORE KL. Before we are born. Basic embryology and birth defects. Philadelphia: WB Saunders Co. 1974: 148-9.
11. KURMAN RJ, NORRIS HJ. Embryonal carcinoma of the ovary. A clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis. Cancer 1976; 38: 2420-33.
12. HAWKINS EP, FINEGOLD MJ, HAWKINS HK et al. Nongerminomatous malignant germ cell tumors in children. A review of 89 cases from the Pediatric Oncology Group, 1971-1984. Cancer 1986; 58: 2579-84.
13. ROBBOY SJ, SCULLY RE. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. Hum Pathol 1970; 1: 643-53.
14. GERBIE MV, BREWER JI, TAMIMI H. Primary choriocarcinoma of the ovary. Obstet Gynecol 1975; 46: 720-23.
15. KURMAN RJ, NORRIS HJ. Malignant germ cell tumors of ovary. Hum Pathol 1977; 8: 551-64.
16. OLSEN MM, CALDAMONE AA, JACKSON CL et al. Gonadoblastoma in infancy: indications for early gonadectomy in 46 XY gonadal dysgenesis. J Pediatr Surg 1988; 23: 270-71.
17. Scully RE. Gonadoblastomas. A review of 74 cases. Cancer 1970; 25: 1340-56.
18. Manuel M, Katayama KP, Jones HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with Y chromosome. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 293-300.
19. ALTMAN AJ, SCHWARTZ AD. Tumors of the sexual organs. In: ALTMAN AJ, SCHWARTZ AD eds. Malignant Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence. Philadelphia: WB Saunders Co. 1978: 443-474 (SCHAFFER AJ, MARKOWITZ M eds. Major Problems in Clinical Pediatrics, vol. XVIII).
20. YOUNG RH, DICKERSIN GR, SCULLY RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases. Am J Surg Pathol 1984; 8: 575-96.
21. TALERMAN A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor (androblastoma) with retiform pattern. A clinicopathologic study. Cancer 1987; 60: 3056-64.
22. YOUNG RH, SCULLY RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 1985; 9: 543-69.
23. MAURER HM, BÉLTANGADY M, GEHANE A et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 1988; 61: 209-20.
24. HAYS DM, SHIMADA H, RANEY RB Jr. et al. Clinical staging and treatment results in rhabdomyosarcoma of the female genital tract among children and adolescents. Cancer 1988; 61: 1893-1903.
25. CLEMENT PB, YOUNG RH, SCULLY RE. Extraovarian pelvic yolk sac tumors. Cancer 1988; 62: 620-26.
26. HERBST AL, ROBBOY SJ, SCULLY RE et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 713-24.
27. GERSHENSON DM. Current status of the management of malignant ovarian germ cell tumors. The Cancer Bulletin 1990; 42: 93-97.

## Carcinoma de uretra feminina

GIOVANI T. PIONER<sup>1</sup>, WILSON F.S. BUSATO Jr.<sup>1</sup>, MARIANO BARCELOS FILHO<sup>1</sup>, CARLOS T. DA RÓS<sup>1</sup>, JOSÉ F. LISBOA<sup>2</sup>, CARLOS A. V. SOUTO<sup>3</sup>

### Resumo

*O câncer da uretra feminina é uma patologia rara, com maior incidência em mulheres acima dos 50 anos. O prognóstico é diretamente relacionado com a localização do tumor e o tratamento compreende a remoção cirúrgica com ou sem radioterapia associada. Relatamos um caso de carcinoma epidermóide de uretra em uma mulher de 58 anos, tratado com uretrectomia total complementada, um ano após, com um procedimento de derivação urinária continente.*

**Unitermos:** neoplasias do trato urinário; carcinoma de células transicionais; uretra

### Introdução

O carcinoma da uretra feminina é uma patologia relativamente infreqüente, ocorrendo em 0,02% das neoplasias malignas e 1% daquelas originadas no trato gênito-urinário [1, 2, 3, 4, 5]. Pode derivar do epitélio escamoso, transicional ou das glândulas periuretrais [1, 6]. Devido a baixa incidência, torna-se difícil obter dados definitivos em relação à efetividade do esquema terapêutico proposto nos diversos estágios.

Acrescentamos mais um caso à literatura, discutindo aspectos relacionados à etiologia, tratamento e prognóstico do carcinoma de uretra feminina.

### Relato de Caso

Paciente feminina de 58 anos consultou no Serviço de Ginecologia por apresentar sangramento vaginal há três meses. Ao exame havia tumoração avermelhada no meato uretral, assemelhando-se a uma carúncula uretral, de onde o sangramento referido provinha. Encaminhada ao Serviço de Urologia procedeu-se à biópsia da lesão, cujo exame anátomo-patológico revelou tratar-se de um carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado. Realizou-se, então, uretrocistoscopia estagiadora onde se identificou que a lesão vegetante comprometia somente a metade distal da uretra, sem evidência de lesão na uretra proximal e bexiga. A

ecografia transvaginal mostrou lesão expansiva sólida com contornos irregulares, medindo aproximadamente 3 cm, localizada na metade distal da uretra e sem comprometer estruturas adjacentes. Este mesmo achado foi confirmado pela tomografia computadorizada de abdômen e pelve.

O tratamento advogado foi a uretrectomia total com fechamento da bexiga mais cistostomia e a observação por 12 meses. Durante este período a paciente foi acompanhada por ecografia transvaginal, tomografia computadorizada e consultas médicas periódicas. Ao final do tempo estipulado, a paciente não apresentava qualquer sinal de doença neoplásica e optamos pela interposição do apêndice cecal entre a bexiga e o plano cutâneo abdominal. Com um tempo de seguimento de 17 meses não há sinal de evolução clínica da neoplasia.

### Comentários

O câncer da uretra feminina atinge principalmente mulheres brancas na sexta e sétima décadas [2, 3, 4, 6]. Os tipos histológicos mais freqüentes são o carcinoma epidermóide, carcinoma de células transicionais e o adenocarcinoma, com menor incidência de melanoma e carcinoma de células claras [5, 6, 8, 9]. Não é infreqüente encontrar neoplasia no interior de um divertículo, neste caso o tipo histológico predominante é o adenocarcinoma [10].

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

<sup>1</sup>Residente de Urologia da Santa Casa de Porto Alegre; <sup>2</sup>Urologista da Santa Casa de Porto Alegre; <sup>3</sup>Professor Titular de Urologia da FFFCMPA e Diretor da 31ª Enfermaria de Urologia da Santa Casa de Porto Alegre - Endereço do autor para correspondência: Wilson Busato Jr. - Departamento de Urologia - Annes Dias, 285 - CEP: 90020 - Porto Alegre - RS.

A etiologia desta neoplasia é incerta, mas têm sido implicados o trauma provocado por relações sexuais, infecção e parturição [4]. Manifesta-se predominantemente como sangramento urinário (hematúria ou uretrorragia) e podem estar presentes disúria, dor local, retenção urinária e tumoração local [11, 12, 13]. Durante o atendimento inicial é fundamental um exame físico consciencioso, onde poderá ser observada uma lesão vegetante exteriorizando-se pelo meato uretral, ou perceber, ao toque vaginal, um endurecimento da uretra. Nestas situações, o diagnóstico diferencial com carúncula uretral precisa ser feito com cautela<sup>14</sup>. A uretrrocistoscopia com biópsia e/ou escovado uretral, a ultrasonografia e a tomografia computadorizada de abdômen e pelve complementam a investigação diagnóstica e o estagiamento clínico. A linfografia está praticamente abandonada.

O prognóstico e o tratamento estão intimamente relacionados com a localização da neoplasia. Grabstald [6] propõe uma classificação baseada na localização do tumor (Tabela 1). Os tumores uretrais são divididos em anteriores, quando limitados ao terço distal, e posteriores, quando ocupam o terço médio e/ou proximal. Os tumores anteriores parecem ter melhor prognóstico que os posteriores [3, 14, 16]. A disseminação ocorre por extensão local ou por via linfática para os gânglios inguinais, pélvicos e para-aórticos. As metástases à distância comprometem principalmente os pulmões, fígado, ossos e cérebro. Vale salientar que as metástases são mais freqüentes nos casos de adenocarcinoma [12]. Portanto, o estagiamento pode ser realizado como proposto por Grabstald, que utiliza critérios anatomo-patológicos, ou de acordo com a modificação introduzida por Pmpree [16] (Tabela 2) que realiza um estagiamento clínico, ambas orientam confiavelmente o tratamento [1, 2, 3, 5].

**Tabela 1.** Sistema de estagiamento de Grabstald.

|                |  |
|----------------|--|
| Estágio 0      | <i>In situ</i> (limitado à mucosa)           |
| Estágio A      | Compromete até a mucosa                      |
| Estágio B      | Infiltração da musculatura periuretral       |
| Estágio C      |  |
| C <sup>1</sup> | Infiltração da musculatura da parede vaginal |
| C <sub>2</sub> | Infiltração da mucosa vaginal                |
| C <sub>3</sub> | Infiltração de estruturas adjacentes         |
| Estágio D      |  |
| D <sub>1</sub> | Linfonodos inguinais                         |
| D <sub>2</sub> | Linfonodos abaixo da bifurcação da aorta     |
| D <sub>3</sub> | Linfonodos acima da bifurcação da aorta      |
| D <sub>4</sub> | Metástase à distância                        |

O tratamento proposto para o estágio O compreende a excisão local que, se incompleta, é seguida de

**Tabela 2.** Modificação de Pmpree.

|                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|
| Estágio I      | Limitada à metade distal da uretra  |
| Estágio II     | Doença além da metade da uretra     |
| Estágio III    |                                     |
| A              | Envolvendo uretra e vulva           |
| B              | Invasão da mucosa vaginal           |
| C              | Envolvendo uretra e colo vesical    |
| Estágio IV     |                                     |
| A              | Invasão do paramétrio ou paracolpos |
| B <sub>1</sub> | Linfonodos inguinais                |
| B <sub>2</sub> | Linfonodos pélvicos                 |
| B <sub>3</sub> | Linfonodos para-aórticos            |
| B <sub>4</sub> | Metástase à distância               |

implante de irídio. No estágio A realiza-se excisão local mais implante de irídio, se houver falha, indicá-se exenteração anterior, se a doença ainda estiver localizada. Nos estágios B, C, D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> realiza-se biópsia seguida de radioterapia no sítio do tumor, linfonodos regionais e inguinais. Em casos selecionados pode-se fazer cirurgia mais radioterapia. Nos estágios D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub> procede-se também à radioterapia no local do tumor e na pelve, mas o prognóstico é sabidamente pior. A quimioterapia não apresenta resultados encorajadores e seu uso não é justificado. A sobrevida varia de acordo com cada autor, estágio e localização da neoplasia. Os tumores anteriores apresentam uma sobrevida em cinco anos entre 32 e 100%, enquanto os tumores posteriores de 0 a 50% [14, 16, 21].

Em resumo, o câncer da uretra feminina é uma patologia rara que deve ser precocemente diagnosticada e tratada segundo seu estágio, mediante cirurgia e/ou radioterapia, almejando assim, aumentar os índices de sobrevida. Estão em andamento estudos utilizando quimioterapia, levantando a esperança de que em um futuro próximo possamos contar com mais uma opção terapêutica.

## Summary

*The neoplasia of female urethra is an unusual pathology. The incidence is higher above the age of 50 years. The prognosis is related to the site of the tumor. Surgery with or without radiotherapy is the therapeutic option. We describe a case of epidermoid carcinoma in a 58 year-old woman, treated with total urethrectomy followed by urinary continent diversion.*

**Key words:** *urinary tract neoplasm; transitional cell carcinoma; urethra*

## Referências bibliográficas

- MAYER R, FOWLER JE, CLAYTON M. Localized urethral cancer in women. *Cancer* 1987; 60: 1548-1551.

2. HAHN P, KREPART G, MALAKER K. Carcinoma of female urethra. Manitoba experience: 1958-1987. *Urology* 1991; 37(2): 106-110.
3. ALLI MM, KLEIN FA, HAZRA TA: Primary female urethral carcinoma. A retrospective comparison of different treatment techniques. *Cancer* 1988; 62: 54-7.
4. CHU AM. Female urethral carcinoma. *Radiology* 1983; 107: 627-30.
5. TURNER AG, HENDRY WF. Primary carcinoma of female urethra. *J Urol* 1980; 52: 549-54.
6. GRABSTALD H. Tumors of the urethra in men and women. *Cancer* 1973; 32: 1236-55.
7. ROWLAND RG, MITCHELL ME, BIHRLE R et al. The Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987; 137: 1136.
8. BRACKEN RB, JOHNSON DE, MILLER LS, AYALA AG, GOMEZ JJ, RUTLEDGE F. Primary carcinoma of female urethra. *J Urol* 1976; 116: 188-192.
9. KUSUYAMA Y, YOSHIDA M, YEKADO Y et al. Clear cell adenocarcinoma of the female urethra. A case report. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38(2): 217-223.
10. GROBEN P, KARIS M, REDDICK RL, SIEGAL GP. Primary transitional cell carcinoma of the female urethra with features of clear cell adenocarcinoma. *Urology* 1985; 40: 294-7.
11. JOHSON DE, O'CONNELL JR. Primary carcinoma of female urethra. *Urology* 1983; 21: 42-6.
12. LEVINE R. Urethral cancer. *Cancer* 1980; 45: 1965-72.
13. DESAI S, LIBERTINO JA, ZINMAN L. Primary carcinoma of female urethra. *J Urol* 1973; 110: 693-96.
14. SRINIVAS V, KHAN SA. Female urethral cancer. An overview. *Int Urol Nephrol* 1987; 19(4): 423-27.
15. GRABSTALD H, HILARIS B, HENSCHKE A, WHITMORE WF. Cancer of the female urethra. *JAMA* 1966; 197: 835-43.
16. PREMPREE T, AMORNMARN R, PATANAPHAN V. Radiation therapy in primary carcinoma of the female urethra. An update on results. *Cancer* 1984; 54: 729-33.
17. WEGHAUPT K, GERSTNER GJ, KUCERA H. Radiation therapy for primary carcinoma of the female urethra. A survey over 25 years. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 58-63.
18. POINTON RCS, POOLE-WILSON DS. Primary carcinoma of the urethra. *Brit J Urol* 1968; 40: 682-93.
19. TAGGART CG, CASTRO JR, RUTLEDGE FN. Carcinoma of the female urethra. *Am J Roent* 1972; 114: 145-51.
20. AMPIL FL. Primary malignant neoplasm of the female urethra. *Obstet Gynecol* 1978; 66: 799-804.
21. ANTONIADES J. Radiation therapy in carcinoma of the female urethra. *Cancer* 1969; 24: 70-6.

A União Internacional de Combate ao Câncer (UICC) está organizando em Gênova, Itália, de 3 a 5/12/92 um encontro internacional sobre oncologia cirúrgica (Special International Columbus Meeting on Surgical Oncology). Maiores informações com: Italiana Congressi (phone 0039-10-2470857 - Fax 0039-10299382) Via P.E. Bensa 2/6a. 16124 - Genoa - Italy.

•••

A European Association for Palliative Care promoverá seu segundo congresso internacional entre os dias 19-22 de outubro de 1992. Neste congresso serão abordados todos os aspectos relacionados a reabilitação e tratamento paliativo de pacientes com câncer e com AIDS. As múltiplas formas de ajuda que podem ser prestadas quer a nível domiciliar como ambulatorial e hospitalar. O desenvolvimento de serviços ou clínicas especializadas para tratamento da dor, treinamento de médicos e enfermeiras para este tratamento da dor, de suporte e o informe ao público.

Informações: Prof. C. Deckers - Centre de Tumeurs - Cliniques Universitaires St. Luc. - Avenue Hippocrate 10. B-1200, Brussels, Belgium.

•••

Estão em andamento, no Serviço de Radiologia do INCa, sob a direção do Prof. Hilton Koch, projetos de pesquisa em mamografia e o programa de qualificação em mamografia, que têm por objetivo melhorar a prática e o ensino do exame no Brasil. Estão já cadastrados 360 serviços de radiologia que lidam com a técnica. Atua nos projetos, em conjunto com o INCa, no desenvolvimento do programa, o Instituto da Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear com o apoio do Colégio Brasileiro de Radiologia.

•••

A European Association for Palliative Care (EAPC) promoverá de 2 a 3 de outubro de 1992 em Atena, Grécia, o First Greek Meeting on Palliative Care.

Contato: Options Congress S.A. - 49-51. Markon Botsarop Str 11742 - Athens - Tel.: 30(0)1/9220510 - Fax: 30(0)1/9222298

•••

A European Association for Palliative Care (EAPC) fará realizar em Paris, França de 22-27 de agosto de 1993 o 7º Congresso Mundial sobre Dor com o patrocínio da International Association for the Study of Pain (IASP).

Contato: IASP secretariat 909 - NE 43rd St. Rm. 306 - Seattle - WA - 98105-6020 - USA - Tel.: 1(206) 547-6409 - Fax: 1(206) 547-1703.

•••

A European School of Oncology (ESO) fará realizar nos dias 15 e 16 de outubro de 1992, por ocasião do seu 10º aniversário, um encontro aonde se discutirá os assuntos mais

controversos sobre oncologia: ética em oncologia, quimioterapia preventiva, melanoma, diagnóstico por imunologia, câncer da próstata e carcinogênese pelo tabaco.

Contato: Aurameeting - Via Rocca D'anfo - 11. 20161, Milan, Italy - Tel.: 39-2-6459545 - Fax: 39-2-66200418.

•••

O Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e a European School of Oncology (ESO) deverão patrocinar e organizar os seguintes seminários a serem realizados em San Servolo, Veneza, Itália para 1992: câncer primitivo do fígado - 8 a 10 de setembro; Câncer do sistema imunológico - 21 a 23 de setembro; Nutrição e câncer - 12 a 14 de outubro; Biologia e tratamento das metástases - 12 a 14 de novembro.

Contato: Santa Croce 2303, 30125 - Venice, Italy - Tel.: 39-41-524-1240 - Fax: 39-41-5240727.

•••

A European School of Oncology (ESO) patrocinará os seguintes cursos para a América Latina este ano: Câncer gastrointestinal e tratamento cirúrgico - 4 de outubro em Rosário, Argentina; Ginecologia oncológica - 5 e 6 de outubro em Buenos Aires, Argentina e 8 e 9 de outubro em São Paulo, Brasil; Câncer da mama - 21 e 22 de novembro em ilha Margerita, Venezuela e dia 25 de novembro em Montevideo, Uruguai.

Contato: Antonio Frasson - Av. Ipiranga, 6690 - Porto Alegre - RS - Tel.: (512) 391322 - Fax: (512) 391564.

•••

A Sociedade Brasileira de Radiologia e a Associação Brasileira de Docentes em Radiologia com o patrocínio do Colégio Interamericano de Radiologia e o Colégio Brasileiro de Radiologia promovem entre os dias 4 e 7 de novembro de 1992 no Hotel Nacional, Rio de Janeiro, Brasil o: XVI Congresso Interamericano de Radiologia, I Congresso Americano de Radiologia Pediátrica, I Congresso Interamericano de Educação em Radiologia, XXI Jornada de Radiologia do Rio de Janeiro, XIV Encontro de Residentes em Radiologia e o XII Curso de Reciclagem do Colégio Brasileiro de Radiologia.

Contato com JZ Promoções e Assessoria de Congressos Ltda. - Rua Visconde Silva, 52/505 - 22271 - Rio de Janeiro - RJ.

•••

A Sociedade Uruguia de Mastologia deverá realizar entre os dias 22 e 27 de novembro de 1992 o: VII Congresso Latino-americano de Mastologia e o I Congresso Uruguia de Mastologia na cidade de Montevideo.

Informações com: Casilla de Correo Nº 16222 - Distrito 6 - Montevideo - Uruguay - Fax: 5982/921986.

# Câncer no Brasil: um risco crescente

GULNAR AZEVEDO E SILVA MENDONÇA

Trabalho realizado no Serviço de Epidemiologia da Coordenadoria de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde

## Introdução

Câncer é uma importante causa de óbito entre os indivíduos em idade produtiva. A proporção de óbitos por câncer em 1980 era diferente em países mais desenvolvidos (19,2%) e nos menos desenvolvidos (5,5%) [55]. No Brasil, em 1986, a frequência relativa dos óbitos por câncer foi de 11,2%, quando excluídas as causas mal definidas [35]. O Brasil situa-se, portanto, em um padrão intermediário entre o que é verificado em países de melhor ou pior nível sócio-econômico. A urbanização, a industrialização e, conseqüentemente, o aumento da expectativa de vida são fatores que contribuem para o aparecimento de um maior número de casos de doenças crônico-degenerativas, entre elas o câncer.

É previsto que no ano 2000 o contingente de idosos duplicará em todo o país [48]. A tendência das taxas de mortalidade por câncer no Brasil é a de aumentar nas próximas décadas [2]. Aumento que se dará em função dos cânceres tidos como "do desenvolvimento", como o de pulmão e mama, que já são os de maior ocorrência nos estados do Sudeste e Sul do país [37].

A transição demográfica da população brasileira em curso no interior trará como conseqüência um perfil epidemiológico preocupante. A adequada elaboração de uma política assistencial e preventiva para o câncer coloca-se como uma das prioridades em termos de Saúde Pública.

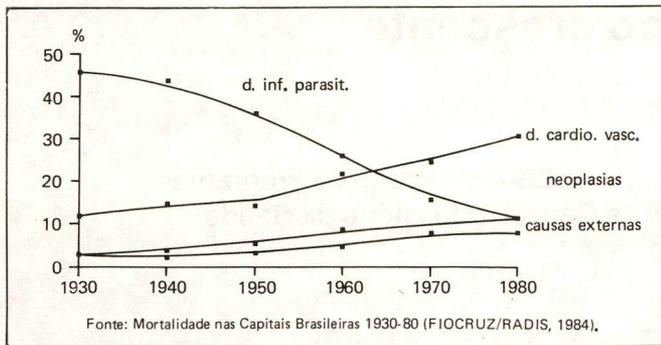
## A ocorrência de câncer no Brasil

Para alguns tipos de câncer em especial, onde a letalidade ainda é alta, a mortalidade pode ser um bom indicador da morbidade, como os cânceres de esôfago, pulmão, fígado, estômago e pâncreas. Para outros, como os de mama, cólon e próstata, nos quais a sobrevida é, em geral, alargada, as taxas de mortalidade subestimam a incidência. Em outras neoplasias malignas

em que a terapia vem tendo bons resultados, como no caso das leucemias, da doença de Hodgkin e do câncer de testículo, a diminuição da mortalidade não acompanhou a diminuição da incidência [12].

A grande vantagem de analisar a mortalidade no Brasil é a da possibilidade de se contar com dados de todo o território nacional. Ressalva deve ser feita ao fato de que, mesmo com o aprimoramento do subsistema de informação sobre mortalidade do Ministério da Saúde, ainda existem problemas decorrentes da cobertura e do sub-registro do mesmo. A última publicação sobre Estatísticas de Mortalidade do Ministério da Saúde apresenta dados que estimam uma cobertura de 75% [35]. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste ainda contam com problemas de cobertura, ao passo que as regiões Sudeste e Sul apresentam coberturas que se aproximam de 100%.

A mortalidade proporcional, segundo os grandes grupos de causas pela Classificação Internacional de Doenças (CID) nas capitais brasileiras, para todas as idades desde 1930, é mostrada na Figura 1. É possível verificar que as doenças cardiovasculares, as neoplasias e as causas externas (excluídos os homicídios e os suicídios) estão em franca ascensão, como conseqüência da queda da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias [15]. Os neoplasmas, que em 1930 ocupavam o quinto lugar, começaram a partir de 1960 a aumentar sua frequência relativa. Esta situação vem se mantendo e, como mostra a Tabela 1, em 1986 este grupo de causa já ocupava o terceiro lugar entre os grupos de causa de morte em todo o país, quando em 1980 representava a quarta causa [35]. Em 1986, considerando-se o país como um todo, para o sexo masculino a mais alta mortalidade por câncer foi relativa à localização anatômica de traquéia, brônquios e pulmão, seguindo-se da de estômago [35]. Entre mulheres, as mais altas taxas de mortalidade por câncer foram para aqueles localizados no colo de útero e mama.



**Figura 1.** Mortalidade proporcional: principais grupos de causas nas capitais. Brasil, 1930-1980.

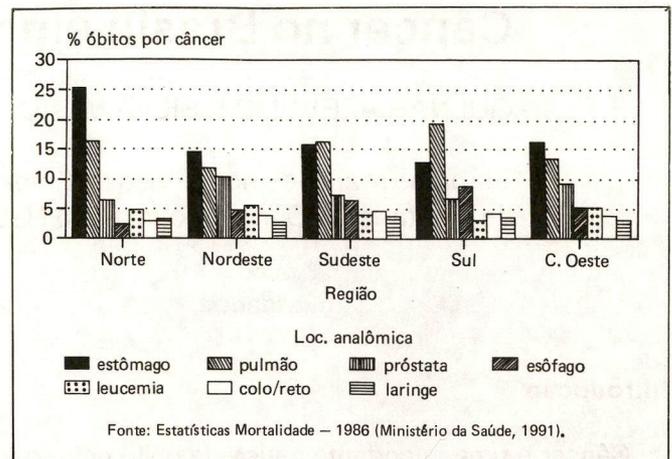
**Tabela 1.** Mortalidade proporcional por principais grupos de causa - Brasil, 1980-1986

| Causa (capítulo da CID* (9ª revisão)             | Mortalidade 1980 | Proporcional 1986 |
|--|------------------|-------------------|
| Doenças do aparelho circulatório                 | 25,2             | 26,7              |
| Sintomas, sinais e afecções mal definidas        | 21,5             | 20,4              |
| Causas externas                                  | 9,4              | 11,8              |
| Doenças infecciosas e parasitárias               | 9,3              | 6,3               |
| Neoplasmas                                       | 8,2              | 9,1               |
| Doenças do aparelho respiratório                 | 7,9              | 8,3               |
| Algumas afecções originadas no período perinatal | 6,9              | 5,6               |
| Todas as causas                                  | 100%             | 100%              |

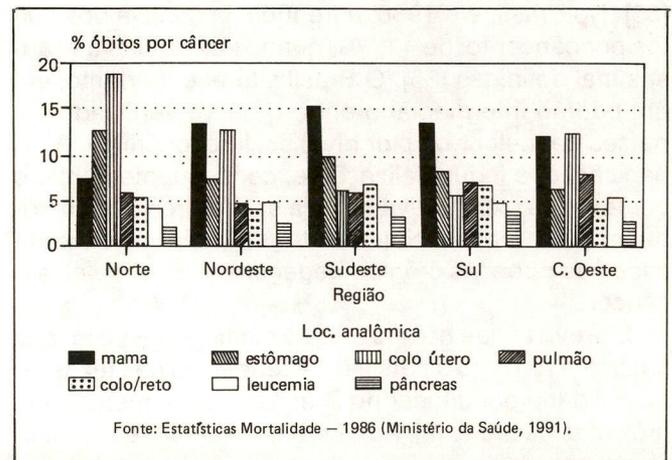
\*CID - Classificação Internacional de Doenças

Fonte: Estatísticas de Mortalidade - Brasil, 1980-1985<sup>35</sup>

Quando os dados relativos aos óbitos por câncer são desagregados regionalmente fica clara a existência de comportamentos diferentes entre os diversos tipos de câncer, o que traduz indiretamente as distintas condições de cada região. As Figuras 2 e 3 apresentam a frequência relativa dos óbitos por principais tipos de câncer em cada sexo para as cinco regiões brasileiras. Chama a atenção que entre os homens o câncer de estômago foi o mais freqüente em todas as regiões com exceção das regiões Sudeste e Sul, nas quais o câncer de pulmão foi a principal causa de mortalidade por câncer. Nestas duas regiões as taxas de mortalidade por câncer de esôfago foram, também, mais elevadas que nas demais. Entre as mulheres o câncer de colo de útero foi a primeira causa de óbito por câncer nas regiões Norte e Centro-Oeste. Nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul o câncer de mama apresentou uma frequência relativa maior entre os óbitos. O câncer de pulmão apresentou taxa elevada na região Sul e o câncer de cólon e reto foi mais freqüente nas regiões Sudeste e Sul.



**Figura 2.** Mortalidade por cânceres mais freqüentes em homens, Brasil, 1986.



**Figura 3.** Mortalidade por cânceres mais freqüentes em mulheres, Brasil, 1986.

A mortalidade por câncer no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1979-1991, foi analisada por Bosch-Pinto e Coleman [3], os quais evidenciaram que as taxas para câncer de pulmão neste estado foram as mais altas do país. Estudo que analisou a tendência temporal da mortalidade por câncer no Estado do Rio de Janeiro, de 1979 a 1986, mostra que houve um declínio do câncer de estômago em ambos os sexos [33]. O mesmo estudo evidenciou que para os cânceres de pulmão, mama e colo de útero as taxas mantiveram-se praticamente estáveis quando consideradas globalmente. Foi visto, porém, que existe uma tendência ascendente da mortalidade por câncer de pulmão em ambos os sexos, no interior do Estado, não encontrada na região metropolitana. Estudo recente, que analisa a evolução da mortalidade por câncer realizado em São Paulo, também verifica que houve uma diminuição da mortalidade por câncer de estômago entre 1970 e 1990 e uma leve ascensão do câncer de pulmão entre mulheres [17].

A incidência de câncer no Brasil pode ser conhecida em seis capitais: Belém, Fortaleza, Recife, São Paulo, Porto Alegre e Goiânia, as quais possuem Registro de Câncer de Base Populacional. Alguns destes registros vêm apresentando, nos últimos anos, dificuldades para desenvolvimento de suas atividades, o que impede a continuidade da informação, como é o caso do registro de Recife e São Paulo. Outros mais recentes, em Belém e Goiânia, trabalham com dados após 1987 e se acham em fase de verificação da qualidade dos mesmos. As limitações existentes, porém, não invalidam o esforço para consolidação da informação, e a divulgação desta pode contribuir para um aprimoramento do sistema.

A Tabela 2 faz uma comparação dos quatro registros brasileiros, então existentes, em 1980, com cifras internacionais. Pode-se notar, assim, que as taxas gerais de câncer em São Paulo e Porto Alegre situam-se em padrões elevados se comparadas a outras regiões do mundo [58].

**Tabela 2.** Incidência de câncer em quatro capitais brasileiras e em algumas regiões do mundo, 1970-1980.

| Região                          | Taxa de incidência (b)<br>por 100.000 habitantes |          |
|---------------------------------|--|----------|
|                                 | Homens   | Mulheres |
| Havaí (1973-77)                 | 349,6  | 334,7    |
| Suíça, Genebra (1973-77)        | 328,6  | 225,1    |
| Nova Zelândia, Maoris (1972-76) | 326,4  | 302,1    |
| Brasil, São Paulo (1978)        | 318,6  | 277,3    |
| EUA, Connecticut (1973-77)      | 303  | 257,3    |
| Canadá, Ontário (1973-77)       | 266,9  | 233,3    |
| Finlândia (1971-76)             | 245,9  | 172,5    |
| China, Shangai (1975)           | 238,7  | 158,8    |
| Inglaterra, Oxford (1974-77)    | 234,2  | 195,6    |
| Brasil, Pará (1979-80)          | 227,9  | 176,9    |
| Israel (1972-76)                | 221,1  | 223      |
| Japão, Osaka (1973-77)          | 203,8  | 137,2    |
| Espanha, Navarra (1973-77)      | 201,9  | 145,5    |
| Brasil, Recife (1972-77)        | 200,1  | 228,6    |
| Brasil, Fortaleza (1978-80)     | 192,1  | 223,6    |
| Colômbia, Cali (1972-76)        | 185,6  | 212,5    |
| Jamaica, Kingston (1973-77)     | 173,5  | 165,5    |
| Cuba (1973-77)                  | 169,8  | 147      |
| Índia, Poona (1973-77)          | 126,3  | 135,6    |
| Senegal, Dacar (1969-74)        | 66,1   | 68       |

a) incluídas as regiões de maiores e menores valores registrados;

b) padronizadas pela população padrão mundial, excluídas as neoplasias de pele (CID - 9ª - 1973)

Fonte: Câncer Incidence in Five Continents, V<sup>58</sup>

Nesta mesma tabela os registros de Recife e Fortaleza apresentam cifras intermediárias, porém superiores às de outros países da América Latina.

Comparando-se as taxas dos seis registros brasileiros, observa-se que estas expressam diferentes padrões regionais [36], de certa forma também evidenciados

pelos dados de mortalidade por câncer. Porto Alegre e São Paulo apresentam as maiores taxas de incidência para todos os tipos de câncer no sexo masculino. No sexo feminino são mais altas as taxas de São Paulo, Fortaleza e Recife.

Os dados de São Paulo e Porto Alegre acompanham a tendência internacional, onde a incidência é maior no sexo masculino. Em Recife, Fortaleza, Belém e Goiânia houve uma inversão deste padrão.

As Figuras 4 e 5 contêm as taxas de incidência padronizadas pela população mundial para as principais localizações anatômicas de câncer nestes registros. Nesta análise, o câncer de pele foi considerado em separado, seguindo o modelo convencional de descrição internacional, onde as neoplasias malignas de pele não entram na soma total, devido à baixa malignidade da maioria dos casos.

Nestas capitais, os cânceres de estômago, pulmão e próstata foram os mais incidentes no sexo masculino. Em Belém, Fortaleza e São Paulo as mais altas taxas de incidência foram para o câncer de estômago, ao passo que em Porto Alegre e Goiânia foram para o de pulmão. Em Recife, o câncer de próstata foi o mais frequente entre os homens.

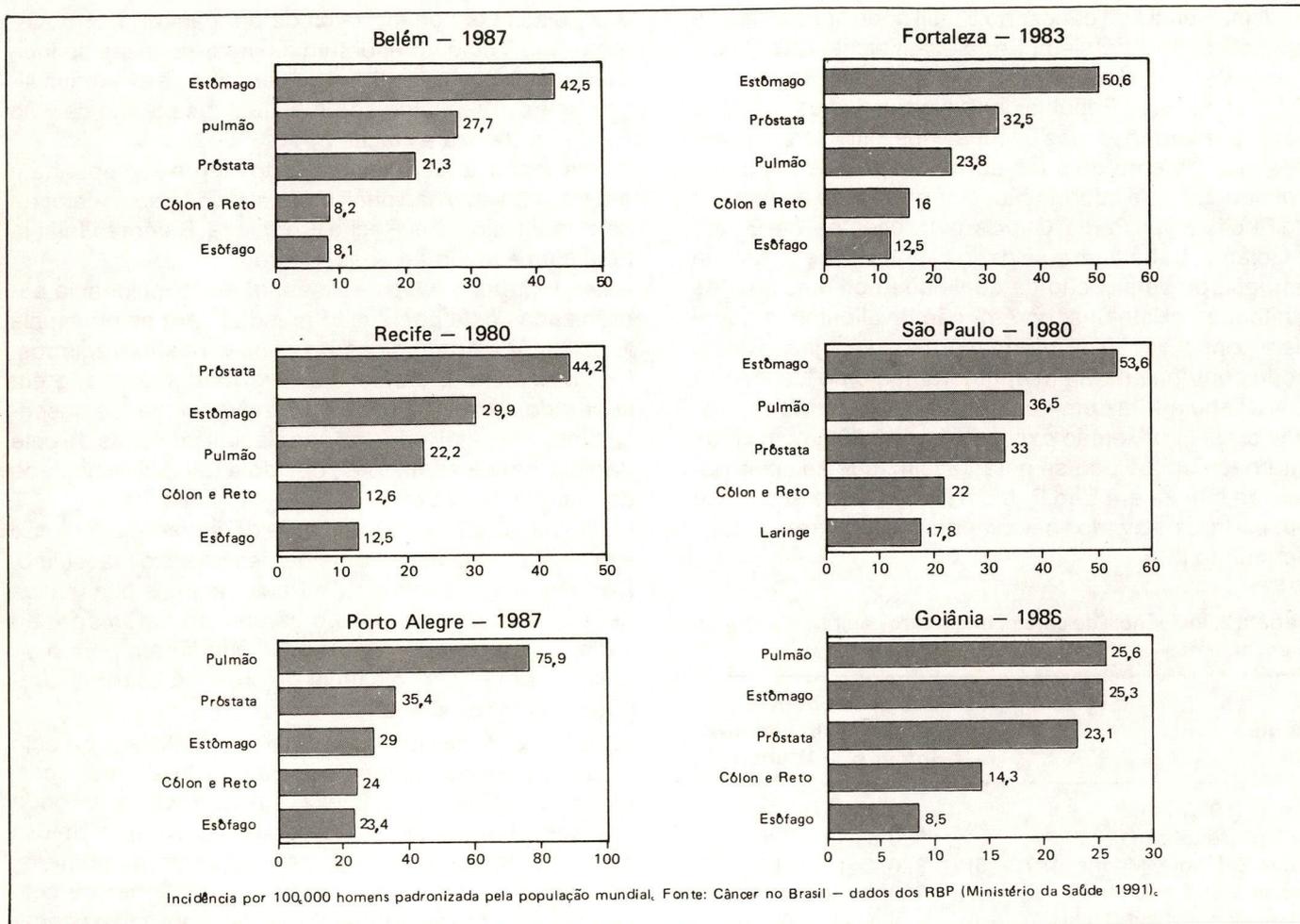
No sexo feminino, as neoplasias malignas de colo de útero\*, mama e estômago foram as três mais importantes. Em Belém, Fortaleza, Recife e Goiânia, onde as taxas de câncer por todas as localizações anatômicas são maiores entre as mulheres que entre os homens, encontram-se também altas taxas de câncer de colo uterino. Em Porto Alegre e São Paulo, porém, o câncer de mama representa a localização mais frequente.

Estes dados dentro do quadro internacional mostram que as taxas de incidência de câncer de estômago no sexo masculino em São Paulo, Fortaleza e Recife, situam-se entre as cinco mais altas do mundo. Entre as mulheres, apenas em São Paulo o câncer de estômago destaca-se desta maneira [59].

Para o câncer de pulmão as taxas de incidência também se mostraram expressivas. As taxas de câncer de mama feminino no Brasil são próximas das encontradas em países desenvolvidos. Porto Alegre é a capital, dentre as outras que possuem Registro de Câncer de Base Populacional, que teve a maior incidência (76,2 por 100.000 mulheres), seguindo-se São Paulo e Fortaleza com 65,5 e 61,6 por 100.000 mulheres, respectivamente.

Para o câncer de colo de útero, as taxas de incidência em Recife, Fortaleza e Belém foram as maiores do

\* Considerados aqui os casos de câncer de colo de útero (CID - 9ª - 180) mais os casos referentes a útero, porção não especificada (CID - 9ª - 179), pois estudos mostraram que em São Paulo 85% dos óbitos codificados como 179 se referiam na realidade a câncer de colo de útero [47].



**Figura 4.** Incidência dos cânceres mais freqüentes nas capitais brasileiras com registro de base populacional, homens, 1980-1988.

mundo [59]. Goiânia e São Paulo tiveram taxas mais baixas para este tipo de câncer.

Destaque ao câncer de pele deve ser dado, mesmo considerando que a grande maioria dos casos são de baixa malignidade e, por esse motivo, os mesmos são analisados em separado. No Brasil, os casos classificados como câncer de pele (CID - 9<sup>a</sup> - 173) são bastante freqüentes. Em Belém e Goiânia, o câncer de pele foi o tipo de câncer mais incidente entre homens, sendo o segundo em Fortaleza e Porto Alegre [36]. No sexo feminino, foi o câncer de maior incidência em Goiânia e o terceiro colocado nas demais capitais onde existem Registros de Câncer de Base Populacional.

Com respeito, especificamente, ao melanoma de pele, é visto que as taxas de incidência em São Paulo e Porto Alegre foram superiores às de Fortaleza e Recife entre 1978 e 1982. Tal fato pode ser reflexo da grande quantidade de imigrantes europeus que se estabeleceram nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, o que deu origem a muitos indivíduos de pele clara. É interessante

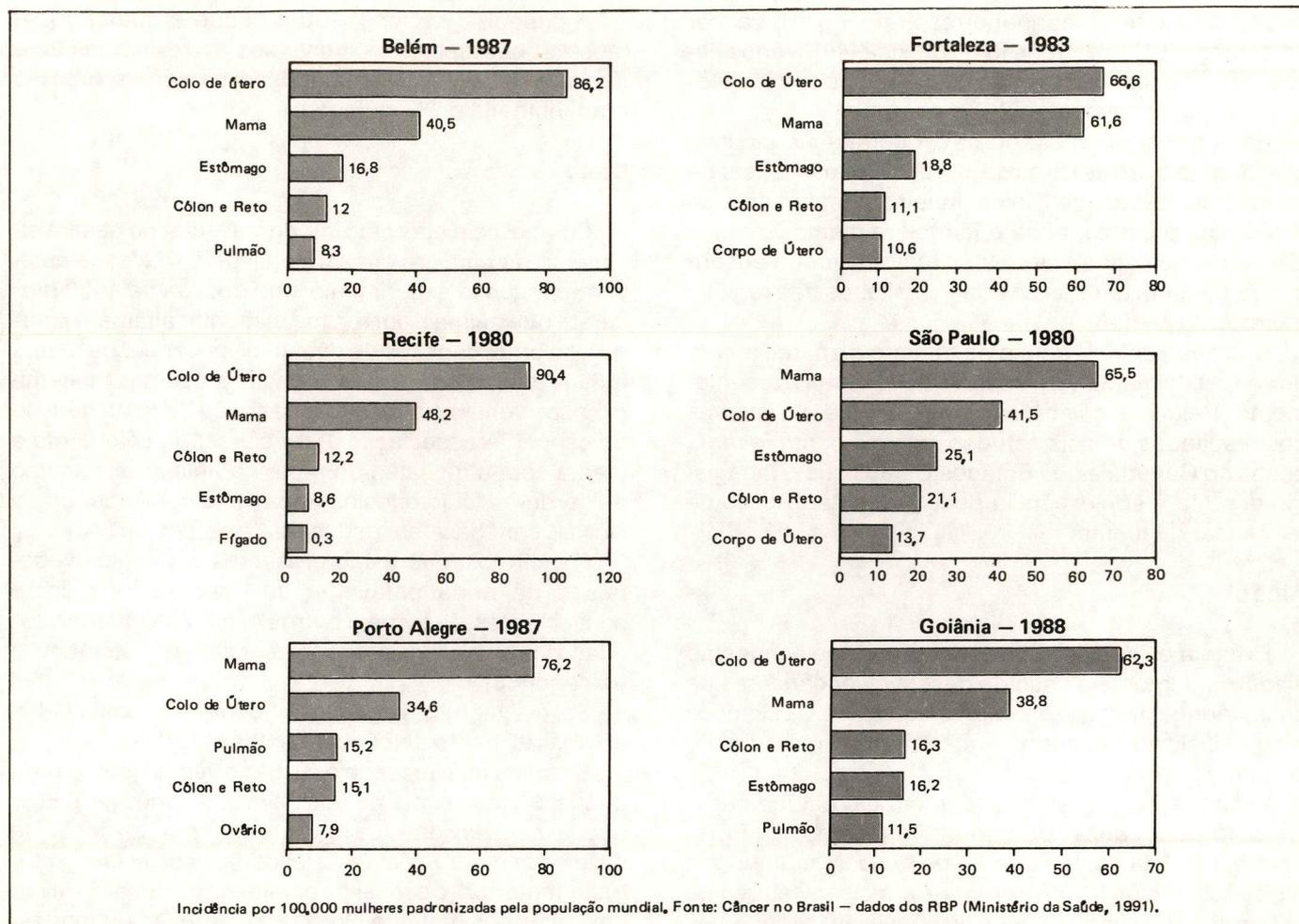
observar que a incidência de melanoma aumentou em 38% no sexo masculino e em 11% no sexo feminino entre 1979-1982 e 1987 [36, 58].

#### Principais fatores de risco para câncer

A etiologia do câncer é complexa e hoje se sabe que vários fatores estão envolvidos no mecanismo da carcinogênese. Alguns fatores de natureza intrínseca já foram identificados e muitos outros relacionados ao meio ambiente estão implicados na gênese da maioria das neoplasias malignas [42].

O primeiro agente externo indicado como cancerígeno foi o tabaco descrito por Hill, em 1962 [55]. Existem atualmente cerca de 60 agentes que são considerados cancerígenos [22]. Entre eles se acham várias substâncias e complexos químicos, as radiações ionizantes e não-ionizantes, alguns parasitas e vírus, e alguns componentes alimentares.

A população brasileira está e estará exposta a fato-



**Figura 5.** Incidência dos cânceres mais freqüentes nas capitais brasileiras com registro de base populacional, mulheres, 1980-1988.

res potencialmente cancerígenos, dos quais alguns merecem especial atenção por serem bastante prevalentes e difundidos nacionalmente.

### Fumo

O tabagismo é, reconhecidamente, o principal fator de risco para o câncer de pulmão em todo o mundo. Vários autores têm mostrado que o risco de adoecer por câncer de pulmão é maior em áreas urbanas, do que em áreas rurais [14, 32, 51]. Tal fato pode ser atribuído a uma maior prevalência do hábito de fumar em áreas urbanas além de um maior grau de poluição atmosférica.

No Brasil, em 1989, existiam 30,2 milhões de fumantes entre os habitantes maiores de 15 anos, o que corresponde a 32,6% da população [24].

É interessante, porém, observar que o tabagismo no final da década de 1980 sofreu uma inversão comparando-se as zonas rural e urbana no Brasil. Segundo

dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição [24], o hábito de fumar foi mais alto na zona rural do Brasil do que na urbana (26,4% e 23,19%, respectivamente).

No Estado do Rio de Janeiro, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão apresentaram tendência ascendente no interior, entre 1979 e 1986, enquanto que na região metropolitana elas se mantiveram estáveis [33]. Isto pode refletir que o hábito de fumar no interior se deu mais tardiamente do que nas áreas urbanas.

No Rio Grande do Sul foi observado aumento das taxas de mortalidade por câncer de pulmão em todo o Estado, entre 1977 e 1987 [10].

O consumo *per capita* anual de cigarros na população maior de 15 anos aumentou entre as décadas de 40 e 50, estabilizou-se entre 1955 e 1970, quando voltou a crescer atingindo em 1986 os mais altos níveis [37]. Os efeitos destas modificações só poderão ser medidos futuramente.

O fumo tem sido descrito como fator de risco para

outros cânceres do aparelho respiratório [11], câncer de esôfago [57], pâncreas [31] e bexiga [49]. Vários estudos mostraram associação de câncer de colo de útero com o hábito de fumar [30].

Estudo recente mostrou haver correlação positiva significativa entre as taxas de mortalidade por câncer de pulmão, no Estado do Rio de Janeiro, com tumores de estômago, próstata, boca e faringe, e mama feminina [5]. As associações entre estes tumores foram encontradas também para as capitais brasileiras das regiões metropolitanas [16].

A relação entre o hábito de fumar e o aparecimento do câncer de mama vem sendo estudada mais recentemente. Palmer e colaboradores [43] sugerem através dos resultados de dois estudos de caso-controle realizados no Canadá e nos Estados Unidos que o tabagismo durante a adolescência pode aumentar o risco de ter câncer de mama.

## Álcool

Existem evidências consistentes de que a ingestão alcoólica aumenta o risco de desenvolver cânceres de boca, faringe, laringe, esôfago e fígado [42]. Este risco é potencializado quando também é presente o hábito de fumar.

Victora e colaboradores [57], em um estudo caso-controle para câncer de esôfago realizado em Porto Alegre e Pelotas, concluíram que o álcool, o fumo e a residência em área rural foram os principais fatores de risco para a doença. Estudos que analisam a tendência temporal [33] e espacial [5] da mortalidade por câncer para o Estado do Rio de Janeiro mostram que a mortalidade por câncer de esôfago em homens no interior foi maior que na região Metropolitana e com tendência ascendente. Admitindo-se que a possibilidade de que o alcoolismo seja um hábito prevalente em áreas rurais, tal achado indicaria indiretamente a interferência deste fator na etiologia deste tipo de câncer.

Franco e colaboradores [18] encontraram um excesso de risco para câncer de boca associado ao consumo elevado de vinho e aguardente de cana em um estudo de caso-controle realizado em São Paulo, Curitiba e Goiânia.

O alcoolismo tem sido cada vez mais apontado como um sério problema no Brasil. Entre a década de 1960 e 1970, Cardin e colaboradores [6] mostraram que a prevalência do alcoolismo entre adultos varia de 6% em Salvador, Bahia a 13% em Ribeirão Preto, São Paulo. Na mesma época nos Estados Unidos o percentual de alcoólatras no sexo masculino era de 10% e no sexo feminino de 2% [2].

O alcoolismo é um diagnóstico freqüente entre os doentes psiquiátricos no Brasil. Estima-se que 10% a 15% das internações psiquiátricas no país tenham como diagnóstico o alcoolismo [2].

A pesquisa nacional sobre saúde e nutrição [24] mostrou que dentre os indivíduos entrevistados 23% declaram fazer uso de bebida alcoólica, sendo que, 16% eram homens e 7% mulheres.

## Dieta

O papel da dieta como importante fator no desenvolvimento do câncer vem sendo alvo de interesse crescente. Estudos experimentais na década de 1930 provaram que animais em regime alimentar altamente gorduroso eram capazes de desenvolver câncer de mama [55]. A partir da década de 60 vários estudos epidemiológicos vêm investigando o papel da dieta na gênese do câncer. A associação entre câncer de cólon, reto e mama com a ingestão de proteína animal e consumo de gorduras foi fortalecida após 1970 por Armstrong e Doll [1] com base em dados de 32 países.

Os nitratos, que estão presentes em muitos vegetais e na água potável e que são usados como conservantes de carne e outros alimentos, quando em altas doses podem provocar câncer de estômago e esôfago [53].

Sal e alimentos salgados também estão associados ao aparecimento de câncer gástrico [56].

As taxas de câncer de estômago vêm sofrendo uma queda em todo o mundo nos últimos 50 anos [21]. Esta queda, sem dúvida, é decorrente de uma diminuição na incidência, uma vez que a letalidade ainda é alta, pois o tratamento para o câncer de estômago não evoluiu muito nestes anos. Segundo Doll [12], a redução da mortalidade por câncer de estômago foi responsável por 8,5% da redução de todos os cânceres em homens e em 7,6% em mulheres na Europa. Acredita o autor que isto deve ter sido decorrente da diminuição da incidência por conta de alterações de exposição aos dois principais fatores cancerígenos: a preservação inadequada dos alimentos e o uso de sal.

No Japão, país que apresenta os mais altos índices de câncer de estômago, a partir de 1967 se identificou uma diminuição da mortalidade por este tipo de câncer [50]. Tal situação reflete, porém, o resultado dos programas de *screening* em mama que possibilitam o tratamento em estágios bem iniciais da doença ou em condições pré-malignas.

No Brasil o câncer de estômago é a mais freqüente causa de óbito por câncer no sexo masculino nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, e o segundo mais freqüente entre as mulheres nas regiões Norte, Sudeste e Sul. A queda do câncer de estômago também foi evidenciada no Brasil [16]. É possível que o declínio das taxas de mortalidade por câncer de estômago não tenha se dado de forma homogênea no país. No Estado do Rio de Janeiro, durante o período de 1979 a 1986, as taxas de mortalidade por câncer de estômago foram mais elevadas na região Metropolitana do que no inte-

rior [33]. A utilização de refrigeradores a partir de 1950 no Brasil deve ter tido alguma influência na diminuição do câncer de estômago. É fato, porém, que uma maior dificuldade de acesso a este eletrodoméstico na zona rural pode ter a ver com as taxas mais elevadas do interior que em áreas metropolitanas.

Em contrapartida aos efeitos carcinogênicos de certos elementos da dieta humana, sabe-se que existem outros componentes que podem conferir proteção no processo de desenvolvimento do câncer. Entre os principais componentes alimentares que protegem as células do efeito carcinogênico estão: vitamina A, a provitamina A (composta pelo beta-caroteno e outros carotenóides) e vitamina C, a vitamina E, a vitamina B2, o selênio e o zinco e as fibras. Vários destes micronutrientes têm propriedades antioxidantes e podem bloquear a carcinogênese endógena [44].

Através de estudo prospectivo, Hannes e colaboradores [20] concluíram que níveis baixos de vitaminas antioxidantes no plasma estão associados a um aumento de risco para câncer.

Negri e equipe [39] verificaram na Itália que a ingestão freqüente de vegetais verdes reduz o risco para vários cânceres do aparelho digestivo e urinário.

Estudo realizado no Rio Grande do Sul mostrou que o consumo de vegetais conferiu proteção para o câncer de esôfago [57].

Franco e colaboradores [18] puderam evidenciar, também, o efeito protetor significativo de vegetais ricos em carotenos e frutos cítricos em relação ao câncer oral em São Paulo, Curitiba e Goiânia.

Não existe dúvida de que a dieta da maioria da população brasileira é inadequada qualitativa e até mesmo quantitativamente. A Figura 6 faz uma comparação, a partir de dados brutos da Pesquisa de Orçamentos Familiares - 1987/1988 [23] da quantidade anual de consumo familiar de alguns tipos de alimentos para três capitais brasileiras. Nota-se que de forma grosseira é possível observar que a ingestão de hortaliças, frutas, carnes, pescados e gorduras diferem entre as três cidades o que indica possibilidades diferentes de acesso a estes alimentos bem como hábitos e costumes regionais diversos. Porto Alegre destaca-se pelo mais alto consumo de carne mas, também, entre as três cidades é a que mostra o menor consumo de frutas. Fortaleza, ao contrário, indica uma baixa quantidade de hortaliças e carnes no orçamento familiar mas mostra um consumo maior de frutas e pescados.

### Radiação solar

A radiação solar é inegavelmente o principal fator de risco para o câncer de pele. O papel causal da radiação solar no aparecimento dos tumores basocelulares e espinocelulares já foi estabelecido tanto epidemiologicamente quanto experimentalmente [19]. No caso do

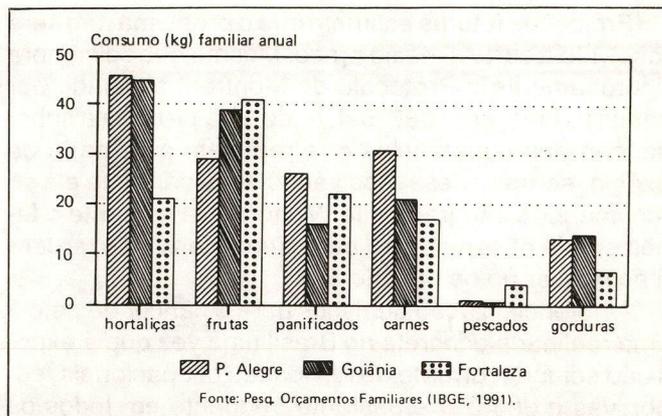


Figura 6. Consumo alimentar, regiões metropolitanas, Brasil, 1987/88.

melanoma cutâneo, o tumor de pele de mais alta malignidade, esta relação ainda não é totalmente conhecida. Existem, porém, evidências a partir de estudos epidemiológicos de que queimaduras solares na infância e exposição solar intermitente destacam-se como importantes fatores de risco para este tipo de câncer [13, 41, 54].

O aumento da ocorrência dos tumores de pele em países como Austrália, Estados Unidos e Canadá trouxe à tona o debate em torno das conseqüências da destruição da camada de ozônio atmosférico sobre a saúde humana. A Agência Americana de Proteção Ambiental estimou que uma redução em 1% na concentração de ozônio atmosférico levaria a um aumento de 3% na incidência de tumores basocelulares e espinocelulares e de 0,8 a 1,5% da mortalidade por melanoma [27].

A grande preocupação mundial com a destruição da camada de ozônio se tornou evidente em 1977, quando várias equipes com diferentes técnicos detectaram pequenas diminuições na camada de ozônio sobre a Antártica [28]. Posteriormente, em 1982, foi observado o mesmo fenômeno em menor grau, na Suíça, Alemanha e Canadá. Em outubro de 1983 a situação se agravou com a constatação do enorme "buraco" na Antártica que seria a diminuição para a metade do valor normal.

Em 1978, em Natal, foi feita a primeira medição da camada de ozônio no Brasil por técnicos do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais [28].

Verificou-se, então, que a concentração média de ozônio atmosférico em Natal se encontra dentro dos limites não prejudiciais à saúde humana.

Atualmente existem quatro estações permanentes para medição de ozônio no país localizadas em Natal, Rio Branco, Cachoeira Paulista e Cuiabá, onde várias medições vêm sendo feitas no sentido de caracterizar a tendência da concentração de ozônio atmosférico [29].

Projeções futuras estimam que o problema não será resolvido a curto e médio prazo. Mesmo que se cumpra rigorosamente o Protocolo de Montreal assinado por vários países, em 1987 [52], onde está prevista a substituição das substâncias que reduzem a camada de ozônio, serão necessários vários anos para que ela se recomponha integralmente. Muito provavelmente o fenômeno já observado no hemisfério Norte não tardará a acontecer no hemisfério Sul.

A potencialização de riscos para o câncer de pele é uma realidade concreta no Brasil uma vez que a exposição solar decorrente de atividades ocupacionais, esportivas e de lazer é bastante freqüente em todos os extratos sociais do território nacional. Em alguns grupos específicos o problema se manifesta de forma mais grave como entre algumas comunidades de origem européia na região Sudeste e Sul. Os indivíduos pertencentes a estas comunidades rurais se expõem ao sol continuamente desde a primeira infância. Neste caso o risco de ter câncer de pele está em muito aumentado, uma vez que se tratam de indivíduos de pele clara com exposição continuada e prolongada aos raios ultravioleta.

### Radiação ionizante

A radiação ionizante pode causar câncer em qualquer órgão [55]. Entre os tumores mais freqüentemente observados pós-irradiação encontram-se as leucemias, o câncer de mama e o de tireóide.

A utilização crescente da energia nuclear em indústrias e nas áreas de medicina e armamento pode trazer vários danos à saúde humana e requer medidas rigorosas de fiscalização e controle.

No final da 2ª Guerra Mundial todo o mundo assistiu as dramáticas conseqüências das explosões de Hiroshima e Nagasaki. Acidentes como o ocorrido em Chernobyl e em outras usinas atômicas poderiam ter sido evitados.

O caso de Goiânia foi o mais grave acidente deste tipo ocorrido no país com a violação da cápsula de Césio-137, foram contaminadas e irradiadas um grupo de pessoas sem nenhum conhecimento sobre os efeitos da radioatividade. Este acidente resultou na contaminação de 249 pessoas das quais, quatro foram a óbito, além dos danos psicossociais e econômicos para as famílias atingidas [25].

A partir de 1988 a Fundação Leide das Neves Ferreira passou a fazer acompanhamento das vítimas do acidente e até agora só foi detectado um caso de câncer que deve ter sido radioinduzido [9]. Trata-se de um paciente que apresentou um lentigo maligno em área exposta ao Césio-137. Até o momento nenhum caso de leucemia foi verificado. O acompanhamento dos indivíduos expostos deve ser contínuo porque outras doenças secundárias à radiação podem ainda surgir.

### Vírus e outros agentes biológicos

A extensão da capacidade de viroses induzirem câncer em seres humanos vem sendo avaliada nos últimos 15 anos. Já se sabe hoje que os vírus podem interferir na carcinogênese humana através de vários mecanismos [55].

As associações mais conhecidas atualmente são: papilomavírus e câncer de colo de útero; vírus Epstein-Barr e linfoma de Burkitt; vírus de hepatite B e hepatoma e, mais recentemente, retrovírus e leucemias.

A freqüência importante do câncer de colo uterino enquanto causa de morte no Brasil em áreas carentes como nas Regiões Norte e Nordeste assim como as altas taxas de incidência verificadas em Recife, Fortaleza, Belém e Goiânia levam a crer que os agentes infecciosos são importantes na etiologia. A associação do papilomavírus vem sendo extensamente estudada [38], principalmente em área de nível sócio-econômico mais baixo, onde esta patologia é mais prevalente.

Por ser uma patologia que, se tratada em fase inicial, tem seu prognóstico bem melhorado, ações preventivas e de diagnóstico precoce são fundamentais.

Em vários países houve um declínio da mortalidade por câncer de colo uterino com a introdução de programas de *screening*.

As altas taxas de mortalidade por câncer de colo de útero ainda vigentes no país, que mostram tendências estáveis no Rio de Janeiro (1979/86) e em São Paulo (1970/90) [33], apontam que as ações preventivas não tiveram impacto. No Rio Grande do Sul, entre 1977 e 1987, houve aumento da mortalidade por este tipo de câncer como mostra Daudt e colaboradores [10].

É possível que a prevalência de outros tipos de vírus com câncer também seja significativa no Brasil e mereça ser alvo de investigações futuras.

Estudos sorológicos realizados no Brasil, com a finalidade de pesquisar a incidência do retrovírus entre doadores de sangue e pacientes politransfundidos, mostraram prevalências que variam de 0,4 a 8% [8, 46]. A associação da infecção pelo HTLV-I com a leucemia/linfoma-T do adulto já foi comprovada experimentalmente [4, 7]. Este tema vem despertando grande interesse entre neurologistas, hematologistas e virologistas. O conhecimento da incidência do HTLV-I no Brasil, bem como a identificação dos grupos de risco se fazem necessários. Estudos preliminares mostram que o problema tem implicações epidemiológicas que merecem investigações específicas no Brasil [45].

A capacidade de outros agentes biológicos, como por exemplo, parasitas crônicos, favorecerem a proliferação celular e o desenvolvimento de tumores associados a outros indutores ainda é um capítulo desconhecido dentro do contexto nacional. O *Schistosoma hematobium*, inexistente no Brasil, parece estar associado ao câncer de bexiga [55]. A possibilidade de que

um parasita como o *Schistosoma mansoni*, responsável por grande endemia em várias regiões do país, possa servir como indutor do aparecimento de tumores de fígado é uma hipótese que deve ser pesquisada.

Grande atenção vem sendo dada à relação existente entre o *Helicobacter* e o câncer de estômago. Considerando a frequência relativa do câncer de estômago no país parece ser fundamental a pesquisa desta bactéria dentre os portadores desta patologia. Ainda não foram publicados trabalhos nacionais investigando este assunto específico.

## Conclusões

Não há dúvida de que, guardadas as devidas proporções, a pobreza perpassa todos os processos de adoecer no Brasil e, assim é, que entre os cânceres também se percebe o reflexo da desigualdade. O fenômeno da adição nosológica, caracterizado pela presença das doenças crônicas simultânea à ocorrência das doenças infecciosas e carenciais se espelha entre as neoplasias malignas. Ao mesmo tempo em que se identifica o peso dos cânceres "ditos" do desenvolvimento como o de pulmão e o de mama ainda se constata que o câncer de estômago e o de colo de útero são altamente frequentes como causa de óbito. E mais ainda, observa-se que em uma mesma cidade, como Fortaleza, que faz parte de uma região caracterizada como carente sócio-economicamente, o câncer de mama é quase tão incidente quanto o câncer de colo de útero. Por outro lado, em São Paulo, a cidade mais desenvolvida do país, o câncer de estômago entre homens mostrou uma taxa de incidência maior que o de pulmão, em 1980.

A existência de graus excessivos de exposição da população a agentes cancerígenos ocupacionais e ambientais é evidente tomando-se como ponto de partida as avaliações preliminares.

Fatores comprovadamente cancerígenos são usados em escala industrial ou na agricultura sem nenhum controle como o asbesto, alguns tipos de agrotóxicos e as substâncias radioativas. Outros compostos químicos, que são potencialmente cancerígenos em laboratório e passam por estágio de comprovação epidemiológica são empregados indiscriminadamente sem que se aguarde o resultado das pesquisas.

O hábito de fumar e da ingestão alcoólica, mesmo após as campanhas de informação, continuam sendo muito prevalentes generalizadamente e a associação dos dois aumenta o risco de câncer. Agrava-se aos fatores anteriores o papel da dieta na gênese e prevenção do câncer quando se sabe que o baixo poder aquisitivo da população é fator determinante de uma dieta inadequada sob todos os pontos de vista.

Cabe reconhecer que o aparecimento do câncer não está na dependência de um ou outro fator de risco isolado mas é fruto da interação de vários riscos em maior

ou menos grau que podem levar a quebra do equilíbrio celular. Sendo assim, as possibilidades de prevenção dos diversos tipos de câncer só terão êxito se considerarem esta complexidade etiológica.

A experiência de outros países mostra que medidas específicas como o controle do tabagismo e os programas de *screening* para o câncer de colo de útero já mostraram alterações na ocorrência. É fato, porém, que tais ações aconteceram justamente em países que dispõem de serviços de saúde com capacidade resolutiva e acesso universal e onde os habitantes possuem uma qualidade de vida material bem superior àquela encontrada nos países subdesenvolvidos.

Por tudo isso, fica claro que a população brasileira está sujeita sim a um risco crescente para o câncer. Faz-se necessária, portanto, a condução de pesquisas que possam aprofundar os conhecimentos sobre o tema dentro da realidade brasileira e que contribuam para a consolidação de uma política pública de controle do câncer.

## Referências bibliográficas

1. ARMSTRONG B, DOLL R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617-31.
2. BANCO MUNDIAL. Brasil: novo desafio à saúde do adulto. Washington, 1991.
3. BOSCHI PINTO C, COLEMAN MP. Cancer Mortality in Rio de Janeiro. *Int J Cancer* 1990; 46: 173-77.
4. BRUNN PA et al. Clinical course of retrovirus associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med* 1983; 309: 257.
5. BUSTAMANTE MT. Mortalidade por câncer no Estado do Rio de Janeiro, 1979/81 - Um estudo da distribuição geográfica. Dissertação de Mestrado. UERJ, Rio de Janeiro, 1992.
6. CARDIM MS et al. Epidemiologia descritiva de alcoolismo em grupos populacionais do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 1986; 2(2): 191-211.
7. CATOVSKY D et al. Adult T-cell lymphoma/leukemia in blacks from West Indies. *Lancet* 1982; i: 639.
8. CHIATTONE S. Prevalência do HTLV-I entre doadores de sangue na Santa Casa de São Paulo. Boletim direto do Colégio Brasileiro de Hematologia 1991, ano 1, 2, julho/setembro.
9. CURADO MP, FRAGA SG. Incidência de leucemias em Goiânia após acidente radioativo com Césio-137. Fundação Leide das Neves Ferreira. Apresentado na Reunião Internacional de Registros de Câncer, Equador, 1991.
10. DAUDT AW et al. Estudo da mortalidade por doenças tabaco-dependente. XIII Conferência Mundial sobre Tabaco ou Saúde, Buenos Aires, 1992.
11. DE STEFANI E et al. Risks factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1987; 60: 3087-91.
12. DOLL R. Are we winning the fight against cancer? An epidemiological assessment. *Eur J Cancer* 1990; 26(4): 611-21.
13. ELWOOD JM et al. Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma - The Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985; 51: 543-49.
14. FACCHINI U et al. Geographical variation of cancer mortality in Italy. *Int J Epidemiol* 1985; 13: 53-54.
15. FIOCRUZ/RADIS. Mortalidade nas Capitais Brasileiras, 1930-1980, Dados 7, 1984.
16. FIOCRUZ/RADIS. Câncer: Mortalidade no Brasil. Dados 15, 1991.
17. FONSECA LAM. Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo. *Oncologia Atual* 1992; 2(1): 6-14.

18. FRANCO EL et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43: 992-1000.
19. GREEN A, O'ROURKE MGE. Cutaneous malignant melanoma in association with other skin cancers. *JNCI* 1985; 74(5): 977-80.
20. HANNES BS et al. Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow-up of the prospective Basel study. *Am J Epidemiol* 1991; 133(8): 766-75.
21. HOWSON CP et al. The decline in gastric cancer: epidemiology of an implanted triumph. *Epidemiol Res* 1986; 8: 1-27.
22. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs 1987; 1(Suppl. 7): 42.
23. IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 1987/88. Consumo alimentar domiciliar "per capita". Rio de Janeiro, 1990.
24. IBGE. Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição. Dados preliminares, 1991.
25. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. The radiological accident in Goiânia. Vienna, 1988.
26. JABLON S et al. Cancer in Japanese exposed as children to atomic bombs. *Lancet* 1971; 1: 927-32.
27. JONES RR. Ozone depletion and cancer risk. *Lancet* 1987; 22: 443-46.
28. KIRCHHOFF VWJH, AZAMBUJA SO. Camada de ozônio: um filtro ameaçado. *Ciência Hoje* 1987; 5(28): 29-33.
29. KIRCHHOFF VMJH et al. Ozone climatology at Natal, Brazil, from in situ ozonesonde data. *J Geophysical Research* 1991; 96: 10899-909.
30. LA VECCHIA C et al. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 2-29.
31. MACK TM et al. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *JNCI* 1986; 76: 22-29.
32. MATOS EL et al. Patterns of cancer mortality in Argentina. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 860-70.
33. MENDONÇA GAS. Mortalidade por câncer no Estado do Rio de Janeiro, 1979-86. Dissertação de Mestrado. UERJ, Rio de Janeiro, 1991.
34. MINISTÉRIO DA ECONOMIA. Dados sobre consumo e taxaço de produtos do tabaco. Coordenadoria Técnica de Intercâmbio Comercial, Tabulação especial, Brasília, 1992.
35. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estatísticas de Mortalidade - Brasil: 1988-86. Brasília, 1983, 1991 a.
36. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 1991b.
37. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle do tabagismo: um desafio. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 1992.
38. MUÑOZ N et al. Doses human papillomavirus reduce cervical cancer? The state of epidemiological evidence. *Br J Cancer* 1988; 57: 1-5.
39. NEGRI E et al. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991; 48: 350-54.
40. NIEVES JW, SUSSER M. Cancer near the three Mile Island Nuclear Plant: radiation emissions. *Am J Epidemiol* 1990; 132(3): 397-412.
41. OSTERLINO A et al. The danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319-24.
42. PAGE HS, ASIRE AJ. Cancer rates and risks. National Institute of Health Publication 1985; 85: 691.
43. PALMER RJ et al. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1991; 134(1): 1-13.
44. PETO R et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290: 210-18.
45. POMBO DE OLIVEIRA MS et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil - A new cluster of disease. *Lancet* 1989; 336: 1472.
46. POMBO DE OLIVEIRA MS. Prevalência do HTLV-I entre pacientes portadores de hemopatias malignas e doadores de sangue do Instituto Nacional de Câncer. Boletim direto do Colégio Brasileiro de Hematologia, 1991, Ano I, 2 julho-setembro.
47. PUFFER RR, GRIFFITH GW. Características de la mortalidad urbana. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica, Washington 1968: 151.
48. RAMOS LR et al. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. *Rev Saúde Pública* 1987; 21 (3); 211-24.
49. SCHIFFERS E et al. Tobacco and occupation as risk factors and bladder cancer: a case-control study in southern Belgium. *Int J Cancer* 1987; 60: 141-44.
50. SEGI M, KURIHARA M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1966-1967). *Japan Cancer Society* 1972; 6: 98.
51. SIERRA R et al. Cancer in Costa Rica. *Cancer Research* 1989; 49: 717-24.
52. SQUEEZE HR. Unprecedented threat to ozone layer. *ENDS Report* 1991; 198: 2-3.
53. TANNEMBAUM SR et al. Gastric cancer in Colombia. IV. Nitrite and other ions in gastric contents of residents from a high-risk region. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 9-12.
54. THORN M et al. Trends in the incidence of malignant melanoma in Sweden, by anatomic site, 1960-84. *Am J Epidemiol* 1990; 132(6): 1066-77.
55. TOMATIS L et al. Cancer: causes, occurrence and control. IARC Scientific Publication 1990: 100.
56. TUYNS AJ. Salt and gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer* 1988; 11: 229-32.
57. VICTORA CG et al. Hot beverage and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1987; 39: 710-16.
58. WATERHOUSE J, MUIRC et al. Cancer incidence in five continents. V. IARC Scientific Publication 1987: 88.
59. WHELAN SL et al. Patterns of cancer in five continents. V. IARC Scientific Publication 1990: 12.

## Atualização científica II

Responsável: Luiz Eduardo Atalécio

Esta seção tem por objetivo divulgar os resumos dos mais recentes artigos publicados na literatura mundial a respeito do diagnóstico, estadiamento, prognóstico e tratamento do câncer. Caso o colega deseje receber separatas dos artigos referidos (máximo cinco) assinale suas opções com um X e envie para:

Pro-ONCO

Atualização científica II

Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar

CEP 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Telefones: 021/263-8565, 263-6568, 253-1956

Fax: 021/263-8297

Endereço para a remessa do material:

Nome Completo: .....

Endereço: .....

Número ..... Aptº, Sala, Grupo etc.: .....

Cidade: ..... CEP: ..... Estado: .....

Desejo receber separata dos artigos assinalados:

Trabalho(s)nº(s)

01/01  01/02  01/03  01/04  01/05

01/06  01/07  01/08  01/09  01/10

01/11  01/12

**01/01 - Competing Events Determining Relapse-Free Survival in Limited Small-Cell Lung Carcinoma.**

R. Arriagada, A. Kramar, T., LeChevalier, and H. DeCremoux for the French Cancer Center Lung Group.

Nós apresentamos nossos resultados obtidos no tratamento de pacientes com carcinoma indiferenciado de pequenas células (oat-cell carcinoma) loco-regional utilizando um protocolo com quatro alternativas terapêuticas. Estes resultados estão baseados no intervalo livre de doença (relapse-free survival-RFS), na possibilidade de recidiva local, metástases e morte não relacionada a neoplasia. Duzentos e dois pacientes com este tipo de câncer pulmonar limitado foram tratados de quatro formas diferentes que consistiam em alternar radioterapia e quimioterapia. O primeiro protocolo consistia de seis ciclos de CAVP16 (ciclofosfamida, adriamicina, VP16/213) mais metotrexate enquanto a cisplatina substituía esta última droga nos outros três esquemas terapêuticos concomitante com a radioterapia no tórax na dose de 45, 55, 65 e 61 Gy, respectivamente. O hiperfracionamento da dose foi utilizado no primeiro ciclo do quarto protocolo. Setenta e seis por cento dos pacientes estavam em remissão completa quando do término da fase de indução. O intervalo livre de doença foi calculado até a primeira causa de falência do tratamento: recidiva local, metástases ou morte relacionada ou não com a doença.

Não houve diferença significativa entre as quatro formas de tratamento. Resultado global mostrou que a incidência de falência em dois anos foi de 75% assim distribuídos: recidiva local 33%, metástases 25%, recidiva local e metástases simultâneas 9% e morte intercorrente 8%.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: PP 447-451.

**01/02 - Pulmonary Function Tests After Whole-Lung Irradiation and Doxorubicin in Patients With Osteogenic Sarcoma.**

Eric R. Ellis, Robert B. Marcus, Michael J. Cicale, Dempsey S. Springfield, Francis J. Bova, John Graham-Pole, William F. Enneking, Suzanne S. Spanier, and Rodney R. Million.

Devido a escassa bibliografia referente ao comprometimento pulmonar após irradiação pulmonar total, a Universidade da Flórida iniciou, em 1979, um estudo prospectivo para avaliar esta complicação tardia nos pacientes, com osteossarcoma, que fizeram radioterapia pulmonar total e adriamicina.

Entre 1979 e 1984, 57 pacientes com osteossarcoma, sem evidência de metástases por ocasião do diagnóstico, receberam tratamento adjuvante que consistia de irradiação pulmonar total (com proteção cardíaca) seguida de quimioterapia com adriamicina. O tratamento radioterápico foi de 1600 cGy em 10 frações com campos anteriores e posteriores seguido de cinco ciclos de adriamicina até a dose total de 450 mg/m<sup>2</sup>. Os testes pulmonares consistiram de espirometria, capacidade de difusão e volume obtidos antes da radioterapia, após seis e 12 meses e anualmente depois desta data.

Por ocasião desta análise, 28 de 57 pacientes foram avaliados tendo uma média de seguimento de 42 meses (seis a 77 meses). Esta avaliação mostrou redução da capacidade pulmonar total, capacidade pulmonar residual e do volume expiratório forçado durante os primeiros seis a 12 meses após radioterapia. Estes valores retornaram aos índices normais durante o segundo ano de seguimento permanecendo assim até o presente momento.

Concluem os autores que o tratamento com irradiação pulmonar total seguida de adriamicina como foi feito neste estudo não causam seqüelas graves. As alterações observadas durante um período de 42 meses de seguimento foram mínimas e transitórias.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: pp 459-463.

**01/03 - Prognostic Significance of S-Phase Fraction in Good-Risk, Node-Negative Breast Cancer Patients.**

Gary M. Clark, Marie-Christine Mathieu, Marilyn A. Owens, Lynn G. Dressler, Lynn Eudey, Douglass C. Tormey, C. Kent Osborne, Kennedy W. Gilchrist, Edward G. Mansur, Martin D. Abeloff, and William L. McGuire.

Os autores analisam a citometria de fluxo e a fração de fase S do DNA de células de linfonodos axilares negativos de pacientes com câncer de mama.

Todas as pacientes estavam registradas no grupo de bom prognóstico em controle de um protocolo clínico do qual faziam parte várias instituições. Tinham tumores de até 3 cm, eram receptor para estrogênio positivo e foram tratadas com cirurgia (mastectomia a Patey ou Maden-Auchincloss) isolada. O tempo de seguimento foi de 4 a 8 anos.

Os resultados foram obtidos em 92% das 298 amostras estudadas (51% diplóide e 49% aneuplóide) e a fração de fase S obtida de 83% dos tumores. A fração de fase S para tumor diplóide foi de 0,7 a 11,9% (mediana de 3,6%) comparada com 1,2% a 26,7% (mediana de 7,6%) para tumores aneuplóides ( $p < 0,0001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao intervalo livre de doença e a sobrevida global entre pacientes com tumores diplóides e aneuplóides. Estudando as características do DNA quando a célula se encontrava na fase S verificamos que 4,4% destes eram diplóide e 7,0% aneuplóide com maior intervalo livre de doença para pacientes com baixo índice da fração S ( $P = 0,0008$ ). A incidência de recidivas e/ou metástases em cinco anos foi de 15% para os pacientes com baixo índice de fase S ( $n = 142$ ) e 32% ( $n = 105$ ) para os de alto índice. Foi observada associação similar entre células na fase S e o quadro clínico para pacientes com tumor diplóide ( $P = 0,053$ ) e para pacientes com tumor aneuplóide ( $P = 0,0012$ ).

Concluem os autores que a fração de fase S constitui fator prognóstico adicional para o intervalo livre de doença de pacientes com câncer da mama, axila negativa e receptor para estrogênio positivo.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: pp 428-432.

**01/04 - Carboplatin: An Active Drug in Metastatic Breast Cancer.**

Miguel Martin, Eduardo Diaz-Rubio, Antonio Casado, Pedro Santabárbara, José Manuel López Vega, Encarna Adrover, and Luigi Lenaz.

Este estudo tem por objetivo determinar a atividade antitumoral da carboplatina 400 mg/m<sup>2</sup> endovenosa a cada quatro semanas nas pacientes com câncer da mama metastático.

Trinta e quatro pacientes sem tratamento quimioterápico prévio entraram neste estudo tendo doença mensurável em pelo menos um local avaliável. Destas 34 pacientes, 12 obtiveram resposta sendo 01 completa e 11 parciais com a carboplatina resultando numa sobrevida global de 35% (95% entre 19,8 e 53,5%). A média de duração da resposta foi de 8 meses (2+ a 12 meses). As respostas obtidas estavam em linfonodos (4 de 6), pulmão (5 de 9), pele e partes moles (4 de 9), mama (2 de 8) e fígado (3 de 11). Não foi vista resposta em lesão lítica óssea. A toxicidade foi leve, consistindo de náusea e vômito (81% dos pacientes em 66% dos ciclos), leucopenia grau 1 e 2 da Organização Mundial de Saúde (WHO) (47% dos pacientes; 18% dos ciclos) e plaquetopenia (12% dos pacientes; 3% dos ciclos). Não houve casos de toxicidade que coloca-se em risco a vida das pacientes, embora uma tenha desenvolvido plaquetopenia grau 4 sem sangramento. Das 22 pacientes que não responderam à carboplatina, 18 fizeram quimioterapia com ciclofosfamida, adriamicina e fluorouracil (CAF = 15 pacientes); ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF = um paciente) e hormônios (dois pacientes). Onze de quinze pacientes e duas em duas pacientes responderam ao CAF e à hormonioterapia, respectivamente. As restantes não responderam ao esquema CMF. O índice de resposta global utilizando carboplatina como primeira linha e os demais esquemas como segunda linha foi de 73,5% (23 de 34 pacientes). Após um seguimento médio de 22 meses a sobrevida mediana foi de 19 meses.

Os autores concluem que a carboplatina é uma droga ativa para pacientes com câncer da mama metastático sem tratamento prévio. Aquelas que não se beneficiaram do tratamento puderam ser tratadas com esquemas convencionais sem prejuízo quanto a sobrevida.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: pp 433-437.

**01/05 - Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia in Accelerated and Blastic Phases With Daunorubicin, High-Dose Cytarabine, and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor.**

Hagop M. Kantarjian, Moshe Talpaz, Demetrios Kontoyiannis, Jordan Gutterman, Micheal J. Keating, Elihu H. Estey, Susan O'Brien, Mary Beth Rios, Miloslav Beran, and Albert Disseroth.

Este estudo visa avaliar os resultados obtidos pelo acréscimo do fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) no tratamento quimioterápico intensivo na leucemia mielóide crônica na fase blástica (LMC-B) e proliferativa (LMC-P).

Quarenta e oito pacientes foram tratados com daunorubicina 120 mg/m<sup>2</sup> EV no 1º dia, citosina arabinosídeo (ara-C) 1,5 g/m<sup>2</sup> por infusão contínua de 24 horas durante quatro dias, metilprednisolona 100 mg por dia durante cinco dias seguido de GM-CSF 125 microgramas/m<sup>2</sup> por dia de 6/6 horas a partir do 5º dia até recuperação da medula óssea (leucometria acima de 2000/mm<sup>3</sup>). Vinte e quatro pacientes tinham LMC-B e 24 tinham LMC-P.

Durante o período da remissão 45 pacientes (94%) apresentaram febre sendo 23 (48%) de origem desconhecida e 22 (46%) com infecção comprovada. O tempo médio de recuperação dos granulócitos acima de 500/mm<sup>3</sup> foi de 29 dias e das plaquetas foi de 28 dias (contagem acima de 30.000/mm<sup>3</sup>). Dos 48 pacientes tratados, 14 (29%) foram a remissão hematológica completa e sete (15%) regrediram para a fase crônica. Dentre aqueles que foram a remissão completa oito de 24 (33%) tinham LMC-B e seis de 24 (25%) LMC-P. Onze pacientes (23%) tiveram resposta citogenética transitória e 16 apresentaram retenção hídrica, hipotensão, derrame pericárdico e pleural ou pericardite ou vários destes efeitos. Esta toxicidade foi severa em quatro pacientes podendo estar associada a neoplasia pois, o mesmo tratamento acima descrito, para a leucemia linfocítica aguda, não apresentou efeitos colaterais significativos.

Os autores concluem que os resultados apresentados quanto a resposta obtida, toxicidade, complicações tardias e sobrevida global não melhoraram significativamente quando comparados com tratamentos anteriores.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: pp 398-405.

**01/06 - Effect of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor in Patients With Hodgkin's Disease: A Phase I/II Study.**

Doris J. Hovgaard and Nis I. Nissen.

A toxicidade medular constitui fator limitante para a quimioterapia, motivo pelo qual investigamos se o uso do fator estimulante e recombinante de colônias de granulócitos e macrófagos (rhGM-CSF) pode estimular a recuperação da medula de pacientes submetidos a quimioterapia com esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona).

Neste estudo foram incluídos 24 pacientes com doença de Hodgkin, sem tratamento prévio, submetidos a quimioterapia com esquema MOPP seguido de cinco dias de rhGM-CSF após cada ciclo. As doses de rhGM-CSF eram escalonadas e os pacientes randomizados quanto a administração: infusão venosa por 24 horas ou injeção subcutânea duas vezes por semana.

A contagem leucocitária (neutrófilos, eosinófilos e monócitos) foi maior nos pacientes que receberam MOPP + rhGM-CSF do que os que fizeram apenas MOPP isolado. Os dias com leucopenia (até 2000/mm<sup>3</sup>) e neutropenia (até 1000/mm<sup>3</sup>) foram reduzidos de 6,3 para 0,8 e 5,4 para 1,0, respectivamente, naqueles pacientes que receberam quimioterapia com rhGM-CSF. A toxicidade foi leve e reversível dando: febrícula, dor torácica, óssea e muscular, eritema, cefaléia, fadiga e edema periorbitário.

Os autores concluem que rhGM-CSF pode ser administrado em pacientes com doença de Hodgkin que estejam sendo submetidos a quimioterapia e que esta associação melhora os resultados quanto a recuperação medular possibilitando o uso de doses plenas dos quimioterápicos. A administração por via subcutânea foi tão eficaz quanto a via venosa.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: pp 390-397.

**01/07 - Factors Influencing Cosmetic Outcome and Complication Risk After Conservative Surgery and Radioterapy for Early Stage Breast Carcinoma.**

David E. Wazer, Thomas DiPetrillo, Ruper Schmidt-Ullrich, Leisa Weld, Thomas J. Smith, Douglas J. Marchant, and Nicolas J. Robert.

O propósito deste trabalho é estudar as complicações e o lado cosmético do tratamento do câncer da mama inicial pós-cirurgia, radioterapia e quimioterapia adjuvante.

Entre 1982 e 1988, 234 pacientes com câncer da mama estágio I/II foram tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia. Reforço de dose no local do tumor (20 Gy ou implante intersticial de irídio 192) e/ou nova ressecção cirúrgica somente foi feita após cuidadosa verificação da margem de segurança. Durante o ato cirúrgico foi feito esvaziamento axilar em todas as pacientes abaixo de 70 anos. O tratamento adjuvante consistiu de: 6 a 8 ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracil) ou CAF (ciclofosfamida, adriamicina, fluorouracil) para pacientes da pré-menopausa com axila positiva e, tamoxifen para mulheres da pós-menopausa com ou sem axila comprometida. O tempo médio de seguimento foi de 50 meses (20 a 80 meses) sendo definido os critérios qualitativos para o aspecto cosmético e para as complicações.

Os fatores que influenciaram, negativamente, o resultado cosmético da cirurgia foram: tumores palpáveis ( $P = 0,046$ ), volume de tecido mamário ressecado ( $p = 0,027$ ), ampliação da margem de segurança ( $P = 0,01$ ), número de campos irradiados ( $P = 0,03$ ) e reforço de dose ( $P = 0,01$ ). Pacientes que receberam tamoxifen apresentaram resultado cosmético pior ( $P = 0,062$ ). As complicações foram piores nas pacientes que fizeram dissecação axilar ( $P = 0,02$ ), quimioterapia ( $P = 0,03$ ) e que tiveram linfonodos axilares comprometidos ( $P = 0,05$ ).

Concluem os autores que para se obter um resultado cosmético bom com um mínimo de complicações é necessária muita atenção e cuidado com os detalhes técnicos da cirurgia e da radioterapia. O impacto do tratamento sistêmico necessita ser melhor avaliado.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: pp 356-363.

**01/08 - Identification of Patients Who Are at High Risk for Locoregional Breast Cancer Recurrence After Conservative Surgery and Radiotherapy: A Review Article for Surgeons, Pathologists, and Radiation and Medical Oncologists.**

Daniel H. Clarke and Alvaro A. Martinez.

Muitos trabalhos retrospectivos já foram publicados analisando os fatores de risco que possibilitam uma maior incidência de recidiva loco-regional após tratamento conservador para câncer da mama. Nós revisamos estes trabalhos com o objetivo de auxiliar cirurgiões, patologistas, radioterapeutas e oncologistas clínicos quanto a melhor conduta terapêutica. São todos de língua inglesa, retrospectivos ou prospectivos, publicados nos anos 80. Examinamos os laudos histopatológicos, idade, extensão da cirurgia, a presença de carcinoma lobular e influência do tratamento adjuvante como fatores que pudessem colaborar com uma maior incidência de recidiva local.

O reconhecimento destes fatores é de grande importância quando se propõe um tratamento conservador baseado no laudo histopatológico. Além disto a radicalidade do tratamento radioterápico está diretamente relacionada com a extensão da cirurgia e dos mesmos fatores de prognóstico. A estratégia apresentada, concluem os autores, constitui um valioso auxílio para a abordagem terapêutica individualizada pois chama a atenção para itens que podem contribuir para a recidiva loco-regional.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, Nº 3 (March), 1992: pp 474-483.

**01/09 - Single-Agent Chemotherapy Trials in Small-Cell Lung Cancer, 1970 to 1990: The Case for Studies in Previously Treated Patients.**

Stefan C. Grant, Richard J. Gralla, Mark G. Kris, John Orazem, and Elizabeth A. Kitsis.

Este artigo tem por objetivo: (1) determinar a atividade antitumoral das drogas estudadas em protocolos fase II para pacientes com câncer do pulmão (carcinoma indiferenciado de pequenas células), (2) avaliar se estes programas experimentais foram adequadamente publicados, (3) determinar se estes pacientes previamente tratados eram elegíveis para protocolos fase II e (4) desenvolver propostas terapêuticas para programas experimentais fase II.

Revimos as publicações de língua inglesa entre 1970 e 1990 referentes a monoquimioterapia para carcinomas indiferenciados de pequenas células do pulmão. Tanto a proposta terapêutica quanto os dados estatísticos foram revistos por clínicos e estatísticos. Os índices de resposta obtidos nos doentes já tratados foram comparados com aqueles de pacientes não tratados previamente.

Avaliamos 141 artigos que descreviam 57 drogas tendo sido tratados um total de 3042 doentes. Observamos que 11 drogas foram consideradas eficazes (apresentaram índice de resposta igual ou superior a 20% em um programa que tivesse um número igual ou superior a 14 pacientes elegíveis e avaliáveis), 12 ineficazes e 34 (60%) não puderam ser avaliadas por problemas metodológicos referentes ao protocolo clínico. Estes problemas se referiam a protocolos mal redigidos e propostos, ausência de uma definição clara quanto aos critérios de respostas e a ausência de menção a fatores prognósticos importantes. Nos protocolos clínicos bem elaborados e avaliados, todas as drogas mostraram-se eficazes (resposta igual ou superior a 10%) no tratamento de pacientes com carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão já previamente tratados.

Após duas décadas, os protocolos fase II não conseguiram identificar e separar drogas eficazes das ineficazes para futuros ensaios clínicos. Se apenas pacientes já tratados podem entrar nestes programas verificamos que quase nenhuma droga se mostrou eficaz uma vez que baixo índice de resposta indica pouca atividade antitumoral. Nós propomos um estudo em duas fases seqüenciais, para pacientes já tratados, aonde poderão ser avaliadas futuras drogas para esta neoplasia.

Journal of Clinical Oncology, vol. 10, N° 3 (March), 1992: pp 484-498.

**01/10 - Treatment of Primary Squamous Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract.**

Ofer Nativ, Herbert M. Reiman, Michael M. Lieber, and Horst Zincke.

Foram estudados um grupo de 46 pacientes com carcinoma de células escamosas do trato urinário superior tratados durante um período de 44 anos. Destes, apenas 5 (11%) apresentaram concomitante cálculos urinários. Todos os tumores eram de alto grau de malignidade, e, à cirurgia, 84% eram localmente avançados ou metastáticos. O prognóstico foi ruim com sobrevida global em dois anos de 22%. Comparando com os carcinomas de células transicionais da pelve renal, concluímos que estas duas formas de neoplasia urotelial são biologicamente diversas.

Cancer 68: 2575-2578, 1991.

**01/11 - Treatment of Unknown Primary Melanoma.**

Augustine Velez, Debra Walsh, and Constantine P. Karakousis.

Durante 11 anos tratamos 1045 pacientes com melanoma sendo 64 (6%) de origem desconhecida. A idade média foi de 44,5 anos com 39 (59%) pacientes do sexo masculino e 25 (38%) feminino. Em 34 casos, somente um local estava comprometido sendo os mais comuns: axila (29%), região inguinal (24%) e pescoço (32%). A maior parte dos casos (88%) eram de melanomas amelanóticos.

Os pacientes com melanoma localizado tratados com cirurgia ( $n = 34$ ) tiveram uma sobrevida média de 53 meses e uma sobrevida de cinco anos igual a 45% enquanto que os casos disseminados apresentaram índices de sete meses e 10%, respectivamente ( $p = 0,00001$ ). Concluem os autores que melanoma localizado de origem desconhecida deve ser tratado com cirurgia radical pois um número considerável de pacientes sobrevive cinco anos.

Cancer 68: 2579-2581, 1971.

**01/12 - The Prognostic Significance of Ploidy Analysis in Operable Breast Cancer.**

Sanjai Sharma, M.C. Mishra, B.M.L. Kapur, Kusum Verma, and Indira Nath.

Os autores analisaram o DNA obtido de células de carcinoma mamário de 98 pacientes através da citometria de fluxo. Foram identificadas as pacientes que recidivaram ou que fizeram metástases correlacionando os achados do DNA com os aspectos clínicos e histopatológicos. As únicas correlações estatisticamente significativas foram entre o grau histológico e a forma de encadeamento do DNA ( $P < 0,025$ ), recidiva de doença e o número de cromossomas ( $p < 0,005$ ) e recidiva de doença com o encadeamento do DNA ( $p < 0,005$ ). Análises multivariadas mostraram que o número de cromossomas ( $p < 0,01$ ), margem de segurança ( $p < 0,01$ ) e menopausa ( $p < 0,01$ ) foram fatores significativos. O estudo das alterações do material genético foi de valor prognóstico máximo no grupo da pós-menopausa ( $p < 0,0005$ ) e no grupo axila negativa ( $p < 0,05$ ) sendo que, neste último, constituiu indicativo de recidiva precoce.

Concluem os autores que o estudo das alterações do material genético fornece informações importantes quanto a provável recidiva da doença podendo ser utilizado para identificar o subgrupo de pior prognóstico entre as pacientes com axila negativa que se beneficiariam de algum tratamento adjuvante.

Cancer 68: 2612-2616, 1991.

## 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 analisadas 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, 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 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, multidisciplinar, 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 produziriam 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 de-

dicados 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 evoluçãp do ensino da oncologia nas escolas médicas brasileiras, desde 1988 até agosto de 1992. Recordar-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 verifi-

cada 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% (53/60) 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.

Ensino da Oncologia nos Cursos de Graduação em Medicina. 1988-1992

| UF     | Número de escolas | Ensino curricular |      |      |          |      |      |           | Ensino          |      | PIDAAC         |      |
|--------|-------------------|-------------------|------|------|----------|------|------|-----------|-----------------|------|----------------|------|
|        |                   | Obrigatório       |      |      | Opcional |      |      | Integrado | Extra-curricula |      | Ensino Serviço | 1992 |
|        |                   | 1988              | 1990 | 1992 | 1988     | 1990 | 1992 |           | 1988            | 1990 |                |      |
| AM     | 1                 | -                 | -    | -    | 1        | 1    | 1    | -         | -               | -    | 1              | 1    |
| PA     | 2                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | -         | -               | -    | 1              | -    |
| MA     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | -         | 1               | 1    | 1              | -    |
| PI     | 1                 | -                 | -    | -    | 1        | 1    | 1    | -         | 1               | -    | 1              | -    |
| CE     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | -         | -               | -    | 2*             | -    |
| RN     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | -         | -               | -    | 1              | -    |
| PB     | 2                 | -                 | -    | -    | 2        | 2    | 2    | -         | -               | -    | 2              | -    |
| PE     | 2                 | -                 | -    | -    | 1        | 1    | 1    | -         | 1**             | 1    | 2              | 1    |
| AL     | 2                 | 2                 | 2    | 2*** | -        | -    | -    | -         | -               | -    | 2              | -    |
| SE     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | 1         | 1               | 1    | 1              | -    |
| BA     | 2                 | -                 | -    | -    | -        | -    | 1    | -         | -               | -    | 2              | 1    |
| MG     | 10                | -                 | -    | -    | 3        | 3    | 3    | 1         | 2               | 2    | 4              | -    |
| ES     | 2                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | 2         | 1               | 1    | 1              | -    |
| RJ+    | 13                | 2                 | 2    | 2    | -        | 2    | 2    | 1         | 1               | 1    | 5              | -    |
| SP     | 19                | 5                 | 5    | 6    | -        | -    | -    | 4         | 4               | 4    | 8(11)          | -    |
| PR     | 6                 | 1                 | 1    | 2    | -        | -    | -    | -         | 1               | 1    | 3              | -    |
| SC     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | 1    | 1    | -         | 1               | -    | 1              | -    |
| RS++   | 9                 | 1                 | 1    | 3    | -        | -    | 1    | 3         | 6               | 6    | 9              | 2    |
| MT     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | 1         | 1               | 1    | -              | -    |
| MS     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | -         | -               | -    | 1              | -    |
| GO     | 1                 | -                 | -    | -    | -        | -    | -    | -         | -               | -    | 1              | -    |
| DF     | 1                 | -                 | -    | -    | 1        | 1    | 1    | -         | -               | -    | 1              | -    |
| Totais | 80                | 11                | 11   | 15   | 9        | 12   | 14   | 13        | 21              | 19   | 50(53)         | 5    |

\*Incluída também a UECE.

\*\*Curso de férias.

\*\*\*Será integrado a "Mecanismos Básicos da Saúde e Doença", no currículo do COM-UFAL

\*A FM-UFRJ oferecerá seminária e disciplina eletiva.

\*\*A FM-FUFF já oferece disciplina obrigatória.

Fonte: Abem, 1986; Pro-Onco/INCA, 1988, 1990, 1991 e 1992.

**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.

A American Cancer Society, National Cancer Institute, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Ohio State University Comprehensive Cancer Center e o Ohio Valley Lake Erie Association of Cancer Centers promovem um encontro sobre assuntos controversos na área de oncologia clínica (challenges and controversies in cancer research an international cancer conference commemorating the American quicentenary 1492-1992). Destacamos: alterações genéticas durante a carcinogênese, impacto da biologia molecular em oncologia, perspectivas em imunologia e câncer, biologia do câncer e metástases, tratamento oncológico nas suas diversas áreas.

Local: Vernon Riffe Center, Columbus, Ohio, em 9 a 12 de setembro de 1992.

Informações: Nancy Jones - Suite 1132 - James Cancer Hospital - 300 W. 10th Avenue - Columbus - OH 43210 - USA.

•••

Será realizado entre os dias 18 e 20 de março de 1993 em Sanremo, Itália o 4º Simpósio Internacional sobre Avanços Obtidos na Oncologia Urológica. Na ocasião serão abordados entre outros os seguintes assuntos: epidemiologia, patologia, rastreamento da população de risco, marcadores biológicos, cirurgia do câncer invasivo da bexiga, manuseio dos tumores superficiais, tratamento endovesical dos tumores superficiais da bexiga e abordagem do câncer vesical metastático.

Informações com: D. Pescatore - Department of Urology -

General Hospital - Via Borea 56 - 18038 - Sanremo (IM) - Italy  
- Tel.: 39-184/5361 - Fax: 39-184/501398.

•••

A Segunda Conferência Internacional sobre "Modificadores da Resposta Biológica" deverá ser realizada em Gênova, Itália, entre 22 e 24 de abril de 1993. Serão abordados os seguintes temas: anticorpos monoclonais influenciando nos tratamentos das doenças auto-imunes e neoplásicas, citocinas no tratamento do câncer, uso do interferon e fatores de crescimento no tratamento das doenças infecciosas auto-imunes e neoplásicas.

Secretaria do congresso: Francorosso Health Congress - C.so Vittorio Emanuele 26 - 20122 - Milano - Tel.: 39-2-76008561 - Fax: 39-2-78967.

•••

A Fundação Antonio Prudente através do Dr. Ademar Lopes deverá realizar, entre 20 e 23 de abril de 1993, o 1º Congresso Brasileiro de Tumores Ósseos e de Partes Moles. Serão abordados os seguintes temas: diagnóstico, patologia, estadiamento e tratamento dos sarcomas ósseos e de partes moles; situação atual do diagnóstico e tratamento do sarcoma de Ewing; abordagem terapêutica das metástases; entre outros.

Informações com a Sra. Marta nos telefones: (011) 278-9131 e (011) 278-8811 ramal 134/242.

## O Hospital A.C. Camargo comemora 40 anos e deverá realizar no ano de 1993 os seguintes eventos:

### **Abril**

2º Simpósio Internacional sobre Papilomavírus Humano (1 a 6/4/93)

Coord.: Luisa R. Villa

1º Congresso Brasileiro de Tumores Ósseos e de Partes Moles (20 a 23/4/93)

Coord.: Ademar Lopes

### **Mai**

Rede Central de Combate ao Câncer (4/5/93)

Rede Feminina Estadual de Combate ao Câncer (18/5/93)

Rede Nacional de Combate ao Câncer (19 a 22/5/93)

Coord.: Maria Antonieta Bandiera

### **Junho**

2º Curso de Oncologia Ocular (22 a 24/6/93)

Coord.: Maristela Palazzi

Oncologia Clínica (25 a 26/6/93)

Coord.: Jorge Sabbaga

### **Julho**

Radioterapia (29 a 31/7/93)

Coord.: Nivaldo Trippe

### **Agosto**

6º Simpósio sobre Controvérsias do Câncer Ginecológico

6º Encontro Nacional sobre Neoplasia Trofoblástica Gestacional (23 a 27/8/93)

Coord.: Fauzer Abrão

### **Setembro**

8ª Jornada de Enfermagem em Oncologia (2 a 4/9/93)

Coord.: Odete Gazzi

2º Simpósio "Antonio Prudente" (5 a 8/9/93)

35ª Reunião Anual de Cancerologia (8 a 11/9/93)

## INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

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

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

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

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

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

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA  
Pro-ONCO/INCa/MS  
Av. Venezuela, 134, bl. A, 9º andar  
CEP 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ  
Telex.: (021) 253-1956, 263-6568, 263-8565

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

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

### Página de rosto

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

### Resumos

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

### Texto propriamente dito

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

verão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

### Tabelas

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

### Ilustrações

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

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

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

### Referências

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

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

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

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

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

### Livros

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response, 5th ed. New York: Harper and Row 1974; 406.

### Capítulo de livro

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.

# A flexibilidade posológica de Farmorubicina dá um novo sentido ao tratamento quimioterápico.

A necessidade de personalizar o tratamento quimioterápico dá preferência ao uso de um agente citostático dotado da necessária flexibilidade posológica, quer isoladamente ou nas combinações quimioterápicas.

A Farmorubicina possui a necessária flexibilidade posológica para que se possa explorar a eficácia de diferentes esquemas de doses.

- A Farmorubicina, como agente isolado no tratamento do câncer de mama avançado, obteve índices de eficácia constantes com doses crescentes de 60 a 90 mg/m<sup>2</sup>, permitindo que todas as pacientes completassem o tratamento, apesar do uso anterior de irradiação ou de outra quimioterapia. <sup>(11)</sup>

## Farmorubicina como agente único no tratamento do câncer de mama avançado

|                                     |  |       |
|-------------------------------------|--|-------|
| Tipos de pacientes                  | Irradiação prévia                                      | 100%  |
|                                     | Quimioterapia ou tratamento hormonal anteriores        | 65%   |
|                                     | Aumento progressivo da dose de 60-90 mg/m <sup>2</sup> | 100%  |
|                                     | Dose cumulativa de 1000mg/m <sup>2</sup>               | 52%   |
| Resultados                          | Índice de respostas                                    | 38,5% |
| Tolerabilidade (nº total de cursos) | Leucopenia grau 3                                      | 4%    |
|                                     | Náuseas, vômitos grau 3                                | 11%   |
| Cardiotoxicidade (pacientes)        | ICC acima de 1000 mg/m <sup>2</sup>                    | 4%    |

## À Farmorubicina permite atingir os maiores índices de eficácia

Na terapia de combinação para linfomas não-Hodgkin, o esquema CEOP proporcionou: <sup>(40)</sup>

- Índice muito elevado de RC
- Ausência de efeitos tóxicos importantes
- Possibilidade de melhorar o índice de RC através de aumentos progressivos na dose de Farmorubicina

|   |        |         |                                 |
|---|--------|---------|---------------------------------|
| Epirubicina 30-60 mg/m <sup>2</sup>                   | RC 55% | RP 34%  | 89%* índice de resposta global  |
| Combinações contendo Epirubicina 75 mg/m <sup>2</sup> | RC 77% | RP 7,5% | 84,5% índice de resposta global |

\*37

# FARMORUBICINA®

As credenciais da Farmorubicina atestam a sua eficácia não apenas como substituto da doxorubicina, mas também como melhor alternativa entre outros agentes, quer isoladamente ou como componente de combinações quimioterápicas.

 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

# NOSSOS AGENTES ESPECIAIS.



 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT