

Revista  
Brasileira de  
Cancerologia

ISSN 0034-7116

Vol. 36

N<sup>os</sup> 1/4

Jan./Dez.

1990



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

Ministério da Saúde  
Instituto Nacional do 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.*

MAIS UM PRODUTO COM A TRADIÇÃO E QUALIDADE.

 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

# Revista Brasileira de Cancerologia



Revista  
Brasileira de  
Cancerologia

## EDITORES

Alfredo Guarischi  
Evaldo de Abreu  
Jorge Wanderley  
Luís 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)  
Sergio Faria (SP)  
Paulo Novaes (SP)  
Luis Souhami (Canadá)  
Miguel Guizzardi (RJ)  
Arthur Katz (SP)  
Gilberto Schwartzmann (RS)  
Ademar Lopes (SP)  
Ernani Saltz (RJ)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Juvenal Oliveira Filho (SP)  
Sergio E. Allan (RJ)  
Herbert Praxedes (RJ)  
Sílvia Brandalise (SP)  
Sergio Petrilli (SP)  
João Paulo Matushita (MG)  
Waldir Pereira (RS)

SBOC: Sergio Lago (RS)  
SBCO: Odilon Souza Filho (RJ)  
RADIOTERAPIA: José Waldemar Petitto  
SOBOPE: Vicente Odone Filho

## 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. 36

n<sup>os</sup> 1/4

Jan./Dez. 1990

## Sumário

- 3 Efeitos de Tratamento Antineoplásico Sobre o Estado Nutricional da Criança. *Regina Moreira Ferreira e Pedro Luiz Fernandes.*
- 7 Catalasemia em Tumor de Wilms. *Mara Albonei D. P. Kato, Amadeu Cassilha, Dionísio Abrão, Elio Tanaka, Carlos Roberto Morteau e Jesusmar H. Ramos, Luiz Militão, Aguinaldo José do Nascimento, Kazuko Hishida do Nascimento e Rui Fernando Pilotto.*
- 13 EMA e CEA em Citologia de Derrames Cavitários. *Fernando C. Schmitt, Sueli A. Maeda e Carlos E. Bacchi.*
- 17 Carcinoma Gástrico. Estudo de 78 Casos. *Ivanir Martins de Oliveira.*
- 31 Aspectos dos Quadros Clínico, Citológico e da Microbiota Fúngica da Mucosa Bucal de Pacientes com Carcinoma da Boca, Antes e Durante a Radioterapia. *Maria Carmeli C. Sampaio, Esther G. Birman e Claudete R. Paula.*
- 37 Deficiência Aguda de Tiamina. Efeitos no Crescimento e Resposta Quimioterápica de um Fibro-Histiocitoma Maligno de Rato. *Paulo Schor, Ronaldo A. Ribeiro e Sérgio Zucoloto.*
- 43 Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia. *Maria Paula Curado.*
- 45 Cancer Mortality in Relatives of Desmoid Sarcoma Patients. *Louise C. Strong e Anita Schnitman.*
- 49 Histogênese e Patogênese das Neoplasias Hepáticas. *Romilda E. Kuhn, M. Angélica Guzmán-Silva e Jorge S. P. Guimarães.*
- 57 Comparação dos Parâmetros Cinéticos da Xantina Desidrogenase em Neoplasia Experimental. *Ottília R. Affonso, Arthur S. R. Souza e Emílio Mitidieri.*
- 65 Puberdade Precoce em Tumor de Sistema Nervoso Central - Relato de Um Caso. *Sonia M.R. Vianna, José Roberto N. Rezende, Edinéia Vaciloto, Rita de Cássia C. H. O. Castro, Mônica Gabbay, Sara M. Winik, Guilherme Mattar, Suzana P. Simão, José Marcos Rotta e Flávio A. Settani.*
- 71 Programa de Acompanhamento ao Paciente de Oncologia Pediátrica. *Maria Cristina Cunha e Marize Martins dos Santos.*
- 75 Nomenclatura "CD". *Carlos E. Bacchi, Maura M. Bacchi e Roger A. Warnke.*
- 78 Notícias

NÃO PODE SER EMPRÉSTADO

A *Revista Brasileira de Cancerologia* (ISSN 0034-7116) é uma publicação do Programa de Oncologia/INCa/Ministério da Saúde.

É editado um volume anual dividido em quatro números.  
Impresso no Brasil.

**Endereço editorial:**

**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 reproduzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer outra forma sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (copyright).*

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

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

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

Revista Brasileira de Cancerologia

©1987 Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Rio de Janeiro, Brasil

## Efeitos do tratamento antineoplásico sobre o estado nutricional da criança

REGINA MOREIRA FERREIRA<sup>1</sup>, PEDRO LUIZ FERNANDES<sup>2</sup>

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCa) - Rio de Janeiro, RJ.

### Resumo

*Na análise retrospectiva de 31 crianças tratadas de tumores sólidos avançados, cujos protocolos quimioterápicos agressivos incluíram sempre a droga cisplatinum (CDDP), observou-se em queda significativa do peso em 15 casos. A avaliação nutricional completa (parâmetros antropométricos e bioquímicos) torna-se necessária para a detecção precoce da depleção nutricional e indicação de suporte nutricional mais efetivo.*

**Unitermos:** desnutrição protéico-calórica (DPC) e câncer na criança; tratamento oncológico e estado nutricional

### Introdução

No diagnóstico inicial ou na recaída, as crianças portadoras de tumores sólidos em estágios avançados apresentam uma maior incidência de desnutrição proteico-calórica (DPC) do que aquelas portadoras de tumores localizados ou leucoses. No entanto, a DPC pode não estar presente no diagnóstico e ocorrer durante fases posteriores do tratamento [1].

Cursos freqüentes e intensivos de quimioterapia antineoplásica com intervalos de aproximadamente três semanas, causando náuseas, vômitos, mucosites, diarreia, anorexia e toxicidade hepática, têm sido relacionados com alto risco de desenvolvimento da DPC [1, 2].

Os protocolos terapêuticos em uso nos dias de hoje incluem, em sua maioria, várias drogas que, associadas, podem levar a criança a um estado de insuficiência nutricional grave [2].

Complicações gastrointestinais levando a grandes perdas de peso são relacionadas a quase todos os agentes quimioterápicos antineoplásicos, sendo particularmente importantes o uso do cisplatinum, a 5-azacitidina e a procarbazina, podendo haver efeitos dose-limitante [2].

Como a maioria das crianças portadoras de neoplasias é tratada com vistas à cura, muita atenção deve ser dada aos possíveis efeitos a curto e longo prazos dessas drogas, sob o ponto de vista nutricional,

uma vez que a integridade de alguns órgãos lesados pela DPC pode ser necessária para o bom andamento do tratamento antineoplásico [1]; por outro lado, a DPC pode levar a seqüelas tardias [3], sobretudo no desenvolvimento intelectual dessas crianças, que seriam somadas àquelas atribuídas ao tratamento antineoplásico.

### Material e Métodos

Foram analisados os prontuários de 31 crianças portadoras de tumores sólidos malignos avançados, por ocasião do diagnóstico, que haviam sido tratadas com protocolos quimioterápicos intensivos, incluindo, em todos os casos, a droga cisplatinum (CDDP) (Tabela 1). As idades variaram de 10 meses e 14 anos (mediana de 48 meses).

O parâmetro avaliado foi perda de peso. Foram obtidos os pesos das crianças no primeiro e no 60º dias do tratamento quimioterápico, sendo que, para a maioria dos protocolos, este é o chamado período de indução, no qual o tratamento é mais agressivo. Devido à faixa etária analisada e ao período amplo (60 dias), optou-se por considerar, entre as avaliações, o peso em relação ao percentil para a idade [4]. Os menores de um ano receberam metade das doses preconizadas (dois casos). Nenhuma das crianças analisadas recebeu suporte nutricional enteral ou parenteral.

<sup>1</sup>Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do INCa; <sup>2</sup>Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica Oncológica do INCa. Endereço do autor para correspondência: Praça Cruz Vermelha, 23 - Rio de Janeiro, RJ - CEP: 20230

**Tabela 1.** Distribuição dos casos segundo diagnósticos e drogas recebidas durante o período analisado.

Diagnóstico	Nº de pacientes	Tratamento
· Rbdomiossarcomas	11	CDDP, ADM, CTX, VCR
· Neuroblastoma	7	CDDP, CTX, ADM, VM <sub>26</sub>
· Tumor de células germinativas	6	CDDP, MTX, CTX, AMD, VCR, ADM, BLEO
· Osteossarcomas	5	CDDP, ADM
· Recidiva de tumor de Wilms	2	CDDP, VCR, AMD, ADM

CDDP, cisplatinum, ADM, adriamicina, CTX, ciclofosfamida, VCR, vincristina, VM<sub>26</sub>, etoposídeo, MTX, metotrexate, AMD, actinomicina D, Bleo, bleomicina

## Resultados

Dos 31 casos analisados, 16, apesar de sofrerem pequenas variações, permaneceram na mesma faixa do percentil de peso para a idade, porém 15 crianças apresentaram queda importante do peso, tendo passado para faixas de percentil inferiores às do exame inicial. Treze crianças passaram para a faixa de percentil imediatamente inferior à inicial, uma criança apresentou queda em duas faixas e uma outra sofreu queda em três faixas, porém esta última apresentava ascite e derrame pleural à época do início da terapêutica.

A diferença de pesos foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

A distribuição da perda de peso, segundo o diagnóstico, encontra-se representada na Tabela 2.

**Tabela 2.** Distribuição da perda de peso segundo o diagnóstico.

Diagnóstico	
· Rbdomiossarcomas	7 em 11
· Neuroblastoma	3 em 7
· Tumores de células germinativas	3 em 6
· Osteossarcomas	2 em 5
· Tumor de Wilms recidivado	0 em 2
· Total	15 em 31

## Discussão

A associação câncer-desnutrição tem sido descrita por inúmeros autores, sendo que a desnutrição causada pelo tratamento antineoplásico, portanto iatrogênica, tem merecido cada vez mais atenção crescente [1, 2, 5, 6, 7].

Supondo que os efeitos deletérios da DPC somados àqueles provocados pela neoplasia e pelo seu tratamento poderiam, em última análise, vir a comprometer a sobrevivência ou a qualidade de vida das crianças tratadas, procuramos verificar se realmente haveria

comprometimento do estado nutricional das crianças submetidas a tratamentos poliquimioterápicos intensivos. Procurou-se então analisar um grupo que, por apresentar doença avançada, receberia tratamento mais agressivo, tendo como ponto comum o uso de cisplatinum, droga reconhecidamente causadora de perda de peso [2].

Em um primeiro tempo resolvemos analisar um parâmetro isolado (perda de peso) para termos idéia de quão real era o problema em nosso meio e para que pudéssemos justificar a necessidade da criação de um protocolo de avaliação nutricional mais amplo, incluindo outros parâmetros antropométricos e bioquímicos, para então obtermos uma resposta mais precisa sobre as indicações de métodos de suporte nutricional mais agressivos, segundo as necessidades.

Sabemos que o peso, como parâmetro isolado, pode estar alterado por vários motivos além da DPC, como na ascite, nos edemas, na desidratação, na infusão de grandes quantidades de líquidos concomitante ao uso de determinados quimioterápicos; além disso, em crianças de pouca idade o peso da massa tumoral pode representar até 3% do seu peso total [7].

Considerando-se os dados acima expostos, podemos deduzir que pelo menos em dois dos nossos casos a perda de peso deveu-se mais à resolução do problema apresentado (ascite, redução da massa tumoral) do que propriamente à depleção nutricional.

Porém, pudemos observar significativa perda de peso em 15 das 31 crianças analisadas. Logo, pode ser afastada a hipótese de deterioração nutricional durante fases agressivas de tratamento, donde se conclui:

- a deterioração do estado nutricional pode ocorrer durante períodos de tratamentos agressivos de crianças portadoras de tumores sólidos avançados;

- a avaliação nutricional completa utilizando vários parâmetros antropométricos e bioquímicos para a detecção precoce da depleção nutricional, durante o tratamento oncológico, está indicada e é necessária para servir de subsídio à indicação de métodos mais efetivos de suporte nutricional.

## Summary

*Retrospective analysis of 31 children with advanced solid tumors, submitted to treatment with strong chemotherapeutic agents (cisplatin always included) showed significant weight loss in 15 cases. Complete nutritional evaluation with careful screening of anthropometrical and biochemical parameters is recommended for early detection of nutritional deficit and subsequent correction of depletion.*

**Key words:** *nutritional state; cancer chemotherapy in children*

## Referências bibliográficas

1. RICKARD KA, BAEHNER RL, COATES TD, WEETMAN RM, PROVVISOR AJ, GROSFELD JL. Supportive nutritional intervention in pediatric cancer. *Cancer Research (Suppl.)* 1982; 42: 7335-7665.
2. DONALDSON SS. Effects of therapy on nutritional status of the pediatric cancer patient. *Cancer Research (Suppl.)* 1982; 42: 7295-7365.
3. VAN EYS J. The pathophysiology of undernutrition in the child with cancer. *Cancer* 1986; 56: 1874-1880.
4. MARQUES RM, MARCONDES E, BERQUO E, PRANDI R, YUNES J. Crescimento e Desenvolvimento Pubertário em Crianças e Adolescentes Brasileiros II. *Altura e Peso*. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências, 1982.
5. DONALDSON SS, LENON RA. Alterations of nutritional status: impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 1979; 43: 2036-2052.
6. BERNSTEIN IL. Learned test aversion in children receiving chemotherapy. *Science* 1978; 200: 1302-1303.
7. DONALDSON SS. Nutritional consequences of radiotherapy. *Cancer Res* 1977; 37: 2407-2413.
8. RICKARD KA, COATES TD, GROSFELD JL, WEETMAN RM, BAEHNER RL. The value of nutrition support in children with cancer. *Cancer (Suppl.)* 1986; 58: 1904-1910.

# XII Congresso Brasileiro de Cancerologia

## II Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica

Fortaleza, a tão decantada loura desposada do sol, está como sempre de braços abertos para acolher seus visitantes. A hospitalidade, que tradicionalmente caracteriza nossa gente, ao lado das maravilhas naturais da terra alencarina comporão o cadinho, onde se desenvolverão o XII Congresso Brasileiro de Cancerologia e o II Congresso de Cirurgia Oncológica, no período de 10 a 14 de novembro de 1991.

A Comissão Organizadora e a Comissão Científica vêm se esforçando para oferecer uma ampla e intensa programação científica distribuída em: Magistrais (4), Conferências (20), Mini-conferências (40), Mesas-redondas (12), Painéis (4) e Colóquios (4), além de cursos pré-congresso e transcongresso.

Estão programados dezesseis Cursos pré-congressos, a saber: oncologia básica, oncologia experimental, câncer de mama, câncer de colo e do corpo uterino, câncer de pulmão, câncer de pele, câncer retal, câncer de ovário, cancer das vias urinárias, leucemias e linfomas, câncer dos ossos e partes moles, câncer de boca, epidemiologia do câncer, radioterapia nos tumores pediátricos, microcirurgia e endoscopia em oncologia.

Durante o Congresso, transcorrerá um Curso intitulado "Oncologia do Terceiro Milênio", que abrirá as atividades científicas do dia, ministrado por renomados especialistas em oncologia e de reconhecido mérito internacional, e um Curso de Educação para o Câncer no horário da noite, destinado a leigos.

Como forma de prestigiar a produção científica nacional, considerável espaço será concedido para a apresentação de trabalhos científicos em Sessões de Temas Livres, de posters e de vídeo; os resumos serão publicados nos anais do congresso. Os convidados do exterior, estrangeiros e brasileiros com destacada atuação em outros países, são indicativos da qualidade e da importância de nossos Congressos, já estando confirmada a participação:

- Sir Richard Doll — Epidemiologia do Câncer (Inglaterra)
- Dra. Natalie Ligeon — Epidemiologia do Câncer (França)
- Dr. Eric Sidebotton — Oncologia Experimental (Inglaterra)
- Dr. Carlos Peres — Radioterapia (EUA)
- Dr. Manuel Sobrinho Simões — Patologia (Portugal)
- Dr. Philippe Goulard — Patologia (França)
- Dr. Henrique D'Avila — Oncologia Clínica (EUA)
- Dr. Felix Reyes — Oncologia Clínica (França)
- Dr. Paul Vernant — Oncologia Clínica (França)
- Dr. Atila Czendes — Cirurgia Oncológica (Chile)
- Dr. Assunobu Misumi — Endoscopia Oncológica (Japão)
- Dr. Jathin Shah — Cirurgia de Cabeça e Pescoço (EUA)
- Dr. Edson Pontes — Oncologia Urológica (EUA)
- Dr. Fernando Borges — Cirurgia Oncológica (EUA)

Na próxima comunicação apresentaremos em maiores detalhes a programação científica básica dos eventos, bem como as instruções quanto a inscrição e pacotes turísticos e o formulário para a remessa de trabalhos científicos. Na certeza de contar com a sua valiosa participação,

Atenciosamente,  
Comissão Organizadora  
Comissão Científica

## Catalasemia em tumor de Wilms

MARA ALBONEI D. P. KATO<sup>1</sup>, AMADEU CASSILHA<sup>1</sup>, DIONÍSIO ABRÃO<sup>1</sup>, ELIO TANAKA<sup>1</sup>, CARLOS ROBERTO MORTEAN<sup>1</sup>, JESUSMAR H. RAMOS<sup>2</sup>, LUIZ MILITÃO<sup>2</sup>, AGUINALDO JOSÉ DO NASCIMENTO<sup>3</sup>, KAZUKO HISHIDA DO NASCIMENTO<sup>3</sup>, RUI FERNANDO PILOTTO<sup>3</sup>

Trabalho premiado no 2.º Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica - Prêmio "Onco", Salvador, BA.

### Resumo

*A associação de deficiência de catalase com neoplasias tem sido estudada nos últimos anos, sendo particularmente notável na presença de tumor de Wilms, forma hereditária, e aniridia. Pouco se comenta sobre seu comportamento nas formas esporádicas desse tumor. Em 1984, Turleau e cols. descreveram o primeiro caso de tumor de Wilms e deficiência de catalase, sem aniridia.*

*No presente estudo avaliamos a catalasemia em 13 pacientes com tumor de Wilms e comparamos seus níveis com os de 22 crianças do grupo-controle normal e 10 determinações de um grupo-controle em quimioterapia.*

*Os resultados mostram que a catalasemia foi mais elevada no grupo de pacientes com tumor de Wilms do que no controle normal e mais elevada ainda naqueles que já haviam concluído o tratamento quimioterápico proposto. O grupo-controle em quimioterapia também apresentou níveis elevados de catalasemia, fazendo supor que essa atividade enzimática sofre influência da ação dos quimioterápicos ou, ainda, que ela está associada a uma situação de homeostase do hospedeiro.*

**Unitermos:** tumor de Wilms; deficiência de catalase

### Introdução

A associação de deficiência de catalase com neoplasias tem sido estudada nos últimos anos, sendo particularmente notável essa deficiência na presença de tumor de Wilms e aniridia [3, 4, 8, 12]. A maioria dos autores parece concordar que essa associação seja causada por uma deleção do braço curto do cromossomo 11 (del 11p13), em maior ou menor extensão, onde existe proximidade entre os *loci* responsáveis por essas características [4, 10].

Catalase é uma enzima ferroporfirínica, com a função, entre outras, de proteção das membranas celulares contra os efeitos oxidativos da água oxigenada [1, 15]. É encontrada em todas as células do organismo, sendo facilmente acessível para estudo nos eritrócitos.

Embora a associação de baixos níveis de catalasemia com a forma hereditária de tumor de Wilms já

seja reconhecida na literatura, pouco se comenta acerca de seu comportamento nas formas esporádicas desse tumor [7].

Em 1984, Turleau e cols. [24] descreveram o primeiro paciente com tumor de Wilms, sem aniridia e com 30% da atividade normal da catalase.

Recentemente, um dano da banda 11p13 do cromossomo 11 tem sido encontrado no tecido tumoral de casos esporádicos de tumor de Wilms, sem ocorrer nas células somáticas normais [10, 11, 13, 17, 18].

A grande variabilidade desses achados nos levou a determinar a atividade da catalase nos eritrócitos de pacientes com tumor de Wilms, independentemente da presença de alterações clínicas genéticas associadas, visando ainda avaliar se os resultados encontrados poderiam ou não orientar uma triagem extensiva aos familiares, com a finalidade de se detectar tumores em estádios iniciais, a exemplo do que já é feito quando na presença de aniridia [14, 22].

<sup>1</sup>Médicos do Hospital Erasto Gaertner; <sup>2</sup>Acadêmicos internos do Hospital Erasto Gaertner; <sup>3</sup>Professores Adjuntos da UFP Endereço dos autores para correspondência: Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 - Guabirota - 81500 - Curitiba - PR

## Material e Métodos

### Grupo de estudo

Foram avaliados 13 pacientes com diagnóstico de tumor de Wilms, atendidos no serviço de pediatria do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, no período de 1979 a 1986. Esse grupo foi constituído por nove pacientes do sexo masculino e quatro do sexo feminino; oito pacientes ainda se encontravam em tratamento quimioterápico, com média de duração de tratamento de um ano e um mês, e variação de sete a 20 meses. A idade média, por ocasião da realização dos exames foi de três anos e nove meses, variando de um ano e 10 meses a nove anos e cinco meses.

Cinco pacientes já haviam concluído o esquema terapêutico proposto, com um tempo médio de dois anos e quatro meses e com variação de um ano e um mês a quatro anos e quatro meses. A idade média, por ocasião da realização dos exames, foi de nove anos e um mês, variando de quatro anos e três meses a 10 anos e 11 meses.

Quanto à lateralidade, o tumor se apresentou à direita em sete casos, à esquerda em cinco e bilateralmente em um.

Três pacientes apresentavam anomalias associadas, sendo um com rim em ferradura, outro com ureter duplo e o terceiro com criptorquidia, cardiomegalia e sinais menores.

Sete pacientes receberam quimioterapia com sulfato de vincristina, actinomicina-D e adriamicina, e seis apenas com sulfato de vincristina e actinomicina-D.

### Grupos-controle

Vinte e duas crianças clinicamente sadias serviram como grupo-controle de normalidade, para a determinação dos níveis de catalasemia sanguínea. Essas crianças pertenciam ao Grupo Escolar Hildebrando de Araújo, sendo 10 do sexo masculino e 12 do sexo feminino. A faixa etária variou de nove anos e um mês a 13 anos e três meses, com média de 10 anos e seis meses.

Com a finalidade de avaliar a possível influência da quimioterapia sobre os níveis de catalasemia, foram feitas 10 determinações em nove crianças com neoplasias que não tumor de Wilms, ainda em tratamento. Os diagnósticos apresentados foram os seguintes: leucemia linfóide aguda em quatro, sarcoma de Ewing em duas, osteossarcoma em uma. A idade média foi de oito anos e um mês, variando de três anos e 10 meses a 15 anos e dois meses. Oito pacientes foram do sexo masculino e uma do sexo feminino. O tempo médio de tratamento quimioterápico foi de 10 meses, com variação de dois a 22 meses. Todos haviam rece-

bido quimioterapia com antraciclina ou actinomicina-D.

Foram excluídas crianças que receberam transfusão sanguínea há menos de 60 dias.

Para o estudo foi obtida autorização prévia dos responsáveis pelas crianças.

### Determinação da catalasemia

A catalasemia foi determinada pelo método espectrofotométrico de Aebi [1]. Os eritrócitos foram isolados de sangue heparinizado, obtido por punção de veia periférica. O sangue foi centrifugado e os eritrócitos lavados três vezes com solução salina (NaCl a 0,9%). A papa de hemácias assim obtida foi hemolisada em quatro volumes de solução tampão fosfato 50 mM, pH 7,2, contendo 0,5% de triton X-100, e posteriormente diluída 500 vezes em solução tampão fosfato 50 mM, pH 7,2, para ensaio da catalase. A atividade foi expressa em unidades de Bergmeyer [1] por mililitro de papa de hemácias.

O conteúdo de hemoglobina (Hb) foi verificado em hemoglobímetro, e o volume globular (Vg) pelo método de micro-hematócrito.

Os métodos estatísticos aplicados foram a análise da variância e a comparação de contraste entre duas médias pelo teste de Tukey.

### Resultados

Os resultados de hemoglobina encontram-se na Tabela 1, para pacientes com tumor de Wilms, em tratamento ou fora deste, para o grupo-controle normal e para o grupo-controle em quimioterapia.

Tabela 1. Níveis de hemoglobina.

	n	x	s	mín.	máx.
Grupo-controle normal	22	14,25	1,72	11,48	16,72
Pacientes com tumor de Wilms, em tratamento	8	11,04	1,14	8,85	11,90
Pacientes com tumor de Wilms, fora do tratamento	5	12,29	0,56	11,48	12,90
Grupo-controle em quimioterapia	10	11,90	1,19	9,75	14,00

**Nota:** A concentração de Hb foi expressa como g/dl e os valores experimentais como: n, número de ensaios; x, média; s, desvio-padrão; mínimo, valor mínimo; máximo, valor máximo.

A comparação entre as médias (teste de Tukey) apresentou diferença significativa entre o grupo-controle normal versus os grupos restantes, ao nível de

5% de probabilidade (diferença mínima significativa - DMS de 1,63).

Os valores de hematócrito, para os diferentes grupos, são apresentados na Tabela 2. A comparação das médias (teste de Tukey) apresentou diferença significativa, ao nível de 5% de probabilidade, entre o grupo-controle normal *versus* os pacientes com tumor de Wilms em tratamento e o grupo-controle em quimioterapia (DMS = 5,92).

A catalasemia para os diferentes grupos é apresentada na Tabela 3. A comparação entre as médias (teste de Tukey) resultou em diferença significativa, ao nível de 5% de probabilidade, entre o grupo-controle normal *versus* o grupo fora de tratamento e o grupo-controle em quimioterapia e, ainda, entre o grupo com tumor de Wilms em tratamento e o grupo fora de tratamento (DMS = 948).

A Tabela 4 mostra a análise da variância para os valores de concentração de hemoglobina, hematócrito e catalasemia. Observa-se diferença significativa de 1% de probabilidade.

**Tabela 2.** Níveis de hematócrito.

	n	x	s	mín.	máx.
Grupo-controle normal	22	43,45	6,55	35,00	55,00
Pacientes com tumor de Wilms, em tratamento	8	33,87	3,09	28,00	36,00
Pacientes com tumor de Wilms, fora de tratamento	5	37,80	1,78	36,00	40,00
Grupo-controle em quimioterapia	10	36,80	3,99	30,00	44,00

**Nota:** A unidade empregada foi a percentagem (detalhes na Tabela 1). V. texto.

**Tabela 3.** Catalasemia

	n	x	s	mín.	máx.
Grupo-controle normal	22	2.652	584	1.972	4.188
Pacientes com tumor de Wilms, em tratamento	8	3.491	633	2.707	4.368
Pacientes com tumor de Wilms, fora de tratamento	5	4.530	1.718	2.044	6.134
Grupo-controle em quimioterapia	10	4.194	887	2.748	5.751

**Nota:** A atividade da catalase foi expressa em unidades Bergmeyer por mililitro de papa de hemácias. (Detalhes na Tabela 1).

**Tabela 4.** Análise da variância dos valores experimentais de concentração de hemoglobina e catalasemia.

Concentração de hemoglobina			
Fonte de variação	GL	Quadrado médio	F
Tratamento	3	26,412	12,664*
Resíduo	41	2,086	
Total	44		
Hematócrito			
Fonte de variação	GL	Quadrado médio	F
Tratamento	3	227,861	8,292*
Resíduo	41	27,481	
Total	44		
Catalasemia			
Fonte de variação	GL	Quadrado médio	F
Tratamento	3	8.323.297,93	11,814*
Resíduo	41	704.513,49	
Total	44		

## Discussão

O tumor de Wilms, o tumor abdominal mais comum da infância, pode ocorrer de forma esporádica ou hereditária [8].

A associação de tumor de Wilms, forma hereditária, com aniridia tem sido atribuída a um dano cromossômico, de vários tamanhos, envolvendo o braço curto do cromossomo 11 [4].

Recentes evidências também implicam um *locus* no cromossomo 11, na gênese do tumor de Wilms esporádico [7, 10-12, 17].

Vários autores têm estudado os níveis de catalasemia em pacientes com associação aniridia-tumor de Wilms e em menor número, em pacientes com tumor de Wilms sem aniridia (Tabela 5). Em 1984, Turleau e cols. descreveram o primeiro paciente apresentando tumor de Wilms, sem aniridia e com 30% da atividade normal da catalase [24].

No presente estudo, o qual avalia pacientes com tumor de Wilms sem aniridia, os resultados apresentados na Tabela 3 mostram que houve diferença significativa entre os níveis de catalasemia das crianças sem neoplasia e aqueles dos pacientes com tumor de Wilms. Porém, nesse último grupo, a catalasemia foi superior ao grupo-controle normal.

A diferença foi também significativa quando analisamos as médias de catalasemia em pacientes com outras neoplasias, em comparação com aquelas de crianças do grupo-controle sem neoplasia, sendo novamente mais elevadas no grupo de pacientes com neoplasia. A similaridade mais evidente entre crianças com tumor de Wilms e aquelas com outras neoplasias foi o uso de quimioterapia com actinomicina-D e/ou adriamicina/daunomicina.

Não encontramos nenhum paciente com hipocata-

**Tabela 5.** Associação entre aniridia, tumor de Wilms, alteração no cariótipo e/ou catalasemia - Revisão da literatura.

<b>Autores</b>	<b>Aniridia</b>	<b>Tumor de Wilms</b>	<b>Cariótipo</b>	<b>Catalasemia</b>
Ferrell, 1981 [4]	Sim Não (5 casos)	Não Sim	Normal Sem deleção	54% Normal
Niikawa, 1982 [12]	Sim	Não	Rearranjos Sem dano	Diminuída
Riccardi, 1982 [19]	Sim	Sim	Sem dano	-
Junien, 1983 [6]	Sim	Sim	Dano	30%
Punnett, 1983 [16]	Sim	Sim	Dano	Normal
Koufos, 1984 [8]	Não	Sim	Dano*	-
Orkin, 1984 [13]	Não	Sim	Dano*	-
Reeve, 1984 [18]	Não	Sim	Dano*	-
Turleau, 1984 [25]	Não	Sim	Dano	30%
Barletta, 1985 [3]	Sim	Sim	Dano	40%
Rivera, 1985 [20]	Não	Sim	Rearranjos múltiplos	-

\*Cariótipo em tecido tumoral

Para os não assinalados o cariótipo foi feito em células não-tumorais.

lasemia, nem mesmo aqueles cujas manifestações clínicas (tumor bilateral e retardo mental + criptorquidia) foram sugestivas de alteração congênita. Contudo, saliente-se que em todos os pacientes a catalasemia foi determinada durante ou após tratamento quimioterápico, nunca em pacientes virgens de tratamento.

A catalasemia não se correlacionou com o nível de hemoglobina, conforme se esperaria da literatura [2], na qual esses valores apresentam correlação entre si. Acreditamos que a diferença de estímulos necessários para a síntese de hemoglobina e para a de catalase, quais sejam basicamente: hipóxia tecidual no primeiro caso e a necessidade de desintoxicação celular no segundo, explica a falta de correlação observada em nossos resultados.

Em relação aos níveis de catalasemia, podemos concluir que crianças submetidas a quimioterapia apresentaram-nos em índices mais elevados que crianças do grupo sem neoplasia, portanto não tratadas.

Duas hipóteses podem ser levantadas: a primeira delas diz respeito ao possível envelhecimento que os quimioterápicos utilizados infligiriam às hemácias dos pacientes, como já descrito em relação à adriamicina e seu efeito oxidativo decorrente da peroxidação dos lipídios das membranas celulares [27]. Corroborando essa hipótese, temos a observação de Webster & Toothill [26], que, analisando sangue estocado, evidenciaram um aumento de atividade da catalase por volta do 15.º ao 20.º dia e, como Sass, Vorsanger & Spear [21], supuseram que esse aumento fosse secundário ao envelhecimento celular, estimulando a

catalase na sua função de desintoxicação celular. Esse aumento da sua atividade persistiria após a suspensão do estímulo quimioterápico e/ou da lesão celular, o que explicaria por que pacientes que já receberam o tratamento proposto permaneceriam com níveis elevados de catalase e, embora sem significação estatística, maiores que os dos pacientes ainda em tratamento, portanto com a duração do estímulo menor que aqueles.

A segunda hipótese refere-se ao significado que níveis mais elevados de catalasemia possam representar quanto ao controle tumoral pelo hospedeiro. Fujimoto [5] cita diminuição da catalase em pacientes com câncer e sua normalização e até elevação após tratamento. Os nossos resultados permitem inferir, analisando os níveis de catalasemia apresentados pelos pacientes fora de tratamento, que a recuperação da homeostase se fez acompanhar da elevação da catalasemia acima dos níveis normais. Porém, a possibilidade de utilizá-las como monitorização da homeostasia não foi apoiada pelos nossos resultados, mas torna-se necessário avaliar um maior número de pacientes com neoplasia para se estabelecer uma conclusão.

Dos 13 pacientes com tumor de Wilms, três apresentaram anomalias genéticas associadas. Seus níveis de catalasemia não diferiram daqueles dos demais pacientes com tumor de Wilms. Embora a amostra seja pequena, essa observação nos leva a pensar que anomalias associadas, diferentes de aniridia, não são suficientes para caracterizar a transmissão hereditária do tumor de Wilms.

Finalmente, devido ao pequeno número de pacientes avaliados, torna-se imperioso realizar um estudo junto a grupos cooperativos, para esclarecimento dos nossos resultados, bem como para identificarmos os níveis de catalasemia em pacientes com tumor de Wilms, forma esporádica, virgens de tratamento, e/ou naqueles com manifestações clínicas outras que não aniridia, porém sugestivas de transmissão genética [9], níveis esses que possam orientar a utilização da catalasemia como teste de triagem para familiares com maior risco de desenvolver tumor de Wilms.

## Summary

*Association between catalase deficiency to neoplasms has been studied in the last years; it is specially remarkable in patients with Wilms' tumor, hereditary form, and aniridia. Few comments are made about occurrence on sporadic forms of the tumor. In 1984, Turleau et al. described the first case of Wilms' tumor and catalase deficiency, without aniridia.*

*In the present study, the authors evaluate catalasemia in 13 patients with Wilms' tumor and compare its levels with 22 children from a normal group and 10 determinations on a control group out of chemotherapy.*

*Results show that catalasemia had higher levels in Wilms' tumor group than in normal control group and the highest levels were seen in patients who had finished chemotherapy regimens. Chemotherapy control group had also high catalasemia levels, supposing that enzymatic activity suffer from chemotherapy influence or it is associated to a homeostatic situation on the host.*

**Key words:** *Wilms' tumor; catalase deficiency*

## Referências bibliográficas

1. AEBI H. Catalase: *In*: Bergmeyer HV. Methods of enzymatic analysis. New York: Academic Pres 1974, p. 673.
2. BAMBAREN CA. Catalasemia em cancerosos. *Sem Med* 1963; 6: 1322.
3. BARLETTA C et al. 11 p 13 deletion and reduced RBC catalase in a patient with aniridia, glaucoma and bilateral Wilms tumor. *Tumori* 1985; 71: 119.
4. FERRELL RE, RICCARDI VM. Catalase levels in patients with aniridia and/or Wilms' tumor: utility and limitations. *Cytogenet Cell Genet* 1981; 31: 120.
5. FUJIMOTO S. Clinical value of preoperative cancer chemotherapy as an index to the changes in tissue catalase activity. *Cancer* 1966; 19: 844.
6. JUNIEN C et al. Catalase determination in various etiologic forms of Wilms' tumor and gonadoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1983; 7: 51.
7. KONDO K et al. Chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic Wilms' tumor. *Cancer Res* 1984; 44: 5376.
8. KOUFOS A et al. Loss of alleles at loci in human chromosome 11 during genesis of Wilms' tumor. *Nature* 1984; 309: 172.
9. KRAMER S, MEADOWS AT, JARRETT P. Radical variation in incidence of Wilms'tumor: relationship to congenital. *Med Ped Oncol* 1984; 12: 401.
10. MICHALOPOULOS EE et al. Molecular analysis of gene deletion in aniridia-Wilms' tumor association. *Hum Genet* 1985; 70: 157.
11. MISHRIKI Y et al. Bilateral adult Wilms' tumor. *Cancer* 1987; 59: 1210.
12. NIIKAWA N et al. Chromosome abnormalities involving 11p13 and low erythrocyte catalase activity. *Hum Genet* 1982; 60: 373.
13. ORKIN SH, GOLDMAN DS, SCALLAN SE. Development of homozygosity for chromosome 11 p markers in Wilms' tumor. *Nature* 1984; 309: 172.
14. PALMER N & EVANS AE. The association of aniridia and Wilms' tumor: methods of surveillance and diagnosis. *Med Ped Oncol* 1983; 11: 73.
15. PERCY ME. Catalase: an old enzyme with a new role? *Can J Biochem Cell Biol* 1983; 62: 1006.
16. PUNNETT H et al. Deletion 11p13 with normal catalase activity. *Pediatr Res* 1983; 17: 217A.
17. RAIZIS AM et al. A mitotic recombination in Wilms'tumor occurs between the parathyroid hormone locus and 11p13. *Hum Genet* 1985; 70: 344.
18. REEVE AE et al. Loss of a harvey ras allele in sporadic Wilms' tumor. *Nature* 1984; 309: 174.
19. RICCARDI VM et al. Wilms'tumor with aniridia/iris dysplasia and apparently normal chromosomes. *J Pediatr* 1982; 100: 574.
20. RIVERA H et al. Constitutional mosaics t(2; 7) (q 33, p 22) and other rearrangements in a girl with Wilms'tumor. *Ann Génét* 1985; 28: 52.
21. SASS MD, VORSANGER E, SPEAR PW. Enzyme activity as an indicator of red cell age. *Clinica Chim Acta* 1964; 10: 21.
22. SHANNON RS et al. Wilms'tumor and aniridia: clinical and cytogenetic features. *Arch Dis Child* 1982; 57: 685.
23. SLATER RM et al. A cytogenetic study of Wilms'tumor. *Cancer Gen Cytogenet* 1985; 14: 95.
24. TURLEAU C et al. Del 11p13/nephroblastoma with out aniridia. *Human Genet* 1984; 67: 455.
25. TURLEAU C et al. Del 11p/aniridia complex. Report of three patients and review of 37 observations from the literature. *Clin Genetics* 1984; 26: 356.
26. WEBSTER NR, TOOTHILL C. Effects of blood storage on red cell antioxidative systems. *Acta Haemat* 1986; 75: 30.
27. YOUNG RC, OZOLS RF, MYERS CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med* 1981; 305: 139.

# XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE CITOPATOLOGIA

16 a 20 DE NOVEMBRO DE 1991  
RIO PALACE HOTEL — RIO DE JANEIRO

## PROGRAMA PRELIMINAR:

### MESAS REDONDAS

- CIN E HPV
- CONTROLE DE CÂNCER GINECOLÓGICO
- MÉTODOS AVANÇADOS EM IMUNOCITOQUÍMICA
- ÉTICA E EDUCAÇÃO CONTINUADA EM CITOPATOLOGIA
- PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA
- CITOPATOLOGIA DA SIDA/AIDS
- O CITOTÉCNICO PELA ÓTICA DO CITOPATOLOGISTA

### CONFERÊNCIAS

- CONTROLE DE QUALIDADE EM CITOPATOLOGIA GINECOLÓGICA
- PUNÇÃO ASPIRATIVA DA MAMA
- PUNÇÃO ASPIRATIVA DO PESCOÇO
- CITOPATOLOGIA GINECOLÓGICA
- MARCADORES TUMORAIS
- MICROCARCINOMA
- HPV EM FETOS E RECÉM-NATOS

### MINI-CONFERÊNCIAS

- LAVADO BRONCOALVEOLAR EM DOENÇA PULMONAR DIFUSA CRÔNICA
- LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO
- CITOMETRIA DE FLUXO
- HIBRIDIZAÇÃO "IN SITU"
- CITOPATOLOGIA OCULAR
- CITOPATOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
- CITOPATOLOGIA DE ENDOMÉTRIO
- CITOPATOLOGIA DO ADENOCARCINOMA DE COLO

### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- EM CITOPATOLOGIA GINECOLÓGICA, NÃO GINECOLÓGICA E PUNÇÃO ASPIRATIVA COM APRESENTAÇÃO DE CASOS E DISCUSSÃO

### CURSOS

### SEMINÁRIOS DE LÂMINAS E TEMAS LIVRES

#### TAXAS DE INSCRIÇÃO:

CATEGORIA	ATÉ 30/07/91
Sócios Quites .....	US\$ 120
Não Sócios e Sócios não Quites .....	US\$ 150
Citotécnicos Sócios, residentes e Estudantes de Medicina c/comprovação .....	US\$ 80
Citotécnicos Não Sócios .....	US\$ 120

Estas taxas deverão ser convertidas em cruzeiros, ao câmbio de dólar oficial de venda do dia do pagamento.  
OBS.: Estes preços só serão válidos até 30 de julho de 1991.

#### INFORMAÇÕES:

SECRETARIA EXECUTIVA  
LK Assessoria e Promoções Ltda.  
Rua Costa Pereira, 9 — Tijuca  
20511 — Rio de Janeiro — RJ  
Tel.: (021) 284-1642/284-1246  
Fax: (021) 264-2944

SECRETARIA CIENTÍFICA  
Sociedade Brasileira de Citopatologia  
Rua Santa Clara, 115 s/712 — Copacabana  
22041 — Rio de Janeiro — RJ  
Tel. e Fax: (021) 255-7502

## EMA e CEA em citologia de derrames cavitários

FERNANDO C. SCHMITT<sup>1</sup>, SUELI A. MAEDA<sup>2</sup>, CARLOS E. BACCHI<sup>3</sup>

Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

### Resumo

*A técnica de imunoperoxidase foi usada para testar a especificidade do CEA (antígeno carcinoembrionário) e EMA (antígeno de membrana epitelial) em células epiteliais esfoliadas de líquidos cavitários neoplásicos ou reativos. O CEA mostrou-se específico para células tumorais, derivadas de carcinomas. O EMA revelou positividade não só em células tumorais, mas em 61,5% dos líquidos não neoplásicos. A coloração para CEA mostrou-se útil não só no diagnóstico diferencial de células mesoteliais reativas e células do carcinoma, como também para a visualização de raras células tumorais isoladas em meio a células mesoteliais e inflamatórias.*

**Unitermos:** marcadores tumorais; citologia de líquidos

### Introdução

Derrame cavitário é um importante sinal de doença, requerendo precisão diagnóstica de sua etiologia. A identificação ou não de células neoplásicas nesses acúmulos de líquidos é fundamental na determinação da conduta terapêutica e na avaliação do significado prognóstico. O exame citológico do sedimento desse material tem sido método de rotina para a tentativa de caracterização das células como malignas. Contudo, usando esses métodos convencionais, resultados falsos-negativos e falsos-positivos podem eventualmente ocorrer, devido à escassez de células neoplásicas ou anormalidades morfológicas das células mesoteliais [1].

Por essas razões, uma variedade de técnicas tem sido aplicada no material de citologia de derrames cavitários, na tentativa de melhorar a acuidade diagnóstica. Histoquímica, microscopia eletrônica e técnicas citogenéticas têm sido utilizadas, porém com sucesso limitado, devido ao seu alto custo, dificuldades operacionais e longo tempo necessário para sua conclusão [2]. A perspectiva para o aumento da precisão diagnóstica nesse material citológico está nas técnicas imuno-histoquímicas, com identificação de antígenos celulares associados a tumores.

Dentre esses marcadores, o CEA (antígeno carci-

noembrionário) tem sido demonstrado em uma variedade de carcinomas, tais como os de estômago, cólon, mama, pâncreas, pulmão e outros órgãos. Acredita-se que esse antígeno esteja ausente em células mesoteliais reativas, como citado por Koss, em 1984 [2]. Contudo, há relatos do encontro do CEA em mesotélio reativo em derrames cavitários [3]. Há ainda autores que proclamam a diferenciação de mesotélio com carcinoma no tocante ao uso do EMA (antígeno de membrana epitelial) [4], o que é contraposto por outros [5].

O objetivo do presente trabalho foi o de estudar a expressão do CEA e do EMA em nosso material de citologia de derrames cavitários, para testar a especificidade tumoral ou não desses antígenos, e principalmente para diferenciar células mesoteliais reativas ou hiperplásicas de células cancerosas.

### Material e Métodos

O material consistia de 34 citologias de derrames pleurais [22], ascíticos [10] e pericárdicos [2], sendo sete neoplasias (seis carcinomas e um linfoma) e 27 não-neoplásicos provenientes de pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UNESP "Campus de Botucatu". Após a centrifugação dos líquidos em citocentrífuga apropriada, o

<sup>1</sup>Patologista do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP; <sup>2</sup>Patologista do Hospital Amaral Carvalho - Jaú (SP); <sup>3</sup>Professor Assistente Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP - Endereço do autor para correspondência: Deptº de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - CEP: 18610 - Botucatu - SP

material foi fixado em álcool a 95% por pelo menos 24 horas. Foram coradas lâminas pela coloração de Shoor para avaliação morfológica convencional, além do estudo imunocitoquímico para a pesquisa em cada caso dos EMA e/ou CEA (Tabela 1).

**Tabela 1** - Derrames cavitários utilizados para pesquisa de EMA e CEA por técnica imunocitoquímica.

Líquidos	EMA	CEA
Pleural (22)	6	16
Ascítico (10)	1	9
Pericárdico (2)	-	2
Total (34)	7	27

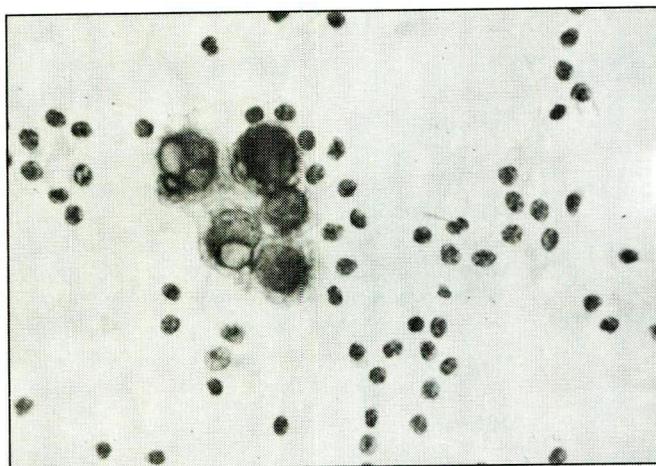
### Coloração de imunoperoxidase

A coloração de imunoperoxidase foi realizada empregando-se o método avidina-biotina-peroxidase descrito por Hsu et al., em 1981 [6] e adaptado ao material citológico. Após a fixação em álcool a 95%, as lâminas foram coradas em alcoóis sucessivamente mais hidratados até solução salina tamponada (SST) em pH 7,4. Todas as incubações foram realizadas à temperatura ambiente. Inicialmente a peroxidase endógena foi bloqueada por peróxido de hidrogênio a 3% por cinco minutos. A seguir as lâminas foram incubadas com anticorpo primário específico contra CEA ou EMA por 120 minutos. O anti-CEA usado na diluição 1:300 era anticorpo policlonal produzido em coelho e absorvido amplamente com extratos de fígado, baço e papa de leucócitos, sendo gentilmente cedido pelo Dr. Thomas Edgington da Scripps Clinic - La Jolla, EUA. Já o anti-EMA (diluído a 1:10) era monoclonal de camundongo (Dako Corporation - EUA). Os anticorpos secundários, incubados por 30 minutos eram, respectivamente, no caso da pesquisa de CEA, biotilado de cabra anticoelho diluído à proporção de 1:200 (Vector Laboratories - EUA) e, para o EMA, biotilado de cavalo anticamundongo usado na diluição de 1:25 (Vector Laboratories - EUA). A reação foi revelada com a incubação das lâminas com 3-3'-diaminobenzidina tetra-hidroclorido (Sigma Chemicals - EUA) na concentração de 10 mg/10 ml de SST por cinco minutos, dando, em caso de reação positiva, coloração amarronzada. A seguir as lâminas foram contracoradas com hematoxilina de Harris por um minuto. Entre cada etapa de incubação as lâminas foram lavadas com SST.

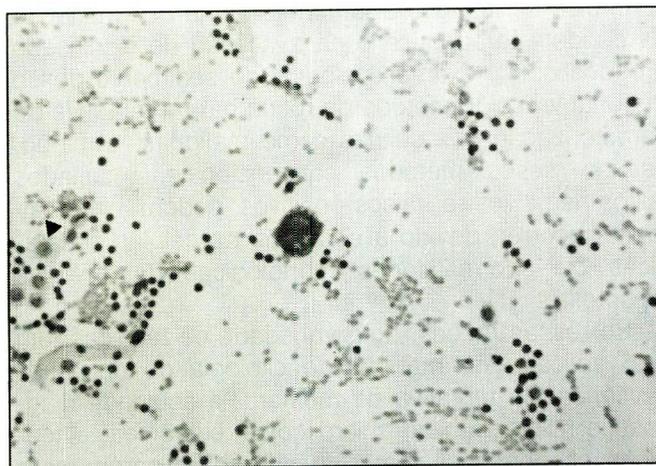
### Resultados

Dos sete líquidos neoplásicos, o EMA foi estudado em cinco, sendo positivo em células tumorais em

quatro (80%). Houve imunoposição do CEA em células de quatro casos (80%) dos cinco líquidos malignos estudados, sendo negativo apenas no caso de linfoma (Figuras 1 e 2; Tabela 2).



**Figura 1** - Adenocarcinoma de mama metastático em líquido revelando grupo de células neoplásicas intensamente coradas para CEA (antígeno carcinoembrionário) (Técnica avidina-biotina-peroxidase - 400x).



**Figura 2** - Líquido pleural com células neoplásicas isoladas de adenocarcinoma mamário com imunoposição para CEA (antígeno carcinoembrionário) e células mesoteliais negativas reativas sem positividade para CEA (seta) (Técnica avidina-biotina-peroxidase - 400x).

O EMA estudado em 13 casos dos 27 líquidos não neoplásicos mostrou-se positivo em oito (61,5%). Em contrapartida, o CEA foi negativo em todos os 16 casos de derrames não tumorais em que foi pesquisado (Figura 3; Tabela 2).

**Tabela 2** - Resultado do estudo imunocitoquímico para pesquisa de EMA e CEA em derrames cavitários.

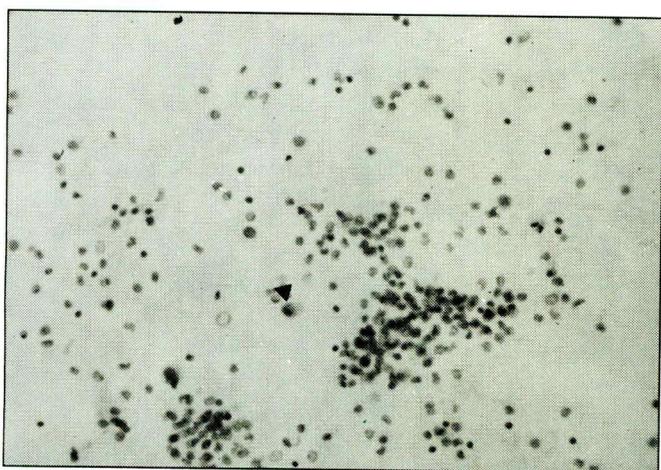
Diagnóstico	EMA				CEA		
	+++	+	Neg.	NR	+++	Neg.	NR
Neoplasia (7)							
Mama (3)	2	-	-	1	3	-	-
Pulmão (2)	1	-	1	-	1	-	1
Ovário (1)	1	-	-	-	-	-	1
Linfoma (1)	-	-	-	1	-	1	-
Não neoplasia (27)	1	7	5	14	-	16	11
<b>Total (34)</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>13</b>

+++ Reação intensa

+ Reação fraca

Neg., Reação negativa

NR, Reação não realizada

**Figura 3** - Líquido pleural inflamatório com células mesoteliais reativas sem positividade para CEA (antígeno carcinoembrionário) (seta) (Técnica avidina-biotina-peroxidase 160x).

## Discussão

Nos últimos 20 anos têm sido relatados estudos com respeito à acuidade do diagnóstico citológico de neoplasia em líquidos cavitários. Erros diagnósticos têm sido citados em até 15% dos casos e dificuldades diagnósticas podem ser encontradas em número muito maior [7]. Os erros de interpretação são frequentemente devidos às dificuldades em se distinguirem células mesoteliais reativas de células malignas apenas pelo aspecto morfológico, especialmente quando as células malignas são derivadas de adenocarcinomas bem diferenciados. Erros de interpretação também podem ocorrer quando o número de células malignas na preparação citológica é pequeno e sua

identificação em meio a células mesoteliais e inflamatórias é difícil.

A técnica de imunoperoxidase oferece várias vantagens quando usada como complemento ao exame citológico de rotina, já que permite a identificação de antígenos intracelulares, que podem oferecer informações adicionais, com aumento da precisão diagnóstica. Além disso, pode ser realizada em preparação de citocentrífuga com preservação dos detalhes morfológicos [8].

Nós estudamos a distribuição de dois marcadores tumorais CEA e EMA em células esfoliadas de derrames cavitários para verificar se esse procedimento pode resolver alguns dos problemas associados com a detecção de células malignas nesse espécime. Optamos por esses dois antígenos porque sua imunoposição tem sido associada com células neoplásicas [2-5].

Nossos resultados mostraram que o EMA não foi marcador confiável para caracterização de células malignas em líquidos cavitários, já que mostrou imunoposição em 61,5% dos casos de líquidos não-neoplásicos. Em contrapartida, o CEA ocorreu apenas em células tumorais, não sendo observado em líquidos reativos. Esse antígeno mostrou, em nosso estudo, total especificidade e sensibilidade na caracterização de células de carcinoma presentes em líquidos cavitários, inclusive decorando raras células neoplásicas presentes no líquido. O único caso de neoplasia em que o CEA foi negativo foi o de linfoma, o que já era esperado, porque essa neoplasia é de origem epitelial.

Essas observações com relação à imunoposição do CEA em células malignas têm sido confirmadas por outros autores que estudaram material de

citoinclusão de líquidos usando a técnica de imunocitoquímica para demonstração desse antígeno [8]. Esses achados, associados às nossas observações, indicam que a coloração para CEA deveria ser feita rotineiramente em todos os líquidos onde há dúvida diagnóstica ou quando há fortes suspeitas de carcinoma, do ponto de vista clínico, com relato citológico negativo.

#### Agradecimentos:

*Agradecemos às técnicas Mara Silvia Angella e Celene Maria C. Xavier de Souza, pela realização das reações imunocitoquímicas.*

#### Summary

*The immunoperoxidase technique was used to test specificity of CEA (carcinoembryonic antigen) and EMA (epithelial membrane antigen) in exfoliated cells in neoplastic and reactive effusions. CEA showed specificity for tumor cells from carcinomas. EMA had positive reaction in tumor cells as well as in 61.5% of non-neoplastic effusions. The staining for CEA showed utility either for the differential diagnosis of reactive mesothelial cells and carcinoma cells or visualization*

*of few isolated tumor cells among the mesothelial and inflammatory cells.*

**Key words:** tumor markers; effusion cytology

#### Referências bibliográficas

1. SCHNELLER J, EPPICH E, GREENEBAUM E, ELEQUIN F et al. Flow cytometry and feulgen cytophotometry in evaluation of effusions. *Cancer* 1987; 59: 1307-1313.
2. KOSS LG, COLEMAN DV. *Advances in clinical cytology*. Vol. II. USA: Masson Publishing, 1984.
3. ORELL SR, DOWLING KD. Oncofetal antigens as tumor markers in the cytologic diagnosis of effusions. *Acta Cytol* 1983; 27(1): 625-629.
4. TO A, COLEMAN DV, DEARLEY D, ORMEROD MG et al. Use of antisera to epithelial membrane antigen for the cytodiagnosis of a malignancy in serous effusions. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1326-32.
5. HEYDERMAN E, STEELE H, ORMEROD MG. New antigen on epithelial membrane; its immunoperoxidase localization in normal and neoplastic tissue. *J Clin Pathol* 1979; 32: 35-39.
6. HSU SM, RAINE L, FANGER H. Use of avidin-biotini-peroxidase complex (ABC) and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; 29: 577-580.
7. STOREY DO, DINES DE, COLES DT. Pleural effusions a diagnostic dilemma. *JAMA* 1976; 236: 2183-2186.
8. WALTERS AE, SAID W. Specific tumor markers in diagnostic cytology. *Acta Cytol* 1983; 27: 408-416.

## Carcinoma gástrico Estudo de 78 casos

IVANIR MARTINS DE OLIVEIRA<sup>1</sup>

Trabalho realizado no Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro - RJ

### Resumo

*Foram estudados 78 casos de pacientes com câncer gástrico, entre janeiro de 81 e dezembro de 84 no Instituto Nacional do Câncer (INCa), Rio de Janeiro, Brasil. Dados de morfologia, patologia, epidemiologia e correlações clínicas foram avaliados.*

**Unitermos:** câncer gástrico

### Introdução

A incidência de carcinoma gástrico na população geral e entre todos os cânceres no homem varia amplamente, sendo particularmente alta no Japão, Chile, Venezuela, Colômbia, Costa Rica, Finlândia e Islândia e muito baixa em muitas partes do continente africano, Estados Unidos, Inglaterra e Alemanha [1].

No Brasil, segundo publicação da Campanha Nacional de Combate ao Câncer (Ministério da Saúde) de 1982 [2], o câncer gástrico ocupa o segundo lugar (10,6%) no sexo masculino e o quinto lugar no sexo feminino (3,9%), entre todos os cânceres do organismo, sendo acompanhado de alta mortalidade e morbidade. Estudos de imigração têm demonstrado a importância dos fatores ambientais e exógenos na diferente apresentação e sua incidência. As causas do câncer gástrico permanecem desconhecidas, tendo-se levantado várias hipóteses etiopatogênicas, entre as quais os fatores exógenos ocupam um papel preponderante [1, 3].

O câncer gástrico ocorre mais freqüentemente em indivíduos de baixo nível sócio-econômico e naqueles com ocupações que requerem força física [1]. O sexo masculino é mais afetado do que o feminino, numa proporção de 2:1, e a variação etária atinge seu pico entre 55 e 65 anos de idade [4].

O controle genético em relação ao desenvolvimento de carcinoma gástrico tem sido sugerido através de observações da incidência aumentada entre

parentes próximos, mas não em cônjuges. Por outro lado, não há notícia de alta incidência em gêmeos monozigóticos, quando comparados com os heterozigóticos. Evidência adicional em relação à influência genética é encontrada numa maior incidência de carcinoma gástrico entre pacientes do grupo sanguíneo A do que nos outros grupos; no entanto, esta diferença é pequena, como ressaltam muitos estudos [1, 5-8].

Assim, fatores genéticos parecem ter um papel menor, sendo atribuída maior importância aos fatores exógenos.

Os fatores exógenos mais importantes na carcinogênese gástrica estão provavelmente relacionados com hábitos dietéticos. A natureza dos alimentos, mais do que a sua temperatura, as especiarias (temperos) ou os métodos de cozinhar têm sido correlacionados com a prevalência de câncer gástrico [1]. Na Islândia, a alta incidência de câncer gástrico está relacionada ao uso de alimentos defumados. A propriedade carcinogênica dos alimentos defumados tem sido atribuída à presença de hidrocarbonetos policíclicos, particularmente o 3,4-benzapireno, os quais são encontrados em maior quantidade nos alimentos defumados em casa do que os industrializados [3, 9-11].

Parece não haver relação entre o consumo de álcool e tabaco e a susceptibilidade ao câncer gástrico [1].

A classificação histológica do carcinoma gástrico é

<sup>1</sup>Médica Especialista do Serviço de Anatomia Patológica (INCa). Orientador: Mário Rodrigues Teixeira Junior, Médico Especialista do Serviço de Anatomia Patológica (INCa). Endereço do autor para correspondência: Praça Cruz Vermelha, 23 - CEP: 20230 - Rio de Janeiro - RJ

ainda hoje feita de forma variada e diferentes sistemas foram e ainda estão sendo usados. Neste trabalho, os carcinomas gástricos são classificados de acordo com a classificação de Lauren [12]. Segundo este autor, os adenocarcinomas gástricos podem ser divididos em dois grupos, de acordo com as suas características morfológicas; assim, dois tipos histológicos principais podem ser discernidos: o adenocarcinoma do tipo intestinal e o adenocarcinoma do tipo difuso. O primeiro tipo é assim chamado porque todos os tumores deste grupo estrutural ocorrem como um câncer primário de cólon. O tipo difuso difere do tipo intestinal nas estruturas geral e celular no modo de secreção e recebe a denominação e devido ao seu modo de crescimento.

Existe ainda, segundo Lauren, um grupo de carcinoma que difere de ambos os tipos principais, e, devido à sua composição heterogênea, não pode ser classificado.

A importância de classificação do carcinoma gástrico em tipo intestinal e tipo difuso está em que estes grupos não se diferenciam apenas estruturalmente, mas também em relação a outras características da doença, sendo provavelmente causados por diferentes fatores etiológicos, além de diferir patogeneticamente [12].

O estudo de aspectos epidemiológicos e morfológicos de precursores do câncer gástrico resulta numa necessidade de distinção entre condições pré-cancerosas e lesões pré-cancerosas gástricas. A lesão pré-cancerosa é uma anormalidade histopatológica na qual o câncer tem maior probabilidade de ocorrer. Atualmente, apenas a gastrite atrófica, a anemia perniciosa, o coto gástrico e certos tipos de pólipos gástricos podem ser considerados como tendo realmente um potencial maligno significativo, sendo a displasia epitelial [13-16] a lesão histopatológica pré-cancerosa mais comum entre elas.

Até o presente momento, a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal foram investigadas como marcadores epidemiológicos para câncer gástrico, parecendo mais informativo investigar a importância da displasia gástrica em áreas de alto e baixo riscos para câncer gástrico.

Espera-se que a informação obtida pela avaliação da displasia gástrica seja útil no planejamento dos programas de prevenção e detecção do câncer gástrico [15].

## Material e Métodos

Este estudo consiste na revisão de 78 casos de carcinoma gástrico, em que os pacientes foram submetidos a gastrectomia total ou parcial (subtotal), no período de janeiro de 1981 a dezembro de 1984, no Instituto Nacional de Câncer (INCA-RJ).

As peças cirúrgicas gástricas foram abertas ao longo da grande curvatura, exceto quando a lesão se localizava neste local, esticadas em pranchas de isopor, presas pela camada muscular e fixadas em formol a 10% ou formol tamponado por 24 horas, quando então eram soltas para continuar a fixação. Após o período de fixação, as peças foram estudadas macroscopicamente, e múltiplos cortes foram feitos da tumoração e da mucosa gástrica adjacente -, além de dissecação dos linfonodos regionais [17]. Seguiram-se então o processamento técnico, com inclusão em parafina, e coloração de hematoxilina e eosina. Estes casos foram submetidos a revisão, considerando-se os aspectos macroscópicos e microscópicos da tumoração, relacionando-se alguns dados clínicos dos pacientes.

Em relação à morfologia, foram analisados a localização, o tamanho e o tipo histológico tumoral, além da profundidade de invasão da parede gástrica, a presença ou não de metaplasia intestinal da mucosa adjacente e a presença ou não de metástase para linfonodos regionais.

Os dados epidemiológicos analisados foram o sexo, a cor, a idade e o grupo sanguíneo do paciente portador de carcinoma gástrico.

1. *Localização topográfica do tumor.* O local de crescimento tumoral foi analisado em três zonas gástricas, segundo Duarte e cols. [4], a saber: terço superior, terço médio e terço inferior. Alguns tumores podem ser extensos a ponto de ocuparem dois ou até três terços gástricos.

2. *Tamanho tumoral.* O tamanho tumoral foi considerado segundo o seu maior diâmetro, com base em medidas feitas na época do exame macroscópico, sendo estes agrupados em faixas de medida que variam de menos de 3,0 cm até mais de 10,0 cm. Estas faixas foram assim determinadas: até 3,0 cm; de 3,1 a 5,0 cm; de 5,1 a 10,0 cm e mais de 10,0 cm.

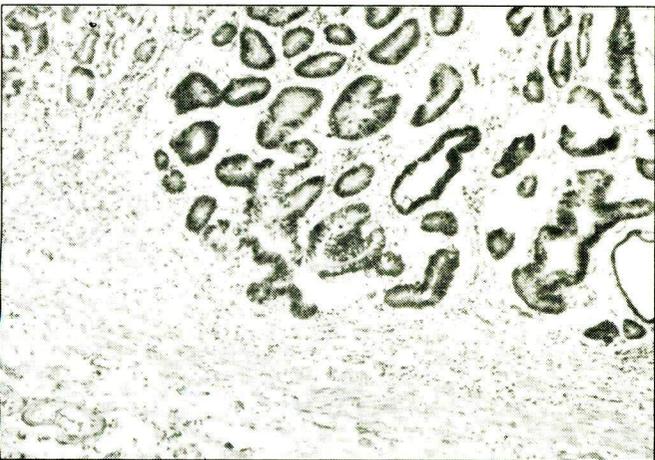
3. *Tipo histológico.* A classificação histológica baseia-se na Classificação de Lauren [12], sendo os tumores agrupados em dois tipos: adenocarcinoma bem diferenciado (tipo intestinal) e adenocarcinoma pouco diferenciado (tipo difuso). Entre os 78 casos revisados foi também incluído um caso de carcinoma adenoescamoso que ocorreu neste período.

4. *Profundidade de invasão da parede gástrica.* O nível de penetração tumoral da parede gástrica foi estudado com base nos tipos reconhecidos, segundo Laurens [4], que são o carcinoma gástrico inicial ou incipiente (intramucoso ou intramucoso e submucoso), o intermédio (camada muscular própria) e o avançado (serosa, subserosa e tecido adiposo adjacente).

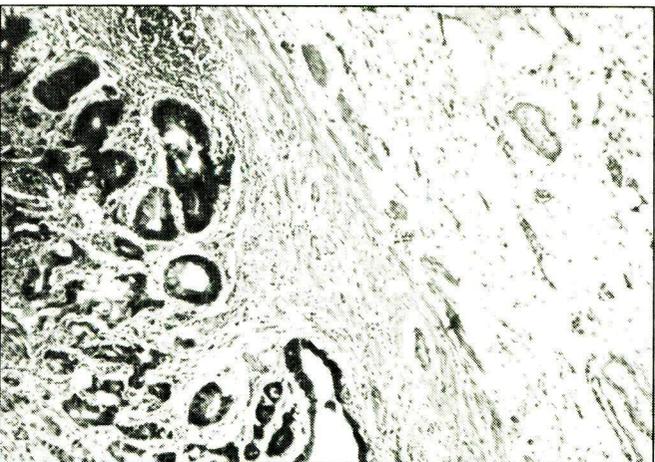
5. *Metaplasia intestinal.* A presença ou não de metaplasia intestinal foi observada em cortes feitos da mucosa adjacente à tumoração.



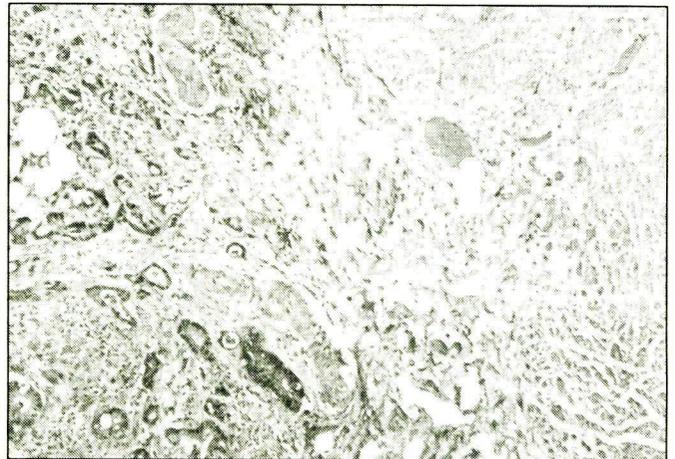
**Figura 1.** Adenocarcinoma bem diferenciado intramucoso gástrico. Corte histológico mostrando as camadas mucosa e submucosa com muscular da mucosa intrínseca (Fotomicrografia HE, x 10)



**Figura 2.** Área de transição de adenocarcinoma intramucoso e mucosa gástrica não-neoplásica (Fotomicrografia HE x 40)



**Figura 3.** Adenocarcinoma bem diferenciado intramucoso (Fotomicrografia HE, x 100)



**Figura 4.** Adenocarcinoma bem diferenciado intramucoso e submucoso (Fotomicrografia HE, x 40)

6. **Metástase nodal.** A presença ou não de metástase para linfonodos regionais foi observada em cortes histológicos de linfonodos dissecados durante o estudo macroscópico da peça.

7. **Sexo.**

8. **Cor.** A cor da pele do paciente: branca, parda ou preta.

9. **Idade.** A idade dos pacientes foi analisada segundo faixas etárias de 10 anos, variando de 20 a 29 anos até 70 a 79 anos de idade.

10. **Grupo sanguíneo.** Foram considerados o grupo sanguíneo e o fator Rh de cada paciente, com o objetivo de comparação epidemiológica.

11. **Relação entre metaplasia intestinal e os dois tipos histológicos de adenocarcinomas gástricos.**

12. **Relação entre o tamanho tumoral médio e a profundidade de invasão da parede gástrica.**

13. **Relação entre o tamanho tumoral médio e a presença ou não de metástase nodal.**

14. **Relação entre sexo e tipo histológico.**

15. **Relação entre idade e tipo histológico.**

16. **Relação da frequência do grupo sanguíneo A+ entre indivíduos sãos e portadores de câncer gástrico.**

## Resultados

1. **Localização topográfica do tumor.** A maior porcentagem dos carcinomas gástricos revisados nesta série de 78 casos estava situada no terço inferior, com 55,1% (43 casos), seguindo-se os situados no terço superior, com 21,8% (17 casos), e os situados no terço médio, com 11,5% (nove casos). Os outros nove casos restantes ficaram distribuídos entre aqueles que ocupavam mais do terço gástrico: 6,4% (cinco casos), abrangendo os terços superior e médio simultaneamente; 3,9% (três casos) ocupando os terços

médio e inferior; e 1,3% (um caso) abrangendo os três terços gástricos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Número de carcinomas gástricos segundo sua localização topográfica.

Localização topográfica	Nº de casos	%
1/3 superior	17	21,8
1/3 médio	9	11,5
1/3 inferior	43	55,1
1/3 sup. + 1/3 médio	5	6,4
1/3 médio + 1/3 inf.	3	3,9
1/3 sup. + 1/3 méd. + 1/3 inf.	1	1,3
Total	78	100,0

2. *Tamanho do tumor.* O maior número de tumores apresentava o seu maior diâmetro na faixa de 5,1 a 10,0 cm, contando com uma porcentagem de 60,3% (47 casos). Os demais tumores foram distribuídos quase que igualmente, segundo o maior diâmetro, em três faixas: aqueles até 3,0 cm constituíram 14,1% (11 casos); os de 3,1 a 5,0 cm e também aqueles com mais de 10 cm, que constituíram, cada um, semelhante em cada faixa, 12,8% (10 casos) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Número de carcinomas gástricos segundo o tamanho do tumor.

Tamanho do tumor	Nº de casos	%
Até 3,0 cm	11	14,1
3,1 a 5,0 cm	10	12,8
5,1 a 10,0 cm	47	60,3
Mais de 10,0 cm	10	12,8
Total	78	100,0

O tamanho tumoral médio encontrado foi de 6,6 cm; com 56,4% (44 casos) menores que 6,6 cm e 43,6 (34 casos) maiores ou iguais a 6,6 cm.

3. *Tipo histológico.* Entre os carcinomas gástricos estudados, os adenocarcinomas foram os mais frequentes e, entre eles, os adenocarcinomas bem diferenciados (tipo intestinal) mostraram percentual um pouco maior, com 51,3% (40 casos), seguidos de perto pelo adenocarcinoma pouco diferenciado (tipo difuso), com 47,4% (37 casos). Houve ainda um caso de carcinoma adenoescamoso (Tabela 3).

**Tabela 3.** Número de carcinomas gástricos segundo o tipo histológico.

Tipo histológico	Nº de casos	%
Adenocarcinoma bem diferenciado	40	51,3
Adenocarcinoma pouco diferenciado	37	47,4
Carcinoma adenoescamoso	1	1,3
Total	78	100,0

4. *Profundidade de invasão da parede gástrica.* A grande maioria dos carcinomas gástricos estudados nesta série é do tipo avançado, sendo que 84,6% (66 casos) alcançam a serosa ou além desta (tecido adiposo adjacente e outros órgãos) e 5,1% (quatro casos) são do tipo intermédio, ou seja, alcançam até a camada muscular própria. Apenas 10,3% (oito casos) são do tipo inicial ou incipiente, atingindo a mucosa (um caso) ou a mucosa e a submucosa (sete casos) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Número de carcinomas gástricos segundo a profundidade de invasão da parede gástrica.

Profundidade de invasão da parede	Nº de casos	%
Inicial	8	10,3
Intermédio	4	5,1
Avançado	66	84,6
Total	78	100,0

5. *Metaplasia intestinal.* A coexistência de metaplasia intestinal, na mucosa peritumoral, foi frequente em todos os tipos histológicos estudados, contando com 70,5% (55 casos) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Número de casos de metaplasia intestinal na mucosa gástrica adjacente ao tumor.

Ocorrência de metaplasia intestinal	Nº de casos	%
Sim	55	70,5
Não	23	29,5
Total	78	100,0

6. *Metástase nodal.* Na série estudada, a maioria dos tumores (64,1% - 50 casos) apresentou metástases para linfonodos regionais na época da cirurgia (Tabela 6).

**Tabela 6.** Número de casos de metástases para linfonodos regionais.

Ocorrência de metástase	Nº de casos	%
Sim	50	64,1
Não	28	35,9
Total	78	100,0

7. *Sexo.* Houve predomínio do sexo masculino nos pacientes portadores de carcinoma gástrico, com 59,0%; (46 casos), em relação ao sexo feminino, com 41,0% (32 casos), numa proporção de 1,4:1 (Tabela 7).

**Tabela 7.** Número de casos de carcinoma gástrico segundo o sexo do paciente.

Sexo	Carcinomas gástricos	
	Nº de casos	%
Feminino	32	41,0
Masculino	46	59,0
Total	78	100,0

8. *Cor.* Houve predomínio na freqüência de carcinoma gástrico entre os indivíduos de cor branca, com 69,2% (54 casos). Os indivíduos de cor parda e de cor preta contaram com 20,5% (16 casos) e 10,3% (oito casos), respectivamente (Tabela 8).

**Tabela 8.** Número de casos de carcinomas gástricos segundo a cor do paciente.

Cor	Carcinoma gástrico	
	Nº de casos	%
Branca	54	69,2
Parda	16	20,5
Preta	8	10,3
Total	78	100,0

9. *Idade.* Os carcinomas gástricos estudados se estendem amplamente entre a terceira e a oitava décadas de vida, observando-se um pico máximo alcançado na sexta década, com 33,3% (26 casos) (Tabela 9).

**Tabela 9.** Número de casos de carcinoma gástrico segundo a faixa etária do paciente.

Faixa etária (anos)	Carcinomas gástricos	
	Nº de casos	%
20 - 29	1	1,3
30 - 39	3	3,8
40 - 49	14	18,0
50 - 59	26	33,3
60 - 69	19	24,4
70 - 79	15	19,2
Total	78	100,0

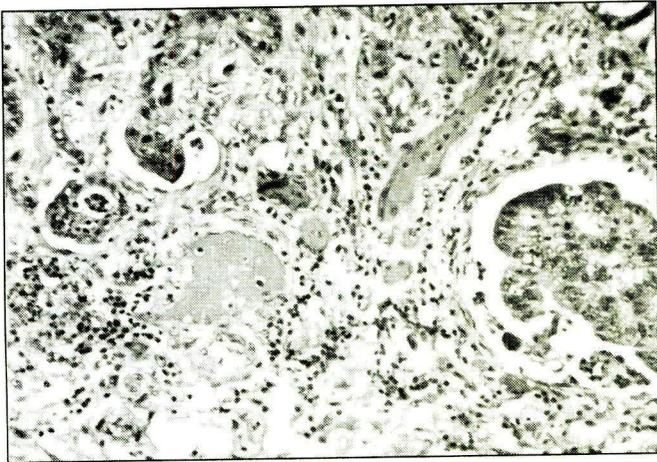
10. *Grupo sanguíneo.* O predomínio da freqüência foi encontrado nos pacientes portadores de grupo sanguíneo A fator Rh positivo, com 43,6% (34 casos), seguindo-se o grupo sanguíneo O, fator Rh positivo, com 30,7% (24 casos). Os demais grupos sanguíneos obtiveram freqüência bem abaixo dos anteriores, como o B Rh<sup>+</sup>, com 7,7% (seis casos), O Rh<sup>-</sup>, com 7,7% (seis casos), A Rh<sup>-</sup>, com 5,1% (quatro casos), AB Rh<sup>+</sup> e B Rh<sup>-</sup>, ambos com 2,6% (dois casos), não havendo pacientes do grupo AB fator Rh<sup>-</sup> (Tabela 10).

**Tabela 10.** Número de casos de carcinomas gástricos segundo o grupo sanguíneo do paciente.

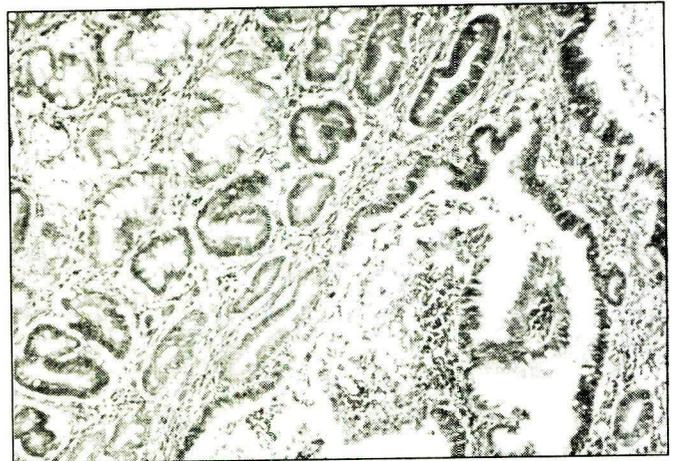
Grupo sanguíneo e fator Rh	Nº de casos	%
"A" +	34	43,6
"B" +	6	7,7
"AB" +	2	2,6
"O" +	24	30,7
"A" -	4	5,1
"B" -	2	2,6
"AB" -	-	-
"O" -	6	7,7
Total	78	100,0

11. *Relação entre metaplasia intestinal e os dois tipos histológicos principais de adenocarcinomas gástricos.* A associação de metaplasia intestinal foi um pouco mais freqüente no adenocarcinoma bem diferenciado (tipo intestinal) com 77,5% (31 casos entre 40), do que no adenocarcinoma pouco diferenciado (tipo difuso), com 62,2% (23 casos entre 37).

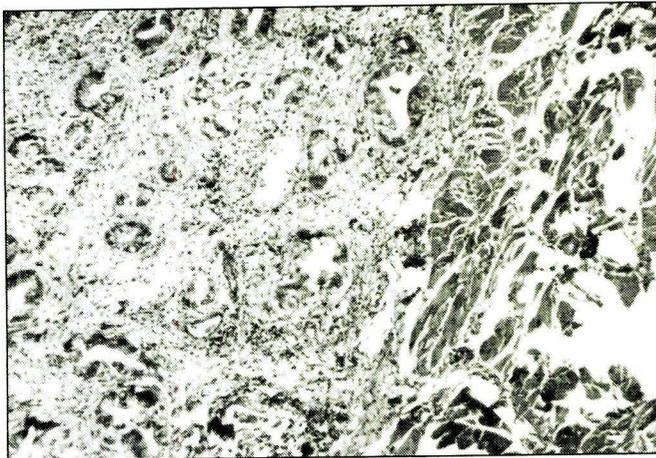
O único caso de carcinoma adenoescamoso estudado também apresentava-se associado à metaplasia intestinal (Tabela 11).



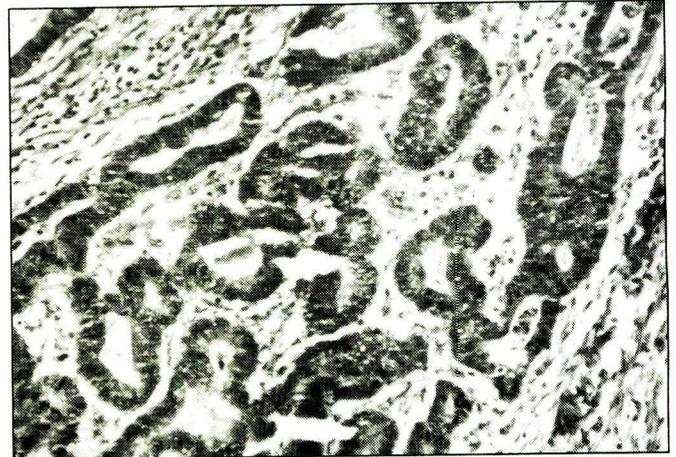
**Figura 5.** Presença de êmbolo neoplásico linfático intramural (Fotomicrografia HE, x 100)



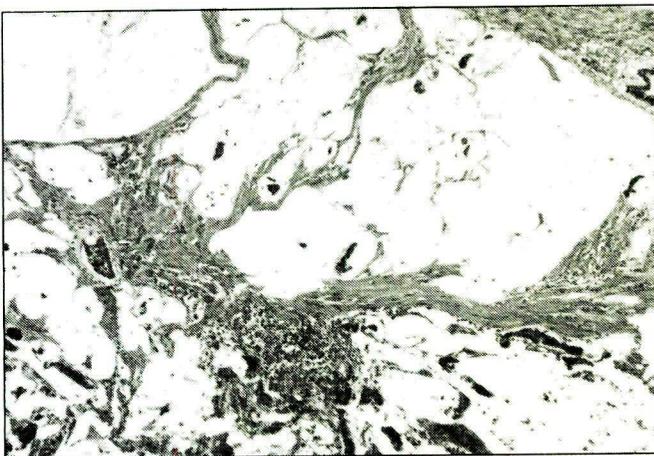
**Figura 8.** Estrutura glanduliforme neoplásica ao lado de metaplasia intestinal (Fotomicrografia HE, x 100)



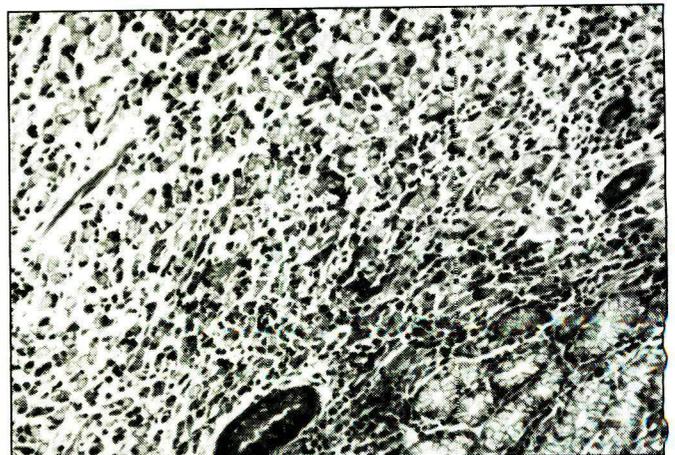
**Figura 6.** Adenocarcinoma bem diferenciado gástrico infiltrando até a camada muscular própria (Fotomicrografia HE, x 40)



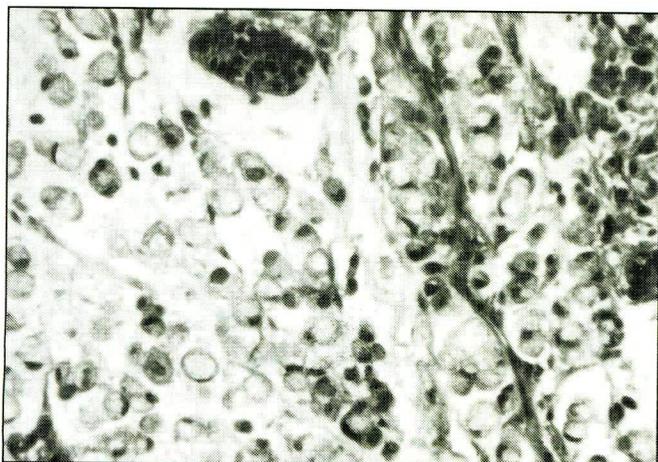
**Figura 9.** Adenocarcinoma pouco diferenciado gástrico mucossecretor, constituído por extensos lagos de mucina (Fotomicrografia HE, x 40)



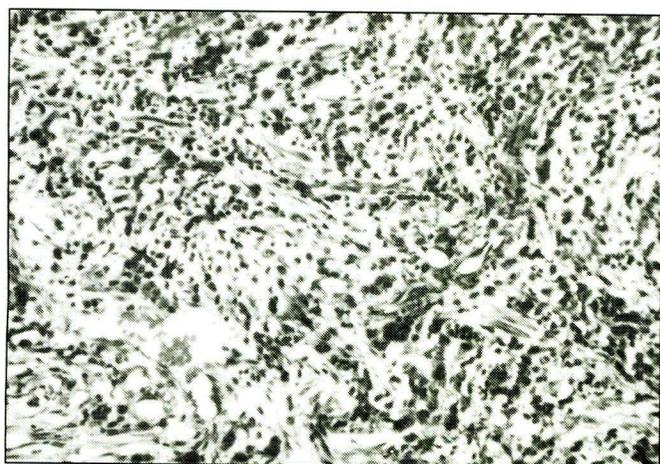
**Figura 7.** Adenocarcinoma bem diferenciado gástrico, constituído por estruturas tubulares bem definidas. (Fotomicrografia HE, x 100)



**Figura 10.** Adenocarcinoma pouco diferenciado com células em "anel de sinete" infiltrando mucosa gástrica de padrão pilórico (Fotomicrografia HE, x 100)



**Figura 11.** Adenocarcinoma pouco diferenciado com células em "anel de sinete" (Fotomicrografia HE, x 400)



**Figura 12.** Adenocarcinoma pouco diferenciado gástrico, constituído por células anaplásicas soltas ou arranjadas em ninhos e cordões (Fotomicrografia HE, x 100)

12. *Relação entre o tamanho tumoral médio e a profundidade de invasão da parede gástrica.* Com esta relação verificamos que 100% (oito casos) dos

adenocarcinomas iniciais, isto é, confinados à mucosa e submucosa eram menores do que 6,6 cm (tamanho médio). Dos adenocarcinomas intermédio, 75% (três entre quatro casos) eram menores que o tamanho médio, e, dos adenocarcinomas avançados, 50% (33 entre 66 casos) eram menores e 50% (33 entre 66 casos) eram maiores ou iguais ao tamanho tumoral médio (Tabela 12).

13. *Relação entre o tamanho tumoral médio e a presença ou não de metástase nodal.* Com esta correlação verificamos que 82,4% (28 entre 34 casos) dos tumores maiores ou iguais ao tamanho tumoral médio (6,6 cm) apresentavam metástase nodal na época da ressecção cirúrgica e que apenas 50% (22 entre 44 casos) dos tumores menores que o tamanho médio apresentavam metástase a esta época (Tabela 13).

14. *Relação entre sexo e tipo histológico.* Nesta relação observamos que houve uma predominância do sexo masculino em 70% (28 entre 40 casos) dos adenocarcinomas bem diferenciados (tipo intestinal), e uma frequência ligeiramente maior do sexo feminino em 54,0% (20 entre 37 casos) dos adenocarcinomas pouco diferenciados (tipo difuso). No único caso de carcinoma adenoescamoso estudado, o paciente era do sexo masculino (Tabela 14).

15. *Relação entre idade e tipo histológico.* Relacionando-se a idade com os tipos histológicos estudados (intestinal e difuso), observamos que houve um pico de incidência semelhante em ambos na sexta década de vida, sendo de 27,5% (11 entre 40 casos) no intestinal, e de 37,8% (14 entre 37 casos) no difuso. Nota-se, porém, que a frequência do câncer gástrico tipo intestinal (bem diferenciado) permanece relativamente elevada nas décadas subseqüentes (sétima e oitava), e o tipo difuso (pouco diferenciado), além de incidir com maior frequência numa faixa etária mais jovem, apresenta uma queda progressiva nas décadas mais tardias da vida (Gráficos 1, 2 e 3). A média de idade de detecção do tumor foi de 58 anos, sendo a idade mais baixa de 29 anos e a mais alta de 78 anos.

**Tabela 11.** Relação entre os tipos histológicos de carcinomas gástricos e a presença ou não de metaplasia intestinal.

Tipos histológicos/ Ocorrência de metaplasia	Adenocarcinoma bem diferenciado		Adenocarcinoma pouco diferenciado		Carcinoma adenoescamoso		Total de casos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	31	77,5	23	62,2	1	100,0	55	70,5
Não	9	22,5	14	37,8	-	-	23	29,5
Total	40	100,00	37	100,00	1	100,0	78	100,0

**Tabela 12.** Relação entre o tamanho tumoral médio e a profundidade de invasão da parede gástrica.

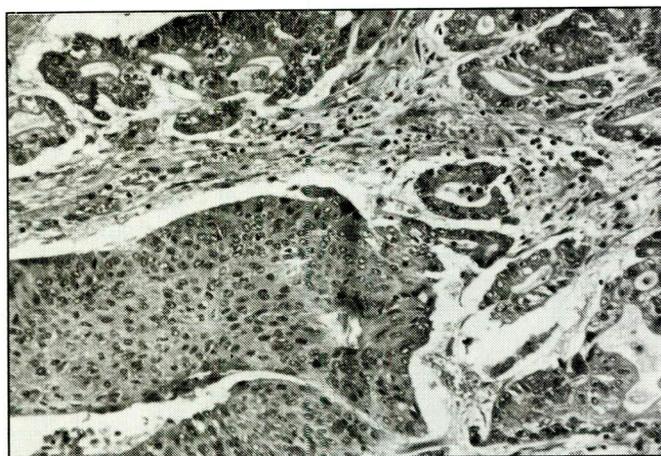
Tamanho tumoral Invasão da parede gástrica	Tumores menores que 6,6 cm		Tumores maiores ou iguais a 6,6 cm		Total de casos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Inicial	8	100,0	-	-	8	10,2
Intermédio	3	75,0	1	25,0	4	5,1
Avançado	33	50,0	33	50,0	66	84,7
Total	44	56,0	34	44,0	78	100,00

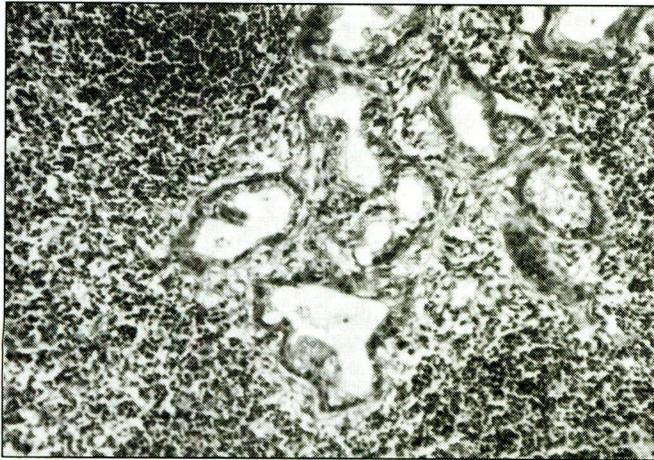
**Tabela 13.** Relação entre o tamanho tumoral médio e a presença ou não de metástase nodal.

Tamanho tumoral médio Ocorrência de metástase nodal	Tumores menores que 6,6 cm		Tumores maiores ou iguais a 6,6 cm		Total de casos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	22	50	28	82,4	50	64,1
Não	22	50	6	17,6	28	35,9
Total	44	100,0	34	100,0	78	100,0

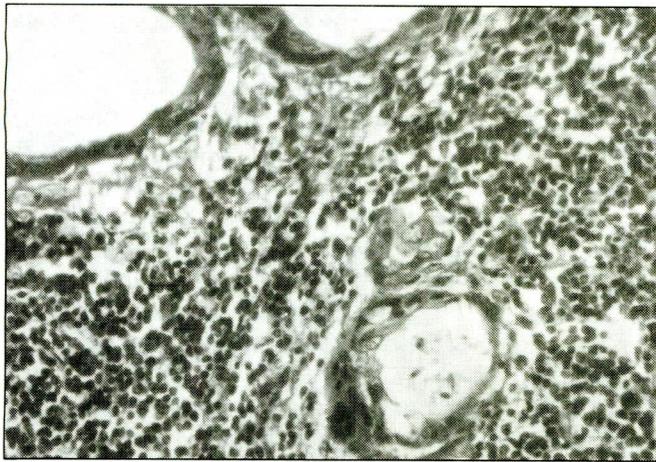
**Tabela 14.** Relação entre os tipos histológicos de carcinomas gástricos e o sexo do paciente.

Tipos histológicos/ Sexo	Adenocarcinoma bem diferenciado		Adenocarcinoma pouco diferenciado		Carcinoma adenoescamoso		Total de casos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Feminino	12	30,0	20	54,0	-	-	32	41,0
Masculino	28	70,0	17	46,0	1	100,0	46	59,0
Total	40	100,0	37	100,0	1	100,0	78	100,0

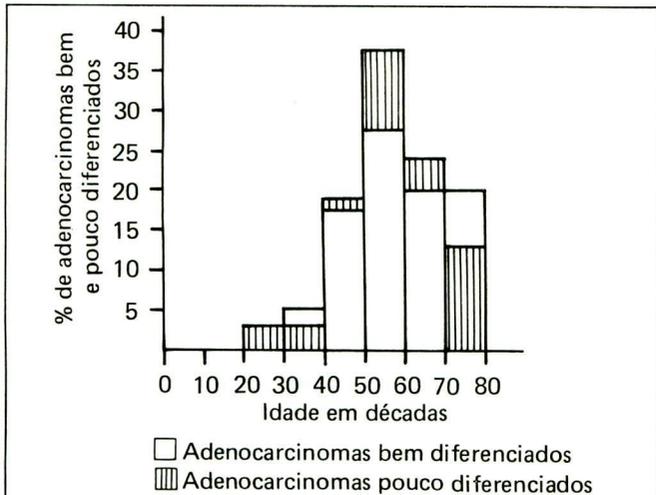
**Figura 13.** Carcinoma adenoescamoso gástrico. Notam-se estruturas glanduliformes ou lado de áreas escamosas neoplásicas (Fotomicrografia HE, x 40).**Figura 14.** Área escamosa neoplásica de carcinoma adenoescamoso gástrico (Fotomicrografia HE, x 100)



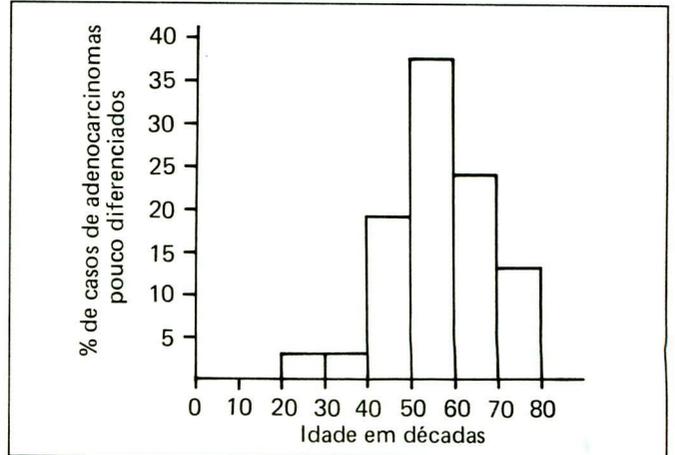
**Figura 15.** Adenocarcinoma metastático para linfonodos. Notar a presença de estruturas tubulares neoplásicas em meio aos linfócitos (Fotomicrografia HE, x 100)



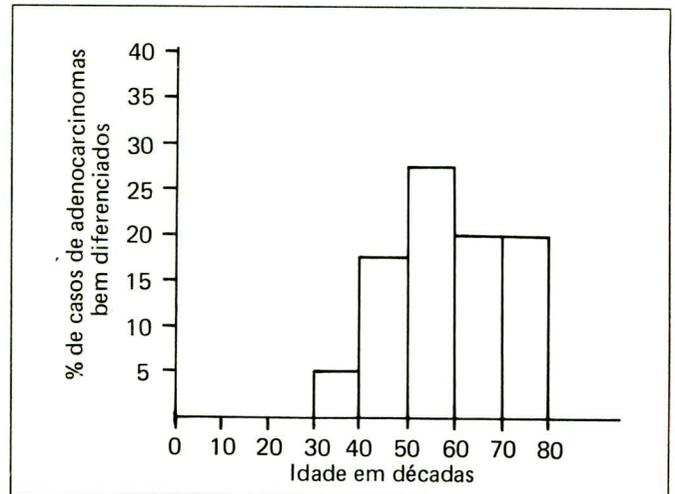
**Figura 16.** Estruturas tubulares neoplásicas de adenocarcinoma gástrico em meio a linfócitos nodais (Fotomicrografia HE, x 400)



**Gráfico 1.** Relação entre adenocarcinomas bem diferenciados gástricos e idade do paciente.



**Gráfico 2.** Relação entre adenocarcinomas pouco diferenciados gástricos e idade do paciente.



**Gráfico 3.** Relação entre os tipos histológicos de adenocarcinomas gástricos e a idade do paciente.

16. *Relação de freqüência do grupo sangüíneo A Rh<sup>+</sup> entre indivíduos sãos e indivíduos portadores de câncer gástrico.* Relacionando-se um grupo de indivíduos não-portadores de câncer gástrico (200 doadores de sangue do INCa) com os 78 pacientes portadores de câncer gástrico do nosso estudo, a fim de verificarmos a incidência do grupo sangüíneo na população em geral, observamos que há uma associação significativa entre câncer gástrico e o grupo sangüíneo A Rh<sup>+</sup>, e que a maior incidência do grupo sangüíneo na população geral é a do grupo sangüíneo O Rh<sup>+</sup>, com 41%, enquanto que o grupo sangüíneo A Rh<sup>+</sup> aparece com 28% (Tabelas 15 e 16).

**Tabela 15.** Frequência dos grupos sanguíneos em indivíduos escolhidos aleatoriamente entre os doadores de sangue do INCa.

Grupo sanguíneo e fator Rh	Doadores de sangue	
	Nº	%
"A" +	56	28,0
"B" +	33	16,5
"AB" +	8	4,0
"O" +	82	41,0
"A" -	7	3,5
"B" -	4	2,0
"AB" -	-	-
"O" -	10	5,0
Total	200	100,0

**Tabela 16.** Relação da frequência do grupo sanguíneo A Rh+ entre indivíduos "sãos" (doadores de sangue do INCa) e indivíduos portadores de câncer gástrico.

Grupo sanguíneo	Pacientes com câncer		Doadores sem câncer	
	Nº	%	Nº	%
"A"+	34	43,6	56	28,0
Outros	44	56,4	144	72,0
Total	78	100,0	200	100,0

## Discussão

Em relação à localização topográfica do tumor, que foi feita dividindo-se o estômago em três terços (superior, médio e inferior) [4], verificamos que houve maior frequência daqueles localizados no terço inferior (55,1%), semelhante à relatada por Duarte e cols. [4], que é de aproximadamente 50%, assim como em Lauren [12], que encontrou uma frequência de 55% de adenocarcinoma do tipo intestinal e 60% do tipo difuso, localizados na região antro-pilórica, sem observar correlação definitiva entre o tipo histológico e a localização [12]. Ming [18] também relata uma frequência de 50% ocorrendo na região antro-pilórica e de 25% na região do corpo, fazendo uma correlação dos dois tipos por ele descritos, expansivo e infiltrativo, com a localização. O primeiro, ocorrendo principalmente na região antro-pilórica, enquanto o segundo tendendo a comprometer a região pilórica e o corpo [18].

Quanto ao tamanho, a maioria dos cânceres gástricos desta série apresentava seu maior diâmetro entre 5,0 e 10,0 cm (60,3%); 26,9% mediam menos de 5,0 cm e 12,8% mais de 10,0 cm. Similar ao encon-

trado por Duarte [4] e em outras séries distintas, com a maioria medindo entre 4,0 e 10,0 cm, 25% medindo menos de 4,0 cm e 14% com mais de 10,0 cm [4].

Correspondendo ao que nós constatamos, em todas as outras séries também predomina o carcinoma avançado, sendo que, no Japão, devido aos esforços para a detecção precoce do câncer gástrico, tem ocorrido aumento da frequência do carcinoma precoce, chegando a ser de 30% em alguns centros [4].

Dos 78 casos estudados na nossa série, 66 casos (84,6%) eram do tipo avançado, sendo a frequência dos tipos intermédio e inicial bastante baixa, com respectivamente, 5,1% (quatro casos) e 10,3% (oito casos).

A frequência de metástase para linfonodos regionais foi de 64,1% (50 casos).

O nível de invasão da parede gástrica é importante porque se relaciona com a frequência de metástases nodais e com a sobrevida dos pacientes. São reconhecidos três tipos de tumores segundo o nível de invasão da parede gástrica.

O carcinoma gástrico precoce ou inicial é aquele que infiltra a mucosa ou a mucosa e a submucosa, independente de sua extensão e da presença de metástases ganglionares, dando uma sobrevida de cinco anos acima de 90%. O intermédio é aquele que infiltra até a camada muscular própria, dando sobrevida de cinco anos de 50 a 60%, e o avançado é o que infiltra a serosa ou, além desta, o tecido adiposo adjacente e órgãos vizinhos, com sobrevida de cinco anos entre 15 e 20% [4, 17, 19-22].

Tomando-se ainda o tamanho tumoral médio encontrado de 6,6 cm e relacionando-se com a profundidade de invasão da parede gástrica e a presença ou não de metástase nodal, observamos que quanto maior o diâmetro tumoral mais profundo é o nível de infiltração através da parede, e conseqüentemente maior é o comprometimento de vasos linfáticos e a presença de metástases para linfonodos regionais.

Deste modo, constatamos que 100% (oito casos) dos adenocarcinomas precoces ou iniciais, 75% (três entre quatro casos) dos adenocarcinomas intermédios e 50% (33 entre 66) dos avançados eram menores que o tamanho tumoral médio, ou seja, 6,6 cm.

Além disso, 82,4% (28 entre 34 casos) dos tumores maiores ou iguais ao tamanho tumoral médio (6,6 cm) apresentavam metástases para linfonodos regionais, contra 50% (22 entre 44 casos) dos tumores menores que o tamanho tumoral médio. Uma vez mais confirmamos a relação diretamente proporcional entre o tamanho tumoral, o nível de invasão da parede gástrica e a presença de metástase nodal.

Os adenocarcinomas gástricos foram estudados, como relatado anteriormente segundo Lauren [12], classificando-os em dois tipos histológicos principais: o "tipo intestinal" e o "tipo difuso". Nesta classificação

deu-se importância às características estruturais dos tumores, sendo o *tipo intestinal* caracterizado geralmente por grandes lúmens glandulares, podendo ser acompanhados por formações de papilas e componentes sólidos, constituídos por células colunares grandes, bem definidas, com núcleos volumosos, pleomórficos e hiper cromáticos, tendo mitoses freqüentes. A maioria dos adenocarcinomas do tipo intestinal descritos por Lauren [12] não mostrava células secretoras. O *tipo difuso* é caracterizado por apresentar células esparsas isoladas ou em pequenos grupos e raramente formar glândulas, podendo também formar massas sólidas de células distribuídas frouxamente. As células mostram formato mais uniforme, com citoplasma pouco definido, sendo os núcleos menores do que os do tipo intestinal, menos hiper cromáticos e freqüentemente picnóticos. As mitoses são raras. Todos os adenocarcinomas do tipo difuso descritos por Lauren apresentavam células secretoras.

Em nossa série, os adenocarcinomas foram os carcinomas mais freqüentes (77 casos), sendo 51,3% (40 casos) classificados como do tipo intestinal ou adenocarcinoma bem diferenciado e 47,4% (37 casos) como do tipo difuso ou adenocarcinoma pouco diferenciado, com uma relação entre a freqüência do tipo intestinal e do tipo difuso de 1,08.

Tem-se descrito uma maior proporção de adenocarcinomas do tipo intestinal em relação ao tipo difuso em áreas geográficas de alta incidência de câncer gástrico [12]. Na série estudada por Lauren, os adenocarcinomas do tipo intestinal constituíram 53% e o tipo difuso 33% dos casos, com uma relação (I/D) de 1,6. Já na série estudada por Duarte e cols. [4] esta relação foi de 2,4. Tanto na série de Lauren [12] como em outras, cerca de 15% dos carcinomas gástricos não puderam ser classificados em nenhum destes dois grupos, porque apresentavam características mistas ou eram carcinomas anaplásicos sólidos [23]. Neste estudo, no entanto, não encontramos carcinomas que não pudessem ser classificados nos grupos distintos, porém foi incluído um caso de carcinoma adenoescamoso.

Com base em estudos prévios de casos descritos na literatura sabemos que a existência do carcinoma adenoescamoso gástrico é bem estabelecida. A sua origem, no entanto, é ainda discutida. A patogênese está relacionada mais provavelmente à área de metaplasia escamosa preexistente, mas a origem em uma célula totipotencial em um epitélio escamoso ectópico, em uma metaplasia escamosa desenvolvendo-se dentro de um adenocarcinoma preexistente, ou em endotélio vascular regional ainda não está estabelecida. Registra-se uma predominância da incidência do carcinoma adenoescamoso em indivíduos do sexo masculino, além de uma tendência a ocorrer numa

faixa etária um pouco mais baixa do que o adenocarcinoma. Geralmente, eles são mais freqüentes antes dos 60 anos. O comportamento clínico destes tumores é, por outro lado, semelhante ao do adenocarcinoma comum. Histologicamente eles são constituídos por dois componentes distintos, escamoso e mucossecretor, podendo ser observadas ilhas de células ceratinizadas com formação de pérolas córneas e pontes intercelulares, ao lado de células mucossecretoras pleomórficas ou de lúmens glandulares neoplásicos [24-27].

As alterações da mucosa gástrica "normal" próxima ao tumor têm sido amplamente descritas e relacionadas à etiopatogenia do câncer gástrico. A mucosa gástrica adjacente aos adenocarcinomas do tipo intestinal é mais raramente normal do que na do tipo difuso. Na série estudada por Lauren, sinais de gastrite crônica atrófica, gastrite atrófica hiperplástica ou gastrite hiperplástica na mucosa adjacente ao tumor foram encontrados em 88% dos adenocarcinomas do tipo intestinal e em 45% dos do tipo difuso. A metaplasia intestinal na mucosa adjacente foi distintamente mais freqüente e difusa no tipo intestinal do que no tipo difuso, sendo de 66% e 24%, respectivamente [12, 14, 16, 28-33]. Em nossos casos, em geral, a presença de metaplasia intestinal na mucosa gástrica adjacente ao tumor foi freqüente, sendo de 70,5% (55 entre 78 casos). Correlacionando-se a presença de metaplasia intestinal com o tipo histológico tumoral observamos que esta permaneceu freqüente nos dois tipos principais, intestinal e difuso, com 77,5% (31 entre 40 casos) e 62,2% (23 entre 37 casos), respectivamente, porém com uma incidência maior no tipo intestinal. O câncer gástrico é mais comum entre os homens do que entre as mulheres, numa proporção de 2:1 [4].

A correlação feita por Lauren entre sexo e os dois tipos histológicos principais mostrou que a grande maioria (65% dos casos de adenocarcinoma do tipo intestinal) ocorreu no sexo masculino. A predominância do sexo masculino foi bastante menos marcada entre os pacientes com adenocarcinoma do tipo difuso, ocorrendo em 54% dos homens e 45% das mulheres. Encontramos uma incidência de 59,0% (46 entre 78 casos) ocorrendo no sexo masculino e de 41,0% (32 casos) no sexo feminino, em proporção de 1,4:1. Quando correlacionamos o sexo e o tipo histológico, observamos uma predominância do sexo masculino em 70% (28 entre 40 casos) dos casos de adenocarcinoma do tipo intestinal e uma incidência um pouco maior do sexo feminino em relação ao masculino em 54,0% (20 entre 37 casos) dos casos de adenocarcinoma do tipo difuso.

Em relação à idade, é sabido que o carcinoma gástrico é uma doença de adultos, sendo pouco freqüente na terceira década.

Na série estudada, houve uma distribuição ampla

dos carcinomas entre a terceira e a oitava décadas, num pico máximo de incidência na sexta década, com 33,3% (26 casos). Na relação da idade com o tipo histológico, observamos que 50% (20 entre 40 casos) dos pacientes com adenocarcinoma do tipo intestinal tinham menos que 60 anos, contra 62,7% (23 entre 37 casos) daqueles com adenocarcinoma do tipo difuso, mostrando, então, haver uma incidência maior do tipo difuso em faixas etárias mais baixas. O pico de incidência de ambos os tipos, intestinal e difuso, foi, na sexta década, 27,5% (11 entre 40 casos) e 37,8% (14 entre 37 casos), respectivamente (Gráficos 1 e 2).

Nota-se, também, que a freqüência do carcinoma gástrico do tipo intestinal permanece relativamente elevada nas décadas subseqüentes (sétima e oitava) e o tipo difuso apresenta uma queda progressiva nas décadas mais tardias da vida (Gráfico 3).

Em nosso estudo, a freqüência dos carcinomas gástricos foi maior entre indivíduos de cor branca (69,2%).

Existem resultados parcialmente controversos na literatura com referência à relação entre os grupos sanguíneos e doença. A associação entre o grupo sanguíneo A e câncer gástrico não é tão clara; achados negativos ou controversos têm sido registrados [5-7]. No entanto, no Japão, uma associação tem sido demonstrada entre carcinoma gástrico e grupo sanguíneo A.

Numerosos estudos têm sido realizados com relação a aspectos hereditários do carcinoma gástrico e uma influência hereditária é demonstrada com aumento da predisposição de aproximadamente 20% dos indivíduos do grupo sanguíneo A, quando comparados aos indivíduos de outros grupos.

Estatisticamente, as mais claras relações são aquelas existentes entre úlcera duodenal e o grupo sanguíneo O [5-8].

Dos casos desta série, 43,6% (34 entre 78 casos) dos pacientes eram do grupo sanguíneo A Rh<sup>+</sup> e 30,7% (23 entre 78 casos) eram do grupo sanguíneo O Rh<sup>+</sup>, mostrando um predomínio na freqüência destes grupos sanguíneos associados ao carcinoma gástrico. Quando observamos a incidência dos grupos sanguíneos em indivíduos não portadores de câncer gástrico (200 indivíduos doadores "sãos") e a comparamos com a freqüência do grupo sanguíneo A associado ao câncer gástrico, observamos que há uma associação significativa estatisticamente entre o grupo sanguíneo A Rh<sup>+</sup> e câncer gástrico ( $p < 0,02$ ).

## Conclusão

Analisando-se os resultados obtidos em cada item proposto neste estudo de revisão de 78 casos de câncer gástrico, podemos concluir que:

1. Houve em geral uma correspondência dos nossos resultados com os da literatura existente.

2. Há uma associação estatisticamente significativa entre a incidência de câncer gástrico e o grupo sanguíneo A Rh positivo.

3. O fato de a maioria dos cânceres gástricos desta série apresentar um tamanho relativamente grande e ser do tipo avançado, indica que o diagnóstico do câncer gástrico no nosso meio é freqüentemente tardio, ocorrendo quando o tumor já se tornou volumoso o suficiente para invadir estruturas adjacentes e dar metástases regionais e a distância, o que se traduz num pior prognóstico para o paciente.

4. Um fator decisivo para melhorar o prognóstico do câncer gástrico é a detecção do tumor, no seu estágio precoce, através da realização rotineira de métodos endoscópicos adequados de exame.

## Agradecimentos

Ao Dr. Pedro Paulo Pereira Junior (Setor de Física Médica do Serviço de Radioterapia do INCa) e Delziz Mathias (Estatístico do INCa).

## Summary

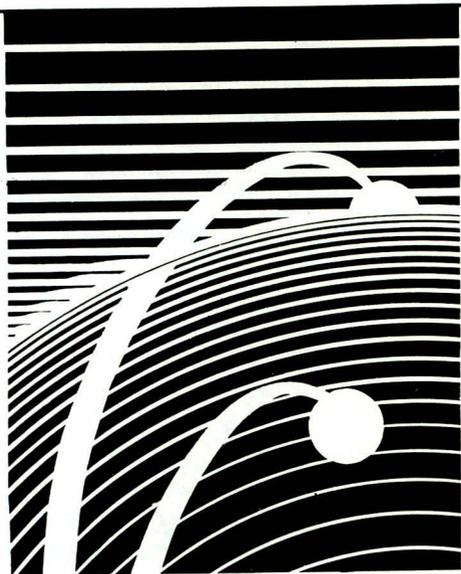
Seventy eight patients with gastric cancer, admitted to the National Institute of Cancer (INCa) in Rio de Janeiro, Brazil were studied. Morphological, pathological and epidemiological data were submitted to evaluation, as well as some clinico-pathological ones.

**Key words:** gastric cancer

## Referências bibliográficas

1. MING SC. Tumors of the esophagus and stomach. Fascículo 7, Atlas of tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology 1973: 144-248.
2. BRUMINI R e cols. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982: 4-35.
3. PFEIFFER CJ. Exogenous factors in the epidemiology of gastric carcinoma. Gastric Cancer. Schlag-Hersarph 1979: 2-12.
4. LLORENS P e cols. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del tubo digestivo alto I. Japan International Cooperation Agency, 1981.
5. EKLUND AE. Studies on the relation between ABO blood groups and gastric carcinoma. I - Relation of blood groups to different types of tumour. Acta Chir Scand 1965; 129: 211-218.
6. EKLUND AE. Studies on the relation between ABO blood groups and gastric carcinoma. II - Blood groups and gastric acidity. Acta Chir Scand 1965; 129: 212-222.
7. EKLUND AE. Studies on the relation between ABO blood groups

- and gastric carcinoma. III - Relation of blood groups to the prognosis. *Acta Chir Scand* 1965; 129: 223-226.
8. HOFF L, PACK GT. The controversial relationship between blood group A and gastric cancer. *Gastroent* 1957, May; 32(5): 797-806.
  9. CORREA P, CUELLO C, MONTES G. Pathogenesis of gastric carcinoma: the role of the microenvironment. *Gastric Cancer. Schlag-Hersarph* 1979: 9-11.
  10. CORREA P. Precursors of gastric and esophageal cancer. *Cancer* 1982; 50: 2554-2565.
  11. SCHMAHL D. Carcinogenic substances and carcinogenesis. Their clinical significance. *Gastric Cancer. Schlag-Hersarph* 1979: 15-19.
  12. LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
  13. GRUNDMANN E, SCHLAKE W. Histology of possible precancerous stages in the stomach. *Gastric Cancer. Schlag-Hersarph* 1979: 73-81.
  14. LEI DN, YU JY. Types of mucosal metaplasia in relation to the histogenesis of gastric carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 220-224.
  15. MORSON BC, SOBIN LH et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 1980; 33: 711-721.
  16. OEHLERT W. Biological significance of dysplasias of the epithelium and of atrophic gastritis. *Gastric Cancer. Schlag-Hersarph* 1979: 91-103.
  17. MURAKAMI T. Early Gastric Cancer, Gann. Monograph on Cancer Research. N° 11. Japanese Cancer Association 1971: 3-89.
  18. MING SC. Gastric Carcinoma. A pathological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-2485.
  19. GREEN PHR, O'TOOLE KM. Early Gastric Cancer. *Ann internal Medicine* 1982; 97(2): 272-273.
  20. HERMANEK P. Typing grading and staging of gastric carcinoma. *Gastric Cancer. Schlag-Hersarph* 1979: 163-169.
  21. JOHANSEN AA. Early Gastric Cancer. *Current Topics in Pathology. Pathology of the Gastrointestinal Tract* 1976; 63: 1-47.
  22. KODAMA Y, INOKUCHI K et al. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 320-326.
  23. MURAYAMA H, IMAI T, KIKUCHI M. Solid carcinomas of stomach. *Cancer* 1983; 51: 1673-1681.
  24. BOSWELL JT, HELWIG EB. Squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the stomach. A clinicopathologic study. *Cancer* 1965; 8: 181-192.
  25. SOARES FA, LEITE CVS, DEFAVERI J. Carcinoma adenoescamoso do estômago. Apresentação de um caso e revisão da literatura. *Rev Bras Cancerol* 1986; 32(1): 305-307.
  26. STRAUS et al. Primary adenosquamous carcinoma of the stomach. A case report and review. *Cancer* 1969; 24(5): 985-995.
  27. STRASSMANN G. Adenoacanthoma of the stomach. *Archives of Pathology*, 213-219.
  28. CUELLO C, CORREA P. Dysplastic changes in intestinal metaplasia of the gastric mucosa. *Gastric Cancer. Schlag-Hersarph* 1979: 83-89.
  29. IDA F, KUSAMA J. Gastric carcinoma and intestinal metaplasia upon development of gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2854-2858.
  30. IMAI T, MURAYAMA H. Time trend in the prevalence of intestinal metaplasia in Japan. *Cancer* 1983; 52: 353-361.
  31. SEGURA DI, MONTERO C. Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Cancer* 1983; 52: 498-503.
  32. SIPPONEN P, SEPPALA K et al. Intestinal metaplasia with colonic type sulphomucins in the gastric mucosa; its association with gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol. Scand Sect A* 1980; 88: 217-224.
  33. SIPPONEN P et al. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. *Cancer* 1983; 52: 1062-1068.



# A flexibilidade posológica da Farmorubicina dá novo significado ao controle quimioterápico

- Farmorubicina, como agente único ou combinado, é tão efetiva quanto a doxorubicina, conforme documentado.
- No tratamento do câncer avançado de mama, Farmorubicina como um agente único é tão efetiva como alguns esquemas combinados, conforme documentado.
- As consistentes correlações que existem entre as evidências farmacológicas experimentais e os resultados clínicos da Farmorubicina, prevêm sua utilização em áreas ainda não investigadas.
- A necessidade de individualizar os tratamentos quimioterápicos favorece um agente citostático que tenha a **flexibilidade posológica** desejada.
- O índice terapêutico favorável da Farmorubicina faz com que seja o principal candidato para a quimioterapia **adjuvante**.

# FARMORUBICINA

## Aspectos dos quadros clínico, citológico e da microbiota fúngica da mucosa bucal de pacientes com carcinoma da boca, antes e durante a radioterapia

MARIA CARMELI C. SAMPAIO<sup>1</sup>, ESTHER G. BIRMAN<sup>2</sup>, CLAUDETE R. PAULA<sup>3</sup>

Trabalho realizado na Universidade de São Paulo - SP.

### Resumo

Os autores estudaram clinicamente as lesões e alterações observadas na mucosa bucal de pacientes com carcinoma da boca, independente da neoplasia presente, antes e durante o tratamento radioterápico, por meio da citologia esfoliativa (Papanicolaou e PAS) e esfregaços corados pelo Gram. Comprovou-se um aumento de leveduras durante o tratamento, predominando as formas filamentosas, consideradas mais patogênicas.

Podem-se detectar áreas bem definidas de candidose, quer do tipo atrófica ou pseudomembranosa, além de áreas de radiomucosite, embora a associação de lesões brancas e eritematosas predominassem levando a um mascaramento do quadro clínico presente. Aumento significativo de sintomas desde ardor a xerostomia, entre outros, foi observado durante o tratamento.

**Unitermos:** câncer bucal; leveduras; radiomucosite; citologia esfoliativa; *C. albicans*

### Introdução

Um grande vazio é observado na literatura quando se tenta pesquisar as alterações da mucosa oral de pacientes com câncer bucal antes, durante e mesmo depois da radioterapia. Procurou-se assim correlacionar os vários aspectos clínicos da mucosa bucal de portadores de carcinoma epidermóide da boca com os aspectos citológicos e com a microbiota fúngica, antes e durante a radioterapia, nesta primeira etapa do trabalho.

As radiações ionizantes utilizadas no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço modificam o equilíbrio existente na cavidade bucal normal, trazendo para o paciente inúmeros problemas, entre eles, por exemplo, a radiomucosite, além da xerostomia, que possibilitam o aparecimento de várias alterações bucais. Tais modificações condicionam infecções microbianas principalmente fúngicas, ocasionadas por espécies citadas como patogênicas e outras que

também fazem parte da microbiota normal e transitória [3, 5-7, 10, 12, 17-19, 23].

Sabe-se que a maioria dos fungos presentes na cavidade bucal é representada pelo gênero *Candida*, principalmente pela espécie *C. albicans*, embora outras espécies de variada patogenicidade sejam também consideradas, tais como: *C. tropicalis*, que surge em maior número em pacientes imunodeprimidos ou afetados por neoplasias malignas, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*, entre outras [1, 9, 11, 13].

O isolamento de leveduras pertencentes ao gênero *Candida*, por si só, não é evidência de candidose, a não ser em recém-nascidos, devendo-se levar em consideração os achados clínicos presentes [24, 25]. O achado laboratorial, portanto, não é um dado isolado e deve estar sempre associado a meticulosa consideração da sintomatologia, dos aspectos clínicos e dos fatores predisponentes, os quais podem alterar o equilíbrio da microbiota [2, 16].

Deve-se salientar que, nos pacientes com câncer,

<sup>1</sup>Professora Adjunto de Odontologia da Universidade Federal da Paraíba; <sup>2</sup>Professora Adjunto de Odontologia da USP; <sup>3</sup>Professora Assistente Doutora do Instituto de Ciências Biomédicas da USP - Endereço do autor para correspondência: Faculdade de Odontologia - Deptº de Estomatologia - USP - CEP 05508 - São Paulo - SP

dados como local do desenvolvimento, aspectos clínicos, tamanho da lesão, metástases, idade do paciente, tratamentos anteriores, graduação clínica e histológica são importantes a fim de se poder correlacionar o estado geral do paciente e as complicações locais presentes [3, 4, 8, 17, 22, 23].

Citologicamente, várias modificações têm sido relatadas durante e pós-radioterapia, conhecendo-se pouco as alterações observadas próximas à região que apresenta uma neoplasia em desenvolvimento [4]. Clinicamente, algumas alterações locais e lesões fazem-se presentes, durante e pós-radioterapia, modificadas muitas vezes por associações infecciosas que alteram o quadro clínico, tornando-o confuso. Assim, são poucos os trabalhos relacionando pacientes com câncer bucal submetidos a radioterapia e infecções fúngicas. Chen & Webster [6] observaram positividade de infecções fúngicas em 50% de pacientes durante a radioterapia. Mudanças qualitativas e quantitativas também foram avaliadas por Martin e col. [14], tendo Silverman e col. [22] observado um aumento na positividade das culturas, porém em menor grau, conseguindo com medicação antifúngica o alívio dos sinais e sintomas clínicos da infecção, mas não modificando o número de portadores assintomáticos. É opinião unânime que a radioterapia de per se aumenta a ocorrência de leveduras na cavidade bucal [6, 14, 22].

Os vários aspectos clínicos observados na mucosa bucal de pacientes com câncer (carcinoma epidermóide) da boca, antes e durante a radioterapia, são aqui analisados, bem como discutida sua correlação com os aspectos citológicos e a microbiota fúngica.

## Material e Métodos

Estudaram-se 50 pacientes com carcinoma epidermóide da mucosa bucal diagnosticados histopatologicamente. Após exame locorregional detalhado, dados sobre idade, sexo, raça, hábitos, localização, tamanho e duração da lesão, sintomatologia presente e comprometimento ganglionar foram registrados em fichas apropriadas para estadiar a lesão e obter informações relativas aos pacientes estudados.

O procedimento clínico usual era consubstanciado pela minuciosa observação da mucosa e de qualquer alteração bucal presente para confirmação de um diagnóstico clínico. De todos os pacientes, sistematicamente, colhia-se material para a realização de esfregaços para citologia esfoliativa e Gram, bem como para cultura, antes e durante a radioterapia (Unidade de Cobalto 60<sup>\*</sup> na dosagem de 2.600 a 3.000 cGy).

Áreas-controle da mucosa eram também examinadas, não estando estas próximas à lesão oncológica.

Não foram utilizados, pelas características da mucosa de revestimento e de deficiência de higienização, o palato e a língua.

Para o exame citológico utilizava-se uma espátula metálica (n.º 7), de aço inoxidável, sendo coletadas três amostras de cada caso. Os esfregaços eram fixados em álcool-éter e corados posteriormente pela coloração de Papanicolaou e PAS. O material a ser corado pelo Gram era removido com alça de platina, previamente esterilizada, espalhando-se o material colhido em lâminas de vidro e fixando-se o mesmo pelo calor. Placas contendo ágar Sabouraud-dextrose eram semeadas e incubadas em estufa a 25°C. A coloração de Papanicolaou permite a observação das alterações epiteliais celulares, quantitativas e qualitativas, grau de queratinização, edema, atipia, binucleação, tipo de infiltrado inflamatório, sendo que ao PAS é possível a observação de fungos confirmados pela coloração de Gram.

## Resultados

Os portadores de CE<sup>\*</sup> pertenciam ao sexo masculino, em 92% dos casos. Todos eram brancos e com lesão localizada predominantemente na língua (36%) e no rebordo alveolar (20%).

O comprometimento dos linfonodos regionais foi observado em 82% dos casos.

O tamanho das lesões variou de 2 a 3 cm (52% dos casos) e de 4 a 6 cm (42% dos casos). Estes dados são importantes, pois fornecem o grau de estadiamento clínico da lesão que tinha, predominantemente, aspecto ulcerado. A idade dos pacientes variou de 50 a 70 anos (idade média, 58 anos), sendo que, quanto a hábitos, 60% eram tabagistas crônicos, 20% eram tabagistas e etilistas e o restante não apresentava hábitos dignos de nota.

Antes do tratamento 70% dos pacientes apresentaram uma mucosa clinicamente normal e todos eles (100%) sem sintomatologia. Dos 30% com lesões, 18% apresentaram lesões esbranquiçadas e planas; 10% possuíam lesões eritematosas e 20% lesões mistas. Os diagnósticos clínicos eram variados, embora a maior parte das lesões brancas presentes fosse enquadrada com diagnóstico clínico provável de hiperqueratose, líquen plano e candidose. As lesões eritematosas e mistas foram representadas por candidose atrófica ou eritematosa, além de processos inflamatórios crônicos inespecíficos. Raras lesões proliferativas foram observadas.

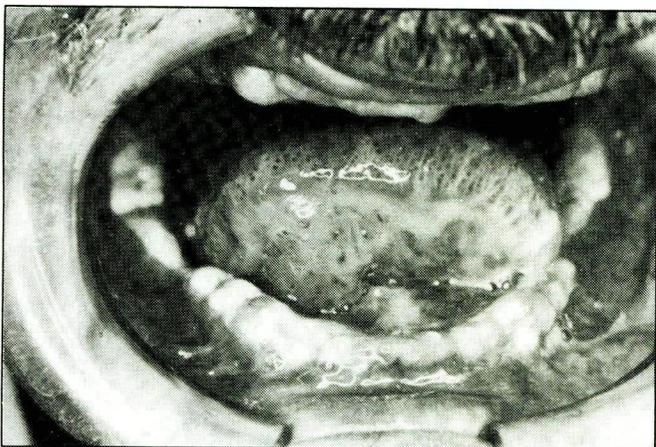
Durante a terapia, 94% dos pacientes apresentavam lesões que podiam ser descritas como: esbranquiçadas em 22% dos casos; eritematosas em 10% e

\*Teratron Jr.

\*CE = Carcinoma epidermóide

mistas em 56%, sendo que somente 6% dos pacientes não apresentaram alterações ou lesões na mucosa bucal.

Comparando-se a presença de lesões, antes e durante o tratamento, obtivemos uma diferença de 64%. Estas eram representadas clinicamente por lesões brancas compatíveis com o diagnóstico de candidose pseudomembranosa e hiperqueratose. Lesões eritematosas isoladas, compatíveis com o diagnóstico de candidose atrófica, bem como áreas eritematosas e ulceradas, diagnosticadas como mucosite, foram observadas em decorrência da ação dos raios X, em suas várias fases (Figura 1).



**Figura 1.** Aspectos clínicos da mucosa bucal observados durante a radioterapia, notando-se áreas esbranquiçadas e zonas eritematosas diagnosticadas clinicamente como radiomucosite e infecção fúngica associada.

A sintomatologia negativa antes do tratamento modificou-se, indicando presença de sintomatologia variável durante a terapêutica, na quase totalidade dos pacientes. Foram observadas queixas de ardor (94%); diminuição de saliva, levando a variável grau de xerostomia (68%); perda de paladar (42%); dificuldade de deglutição (4%), além de raros casos de sialorréia.

Os aspectos citológicos antes do tratamento nas áreas-controle não demonstraram alterações dignas de nota, principalmente quanto à maturação celular, sendo os esfregaços classificados nas classes I e II de Papanicolaou. Bactérias em quantidade discreta a moderada, células inflamatórias, maior quantidade de grânulos de querato-hialina e células queratinizadas em maior número foram detectadas em alguns espécimes. Não foram observadas alterações de forma e volume celular, bem como edema ou queratinização normal. A coloração do PAS revelou estruturas fúngicas filamentosas ou leveduriformes em 52% das amostras. Os esfregaços corados pelo Gram confirmaram a presença de fungos em 56% dos casos, assim distribuídos: estruturas filamentosas em 34%;

estruturas filamentosas associadas a leveduras em 14% e leveduras isoladas em 8% dos casos (Figura 2).



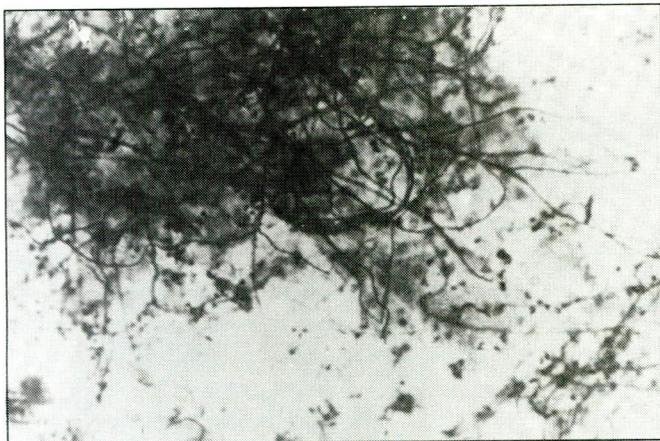
**Figura 2.** Citologia esfoliativa da mucosa bucal antes da radioterapia, revelando presença de raros filamentos e leveduras (coloração de Papanicolaou - Aumento microscópico - 400 x).

Durante o tratamento, a citologia esfoliativa permitiu observar alterações celulares quantitativas e qualitativas mais freqüentes e intensas. Foram evidenciados maior grau de queratinização, vacuolização perinuclear generalizada, associada à presença de núcleos picnóticos. Granulações citoplasmáticas mais intensas e difusas, com abundante número de células inflamatórias, predominando polimorfonucleares neutrófilos, além de associações bacterianas, estavam presentes. Alterações de forma e volume citoplasmáticos das células epiteliais eram observadas, como também células fúngicas, representadas por estruturas filamentosas e leveduriformes. Ao PAS, durante o tratamento, 64% dos espécimes apresentaram positividade para fungos sendo estes, em geral, representados por numerosas estruturas longas e ramificadas (Figura 3). A coloração pelo Gram demonstrou 66% de positividade para fungos e estes estavam sob a forma filamentosa (30%). Esta associa-se a leveduras em 24%, sendo que em 10% dos casos observaram-se somente leveduras isoladas ou mesmo agrupadas.

As culturas foram positivas em 56% dos casos antes da radioterapia e em 72% dos casos durante o tratamento, confirmando com pequenas diferenças os resultados da citologia esfoliativa ao PAS e dos esfregaços corados pelo Gram (Tabela 1).

## Discussão

Os pacientes estudados, frente aos resultados obtidos, apresentaram-se em várias fases de evolução de neoplasia, estando incluídos entre os estágios II e III de Shedd [20].



**Figura 3.** Citologia esfoliativa durante a radioterapia apresentando predomínio de filamentos fúngicos longos e ramificados (coloração de PAS - Aumento microscópico - 160 x).

As alterações citológicas revelaram maior grau de queratinização, salientando-se a ação oxidativa das radiações sobre os grupos sulfidrílicos e sua interação com a maturação celular, além da presença de fungos em maior quantidade. Um aumento das granulações citoplasmáticas poderia ser resultado da fragmentação nuclear ou injúria sofrida pelo citoplasma. A vacuolização citoplasmática mais evidente, durante a radioterapia, resultaria da lise de suas organelas [4, 15]. O aumento do tamanho citoplasmático e, em menor grau, o do núcleo, foram observados de forma constante, com escassos exemplos de binucleação. É provável que a ação das radiações ionizantes tenha incidido indiretamente sobre outras áreas da mucosa bucal, adjacentes ao tumor, ocasionando efeitos qualitativos e quantitativos variados.

Os resultados demonstraram maior quantidade de fungos, principalmente sob a forma de estruturas filamentosas, durante a radioterapia. As alterações imunológicas em presença do câncer parecem não induzir, quer citologicamente ou biologicamente, as mesmas modificações observadas durante a radioterapia. Formas filamentosas em maior número poderiam sugerir uma maior patogenicidade ou agressividade do fungo, sendo este fato ainda discutível, mas que configura clinicamente maior capacidade de produzir infecções e conseqüentemente mais lesões [16].

Quando bem analisados e executados, os exames citológicos e o Gram são muito úteis, sensíveis, não onerosos e eficazes, merecendo portanto confiabilidade. Ressalta-se, no entanto, que as culturas revelaram positividade maior antes e durante o tratamento em relação ao citológico corado pelo PAS aos esfregaços corados pelo Gram (Tabela 1).

Análises quantitativa e qualitativa das leveduras isoladas de mucosa de indivíduos sadios quando comparadas com a de indivíduos com patologias di-

versas, inclusive o câncer, ou em pacientes submetidos a várias terapias, evidenciam aumento significativo da microbiota fúngica, principalmente de espécies do gênero *Candida*. Estas estão presentes como habitantes normais, nos indivíduos considerados *carriers* sem qualquer sintomatologia ou lesão. Questiona-se, portanto, se a lesão oncológica, por si só, induziria modificações locais, ou se as alterações imunológicas, presentes em pacientes com câncer, poderiam colaborar na maior colonização da mucosa por leveduras e em sua transformação patológica. Teria o câncer, na sua forma mais individualizada ou localizada, menor capacidade de induzir alterações imunológicas tão consistentes quanto outras neoplasias malignas em outros locais?

A dificuldade de interpretação das alterações observadas durante a radioterapia também foi verificada por Chen & Webster [6], já que as modificações teciduais provocadas pelas radiações ionizantes são sede fácil de superposição de lesões, principalmente infecciosas, notadamente de origem fúngica. Alterações de queratinização epitelial decorrentes da radioterapia, com aspecto esbranquiçado, também podem ser clinicamente interpretadas como candidose. Assim, nota-se que muitas vezes é difícil diferenciar os aspectos da radiomucosite de uma levedurose, já que o quadro clínico pode estar mascarado e ser rotulado erroneamente. Uma associação dos aspectos parece ser freqüente nesta fase, sendo que as lesões mistas dificultam sobremaneira o diagnóstico clínico que necessita meios laboratoriais auxiliares para sua confirmação. Estes achados não devem ser desprezados do ponto de vista médico, principalmente em pacientes imunodeprimidos. Os sintomas presentes parecem estar relacionados aos efeitos da radiomucosite, porém nos casos positivos para fungos, as queixas observadas eram bem mais intensas, fato que merece um estudo minucioso para sua melhor compreensão.

Nos pacientes com xerostomia, isolam-se com maior freqüência e mais facilmente leveduras, principalmente do gênero *Candida* e espécie *C. albicans*, pois a saliva funciona como uma importante barreira, impedindo o seu desenvolvimento. Pacientes submetidos a radioterapia apresentam redução do fluxo salivar, que facilita, portanto, a proliferação e a invasão da superfície epitelial por leveduras [17, 21, 22].

Os mecanismos que transformam o equilíbrio parasita-hospedeiro condicionam o aparecimento de certas manifestações e infecções que podem se tornar graves e disseminadas, devendo-se melhor elucidá-las quanto aos microrganismos envolvidos. O paciente com câncer merece uma avaliação clínica e laboratorial mais profunda, já que muitos aspectos observados merecem ser mais definidos. Certas infecções, antes raras, começam agora a ganhar ter-

**Tabela 1.** Aspectos clínicos, cultura, coloração de PAS e Gram, da mucosa bucal de pacientes com carcinoma epidermóide de boca, antes e durante a radioterapia

Pacientes	Lesão clínica*		Cultura		PAS		Gram	
	AT	DT	AT	DT	AT	DT	AT	DT
1	V	V/B	+	+	+	+	+	+
2	-	V	-	-	-	-	-	-
3	-	V/B	-	+	-	+	-	+
4	-	V/B	+	+	+	+	-	-
5	-	V/B	+	+	+	+	+	+
6	-	B	+	+	+	+	+	+
7	B	B	-	-	+	-	-	-
8	B	B	+	+	+	+	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	V/B	-	+	+	+	+	+
11	-	V	-	-	-	-	-	-
12	B	V/B	-	+	-	+	-	+
13	-	B	+	+	+	+	+	+
14	-	V/B	-	+	-	+	-	+
15	B	V/B	+	+	+	+	+	+
16	B	V/B	-	+	-	+	+	+
17	B	V/B	-	+	-	+	-	+
18	B	B	+	+	+	+	+	+
19	-	B	-	+	-	-	-	+
20	B	V/B	+	+	+	+	-	+
21	-	V/B	+	+	+	+	+	+
22	-	V/B	+	+	+	+	+	+
23	-	V/B	+	-	-	-	+	-
24	-	V/B	+	+	+	+	+	+
25	B	B	+	+	+	+	+	+
26	-	V/B	-	+	-	+	-	+
27	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	V/B	+	+	-	-	+	+
29	V	V/B	+	+	+	+	+	+
30	-	V/B	+	-	+	+	-	-
31	-	V/B	-	+	-	-	-	-
32	-	V	+	+	+	+	+	+
33	-	V	+	+	+	+	+	+
34	-	V/B	+	-	-	-	+	-
35	-	B	+	+	+	-	+	-
36	-	B	-	+	-	-	-	+
37	V	V/B	-	+	-	+	-	+
38	V	V	+	+	+	+	+	+
39	-	V	-	-	-	-	+	-
40	-	V/B	+	+	+	+	+	+
41	-	V/B	+	+	-	+	+	+
42	-	B	-	-	-	-	-	-
43	-	V	+	-	+	-	+	+
44	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	V/B	-	+	-	+	-	+
46	-	V	-	-	-	-	+	-
47	-	V/B	-	+	-	+	-	+
48	-	V/B	+	+	+	+	+	+
49	-	V/B	+	+	+	+	+	+
50	V	V	+	-	+	-	+	-

\*Material coletado fora da lesão oncológica

AT = antes da radioterapia

DT = durante a radioterapia

V = lesão vermelha

B = lesão branca

V/B = lesão vermelha e branca

reno mais facilmente, necessitando-se, portanto, de mais pesquisas para que se evitem complicações secundárias de importância vital nestes pacientes.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Silvio Boraks, Chefe do Serviço de Odontologia do Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho (Santa Casa-SP), que tornou possível a realização deste trabalho.

## Summary

The authors studied clinically lesions of the oral mucosa as well as control areas in patients with oral cancer, before and during radiotherapy, utilizing exfoliative cytology (Papanicolaou and PAS) and smears stained by Gram. A significant increase of yeasts during treatment was observed with predominance of filamentous forms as well as cytologic alterations.

Clinically, well defined areas of candidosis of atrophic or pseudomembranous type were observed beside areas of mucositis. A great majority of the alterations were represented by white and red lesions, difficulting a clinical diagnosis. Symptomatology was negative before treatment and during treatment patients revealed a high number of complaints including burning sensation, xerostomy and loss of taste among other symptoms.

**Key words:** oral cancer; oral cytology; Gram smears; fungi; *C. albicans*

## Referências bibliográficas

- BODEY GP. Candidiasis in cancer patients. Proceedings of a Symposium: Candidiasis. A growing concern. Amer J Med 1984; 77: 9-13.
- BODEY GP. Infection in patients with cancer. In: Holland JF & Frei E. Cancer Medicine. Philadelphia: Lea & Febiger 1982: 1339-72.
- BOGGS DR, WILLIAMS AF, HOWELL JR. A. Thrush in malignant neoplastic disease. Arch Inter Med 1961; 107: 354-60.
- BORAK S, BIRMAN EG. Alterações da mucosa normal em pacientes portadores de carcinoma epidermóide submetidos a tratamento radioterápico. Estudo clínico e citológico. Rev Bras Cirurg Cab Pesc 1984; 8: 71-83.
- BROWN LR, DREIZEN S, HANDLER S, JOHNSTON DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. J Dent Res 1975; 54: 740-50.
- CHEN TY, WEBSTER JH. Oral monilia study on patients with head and neck cancer during radiotherapy. Cancer 1974; 34: 246-9.
- BREIZEN S. Oral Candidiasis. Proceedings of a Symposium: Candidiasis. A growing concern. Amer J Med 1984; 77: 28-33.
- FLETCHER GH, MACCOMB WS. Radiation therapy in the management of cancers of the oral cavity and oropharynx. Springfield, Thomas 1962: 3-12.
- HART PD, RUSSEL Jr. EL, REMINGTON JS. The compromised host and infection II - Deep fungal infection. J Infect Dis 1969; 120: 169-91.
- HORNSTEIN OP, GRÄBEL R, SCHIRNER E. Prevalence rates of candidosis in leukoplakias and carcinomas of the oral cavity. Arch Derm Res 1979; 266: 99-102.
- HURLEY R, WINNER H. The pathogenicity of *Candida tropicalis*. J Path Bact 1962; 84: 33-8.
- KING ER, ELZAY RP, DETTMAN PM. Effects of ionizing radiation in the human oral cavity and oropharynx: results of a survey. Radiology 1980; 91: 1001-7.
- KOLNICK JR. Oral candidosis - Report of a case implicating *Candida parapsilosis* as a pathogen. Oral Surg 1980; 50: 411-5.
- MARTIN MV, AL-TIKRITI V, BRAMLEY PA. Yeasts of the mouth and skin during and after irradiation for oral and laryngeal cancer. Amer J Microbiol 1981; 14: 457-67.
- MONTGOMERY PW. A study of exfoliative cytology of normal human oral mucosa. J Dent Res 1951; 30: 1-8.
- RIPPON JW. Medical Mycology. Philadelphia: Saunders 1982: 484-531.
- ROBU B, GRIFFIN IL, GROCKERMAN JP. Oral candidiasis in cancer patients. Sth Med (Bgham, Ala) 1984; 77: 312-4.
- ROSENTHAL LE, BERNARD W. The effects of radiotherapy on oral tissue. J Prosth Dent 1965; 15: 153-6.
- RUBIN RL, DOKU HC. Therapeutic radiology - The modalities and their effects on oral tissues. J Amer Dent Ass 1976; 92: 732-9.
- SHEDD DP. Cancer of the head neck. In: Holland JE & Frei III, E. Cancer medicine. Philadelphia: Lea & Febiger 1982: 1671-85.
- SHEPHERD MG. Candidiasis: and infectious disease of increasing importance. N Z Dent J 1982; 78: 89-93.
- SILVERMAN JR. S, CHIERICI G. Radiation therapy of oral carcinoma. I - Effects on oral tissue and management of the periodontium. J Periodont 1965; 36: 478-84.
- SILVERMAN JR. S, LUANGJARMEKORN L, GREENSPAN D. Occurrence of oral *Candida* in irradiated head and neck cancer patients. J Oral Med 1984; 39: 194-5.
- TASCHDJIAN CL, KOZINN PJ, TONI EF. Laboratory and clinical studies on candidiasis in newborn infants. J Pediat 1957; 50: 425-33.
- TASCHDJIAN CL, KOZINN PJ, TONI EF. Opportunistic yeasts infections, with special reference to candidiasis. Ann NY Acad Sci 1970; 174: 606-22.

## Deficiência aguda de tiamina: Efeitos no crescimento e resposta quimioterápica de um fibro-histiocitoma maligno de rato\*

PAULO SCHOR<sup>1</sup>, RONALDO A. RIBEIRO<sup>2</sup>, SÉRGIO ZUCOLOTO<sup>3</sup>

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) - Ribeirão Preto, SP.

### Resumo

Os objetivos do presente trabalho foram estudar os efeitos da deficiência aguda de tiamina no crescimento e na resposta quimioterápica de um fibro-histiocitoma maligno no rato. Para tanto, ratos foram inoculados por via subcutânea com suspensão de células tumorais e divididos em quatro grupos, de 10 animais cada: DCT - alimentados com dieta sem tiamina; DVC - alimentados com dieta sem tiamina e tratados com sulfato de vincristina (SVC); TGT - Alimentados com dieta-controle; e TVC - alimentados com dieta-controle e tratados com SVC.

Os animais tratados com SVC (DVC e TVC) apresentaram diminuição de volume tumoral quando comparados com os não tratados (DCT e TGT). Entretanto, não houve alteração no volume tumoral de animais carentes em tiamina e tratados (DVC) em relação àqueles tratados e com dieta-controle (DCT). Estes dados indicam que a deficiência aguda de tiamina per se não altera o crescimento do FHM como também não modifica a resposta do tumor frente à quimioterapia com SVC.

**Unitermos:** deficiência aguda em tiamina; fibro-histiocitoma maligno; quimioterapia

### Introdução

A maioria das neoplasias malignas no homem é refratária ao tratamento quimioterápico. As drogas antitumorais conhecidas não são seletivas das células tumorais, apresentando muitos efeitos colaterais. Tem-se também dando ênfase à associação de quimioterápicos para tornar mais eficiente o tratamento antitumoral [1].

As células tumorais consomem nutrientes do hospedeiro, deixando-o com deficiências nutricionais das mais variadas e chegando geralmente a um quadro final de desnutrição multicarencial grave [2]. A má nutrição de *per si* atrasa o tratamento de pacientes internados, aumentando sobremaneira a taxa de mortalidade [3, 4]. Deficiência de tiamina frequentemente acompanha o quadro multicarencial [5].

Sabe-se que a deficiência aguda de tiamina induz grave atrofia do epitélio do tubo digestivo de rato [6],

sendo portanto possível que tal deficiência possa causar alterações no crescimento de células tumorais, modificando por conseguinte o tratamento quimioterápico do indivíduo com beri-beri. A deficiência de tiamina diminui o metabolismo da glicose, diminuindo conseqüentemente a quantidade de ATP da célula. O metabolismo da célula tumoral não é conhecido em tal deficiência. Kovacevic e McGivan [7] afirmaram que a glicose não é a maior fonte de energia para alguns tipos de tumores; todavia outros autores sugerem que a glicólise aeróbica e anaeróbica ocorrem em todas as partes viáveis da neoplasia e que os tumores sólidos são muito sensíveis à anoxia [8-11].

Os objetivos do presente trabalho foram estudar os efeitos da deficiência aguda de tiamina no crescimento e na resposta à quimioterapia de um fibro-histiocitoma maligno (FHM) de aparecimento espontâneo, bem caracterizado e mantido por meio de transplante em rato [12-14].

<sup>1</sup>Acadêmico de Medicina; <sup>2</sup>Professor Assistente da UFC; <sup>3</sup>Prof. Adjunto da USP - Endereço do autor para correspondência: Deptº de Patologia da Faculdade de Medicina da USP, Avenida Bandeirantes, 3.900, Monte Alegre. CEP 14049 - Ribeirão Preto - SP

## Material e Métodos

**Ratos:** foram utilizados 40 ratos machos da raça Wistar, recém-desmamados, pesando em média cerca de 50 g, que receberam transplante de FHM e foram divididos em quatro grupos com 10 animais cada: DCT - alimentados com dieta sem tiamina; DVC - alimentados com dieta sem tiamina e tratados com sulfato de vincristina (SVC); TCT - alimentados com dieta-controle; TVC - alimentados com dieta-controle e tratados com SVC.

**Dieta:** a dieta-controle continha todos os nutrientes e a dieta experimental a mesma composição que a controle menos tiamina [15]. Todos os grupos ingeriram dieta e água potável *ad libitum*.

**Transplante tumoral:** o FHM foi retirado de um rato, fragmentos do tumor foram tratados com tripsina [16] e as células foram novamente suspensas em meio Hanks glutamina a 4°C e em 1 ml desta suspensão foram contadas as células. Cerca de 10<sup>9</sup> células viáveis foram injetadas no tecido celular subcutâneo do dorso de cada rato.

O tumor foi medido com auxílio de paquímetro em seu diâmetro maior, bem como no menor, de dois em dois dias, a partir do 4.º dia de transplante, e o volume foi calculado de acordo com Stell [17]. Os pesos corporais foram anotados diariamente e os ratos dos grupos DVC e DCT passaram a apresentar, a partir do 12º dia do experimento, ganho ponderal menor que os TCT e TVC, com significância estatística. No 13.º dia foi estabelecido o tratamento quimioterápico para os grupos DVC e TVC, injetando-se 1 mg de sulfato de vincristina (Oncovin-Laboratório Eli Lilly)/kg de peso corporal por via intraperitoneal em dose única [18]. No

16º dia foi estabelecida a recuperação dos animais carentes em tiamina, substituindo o regime para dieta-controle. Para que a recuperação fosse mais rápida foram injetados 100 mg de tiamina/rato intraperitonealmente em todos os animais.

**Estatística:** os dados relativos aos volumes tumorais foram apresentados como valores medianos percentuais em relação ao dia do tratamento. O nível de significância foi de 5% para o teste das medianas de Kruskal-Wallis. Em relação à diferença de peso usou-se o teste t com mesmo nível de significância.

## Resultados

Observou-se que o peso dos ratos alimentados com dieta sem tiamina (grupos DCT e DVC) tornou-se significativamente menor que o dos ratos alimentados com dieta-controle (TVC e TCT) já no 8º dia de experimento (Tabela 1).

O crescimento tumoral foi semelhante durante o período inicial em todos os grupos. Até o 12º dia de experimento não houve diferença estatística dos volumes tumorais nos diversos grupos, porém após o tratamento com sulfato de vincristina as diferenças entre os grupos tornaram-se evidentes.

Os volumes tumorais dos ratos tratados com quimioterápico (grupos TVC e DVC) mostraram-se significativamente menores em comparação com os não tratados (grupos DCT e TCT). A deficiência de tiamina não alterou o crescimento do tumor, pois os grupos DCT e TCT foram semelhantes, como também não houve modificações no crescimento do volume tumoral com o tratamento (grupos TVC e DVC foram semelhantes) (Figura 1).

**Tabela 1.** Efeito da deficiência aguda de tiamina no peso corporal médio (em gramas) em ratos alimentados com dieta sem tiamina (grupos DCT mais DVC) em relação aos ratos alimentados com dieta-controle (TCT mais TVC).

Dieta	Tempo de experimento (dias)												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Controle	x	72,7	75,4	77,9	78,0	80,0	83,5	89,1	93,3	97,0	100,9	106,6	111,1
	s	4,6	5,3	10,3	7,4	6,8	7,8	9,8	12,1	13,7	15,0	18,7	17,6
Sem tiamina	x	70,6	72,8	74,3	74,1	76,3	78,3	81,2	83,4	86,5	87,5	87,5	90,7
	s	5,2	8,2	12,9	11,0	10,4	12,0	12,9	14,3	15,1	16,0	16,8	14,3
p		NS*	S**	S**	S**	S**	S**						

x = média aritmética

s = Desvio padrão

\*NS = Não significativo

\*\*S = Significativo

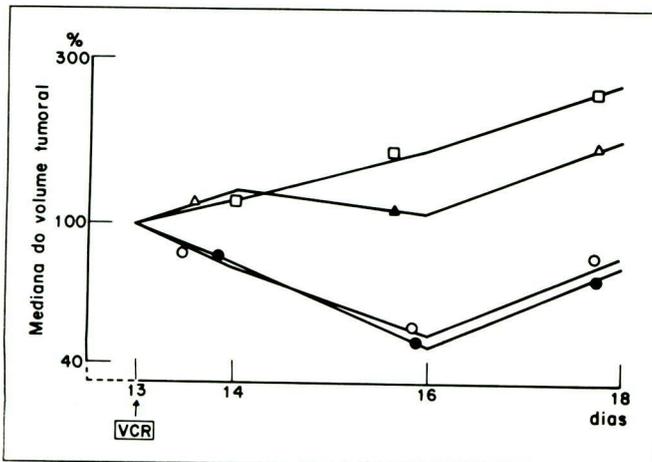


Figura 1. Mediana do volume tumoral (porcentagem do volume inicial) em relação ao tempo pós-tratamento com sulfato de vincristina (SVC) em ratos previamente deficientes em tiamina. Volume tumoral no 13.º dia pós-transplante = 100%. TCT (□ - □), DCT (D - D), TVC (° - °), DVC (- - -). TCT x DCT; TVC x DVC = não significativa. TCT e DCT x TVC e DVC = significativa a partir do 14.º dia do experimento.

## Discussão

É patente quanto o parasitismo tumoral debilita o organismo hígido. Pode-se supor que a rápida perda de peso dos ratos alimentados com dieta sem tiamina, em relação aos animais alimentados com dieta-controle, seja conseqüência do metabolismo tumoral aumentado, já que a literatura nos indica perda significativa de peso (nos ratos sem tumor) somente a partir do 12.º dia de alimentação [15].

A carência de tiamina causa grandes transtornos metabólicos na célula, acarretando depressão da atividade de três enzimas (transcetolase, piruvato desidrogenase e alfacetogluturato desidrogenase), que necessitam de tiamina como coenzima. A diminuição da atividade da transcetolase induz decréscimo da síntese de pentose e de NADPH, essenciais para a produção de RNA e DNA. A diminuição da atividade de piruvato desidrogenase e da alfacetogluturato desidrogenase causa queda na produção de ATP, bloqueando a glicólise [15]. Tecidos com alta produção celular, como o epitélio do jejuno proximal, mostraram, nesta fase inicial da carência em tiamina, atrofia da unidade cripta-vilosidade [6], mas no presente trabalho não houve alteração no crescimento do FHM. Utilizando técnicas histoenzimológicas, foi demonstrado no tecido de FHM fraca glicogenólise, moderada glicólise, atividades aumentadas das enzimas das vias das pentoses, da ATPase e das fosfatases [19]. As atividades das enzimas possivelmente bloqueadas

na carência de tiamina não foram estudadas no presente trabalho. Como no tecido do FHM é moderada a glicólise no rato alimentado com dieta-controle [19], provavelmente tal via na carência de tiamina está bem menos ativa e, como o FHM não alterou o volume, outras vias energéticas que não a glicolítica devem ter sido ativadas.

Sabe-se que em alguns tumores a fonte energética não é a glicólise [7, 20], e os aminoácidos são importantes como fonte energética e conseqüentemente na proliferação das células tumorais [21]. O indivíduo com neoplasia maligna tem balanço negativo de nitrogênio com perda de peso corporal, porém no tecido neoplásico há aumento de consumo de nitrogênio [22]. O mecanismo bioquímico deste fenômeno não é ainda claro, porém vários aminoácidos podem ter importância neste metabolismo [23-27]; todavia, a mais importante fonte de energia é a glutamina, sendo que em certos tumores é considerada a maior [7, 21]. Células do tumor Ehrlich oxidam a glutamina e outros aminoácidos em alta porcentagem [24, 26]. Tumores em cultura consomem muito mais glutamina do que glicose [7]. Células de linfoma 6C3HED, *in vitro*, consomem 70-80% de energia proveniente da glutamina e muito pouca glicose é oxidada no ciclo de Krebs [28]. Células HeLa cultivadas com glicose, galactose ou frutose como fontes de energia cresceram com taxas semelhantes nos três substratos, e a contribuição da glutamina na produção de energia foi de 65% na presença de glicose e quase 100% na presença de frutose [29].

Recentemente, notou-se que a proliferação celular jejunal de rato com deficiência aguda em tiamina não alterou-se quando foi utilizado sulfato de vincristina como bloqueador de mitose, mesmo diante de intensa atrofia do epitélio [6]. No presente trabalho, a carência aguda de tiamina não interferiu no tratamento quimioterápico do FHM, utilizando-se o mesmo agente. É bastante conhecido o efeito bloqueador do sulfato de vincristina em neoplasias malignas [18, 30, 31]; todavia, os seus mecanismos de ação, como os de todos os vinca-alcalóides, não são claros. Parece haver inter-relação com o dímero tubulina dos microtúbulos, resultando em despolarização e ruptura da rede microtubular celular, incluindo o fuso mitótico [32, 33], inibem a biossíntese de RNA, DNA, proteína e lipídes [34-36]; afeta o metabolismo do AMP cíclico e glutatona [37-39], e inibição do transporte de cálcio [40].

Em conclusão, os dados obtidos no presente trabalho indicam que a carência aguda de tiamina não altera o crescimento de fibro-histiocitoma maligno, como também esta carência não afeta o tratamento quimioterápico, quando utilizado o sulfato de vincristina.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP e CNPq pelo suporte econômico deste trabalho, como também à Srt.<sup>a</sup> Laura Midori Kawasse pela assistência técnica e à Sr.<sup>a</sup> Márcia Aparecida Oliva Destido pelo serviço de datilografia.

## Summary

The present investigation has been carried on to study the effects of acute thiamine deficiency on the growth and response to chemotherapy of a malignant fibrohistiocytoma (MFH).

Rats were inoculated subcutaneously with a tumoral cell suspension and divided into four groups of 10 animals each: animals fed with a thiamine-free diet (TFD); animals fed with a thiamine-free diet and treated with vincristine sulfate (TFV); animals fed with a control diet (CD); and animals fed with a control diet and treated with vincristine sulfate (TFD).

The animals treated with vincristine sulfate (TFV and CDV) showed a decrease in tumoral volume when compared to untreated animals (TFD and CD).

The thiamine-deficient and the treated rats (TFV) showed no difference in tumoral volume when compared to animals receiving control diet and treated with vincristine sulfate (TFD).

These data led us to conclude that acute thiamine deficiency per se does not alter MFH growth and does not modify the response of the tumor to chemotherapy with vincristine sulfate.

**Key words:** thiamine deficiency; experimental cancer

## Referências bibliográficas

- FARMER PB. Cancer chemotherapy I: Design and mechanism of action cytotoxic drugs. In: Farmer PB, and Walker JM (Editors), The molecular basis of cancer. Croom Helm, London and Sydney 1985: 259-286.
- VINCENT MD. The clinical problem: In Farmer PB and Walker JM. (Editors). The Molecular Basis of Cancer. Croom Helm, London and Sydney, 1985: 1-236.
- BRISTRIAN RR, BLACKBURN GL, VITLATLE J, COCHRAN D, NAYLOR J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. Journal American Medical Association 1976; 235: 1567-1570.
- WEINSIER RL, HUNKER EM, KRUNDIECK CL, RUTTERWORD CE. A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. American Journal of Clinical Nutrition, 1979; 32: 418-426.
- LEEVY CM, CARDI L, FRANK O, GELLENE R, BECKER H. Incidence and significance of hypovitaminemia in a randomly selected municipal hospital population. American Journal of Clinical Nutrition 1965; 17: 259-271.
- CIPRIANO TC, ZUCOLOTO S, MUCCILLO G. Acute thiamin deficiency: a morphometric and cell proliferation study of jejunum epithelial cell. International Journal for Vitamin and Nutrition Research 1987: 151-154.
- KOVACEVIC Z AND McGIVAN JD. Mitochondrial metabolism of glutamine and glutamate and its physiological significance. Physiological Reviews 1983; 63: 547-605.
- THOMLINSON RH, GRAY LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. British Journal of Cancer 1955; 9: 539-549.
- GOLDACRE RJ, SYLVEN B. On the access of blood-borne dyes to various tumor regions. British Journal of Cancer 1962; 16: 306-322.
- GULLENO PM. The internal milieu of tumors. Progress of Experimental Tumor Research 1966; 8: 1-25.
- TANNOCK IF. The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumor. British Journal of Cancer 1968; 22: 258-273.
- RIBEIRO RA, BEZERRA DE ARAÚJO RW, FONTELES MC, FERREIRA FVA, ZUCOLOTO S, ROSSI MA. Tumor fibrohistiocítico (TEGS-2047) transplantável em ratos Wistar - Histopatologia, ultra-estrutura, citoquímica enzimática e potencial metastático. Rev Bras Cancerol 1986a; 32(2): 159.
- RIBEIRO RA, ZUCOLOTO S, CIPRIANO TC, LEITÃO MC, FONTELES MC. Tumor fibro-histocítico (TEGS-2047) transplantável em ratos Wistar - Estudo cinético com bloqueador de mitose. Rev Bras Cancerol 1986b; 32(2): 160.
- RIBEIRO RA, FONTELES MC, ZUCOLOTO S, BACCHI CE. Imunohistochemical identification of lysozyme and Vimentin in an experimental malignant fibrous histiocytoma. Brazilian J Med Biol Res 1988; 21: 995-997.
- HENDERSON GI, DILLON M, SCHENKER S. Effect of diet-induced thiamine deficiency on visceral DNA synthesis and tissue composition. Biochem Pharmacol 1976; 25: 2275-2284.
- PAUL F. Cell on tissue culture. Churchill Livingstone, New York 1975; 219-231.
- STEEL GG. Growth kinetics of tumors. Clarendon Press, Oxford 1977: 5-55.
- FÉAUX DE LACROIX W, WEYER M, SCHULT A, LENNARTZ KJ. Age-dependent change of the effect of a cytostatic during on the proliferation kinetics of a solid tumours of the mouse. Journal Cancer Research Clinical Oncology 1979; 94: 29-35.
- ARAÚJO RWB, ZUCOLOTO S, FERREIRA FVA, CIPRIANO TC, MELLO DE OLIVEIRA, ROSSI MA CONACCHIONI ALB. Estrutura, perfil histoquímico e comportamento biológico de tumor espontâneo da região da glândula salivar de rato (TEGS-2047). Anais do XVI Congresso Brasileiro de Patologia, 1985; pág. 131.
- PEDERSON PL. Tumor mitochondrial and the bioenergetics of cancer cells. Progress Experimental Tumor Research 1978; 22: 190-274.
- RIVERA S, LÓPEZ-SORRANO FJ, AZCON-BIETS J, ARGILES JM. Blood amino acid compartmentation in mice bearing lewis lung carcinoma. Cancer Research 1987; 47: 5644-5646.
- CURRIE G, CURRIE A. Cancer the biology of malignant disease. Castlefield Press. Northhampton, England 1982; pp. 39.
- CLARCK CM, GOODLAD GAC. Depletion of protein of phasic and tonic muscle in tumor bearing rats. European Cancer 1971; 7: 3-9.
- KOVACEVIC Z. Properties and intracellular localizations of Ehrlich

- ascites tumor cells glutaminase. *Cancer Research* 1974; 34: 3403-3407.
25. LAZO PA. Tumor induction of host leucine starvation. *FEBS Letters*, 1981; 229-231.
26. CARRASCOSA JM, MARTINS P AND NUÑEZ DE CASTRO I. Nitrogen movement between host and tumor in mice inoculated with Ehrlich ascitic tumor cells. *Cancer Research* 1984; 44: 3831-3835.
27. HAYES KC. Taurine in metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1986; 1: 401-425.
28. LAVIETES BB, REGAN DH, DEMOPOULOS HB. Glutamate oxidation in 6C3HED lymphoma: Effects of L-asparaginase on sensitive and resistant lines. *Proceedings National Academy of Sciences* 1974; 71: 3993-3997.
29. REITZER LJ, WICE BM AND KENNEL D. Evidence that glutamine, not sugar is the major energy source for cultured HeLa cells. *Journal of Biological Chemistry* 1979; 254: 2669-2676.
30. CAMPLEJOHN RS, SCHULTZE B, MAVRER W. An in vivo double labelling study of the subsequent fate of cells arrested in metaphase by vincristine in the J.B. 1 mouse ascites tumor. *Cells Tissue Kinetic* 1980; 13: 239-245.
31. FÉAUX DE LACROIX W, MALLMAN H. Comparative investigations on the effect of different dose schedules of the phase-specific during vincristine (VCR) on the proliferation kinetics of a solid experimental tumour. *Cell Tissue Kinetic* 1984; 583-591.
32. OWELLEN RJ, OWENS AH JR., DONIGIAN DW. The bindings of vincristine, vinblastine and colchicine to tubulin. *Biochemical and Biophysical Research Community* 1972; 47: 685-691.
33. OWELLEN RJ, HARTKE CA, DICKERSON RM, HAINS FO. Inhibition of tubulin-microtubule polymerization by drugs of the vinca alkaloid class. *Cancer Research* 1976; 36: 1499-1502.
34. CREASEY WA. Modifications in biochemical pathways produced by the vinca alkaloids. *Cancer Chemotherapeutic* 1968; 52: 501-507.
35. WAGNER EK, ROIZMAN B. Effects of the vinca alkaloids on RNA synthesis in human in vivo. *Science* 1968; 162: 569-570.
36. RICHARDS JF. Biochemical studies with the vinca alkaloids. *Cancer Chemotherapeutic Report* 1968; 52: 463-467.
37. Howards SMH, Theologides A and Sheppard JR. Comparative effects of vindesine, vinblastina and vincristine on mitotic arrest and hormonal response of L1210 leukemia cells. *Cancer Research* 1980; 40: 2695-2700.
38. SEPPARD JR. Effects of vinca alkaloids on cyclic AMP metabolism of mouse splenic lymphocytes. *Contribution of Oncology* 1980; 6: 27-36.
39. BECK WT. Increase by vinblastine of oxidized glutathione in cultured mammalian cells. *Biochemistry Pharmacology* 1980; 29: 2333-2337.
40. GIETZAN K, WUTRICH A, BODER H. Effects of microtubular inhibitors on plasma membrane calmodullin-dependent  $Ca^{2+}$  - transport ATPase. *Molecular Pharmacology* 1982; 22: 413-420.

## **XII CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA II CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA**

FORTALEZA, A TÃO DECANTADA LOURA DESPOSADA DO SOL, ESTÁ COMO SEMPRE DE BRAÇOS ABERTOS PARA ACOLHER SEUS VISITANTES. A HOSPITALIDADE, QUE TRADICIONALMENTE CARACTERIZA NOSSA GENTE, AO LADO DAS MARAVILHAS NATURAIS DA TERRA ALENCARINO COMPORÃO O CADINHO, ONDE SE DESENVOLVERÃO O XII CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA E O II CONGRESSO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA, NO PERÍODO DE 10 A 14 DE NOVEMBRO DE 1991.

Os convidados do exterior, estrangeiros e brasileiros com destacada atuação em outros países, são indicativos da qualidade e da importância de nossos Congressos, já estando confirmada a participação:

Sir <b>Richard Doll</b> — Epidemiologia do Câncer (Inglaterra)	Dr. <b>Felix Reyes</b> — Oncologia Clínica (França)
Dra. <b>Natalie Ligeon</b> — Epidemiologia do Câncer (França)	Dr. <b>Paul Vernant</b> — Oncologia Clínica (França)
Dr. <b>Eric Sidebotton</b> — Oncologia Experimental (Inglaterra)	Dr. <b>Atila Czendes</b> — Cirurgia Oncológica (Chile)
Dr. <b>Carlos Peres</b> — Radioterapia (EUA)	Dr. <b>Assunobu Misumi</b> — Endoscopia Oncológica (Japão)
Dr. <b>Manuel Sobrinho Simões</b> — Patologia (Portugal)	Dr. <b>Jathin Shah</b> — Cirurgia de Cabeça e Pescoço (EUA)
Dr. <b>Philippe Goulard</b> — Patologia (França)	Dr. <b>Edson Pontes</b> — Oncologia Urológica (EUA)
Dr. <b>Henrique D'Avila</b> — Oncologia Clínica (EUA)	Dr. <b>Fernando Borges</b> — Cirurgia Oncológica (EUA)

NA PRÓXIMA COMUNICAÇÃO APRESENTAREMOS EM MAIORES DETALHES A PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA BÁSICA DOS EVENTOS.

## **XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE CITOPATOLOGIA 16 a 20 DE NOVEMBRO DE 1991 RIO PALACE HOTEL — RIO DE JANEIRO**

- MESAS REDONDAS
- CONFERÊNCIAS
- MINI-CONFERÊNCIAS
- DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS
- CURSOS
- SEMINÁRIOS DE LÂMINAS E TEMAS LIVRES

### **INFORMAÇÕES:**

SECRETARIA EXECUTIVA  
LK Assessoria e Promoções Ltda.  
Rua Costa Pereira, 9 — Tijuca  
20511 — Rio de Janeiro — RJ  
Tel.: (021) 284-1642/284-1246  
Fax: (021) 264-2944

SECRETARIA CIENTÍFICA  
Sociedade Brasileira de Citopatologia  
Rua Santa Clara, 115 s/712 — Copacabana  
22041 — Rio de Janeiro — RJ  
Tel. e Fax: (021) 255-7502

# Registro de câncer de base populacional de Goiânia

MARIA PAULA CURADO<sup>1</sup>

## Introdução

Os registros de câncer foram criados devido à necessidade de padronização das informações sobre as neoplasias malignas, pois esta falta de padronização dos dados interferia no controle e tratamento da doença [1, 2].

As principais dificuldades encontradas foram na nomenclatura, na classificação, no estadiamento, na avaliação e na apresentação dos resultados (WHO - 1976).

Inicialmente, os registros começaram seus trabalhos com objetivos mal definidos, mostrando uma série de variações na terminologia, no diagnóstico, sendo que os dados coletados possuíam importância e precisão duvidosas. Ficou assim reforçada a necessidade de padronização dos registros cujas normas foram padronizadas no WHO Handbook for Standardized Cancer Registries, WHO off-set Publication n.º 25, 1976, e no Cancer Registration and its Techniques, IARC Scientific Publication n.º 21, 1978.

O objetivo maior do registro de câncer é de estimar e controlar o impacto das neoplasias malignas na comunidade. Trata-se de um processo contínuo e sistemático de coleta de dados em uma determinada área geográfica, dando uma definição de incidência e prevalência das neoplasias malignas em uma população definida.

Especificamente, o registro de câncer avalia a incidência e prevalência desta doença, suas tendências e faz um *follow-up* indireto através das fontes de notificação (hospitais, laboratórios) e certidão de óbitos.

O registro serve de base para pesquisas clínicas, estudos prospectivos e estudos caso/controle. Pode identificar grupos de risco com alta e baixa incidências de câncer, além de contribuir para o planejamento dos serviços de saúde, na educação pública e profissional [1, 2].

Os registros trabalham através de coleta ativa dos casos novos de câncer diagnosticados (em hospitais, laboratórios, na certidão de óbito) como autóctones, em uma determinada área geográfica. A informação é de caráter confidencial e cada caso é codificado,

registrado e arquivado em computador com programa específico.

Os dados são divulgados após seu processamento por topografia (CID-0/CID-9), sexo, faixa etária, através de relatórios internos e enviados para publicação em revistas médicas ou através de informe do próprio registro [4, 5].

É de vital importância para a sobrevivência dos registros a devolução de informação, as fontes de notificação através de boletins anuais informando a frequência, incidência e prevalência dos casos de câncer em determinada área, assim como o conhecimento de que os dados do registro encontram-se à disposição das fontes de informações para trabalhos de pesquisa.

## Registros de câncer no Brasil

Atualmente no Brasil existem seis registros de câncer: Porto Alegre (região Sul), São Paulo (Sudeste), Recife (Nordeste), Fortaleza (Nordeste) [3]. Em julho de 1986 foi instituído o registro de câncer de Goiânia (Centro-Oeste) e em 1987 estabeleceu-se o registro de Belém (Norte).

## Registro de câncer de Goiânia

O registro de câncer de Goiânia iniciou seu trabalho dentro da Divisão de Doenças Crônicas Degenerativas, da Organização de Saúde do Estado de Goiás. Em setembro de 1986, após o treinamento de coletadores, imediatamente iniciou-se a busca ativa dos diagnósticos. Este trabalho foi paralisado temporariamente em setembro de 1987, durante o acidente com o Césio-137. Retornou às suas atividades em abril de 1988; em outubro do mesmo ano foi inserido na organização forma da Fundação Leide das Neves Ferreira, que realiza o acompanhamento das vítimas do acidente com o Césio-137.

Reestruturado, o registro de câncer de Goiânia conta atualmente com a seguinte equipe: 2 coletadores, 1 supervisor de coleta, 1 digitador, 1 programador, 1 coordenador, 1 consultor em estatística e 1

<sup>1</sup>Coordenadora do Registro de Câncer de Goiânia - GO

consultor em epidemiologia. Foram coletados os dados dos anos 1986 e 1987. Deste trabalho, apresentaremos aqui os resultados obtidos da coleta do ano de 1987.

O registro computou 2.044 casos de câncer neste ano, sendo que foram registrados 1.020 casos; 655 casos (38,5%) não foram registrados porque não possuem dados completos, e os demais, por não terem domicílio em Goiânia, foram eliminados.

1987	Coletados	Registrados	Incompletos	Eliminados
Total	2.044	1.020	655	369

A coleta foi feita em 58 laboratórios de 59 hospitais da cidade. Nestes 1.020 casos, a base diagnóstica mais empregada foi a histopatológica, em 93,7% dos casos.

A distribuição de freqüência dos casos no mesmo ano, em Goiânia, é mostrada a seguir.

O Gráfico 1 mostra a freqüência dos casos de câncer por faixa etária para o sexo masculino e feminino, no ano de 1987.

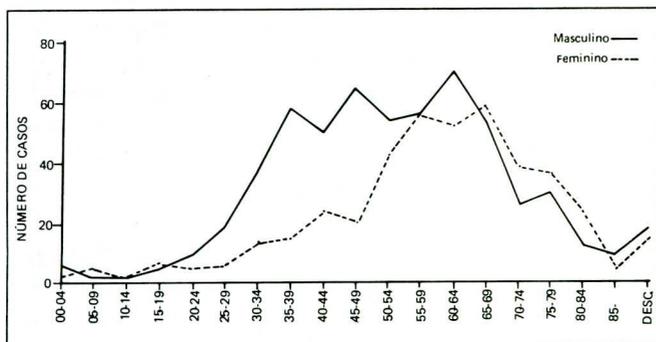


Gráfico 1. Registro de câncer de Goiânia - Distribuição por idade e sexo.

#### Referências bibliográficas

1. WHO Handbook for Standardized Cancer Registries. WHO off-set Publication n.º 25, 1976.
2. Cancer Registration and its Techniques. IARC Scientific Publication n.º 21, 1978.
3. Incidência de Câncer no Município de Recife - Brasil. Carvalho & Franco, 1967-1979. Monografias ILPC, Vol. 2. Epidemiologia do Câncer, 1986.
4. Classificação Internacional de Doenças. Revisão, 1975 Vol. 1. Organização Mundial de Saúde.
5. Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. 1.ª ed., 1978. Organização Panamericana de Saúde - Washington, Publicação Científica n.º 345.

As neoplasias mais freqüentes para o sexo masculino são mostradas no Gráfico 2.

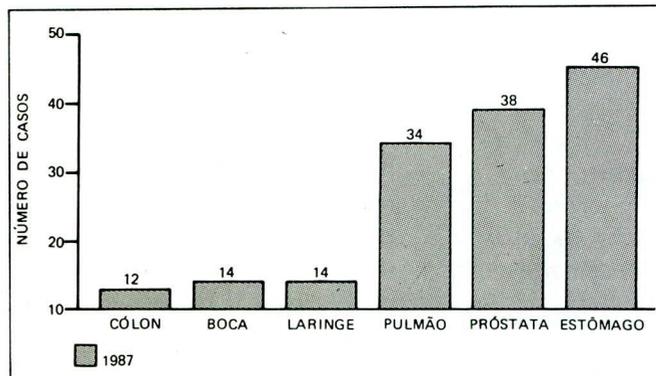


Gráfico 2. Registro de câncer de Goiânia - Maiores freqüências para o sexo masculino.

As neoplasias mais freqüentes para o sexo feminino são mostradas no Gráfico 3.

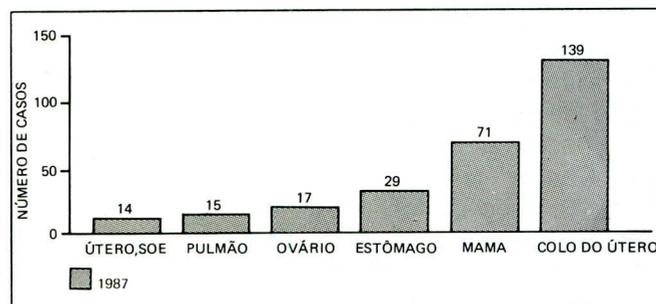


Gráfico 3. Registro de câncer de Goiânia - Maiores freqüências para o sexo feminino.

#### Agradecimentos

*Agradecemos a todos os profissionais de Goiânia pela colaboração na transferência dos diagnósticos ao registro, pois, sem eles, seria impossível a concretização do nosso trabalho. E também a Alba Lúcia Maya pelo apoio e incentivo.*

## Cancer mortality in relatives of desmoid sarcoma patients

LOUISE C. STRONG<sup>1</sup>, ANITA SCHNITMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute data.

### Summary

*Desmoid sarcoma patients from the U.S. and Canada, diagnosed under the age of 16 years and referred to the University of Texas, M.D. Anderson Hospital - MDAH - between 1944 and 1975 were surveyed. Family information was collected for grandparents, parents, parental siblings, proband offspring and siblings.*

*Expected mortality was calculated by applying age-race-sex specific U.S. mortality rates to the person-years at risk. Standardized mortality ratio's - SMR- were calculated. Among 429 relatives of 26 desmoid sarcoma probands no overall cancer excess was found, observed/expected = 13/24.7. The risk among parents, the ones more informative for genetic analysis were also not significant, observed/expected = 2/1.83. An updated follow-up of incidence data of the study population and of the general population is suggested in the years to come, and in doing so, the inclusion of all family members history should pull the results to a number closer to reality.*

**Key Words:** *desmoid sarcoma; relatives mortality in desmoid sarcoma*

### Introduction

The term desmoid tumor is used to describe a curious neoplastic proliferation of a fibroblastic tissue with some features of both a benign fibroma and a malignant fibrosarcoma [2, 9, 11, 13, 16, 17, 23, 29, 39]. The presenting sign is a rapidly growing swelling. It does not arise from the muscle but rather from the musculoaponeurotic structure of the body [31]. Metastasis, if it ever occurs, is a rare event [10, 22, 28, 35, 36, 42, 44, 45] however, it is locally invasive and death may result from pressure on, or invasion of vital structures as in the neck or mediastinum [45, 55] where complete surgical excision, the recommended treatment [20, 21, 47], is impossible.

The two most common anatomic sites of DTs referred in the literature are the abdominal DTs, which can be internal or external but, in the abdomen area, and the extra-abdominal that is located in other parts of the body with some predilection to the shoulder, arm, thigh and buttocks [4, 7, 12, 24, 25, 33, 53, 54].

Trauma and endocrine imbalance have been reported as possible etiologic factors contributing to

the development of DT [27]. There is only one report suggesting that an inherited defect in growth regulation of the connective tissue is the underlying cause of DT [18]. References of histologically similar tumors or aggressive fibromatosis however, support the concept of a hereditary inherited tendency to fibroblast proliferation [3, 5, 14, 15, 19, 37, 51, 57-59]. Furthermore, studies of soft tissue sarcomas, a category which includes DT, have given reason to suspect such a relation [1, 8, 26, 30, 38, 40, 41, 43, 46, 48, 52, 56, 59]. If an inherited or mutant gene is involved in the etiology of malignant neoplasm and particularly of soft tissue sarcomas, a clustering pattern should be observed within families. We wished to test the association between DT and cancer mortality among family members of DT cases.

### Materials and methods

All DT cases referred to the MDAH from 1944 to 1975 under 16 years of age at the time of onset were compiled. Patients from outside the United States and

<sup>1</sup>M.D. Head of the Department of Genetics from the University of Texas, Health Science Center. Project Director; <sup>2</sup>Dr. P.H. - Department of Preventive Medicine, Federal University of Bahia - Fellowship - 200863 from 82 to 87 - Brazilian National Research Council - project researcher of the Genetics Department of the University of Texas from 85 to 86 - Address for mailing of the author: Rua Rodrigo Argolo, 351 - 4<sup>o</sup> andar - Rio Vermelho - CEP 41190 - Salvador - BA

Canada, and adopted patients were not included. Twenty-six eligible cases were identified.

All parents of eligible patients were contacted by letter and asked to participate in an interview and provide information on the current health status of the patient family members. The questionnaire included date of birth, death and occurrence of tumors for the proband and his/her parents, siblings, half-siblings, aunts, uncles, grandparents and offspring. Cousins and other relatives were excluded due to the difficulty in ascertaining this information on all the families involved in this study. Relatives whose country of origin and permanent residence were outside the U.S. and Canada were excluded from the analysis.

The underlying cause of death was coded according to the Eighth Revision of the International Classification of Diseases - ICD-8- [34]. When a cancer death was reported in any of the relatives, death certificates along with existing medical records were obtained. Failure to verify the cause of death caused the reported cancer to be dropped from the analysis.

Person-years at risk were determined from the entry date - 1944 - to the date of death or date of study termination - 1980. Age-sex-year-specific U.S. cancer mortality rates for the period 1925-1979 were applied to generate the expected cancer death rates for each DT relative. Mortality rates from 1925 were used to compute the expected deaths for those entering the study prior to 1925. Those rates were considered the best available cancer data for that period. The SMR then, is the ratio of the observed number of deaths to the expected number of deaths. The 95% confidence intervals - CI - for the risk were determined by the assumption of a Poisson distribution for the numerator - observed number of deaths - and a constant denominator - expected number of deaths [6, 32]. We computed the attained significance levels - P-values - for the risks by taking the expected number of deaths as the Poisson parameter and assessing the probability of the Poisson distribution tail area defined by the observed number of deaths [32]. We computed tests of significance between risks by using normal distribution approximations considering the relative risk as a Poisson variate divided by a constant.

## Results

A significant deficit of overall cancer mortality was observed, O/E = 13/24.7. Other studies have reported similar deficits of deaths in the overall run [41]. No deficit of cancer deaths among parents of the cases however, was observed, O/E = 2/1/83 95% CI = 0.12 - 3.92.

We had a total number of 53 reported cancers among DT relatives of which 19 were non-confirmed cancers. Fourteen referred to cancer deaths and 5

referred to cases of cancer. Of the 14 non-confirmed cancer deaths 10 referred to cancers occurring in cousins and other relatives.

Of the 35 cancer deaths reported, 25 occurred in first or second degree relatives, those relatives for which information was collected systematically for every kindred. Of those 4, not confirmed deaths and one cancer death of a mother half-sibling were excluded from the analysis making 20 eligible deaths. From those 20 eligible cancer deaths, only 13 were considered in this study and refer to the cancer deaths that had death certificates stating cancer as cause of the death. The decisions taken here might seem unreasonable for that we perpetuate the inaccuracies in the report of cause of death in death certificates, despite the fact that we have available the pathology reports of the seven cases left out. Those inaccuracies however, are thought to be also present in the general population rates used to generate our expected rates.

The most frequent cancer site among DT relatives was cancer of the lung, five cases or deaths, followed by three cases or deaths of stomach cancer, three of cancer of the prostate, two of the bladder, one of cancer of the sigmoid, one the rectum, one of the cecum, one of the pancreas among other sites. Six families had no cancer history and 18 first line relatives have had benign fibromatosis reported.

## Discussion

Since there was no excess cancer mortality we did not pursue the analysis any further and could say that there is no indication in this data set of a genetic causation for the desmoid tumors.

The sample size - 26 kindreds - may be too small to have included the *congenital* form of DT, which is, genetically very interesting. The extreme rarity of desmoid tumor mostly contributed for this, given that only 26 cases were accumulated in a fairly large period of time, 31 years. Genetic mutations on the other hand, are rarely detected even in established known hereditary tumors. An excess of cancer risk would then be expected only in a few kindreds. Therefore, to increase the chance of detecting a cancer risk, additional kindreds is needed and highly recommended. The fact that not all reported deaths could be verified plus the exclusion of deaths of cousins and other distant relatives, added with the above comments, may have influenced the deflated results seen here. Finally, the need for a more detailed family history such as information about polyposis coli, palmar and plantar fibromatosis and thickening of the tendons among family members of DT cases and the frequency of those neoplastic processes in the general population, appear to be first priority in future research.

Table 1. Cancer mortality in relatives of DT patients

Relation	N	Obs.	Exp.	O/E	LL	UL	Support	Person-years	P-value
Sib	63	0	.1795	.0000	.0000	20.4319	-.1795	1697.9	***
Father	26	1	1.0264	.9742	.0127	5.4206	-.0003	691.9	***
Mother	26	1	.8131	1.2299	.0161	6.8431	-.0200	724.3	***
Father-sib	86	3	4.5295	.6623	.1331	1.9352	-.2935	4736.4	***
Mother-sib	75	5	3.4397	1.4536	.4684	3.3922	-.3100	3894.1	***
P G-father	26	1	3.4502	.2898	.0038	1.6126	-1.2118	994.6	***
P G-mother	26	0	3.6405	.0000	.0000	1.0076	-3.6405	1206.3	***
M G-father	26	2	4.3062	.4644	.0522	1.6769	-.7724	956.5	***
M G-mother	25	0	3.3748	.0000	.0000	1.0869	1136.6	***	***
P half-sib	3	0	.0289	.0000	.0000	127.0796	-.0289	105.4	***
M half-sib	8	0	.0135	.0000	.0000	270.9450	-.0135	181.2	***
Offspring	17	0	.0048	.0000	.0000	766.6413	-.0048	84.2	***
All others	10	6	.7808	7.6844	2.8060	16.7263	-7.0160	497.9	.00016
Total	29	20	25.9909	.7695	.4698	1.1885	-.7506	17537.6	00016

Relation	N	Obs.	Exp.	O/E	L	UL	Support	Person-years	P-value
Sib	63	0	.1795	.0000	.0000	20.4319	-.1795	1697.9	***
Parents	52	2	1.8395	1.0873	.1221	3.9255	-.0068	1416.2	***
Parent-sib	161	8	7.9692	1.0039	.4322	1.9781	-.0001	8630.4	***
G-parents	103	3	14.7717	.2031	.0408	.5934	-6.9894	4293.9	.00025
Offspring	17	0	.0048	.0000	.0000	766.6413	-.0048	84.2	***
Total	396	13	24.7647	.5249	.2792	.8977	-3.3866	16122.7	.00730

## Resumo

Pacientes menores de 16 anos, com diagnóstico de sarcoma do tipo desmóide atendidos no Hospital M.D. Anderson da Universidade do Texas pelo período de 1944 e 1975, foram revistos.

A mortalidade esperada foi calculada aplicando-se as taxas de mortalidade específicas por idade, raça e sexo dos Estados Unidos sobre a mortalidade pessoa/ano de risco observado. A razão da mortalidade padronizada - SMR - foi computada.

Para o conjunto dos 429 parentes dos 26 casos de sarcoma do tipo desmóide aqui analisados, não foi encontrado excesso de mortes, observado/esperado = 13/24.7. O risco dos pais terem câncer também não foi significativo, observado/esperado = 2/1.83. Esses resultados são indicativos de que as taxas de mortalidade por este tipo de tumor, tanto para este grupo particular de famílias como para a população em geral, não são os parâmetros adequados para estudar fatores hereditários e ocorrência de tumores desmóides. Sugere-se a comparação de taxas de incidência de tumores benignos em tecidos moles entre os membros da família dos casos com as taxas destes mesmos tumores na população em geral.

Unitermos: sarcoma desmóide; mortalidade de parentes no sarcoma desmóide

## Referências bibliográficas

1. ABRAMSON DH et al. Retreatment of retinoblastoma with external beam irradiation. Arch Ophthalmol 1982; 100: 1257-1260.
2. ALLEN PW. The fibromatoses: A clinicopathological classification on 140 cases. Am J Surg Pathol 1977; 1255-270.
3. BAIRD AP. Congenital generalized fibromatosis: An autosomal recessive condition? Clinical Genetics 1976; 9: 488-494.
4. BARBER HM et al. - Multicentric extra-abdominal desmoid tumors. J Bone J Surg 1973; 55b: 858-863.
5. BARTLETT RC et al. - Multiple congenital neoplasms of 4 cases in one family. Cancer 1961; 14: 913-920.
6. BOICE JD et al. - Epidemiologic analyses with a programmable calculator - New edition with an appendix for HP-41CV by Harland Austin School of Public Health, University of Alabama, Birmingham. Boston: Epidemiology Resources Inc 1983.
7. BRASFIELD RD et al. Desmoid tumors of the anterior abdominal wall. Surgery 1969; 65: 241-246.
8. CHAN H et al. A new familial cancer syndrome? A spectrum of malignant and benign tumors including retinoblastoma, and a probable case of multifocal osteosarcoma. J Natl Cancer Inst 1977; 58: 205-207.
9. CHUNG EB et al. Infantile fibrosarcoma. Cancer 1976; 38: 729-730.
10. CONLEY J et al. Fibromatosis of the head and neck. Am J Surg 1966; 112: 609-614.
11. DAHN I et al. Desmoid tumors. Acta Chirurgica Scandinavica 1963; 126: 305.

12. DAS GUPTHA TK et al. Extra-abdominal desmoids - A clinicopathological Study. *Am Surg* 1969, 1970: 109-121.
13. DOMMISSE GF. Juvenile fibromatosis and other diseases of connective tissue. *S Afri Med J* 1979; 56: 1035-1040.
14. DRESCHER ES et al. Juvenile fibromatosis in siblings. *J Pediat Surg* 1967; 2: 427-430.
15. ENJOJI MN et al. Juvenile fibromatosis of the siblings. *Acta Med Univ Kogoshima* 1965; 10: 145-151.
16. ENZINGER FM et al. Musculoaponeurotic fibromatosis of the shoulder-girdle extra abdominal. *Cancer* 1967; 20: 1131.
17. GESCHICKTER CF et al. Tumors of connective tissues. *AJC* 1935; 25: 630.
18. HAYRY P et al. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior. *AJCP* 1982; 6: 674-680.
19. HAYRY P et al. The desmoid tumor - 111. A biochemical and genetic analysis. *AJCP* 1982; 77: 681-685.
20. HILL DR et al. Radiation therapy of desmoid tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117: 84-89.
21. HUTCHINSON RJ. Chemotherapy: A successful application in abdominal fibromatosis. *Pediatrics* 1979; 63: 157-159.
22. JANNECK C. Contribution to a rare precancerous tumor in childhood. *Baud* 27, 1979; *Helf* 2: 130-135.
23. JYRKI JR. Incidence, sex-age and anatomical distribution in the finish population. *AJCP*. 1982; 77: 665-673.
24. KELLEY JL et al. Desmoid tumors of the abdominal and thoracic walls in a child. *Arch Surg* 1960; 80: 144-150.
25. KIRN DH et al. Intra-abdominal desmoid tumor. *Cancer* 1971: 1041-1045.
26. KNUDSON AG Jr. et al. Heredity and cancer in man. *Prog Me Genet* 1973; 9: 113-157.
27. LIPSCHUTZ. Steroids hormones and tumor. Baltimore. The Williams and Wilkins Company, 1950.
28. LOWY M et al. Fibrome desmoid-transformation in fibrosarcoma. *Dermatologica* 1981; 163: 125-136.
29. MACKENZIE DH. The fibromatoses: A clinicopathological concept. *Br Med J* 1972; 4: 277-281.
30. MCADAM WH et al. The occurrence of desmoid in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg* 1970; 57: 618.
31. MCDUGALL A et al. Extra abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg* 1979; 61B: 373-377.
32. MONSON RR. Analyses of relative survival and proportional mortality. *Comput Biom Res* 1979; 7: 325-332.
33. MUSGROVE JE et al. Extra-abdominal desmoid tumors: Their differential diagnosis and treatment. *Arch Pathol* 1948; 45: 513-540.
34. National Cancer for Health Statistics. Eighth Revision of the International Classification Diseases, Washington, D.C.: National Cancer for Health Statistics (Vital and Health Statistics) CDHEW publication no. 1693, 1968.
35. OBER WB et al. Desmoid tumor of polipteal space occurring space during pregnancy. Report of a case with bioassays. *Journal of National Cancer Institute* 1955; 16: 569.
36. PEARMAN WO. Desmoid tumors. *Ann Surg* 1942; 114-125.
37. PFLUGER UH et al. Kongenitale Polyfibromatose: Klinische und Genetische Untersuchungen. *Wien Klin Wschr* 1976; 88: 92-94.
38. RAGAB AH et al. Malignant tumors of soft tissues. *Clinical Pediatric Oncology*. The CV Mosley Company, 3rd Edition 1984: 660-661.
39. ROBBINS SL. Text Book of Pathological with Clinical Application. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. 1962: 1061.
40. SCHMIDT D et al. Fibromatosis of Infancy and Childhood. *Histology, Ultra Structure and Clinicopathologic Correlation*. Z-Klinderchir 1985; 40: 40-46.
41. SCHRODER HA. Familial aggressive fibromatosis of the lower extremities. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 90-91.
42. SIEGAL A. et al. Aggressive fibromatosis (infantile fibrosarcoma). *Clin Ped* 1978; 6: 517-520.
43. SMITH WG. Desmoid tumors in familial multiple polyposis. *Proc Mayo Clinic* 1959; 34: 31-38.
44. SOULE EH et al. Fibrosarcoma in infants and children. *Cancer* 1977; 40: 1711-1721.
45. STOUT AP. Fibrosarcoma in infants and children. *Cancer* 1962: 15: 1028-1040.
46. STOUT AP. Juvenile fibromatosis. *Cancer* 1954; 7: 956.
47. STRODE JE. Desmoid tumors particularly as related to their surgical removal. *Ann Surg* 1954; 139: 335.
48. STRONG LC et al. Cancer mortality in relatives of retinoblastoma patients. *JNCI* 1984; 73: 303-311.
49. SWAIN RE et al. Fibrosarcoma of the head and neck in children. *Laryngoscope* 1976; 86: 113.
50. TENG P et al. Congenital generalized fibromatosis (renal and skeletal) with complete spontaneous regression. *Pediat* 1963; 62: 748-753.
51. TOURAINE A et al. La polyfibromatose hereditaire. *Ann Derm Symp* 5, 1-5, Paris.
52. TRIANTAFYLLON NM et al. Desmoid tumors of the bone. *Int Surg* 1972; 57: 793-797.
53. WADDEL WR. Treatment of intra-abdominal and abdominal wall desmoid tumors with drugs that affect metabolism of cyclic 3' 5' - Adenosine Mongshosphate. *Ann Surg* 1975; 181: 299-302.
54. WARA WM. Desmoid tumors - Treatment prognosis. *Radiology* 1977; 124: 225-226.
55. WEE A et al. Infantile fibrosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 236-238.
56. WHITFIELD A et al. Remarkable series of molluscum fibrosum in children. *Med Chir Trans* 1903; 86: 293-301.
57. WILLIAMS JO et al. Congenital fibrosarcoma. *Arch Patha (Chic)* 1951; 51: 548-552.
58. YOUNG ID et al. Familial fibromatosis. *Clinical Genetics* 1981; 20: 221-216.
59. ZAYID I et al. Familial multicentric fibromatosis desmoids. A report of three cases in a Jordanian family. *Cancer* 1969: 24: 786-795.

# 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

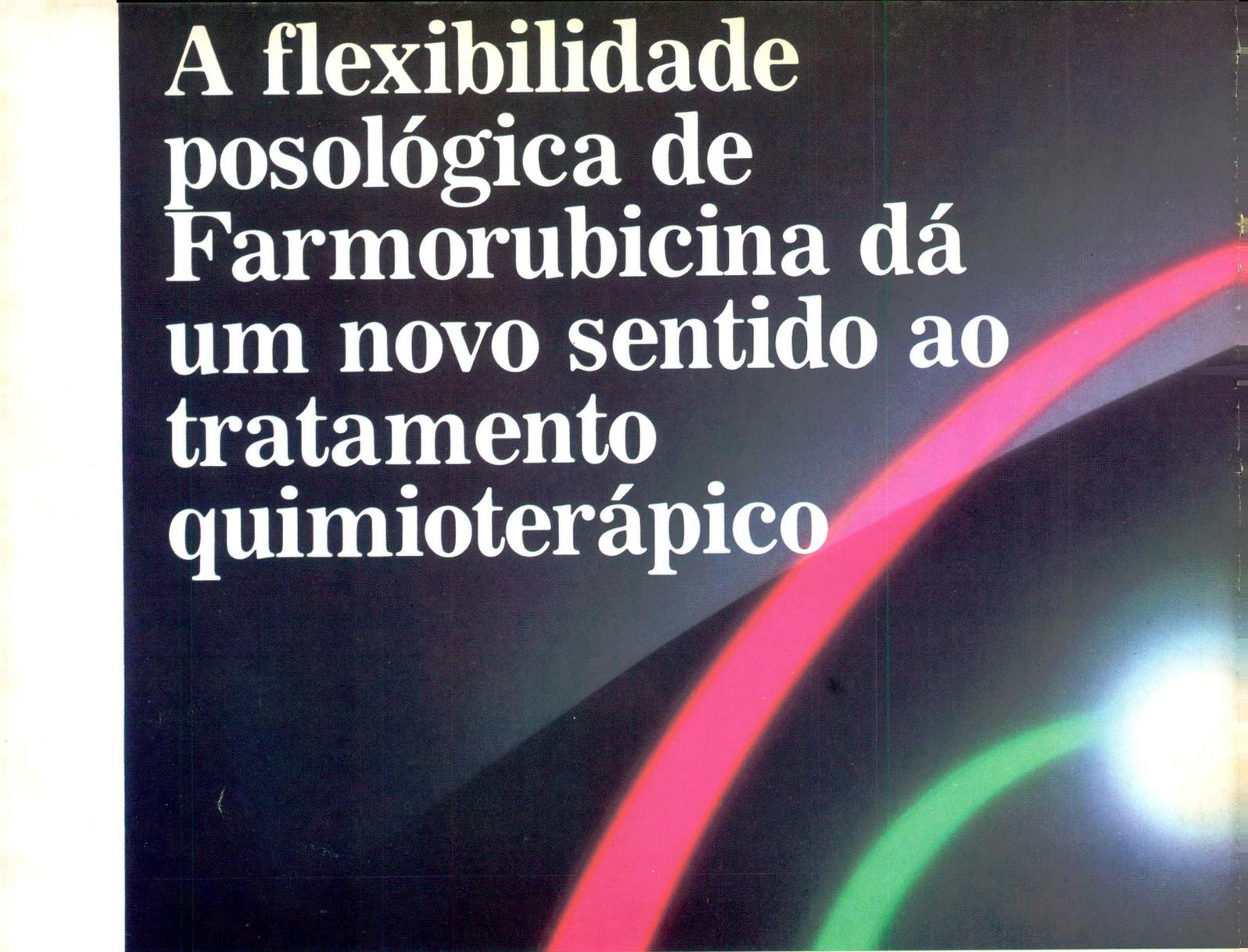
Iniciar o tratamento com um comprimido duas vezes ao dia. Caso não ocorra resposta satisfatória dentro de um mês, aumentar a dose para dois comprimidos duas vezes ao dia.

##### APRESENTAÇÃO

Caixas com 30 comprimidos.

 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT



# 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 posológicos

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 1000 mg/m <sup>2</sup> ou mais	52%
Resultados	Índice de respostas	38,5%
Tolerabilidade (n.º total de cursos)	Leucopenia grau 3	4%
	Náuseas, vômitos grau 3	11%
Cardiotoxicidade (pacientes).	ICC acima de 1000 mg/m <sup>2</sup>	4%

## A 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



# 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 Farmacêutica: 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, polissorbató 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

# Histogênese e patogênese das neoplasias hepáticas

ROMILDA E. KUHN<sup>1</sup>, M. ANGÉLICA GUZMÁN-SILVA<sup>2</sup>, JORGE S.P. GUIMARÃES<sup>3</sup>

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antonio Pedro - Niterói - RJ

## Resumo

*Os autores comentam a hepatocarcinogênese e apresentam revisão da bibliografia.*

**Unitermos:** neoplasias hepáticas

## Introdução

Nos últimos anos, a ciência tem caminhado a largos passos no estudo químico de tumores em diversas espécies animais, permitindo maior conhecimento dos mecanismos biológicos envolvidos no processo de carcinogênese. Diversos hepatocarcinógenos, diretamente ou após ativação metabólica, interagem com as macromoléculas celulares, exercendo efeito tóxico e carcinogênico. As informações adquiridas através da carcinogênese hepática experimental (Tabela 1) indicam que o processo consiste em várias etapas, caracterizadas como iniciação, promoção e progressão. Nos diversos protocolos é constante o surgimento precoce de focos de hepatócitos com alterações fenotípicas e enzimáticas, seguidas de hiperplasia nodular hepática e, finalmente, de carcinoma hepatocelular.

No protocolo estabelecido por Peraino e col., em 1971, é utilizado como iniciador um hepatocarcinógeno, administrado uma única vez ou por período limitado a animais jovens, lactentes ou neonatos, nos quais os hepatócitos em proliferação ainda são numerosos; a seguir é administrado o promotor de forma crônica. Os tumores assim induzidos, nódulos hiperplásicos e hepatocarcinomas, são mais freqüentes do que os que ocorrem sem o tratamento promotor [34].

O protocolo proposto em 1977 por Pitot e col. difere do anterior na utilização de animais adultos submetidos a HP, 20 a 24 horas antes da iniciação; assim, é induzida proliferação dos hepatócitos, necessária para a fixação da lesão bioquímica do genoma, conseqüente à ligação do carcinógeno - iniciador - ao ADN. Após o período de promoção com FB, adminis-

**Tabela 1**

Protocolo	Iniciador	Promotor	Referências
Peraino et al., 1971	2-AAF BP cicasina DENA DMNA 2-Me-DAB 3'-Me-DAB NMU NNM	2-AAF DEHF DDFM DDT FB DFP	1-24
Solt-Farber, 1976	DENA	2-AAF/HP/2-AAF	25-30
Pitot et al., 1977	HP+AFB1 HP+DENA HP+NNM HP+safrol	FB	29-32
Cayama et al., 1978	HP+DENA	2-AAF/CCl <sub>4</sub> /2-AAF	29
Schinozuka et al., 1979	DENA etionina	dieta deficiente em colina	29,33

**Abreviaturas:** 2-AAF: 2-acetilaminofluoreno; ADN: ácido desoxirribonucleico; ADNase: desoxirribonuclease; AFB<sub>1</sub>: aflatoxina B<sub>1</sub>; ARN: ácido ribonucleico; ARNase: ribonuclease; ATPase: adenosina trifosfatase; G-6-Fase: glicose-6-fosfatase; BP: benzopireno; CCl<sub>4</sub>: tetracloreto de carbono; DDFM: 4,4-diaminodifenilmetano; DDT: diclorodifeniltriclor(o)etano; DEHF: di(2-etilhexil)-ftalato; DENA: dietilnitrosamina; DFP: difenilos policlorados; DMNA: dimetilnitrosamina; FB: fenobarbital; gama-GT: gama-glutamiltanspeptidase; HP: hepatectomia parcial; 2-MEDAB: 2-metil-N,N-dimetil-4-aminoazobenzeno; 3'-Me-DAB: 3'-metil-4-(dimetilamino)azobenzeno; NMU: N-nitroso-N-metiluréia; NNM: N-nitrosomorfolina.

<sup>1</sup>Professor Titular, AFE; <sup>2</sup>Professor Assistente, UFF; <sup>3</sup>Professor Titular, UFF - Endereço do autor para correspondência: Rua Marquês de Paraná, 303 - Departamento de Patologia - CEP 24030 - Rio de Janeiro - Niterói - RJ

trado cronicamente, é possível quantificar os focos de hepatócitos com alterações enzimáticas, bem como os nódulos hiperplásicos e os carcinomas hepatocelulares [34, 35].

Solt e Farber [25], em 1976, desenvolveram um outro protocolo, baseados na observação de que a citotoxicidade dos carcinógenos leva à inibição da proliferação celular, porém os hepatócitos pré-neoplásicos - iniciados - são resistentes a esse efeito citotóxico e, por outro lado, têm a capacidade de proliferar quando normalmente estimulados. Como agente iniciador é administrada DENA, uma única vez a animais adultos; duas semanas depois começa o procedimento promotor, que consiste em ingestão de 2-AAF durante duas semanas, inibindo assim a proliferação dos hepatócitos normais, e no meio desse período os animais são submetidos a HP. Sob essas condições, o parênquima hepático normal não regenera, porém os hepatócitos iniciados proliferam rapidamente, dando origem seqüencial a focos, nódulos e carcinomas [34].

No protocolo proposto por Cayama e col., em 1978, emprega-se a iniciação do modelo Pitot e a promoção do modelo Solt e Farber, exceto pela substituição da HP por administração única de CCl<sub>4</sub> como estímulo da proliferação regenerativa na etapa de promoção [29]. Shinozuka e col., em 1979, propuseram um outro protocolo, que consta de administração permanente de etionina associada a uma dieta deficiente em colina; a iniciação pode ser substituída por administração única de DENA, ao invés de etionina [29, 33].

Mediante esses protocolos experimentais comprovou-se que o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular constaria ao menos da seguinte seqüência de eventos:

**Iniciação**

Carcinógeno (ativado) + hepatócito alvo  $\xrightleftharpoons[\text{reparo}]{}$  lesão bioquímica do ADN

Lesão bioquímica + proliferação celular  $\longrightarrow$  hepatócitos iniciados do ADN

**Promoção**

Hepatócitos + proliferação celular  $\longrightarrow$  focos fenotipicamente alterados iniciados seletiva

Focos fenotipicamente + proliferação celular  $\longrightarrow$  nódulos hiperplásicos alterados seletiva

Nódulos hiperplásicos + remoção do estímulo promotor  $\xrightarrow{\text{Regressão}}$  Hepatócitos iniciados / Nódulos hiperplásicos persistentes

**Progressão**

Nódulos hiperplásicos + proliferação autônoma persistente  $\xrightarrow[\text{hormônios}]{\text{dieta}}$  carcinoma

A citotoxicidade do carcinógeno atinge os diversos componentes celulares, como núcleo, nucléolo, citoplasma e membrana plasmática, porém as alterações de natureza tóxica não são uniformes na sua distribuição nas diversas regiões do lóbulo hepático. Em volta da tríade portal (acinoperiférica ou zona 1 de Rappaport) as alterações dos hepatócitos consistem em aumento do acúmulo de glicogênio. Já na zona centrolobular (acinocentral ou zona 3 de Rappaport) ocorre perda de glicogênio. As alterações tóxicas podem provocar necrose e, posteriormente, fibrose e cirrose. Tanto as alterações tóxicas, como suas conseqüências, são reações concomitantes ao efeito cancerígeno do carcinógeno, porém não são relacionadas ao processo de transformação neoplásica. Por outro lado, como reação aos diversos carcinógenos, é freqüente a ocorrência de citomegalia, com surgimento de células hepáticas gigantes e bizarras. Esse fenômeno parece estar relacionado à inibição da divisão celular após a síntese de ADN [36].

Focos de células claras, focos de células eosinofílicas e focos de células basofílicas [14, 16, 36-40], além de proliferação de células "ovais" ou ductulares [34, 36, 38, 39], têm sido descritos em fígado de rato após a exposição ao hepatocarcinógeno. Quanto à arquitetura desses focos, geralmente eles apresentam apenas pequenas alterações do padrão normal, e as lâminas de hepatócitos que os compõem mostram continuidade com o parênquima normal que os circunda. Esses focos não comprimem o tecido adjacente, porém são nitidamente demarcados pela coloração de suas células [37, 38].

Focos de hepatócitos fenotipicamente alterados, únicos ou múltiplos e de diferentes tipos, podem ser encontrados num mesmo fígado [37] e podem coexistir também com nódulos hiperplásicos e/ou carcinoma hepatocelular [14, 16, 20-22, 37]. A sua distribuição não é uniforme em todos os lobos [37], sendo mais freqüente a localização nos lobos direito e mediano [4, 38]. A distribuição heterogênea dos focos de hepatócitos fenotipicamente alterados pode estar relacionada à metabolização do cancerígeno e conseqüente iniciação dos hepatócitos, que ocorreria de forma preferencial em determinadas áreas, uma vez que o conteúdo total de citocromo P-450 difere nos diversos lobos hepáticos (lobo direito > lobo mediano > lobo esquerdo > processos caudal e ventral > lobo caudato) [41].

Os focos de células claras parecem ter suas células mal coradas, com citoplasma vazio, quando comparadas ao parênquima adjacente; a porção clara do

citoplasma contém glicogênio. Geralmente, essas células são de tamanho normal, mas podem estar um pouco aumentadas. Essas lesões são menores ou equivalentes ao tamanho de um lóbulo. Por outro lado, os focos acidofílicos podem ser iguais ou maiores que o lóbulo. O citoplasma desses hepatócitos aparece aumentado, intensamente eosinofílico e com aspecto fosco; o núcleo apresenta-se também aumentado e com nucléolo central proeminente. Os focos basofílicos são caracterizados pela coloração basofílica difusa do citoplasma celular, detectada mediante azul de toluidina; as lâminas dos hepatócitos são tortuosas, devido ao aumento da celularidade, uma vez que os hepatócitos são menores que o normal. Podem ainda ocorrer focos de população celular mista, composta de dois ou dos três tipos celulares descritos acima [37, 38].

Esses três tipos de focos são resistentes ao acúmulo de ferro na siderose hepática induzida e podem ser detectados pela sua reação negativa com azul-da-prússia [4, 19, 23, 37, 38]. Tem sido comprovado que os focos fenotipicamente alterados apresentam outras anormalidades funcionais que podem ser evidenciadas através de análise bioquímica ou mediante técnicas histoquímicas. Tais alterações consistem em decréscimo de ATPase [26, 32, 34, 36-38, 42] e de G-6-Pase [26, 34, 36-38, 43], aumento de gama-GT [11, 15, 19, 23, 27, 29, 31, 34, 36-38, 42], acúmulo persistente de glicogênio [23, 27, 34, 36-38], acúmulo de ARN [37, 44] e hiperbasofilia citoplasmática [25, 36-38, 44]. As variações funcionais dos hepatócitos que constituem os focos fenotipicamente alterados refletem múltiplas alterações do ADN nessas células-alvo [38]. Essas populações focais com expressão fenotípica aberrante teriam caráter pré-neoplásico [25, 35, 36, 38, 42, 44].

Os hepatócitos dos focos hiperbasofílicos são mais resistentes à citotoxicidade do microambiente tissular [25, 36, 38], o que pode ser explicado pela maior saturação dos fosfolípidios microssomais, de forma que essas membranas são menos susceptíveis de experimentar peroxidação lipídica [45]. Além disso, exibem maior potencial de crescimento [42, 45], evidenciado por uma maior taxa de síntese de ADN [3, 36, 38, 46] e um índice mitótico elevado [38, 40, 46]. Outra característica funcional desses hepatócitos é sua resistência ao efeito citotóxico das substâncias químicas que requerem ativação enzimática, como as carcinogênicas. Essa resistência é importante para o crescimento dos focos durante a administração contínua do carcinógeno [25, 36, 38]. A redução da capacidade de metabolizar substâncias tóxicas parece dever-se à diminuição da citocromo P-450, registrada nesses focos [36, 38, 47]. Os hepatócitos fenotipicamente alterados também são resistentes às substâncias inibidoras da mitose, como 2-AAF [25, 26, 34, 36,

47]. O número de focos de hepatócitos alterados seria o índice quantitativo do número de células resistentes a mito-inibitórios. As lesões focais referidas podem ser reversíveis ou irreversíveis, isto é, podem sofrer reversão fenotípica, persistirem e/ou evoluírem para hepatomas, isto dependendo do tempo de administração do carcinógeno, do modelo experimental utilizado e das condições do microambiente tissular [26, 34, 36, 38].

O FB administrado após o carcinógeno estimula o crescimento dos focos e diminui a regressão fenotípica [4, 38]. O mesmo efeito é observado especialmente em relação aos focos com alterações enzimáticas [12, 23, 36], tais como deficiência de ATPase [2, 3, 5, 9, 17, 18, 32] e de G-6-Pase [3]. Diversos autores têm observado a indução de múltiplos focos de atividade gama-GT positiva com essa metodologia [3, 11, 15, 17, 19].

Os nódulos hiperplásicos são lesões arredondadas, compreendendo uma área igual ou superior à de vários lóbulos [37, 38]. Uma característica importante para o diagnóstico dos nódulos hiperplásicos, em adição à sua distorção arquitetônica, é a nítida demarcação periférica do nódulo, o que não é observado nos focos [37, 38]. A organização dos hepatócitos que constituem os nódulos consiste em lâminas com duas ou mais células de espessura, ou em outros padrões, formando túbulos; estes aspectos lembram a estrutura do fígado fetal. Os nódulos podem ainda conter ductos biliares, porém o arranjo não corresponde ao do lóbulo hepático normal [27, 36, 37], e são constituídos por hepatócitos alterados nas suas propriedades biológicas, assim como morfológica e bioquimicamente [34, 36, 38]. As células variam de tamanho, sendo freqüente a citomegalia - hipertrofia - e tanto podem ser acidofílicas, basofílicas ou claras. Os núcleos podem mostrar-se aumentados, hiper cromáticos e com nucléolo muitas vezes proeminente. As figuras mitóticas podem estar aumentadas e serem anormais [36-38].

Assim como os focos, os nódulos podem exibir população mista [37, 40] e apresentar certas funções anormais, tais como resistência ao acúmulo de ferro [38], deficiência de G-6-Pase [3, 8, 38] e de ATPase [3, 38], e aumento de gama-GT [3, 30, 43], além de resistência ao efeito citotóxico dos carcinógenos que requerem ativação metabólica, isto pela redução da citocromo P-450 [8, 38]. Os nódulos, diferentemente dos carcinomas, em geral não estão associados à produção de alfa-fetoproteína [36, 38]. O aumento do índice mitótico observado nos hepatócitos que constituem os nódulos [36, 38], assim como o aumento da síntese de ADN [3, 34, 38], sugerem que os nódulos podem progredir para carcinoma.

Em estudos mediante transplante de nódulos hiperplásicos [38, 47], e outros sobre persistência e

crescimento de nódulos [34, 38], não foi observada conversão para carcinoma, porém ocasionalmente tem sido registrado o surgimento de alterações focais atípicas e câncer dentro de nódulos persistentes [16, 34, 38]. Assim, os nódulos parecem ser condição preliminar necessária para a formação de neoplasia benigna - nódulo hiperplásico persistente - com eventual progressão para carcinoma. A progressão, devida provavelmente ao acúmulo de alterações do ADN [38] por mutações adicionais na população em proliferação e geneticamente instável [3, 26], independe da influência do promotor [30], mas pode ser modificada por hormônios e elementos da dieta [36].

Os nódulos hiperplásicos com população celular predominantemente hiperbasofílica parecem ser os precursores diretos do carcinoma hepatocelular [36, 38]. Essas áreas hiperbasofílicas surgem por diminuição da atividade da ARNase e ADNase, aceleração da síntese de ARN e ADN, e diminuição de várias enzimas [36].

A proliferação ductular - células ovais - é outra alteração precoce, comumente observada durante a hepatocarcinogênese em ratos, com o uso de determinados carcinógenos [34, 36-39]. A proliferação das células ductulares consiste de uma hiperplasia primária das células epiteliais que revestem os ductos biliares da tríade portal (acinoperiférica ou zona 1 de Rappaport) e, às vezes, daquelas dos ductulos intra-lobulares [36, 37]. As células ovais podem surgir diretamente da proliferação das células ductulares, ou, ainda, derivar de outras células primitivas ou indiferenciadas da área portal [34, 39]. Essa proliferação celular cresce em leque, infiltrando-se no parênquima adjacente, produzindo dissociação e desorganização dos hepatócitos. A proliferação progressiva causa distorção hepática e contribui para o desenvolvimento de cirrose [36, 37]. Essas alterações não são essencialmente precursoras de carcinoma hepatocelular, no caso de muitos carcinógenos, entre eles as nitrosaminas [34, 36, 38]. As células ductulares em proliferação diferenciam-se formando ductos que, quando cercados por tecido fibroso, recebem a denominação de colangiofibrose, adenofibrose ou colangiadenoma [36, 37, 39]. Os hepatócitos ficam assim seqüestrados, dando a falsa impressão de invasão. A basofilia dessas células ovais, às vezes é intensa e apresenta nucléolos irregulares [36]. No caso de alguns carcinógenos, como os corantes azóicos, essas células podem tornar-se neoplásicas, originando colangiocarcinoma [34, 36]. Considerando a possível diferenciação das células ovais em hepatócitos [38] e a localização de alfa-fetoproteína nessas células ovais [34, 39], mas não nos hepatócitos dos nódulos hiperplásicos [36, 38] foi levantada a hipótese de participação das células ovais na carcinogênese hepatocelular [36, 39].

Os carcinomas hepatocelulares diferem morfológicamente dos nódulos hiperplásicos, tanto nas suas características citológicas, como no arranjo de suas células. Exibem, ainda, várias funções anormais, já descritas anteriormente, tais como resistência ao acúmulo de ferro e anormalidades enzimáticas. A principal diferença entre os carcinomas e os nódulos reside no crescimento progressivo, na capacidade de invasão e de produção de metástase por parte dos carcinomas [38].

A localização mais freqüente dos carcinomas hepatocelulares quimicamente induzidos é no lobo mediano e, a seguir, no lobo direito [48]. Como já foi mencionado, em relação aos focos de hepatócitos fenotipicamente alterados, a incidência heterogênea entre os lobos hepáticos pode-se explicar pela iniciação preferencial em determinadas áreas, que correspondem às de maior conteúdo de citocromo P-450 [41]. Isto originaria diferenças no metabolismo do carcinógeno, na distribuição de metabólitos ativos, na alquilação de ADN e na fixação dessa lesão bioquímica do genoma através de proliferação celular [48].

Considerando a arquitetura e a diferenciação celular, o carcinoma hepatocelular pode mostrar três padrões histológicos, adenocarcinoma, carcinoma trabecular e carcinoma pouco diferenciado [36-38]. A origem celular dos carcinomas hepáticos, salvo a possível exceção do adenocarcinoma, é geralmente o hepatócito. O adenocarcinoma originar-se-ia dos canalículos e ductulos biliares, porém como o padrão glandular geralmente está associado a outros padrões, como o trabecular, não pode ser excluída a origem a partir de células primitivas comuns [37, 38].

Os adenocarcinomas podem apresentar células com citoplasma contendo glicogênio, lipídios, muco, pigmentos e gotas hialinas. Há também grandes variações na relação e proporção de estruturas glandulares, vasos sanguíneos e estroma. Por estas características, os adenocarcinomas podem ser descritos como mucinosos, escirrosos, angiomatosos, císticos, alveolares e papilíferos [37].

O hepatocarcinoma de padrão trabecular reproduz o padrão celular e arquitetônico dos cordões hepáticos. As células semelhantes aos hepatócitos se reúnem em lâminas de duas ou mais células de espessura. Esses cordões celulares se alternam com canais vasculares semelhantes a sinusóides, que podem ser constituídos de células bem diferenciadas ou de grandes células neoplásicas irregulares, formando, nesse caso, lâminas também irregulares com distorção dos sinusóides. Os hepatócitos neoplásicos exibem, geralmente, basofilia citoplasmática, relação núcleo-citoplasma aumentada e nucléolo proeminente. O carcinoma trabecular pode, ocasionalmente, apresentar áreas com padrão adenomatoso [36-38]. As células neoplásicas podem conter, no seu citoplasma

glicogênico, gordura ou muco. Os núcleos são mais atípicos que os descritos nos nódulos, apresentando alterações cromatínicas. O estroma geralmente é constituído de fibras reticulares e colágenas esparsas [37].

No carcinoma pouco diferenciado, as figuras mitóticas são numerosas e bizarras. O padrão celular pode ser uniforme, de células hiperromáticas pequenas, similares em tamanho, forma e características tintoriais [37]. Em outros, as células neoplásicas podem mostrar grande pleomorfismo, com núcleo único e intensa basofilia citoplasmática, ou podem aparecer como células neoplásicas gigantes e multinucleadas. Os hepatócitos, no carcinoma pouco diferenciado, se reúnem em lâminas, com várias camadas celulares de espessura [36]. O estroma geralmente é delicado e as estruturas vasculares são dilatadas, podendo apresentar-se trombosadas, junto a extensas áreas de necrose [37].

A metástase é um sinal inequívoco de malignidade. O câncer hepático tanto pode disseminar-se dentro do próprio fígado como para outros órgãos. Os tumores secundários instalados no fígado podem, às vezes, ser confundidos com múltiplos tumores primários. O omento e a superfície inferior do diafragma são locais comuns de metástase de tumor hepático, bem como pulmões, pâncreas, adrenais, rins, baço, estômago, testículos, músculo esquelético, osso, mesentério e, ainda, linfonodos mesentéricos e mediastínicos [36, 37]. Taxas de incidência de metástase de 10%, 20% e 30% têm sido relatadas, porém não há registro da incidência, localização e distribuição das metástases dos tumores hepáticos induzidos em modelos experimentais que permitissem a sobrevivência natural do animal. O tipo e a dosagem do carcinógeno químico podem desempenhar papel importante nessas características. Tem sido comprovado que os carcinomas trabeculares metastatizam, embora muitos não o façam. A disseminação dos tumores menos diferenciados é mais provável. As metástases podem apresentar todos os padrões histológicos descritos nos tumores primários [37].

Diversos aspectos da hepatocarcinogênese experimental são similares aos que ocorrem na patologia humana: maior incidência no sexo masculino, resistência ao acúmulo de ferro em carcinomas e nódulos pré-neoplásicos de indivíduos com hemocromatose, ausência de alfa-fetoproteína em adenomas hepáticos de mulheres jovens que usam anticoncepcionais orais. Por outro lado, a cirrose e suas causas - hepatite B, alcoolismo - são fatores que predisõem ao desenvolvimento de câncer hepático no homem; já nos modelos experimentais de hepatocarcinogênese, a cirrose não é imprescindível. Contudo, a atividade regenerativa crônica, tal como ocorre na cirrose, aumenta o risco de transformação neoplásica - inicia-

ção - das células em replicação, eventualmente expostas a cancerígenos, AFB<sub>1</sub> e nitrosaminas, entre outros. Além disso, a regeneração crônica propicia a proliferação das ditas células - promoção - resultando em crescimento tumoral, e, ainda, substâncias de comprovada ação promotora em roedores, como FB e DDT, poderiam ter alguma participação na hepatocarcinogênese humana.

## Summary

*This is a study on hepatic carcinogenesis followed by a revision of bibliography on the subject.*

**Key Words:** *hepatic carcinogenesis*

## Referências bibliográficas

1. WEISBURGER JH, MADISON RM, WARD JM, VIGUERA C, WEISBURGER EK. Modification of diethylnitrosamine liver carcinogenesis with phenobarbital but not with immunosuppression. *JNCI* 1975; 54: 1185-1188.
2. KITAGAWA T, SUGANO H. Enhancing effect of phenobarbital on the development of enzyme-altered islands and hepatocellular carcinomas initiated by 3-methyl-4-(dimethylamino)azobenzene or diethylnitrosamine. *GANN* 1978; 69: 679-687.
3. PUGH TD, GOLDFARB S. Quantitative histochemical and autoradiographic studies of hepatocarcinogenesis in rats fed 2-acetylaminofluorene followed by phenobarbital. *Cancer Res* 1978; 38: 4450-4457.
4. WATANABE K, WILLIAMS GM. Enhancement of rat hepatocellular-altered foci by the liver tumor promoter phenobarbital: evidence that foci are precursors of neoplasms and that the promoter acts on carcinogen-induced lesions. *JNCI* 1978; 61: 1311-1314.
5. KITAGAWA T, PITOT HC, MILLER EC, MILLER JA. Promotion by dietary phenobarbital of hepatocarcinogenesis by 2-methyl-N,N-dimethyl-4-aminoazobenzene in the rat. *Cancer Res* 1979; 39: 112-115.
6. NISHIZUMI M. Effect of phenobarbital, dichlorodiphenyltrichloroethane, and polychlorinated biphenyls on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. *GANN* 1979; 70: 835-837.
7. UCHIDA E, HIRUNO I. Effect of phenobarbital on induction of liver lung tumors by dimethylnitrosamide in newborn mice. *GANN* 1979; 70: 639-644.
8. KANEKO A, DEMPO K, KAKU T, YOKOYAMA S, SATOH M, MURI M, ONOE T. Effect of phenobarbital administration on hepatocytes constituting the hyperplastic nodules induced in rat liver by 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res* 1980; 40: 1658-1662.
9. NARITA T, WATANABE R, KITAGAWA T. Mechanisms of inhibition by simultaneously administered phenobarbital of 3'-methyl-4-(dimethylamino)azobenzene-induced hepatocarcinogenesis in the rat. *GANN* 1980; 71: 755-758.
10. MUCHIZUKI Y, FURUKAWA K, SAWADA N, GOTOH M. Dose-dependent enhancing effect of phenobarbital on hepatocarcinogenesis initiated by diethylnitrosamine in the rat. *GANN* 1981; 72: 170-173.

11. UCHIDA E, HIRONO T. Effect of phenobarbital on the development of neoplastic lesions in the liver of cycasin-treated rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 100: 231-238.
12. ALLEN B, LINDAHL R. Sequential 2-acetylaminofluorene-phenobarbital exposure induces a cytosolic aldehyde dehydrogenase during rat hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 1982; 3: 533-538.
13. MCLEAN AEM, SMITH M, DRIVER HE. Liver tumours after single dose dimethylnitrosamine, low and high protein diet, and phenobarbitone. *Carcinogenesis* 1982; 3: 701-709.
14. TAPER HS, LANS M, DE GERLACHE J, FORT L, ROBERFOROID M. Morphological alterations and DNase deficiency in phenobarbital promotion of N-nitrosomorpholine initiated rat hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 1983; 4: 231-234.
15. TSUDA H, FUKUSHIMA S, IMAIDA K, KURATA Y, ITU N. Organ promoting effect of phenobarbital and saccharin in induction of thyroid, liver, and urinary bladder tumors in rats after initiation with N-nitrosomethylurea. *Cancer Res* 1983; 43: 3292-3296.
16. WARD JM, RICE JM, CREASIA D, LYNCH P, RIGGS C. Dissimilar patterns of promotion by di(2-ethylhexyl)phthalate and phenobarbital of hepatocellular neoplasia initiated by diethylnitrosamine in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Carcinogenesis* 1983; 4: 1021-1029.
17. ITO W, MOORE MA, BANNASCH P. Modification of the development of N-nitrosomorpholine-induced hepatic lesions by 2-acetylaminofluorene, phenobarbital and 4,4'-diaminodiphenylmethane: a sequential histological and histochemical analysis. *Carcinogenesis* 1984; 5: 335-342.
18. KITAGAWA T, HINO O, NOMURA K, SUGANO H. Dose-response studies on promoting and anticarcinogenic effects of phenobarbital and DDT in the rat hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 1984; 5: 1654-1656.
19. WILLIAMS GM, FURUYA K. Distinction between liver neoplasm promoting and syncarcinogenic effects demonstrated by exposure to phenobarbital or diethylnitrosamine either before or after N-2-fluorenylacetamide. *Carcinogenesis* 1984; 5: 171-174.
20. DIWAN BA, PALMER AE, OHSHIMA M, RICE JM. N-nitroso-W-methylurea initiation in multiple tissues for organ-specific tumor promotion in rats by phenobarbital. *JNCI* 1985; 75: 1099-1105.
21. DIWAN BA, RICE JM, OHSHIMA M, WARD JM. Interstrain differences in susceptibility to liver carcinogenesis initiated by N-nitrosodiethylamine and its promotion by phenobarbital in C57BL/6Ncr, C3H/HeNcrMTV- and DBA/2Ncr mice. *Carcinogenesis* 1986; 7: 215-220.
22. DRIVER HE, MCLEAN AEM. Dose-response relationship for phenobarbitone promotion of liver tumours initiated by single dose dimethylnitrosamine. *Br J Exp Pathol* 1986; 67: 131-139.
23. PERAINO C, CARNES BA, STEVENS FJ. Evidence for growth heterogeneity among foci with different phenotypes in the population of altered hepatocyte foci induced by a single neonatal treatment with carcinogen. *Carcinogenesis* 1986; 7: 191-192.
24. PEREIRA MA, KLAUNIG JE, HERREN-FREUND SL, RUCH RJ. Effect of phenobarbital on the development of liver tumors in juvenile and adult mice. *JNCI* 1986; 77: 449-452.
25. SOLT D, FARBER E. New principle for the analysis of chemical carcinogenesis. *Nature* 1976; 263: 701-703.
26. SOLT DB, MEDLIN A, FARBER E. Rapid emergence of carcinogen-induced hyperplastic lesions in a new model for the sequential analysis of liver carcinogenesis. *Am J Pathol* 1977; 88: 595-618.
27. OGAWA K, MEDLINE A, FARBER E. Sequential analysis of hepatic carcinogenesis: the comparative architecture of preneoplastic, malignant, prenatal, postnatal and regenerative liver. *Br J Cancer* 1979; 40: 782-790.
28. OGAWA K, MEDLINE A, FARBER E. Sequential analysis of hepatic carcinogenesis. A comparative study of the ultrastructure of preneoplastic, malignant, prenatal, postnatal and regenerating liver. *Lab Invest* 1979; 41: 22-35.
29. LEONARD TB, DENT JG, GRAINCHEV ME, LYGH T O, POPP JA. Comparison of hepatic carcinogen initiation-promotion systems. *Carcinogenesis* 1982; 3: 851-856.
30. HAYES MA, LEE G, TATEMATSU M, FARBER E. Influences of diethylnitrosamine on longevity of surrounding hepatocytes and progression of transplanted persistent nodules during phenobarbital promotion of hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 1987; 40: 58-63.
31. GLAUERT HP, PITOT HC. Influence of dietary fat on the promotion of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 181: 498-506.
32. FISCHER G, DOMINGO M, LOODER D, KATZ N, REINACHER M, EIGENBRODT E. Immunohistochemical demonstration of decreased L-pyruvate kinase in enzyme altered rat liver lesions produced by different carcinogens. *Virchows Arch B* 1987; 53: 359-364.
33. EVCES S, LINDAHL R. Changes in aldehyde dehydrogenase occurring during rat hepatocarcinogenesis induced by ethionine combined with dietary choline deficiency. *Cancer Res* 1986; 46: 3587-3592.
34. FARBER E, CAMERON R. The sequential analysis of cancer development. *ADV Cancer Res* 1980; 31: 125-226.
35. PITOT HC. The natural history of neoplasia. Newer insights into an old problem. *Am J Pathol* 1977; 89: 402-411.
36. FARBER E. The pathology experimental liver cell cancer. In: CAMERON HM, LINSELL DA, WARWICK GP, eds. *Liver Cell Cancer*. Amsterdam: Elsevier, 1976: 243-277.
37. KEISER CH, LOMBARD LS, MONTALI RJ, STEWART HL, WILLIAMS GM. Histology typing of liver tumors of the rat. *JNCI* 1980(64): 1076-206.
38. WILLIAMS GM. The pathogenesis of rat liver cancer caused by chemical carcinogens. *Biochem Biophys Acta* 1980; 605: 167-189.
39. SELL S, LEFFERT HL. An evaluation of cellular lineages in the pathogenesis of experimental hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1982; 3: 77-86.
40. BANNASCH P. Sequential cellular changes during chemical carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1934; 100: 11-22.
41. SUMNER IG, LODOLA A. Total cytochrome P-450, but not the major phenobarbitone or 3-methylcholantrene induced isoenzyme is differentially induced in the lobes the rat liver. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 391-393.
42. RABES H, HARTENSTEIN R, SCHOLZE P. Specific stages of cellular response to homeostatic control during diethylnitrosamine-induced liver carcinogenesis. *Experientia* 1970; 26: 1356-1359.
43. TSUDA H, MERA Y, SEKI K, AOKI T, FUKUSHIMA S, ITU N. Induction of tumors in the liver, urinary bladder, esophagus and forestomach by short-term treatment with different doses of N,N'-

- dibutyl nitrosamine in rats. *GANN* 1987; 78: 227-234.
44. KUEN H, PUGH TD, GOLDFARB S. Hepatocarcinogenesis in the mouse. *Am J Pathol* 1983; 112: 89-100.
45. Carr BT. Experimental chemical hepatocarcinogenesis: early membrane changes of significance for drug resistance. *J Cell Physiol (Suppl.)* 1986; 4: 59-63.
46. RABES HM. Development and growth of early preneoplastic lesions induced in the liver by chemical carcinogens. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106: 85-92.
47. CAMERON R, FARBER E. Some conclusions derived from a liver model for carcinogenesis. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981; 58: 49-53.
48. RICHARDSON FC, BOUCHERON JA, DYROFF MC, POPP JA, SWENBERG JA. Biochemical and morphologic studies of heterogeneous lobe responses in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 1986; 7: 247-251.



8<sup>th</sup> WORLD  
CONFERENCE  
on TOBACCO  
OR HEALTH

---

Building a Tobacco-Free World

**March 30-April 3, 1992**  
**Buenos Aires, Argentina**

Please send form to:  
8th World Conference on Tobacco OR Health  
Secretariat

c/o American Cancer Society  
1599 Clifton Road, N.E.  
Atlanta, GA 30329-4251  
USA

## Comparação dos parâmetros cinéticos da xantina desidrogenase em neoplasia experimental

OTTILIA R. AFFONSO<sup>1, 2</sup>, ARTHUR S. R. SOUZA<sup>1</sup>, EMILIO MITIDIERI<sup>1</sup>

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro, RJ, com auxílio do CNPq

### Resumo

O objetivo do presente trabalho foi o de comparar os parâmetros cinéticos da xantina desidrogenase (XD) do soro de ratos normais e de ratos portadores de sarcoma induzido por 20-metilcolantreno. Foi verificado que a XD decresce no soro dos animais portadores. A afinidade da XD para com a xantina foi semelhante no soro normal e no soro de animais com sarcoma. A inativação a 70° C é, aparentemente, de primeira ordem em relação à concentração de enzima. A atividade XD foi linear durante 60 minutos de incubação e a enzima do soro de animais com sarcoma foi mais sensível à ação de diferentes inibidores. Concluiu-se não haver diferença significativa na estrutura de ambas as XD e que o decréscimo da atividade XD no soro de portadores de câncer indica uma baixa na concentração de enzima no soro sanguíneo.

**Unitermos:** xantina; desidrogenase; sarcoma; 20-metilcolantreno

### Introdução

Xantina desidrogenase (XD) (E.C. 1.2.1.37) é uma enzima do catabolismo das purinas e responsável pela conversão da hipoxantina em xantina e da xantina em ácido úrico. A XD pode ser convertida *in vitro* em xantina oxidase (XO), por vários tratamentos como proteólise, aquecimento e tratamento com reagentes modificadores de sulfidril [1, 2]. Foi demonstrado que essa conversão também ocorre *in vivo*. Interferons [3] e etanol [4] elevam a XO de coração de ratos devido à conversão de XD em XO. O sistema xantina-xantina oxidase é gerador de radical superóxido O<sub>2</sub><sup>-</sup>, que pode reagir de inúmeras formas, conduzindo a intermediários tóxicos para as células.

A XO do fígado está ausente no hepatoma de Novikoff transplantado [5] e aparece diminuída no hepatoma induzido por corantes azo [6]. Decréscimos semelhantes foram verificados na XO do fígado sob efeitos de p-dimetilaminoazo benzeno e em vários hepatomas examinados [7]. Por outro lado, a diminuição na atividade da enzima do fígado produzida por baixa alimentação de proteína ou por ingestão de azo corantes não é acompanhada por decréscimo na

excreção de ácido úrico e alantoina [8]. Comparando-se a atividade da XO de fígado normal com a XO de hepatomas comprovou-se que a afinidade da enzima para a xantina foi semelhante no fígado normal e nos hepatomas examinados [9]. Verificou-se ainda o efeito inibidor do acetato de cobre sobre a atividade da XD na carcinogênese hepática por D-L-etionina [10, 11].

O fígado não tem sido, no entanto, o único órgão cujas atividades XD e XO têm sido determinadas em neoplasias experimentais. Na pele, por exemplo, verificou-se um aumento da XO, após 48-96 horas de aplicação de 12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) e esse aumento foi devido a uma estimulação, TPA-dependente, da síntese de XD e da conversão de XD em XO [12]. Verificou-se também a indução da formação de tumores no intestino de ratos após aplicações semanais de 1-2-dimetilidrazina (DMH), durante 20 semanas, mostrou uma diminuição da atividade XD, exatamente na porção onde ocorre maior incidência tumoral [3, 14].

Os efeitos de neoplasias diversas sobre as enzimas XD e XO de soro sanguíneo de ratos têm sido, no entanto, pouco estudados. Um decréscimo na atividade de XD do soro sanguíneo foi por nós observado

<sup>1</sup>Pesquisadores do Centro de Pesquisa Básica do Instituto Nacional de Câncer - Endereço do autor para correspondência: Praça Cruz Vermelha, 23 - CEP 20230 - Rio de Janeiro - RJ

em diferentes tipos de câncer, sem ocorrência de variação do nível de proteína plasmática, sugerindo que esta diminuição da atividade enzimática no soro deve ser devida a fatores não correlacionados à deficiência protéica ocasionada pela inanição animal [15].

Esses estudos mostraram que as atividades XD e XO são variáveis em diferentes tipos de neoplasias, mas não se conhece a ocorrência de qualquer relação entre essa variação e qualquer mudança na estrutura da enzima. Neste trabalho, nós descrevemos um estudo cinético em câncer experimental (sarcoma) das enzimas com atividades XD e XO, mostrando que as variações enzimáticas que ocorrem no sangue são conseqüentes de alterações na concentração da enzima no soro.

### Material e Métodos

*Animais:* Ratos R, machos, da colônia do Instituto Nacional de Câncer, pesando 180-200 g e mantidos em gaiolas, em ambiente com temperatura constante (25°C), foram usados nestas experiências. Os ratos foram mantidos em dieta própria para animais de laboratório, por um ciclo de 12 horas de luz e 12 horas de escuro. Comida e água foram administradas *ad libitum*. Os animais foram sempre sangrados entre as 14 e 15 horas. O sangue foi retirado dos animais anestesiados com éter, por punção cardíaca. O soro sanguíneo foi separado e usado imediatamente na dosagem da atividade enzimática [16, 17].

*Reagentes:* Os produtos químicos utilizados neste trabalho foram: xantina, nitro blue tetrazol (NBT), iodonitro tetrazol (INT), fenazina metossulfato (PMS), NADH, reagente de Folin-fenol e soro albumina bovina, todos originários de Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. Gelatina e EDTA foram obtidos de E. Merck AG Darmstadt. Todos os reagentes usados foram de grau analítico.

*Indução tumoral:* Um sarcoma originalmente induzido por 20-metilcolantreno foi mantido seqüencialmente em ratos R, machos, pela implantação dorsal de fragmentos de 300 mg de tecido tumoral, conforme descrito anteriormente [15]. O tumor apresentou-se durante nossas experiências, entre a 52.<sup>a</sup> e a 57.<sup>a</sup> geração de transplante. A média de tempo de sobrevivência dos ratos portadores de tumores foi de 41,08 ± 4,27 dias (média ± D.P., n = 12). Os animais portadores de sarcoma foram sangrados para a determinação da atividade XD 30 dias após o transplante da massa tumoral.

*Determinação da atividade XD:* A atividade XD foi avaliada espectrofotometricamente usando NBT

como receptor de elétrons e xantina como substrato, segundo Fried [18]. Um volume de 0,1 ml de soro sanguíneo foi diluído com uma solução-tampão de pirofosfato 0,015 M de pH 8,6. A mistura final para incubação continha a seguinte composição: NBT 1 mg; xantina 0,3 mmol; EDTA 0,1 mmol; 0,2 ml de gelatina 0,1%; PMS 0,01% e tampão pirofosfato 0,015 M até completar 3,5 ml. Os reagentes foram misturados em temperatura ambiente e colocados em banho-maria a 37°C. O PMS foi adicionado cinco minutos após o começo da incubação e a reação foi iniciada pela adição da solução de enzima (0,1 ml de soro sanguíneo). A mistura foi mantida a 37°C, por cinco minutos, e a reação interrompida pela adição de 0,5 ml de HCl 0,35 M. A cor foi lida em 540 nm, em espectrofotômetro Perkin-Elmer Coleman 55.

*Expressão dos resultados:* A atividade XD foi calculada utilizando uma curva padrão estabelecida pela redução do NBT não enzimaticamente com NADH, de acordo com Nachlas et al. [19]. A atividade foi expressa em mmol de NADH x h<sup>-1</sup> x mg proteína<sup>-1</sup>. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste-t.

*Purificação da XD:* A enzima do soro sanguíneo foi purificada usando-se a precipitação fracionada pelo sulfato de amônio, conforme método previamente usado [20, 21] e com mesmo tratamento para purificação da enzima encontrada na fração solúvel do fígado, aquela que contém praticamente 100% da atividade XD [22]. Todas as etapas de purificação foram conduzidas entre 0 e 4°C. A enzima foi, primeiramente, precipitada em 30-32% de saturação de sulfato de amônio e, posteriormente, em 54% de saturação, por adição, gota a gota, de uma solução saturada de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após diálise, por 22 horas, a solução de enzima foi tratada com n-butanol (1:1) centrifugada a 1.000 x g por 15 minutos e o sobrenadante usado como enzima purificada.

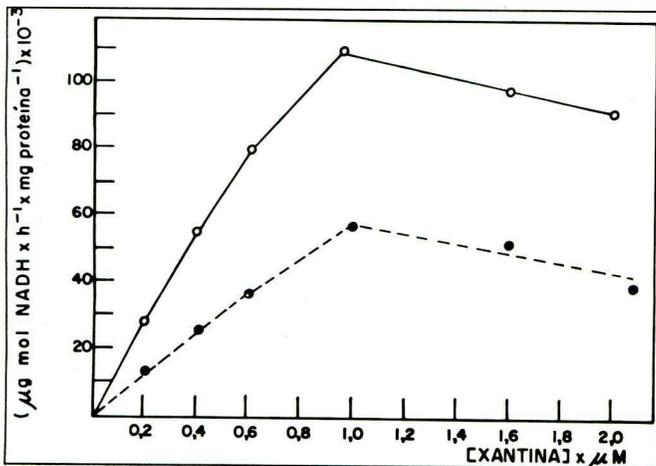
*Eletroforese em gel de poliacrilamida:* Foi realizada em colunas de 75 x 5 mm, numa câmara vertical SAE-2734 (Shandon apparatus-London) de acordo com o processo descrito por Affonso et al. [23], com modificações do método elaborado por Narayan et al. [24]. A eletroforese foi conduzida em gel 7,5% a 25°C, com corrente de 2,5 mA por tubo. Para revelação e localização da atividade XD, o gel foi imerso em uma solução contendo 5 ml de tampão pirofosfato 0,015 M e pH 8,6, 0,1 ml de solução de hipoxantina 0,05 M e 0,4 ml de uma solução de iodonitro tetrazol (INT) 0,5%. Após duas horas de incubação a 37°C, no escuro, o gel foi transferido para uma solução de ácido acético, aparecendo a atividade enzimática no gel, na forma de uma banda vermelho-violeta.

**Determinação da proteína:** A dosagem da proteína no soro foi realizada com o emprego do método descrito por Lowry et al. [25] que usa o reagente de Folin-fenol. Foi usada a albumina de soro bovino como referência.

**Resultados**

Os parâmetros cinéticos da XD foram determinados no soro sangüíneo de ratos normais e comparados com os da enzima do soro de animais portadores de sarcoma. Em soro de ratos com sarcoma foi encontrado um decréscimo marcante na atividade XD. Os resultados obtidos mostraram uma atividade XD de  $(60,0 \pm 9,8) \times 10^{-3}$  mmol NADH  $\times$  h<sup>-1</sup>  $\times$  mg proteína<sup>-1</sup> para 11 ratos normais e de  $(34,6 \pm 6,2) \times 10^{-3}$  mmol NADH  $\times$  h<sup>-1</sup>  $\times$  mg proteína<sup>-1</sup> para 12 animais portadores de câncer. Essa diferença é estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

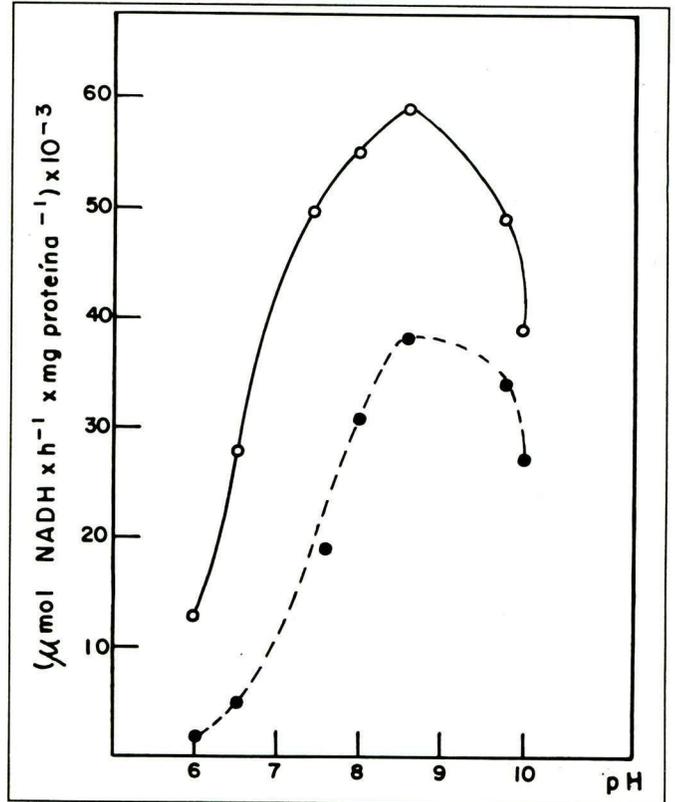
**Efeito da concentração de xantina:** O efeito da concentração de substrato sobre a atividade XD em soro de ratos normais e de ratos com sarcoma é visto na Figura 1 e mostra que em ambas as enzimas a atividade XD foi saturada numa concentração aproximada de 1,0 mmol de xantina, quando parece iniciarse leve efeito inibidor pelo substrato. A afinidade da XD para com a xantina foi semelhante tanto para a enzima de soro de ratos normais como para a de soro de portadores. O Km foi determiando segundo Lineweaver-Burk [26], encontrando-se valores de Km = 1 a 2,5 mM.



**Figura 1.** Comparação do efeito da concentração de xantina sobre a atividade de xantina desidrogenase (XD) no soro normal (—) e soro de portadores de sarcoma (---). As determinações foram conduzidas como descrito em *Materiais e Métodos*, variando somente a concentração de substrato. Experiências foram realizadas em triplicata.

**Efeito do pH:** Tanto a enzima do soro de ratos normais como a XD de soro de ratos cancerosos apre-

sentaram um pH ótimo em torno de 8,6 (Figura 2). O efeito do pH foi testado em condições idênticas em ambas XD, usando tampão pirofosfato entre pH 6,0 e 10,0.



**Figura 2.** Comparação do efeito pH sobre a atividade de XD do soro de animais portadores de sarcoma (linha tracejada) e de soro de animais normais (linha cheia). As dosagens foram conduzidas como descrito em *Materiais e Métodos*, variando o pH da mistura reagente. Tampão pirofosfato foi usado do pH 6,0 ao 10,0, sendo indicado na figura o pH final da mistura reagente.

**Comparação da atividade XD com o tempo de incubação e com a quantidade de enzima adicionada:** A atividade nos dois sistemas apresentou-se de forma linear, durante 60 minutos de incubação a 37°C (Figura 3), sendo que a enzima do soro de ratos portadores foi menos ativa numa mesma concentração de proteína e em diferentes tempos de incubação, até 60 minutos. A linearidade está também relacionada com a quantidade de proteína adicionada, nas concentrações de 5 a 20 mg (Figura 4) e com a quantidade de enzima adicionada. Com relação à quantidade de enzima adicionada ao sistema, a XD de soro de ratos portadores mostrou-se menos ativa que a do soro de ratos normais nos mesmos níveis de adição de proteína.

**Espectro de absorção:** A Figura 5 mostra o espectro de absorção no visível e no ultravioleta das enzimas purificadas a partir de soro fisiológico de ratos

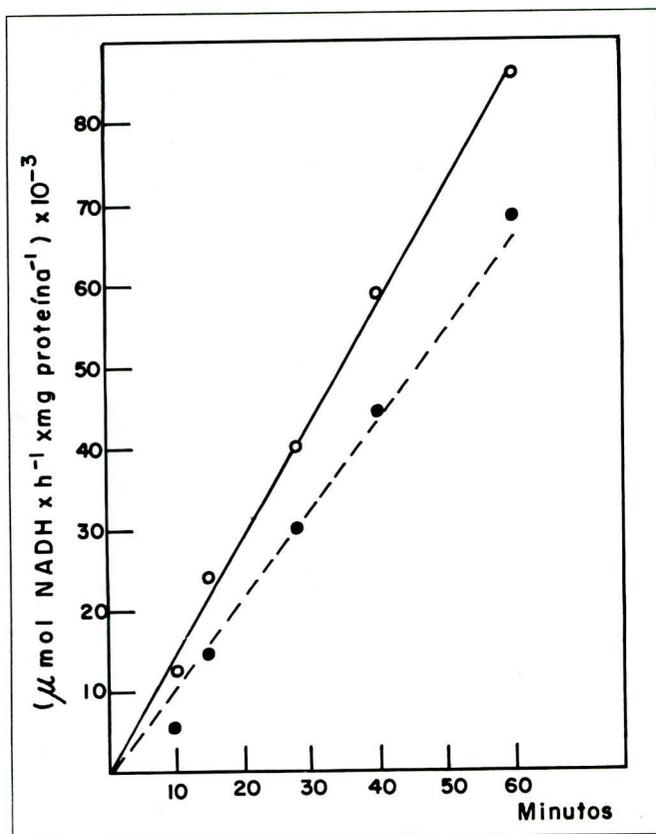


Figura 3. Proporcionalidade da atividade XD com o tempo de incubação do soro de animais normais (—) e do soro de animais com sarcoma (---). As dosagens, variando o tempo de incubação, foram conduzidas como descrito no texto.

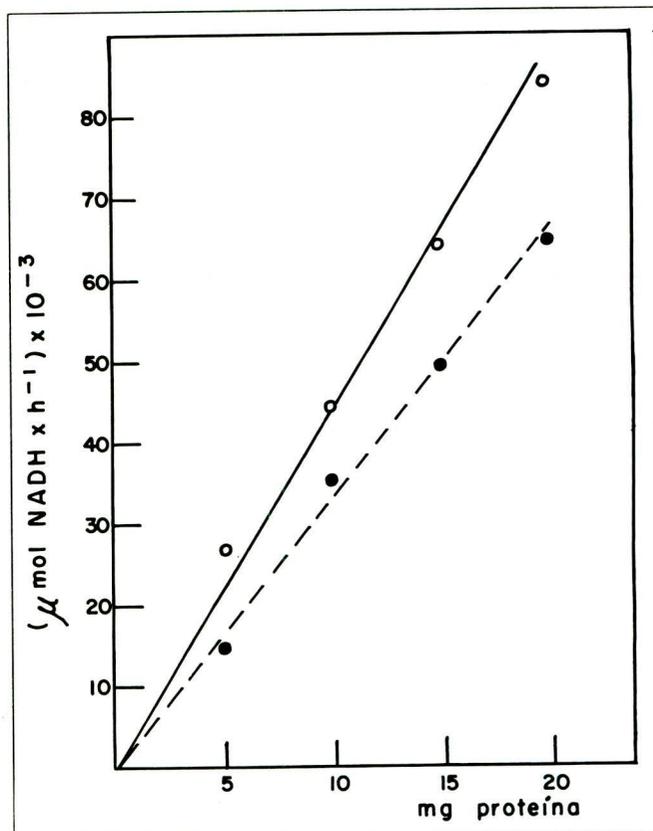


Figura 4. Proporcionalidade da atividade XD com a quantidade de proteína adicionada do soro normal (—) ou com sarcoma (---). Foi usado o processo descrito em *Materiais e Métodos*, variando somente a quantidade de soro adicionada.

normais e de ratos portadores de sarcoma. Em ambas as enzimas é visto um aumento contínuo da absorção na faixa de 400 a 450 nm, destacando-se um pico, cujo máximo está localizado em 450 nm, característico da presença de riboflavina na forma de FAD. Os dois espectros são bastante semelhantes entre si, indicando não haver grandes diferenças entre as estruturas de ambas as enzimas e se assemelham com o espectro de absorção da enzima do fígado [27-29], do leite [30, 31] e do soro de boi [32, 33].

**Estabilidade da enzima e sensibilidade a inibidores:** A solução de enzima purificada quando resfriada ou congelada ficou relativamente estável. Observou-se um certo aumento da atividade específica das enzimas de soro normal e de soro de portadores, após os primeiros dias de armazenamento no frio. A Figura 6 mostra a estabilidade da enzima em temperaturas de 60 a 70°C. Verificou-se que ocorre uma inativação, aparentemente, de primeira ordem em relação à concentração enzimática. As meias-vidas correspondentes das enzimas foram determinadas pelo emprego de gráfico de log da atividade remanescente vs. o tempo de incubação, numa certa temperatura (70°C). Os

valores para as meias-vidas, em 70°C, foram de dois e três minutos para o soro dos animais portadores e para o soro de ratos normais, respectivamente. Os valores absolutos para as meias-vidas das duas enzimas não têm praticamente diferenças, o que indica não haver substancial diferença na estrutura da XD de soro normal e da XD de soro de portadores de câncer.

A enzima de soro de ratos portadores de sarcoma mostrou-se mais sensível aos inibidores comuns da XD do que a enzima de soro de ratos normais (Tabela 1). Alopurinol, p-hidroxi mercuribenzoato, o-iodoso benzoato e 6-pteridilaldeído mostraram-se como potentes inibidores tanto para a enzima de soro de animais normais como para a enzima de ratos portadores.

**Eletroforese:** As duas enzimas apresentaram atividade de XD com a mesma mobilidade quando se faz a eletroforese em gel de policrilamida. Tanto a enzima bruta de soro de ratos normais como a de soro de ratos portadores, quando comparadas com as enzimas purificadas, apresentaram uma única banda corada pelo INT, mostrando mobilidades iguais. A revelação

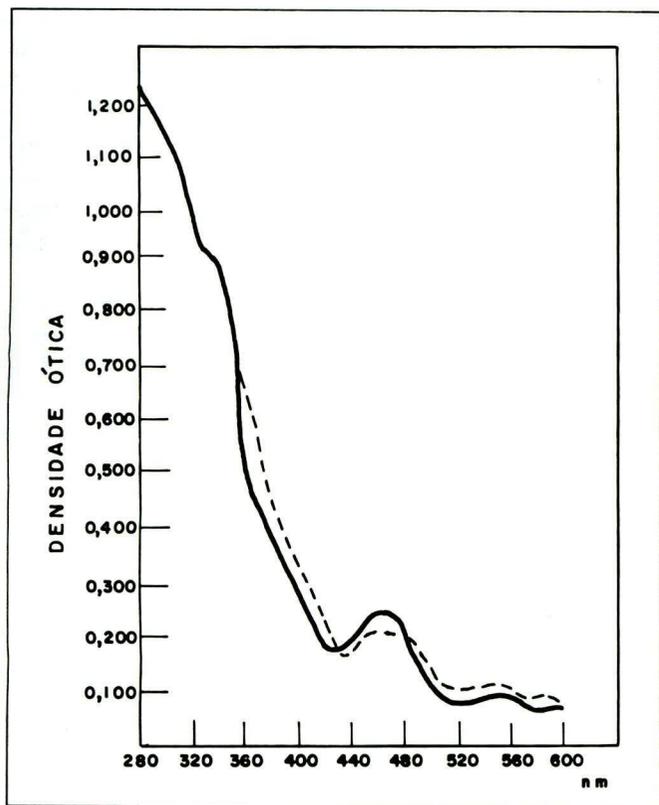


Figura 5. Curva de absorção da xantina desidrogenase purificada de soro de animais normais (linha cheia) e de soro de animais portadores de câncer (linha interrompida). Ambas foram examinadas diluídas em tampão pirofosfato 0,015 M de pH 8,6.

da proteína nas duas enzimas purificadas mostrou uma banda maior, mais espalhada, com uma mobilidade semelhante à daquela revelada para a atividade XD.

**Discussão**

Foi feita a comparação dos parâmetros cinéticos da XD do soro sanguíneo de ratos R normais com os

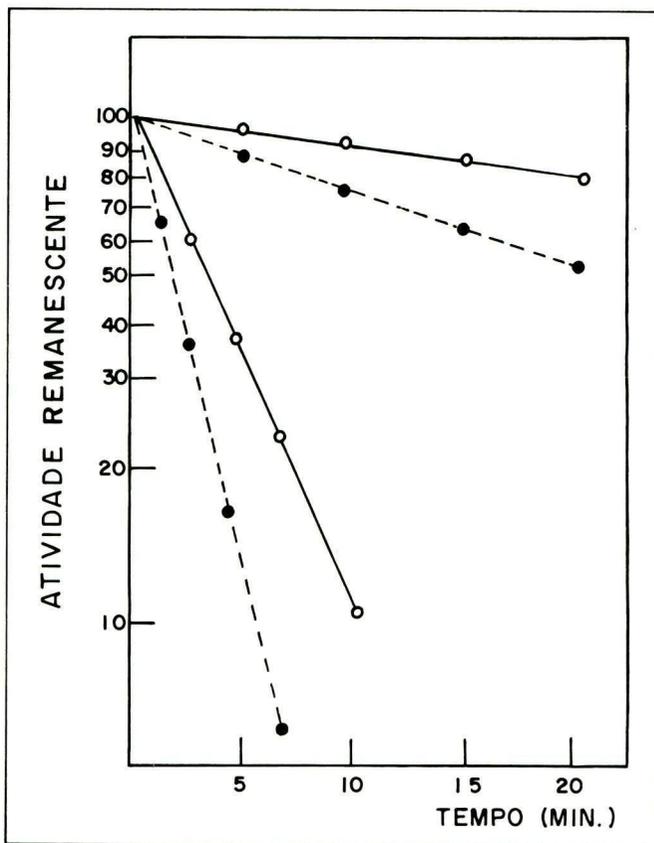


Figura 6. Estabilidade térmica da xantina desidrogenase do soro de ratos normais (linha cheia) e de ratos com sarcoma (linha tracejada). O soro foi incubado em diferentes temperaturas. Aliquotas de 0,1 ml de soro foram retiradas e dosadas quanto à sua atividade residual, em intervalos de tempos diferentes. As meias-vidas foram determinadas pelo gráfico do semi-log da atividade residual vs. o tempo.

da enzima do soro de ratos R portadores de sarcoma. A dosagem da atividade da enzima no 30.º dia de transplante do sarcoma induzido por 20-metilcolantreno mostrou um decréscimo da atividade de XD nos ratos portadores. Outras alterações descritas na ativi-

Tabela 1. Inibição da atividade XD do soro de animais normais e do soro de animais portadores de sarcoma.

Inibidor final	Concentração Normal	% Inibição*	
		Normal	Sarcoma
Alopurinol	2,6 x 10 <sup>-5</sup> M	50,23 ± 4,48	63,84 ± 9,19
p-Hidroximercuribenzoato	5,0 x 10 <sup>-5</sup> M	100,00	100,00
Aminopterina	2,0 x 10 <sup>-5</sup> M	78,00 ± 1,44	80,00 ± 2,83
8-Azaguanina	2,0 x 10 <sup>-5</sup> M	49,73 ± 7,07	59,38 ± 4,31
o-Iodosobenzoato	2,0 x 10 <sup>-5</sup> M	92,50 ± 0,28	93,34 ± 0,42
6-Pteridilaldeído	0,045 mg/ml	95,03 ± 2,83	100,00
2-Amino-4-hidroxi pteridina	2,0 x 10 <sup>-5</sup> M	21,46 ± 4,24	31,49 ± 5,49
6-Mercaptopurina	0,04 mg/ml	4,21 ± 0,17	17,49 ± 3,14

\*Os valores representam média ± D.P. de determinações em duplicata de amostras de soro obtidas de um mínimo de quatro ratos.

dade da enzima do fígado e do soro sangüíneo em diferentes condições experimentais [34, 41] têm sido explicadas como sendo devidas à dissociação do complexo enzima-lipídio, tornando a enzima livre mais vulnerável à ação de drogas diversas. As ações *in vivo* e *in vitro* com diferentes produtos indicam que a dissociação deste complexo aumenta a atividade da enzima, permitindo uma inibição mais efetiva. No presente trabalho a inibição poderia ser explicada, em parte, devido à dissociação do complexo, pois, aparentemente, os parâmetros cinéticos não apresentaram diferenças. Assim, foi obtido praticamente o mesmo Km para as enzimas do soro de animais normais e de animais portadores, na mesma ordem de grandeza do Km para a enzima do fígado normal e de hepatomas [9].

Ambas as enzimas apresentaram-se no soro com o mesmo pH ótimo (8,6), exibindo atividade em pH 6,0 e pH 10,0. Desde que os parâmetros cinéticos de ambas as enzimas são aparentemente semelhantes, parece não haver evidências da presença de isoenzimas nos ratos portadores, como já havíamos descrito anteriormente no soro sangüíneo de ratos normais [23]. Os resultados da eletroforese em gel de poli-acrilamida com ambos os soros mostraram, claramente, a confirmação da ausência de isoenzimas também no soro sangüíneo de ratos portadores de sarcoma. Por outro lado, como nos dois sistemas analisados, a atividade da enzima foi estritamente proporcional à quantidade de enzima adicionada, as alterações observadas na atividade enzimática devem refletir variações nas concentrações de enzima no soro, como parece ocorrer na carcinogênese do intestino induzida por 1-2-dimetilhidrazina [13, 14].

Amostras congeladas da enzima purificada, provenientes dos dois sistemas analisados mostraram-se bastante estáveis. Houve um aumento da atividade específica durante os primeiros dias de armazenamento no frio, provavelmente devido ao efeito de mudanças conformacionais da molécula da enzima [12]. Por outro lado, aparentemente, são iguais os valores das meias-vidas das enzimas do soro a 70°C, mostrando que os dois sistemas apresentam as mesmas mudanças com relação a altas e baixas temperaturas.

Diversos inibidores da atividade XD foram usados para testar a sensibilidade da enzima do soro de portadores de sarcoma comparando-a com a atividade XD de soro de animais normais. Todos os inibidores testados mostraram que a enzima de soro de animais com câncer é mais sensível aos diversos inibidores, o que poderia sugerir uma dissociação do complexo lipídio-enzima, colocando a enzima mais vulnerável, permitindo uma inibição mais efetiva da atividade XD.

O aumento da atividade XO devido à conversão de XD em XO e que está associado com diversas condi-

ções patológicas, incluindo a isquemia intestinal [42], o acréscimo na atividade da enzima do coração em animais tratados cronicamente com etanol [4, 43] e a toxicidade hepática [4], sugere que, nestes casos, a XO é o fator responsável pela toxicidade [12]. Nossos estudos parecem indicar não haver propriamente diferença estrutural entre a enzima do soro de ratos portadores de sarcoma e a enzima de soro de ratos normais [44]. Nossas pesquisas futuras serão dirigidas no sentido de se evidenciar o quanto a transformação de XD em XO está associada com a promoção das alterações cinéticas induzidas pelo 20-metilcolantreno.

## Summary

*The behaviour of xanthine dehydrogenase (XD) was examined in normal serum and in the serum of rats with sarcoma. XD decreased in the serum of tumour bearing host. The affinity of XD to xanthine was similar in normal serum and in serum of tumour bearing rats. Inactivation at 70°C is apparently first order with respect to enzyme concentration. XD activity was linear during 60 min incubation and the tumour serum enzyme was more sensitive to different inhibitors. We conclude that there are not substantial differences in the structures in both XD and it is assumed that the decreased XD activity in the sarcoma neoplasms indicated lowered enzyme concentration.*

**Key Words:** xanthine dehydrogenase in experimental cancer

## Referências bibliográficas

1. DELLA CORTE E, STIRPE F. The regulation of rat liver xanthine oxidase. Involvement of thiol groups the conversion of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) into oxidase (type O) and purification of the enzyme. *Biochem J* 1972; 126: 739-745.
2. STIRPE F, DELLA CORTE E. The regulation of rat liver xanthine oxidase. Conversion *in vitro* of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) to oxidase (type O). *J Biol Chem* 1969; 244: 3855-3863.
3. GHEZZI P, BIANCHI M, GIANERO L, LANDOLFO S, SALMONA M. Role of reactive oxygen intermediates in the interferon-mediated depression of hepatic drug metabolism and protective effects of N-acetylcysteine in mice. *Cancer Res* 1985; 45: 3444-3447.
4. OEI HH, ZOGANAS HC, MCCORD JM, SCHAFFER SW. Role of acetaldehyde and xanthine oxidase in ethanol-induced oxidative stress. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1986; 51: 195-203.
5. DE LAMIRANDE G, ALLARDE C. Purine-metabolizing enzymes in normal and neoplastic rat liver. Studies on 5'-nucleotidase and adenosine deaminase. *Proc Am Assoc Can Res* 1957; 2: 224.
6. REID E, LEWIN I. Adenosine deaminase, nucleoside phosphorilase and xanthine oxidase in liver tumours. *British J Can* 1957; 11: 494-498.
7. WESTERFELD WW, RICHERT DA, HILFINGER MF. Studies on

- xanthine oxidase during carcinogenesis by p-dimethylaminoazo-benzene. *Cancer Res* 1950; 10: 486-484.
8. BASS AD, TEPPERMAN J, RICHERT DA, WESTERFELD WW. Excretion of uric acid and allantoin by rats depleted of liver xanthine oxidase. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1950; 73: 687-689.
  9. PRAJDA N, MORRIS HP, WEBER G. Imbalance of purine metabolism in hepatomas of different growth rate as expressed in behavior of xanthine oxidase. *Cancer Res* 1976; 36: 4639-4646.
  10. AFFONSO OR, SOUZA ASR, MITIDIERI E. Ação de sais de cobre sobre a xantina desidrogenase na carcinogênese hepática de ratas. *Rev Bras Cancerol* 1984; 30: 7-11.
  11. AFFONSO OR, SOUZA ASR, MITIDIERI E. Effect of copper on blood serum xanthine dehydrogenase in rats given D-L-ethionine. *Arch Geschwulstforschung* 1985; 55: 167-170.
  12. REINERS JJ, PENCE BC, BARCUS MCS, CANTU AR. 12-o-Tetradecanoylphorbol-13-acetate-dependent induction of xanthine dehydrogenase and conversion to xanthine oxidase in murine epidermis. *Cancer Res* 1987; 47: 1775-1779.
  13. AFFONSO OR, SOUZA ASR, ASCH KH, MITIDIERI E. Atividade de xantina oxidase na carcinogênese induzida pela 1-2-dimetilidrazina. *Rev Bras Cancerol* 1987; 33: 29-31.
  14. MITIDIERI E, SOUZA ASR, AFFONSO OR. Xanthine oxidase activity in intestinal tumors induced by 1-2-dimethylhydrazine dihydrochloride. *Arch Geschwulstforschung* 1988; 58: 79-80.
  15. AFFONSO OR, AYRES DE MOURA CV, CAVALLARI V, MITIDIERI E. Serum and liver xanthine oxidase activity in tumor bearing rats and mice. *An Acad Bras Cienc* 1981; 53: 617-620.
  16. MITIDIERI E, AFFONSO OR, SCHETTINO CM, RIBEIRO LP. A study of the effects of dietary lipids upon xanthine dehydrogenase activity. *An Acad Brasil Cienc* 1970; 42: 633-636.
  17. MITIDIERI E, AFFONSO OR, RIBEIRO LP. Xanthine dehydrogenase activity in starved-refed rats treated with 8-azaguanine. *Acta Biol Med Germ* 1974; 32: 695-699.
  18. FRIED R. Colorimetric determination of xanthine dehydrogenase by tetrazolium reduction. *Anal Biochem* 1966; 16: 427-432.
  19. NACHLAS MM, MARGULIES SI, SELIGMAN AM. A colorimetric method for the estimation of succinic dehydrogenase activity. *J Biol Chem* 1960; 235: 499-503.
  20. MITIDIERI E, AFFONSO OR, RIBEIRO LP. Studies on the phosphate requirement for xanthine dehydrogenase activity. I: Phosphorus content and activity of different enzyme preparations. *Rev Bras Biol* 1969; 29: 391-397.
  21. MITIDIERI E, AFFONSO OR, RIBEIRO LP. Role of phospholipids in xanthine dehydrogenase activity. *Enzymologia* 1970; 38: 161-167.
  22. VILLELA GG, MITIDIERI E, AFFONSO OR. Intracellular distribution of xanthine oxidase in rat liver. *Nature* 1955; 175: 1087.
  23. AFFONSO OR, LEMOS MF, SIMAS SM, MITIDIERI E. Characterization of the blood serum xanthine dehydrogenase by polyacrilamide-gel electrophoresis. *An Acad Bras Cienc* 1975; 47: 517-520.
  24. NARAYAN KA, NARAYAN S, KUMMEROW FA. A modified disc electrophoretic method for animal blood serum proteins. *J Chromatography* 1964; 16: 187-193.
  25. LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
  26. LINEWEAVER H, BURK D. The determination of enzyme dissociation constants. *J Am Chem Soc* 1934; 56: 658-666.
  27. KIELLY KR. Purification of liver xanthine oxidase. *J Biol Chem* 1955; 216: 405-412.
  28. REMY CN, RICHERT DA, DOISY RJ, WELLS IC, WESTERFELD WW. Purification and characterization of chicken liver xanthine dehydrogenase. *J Biol Chem* 1955; 217: 293-305.
  29. BRUMBY PE, MILLER RW, MASSEY V. The content and possible catalytic significance of labile sulfide in some metalloflavoproteins. *J Biol Chem* 1965; 240: 2222-2228.
  30. RICHERT DA, WESTERFELD WW. The relationship of iron to xanthine oxidase. *J Biol Chem* 1954; 209: 179-189.
  31. HART LI, MCGARTOLL MA, CHAPMAN HR, BRAY RC. The composition of milk xanthine oxidase. *Biochem J* 1970; 116: 851-864.
  32. VILLELA GG, AFFONSO OR, MITIDIERI E. Xanthine dehydrogenase in bovine blood serum. *Experientia* 1956; 12: 477.
  33. VILLELA GG, AFFONSO OR, MITIDIERI E. Études sur la xanthine déshydrogène du sang des bovidés. *Bull Soc Chem Biol* 1957; 39: 553-559.
  34. AFFONSO OR, MITIDIERI E, RIBEIRO LP, VILLELA GG. Blood serum xanthine oxidase of rats poisoned with carbon tetrachloride. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1955; 90: 527-529.
  35. MITIDIERI E, AFFONSO OR, RIBEIRO LP. Inhibition of xanthine dehydrogenase by semicarbazide. *Biochem Pharm* 1962; 11: 669-670.
  36. MITIDIERI E, AFFONSO OR, RIBEIRO LP. *In vivo* inhibition of rat blood serum xanthine dehydrogenase by semicarbazide. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1963; 112: 549-552.
  37. VILLELA GG, AFFONSO OR, MITIDIERI E. Inhibitory effect of barbiturate on brain and serum xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol* 1966; 15: 1894-1896.
  38. MITIDIERI E, AFFONSO OR. Ethanol induced inhibition in liver and blood serum xanthine dehydrogenase. *Acta Biol Med Germ* 1973; 31: 755-757.
  39. MITIDIERI E, AFFONSO OR, RIBEIRO LP. Xanthine dehydrogenase activity in starved-refed rats treated with 8-azaguanine. *Acta Biol Med Germ* 1974; 32: 695-699.
  40. AFFONSO OR, LEMOS MF, MITIDIERI E. Effect of nicotinamide on the serum xanthine dehydrogenase activity during fasting. *Acta Biol Med Germ* 1975; 34: 1697-1699.
  41. AFFONSO OR, LEMOS MF, SIMAS SM, MITIDIERI E. Effect of large intraperitoneal doses of fatty acids on the rat blood serum xanthine dehydrogenase activity. *Acta Biol Med Germ* 1977; 36: 1191-1192.
  42. GRANGER DH, RUTILI G, MC CORD JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981; 81: 22-29.
  43. OEI WW, STROO WE, BURTON KP, SCHAFFER SW. A possible role of xanthine oxidase in producing oxidative stress in the heart of chronically ethanol treated rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982; 38: 453-461.
  44. MITIDIERI E, AFFONSO OR, SOUZA ASR. Behaviour of serum xanthine dehydrogenase in the sarcoma induced by 20-methylcholanthrene. *Med Sci Res* 1988; 16: 1165-1166.

## Ensino da Oncologia — Revisão, Atualidade e Perspectiva —

Em 1986, um ano antes de o Pro-Onco iniciar as suas atividades na área da educação, a situação do ensino da oncologia nas 76 escolas médicas brasileiras então existentes era a mostrada no Quadro 1.

**Quadro 1** — Ensino da cancerologia nos cursos de graduação em medicina — 1986 —

Região	Número de escolas	Número de disciplinas
Norte	3	1
Nordeste	13	6
Sudeste	42	10
Sul	14	2
Centro-Oeste	4	—
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>19</b>

A partir de 1987, o Pro-Onco e o Nutes passaram a desenvolver o PROJETO DE INTEGRAÇÃO DOCENTE-ASSISTENCIAL NA ÁREA DO CÂNCER (PIDAAC), que possibilitou a identificação de atividades extra-curriculares, a implantação de atividades curriculares e a implementação de atividades incipientes.

A análise do Quadro 2 permite acompanhar a evolução do processo: às 19 escolas que ofereciam o ensino curricular da oncologia, já se incorporara mais

uma, em 1988, ofertando-o de forma opcional, e 21 escolas já se computavam como incluindo o ensino extra-curricular.

À proporção que o projeto se desenvolvia e se continuava a mobilização de professores e escolas, através da sua participação ativa nele, tornavam-se evidentes as modificações que ocorriam no quadro geral do ensino da oncologia: de extra-curricular transformar-se em curricular opcional e, deste, em obrigatório, mantendo-se o número de escolas médicas com atividades voltadas para a oncologia, embora a maioria delas com um conteúdo programático desviado para a oncologia especializada no tratamento do câncer, dispensando pouca ou nenhuma ênfase à prevenção e detecção dos tumores.

Ao término da fase de implantação do PIDAAC, em maio de 1991, 49 escolas médicas já se preocupavam com uma adaptação do conteúdo programático às ações de prevenção e controle do câncer, buscando atualizar os seus currículos e integrá-los com os serviços de saúde envolvidos com aquelas ações, ou seja, perdendo o caráter de ensino especializado. Espera-se que as fases de acompanhamento e avaliação do PIDAAC nestas 49 escolas possam estimular a consecução desses objetivos e acelerar a participação dos serviços no processo de integração docente-assistencial.

**Quadro 2** — Ensino da oncologia nos cursos de graduação em medicina 1988 - 1991

UF	Número de escolas	Ensino curricular						Ensino Extra-curricular			PIDAAC	
		Obrigatório			Opcional			1988	1990	1991	Ensino 1991	Serviço
		1988	1990	1991	1988	1990	1991					
AM	1	—	—	—	1	1	1	—	—	—	1	1
PA	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
MA	1	—	—	—	—	—	—	1	1	1	1	—
PI	1	—	—	—	1	1	1	1	—	—	1	—
CE	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2*	—
RM	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	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1
MG	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	—
ES	10	—	—	1	3	3	3	2	2	—	4	—
RJ+	2	—	—	—	—	—	—	1	1	2	1	—
RJ+	13	2	2	2	—	2	2	1	1	1	5	—
SP	19	5	5	6	—	—	—	4	4	3	8	—
PR	6	1	1	2	—	—	—	1	1	—	3	—
SC	1	—	—	—	—	1	1	1	—	—	1	—
RS++	9	1	1	1	—	—	—	6	6	4	8	2
MT	1	—	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—
MS	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—
GO	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
DF	1	—	—	—	1	1	1	—	—	—	1	—
<b>Totais</b>	<b>80</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>49</b>	<b>5</b>

\* Incluída também a UECE. / \*\* Curso de férias / \*\*\* Será integrado a "Mecanismos Básicos da Saúde e Doença", no currículo do CCM-UFAL.

+ A FM-UFRRJ está decidindo que tipo de ensino oferecer. / ++ A FM-FUPF está decidindo que tipo de ensino oferecer.

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

## Puberdade precoce em tumor de sistema nervoso central Relato de um caso

SONIA M. R. VIANNA<sup>1</sup>, JOSÉ ROBERTO N. REZENDE<sup>1</sup>, EDINÉIA VACILOTO<sup>1</sup>, RITA DE CÁSSIA C. H. O. CASTRO<sup>1</sup>, MÔNICA GABBAY<sup>1</sup>, SARA M. WINIK<sup>1</sup>, GUILHERME MATTAR<sup>1</sup>, SUZANA P. SIMÃO<sup>2</sup>, JOSÉ MARCOS ROTTA<sup>2</sup>, FLÁVIO A. SETTANI<sup>2</sup>

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual - São Paulo, SP.

### Resumo

*Os autores apresentam um caso de puberdade precoce em um menino de sete anos, em que após investigação clínica, radiológica, tomográfica e laboratorial foi feita a hipótese diagnóstica de tumor da pineal. Após realização da cirurgia para ressecção tumoral, diagnosticou-se germinoma com áreas de coriocarcinoma em pineal. Os autores mostram a evolução, exames laboratoriais incluindo dosagens hormonais e marcadores biológicos, e também os tratamentos cirúrgico e quimioterápico.*

**Unitermos:** puberdade precoce; tumor de pineal

### Introdução

Os tumores germinativos intracranianos funcionantes são invariavelmente malignos e requerem tratamento multimodal. Uma das mais proeminentes características destes tumores é a influência de fatores endócrinos no seu crescimento. São mais comuns no Japão (constituindo 12,7% de todos os tumores cerebrais na criança) do que nos Estados Unidos e Europa (constituem 0,3% das neoplasias intracranianas).

Tais tumores são produtores de hormônios (gonadotrofina coriônica, a-fetoproteínas e antígeno carcinoembriogênico), que constituem os marcadores biológicos para esta neoplasia. Por sua vez, esses marcadores são importantes para orientar o tratamento e o prognóstico destes pacientes.

Neste caso, nós descrevemos uma criança do sexo masculino com quadro inicial de puberdade precoce, no qual após ampla investigação diagnóstica (laboratorial, dosagem hormonal e marcadores biológicos, tomográfica e cirúrgica), constatou-se um tumor germinativo misto da pineal. O tratamento foi baseado no tipo histológico do tumor e nos marcadores biológicos,

sendo realizada a cirurgia com ressecção tumoral total, seguida de radioterapia e quimioterapia.

### Descrição do caso

Um menino de sete anos de idade, branco, foi levado ao Serviço de Pediatria do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) em agosto de 1987, com a história de há um mês ter notado o aparecimento de pêlos nas regiões genital e, axilar, bem como na face, com alteração do tom de voz. Ao exame físico apresentava peso = 34 kg (percentil de 97,5) e estatura de 129 cm (dentro do percentil 75-90), com sinais de puberdade como: acne, musculatura aumentada, mudança do timbre de voz, pilificação pubiana (estádio IV), testículos púberes (maior que 2,5 cm), pênis de 7 cm de comprimento, ou seja, estágio IV do desenvolvimento sexual masculino e fundo de olho normal. Encaminhado ao Serviço de Endocrinologia Pediátrica e internado para investigação de puberdade precoce.

Os exames laboratoriais mostraram aumento acentuado da testosterona, do FSH e LH basal e o teste de estímulo com HRF (gonadorrelina) com nível

<sup>1</sup>Setor de Oncopediatria e Endócrino-Pediatria; <sup>2</sup>Serviço de Neurocirurgia - Endereço do autor para correspondência: Rua Pedro de Toledo, 1.800 - CEP 04039 - São Paulo - SP

elevado, muito acima do que habitualmente se vê em puberdade precoce idiopática (ver Tabela 1). Realizada tomografia computadorizada de crânio (agosto/1987) (Figura 1), em que se interrogou calcificação em região da pineal. Em seguida foi feita angiografia cerebral, não se visualizando áreas hiper ou neovasculares nos territórios estudados, que condicionassem desvios nas artérias cerebrais. A ressonância magnética (Figura 2) realizada em setembro de 1987 levantou a hipótese de microadenoma hipofisário.

Tabela 1. Dosagens hormonais.

Idade cronológica	Idade óssea	17 a-OH P (VN-0,1-0,34 ng)	SDHEA (VN-100-600 ng/ml)	Testosterona(VN-10-20 ng/ml)
7 anos	8 anos	1,9	16	1.565
	6 meses			
HRF				
LH	Basal		735 m UI/ml	
	Pico		1.087 m UI/ml	
FSH	Basal		95,6 m UI/ml	
	Pico		141 m UI/ml	

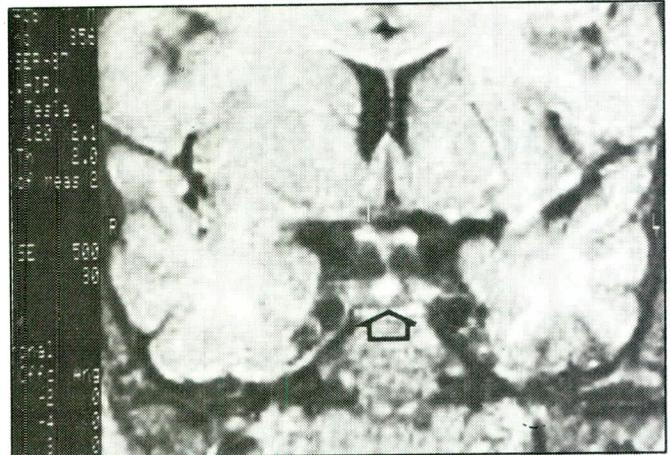


Figura 2. Ressonância magnética cerebral (setembro de 1987).

na que mantinha calcificação em região selar, sem ser evidenciada outra alteração.

Após quatro meses de início do quadro em 27.12.87, o paciente é internado de urgência na Neurocirurgia Pediátrica, com queixa de cefaléia e diplopia de início súbito. Ao exame físico estava consciente, orientado, com presença de estrabismo convergente bilateral, anisocoria, síndrome de Parinaud e fundo de olho normal. Foi instituída terapêutica com corticosteróides e a seguir feita nova tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou processo expansivo na região da pineal comprimindo o III ventrículo e aqueduto cerebral (Figura 3).

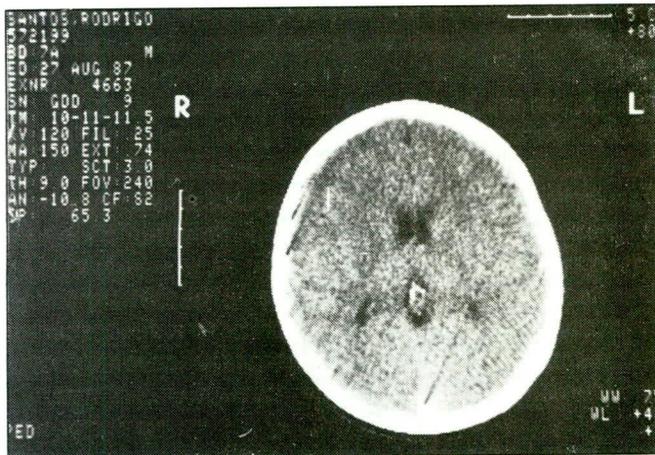


Figura 1. Tomografia computadorizada de crânio (agosto de 1987).

Em virtude dos exames não conclusivos para fechar o diagnóstico de tumor de sistema nervoso central, foi tentado tratamento com acetato de ciproterona - 100 mg/m<sup>2</sup> para bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário. Nova observação clínica após três meses mostrava ausência de resposta clínica à medicação e progressão dos sinais de puberdade e aumento da velocidade de crescimento (cresceu 5 cm nesse período); feito novo teste com HRF que comprovou níveis elevados de LH, sendo indicada nova tomografia computadorizada de crânio com contraste em cister-

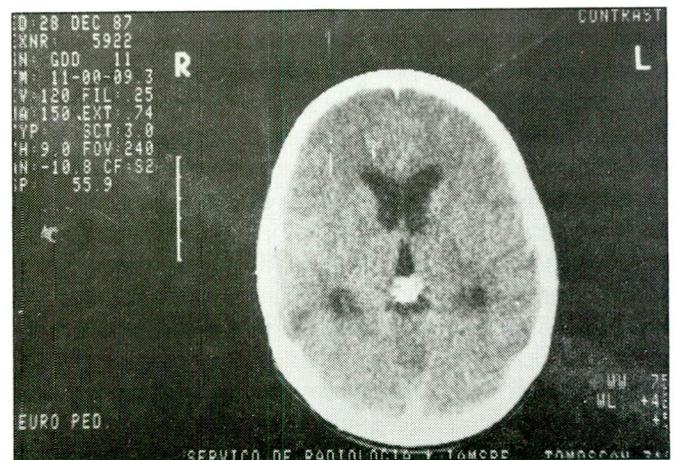


Figura 3. Tomografia computadorizada de crânio (dezembro de 1987).

Os exames pré-operatórios mostraram aumento de gonadotrofina coriônica, fração b, no líquor 657 ml UI/ml (normal até 10) e fração b no soro 1.462 U/ml (normal até 10), antígeno carcinoembriogênico no soro de 0,1 ng/ml (normal até 10) e a-fetoproteína menor que 3 IU/ml (normal até 7). No dia 13 de janeiro

de 1988, o paciente foi submetido a craniectomia suboccipital bilateral com abordagem da região da pineal, com exérese total do processo expansivo. O laudo anatomopatológico foi de germinoma com áreas de coriocarcinoma. Os exames de controle do pós-operatório são apresentados na Tabela 2.

Em fevereiro de 1988 realizou radioterapia, totalizando 5.000 cGy em área tumoral. No mês de abril de 1988 realizou exames de controle laboratorial e tomográfico (Figura 4), que não evidenciaram atividade tumoral. Nessa época foi iniciada quimioterapia em vimblastina, bleomicina e cisplatino, com intervalo de 21 dias entre cada ciclo, sendo propostos seis ciclos no total.

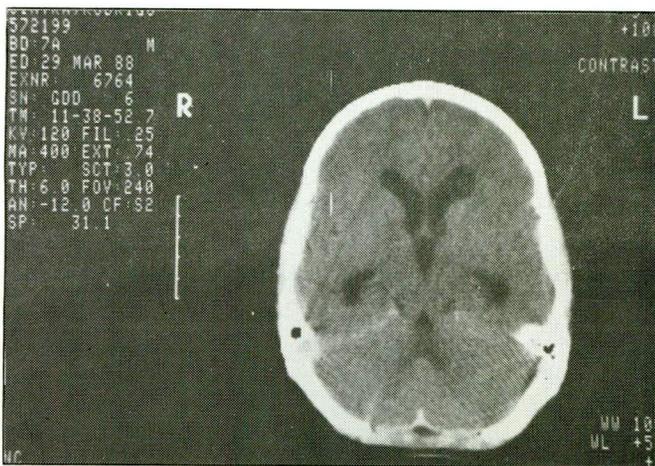


Figura 4. Tomografia computadorizada de crânio (março de 1988).

Atualmente o paciente permanece assintomático com todos os exames normais, com desaparecimento da acne, diminuição acentuada da pilificação e genitais inalterados.

**Discussão**

A puberdade precoce é freqüentemente ligada a tumores que se desenvolvem no soalho do terceiro

ventrículo, no hipotálamo posterior, no *tuber cinereum* e, particularmente, na eminência medial.

As crianças afetadas, na sua maior parte meninos (proporção masculino:feminino - 5:1), são altas para a sua idade e têm todos os sinais de puberdade associados à maturação gonadal. Os tumores mais freqüentemente descritos nessa síndrome são o hamartoma do *tuber cinereum*, o glioma óptico, teratoma, astrocitoma, endimomas e tumores de glândula pineal [1].

Como no caso apresentado, uma criança do sexo masculino, de sete anos, com clínica de puberdade precoce central, em virtude de apresentar testículos púberes (maiores que 2,5 cm), que demonstra a ação de gonadotrofinas hipotalâmicas (FSG, LH), reforça a hipótese de causa central pelo teste de HRF, que demonstrou eixo púber em níveis bem mais altos que os encontrados em causas idiopáticas. A suspeita de tumor (pinealoma, hamartoma) esteve sempre presente pelo que foi demonstrado e dito acima.

Atualmente as causas de puberdade precoce central em crianças, segundo estudos de Pescovitz, Florence Cornite, Kenin Barnes et al., são [2].

Puberdade precoce central	Meninos (90%)	Meninas (60%)
▣ Idiopática	10%	65%
▣ Hamartoma hipotalâmico	30%	15%
▣ Outras lesões SNC	20%	15%

Por estes dados, há a preocupação de afastar os tumores do sistema nervoso central como causa de puberdade precoce central, principalmente em meninos.

As neoplasias mais comuns da região pineal são os tumores derivados das células germinativas. O restante é uma combinação de tumores do parênquima pineal, gliomas da pineal, uma variedade rara de lesões neuroectodérmicas ou mesenquimais, tumores metastáticos ou malformações. Dentro desta dis-

Tabela 2. Marcadores biológicos e dosagens hormonais pré e pós-cirurgia

	b HCG	a FP	CEA	Testosterona	H	PSH	GH	Prolactina
Pré-operatório	S = 1.462 LCR = 657	< 3	0,1	1.152	208	132	24,8	210
Pós-operatório	S = 3 LCR = 5	2,6	1,6	0,6	1,5	0,9	10,7	0,5
Valores normais	S = até 10 ml U/ml LCR = até 10 ml/U/ml	2,5 IV/ml	até 10 ng/ml	10-20 ng/dl	25 ml U/ml	20 ml U/ml	8 ng/ml	41-289 m IU/ml

tribuição, os tumores do parênquima pineal correspondem a 0,1% dos tumores intracranianos [3], os neoplasmas astrocíticos da glândula pineal são uma raridade bem como os tumores das células germinativas, porém são os mais comumente encontrados, tendo uma maior incidência no Japão do que nos Estados Unidos ou Europa [5].

O pico de maior incidência desses tumores ocorre entre a primeira e segunda décadas de vida (entre 10 e 25 anos de idade).

Em relação ao sexo, verificou-se que esses tumores se desenvolvem mais freqüentemente em homens que nas mulheres, nos adultos. Nas crianças com menos de 10 anos de idade não há predominância de sexo. A partir dos 10 anos aos 14 anos de idade, a incidência é de cinco homens para cada mulher. Isto vem demonstrar um controle endócrino no crescimento e desenvolvimento desses tumores.

Muito importante também é a histogênese dos tumores de células germinativas (Figura 5), ressaltando que esses tumores no Japão constituem 12,7% [9] de todos os tumores cerebrais na criança, sendo que 60% dos tumores germinativos são germinomas.

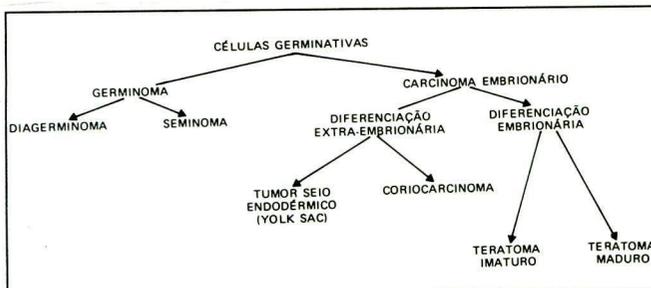


Figura 5. Histogênese dos tumores de células germinativas.

Os tumores germinativos intracranianos são funcionantes e podem produzir marcadores biológicos como a gonadotrofina coriônica fração b (b HCG), a-fetoproteína (a FP) e o antígeno carcinoembrionário (CEA). O prognóstico desses pacientes depende da freqüência desses marcadores tumorais.

Em estudo feito no Japão [9], verificou-se que em cinco casos os níveis de HCG foram maiores que 1.000 UI/ml, sendo que quatro destes morreram até quatro anos após o diagnóstico e em sete casos nos quais os níveis de HCG foram menores que 1.000 UI/ml, todos se encontram vivos. Em três casos com a-fetoproteína maior que 10.000 ng/ml, todos morreram dentro de quatro anos após o tratamento inicial, enquanto que em nove casos com a-fetoproteína menor que 10.000 ng/ml, sete ainda estão vivos, num período de um até cinco anos.

Na revisão da literatura [9-10], mostrou-se que os tumores produtores de HCG e a-fetoproteína são

malignos e requerem adequada radioterapia e quimioterapia. A recidiva destes tumores funcionantes deve ser sempre lembrada. O acompanhamento dos casos estudados sugeriu que o tratamento inadequado predisps à recidiva.

Na conceituação de tratamento adequado para os tumores da região pineal, considerando a origem, se forem de células germinativas, preconiza-se cirurgia com a tentativa de ressecção total do tumor, seguida de radioterapia [6-8], pois o germinoma é muito sensível a essa modalidade de tratamento. A quimioterapia [4, 5, 8] é proposta para os casos onde o prognóstico é pior, e isto pode ser determinado pelos marcadores biológicos tumorais.

No caso aqui relatado, após estudo de vários trabalhos e com base na experiência do grupo japonês<sup>10</sup>, o tratamento proposto foi multidisciplinar, iniciado pela cirurgia com exérese total do tumor, seguida de radioterapia.

Para finalizar, e de acordo com o estudo dos marcadores biológicos, foi proposta a quimioterapia combinada para prevenir possível recidiva tumoral, sabendo que casos como esse são de pior prognóstico.

## Summary

*A case of pineal tumor with precocious puberty is presented. The patient was a seven-year old boy; after clinical investigation followed by RX, laboratory studies and computerized tomography, pineal tumor diagnosis was made and surgery followed. Total resection of a pineal tumor (pineal germinoma with areas of coriocarcinoma) was successfully undertaken. The authors comment on clinical and therapeutic data concerning this lesion.*

**Key Words:** *pubertas praecox; CNS tumor*

## Referência bibliográficas

1. COSTIN V, GERTRUDE MD. Distúrbios Endócrinos Associados a Tumores da Hipófise e Hipotálamo. Clínicas da América do Norte, fevereiro de 1979, pág. 15-32.
2. ORA HIRSCH PESCOVITZ MD, FLORENCE CORNITE MD, KAREN MENON RN, KEVIN BARNES BSC, ANN MCNEMAR PNP, CAROL FORTEN MD, DANIEL KENIGSBERG MD, D. LYNN LONAU MD, PH.D, GORDON B, CUTTER JR. MD. The NIH experience with precocious puberty: Diagnostic subgroups and response to short term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. J Pediatr 1986: 47-54.
3. LAWS ER, ABAY III EO, FORBER GS, GRADO GL, BRUCKMAN JE, SCOTT M. Conservative Management of pineal tumors - Mayo Clinic experience. In: Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors, edited by E.A. Neuwelt. Baltimore: Williams & Wilkins 1984: 323-332.
4. NEUWELT EA, FRENKEL EP. Germinomas and other pineal

- tumors chemotherapeutic responses. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. Edited by E.A. Neuwelt, Baltimore: Williams e Wilkins 1984: 332-343.
5. SCHUTE FJ. Intracranial tumors in childhood - Concepts of treatment and prognosis. *Neuropediatrics* 1984; 15: 3-12.
  6. SALAZAR OM. Radiation Therapy for tumors of the pineal region. *Int J Radiation Oncology* 1979; 5: 491.
  7. SUNG DH, HATISYADIS L, CHANG CH. Midline pineal tumors and suprasellar germinomas. Highly curable by irradiation. *Radiology* 1978; 128: 745-751.
  8. TAKAKURA K. Synchronized chemoradiotherapy for brain tumors. *Diag Nerv Res (JPN)* 1982; 26: 105-112.
  9. TAKAKURA K. Nonsurgical pineal tumor therapy - The Japanese experience. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. Baltimore: Williams & Wilkins 1984: 309-332.
  10. TAKAKURA K, MD, DM, SC. Intracranial Germ Cell Tumors. *Clinical Neurosurgery*, Cap. 22, 1986: 429-444.

**Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer  
4<sup>th</sup> International Conference**

St. Gallen/Switzerland  
February 26-29, 1992  
OLMA Conference Centre

Informações  
Conference secretariat "ABC-92"  
Medizinische Klinik C, Kantonsspital  
CH 9007 St. Gallen/Switzerland  
Tel. (0) 71-26 1097  
FAX (0) 71-25 6805

**35<sup>a</sup> Conferencia Clínica Anual e  
24<sup>o</sup> Programa Anual de Patologia da**

The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

"Advances in the biology and clinical management of melanoma"

November 20-23, 1991  
Hyatt Regency Houston  
1200 Louisiana Street  
Houston, Texas

Informações:  
U.T.M.D. Anderson Cancer Center  
1515 Holcombe Boulevard, Box 131  
Houston, TX 77030 USA  
Telephone (713) 792 2222 FAX (713) 794 1724

## Programa de acompanhamento ao paciente de oncologia pediátrica

MARIA CRISTINA CUNHA<sup>1</sup>, MARIZE MARTINS DOS SANTOS<sup>1</sup>

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCa) - Rio de Janeiro - RJ.

### Resumo

*A partir de 1983 houve uma preocupação da equipe do Serviço de Oncologia Pediátrica em valorizar a interdependência dos aspectos biopsicossociais no tratamento do menor com câncer. No Serviço Social, a preocupação foi a consideração dos aspectos sociais e emocionais, criando condições para que o processo de hospitalização não prejudique o desenvolvimento global dos mesmos.*

**Unitermos:** *biopsicossocial*

### Introdução

Pretendemos demonstrar, no decorrer do relato, a evolução do trabalho do Serviço Social na Clínica de Oncologia Pediátrica e, ainda, a importância do trabalho em equipe multidisciplinar no reconhecimento da interdependência dos aspectos biopsicossociais na doença crônica.

O que temos tentado garantir ao longo de todos estes anos é a não "patologização" do paciente (ser reconhecido pela patologia de que é portador), ou seja, considerá-lo como ser humano, com sentimentos, histórias familiar e social.

Numa análise retrospectiva, podemos constatar que temos evoluído; o que não podemos deixar de considerar, no entanto, é que vivemos um processo onde etapas vão sendo ultrapassadas e novas prioridades vão se apresentando, exigindo novas alternativas de atuação.

É com base neste pensamento que citamos dois projetos em fase de elaboração e que beneficiarão diretamente os pacientes pediátricos do INCa.

O fundamental, para manter o crescimento, é o espírito crítico e isto, podemos afirmar, encontra-se presente na equipe multidisciplinar da Pediatria.

### Material e Métodos

Iniciamos as nossas atividades profissionais na Clínica de Pediatria Oncológica no ano de 1983, pas-

sando a integrar a equipe multidisciplinar, sem nenhuma definição prévia do tipo de trabalho que pretendíamos desenvolver. Estávamos atentos apenas ao que nos aparecesse como prioridade durante o atendimento às famílias.

A primeira grande questão enfrentada foi um problema que o menor R.C. apresentou. Internado pelo menos há três anos no INCa, sem contato com a família, que residia no interior da Bahia, de acordo com a enfermagem da noite, passou a apresentar problemas de comportamento na área sexual, utilizando para tal outras crianças menores. A psicóloga foi chamada para trabalhar com o menor e tentar superar o problema.

Dentro de nossa visão, a questão estava relacionada basicamente com a carência afetiva do menor, causada principalmente pela hospitalização e o longo período de afastamento do convívio familiar. O problema deveria começar a ser resolvido por aí.

Nessa ocasião a Instituição não permitia o acompanhamento da mãe ou pai ao menor, exceto em casos especiais, tais como: o menor encontrar-se em fase de aleitamento materno; o menor encontrar-se em estado grave ou fase final; menores cujos pais residiam fora do Rio de Janeiro, sem condições financeiras para custear as vindas diárias ao hospital. Essa avaliação era feita pela assistente social lotada no setor, em entendimento com outros profissionais da equipe.

<sup>1</sup>Assistente Social - Clínica de Oncologia Pediátrica do INCa - Endereço do autor para correspondência: Praça Cruz Vermelha, 23 - CEP 20230 - Rio de Janeiro - RJ

No convívio diário observávamos que, apesar de haver visitas diárias no hospital, a enfermaria de Pediatria permanecia quase vazia.

Os menores desacompanhados tinham um nível tal de carência afetiva, que qualquer tentativa da equipe em se aproximar criava problemas posteriores, pois, em seguida, o menor se mostrava mais angustiado, choroso e deprimido.

Diante de tal quadro tomamos a resolução de que se dependia de nós a avaliação para autorização da permanência da mãe, então decidimos que avaliariamos todos os casos como "especiais".

Acreditamos no direito daqueles menores que, afastados do convívio familiar e submetidos a tratamentos agressivos, tais como quimioterapia, radioterapia, cirurgias mutiladoras, exames como as punções lombares semanais, devem ter suas internações com o acompanhamento das mães, de forma que sejam confortados nos momentos de ansiedade, medo e dor, e possam conviver num ambiente mais estimulante onde predominem a compreensão e a disponibilidade para acompanhar todas essas etapas.

Na primeira reunião da equipe multidisciplinar observamos que alguns profissionais concordavam com a nossa forma de pensar o problema e outros eram totalmente contrários, mas não o suficiente para radicalizar em relação à discussão.

Enfrentávamos ainda um outro problema: a falta de infra-estrutura básica para a permanência das mães na enfermaria. Todas concordavam em dormir em cadeiras, desde que pudessem acompanhar os seus filhos.

Logo começaram a surgir as primeiras queixas que vinham, principalmente, dos profissionais contrários à permanência das mães e que foram:

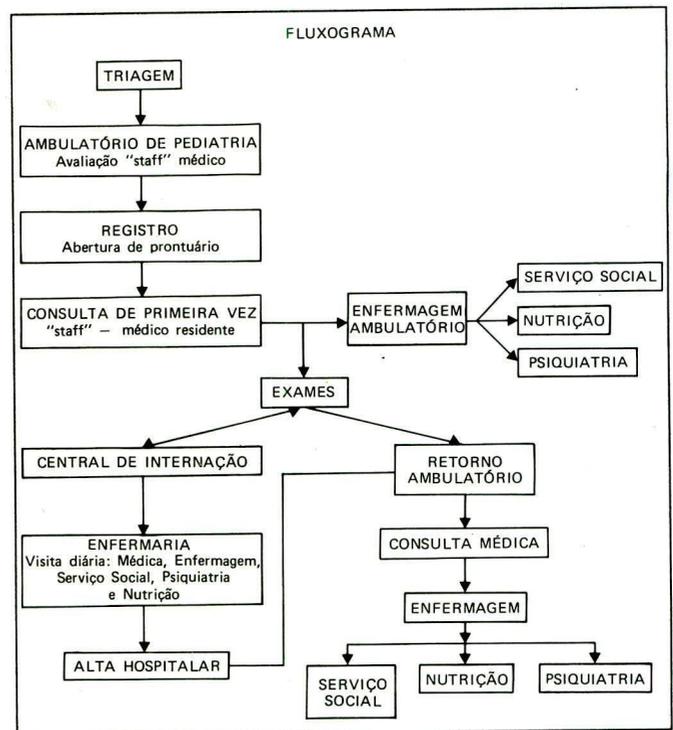
- as mães se cansavam de dormir em cadeiras e resolviam improvisar camas no chão ou utilizar o próprio leito do menor;
- a longa permanência na instituição fazia com que se sentissem parte da mesma e comesçassem a estabelecer as suas próprias rotinas e normas;
- desentendimentos entre elas;
- controle das atividades da enfermagem;
- algumas residiam fora e lavavam roupas suas e dos menores, expondo-as nas janelas, o que criava um aspecto de "favelização" das enfermarias e do próprio hospital;
- atitudes socialmente inconvenientes de algumas mães, assumindo posturas sedutoras, usando camisolas e roupas inadequadas para dormir na enfermaria;
- críticas em relação à alimentação recebida por elas, porém manifestada de forma agressiva para com as copeiras que as distribuam.

Muitas vezes, quando tais queixas chegavam ao nosso conhecimento, já eram também do conheci-

mento do Diretor do Hospital, que várias vezes nos chamou à sua presença para "questionar" as nossas avaliações. Em todas elas mostrávamos fundamentação, coerência e certeza no que acreditávamos, o que permitia a sua não interferência nas decisões.

Como havia problemas da parte da equipe para com as mães e das mães para com a equipe, decidimos, Serviço Social e Psicologia, realizar reuniões semanais com as mães internadas, quando qualquer outro profissional poderia participar a partir da solicitação das mães presentes.

O objetivo do Serviço Social no trabalho de grupo era facilitar a relação família/instituição/equipe e a introdução dos responsáveis pelos menores no contexto institucional, através do acesso ao maior número de informações e a troca com a equipe.



Este trabalho partia do princípio de que o direito dos pais em participar de todo o processo de hospitalização do menor deveria ser reconhecido. Podemos afirmar que este direito foi se firmando cada vez mais.

Paralelamente a isto começamos a nos reunir em equipe (médicos, psicólogo, enfermeiro, assistente social), de forma que os problemas da clínica fossem discutidos e que na abordagem aos pacientes fosse valorizada a interdependência de fatores biopsicossociais. Pretendíamos valorizar ainda a relação equipe-paciente-família.

As respostas obtidas a partir destas reuniões foram bastante satisfatórias, na medida em que as mães deixaram de entender a equipe multidisciplinar como adversário, passando, a partir de então, a colaborar e

participar de uma forma positiva em todos os aspectos do atendimento da clínica.

Através da troca de informações, objetivávamos ajudar as mães a se adaptar à hospitalização de seu filho.

A partir de uma visita do então Diretor do Hospital à enfermaria - que ficou bastante preocupado com o aspecto de "favelização" -, por iniciativa do cirurgião pediátrico, iniciou-se um processo de se preparar um novo espaço físico para a Pediatria. Mesmo neste novo espaço não houve nenhuma adequação, a nível de infraestrutura, para acompanhamento das mães.

Foi por essa ocasião que o Serviço Social recebeu, como doação, camas de campanha para que as mães pudessem utilizá-las durante a noite na enfermaria.

No dia da inauguração da "nova Pediatria" compareceu o Superintendente Regional da CNCC, acompanhado de alguns Diretores de Hospitais Pediátricos em Estados do Nordeste, e ao constatar a presença de uma mãe próxima ao leito de um menor questionou a sua presença ali. A equipe se preocupou em justificar a presença da mãe relacionando principalmente os benefícios para os pequenos pacientes, o que lhe pareceu bastante convincente, tão unidos estávamos a respeito daquilo em que acreditávamos. O Superintendente decidiu, então, reconhecer, a nível institucional, o direito da permanência das mães.

O importante deste encontro foi o fato de diretores de outros hospitais haverem reconhecido tal direito a partir deste encontro, verbalizando isto durante a visita.

A população atendida na Pediatria se caracteriza como: de baixa renda; grande parte dos pais encontrando-se subempregados; de desempregados, com condições de alimentação e habitação precárias; residindo a maioria na baixada fluminense, interior, ou fora do Estado do Rio.

A presença das mães na enfermaria possibilitava o aprendizado de cuidados básicos, no contato diário com a equipe de Saúde, proporcionando a elas uma confiança que possibilitava alta mais precoce para posterior acompanhamento ambulatorial.

Com isto surgiram outros problemas, tais como: falta de condições financeiras para custear as vindas quase que diárias ao ambulatório; falta de condições financeiras para custear a compra de medicação; necessidade de obtenção de próteses etc.

A atuação do Serviço Social se fez e faz principalmente no sentido de encaminhar e vincular os pacientes e famílias em programas sociais da comunidade, garantindo com isso os seus direitos.

No contato diário com as mães descobrimos que algumas crianças, por vezes, não se alimentavam sequer uma vez por dia. Levando-se em consideração a realidade social dos pacientes e a sobrecarga com novos gastos em função da doença, certamente esta

era uma das piores conseqüências.

A mãe do menor J.P. nos relata que, mesmo com um ciclo quimioterápico em cinco dias da semana, ele tenha como alimento diário unicamente chá, devido ao fato de seu pai encontrar-se desempregado. Concluímos que não se pode tratar a saúde de quem não se alimenta, além de ser bastante prejudicial para o desenvolvimento do menor.

Decidimos a partir deste caso solicitar, através de relatório social, que a Instituição fornecesse as refeições do menor cada vez que viesse para tratamento. Com isto garantiríamos que o mesmo se alimentasse pelo menos uma vez por dia.

Tal solicitação foi se expandindo a outros pacientes até que se tornou uma rotina dentro da Instituição.

Manter o paciente em tratamento ambulatorial com tal tipo de assistência é contribuir para o seu convívio em família e reduzir os gastos com ocupação de leito, devido à hospitalização.

Em relação aos pacientes que residem fora do Rio de Janeiro, das dificuldades encontradas, uma delas é a de alojamento na cidade, quando diante de tratamento ambulatorial. O que vem ocorrendo é que o paciente geralmente é hospitalizado com a família mesmo quando não há indicação clínica, ocupando o leito que poderia estar sendo utilizado por outro em estado mais grave. Fora isso ainda vemos este paciente ficar por longo período "aprisionado" dentro da instituição, afastado de ambiente sadio e atividades de lazer fora da mesma.

Daí surgiu a idéia junto a voluntários da formação de uma associação que atendesse a essas necessidades, constituída e dirigida por pais, parentes e amigos de crianças portadoras de câncer que, sem qualquer vínculo formal com o INCa, apoiariam estes pacientes de forma a acolhê-los, promovendo atividades escolares e recreativas, providenciando o que fosse necessário para a continuidade do tratamento médico sem que a situação social da família o comprometesse.

Em fase de registro e implantação, o C.A.I.C. (Centro de Assistência à Infância com Câncer) tem como primeiro objetivo criar um alojamento para os pacientes oriundos de outras cidades, provendo-o de recursos básicos durante sua permanência no Rio de Janeiro. Estes recursos serão gerados pelo trabalho voluntário através de divulgação, doações (carnês, chás, bazares etc.). Este voluntariado vem suprindo as carências dos pacientes pelo apoio na internação, principalmente à criança sem acompanhante, na doação de roupas e/ou medicamentos (quando não fornecidos pela instituição ao paciente ambulatorial) ou, ainda, em atividades de recreação ou festividades em geral.

Ressaltamos ainda a contribuição do trabalho voluntário, ao atendimento da equipe multidisciplinar,

quando se põe à disposição do pequeno com câncer, buscando iniciativas com dinamismo e compromisso através de sua solidariedade, sendo o C.A.I.C. o maior exemplo disto.

Objetivando racionalizar e humanizar o atendimento no Serviço de Oncologia Pediátrica, o serviço foi reestruturado através do Grupo Multidisciplinar de Atendimento à Criança com Câncer, traçando uma rotina de atendimento que possibilite ao paciente orientação das diversas áreas a partir de sua matrícula.

No fluxograma apresentado procuramos demonstrar o percurso do paciente quando em tratamento.

Dentro desta estrutura constatou-se a necessidade do familiar em esclarecer suas dúvidas a respeito da doença, tratamento e efeitos colaterais. Logo surgiu a idéia de programar novas reuniões de grupo com pacientes de ambulatório, quinzenalmente, atendendo principalmente aos pacientes recém-matriculados, mas abertas aos que desejarem participar. Com o apoio da Enfermeira lotada no ambulatório, outros profissionais também poderão fazer parte das reuniões de acordo com a solicitação dos membros do grupo ou do próprio profissional.

Deparamos ainda com um outro problema, ou seja, a dificuldade de os pais que trabalham acompanharem o menor sem prejuízo de suas atividades profissionais, na medida em que não existe nenhuma garantia a nível de legislação, seja C.L.P.<sup>2</sup> ou C.L.T.<sup>3</sup>. O Estado de São Paulo já reconhece como direito o acompanhamento das mães ao menor hospitalizado, mas não estabeleceu nenhum mecanismo de proteção à mãe que trabalha, para que não venha a perder o emprego e com isto prejudicar o orçamento familiar.

## Conclusão

Esta preocupação despertou-nos o interesse em elaborar um projeto de pesquisa, cujo objetivo é o de

colaborar para a desvelamento de mais um tipo de abandono da sociedade ao menor carente, ou seja, o do momento em que ele adoce e é afastado do convívio familiar e não pode ser acompanhado pela mãe, se ela trabalha.

Pretendemos consultar instituições, tais como sindicatos, partidos trabalhistas, conselhos de representação de minorias, associações comunitárias etc.

Acreditamos com isto não somente chegar a conhecer a forma como as atividades vêm tratando a questão, bem como ampliar a discussão sobre o assunto para o seio da sociedade civil.

## Summary

*From 1983 on, oncopediatric patients of Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, Brazil, are being evaluated and cared for under affective, emotional and social scrutiny; maximal attention has been given to global development of those children.*

**Key Words:** *oncopediatric patients; social assistance*

## Referências bibliográficas

1. BAIDENTER E. Um Amor Conquistado - O Mito do Amor Eterno 1985, 5.ª Edição, Rio de Janeiro: Nova Fronteira.
2. CAMPANHOLE A, CAMPANHOLE H. Consolidação das Leis da Previdência Social, 1986, 4.ª Edição, São Paulo: Editora Atlas S.A.
3. CAMPANHOLE A, CAMPANHOLE H. Consolidação das Leis do Trabalho e Legislação Complementar, 1986, 71.ª Edição, São Paulo: Editora Atlas S.A.
4. FALEIRO VP. A Política Social do Estado Capitalista 1987, 5.ª Edição, São Paulo: Cortez.
5. LISBOA AM. Mãe Acompanhante. Sociedade Brasileira de Pediatria, 1988, Rio de Janeiro: Boletim Informativo, n.º 5.
6. MINAYO MCS. Saúde em Estado de Choque. Espaço e Tempo, 1987, 2.ª edição, Rio de Janeiro.
7. VIEIRA E. Estado de Miséria Social no Brasil de Getúlio a Geisel, Cortez 1983, São Paulo.

## Nomenclatura "CD"

CARLOS E. BACCHI<sup>1</sup>, MAURA M. BACCHI<sup>1</sup>, ROGER A. WARNKE<sup>2</sup>

### Introdução

Com a descoberta da técnica de produção de hibridoma por Köhler & Milstein em 1975, grande número de anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos, com ampla utilização em vários campos da medicina (Milstein, 1982). Recentemente, a produção de anticorpos monoclonais capazes de identificar moléculas antigênicas associadas às células hematopoéticas tem permitido melhor caracterização das linhagens linfocitária (T e B), mielomonocítica e plaquetária (Reinherz e col., 1986). Atualmente, muitos laboratórios de patologia utilizam estes anticorpos monoclonais com objetivos diagnósticos e para imunotipagem de leucemias e linfomas (Warnke e col., 1980).

Há, contudo, grande proliferação de nomes para identificação dos milhares de anticorpos que têm sido produzidos nos últimos anos. Agravando a situação, os pesquisadores têm designado os anticorpos monoclonais de acordo com preferências pessoais ou usando diferentes critérios de nomenclatura. Conseqüentemente, muitos anticorpos relatados sob diferentes nomes reconhecem o mesmo antígeno (Chan e col., 1988; Knowles, 1989). Por exemplo, os anticorpos monoclonais Leu 3 e T4 detectam o mesmo antígeno

de superfície presente na subpopulação de linfócito T auxiliar.

Em 1982, em Paris, os pesquisadores organizaram um *workshop* sobre antígenos de diferenciação dos leucócitos humanos, com o objetivo de racionalizar a nomenclatura dos anticorpos monoclonais produzidos contra essa classe de antígenos (Bernard e col., 1984, Reinherz e col., 1986, Mac Michael e col., 1987). Seguiram-se os *workshops* de Boston, 1984; Oxford, 1987 e Viena, 1989. O principal resultado do *workshop* de Paris (1982) foi o estabelecimento de uma nomenclatura baseada em grupos de anticorpos monoclonais que reconheciam antígenos semelhantes. Esses anticorpos foram agrupados em *clusters* (conjunto), os então chamados *clusters of differentiation (CD)*. Por exemplo, o antígeno da célula T auxiliar (*helper*) foi denominado antígeno CD4 e os vários anticorpos (T4, OKT4, Leu 3) que reagem contra esse antígeno são denominados anticorpos CD4.

A cada *workshop* foi aumentando o número de CD à medida que novos antígenos e anticorpos monoclonais foram sendo caracterizados. No último "workshop" de Viena esse número atingiu CD78.

As Tabelas 1, 2, 3 e 4 relacionam, respectivamente, os antígenos de diferenciação celular nas diferen-

Tabela 1. CDs associados à célula T.

Antígeno	Anticorpos	Distribuição celular predominante
CD1a	LEu 6, T6	Timócitos corticais, células de Langerhans
CD1b	WM-25	Timócitos, células dendríticas, subpopulação B
CD1c	L161, M241	Timócitos
CD2	Leu 5, T11	Pan T
CD3	Leu 4, T3	Pan T
CD4	Leu 3, T4	T auxiliar, macrófagos
CD5	Leu 1, T1	Pan T, alguns linfomas B
CD6	T12, ST23	Pan T
CD7	Leu 9, 3A1	Pan T
CD8	Leu 2, T8	T supressor/citotóxico
CD27	VIT14, S152	Subpopulação T
CD28	9.3, Kolt 2	T auxiliar, T citotóxico
CD29	4B4	T auxiliar/indutor
CDw60	M-T32	Subpopulação T e plaquetas

<sup>1</sup>Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP; <sup>2</sup>Departamento de Patologia da Stanford University Medical Center - USA - Endereço do autor para correspondência: Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UNESP - CEP 18610 - Botucatu - SP

tes séries leucocitárias: linhagens T, B, mielóide e plaquetária ou sem linhagem definida, com os anticorpos CDs correspondentes e a distribuição celular predominante desses antígenos. A aplicação de técnica de imunoperoxidase utilizando esses anticorpos monoclonais tem proporcionado grande versatilidade no estudo dessas moléculas leucocitárias, principalmente em preparações histológicas onde a morfologia pode ser correlacionada com a expressão ou não de determinados antígenos.

Essa revisão tem como objetivo principal familiarizar os patologistas com a nomenclatura CD de diferenciação dos leucócitos humanos e os anticorpos monoclonais correspondentes de importância vital em hematopatologia. Tal conhecimento se faz necessário não só para facilitar a comunicação entre os profissionais da área no dia-a-dia diagnóstico, como também para servir de guia para publicações em revistas especializadas.

Tabela 2. CDs associados à célula B.

Antígeno	Anticorpos	Distribuição celular predominante
CD9	BA2	Subpopulação de células B, granulócitos e plaquetas
CD10	J5	CALLA, "stem cells" e células renais
CD19	Leu 12, B4	Pan B
CD20	Leu 16, B1	Pan B
CD21	B2	Subpopulação de células B, células reticulares dendríticas
CD22	Leu 14, TO15	Pan B
CD23	MHM6	Subpopulação de células B, granulócitos
CD24	BA1	Subpopulação de células B, granulócitos
CD32	41H16, KB61	Subpopulação de células B, macrófagos, plasmócitos
CD35	TO5	Subpopulação de células B, célula reticular dendríticas
CD37	6A4	Pan B, macrófago, alguns linfomas T
CD38	T10	Plasmócitos e outras células
CD39	28-8	Pan B
CD40	28-5	Pan B
CD72	S-HCL2	Pan B
CD73	1E9.28.1, AD2	Pan B e subpopulação T
CD74	LN2	Pan B, macrófagos, alguns linfomas T
CDw75	LN1	Subpopulações B e T, alguns linfomas T
CD76	B29	Subpopulações B e T
CD77	38.13 (BLA)	Célula B ativada
CDw78	Anti-Ba, 1588	Pan B, macrófago

Tabela 3. CDs associados à linhagem mielóide.

Antígeno	Anticorpo	Distribuição celular predominante
CD11b	Leu 15, Mo 1	Monócitos, granulócitos
CD11c	LeuM5, KB90	Macrófagos, granulócitos
CD13	My7	Monócitos, granulócitos e outros
CD14	LeuM3, Mo2	Monócitos, granulócitos
CD15	Leu M1	Granulócitos, células de Reed-Sternberg
CD16	Leu 11	Granulócitos, macrófagos, "natural killer"
CD17w	GO35	Granulócitos
CD31	SG134, TM3	Monócitos, granulócitos, plaquetas
CD32	41H16	Monócitos
CD33	My9	Células mielóides imaturas
CD34	My 10, 12.8	Células mielóides/linfóides imaturas
CD36	5F1, C1Meg 1	Monócitos, plaquetas
CD64	Mab 32.2	Monócitos, granulócitos
CDw65	VIM2, HE10	Monócitos, granulócitos
CD66	CLB gran/10	Granulócitos
CD67	B13.9, G10F5	Granulócitos
CD68	Y182, KP-1	Macrófagos

**Tabela 4.** CDs associados a plaquetas e células sem linhagem definida.

Antígeno	Anticorpos	Distribuição celular predominante
CD11a	G25, TS1.22	Hematolinfóide
CD18	Ts1.18	Hematolinfóide
CD25	TAC	Células T ativadas e outras
CD30	Ki-1/BerH2	Células ativadas, Reed-Sternberg e outras
CD41a	J15	Mega/plaquetas
CD41b		
CD42a	FMC25, GR-P	Plaquetas
CD42b	PHN89, AN51	Plaquetas
CD43	Leu22, MTI	Hematolinfóide
CD44	Hermes	Hematolinfóide e outras
CD45	L3B12, LCA	Hematolinfóide
CD45RA	F8-11-13	Hematolinfóide
CD45RB	PD7	Hematolinfóide
CD45RO	UCHL-1	Subpopulação de célula T e mielomonocítica
CD45R	Leu18, 4KB5	Hematolinfóide, predominantemente B
CD45RR	Ki-B3	Subpopulação de célula B
CD54	B50	Hematolinfóide e outras
CD56	Leu19,NKH1	"Natural killer", neuroendócrino, mieloma
CD57	Leu 7, HNK-1	"Natural killer", neuroendócrino e outros
CD61	Y2/51	Plaquetas
CD71	138-18, VIP	Macrófagos, células em proliferação

**Referências bibliográficas**

1. KOHLER G, MILSTEIN C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
2. MILSTEIN C. Monoclonal antibodies. *Cancer* 1982; 49: 1953-1957.
3. REINHERZ EL, HAYNES BF, NADLER LM, BERNSTEIN ID. *Leucocyte Typing II Human T Lymphocytes*. (Ed.). New York: Springer-Verlag, Vol. 1, 2, 3, 1986.
4. WARNKE R, MILLER R, GROGAN T et al. Immunologic phenotype in 30 m patients with diffuse large cell lymphoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 293-300.
5. CHAN JKC, NG CS, HUI PK. A simple guide to the terminology and application of leucocyte monoclonal antibodies. *Histopathology* 1988; 12: 461-480.
6. KNOWLES DM. Immunophenotypic and antigen receptor gene rearrangement analysis in T cell neoplasia. *Am J Pathol* 1989; 134(4): 761785.
7. BERNARD A, BOUMSELL L, DAUSSET J, MILSTEIN C, SCHLOSSMAN SF. (Ed.) *Leucocyte Typing, Human Leucocyte Differentiation Antigens Detected by Monoclonal Antibodies*. Berlin: Springer Verlag, 1984.
8. MACMICHAEL AJ, BEVERLEY PCL, COBBOLD S, CRUMPTON MJ, FILKS W, GOTCH FM, HOGG N, HORTON M, LING N, MACLENNAN IC, MASON DY, MILSTEIN C, SPIEGALHALTER D, WALDMANN H. (Ed.) *Leucocyte Typing III. White Cell Differentiation Antigens*. Oxford University Press, 1987.

## NOTÍCIAS

### 31 de Maio DIA MUNDIAL SEM TABACO

#### Por que os jovens fumam?

De uma maneira geral, mais de 60% dos jovens com 15 anos de idade provam o cigarro, e quase um terço dos jovens já são fumantes antes de atingirem a idade de 18 anos.

Uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde, em 1987, indicou que o tabaco é a droga mais consumida pelos adolescentes brasileiros, em seis de dez capitais pesquisadas, sendo que a frequência relativa do vício é de 10,4% dos rapazes e de 8,8% das moças. Neste mesmo período, o consumo de cigarros por meninos de rua oscilava entre 68 e 92% de consumidores diários. O quadro ao lado mostra o resultado de uma pesquisa realizada em 1989, entre estudantes de escolas do primeiro e segundo graus de dez capitais brasileiras, em 1989. Vê-se que 26,5% dos pesquisados fizeram uso do cigarro pelo menos uma vez na vida. Outras pesquisas têm demonstrado que o uso do tabaco geralmente se associa ao de álcool e outras drogas.

Já são conhecidos os processos pelos quais crianças e adolescentes são captados para o vício. No período dos sete aos quatorze anos, por curiosidade e influência de colegas, amigos, pais, meios de comunicação etc., esses jovens são seduzidos pelo cigarro, buscando a integração social na escola, a identificação através dos meios de comunicação, a aceitação social e a adolescência dos hábitos dos adultos. Na adolescência, o vício é reforçado pelas experiências "positivas" que o tabagismo ofereceu, de ordem física, social e psicológica, influenciadas pelas opiniões equivocadas de que o fumo tranqüiliza, traz confiança, controla o peso, entre outras. Ao mesmo tempo, o adolescente já pode estar convencido dos malefícios do tabagismo, como pode também questionar a conduta dos amigos e familiares com relação ao fumo e viver a necessidade de obter cigarros, seja pelo preço ou disponibilidade dos mesmos. Durante a juventude e o início da idade adulta,

**Lembre-se: quem não se tornou fumante até os 18 anos de idade, raramente será um fumante depois.**

Uso de tabaco por estudantes de 1<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup> graus em dez capitais brasileiras, 1989.

Rede estadual	população pesquisada	Porcentagem de uso			
		Na vida	No ano	No mês	Freqüente
Belém	1.494	30,3	17,9	10,2	5,3
Belo Horizonte	1.998	34,0	20,2	12,1	6,3
Brasília	1.873	27,7	17,0	9,3	5,0
Curitiba	2.224	20,7	11,2	5,5	2,2
Fortaleza	1.987	24,7	16,2	9,7	4,4
Porto Alegre	1.304	24,3	14,3	8,6	3,8
Recife	1.833	21,6	15,2	9,8	4,1
Rio de Janeiro	2.512	27,1	15,1	8,1	3,9
Salvador	1.384	22,8	12,8	6,1	2,8
São Paulo	2.384	31,8	20,0	12,9	7,5
<b>Total</b>	<b>18.993</b>	<b>26,5</b>	<b>16,0</b>	<b>9,2</b>	<b>4,5</b>
<b>Rede particular</b>					
Brasília	1.084	29,0	15,9	7,7	4,8
Curitiba	976	25,3	15,4	8,4	4,4
Fortaleza	2.199	20,3	11,3	6,2	2,7
São Paulo	1.614	31,1	19,2	12,5	7,4

**Fonte:** Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

#### Definições:

Uso na vida — consumo de tabaco pelo menos uma vez na vida.

Uso no ano — consumo de tabaco pelo menos uma vez nos últimos 12 meses que antecederam a coleta de dados.

Uso no mês — consumo de tabaco pelo menos uma vez nos 30 dias que antecederam a coleta de dados.

Uso freqüente — consumo de tabaco seis ou mais vezes nos 30 dias que antecederam a coleta de dados.

verifica-se o processo da dependência do tabaco, cujas influências decisivas são as mesmas para a aquisição do vício.

O conhecimento sobre essas etapas é importante para que se possa ajudar as crianças, adolescentes e jovens, apoiando os que não fumam e influenciando e transformando a conduta dos já fumantes.

### O que fazer para transformar esta realidade?

Desenvolver um trabalho de educação em saúde junto aos adolescentes, permitindo melhora de conhecimento e oferecendo recursos para a mudança de atitude em relação às pressões sociais que o induzem a fumar, por meio de:

- informação para a comunidade;
- utilização de escolas;
- utilização de meios de comunicação;
- desenvolvimento de materiais de apoio de boa qualidade;
- estímulo à discussão da influência errônea da publicidade;
- treinamento de professores e outros trabalhadores sociais.

Criar um ambiente de apoio adequado, através de:

- redução do tabagismo entre os adultos;
- apoio dos pais para reforçar o trabalho da escola;
- desenvolvimento de políticas escolares combatendo o tabaco entre os professores e alunos;
- promulgação de leis que limitem a venda de tabaco a adolescentes;
- proibição de consumo de tabaco em lugares públicos;
- proibição de publicidade de produtos do tabaco;
- adoção de política de preços que torne a compra dos produtos do tabaco pouco atrativa.

A participação ampla e conjunta da escola, professores, pais e adolescentes em geral é responsável por um maior sucesso do programa. De toda a forma, essas mudanças são lentas, necessitando de um trabalho social com a utilização de todas as estruturas.

## Recomendações do INCa

O INCa/Pro-Onco está distribuindo, com grande aceitação, em congressos, feiras de saúde e diversos outros eventos, um folheto que visa a aumentar a frequência de diagnósticos precoces de câncer. Sua reprodução, na íntegra, encontra-se a seguir.

A meta do Instituto Nacional de Câncer — INCa para o próximo quinquênio é diminuir em 10% a mortalidade ocasionada por câncer. Para atingir este objetivo, o INCa elaborou recomendações para os médicos, visando aumentar a possibilidade de diagnósticos precoces desta doença. Tais recomendações têm por objetivo encorajar os médicos a praticarem os princípios da boa medicina, tais como o exame físico completo, o qual inclui exame da pele, da cavidade bucal, das áreas de drenagem linfática, das mamas, colo do útero, da pelve, dos testículos, do reto e da próstata. Os pacientes com sinais e/ou sintomas suspeitos devem ser submetidos a uma investigação apropriada.

Essas recomendações visam, também, mostrar à população que cada pessoa deve ser responsável por sua própria saúde. Para isso, os indivíduos devem ser educados para adquirirem hábitos de vida saudáveis, tais como não fumar, evitar exposição direta e excessiva à luz solar e adotar medidas dietéticas adequadas, não ingerindo alimentos que predisponham ao câncer e ingerindo aqueles que reduzam seu risco. A população deve ser instruída para o auto-exame periódico da pele, das mamas e dos testículos.

O INCa promoverá os meios para que todos os hospitais e ambulatórios do país participem deste esforço.

### CÂNCER DA PELE

- Deve-se fazer o auto-exame da pele regularmente.
- O exame da pele deve ser parte obrigatória do exame físico, realizado por médico.

### CÂNCER DA MAMA

- O médico deve mostrar a suas pacientes a importância do auto-exame mensal das mamas.
- O exame das mamas deve integrar o exame físico de qualquer paciente do sexo feminino.
- Entre os 30 e os 39 anos de idade, todas as mulheres devem realizar uma mamografia. Após os 40 anos, este exame deve ser realizado a cada dois anos; a partir dos 50 anos de idade, ele deve ser anual.

### CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

- Todas as mulheres com mais de 18 anos de idade que têm ou tiveram vida sexual ativa devem ser submetidas, periodicamente, a exame pélvico e teste de Papanicolaou. Após a obtenção de dois testes negativos, com intervalo de um ano, este exame pode ser realizado a cada três anos ou atendendo a um critério médico.

**EXAME COLORRETAL**

- O exame retal deve fazer parte do exame físico de rotina.
- O médico deve estar atento para os fatores de risco, tais como pacientes com história familiar de câncer colorretal, história pessoal de pólipos, câncer de cólon ou doença inflamatória crônica.
- Após os 50 anos de idade, deve ser realizada pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente e retossigmoidoscopia a cada três anos.

**CÂNCER DE TESTÍCULO**

- Todo homem deve palpar seus testículos mensalmente.
- A palpação dos testículos deve fazer parte do exame físico de rotina.

**CÂNCER DE PRÓSTATA**

- Toque retal anual deve ser realizado em todo homem a partir dos seus 40 anos de idade.
- As instituições de saúde devem instruir seus médicos para a importância do exame retal e de como fazê-lo adequadamente para a detecção do câncer precoce do reto e da próstata.

**CÂNCER DA CAVIDADE BUCAL**

- O exame da cavidade bucal, incluindo a palpação da língua, do assoalho da boca, das glândulas salivares e dos linfonodos do pescoço, deve constituir parte do exame físico de rotina.

## XII CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA II CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

FORTALEZA, A TÃO DECANTADA LOURA DESPOSADA DO SOL, ESTÁ COMO SEMPRE DE BRAÇOS ABERTOS PARA ACOLHER SEUS VISITANTES. A HOSPITALIDADE, QUE TRADICIONALMENTE CARACTERIZA NOSSA GENTE, AO LADO DAS MARAVILHAS NATURAIS DA TERRA ALENCARINO COMPORÃO O CADINHO, ONDE SE DESENVOLVERÃO O XII CONGRESSO BRASILEIRO DE CANCEROLOGIA E O II CONGRESSO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA, NO PERÍODO DE 10 A 14 DE NOVEMBRO DE 1991.

Os convidados do exterior, estrangeiros e brasileiros com destacada atuação em outros países, são indicativos da qualidade e da importância de nossos Congressos, já estando confirmada a participação:

Sir **Richard Doll** — Epidemiologia do Câncer (Inglaterra)  
 Dra. **Natalie Ligeon** — Epidemiologia do Câncer (França)  
 Dr. **Eric Sidebotton** — Oncologia Experimental (Inglaterra)  
 Dr. **Carlos Peres** — Radioterapia (EUA)  
 Dr. **Manuel Sobrinho Simões** — Patologia (Portugal)  
 Dr. **Philippe Goulard** — Patologia (França)  
 Dr. **Henrique D'Avila** — Oncologia Clínica (EUA)

Dr. **Felix Reyes** — Oncologia Clínica (França)  
 Dr. **Paul Vernant** — Oncologia Clínica (França)  
 Dr. **Atila Czendes** — Cirurgia Oncológica (Chile)  
 Dr. **Assunobu Misumi** — Endoscopia Oncológica (Japão)  
 Dr. **Jathin Shah** — Cirurgia de Cabeça e Pescoço (EUA)  
 Dr. **Edson Pontes** — Oncologia Urológica (EUA)  
 Dr. **Fernando Borges** — Cirurgia Oncológica (EUA)

NA PRÓXIMA COMUNICAÇÃO APRESENTAREMOS EM MAIORES DETALHES A  
PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA BÁSICA DOS EVENTOS.

## Registro Hospitalar de Câncer — RHC do Instituto Nacional de Câncer

Este Registro, foi implantado em 1983, como iniciativa pioneira no País, segundo as normas preconizadas pelo International Agency for Research on Cancer (IARC). O principal objetivo do RHC é dotar a Instituição com um banco de dados onde estão registrados todos os casos de neoplasias malignas com informações detalhadas sobre o diagnóstico, conduta terapêutica e evolução desses casos.

A equipe técnica do RHC do INCa, atualmente é composta por um médico e três técnicos de registros médicos. Esta equipe seleciona os casos a serem registrados a partir da listagem de todos os pacientes matriculados, identificando os casos de patologia maligna primária ou metastática e de comportamento incerto constante da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).

No momento contamos com o acervo de 27.275 casos registrados, referentes ao período de 1983 a 1989. Os dados referentes aos anos de 1984 e 1985, devido a problemas operacionais do sistema de processamento de dados, apresentam alguns danos e estão sendo recuperados.

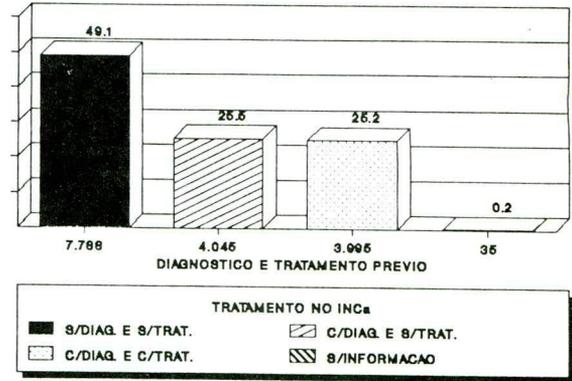
O banco de dados do RHC é uma fonte de informação que está à disposição de todo o corpo clínico e administrativo, subsidiando trabalhos científicos e administrativos, podendo ser também usado como aferidor da efetividade da atenção médica e para orientador do planejamento da Instituição.

A análise desses dados permite uma gama variada de informações. Aqui são apresentados alguns exemplos:

### Neoplasia Maligna por localização topográfica segundo estadiamento INCa — 1983 — 1986 — 1987 — 1988 — 1989

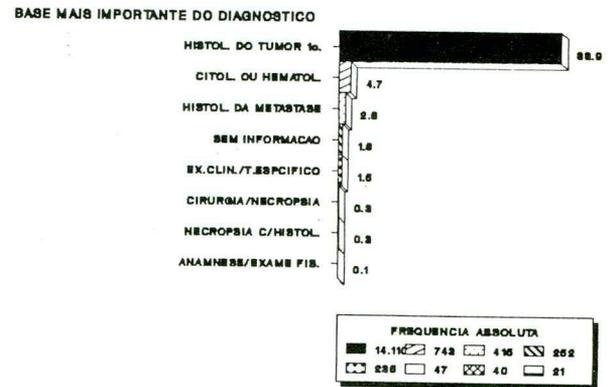
Localização Topográfica	Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
Mama Feminina	91	428	767	352
Colo de útero	81	407	710	91
Boca	76	157	351	621
Pulmão	73	65	437	275
Laringe	93	57	212	229

### Distribuição dos casos de neoplasias malignas por diagnóstico e tratamento prévio ao INCa



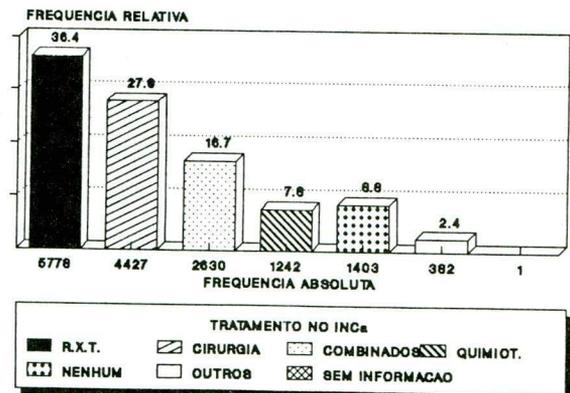
FONT: RHC/INCa 1983/86/87/88/89

### Distribuição dos casos de neoplasias malignas por base mais importante do diagnóstico



FONT: RHC/INCa 1983/86/87/88/89

### Distribuição dos casos de neoplasias malignas por tratamento feito no INCa



FONT: RHC/INCa 1983/86/87/88/89

## 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:

Programa de Oncologia - Pro-Onco  
*Revista Brasileira de Cancerologia*  
Av. Venezuela, 134, bl. A, 9º andar  
CEP 20081 - Rio de Janeiro - RJ  
Tel. (021) 253-1956

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

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

### Página de rosto

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

### Resumos

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

### Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais deverá ser dividido nos principais subtítulos: INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS e DIS-

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

### Tabelas

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

### Ilustrações

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

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

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

### Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na ordem em que são citadas (entre 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 citados em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

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

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

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 physio-logic: 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%

## A 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