

V

# Revista Brasileira de Cancerologia

R

ISSN 0034-7116

Vol. 35

N.<sup>os</sup> 3/4

Jul./Dez.

1989

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



Vol. 35

n.ºs 3/4

Jul./dez. 1989

## Sumário

### Palestras

- 3 Condrossarcoma do Septo Nasal. Apresentação de um caso. *Alvimar Afonso Barbosa, Edgard Carvalho Silva, José de Souza Andrade e Alesandra Verlaine Aladim.*
- 7 Infecções em Cateter Central de Longa Permanência (Cateter Hickmann). *José Marcus Rotta, Sonia Maria Rossi Vianna e Elizabeth Akemi Nishio.*
- 13 Estudo Retrospectivo de Tumor de Wilms Tratado no Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer entre 1982-1986. *Regina Moreira Ferreira, Pedro Luiz Fernandes e Avelino Luz Machado.*
- 17 Punção Aspirativa por Agulha Fina da Tireóide — Experiência de 5 anos. *Carlos Alberto Ribeiro, Roberto Junqueira de Alvarenga, José Codo Albino Dias e Romero Borges Netto.*
- 21 Observações Sobre o Desenvolvimento de Fibrossarcoma Transplantado em Gerbil (*Meriones Unguiculatus*). *Maria Vanessa Lott Pereira, Maria Isabel Doria Rossi e Maria Angélica Guzmán-Silva.*
- 27 Marcadores Tumorais em Gastrenterologia. *Antônio Luiz Fernandes Lopes.*
- 35 Prevalência de Anticorpos para o Vírus da Leucemia Humana de Células T (HTLV-I) em Pacientes Cancerosos na Região Amazônica (Nota Prévia). *Célia Maria Nakauchi, Alexandre da Costa Linhares, João Emilio Macedo, Koshi Maruyama, Luis Isamu Kanzaki e Vânia Nakauchi Azevedo.*

### 39 Notícias

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 Juaçaba (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

PROGRAMAÇÃO VISUAL E  
EDITORAÇÃO  
Diagraphic

SECRETÁRIA  
Rosylene Moreira Lima de Assunção

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



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

**Endereço editorial:** Revista Brasileira de Cancerologia  
Av. Venezuela, 134 Bl. A 9º andar — Centro  
CEP 20081 — Rio de Janeiro — RJ  
Brasil

**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 no Index Médico Latino-Americano — ISSN — 0034-7116

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



## Condrossarcoma do Septo Nasal. Apresentação de um caso.

ALVIMAR AFONSO BARBOSA<sup>1</sup>, EDGARD CARVALHO SILVA<sup>2</sup>, JOSÉ DE SOUZA ANDRADE<sup>3</sup>, ALESSANDRA VERLAINE ALADIM<sup>4</sup>



Local de Realização do Trabalho: Instituto de Oncologia João Resende Alves<sup>5</sup>.

### Resumo

*Os autores apresentam um caso de condrossarcoma do septo nasal tratado com cirurgia radical, após recidiva, em que fora ocasionalmente "removido" durante uma septoplastia feita em outro serviço, dois anos antes.*

*Os autores chamam atenção: a) para a raridade da doença — nono caso da literatura mundial até 1986 — b) para a dificuldade diagnóstica que às vezes se apresenta e, c) para as conseqüências funestas em relação ao paciente em caso de conduta inicial inadequada.*

**Unitermos:** Condrossarcoma do septo nasal, septo nasal.

### Introdução

As neoplasias cartilaginosas (condromas e condrossarcomas) afetam mais freqüentemente os ossos longos, pelve e costelas (7, 11). Apenas 10% delas são primitivas da cabeça e pescoço. Nesta região os locais mais acometidos são a laringe, maxila e base do crânio (3, 7, 12). Até 1986 apenas 8 casos de condrossarcoma haviam sido descritos como sendo originários do septo nasal, embora este órgão possa ter sido acometido secundariamente em alguns destes casos (12).

PHEMISTER, em 1930, distinguiu os condrossarcomas dos sarcomas ósseos (3). EWING, em 1939, separou as neoplasias condrogênicas das osteogênicas (8). JAFFE e LICHTENSTEIN, 1943, estabeleceram os critérios para o diagnóstico do condrossarcoma. Desde então esta neoplasia adquiriu identidade nosológica (3).

Até 1972 menos de 100 casos de condrossarcoma foram descritos como sendo originários da face (6). Os locais mais acometidos são: maxila anterior, mandíbula (côndilo, região molar e sínfise), base do crânio. Já foram descritos em quase todos ossos crânio-faciais e, mais raramente, em partes moles (língua, mucosa rinofaríngea e músculos mastigadores). A maioria dos pacientes situa-se na faixa etária dos 20 aos 60 anos, parecendo não haver preferência pelo sexo (2, 4, 8).

A histogênese do condrossarcoma é discutida. Pode originar-se de tecidos cartilaginosos, ósseos e outros de linhagem conjuntiva. Para explicar seu surgimento em órgãos destituídos de elementos cartilaginosos (mesmo

em fases embrionárias como a dura-máter e maxila), foram sugeridos que restos embrionários ou células mesenquimais totipotentes (de diferenciação multidirecional), pudessem ser a origem dos condrossarcomas. Células periosteais e conjuntivas que se diferenciariam em condroblastos, poderiam ser também incriminadas (3, 4). Os condrossarcomas poderiam resultar da malignização de condromas, principalmente em casos de recidivas, que decorrem de ressecções incompletas. O trauma local também já foi incriminado (3).

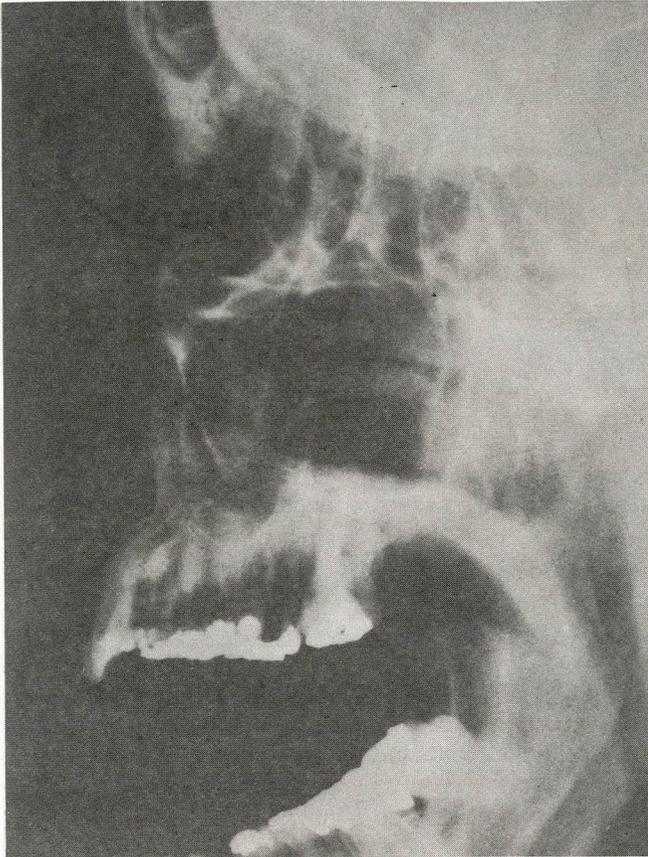
Segundo os dados disponíveis na literatura, o condrossarcoma é raríssimo, sendo 8 publicados até 1986 (12). Não encontramos nenhum caso descrito no Brasil. O caso apresentado não oferece dúvida quanto à sua origem septal, visto que foi casualmente encontrado durante a septoplastia.

### Apresentação

I. R. M., 53 anos, feminina, branca, procurou-nos para tratamento de tumor submucoso do palato duro, assintomático, descoberto durante recente consulta odontológica. A paciente relatava que há dois anos fora submetida à septoplastia. No ato operatório fora encontrado, casualmente, e removido "aos pedaços", lesão tumoral esbranquiçada, cujo exame histopatológico revelou adenoma pleomórfico.

Ao exame clínico a paciente apresentava bom estado geral. A rinoscopia anterior mostrava irregularidade da mucosa septal, em toda a extensão em que se podia

<sup>1</sup> Cirurgião de Cabeça e Pescoço do Instituto de Oncologia João Resende Alves, Prof. Assistente de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, <sup>2</sup> Cirurgião Maxilo-buco-facial do Instituto de Oncologia João Resende Alves, Prof. Titular de Cirurgia da Faculdade de Odontologia da UFMG, <sup>3</sup> Patologia do Instituto de Oncologia João Resende Alves, Prof. de Patologia da Faculdade de Medicina da UFMG, <sup>4</sup> Acadêmica da Faculdade de Odontologia da UFMG, estagiária em Oncologia de Cabeça e Pescoço no Instituto de Oncologia João Resende Alves, <sup>5</sup> Rua Gentios 1350, Bairro Luxemburgo, Belo Horizonte — MG. CEP 30380



**Figura 1** — Radiografia em perfil da face mostrando destruição da espinha nasal.



**Figura 2** — Radiografia oclusal mostrando osteólise extensa do palato duro.

vê-la. Havia discreta elevação da columela e da porção vizinha do lábio, em virtude de lesão infiltrativa subjacente. À oroscopia notava-se abaulamento da mucosa do palato duro, de 2,5 x 1,5cm ao nível da linha mediana.

A radiografia simples da face em perfil mostrava destruição da espinha nasal (fig. 1) e a radiografia oclusal revelava osteólise do palato duro (fig. 2). A revisão da antiga lâmina e o exame de um novo fragmento da lesão, mostraram que se tratava de uma mesma doença: condrossarcoma (figs. 3 e 4).

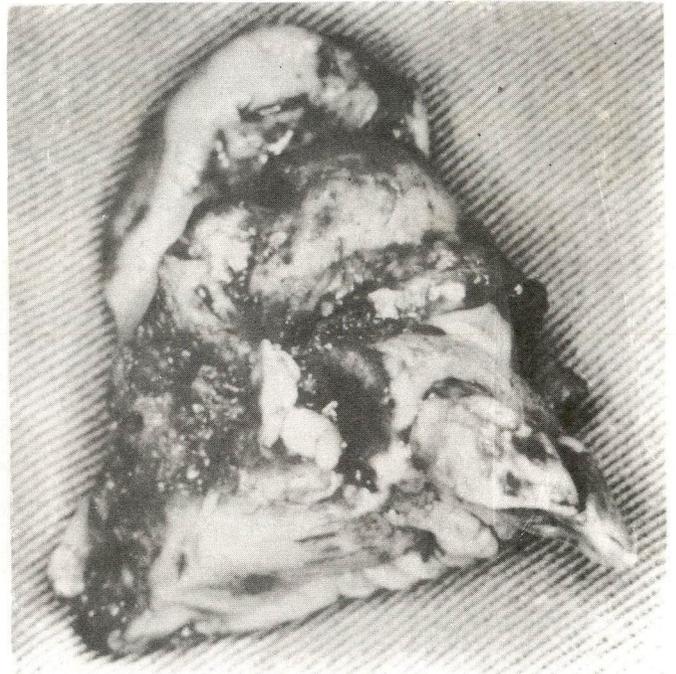
Em 12 de agosto de 1986 a paciente foi operada. A Fig. 5 mostra o campo operatório após o descolamento dos retalhos (incisão médio-labial e paranasal bilateral). O espécime cirúrgico (Fig. 6) consistia de quase todo septo e assoalho nasais, partes inferiores das paredes laterais nasais e maxila anterior junto com os caninos. O tamponamento foi retirado no 2º dia e imediatamente instalada uma prótese provisória para oclusão do defeito oro-nasal. A Fig. 7 mostra a paciente com sua prótese definitiva no 10º mês pós-operatório. A última revisão em 14 de junho de 1989 não revelou sinais de recorrência.



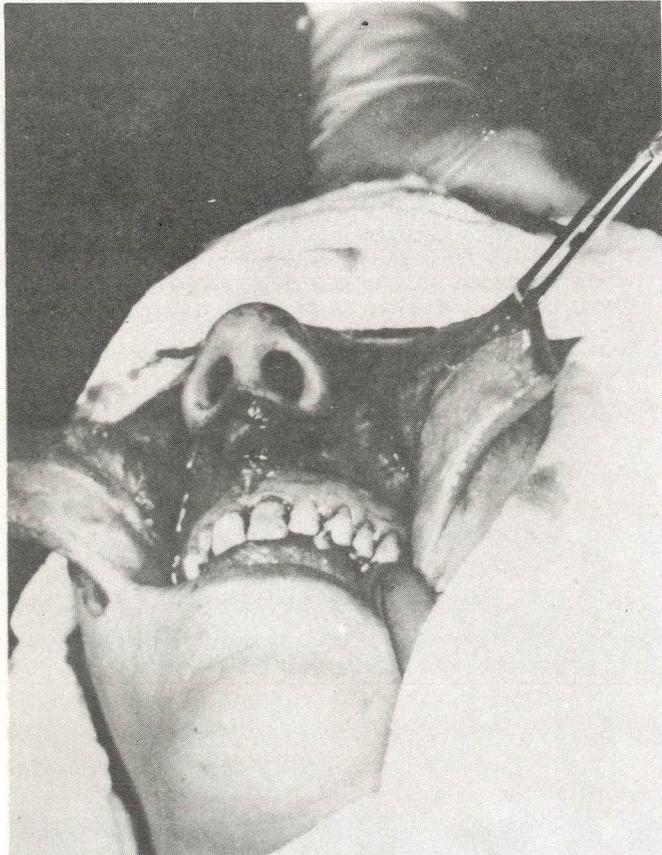
**Figura 3** — Condrossarcoma apresentando massas de condrócitos atípicos fazendo protrusão nas partes moles: (Hematoxilina — eosina, 160 x).



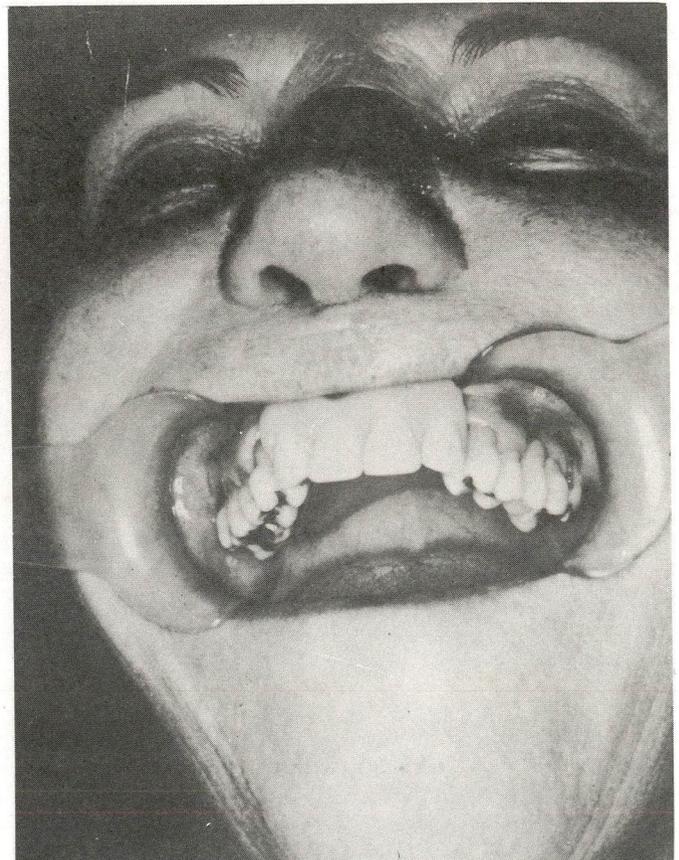
**Figura 4**— Condrossarcoma mostrando condrócitos atípicos, de núcleos tumefeitos e às vezes binucleados (Hematoxilina — eosina, 400 x).



**Figura 6** — Espécime operatório (pré-maxilectomia) incluindo quase todo palato duro e paredes laterais nasais anteriores.



**Figura 5**— Campo operatório após descolamento dos retalhos. Incisão de Weber-Bilateral.



**Figura 7** — Paciente no 10º mês pós-operatório com prótese definitiva.

## Comentários

O primeiro condrossarcoma do septo nasal foi descrito por LAWSON, em 1952 (9). Desde então 7 outros foram descritos e, baseados na literatura disponível (3, 12), o caso por nós apresentado seria o nono. Embora as bases anatômicas para o diagnóstico de condrossarcoma tenham sido definidas por JAFFE e LICHTENSTEIN, às vezes o diagnóstico diferencial é muito difícil, principalmente com os condromas (1). A confusão com o adenoma pleomórfico pode ocorrer (6) como no presente caso. Parece ser opinião formada entre os autores de que o diagnóstico de CONDROMA, na região da cabeça e pescoço, deve ser visto com reservas, considerando a maior raridade que do condrossarcoma e a semelhança histológica entre ambos (4, 7, 10). A sintomatologia e as imagens radiográficas nada têm de especiais: a obstrução nasal é a manifestação mais comum e pode haver áreas osteolíticas e ou radiopacas (3, 6).

A cirurgia radical parece ser o tratamento mais eficaz. O tumor é considerado radorresistente, embora tenha sido relatada melhora acentuada num ou noutro caso. A radioterapia estaria indicada para casos inoperáveis e naqueles em que não houve margem cirúrgica adequada (1, 4, 6, 8). A crioterapia parece auspiciosa (6). De uma maneira geral o prognóstico dos condrossarcomas da cabeça e pescoço não é bom (40% de sobrevida em 5 anos), mas é sensivelmente melhor que aqueles originários de outras regiões (pelve, fêmur, com sobrevida de 28%) (2). O prognóstico deteriora em casos de ressecções inadequadas. McCOY estudou 6 casos de condrossarcoma do septo nasal: a) em 1 deles o tratamento foi cirúrgico com 55 meses sem evidência da doença, b) no outro houve recorrência 39 meses após cirurgia, c) nos três restantes, após cirurgia radical, observou-se 24, 18 e 60 meses sem sinais de doença. O caso descrito por BAILEY, em 1982, foi submetido a

ressecção incompleta e ainda viveu mais de um ano em bom estado geral (3). WEBBER, em 1986, relatou um caso em que a paciente não apresentara sinais de recidiva 2 anos após tratamento cirúrgico (12).

## Summary

*The authors present a case of chondrosarcoma of the nasal septum treated with radical resection after recurrence that occurred 2 years after incomplete removal.*

*The authors call attention to: a) rarity of the lesion — this case is the 9th described; b) diagnostic challenge and, c) hazard to the patient if initial treatment was not adequate.*

**Key Words:** *Chondrosarcoma of the nasal septum, nasal septum.*

## Referências Bibliográficas

1. Aretsky, P.J., Freund, R., Kantu, K., Polisar, I.A. Chondrosarcoma of the nasal septum. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 79: 382-88, 1970.
2. Arlen, M., Tollefsen, H.R., Huvos, A.G., Marcove, R.C. Chondrosarcoma of the Head and Neck. *Amer. Jour. Surg.*, 120: 456-60, 1970.
3. Bailey, C.M. Chondrosarcoma of the nasal septum. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 96: 459-67, 1982.
4. Batsakis, J.G. Tumors of the head and neck; clinical and pathological considerations. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1977.
5. Coyas, A.J. Chondrosarcoma of the nose. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 79: 69-72, 1965.
6. Gallagher, T.M., Stome, M. Chondrosarcomas of the facial region. *Laryngoscope*, 82: 978-84, 1972.
7. Jones, H.M. Cartilaginous tumours of the head and neck. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 87: 135-51, 1953.
8. Kragh, L.V., Dahlin, D.C., Erich, J.B. Cartilagenous Tumors of the Jaws and Facial Regions. *American Journal of Surgery* 99: 852-56, 1960.
9. Lawson, L.J. Intranasal Chondrosarcoma. *Archives of Otolaryngology*, 55: 559-65, 1952.
10. McCoy, J.M., McConnel, F.M.S. Chondrosarcoma of the nasal septum. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 79: 382-88, 1970.
11. Soboroff, B.J., Lederer, F.L. Chondrosarcoma of the nasal cavity. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 64: 718-27, 1955.
12. Webber, P.A., Hussain, S.S.M., Radcliffe, G.J. Cartilaginous neoplasms of the head and neck, *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 100: 615-19, 1986.

## Infecções em Cateter Central de Longa Permanência (Cateter Hickmann)

JOSÉ MARCUS ROTTA<sup>1,4</sup>, SONIA MARIA ROSSI VIANNA<sup>2</sup>,  
ELIZABETH AKEMI NISHIO<sup>3</sup>

Hospital do Servidor Público Estadual — São Paulo, SP

### Resumo

*Nos recentes avanços no tratamento de pacientes com câncer, torna-se necessária a manutenção de um acesso venoso central de longa duração, através do qual é realizada a administração de agentes antineoplásicos, antibióticos, nutrição parenteral, transfusão de componentes do sangue e também a monitorização de exames laboratoriais.*

*Além disso é importante que este procedimento seja de fácil implantação e de baixa morbidade. Os autores utilizaram o Cateter de Hickmann (um polímero de silicone com diâmetro intraluminal de 1,6mm) em 29 pacientes, com um total de 31 cateteres e com um tempo médio de permanência de 177 dias. E analisam a incidência de infecção (a complicação mais freqüente) tanto local quanto sistêmica, comparando os dados com a literatura.*

**Unitermos:** Infecções. Cateter Hickmann.

### Introdução

Diante dos recentes avanços no tratamento de pacientes com câncer, com a utilização de uma quimioterapia mais agressiva, com maior mielotoxicidade e muitas vezes com necessidade de nutrição parenteral prolongada, um acesso venoso central de longa duração tornou-se necessário para a administração de agentes antineoplásicos, antibióticos, componentes do sangue e líquidos, bem como para retirada de sangue para monitorização laboratorial. E este procedimento precisa ser de fácil implantação e manuseio e com baixa morbidade.

Cateteres intravenosos plásticos podem ser inconvenientes nestas circunstâncias devido às altas taxas de flebite e infecção<sup>15</sup>.

O uso de agulhas com esquema rotatório de veias periféricas a cada 3 dias é amplamente difundido mas tem altas taxas de processo inflamatório local (36%), infecção local (5%) e septicemia (2%)<sup>2</sup>, e com rápida exaustão destas veias por repetidas punções e por administração de substâncias irritativas (antibióticos e quimioterápicos) nos pacientes com doenças malignas.

O uso rotineiro de cateteres de polivinil em veia subclávia está associado com elevadas taxas de septi-

cemias e trombozes<sup>4,20</sup>. Contudo, o cateter de silicone em átrio direto (Hickmann e Broviac), para manuseio de pacientes com doenças neoplásicas tem tido um grande avanço<sup>5, 10, 14, 23</sup>.

Estes cateteres são menos trombogênicos que os de polivinil e polietileno<sup>3, 5</sup>.

No presente estudo foi utilizado o cateter de Hickmann, um polímero de silicone, que possui um diâmetro intraluminal de 1,6mm sendo menos trombogênico devido ao próprio material com que é confeccionado. Em sua implantação, a presença de um túnel subcutâneo distante do ponto de dissecação e um "cuff" de Dacron, que facilita a fibrose no local (não necessitando de pontos de fixação), diminuem o risco de infecção ascendente pericaterer.

### Material e métodos

De 1º de agosto de 1984 a 30 de julho de 1988, 29 pacientes foram submetidos à implantação de cateter de Hickmann, no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, em um total de 31 inserções (dois dos pacientes tiveram um segundo cateter implantado).

Dos 29 pacientes 17 eram do sexo feminino e 12 do masculino. A idade variou de 9 meses a 25 anos, com

<sup>1</sup> Serviço de Neurocirurgia. <sup>2</sup> Setor de Oncopediatria do Serviço de Pediatria Clínica. <sup>3</sup> Enfermeira encarregada do Serviço de Pediatria Clínica. Trabalho apresentado no 2º Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica. Endereço para correspondência: <sup>4</sup> Rua Pedro de Toledo, 1800. São Paulo, SP. CEP: 04039.

**Tabela 1** — Diagnóstico dos Pacientes com Cateter de Hickmann

Leucemia	11 casos	} destes, 5 foram submetidos a Transplante de medula óssea
Linfoma não Hodgkin	1 caso	
Tumor de SNC	3 casos	
Sarcoma de Ewing	3 casos	
Rabdomiossarcoma	2 casos	
Sarcoma de células claras (renal)	2 casos	
Tumor de Wilms	2 casos	
Neuroblastoma	2 casos	
Pós-operatório de Refluxo Gastro esofágico	1 caso	
Abdome agudo por necrose de intestino	1 caso	
Fístula duodenal	1 caso	
<b>TOTAL</b>	<b>29 casos</b>	

uma média de 7,5 anos; 26 pacientes eram portadores de neoplasias e 3 eram portadores de patologias do tubo gastrointestinal que necessitaram nutrição parenteral prolongada por vários meses (Tabela 1).

Para a inserção do cateter foi utilizada a seguinte técnica:

a) *Incisão de 2cm, a 1cm da clavícula no bordo lateral do músculo esternocleidomastóideo.*

b) *Isolamento da veia jugular externa que era a seguir amarrada. Na impossibilidade desta, dissecava-se a veia jugular interna e era feita uma sutura em bolsa.*

c) *O túnel subcutâneo, desde a região mamária interna até o local da incisão em região supraclavicular, foi feito com fio de Kirschner, fixando-se neste o cateter.*

d) *Após a introdução do cateter no túnel, posicionava-se o "cuff" de Dacron a 2cm do orifício de saída (em região mamária interna).*

e) *A seguir o cateter era posicionado na veia com a extremidade indo até o átrio direito.*

Todos os procedimentos foram realizados em sala cirúrgica, com Radioscopia, e todos os pacientes receberam anestesia geral.

Dos 31 cateteres implantados, 15 o foram em veia jugular externa direita, 14 em veia jugular interna direita, 1 em veia jugular interna esquerda e 1 em veia cefálica esquerda.

Vinte e um cateteres foram de uma única via e 10 de dupla via.

Nos primeiros 15 dias o curativo no local foi realizado diariamente e depois em dias alternados, sendo obrigatória a rigorosa lavagem das mãos com iodopovidona, pois o curativo e manipulação do cateter são realizados sem luvas. O local de saída do cateter é limpo com água oxigenada e iodopovidona tópica e é feito curativo com gaze esterilizada após ser aplicada também a pomada de iodopovidona. Diariamente é administrada

uma injeção de heparina pelo cateter, na concentração de 100 U/ml. Após isto é conectado o equipo de soro se assim o paciente necessitar, ou então é fechado o cateter com tampa apropriada e "clamp" de proteção, nos pacientes ambulatoriais. Quando o paciente está em sua casa, o curativo é realizado por um familiar treinado no hospital durante a internação do mesmo.

*Infecção:— Foram colhidas culturas no local de saída do cateter, sempre que havia sinais de inflamação de túnel e/ou orifício de saída e os pacientes tratados sistemicamente no caso de cultura positiva.*

Em todos os pacientes que apresentavam temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , a avaliação incluía, após o exame físico, culturas de urina, secreção de orofaringe, cultura do local de saída do cateter e hemoculturas (para bactérias e fungos) tanto do cateter como do sangue periférico, além de Raio X do tórax.

Havendo suspeita de septicemia a antibioticoterapia empírica foi iniciada logo após as culturas de rotina terem sido colhidas.

Nos casos em que foi necessária a remoção do cateter, foi realizada cultura da ponta.

Agentes trombolíticos (heparina, estreptoquinase) foram utilizados sempre que havia restrição ao fluxo no cateter.

## Resultados

O tempo de permanência do cateter variou de 3 a 818 dias, com uma média de 177,3 dias; o número total de dias de cateter foi de 5.495.

As complicações decorrentes do uso do cateter foram:

— uma perfuração do cateter por manuseio inadequado em extremidade distal, sendo possível recuperá-

lo após uso de material de reparo adequado.

— em 2 casos refluxo da medicação injetada, através do túnel de inserção, provavelmente decorrente de má posição do cateter na veia, sendo necessária sua remoção precoce (35 dias e 44 dias após terem sido implantados).

— a complicação mais freqüente foi a infecção: 9 pacientes apresentaram infecção em um total de 10 episódios (sendo que um paciente teve 2 episódios em locais e épocas diferentes). Destas, 5 (50%) foram em orifício de saída, 3 (30%) septicemias e 2 (20%) em túnel de inserção, sendo todos tratados com antibioticoterapia adequada até a infecção ser curada ou a neutropenia resolvida.

Pacientes neutropênicos febris, em nossa instituição são rotineiramente tratados com regime antibiótico consistindo de uma cefalosporina de 3ª geração (cefotaxima ou ceftriaxona) e um aminoglicosídeo (amicacina) e também com vancomicina, nos pacientes em uso de cateter.

A bactéria mais encontrada foi o *Staphylococcus aureus* (em 3 episódios — 30%), sendo seguida pela *Pseudomona aeruginosa* (2 episódios — 20%). Houve apenas um episódio com múltiplos microrganismos. (Tabela II).

Em 7 (70%) episódios houve regressão total do quadro infeccioso com o tratamento instituído, mas em 3 (30%) casos foi necessária a remoção do cateter, pela falta de resposta ao tratamento. Isto ocorreu nos 2 casos de infecção de túnel de inserção e no paciente que apresentou septicemia por *Candida sp.*

Não houve complicações decorrentes da cirurgia, nem mesmo nos pacientes que apresentavam plaquetopenia; antes e durante a cirurgia foi utilizada infusão de concentrado de plaquetas, não havendo em nenhum caso complicação hemorrágica.

Não houve nenhuma morte relacionada com o cateter.

## Discussão

Os resultados de nossa análise de 31 inserções de cateter de Hickmann são comparáveis aos resultados de outros estudos, que mostram a efetividade deste tipo de cateter atrial como uma via de acesso venoso central de longa duração<sup>1, 9, 10, 13</sup>.

A vida média destes cateteres de silicone tem sido de 3 a 4 meses em muitos estudos, mas pode chegar a ter uma duração de 1 a 2 anos, quando necessário. Além disso as taxas de complicações e infecções são baixas quando comparadas com outros tipos de procedimentos<sup>16</sup>.

A superioridade do cateter do tipo Broviac/Hickmann provavelmente resulta de 3 vantagens maiores:

1ª devido ao próprio material com que é confeccionado, diminui os riscos de formação de coágulos, trombose venosa e formação de rede de fibrina que, sabidamente, estão associados com alto risco de infecção<sup>4, 24</sup>.

2ª o "cuff" de Dacron induz à proliferação fibroblástica e resulta em barreira física prevenindo migração bacteriana ao longo do cateter desde o orifício de saída até o segmento intravascular. Esta barreira provavelmente reduz também o risco de infecção<sup>16</sup>.

3ª os cuidados da equipe de enfermagem especializada em manusear e cuidar dos cateteres segundo o protocolo para tal fim e a adequada orientação e treinamento dos familiares, têm diminuído a incidência de infecção<sup>12</sup>.

Hemorragia após a inserção do cateter não tem sido um problema em pacientes com trombocitopenia, sendo prudente a transfusão de plaquetas no pré-operatório em paciente com acentuada plaquetopenia<sup>18, 25</sup>.

Muitos centros têm referido dificuldades com a formação de coágulos, mas como as experiências na inserção de cateter têm aumentado e os cuidados de rotina da injeção de Heparina é realçado, este problema tem diminuído<sup>17, 18</sup>.

**Tabela II** — Patógenos isolados e locais de infecção

<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (30%) 2 orifícios de saída e 1 túnel
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2 (20%) 1 orifício de saída 1 septicemia
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (10%) orifício de saída
<i>Proteus morgani</i>	1 (10%) túnel
<i>Flavobacterium</i>	1 (10%) septicemia
<i>E. coli, Enterobacter, Klebsiella</i>	1 (10%) orifício de saída
<i>Candida sp</i>	1 (10%) septicemia
<b>TOTAL</b>	<b>10 (100%)</b>

Tabela III — Infecções e Complicações do Cateter de Hickmann em Revisão da Literatura

Autores	Nº Cateter Hickmann	Nº Pacientes	Média de Duração Cateter (dias)	Nº Total dias de Cateter	Nº Infecções de Cateter	Nº Infecções p/100 Cateter dia	Nº Total Complicações	Nº Complicações p/100 Cateter dia	Nº Cateteres Removidos por infecções	Nº Cateteres Removidos prematuramente	Mortes Relacionadas com Cateter
Hickmann — 1979 <sup>10</sup>	75	75	81	6,075	9	0,15	27	0,44	11	14	0
Chillar — 1980 <sup>7</sup>	70	66	95	6,642	2	0,03	26	0,39	3	10	0
Larson — 1981 <sup>13</sup>	42	34	81	3,410	7	0,21	—	—	7	7	2
Sanders — 1982 <sup>21</sup>	120	120	105	12,630	11	0,09	17	0,13	11	17	—
Quigley — 1982 <sup>17</sup>	11	10	102	1,124	0	0,00	4	0,36	0	3	0
Reed — 1983 <sup>19</sup>	106	99	153	16,224	29	0,18	39	0,24	7	11	0
Press — 1984 <sup>16</sup>	129	102	128	16,512	16	0,10	24	0,15	10	24	0
Este Estudo — 1988	31	29	177	5,495	10	0,18	13	0,23	3	2	0
TOTAL...	584	535	115	68,112	84	0,12	150	0,22	52	88	2

Se a formação de coágulo ocorrer, a precoce infusão de estreptoquinase ou uroquinase é geralmente suficiente para a desobstrução do cateter<sup>11</sup>.

Dos 84 casos de infecção documentados na revisão dos diversos trabalhos, (Tabela III), infecção no local de saída foi responsável por quase metade (47:5%), seguida por septicemia (30%) e túnel (21%).

O *Staphylococcus epidermidis* foi o principal microorganismo responsável pela infecção relacionada com cateter. Outros também relatados como causando septicemia incluem *Staphylococcus aureus* (20%), *Candida* (8%) e *Pseudomona aeruginosa* (5%).

Infecções polimicrobianas são freqüentemente encontradas nestes pacientes imunodeprimidos mas geralmente não estão relacionadas com a infecção do cateter, ocorrendo naqueles casos em que há lesão da membrana mucosa<sup>16</sup>.

A maioria dos episódios febris nestes pacientes não está associada à infecção do cateter e nem à septicemia, mas a febre com freqüência é o único sinal de sepsis. Havendo suspeita de bacteriemia em um paciente neutropênico, a antibioticoterapia empírica deve ser iniciada logo que as culturas adequadas tenham sido obtidas, devendo ser o antibiótico administrado pelo cateter, até que a neutropenia tenha sido resolvida<sup>8, 16</sup>.

A infecção do local de saída pode ser curada com cuidados locais e antibióticos orais em pacientes não neutropênicos e intravenosos nos neutropênicos em aproximadamente 85% dos casos, sem que seja necessária a remoção do cateter<sup>8</sup>.

A infecção do túnel de inserção geralmente requer a remoção do cateter para resolução da infecção em 70% dos casos, apesar da instituição de cuidados e tratamento precoce<sup>16</sup>.

A remoção do cateter deve ser considerada em pacientes com definida infecção do cateter, quando não há melhora clínica após 48 horas de antibióticos e também quando há persistência da febre, bacteriemia e sinais de inflamação local. Outras decisões quanto à remoção do cateter devem depender de cada caso em especial.

Quanto aos cuidados diários com o cateter, sabe-se que o estabelecimento de protocolos rígidos pode reduzir o risco de infecção<sup>6, 8, 25</sup>.

É importante que os pacientes ambulatoriais e aqueles que deles cuidam sejam bem treinados nos cuidados, uma vez que as infecções podem ocorrer nas negligências das técnicas dos cuidados em casa<sup>22</sup>.

## Summary

*Recent advances in the treatment of cancer patients makes it necessary to adapt central venous access to administration of drugs and to obtain blood samples for laboratory examinations.*

*Hickmann catheters are studied in 29 patients (31 implantations) in order to evaluate infection rate. Results are compared with those of literature.*

Uniterms: *Hickmann catheters infections*

## Referências Bibliográficas

1. Abraham JL and Mullen JL: A Prospective study of prolonged central venous access in leukemia. JAMA, 1982; 248: 2868.
2. Band JD, Maki DG.: Steel needles used for intravenous therapy: Morbidity in patients with hematologic malignancy. Arch. Intern Med, 1980; 140: 31.
3. Bottino J, McCredie KB, Groschel DHM, Lawson M: Long-Term intravenous therapy with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheter.

- ters in patients with malignant diseases. *Cancer*, 1979; 43: 1937.
4. Brismar B, Malmborg A.S.: Prophylaxis against microbial colonization of venous catheters. *J. Hosp Infect*, 1981; 2: 37.
  5. Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH.: A Silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet*, 1973; 136: 604.
  6. Cairo MS, Spooner S, Sowden L, *et al*: Long-Term use of indwelling multipurpose silastic catheters in pediatric cancer patients treated with aggressive chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1986; 4: 784, 788.
  7. Chillar BK, Farbstein M, Ellington OB, *et al*: Use of right atrial catheter for prolonged IV support in cancer patients. *Cancer treatment Rep*, 1980; 64: 243.
  8. Decker DM e Edwards KM.: Infecções do Cateter Venoso Central. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*, 1988; 3: 569-609.
  9. Hawkins J, Nelson EW.: Percutaneous placement of Hickmann catheters for prolonged venous access. *AM J Surg.*, 1983; 144: 624.
  10. Hickmann RO, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Thomas ED.: A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet*, 1979; 148: 871.
  11. Hurtubise MR, Bottino JC, Lawson M, McCredie KB: Restoring patency of occluded central venous catheters. *Arch Surg*, 1980; 115: 212.
  12. Johnstone JD.: Infrequent infections associated with Hickmann catheters. *Cancer Nurs*, 1982; 5: 125.
  13. Larson EB, Wooding M, Hickmann RO.: Infections complications of right atrial catheters used for venous access in patients receiving intensive chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet*, 1981; 153: 369.
  14. Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH: Bacteremias and Fungemias in oncologic patients with central venous catheters: Changing spectrum of infection. *Arch Intern Med*, 1982; 142: 1456.
  15. Maki DB, Goldman D, Rhame FS.: Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med*, 1973; 74: 867.
  16. Press OW, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickmann RO.: Hickmann catheter Infections in Patients with Malignancies. *Medicine*, 1984; 63: 189.
  17. Quigley T, Sutherland DER, Howard RJ.: Use of Hickmann and Broviac central venous catheters in high risk patients. *Minn Med*, 1982; 65: 77.
  18. Reed WP, Newman KA, de Jong C, *et al*.: Prolonged venous access for chemotherapy by means of the Hickmann Catheter. *Cancer*, 1983; 52: 185.
  19. Reed WP, Newman KA.: An improved technique for the insertion of Hickmann catheters in patients with thrombocytopenia and granulocytopenia. *Surg Gynecol Obstet*, 1983; 156: 355.
  20. Ryan JA, Abel RM, Abbott WM, *et al*: Catheter complications in total parenteral nutrition: a prospective study of 200 consecutive patients. *N Engl J Med*, 1974; 290: 757.
  21. Sanders JE, Hickmann RO, Aker S, Hersman J., Buckner CD, Thomas ED: Experience with double lumen right atrial catheters. *J Pen G*: 1982; 95.
  22. Schuman ES, Winters V, Gross GF, *et al*: Management of Hickmann catheter sepsis. *AM. J. Surge*, 1985; 149: 627-628.
  23. Shapiro ED, Wald ER, Nelson KA, Spiegelman KA: Broviac catheter related bacteremia in oncology patients. *Am J. Dis Child*, 1982; 136: 679.
  24. Stillman RM, Soliman F, Garcia L, Sawyer PN.: Etiology of catheter associated sepsis: correlation with trombogenicity. *Arch Surg*, 1977; 112: 1497.
  25. Wade JC, Newman KA, Chimpff SC, *et al*: Two methods for improved venous access in acute leukemia patients. *JAMA*, 1981; 246: 140.

**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

# 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

## Estudo Retrospectivo de Tumor de Wilms Tratado no Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer entre 1982-1986

REGINA MOREIRA FERREIRA<sup>1,3</sup>, PEDRO LUIZ FERNANDES<sup>2</sup>, AVELINO LUZ MACHADO<sup>3</sup>

Instituto Nacional de Câncer (INCa) — Rio de Janeiro, RJ

### Resumo

*Da análise retrospectiva de 21 casos de crianças tratadas de "Tumor de Wilms" entre 1982-1986, obtivemos taxa de sobrevida de 81% em 5 anos.*

*Os pacientes que apresentaram evolução de doença a apresentaram em abdome. A abordagem terapêutica correta o mais precoce possível torna este tumor curável na maioria dos casos.*

**Unitermos:** Tumor de Wilms na criança, abordagem terapêutica e recidiva abdominal

### Introdução

O tumor de Wilms da criança constitui patologia curável na maioria dos casos se recebe terapêutica moderna e apropriada, apresentando taxas de sobrevida maiores que 80% quatro anos após o diagnóstico. O prognóstico está relacionado com o estadiamento do diagnóstico, os achados histopatológicos e com a pronta intervenção terapêutica constituída de três modalidades: cirúrgica, radioterápica e quimioterápica sendo que esta última deverá ser iniciada no pós-operatório imediato de preferência. O atraso em qualquer uma delas pode afetar o resultado final<sup>1,2,3</sup>.

Em se tratando de patologia relativamente rara, a melhoria da sobrevida observada nos últimos anos se deveu sobretudo a estudos efetuados por grandes grupos de Oncologia Pediátrica ou seja: 1 — National Wilms Tumor Study, NWTS, americano<sup>4</sup>; 2 — Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica, SIOP, europeu<sup>5</sup>; 3 — British Medical Research Council, inglês<sup>6</sup>.

Foi observado pelo NWTS que a maioria dos pacientes diagnosticados como portadores de Tumor de Wilms apresentavam evolução favorável e que aproximadamente 10% dos pacientes evoluíam mal e apresentavam padrões histológicos diferentes. Para o estudo 3 foram então identificados dois principais parâmetros para se considerar como histologia desfavorável:

- a) Presença de anaplasia difusa;
- b) Tumores sarcomatosos incluindo, aqui, o Sarcoma

de Células Claras e o Tumor Rabdóide. (Vários autores hoje consideram estas duas últimas entidades como sendo outros tumores e não formas variantes do Tumor de Wilms)<sup>7</sup>.

A presença da histologia considerada como desfavorável denota um pior prognóstico e por isso é utilizada terapêutica mais agressiva com exceção dos pacientes do grupo I com histologia anaplásica, que evoluem de forma semelhante aos do grupo I com histologia favorável recebendo a mesma terapêutica<sup>8</sup>.

Com o uso de terapêutica mais agressiva para tumores considerados de histologia desfavorável o 3º estudo do NWTS conseguiu obter melhora da sobrevida em tumores anaplásicos e Sarcoma de Células Claras porém os pacientes portadores de Tumor Rabdóide continuaram a apresentar prognóstico sombrio<sup>1,3,7</sup>.

### Material e Métodos

Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários dos pacientes matriculados entre 1982 e 1986, no Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer, com o diagnóstico de Tumor de Wilms, totalizando 23 casos. A idade variou entre 4 meses e 9 anos (mediana 36 meses). Dez pacientes pertenciam ao sexo masculino e 13 pacientes ao sexo feminino. Treze pacientes eram brancos, três pretos e sete pardos. Dois pacientes foram excluídos do estudo: um por ter apre-

<sup>1</sup>Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do INCa. <sup>2</sup>Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica Oncológica do INCa. <sup>3</sup>Oncologista Pediátrico. Trabalho apresentado na XIX Jornada de Radiologia do Rio de Janeiro em novembro/88. Agradecimentos: ao Sr. Pedro Carvalho Rodrigues, estatístico do INCa, na confecção da curva de sobrevida. Endereço para correspondência: <sup>4</sup>Praça Cruz Vermelha, 23, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20230.

**Tabela 1** — Estadiamento adotado pelo NWTS-3<sup>10</sup>

I	— Tumor limitado ao rim e completamente extirpado
II	— Tumor se estende além do rim mas é completamente extirpado
III	— Tumor residual confinado ao abdome
IV	— Metástases hematogênicas: pulmão, fígado, osso, cérebro
V	— Tumor bilateral ao diagnóstico

sentado morte acidental após o término do tratamento. A necropsia revelou como *causa mortis* hematoma subdural. Tratava-se de um paciente do grupo I, histologia favorável. O outro paciente foi transferido para o INCa um mês após cirurgia de ressecção parcial do tumor e encontrava-se em fase avançada de doença, em franca insuficiência renal, séptico, com deiscência de ferida cirúrgica e fístula urinária intraperitoneal. Tratava-se de um paciente do grupo III, portador de Tumor Rabdóide e rim em ferradura. O óbito ocorreu no 4º dia após a transferência. O paciente não havia sido submetido a nenhum tratamento oncológico no pós-cirúrgico do hospital de origem. Foram considerados portanto 21 casos como avaliáveis sob o ponto de vista de resposta ao tratamento. O tempo transcorrido entre a percepção do tumor pelos pais e/ou pelo médico e o início do tratamento variou de cinco dias a seis meses (mediana igual a quarenta dias). O estadiamento adotado foi o proposto pelo NWTS<sup>3</sup> (Tabela 1) sendo a seguinte a distribuição por estágio: I-6, II-7, III-7, IV-1, V-1 e 1 recidiva abdominal à matrícula. O tratamento utilizado foi o proposto pelo NWTS<sup>3</sup> (Tabela 2) sendo que cinco pacientes foram submetidos ao protocolo J, sete ao protocolo DD, sete ao protocolo K e dois ao protocolo EE.

A partir de setembro/85 foram feitas algumas modificações no tratamento de acordo com informações recebidas em boletim informativo do NWTS (Tabela 3). Treze pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico fora do INCa e sete no hospital. Seis pacientes iniciaram a quimioterapia no Do pós-cirurgia. Em quatro pacientes foi instituído tratamento quimioterápico pré-operatório. Estes pacientes apresentavam o tempo de evolução entre a percepção da massa e a matrícula no INCa de dois meses, três meses, quatro meses e seis meses, respectivamente, e eram portadores de volumosas massas. Em onze pacientes o início do tratamento quimioterápico foi considerado tardio variando entre 12 dias a 180 dias após a cirurgia (mediana 19 dias). Dezesesseis pacientes foram submetidos a tratamento radioterápico. O tempo transcorrido entre a cirurgia e o início do tratamento radioterápico variou entre 8 dias a 180 dias (mediana 27,5 dias). O menor "follow-up" é de 27 meses e o maior de 78 meses (mediana 55 meses).

**Tabela 2** — Tratamento proposto pelo NWTS-3<sup>10</sup>

— Histologia favorável

## • Estádio I

Sem RXT	[	L	— AMD + VCR — 10 semanas
		EE	— AMD + VCR — 6 meses

## • Estádio II

[	Sem RXT	] DD	— AMD + VCR + ADM — 15 meses
	2000 rads		
[	Sem RXT	] K	— AMD + VCR — 15 meses (intensivo)
	2000 rads		

## • Estádio III

[	1000 rads	] DD	— AMD + VCR + ADM — 15 meses
	2000 rads		
[	1000 rads	] K	— AMD + VCR — 15 meses (intensivo)
	2000 rads		

— Histologia desfavorável (todos os estádios) e estádios IV histologia favorável

\*RXT — [ DD ] — AMD + VCR + ADM — 15 meses

\*RXT — [ J ] — AMD + VCR + ADM + CTX — 15 meses

\*Todos os estádios IV recebem 2000 rads sobre flanco + RXT

\*Todos os tumores de histologia desfavorável recebem RXT sobre flanco de acordo com tabela ajustada para a idade e nos locais de metástases, se existirem.

RXT — Radioterapia  
 AMD — Actinomicina D  
 VCR — Vincristina  
 ADM — Adriamicina  
 CTX — Ciclofosfamida

**Tabela 3** — Modificações Terapêuticas propostas pelo NWTS a partir de Setembro/1985.

• Estádio II, HF	Regime K Sem RXT
• Estádio III, HF	Regime DD 1000 rads sobre flanco
• Estádio I, anaplásico	Regime EE Sem RXT
• Todos os outros HD em qualquer estágio	Regime DD RXT sem modificações
• Estádio IV, HF	Regime DD RXT sem modificações

• RXT — Radioterapia  
• HD — Histologia desfavorável  
• HF — Histologia favorável

## Resultados

Dentre os 21 pacientes considerados avaliáveis, 17 encontram-se vivos sem evidência de doença e quatro evoluíram para o óbito. Em seis casos a histologia foi considerada desfavorável e entre eles ocorreram três óbitos. Entre 15 casos considerados como histologia favorável ocorreu um óbito. Entre os quatro óbitos ocorridos um paciente do grupo III de histologia desfavorável apresentou morte súbita em fase final do tratamento. A necrópsia revelou área de necrose miocárdica e sua morte foi atribuída a complicação do tratamento. Os outros três casos apresentaram recidiva abdominal. Um paciente do grupo III de histologia desfavorável já apresentava recidiva em leito tumoral por ocasião da

matrícula no INCa, 3 meses após a cirurgia. O segundo caso também do grupo III de histologia desfavorável apresentava grande massa abdominal por ocasião da matrícula. Havia sido submetido à biópsia fora do INCa e o cirurgião desconhecia a origem renal devido a sua grande extensão. O diagnóstico histopatológico sugeria sarcoma e o paciente foi submetido a quimioterapia pré-operatória devido a gravidade do caso. Apresentou resposta inicial boa e foi submetido à nefroureterectomia após resposta, mas veio a apresentar recidiva em leito tumoral, posteriormente.

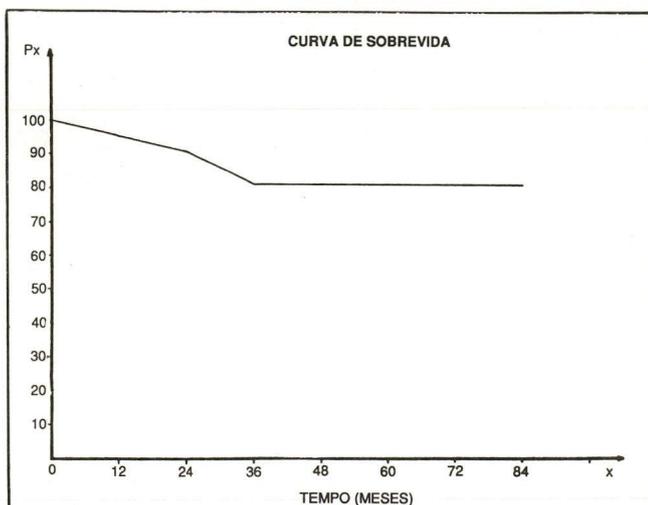
O terceiro caso era o de uma paciente do grupo II e histologia favorável. A paciente tinha sido submetida a cirurgia inicial fora do Estado do Rio de Janeiro e segundo informações colhidas do cirurgião houve ruptura tumoral confinada ao flanco. Apresentou recidiva em pelve fora do campo de radioterapia, três meses após o término do tratamento quimioterápico. A estimativa de sobrevida global em 84 meses foi de 81% (método de Kaplan-Meier) (Figura 1).

## Discussão

São matriculados no Serviço de Oncologia Pediátrica do INCa, em média, 200 novos pacientes por ano. São considerados tumores malignos cerca de 60 casos por ano. Em considerando que o Serviço só se ocupa de Tumores Sólidos, podemos observar que o número de casos de Tumor de Wilms é proporcionalmente baixo (quatro a cinco por ano durante o período analisado). Dos casos que nos são encaminhados a maioria o é tardiamente, obrigando a iniciar a terapêutica com atraso, o que poderá influenciar o resultado final, uma vez que a instalação do tratamento complementar no pós-operatório constitui fator prognóstico relevante<sup>2,3</sup>.

Atribuímos o não-encaminhamento ou o encaminhamento tardio ao desconhecimento por parte de muitos cirurgiões da importância de terapêutica complementar precoce. Às vezes, como é o caso de um dos pacientes deste estudo, o encaminhamento a serviço especializado só é efetuado quando o cirurgião é surpreendido por uma recidiva abdominal.

Hoje já se obtém um número significativo de curas de pacientes portadores de metástases hematogênicas para pulmões ou fígado ao diagnóstico. Porém a recidiva abdominal persiste com prognóstico reservado. Muitas vezes se torna difícil o seu manuseio porque os tratamentos prévios (cirurgia e freqüentemente químico e radioterapia) tornam inviável um ataque radical, o que torna de grande importância a prevenção da recidiva local por um tratamento inicial adequado<sup>9</sup>. Os três pacientes que foram a óbito por evolução de doença apresentaram recidiva abdominal. Depois deles apresentavam fatores prognósticos reservados (histologia desfavorável; grande retardo na instalação do tratamento anti-neoplásico) e eram ambos do grupo III, grupo onde ocorre



**Figura 1** — Curva de Sobrevida

a maioria das recidivas abdominais<sup>9</sup>. Porém a terceira paciente apresentava histologia favorável e era considerada do grupo II já que o cirurgião relatava ruptura tumoral confinada ao flanco. Havia recebido tratamento radioterápico sobre leito tumoral uma vez que foi matriculada antes de ter sido abolida a radioterapia para os estágios II. Teria havido disseminação peritoneal já que apresentou recidiva fora do campo de radioterapia? E neste caso teria sido subestadiada por informação incorreta? Teria o atraso na instalação da terapêutica (17º dia pós-cirurgia) influenciado no aparecimento da recidiva ulterior?

Em que pesem as dificuldades de encaminhamento encontradas nossos resultados não diferem grandemente dos relatados na literatura (81% de sobrevida em 5 anos), o que vem corroborar a idéia de que uma terapêutica apropriada e adaptada ao estadiamento e ao tipo histopatológico pode levar à cura a maioria das crianças portadoras de Tumor de Wilms.

### Summary

*A retrospective analysis of 21 patients with Wilms tumor from 1982 to 1986 shows a survival rate of 81% in five years. Persistence of disease occurred always in the abdominal cavity. Precocious and adequate therapeutics makes this one a curable lesion in the great majority of cases.*

### Referências Bibliográficas

1. Beckwith JD, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms Tumor: Results from the first National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978, 41 (5): 1937-1948.
2. Breslow NE, Palmer NF, Hill LR, *et al.* Wilms Tumor: Prognostic factors for patients without metastases at diagnosis. Results of the National Wilms Tumor Study. *Cancer* 1978, 41 (4): 1577-1589.
3. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, *et al.* Results of the third National Wilms' Tumor Study. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 1984, 25: 183.
4. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, *et al.* The treatment of Wilms' Tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1976, 38: 633-646.
5. Lemerle J, Voute PA, Iournade MF, *et al.* Preoperative versus post operative radiotherapy, single versus multiple courses of Actinomycin-D in the treatment of Wilms' Tumor. *Cancer* 1976, 38: 647-654.
6. Morris Jones PH. Medical Research Council's working party of Embryonal Tumors in childhood management of nephroblastoma in childhood. *Arch. Dis. Child.* 1978, 53: 112-11.
7. Beckwith JB. Wilms Tumor and other renal tumors of childhood; a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum. Pathol.* 1983, 14: 481-492.
8. National Wilms Tumor Study III. Informational Bulletin — 15, set. 1985.
9. Burgers JMV, Tournade MF, Bürger PBD, *et al.* Abdominal recurrences in Wilms Tumor: A report from the SIOP Wilms' Tumors trials and studies. *Radiation Therapy and Oncology* 1986, 5: 175-182.
10. National Wilms' Tumor Study-3. Protocolo original, maio 1980.

## Punção Aspirativa por Agulha Fina da Tireóide — Experiência de 5 anos

CARLOS ALBERTO RIBEIRO<sup>1</sup>, ROBERTO JUNQUEIRA DE ALVARENGA<sup>2</sup>, JOSÉ CODO ALBINO DIAS<sup>3</sup>, ROMERO BORGES NETTO<sup>4</sup>

Trabalho realizado nos departamentos de Endocrinologia e Anatomia Patológica do Hospital Belo Horizonte.

### Resumo

*Os autores mostram sua experiência com a PAAF em 349 casos de nódulos tireoidianos, durante 5 anos, e sua relação cito-histológica nos 32 casos levados à cirurgia.*

**Unitermos:** nódulos tireoidianos, punção aspirativa

### Introdução

Na propedêutica das patologias tireoidianas, especialmente nodulares, a avaliação clínica e os exames complementares mais rotineiros (dosagens hormonais, cintilografia, captação de iodo radioativo, ultra-sonografia, etc.) fornecem elementos importantes, porém não definitivos para o diagnóstico e a decisão terapêutica. Com a utilização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da tireóide, têm-se obtido dados mais conclusivos que, com certeza, tornam a escolha do tratamento mais segura.

Desde abril/84 estamos realizando a PAAF como parte integrante da propedêutica dos nódulos tireoidianos, nos pacientes atendidos ambulatorialmente no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Belo Horizonte, em um total de 349 punções realizadas até março de 1989.

No presente trabalho fazemos uma avaliação dos resultados obtidos, incluindo uma correlação citológica-anátomo-patológica nos pacientes submetidos à cirurgia.

### Materiais e métodos

Todas as PAAF foram realizadas pelos médicos do Serviço e encaminhadas imediatamente ao Laboratório para estudo citológico.

Para uma melhor avaliação dos resultados, foi elabo-

rado um protocolo com dados da história clínica, exame físico da tireóide, características cintilográficas e a ultra-sonografia, resultado da citologia e conduta adotada. Quando do encaminhamento cirúrgico, o resultado do exame anátomo-patológico era registrado e comparado com a citologia. Os pacientes submetidos ao tratamento clínico foram acompanhados por ultra-sonografia, e alguns deles submetidos a novas PAAF quando necessária (mudanças de características semiotécnicas do nódulo).

As punções foram realizadas com os pacientes em decúbito dorsal, e em hiperextensão cervical. Utilizamos seringas descartáveis de 10ml e agulha de 25 x 7, colocadas em suportes apropriados. Em cada paciente foram feitas um mínimo de 3 punções com o material distribuído em 7 lâminas das quais 5 eram fixadas imediatamente em álcool absoluto, e as outras duas secadas ao ar. Foi feita então a coloração de hematoxilina e eosina nas lâminas fixadas em álcool e Giemsa nas lâminas secadas ao ar.

Para a obtenção de material suficiente para estudo citológico é importantíssimo que se observe a metodologia da realização da punção, ou seja: palpar o nódulo na tireóide, dirigir a agulha para o interior do nódulo (evitar, sempre que possível, transfixar estruturas musculares), fazer pressão negativa e aspirar rapidamente e em várias direções. Quando se observar que a primeira gota de sangue começa a entrar no êmbolo, desfazer a pressão negativa e retirar a agulha do nódulo (se o

<sup>1</sup>Médico patologista, professor auxiliar do departamento de Patologia Geral — ICB — UFMG, <sup>2</sup>Médico patologista professor titular do departamento de Patologia Geral — ICB — UFMG, <sup>3</sup>Médico endocrinologista do Hospital Belo Horizonte, <sup>4</sup>Médico endocrinologista do Hospital Belo Horizonte. Endereço para correspondência: Carlos Alberto Ribeiro, Av. Francisco Salles, 1420/702 — 30150 — Santa Efigênia, Belo Horizonte — MG.

**Quadro 1** — Distribuição dos resultados de acordo com o sexo e com a idade

Sexo	Nº de pacientes	Faixa etária	Nº de pacientes
Feminino	324	< 30 anos	57
Masculino	25	30 a 39 anos	109
		40 a 49 anos	84
		50 a 59 anos	59
Total	349	> 60 anos	40

nódulo for cístico, esvaziar por completo, fazer nova palpação e caso encontrada outra lesão, puncionar novamente). Terminada a punção providenciar a feitura dos esfregaços.

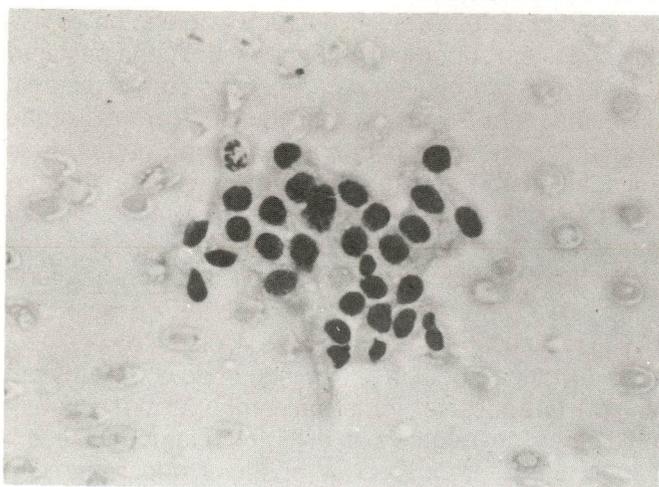
### Resultados

Foram examinadas 349 PAAF de nódulos tireoidianos, sendo 324 do sexo feminino e 25 do sexo masculino. A idade está distribuída de acordo com o quadro 1. Destes exames 49 (14%) foram insuficientes, 02 (0,5%) malignos e 04 (1,1%) inconclusivos. Das 349 PAAF realizadas somente 32 (9,1%) pacientes foram submetidos à cirurgia e a comparação com os resultados histopatológicos-citológicos foram coincidentes em 30 (93,7%) casos. Um dos casos classificados como insuficiente pela citologia mostrou tratar-se de carcinoma medular da tireóide. Outro, classificado como neoplasia de células foliculares, tratava-se de tireoidite de Hashimoto. Os resultados citológicos são mostrados no quadro 2. O maior número de casos foi representado por bócio nodulares colóides (BNC) ou atóxicos,

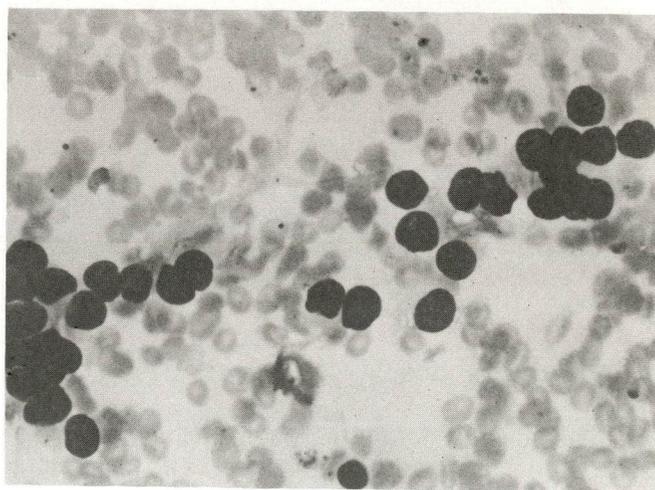
**Quadro 2** — Distribuição dos resultados citológicos

Bócio nodular colóide	268
Neoplasia de células foliculares	6
Neoplasia de células de Hürthle	4
Carcinoma papilar	1
Carcinoma anaplásico	1
Tireoidite aguda	1
Tireoidite subaguda	7
Tireoidite de Hashimoto	13
Linfonodo pré-tireoidiano	2
Bócio nodular tóxico	2
Cisto branquial	1
Inconclusivos	4
Insuficientes	39

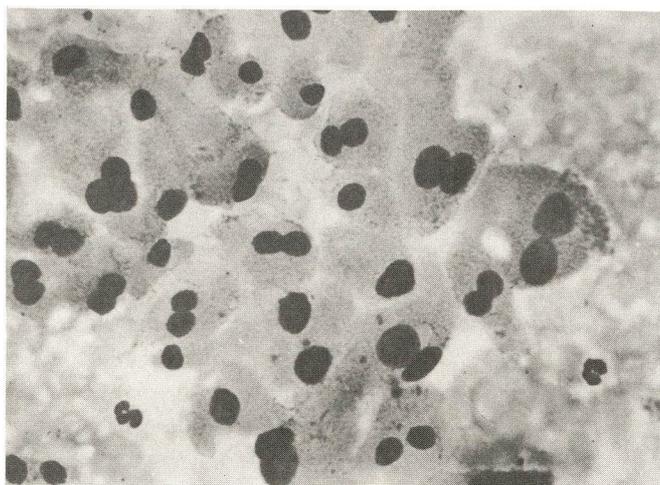
não representaram problemas diagnósticos e constavam de inúmeras células foliculares sem atipias, abundante material colóide e diversos histiócitos fagocitando hemossiderina (Fig. 1). As lesões foliculares foram classificadas como neoplasia de células foliculares, assim



**Figura 1** — Bócio colóide — punção aspirativa. Grupamentos de células foliculares, isomórficas sem atipias. Presença de abundante material colóide. (HE — X400).

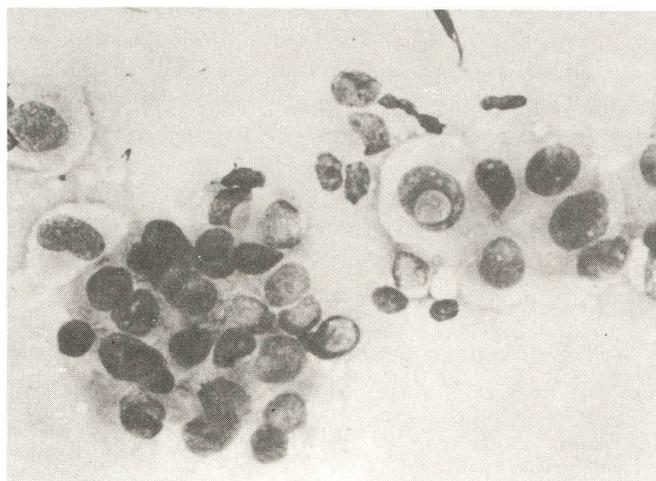


**Figura 2** — Neoplasia folicular — punção aspirativa. Esfregaço composto por um padrão monótono de células foliculares pequenas, às vezes formando foliculos. Material colóide escasso ou mesmo ausente. Praticamente impossível a distinção entre adenoma folicular e carcinoma folicular bem diferenciado. (Giemsa — X400).



**Figura 3** — Neoplasia de células de Hürthle — Punção aspirativa.

Este grupamento de células de Hürthle (oxifílicas), mostra núcleos excêntricos, por vezes binucleados, com nucléolos evidentes, amplo citoplasma granuloso. Escasso material colóide. (Giemsa — X400).



**Figura 4** — Carcinoma papilar — punção aspirativa.

Grupamentos de células foliculares, com perda da coesão, núcleos hipertróficos, podendo-se observar ainda inclusão citoplasmática intranuclear. (Giemsa — X400).

como neoplasia de células de Hürthle, uma vez que usando somente os critérios citológicos fica difícil e até mesmo impossível diferenciar os adenomas dos carcinomas foliculares bem diferenciados (Fig. 2). Além de outros, um dos critérios usados para diferenciar as neoplasias dos bóciós foi a quantidade de material colóide, bem maior nos bóciós. As neoplasias de células de Hürthle mostravam células grandes com amplo citoplasma eosinofílico e granuloso, núcleos excêntricos por vezes múltiplos com nucléolos evidentes. (Fig. 3). As neoplasias de células foliculares mostravam células foliculares discretamente atípicas, por vezes formando estruturas tubulares, inclusive com colóide central. Os carcinomas foliculares pouco diferenciados não representaram problemas diagnósticos devido às marcantes atipias celulares.

O carcinoma papilar com suas estruturas papilares, inclusões citoplasmáticas intranucleares, núcleos com cromatina em "vidro fosco", algumas vezes presença de corpos psamomatosos e escasso material colóide nos dá bastante segurança para o diagnóstico (Fig. 4).

O carcinoma anaplásico mostrando acentuado pleomorfismo celular, hiper cromasia, nucléolos evidentes, figuras de mitose, juntamente com os informes clínicos de tumor agressivo, grande, infiltrando estruturas vizinhas, torna o diagnóstico bastante fácil (Fig. 5).

A respeito da tireoidite de Hashimoto, os informes clínicos, aliados aos exames laboratoriais (anticorpos principalmente), já nos levam a pensar neste diagnóstico. Os achados citológicos que corroboram este diagnóstico são: escasso material colóide, intensa população linfocitária, nos mais diversos estágios de ma-

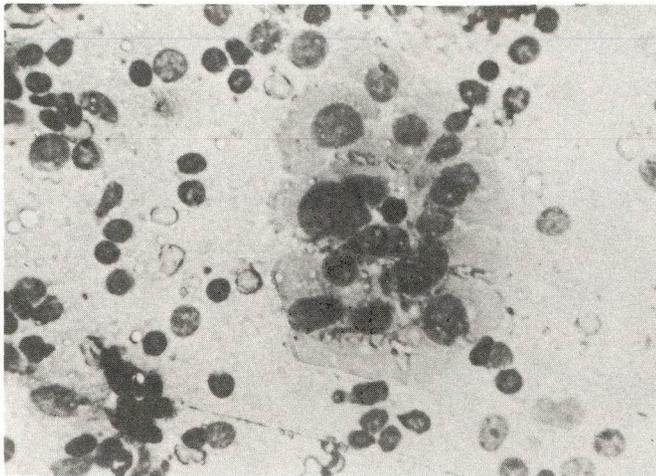


**Figura 5** — Carcinoma anaplásico — punção aspirativa.

Observar o marcado pleomorfismo celular, com núcleos hipertróficos e nucléolos evidentes. (HE — X400).

ração e células foliculares, algumas delas com diferenciação oxifílica (células de Askanazy) (Fig. 6). Um dos casos diagnosticados como neoplasia de células foliculares mostrou à cirurgia tratar-se de tireoidite de Hashimoto, com apresentação nodular ao invés de difusa como é a norma.

Os casos de tireoidite subaguda de Quervain, algumas vezes, podem trazer problemas de interpretação; no entanto, associando-se os achados citológicos com os dados clínicos, é possível o diagnóstico correto. O quadro citológico mostrou células foliculares em placas, podendo por vezes apresentar graus moderados de



**Figura 6** — Doença de Hashimoto (Tireoidite linfóide) — Punção aspirativa.  
Fotomicrografia mostrando no centro células oxifílicas (Askanazy) com citoplasma amplo e granuloso, núcleo excêntrico. O fundo do esfregaço é composto por linfócitos em diversos estágios de maturação. (Giemsa — X400).

atípicas, os quais podem levar o citologista a um erro de interpretação. Associadas às células foliculares, observam-se diversas células gigantes, escasso material colóide e células epitelióides (Fig. 7).

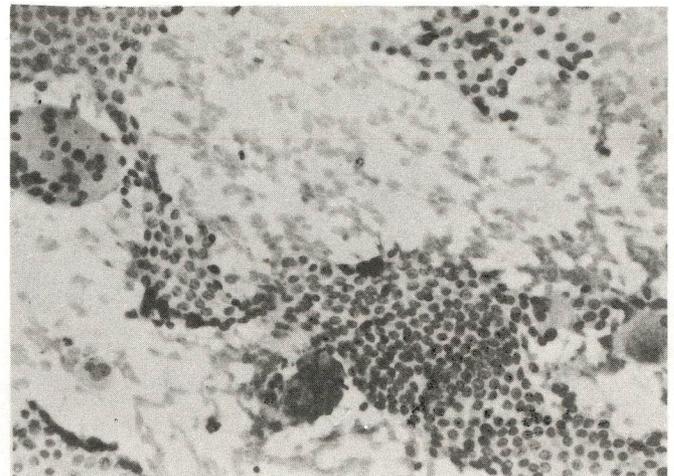
Os pacientes que não foram submetidos à cirurgia tiveram um "follow up" clínico de melhora dos sintomas com o tratamento instituído.

A sensibilidade e a especificidade do método foi analisada em relação aos 32 casos submetidos à cirurgia.

### Discussão

As doenças nodulares da tireóide são bastante freqüentes em nosso meio, principalmente entre as mulheres. Assim sendo, é importante desenvolver um método diagnóstico que seja barato, eficaz e confiável, como a PAAF.

Em nosso estudo obtivemos uma sensibilidade e uma especificidade bastante próxima das encontradas na literatura. O falso-negativo encontrado neste trabalho foi devido a um caso de material insuficiente que a cirurgia mostrou tratar-se de carcinoma medular. A nosso ver isto mostra que ainda não tínhamos experiência suficiente na técnica da punção, pois à medida que o número de casos foi aumentando, o número de material insuficiente diminuiu sensivelmente. Um dos diagnósticos de neoplasia de células foliculares, encaminhados à cirurgia, revelou tratar-se de bócio colóide, sendo este o único caso de falso-positivo. Nos 12 (doze) casos de neoplasia de células foliculares, ou de Hürthle, foi indicado exérese cirúrgica do nódulo para estudo histopatológico.



**Figura 7** — Tireoidite subaguda de Quervain — Punção aspirativa.  
Observar grupamentos de células foliculares em placas, junto a células gigantes multinucleadas. Escasso material colóide (HE X400).

Acreditamos ser a PAAF uma técnica simples de realizar, segura, de baixo custo e eficiente, representando uma arma diagnóstica muito importante na avaliação pré-cirúrgica dos nódulos tireoidianos.

### Summary

*The Authors present their experience with FNAB in 349 cases of thyroid nodules during a period of five years and the cito-histological correlation of 32 cases submitted to surgery.*

**Key words:** *Thyroid nodules, fine needle aspiration biopsy.*

### Bibliografia

1. Abu-Nema, T.; Ayyash, K.; Tibllin, S. Role of aspiration biopsy cytology in the diagnosis of cold solitary thyroid nodules. *Br J Surg* 74 (3): 203, 1987 Mar.
2. Anderson, JB; Webb, AJ. Fine needle aspiration biopsy and the diagnosis of thyroid cancer. *Br J Surg* 74 (4): 292-6, 1987 Abr.
3. Block, MA. Diagnosis and management of carcinoma of the thyroid. *Compr Ther* 13 (6): 58-56, 1987 Jun.
4. Cohen, JP; Cho, HT. The role of needle aspiration biopsy in selection of patients for thyroidectomy. *Laryngoscope* 98(1): 35-9, 1988 Jan.
5. Koss, LG. Aspiration biopsy — a tool in surgical pathology. *Am J Surg Pathol* 12 Suppl 1:43-53, 1988.
6. Liel, Y; Zirkkin, HJ; Sobel, RJ. Fine needle aspiration of the hot thyroid nodule. *Acta Cytol* 32(6):866-7. 1988 Nov.
7. Ravinsk, E; Safneck, JR. Differentiation of Hashimoto's thyroiditis from thyroid neoplasms in fine needle aspiration. *Acta Cytol* 32 (6):854-61, 1988 Nov.

## Observações Sobre o Desenvolvimento de Fibrossarcoma Transplantado em Gerbil (*Meriones Unguiculatus*)

MARIA VANESSA LOTT PEREIRA<sup>1</sup>, MARIA ISABEL DORIA ROSSI<sup>2</sup>, MARIA ANGÉLICA GUZMÁN-SILVA<sup>2</sup>

Hospital Universitário Antonio Pedro — Niterói, RJ

### Resumo

O trabalho apresenta os resultados da observação do comportamento de um fibrossarcoma quimicamente induzido e transplantado em gerbil, no que diz respeito a suas características de crescimento, incidência, período de latência e reação do hospedeiro. A inoculação subcutânea de células tumorais em suspensão obtidas de animais portadores de fibrossarcoma intraperitoneal e tratados ou não com óleo mineral, grupo A e B, respectivamente, deu origem, com alta frequência nos dois grupos, a tumores com características semelhantes ao tumor primitivo. Porém o tempo de latência foi significativamente menor no grupo A. O ritmo de crescimento do tumor foi similar entre os grupos e a análise de todos os dados retratou uma curva inicialmente exponencial, tendendo a convexa no decorrer do tempo, o que foi também demonstrado por um crescente tempo de duplicação da área tumoral. Durante o período experimental os animais portadores de fibrossarcoma apresentaram perda de peso corporal livre do tumor, sendo este fato interpretado como uma manifestação inicial de caquexia, associada à progressão das neoplasias. O peso dos tumores no dia do sacrifício apresentou correlação significativa com a área tumoral e permitiu a elaboração de uma reta de regressão linear, que pode ser usada para inferir o peso de tumores do mesmo tipo a partir de medidas externas da área.

**Unitermos:** Transplante, Fibrossarcoma, Gerbil

### Introdução

A obtenção de modelos experimentais de indução e manutenção de tumores vem propiciando no decorrer deste século a ampliação do conhecimento científico sobre causas, mecanismos patogênicos, comportamento biológico e conduta terapêutica referentes a diversas neoplasias.

O Laboratório de Patologia Experimental do Departamento de Patologia e Apoio Clínico, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense — LABPE/UFF — adotou o gerbil (*Meriones unguiculatus*) como modelo animal para estudos em oncologia experimental, pois, além da facilidade na criação e manuseio, em recente trabalho GUZMÁN-SILVA *et al.*<sup>1</sup>, reiteram os dados de MECKLEY e ZWICKER<sup>2</sup> de que esta espécie apresenta baixa incidência de neoplasias até os dois anos de idade, permitindo seu uso até essa idade limite em pesquisas sobre câncer.

Estudos sobre carcinogênese experimental no gerbil jovem demonstraram boa incidência de tumores em animais tratados com diferentes carcinógenos administrados em doses e vias distintas<sup>3,4,5</sup>. Transplantes homólogos de fibrossarcoma (FS) também foram realizados com sucesso sem a utilização de imunossuppressores indicando que esta espécie apresenta boa receptividade para transplantes com até 100% de crescimento dos tumores nos animais receptores<sup>6,7</sup>.

Modelos experimentais de manutenção de neoplasias por sucessivos transplantes propiciam condições vantajosas para estudo de aspectos importantes da biologia de tumores, como sua taxa de crescimento facilitando, também, testes com substâncias antitumorais<sup>3,8</sup>.

Este trabalho apresenta resultados da observação do comportamento de um FS quimicamente induzido e transplantado no gerbil jovem no que diz respeito a suas características de crescimento, incidência, período de latência e reações do hospedeiro.

<sup>1</sup> Prof. Assistente do Departamento de Nutrição e Dietética da UFF. <sup>2</sup> Prof. Assistente do Departamento de Patologia e Apoio Clínico da UFF. Agradecimentos: Ao Prof. Pedro Carvalho Rodrigues, do Departamento de Saúde da Comunidade da UFF, pela valiosa orientação na análise estatística dos dados. Endereço para correspondência: <sup>3</sup> Av. Marquês de Paraná, 303, Niterói, RJ. CEP 24030.

## Material e métodos

**Animais:** 17 fêmeas gerbil "outbred", da colônia do LABPE/UFF, com idade entre 8 e 12 semanas, alojadas individualmente em gaiolas de fundo não telado, com leito de maravalha, recebendo água e ração (Labina, PURINA Ltda.) "ad libitum".

**Transplante homólogo de FS:** no subcutâneo (sc) do dorso previamente depilado de animais receptores foi inoculado  $1 \times 10^6$  células tumorais em suspensão. Esta foi obtida de fêmeas gerbil portadoras de FS intra-abdominal a partir da inoculação intraperitoneal (ip) de MEM, pH=7,4 ("Minimum Essencial Medium, Sigma Chemical Co.") e recuperação após 1 minuto de massagem. Os FS utilizados para transplante sc encontravam-se entre a 20ª e a 27ª geração de transplantes sucessivos ip em fêmeas<sup>4,7</sup>. Alguns dos animais haviam recebido associadamente ao transplante óleo mineral (OM) ip, visando a obtenção de tumor ascítico (ROSSI *et al.*, dados não publicados) e deles foi obtida a suspensão tumoral para 10 dos 17 transplantes sc realizados (grupo A). Os 7 restantes foram feitos a partir de animais que não foram tratados com OM (grupo B).

**Protocolo:** após o transplante os animais foram examinados diariamente, sob anestesia com éter, até a detecção de tumor palpável (tempo de latência) e daí, 3 vezes por semana, para verificação das seguintes características:

a. crescimento da massa tumoral: avaliada através da área em  $\text{cm}^2$ , obtida pela razão entre o maior e o menor diâmetro do tumor, medido com paquímetro. Método adaptado de STEEL *et al.*<sup>8</sup>. O Tempo de Duplicação (TD) da área tumoral, estimado a partir das observações do crescimento, foi também determinado pois permite comparar o ritmo de crescimento de tumores com diferentes dimensões<sup>9</sup>;

b. peso corporal;

c. consumo de ração: determinado pela diferença entre a quantidade ofertada e a quantidade rejeitada.

No 28º dia pós-transplante (pt) todos os animais inoculados foram sacrificados com sobredose de éter e submetidos a necrópsia completa. Os tumores encontrados foram medidos e pesados após dissecação.

**Tratamento Estatístico:** Teste não paramétrico de Wilcoxon<sup>10</sup> foi utilizado para comparação do tempo de latência entre os grupos. Teste de Fischer<sup>10</sup> para comparação da incidência de tumores. Teste de Student<sup>11</sup> para comparação do consumo de ração entre os animais portadores e não-portadores de tumor. Correlação e reta de regressão linear<sup>11</sup> para a relação área x peso dos tumores.

## Resultados

A inoculação de células tumorais no gerbil deu origem com elevada frequência a massas sc com característi-

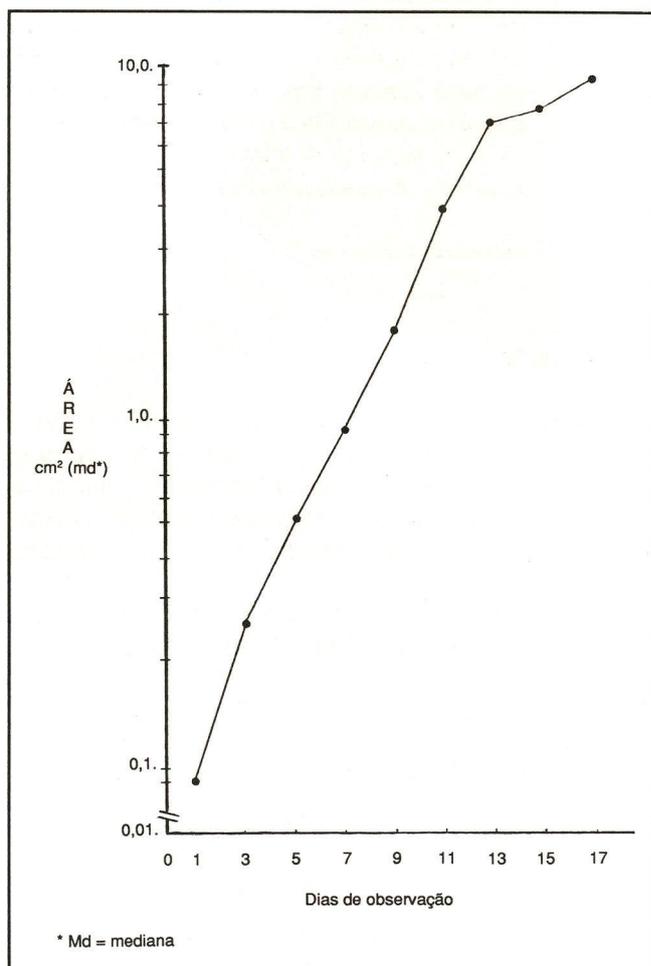
cas morfológicas semelhantes as do FS primitivo descrito por ROSSI *et al.*<sup>4</sup>. Na tabela 1 apresentamos as observações sobre incidência e tempo de latência destes tumores. Considerando o número de animais inoculados verificamos uma boa incidência de FS nos dois grupos não sendo significativa a diferença entre eles (Fischer  $p=0,49$ ). No entanto o tempo de latência foi

**Tabela 1** — Incidência e Latência de Fibrossarcomas Transplantados em Gerbil

Animais	Incidência positivos/inoculados	Latência dias pt (mediana)
Grupo A*	7/10	10
Grupo B*	4/7	19

\* doadores tratados com OM

\*\* doadores não tratados com OM



**Figura 1** — Curva de crescimento de FS sc transplantados em gerbil. Mediana das áreas em função dos dias de observação.

**Tabela 2** — Número de Animais Estudados em Função dos dias de observação

Dias	Nº de animais
1 — 9	11
11 — 13	8
15	7
17	5

**Tabela 3** — Tempo de Duplicação (TD) da área\* do Fibrossarcoma sc

Dias	TD (h)
1	27
3	50
5	57
7	55
9	38
11	71
13	504
15	244

\* mediana

significativamente menor no grupo A (Wilcoxon = 0,012).

Quanto ao crescimento do tumor verificamos não haver diferença significativa no ritmo de crescimento entre os grupos A e B e, portanto, a curva apresentada na figura 1 foi elaborada com os dados dos 11 tumores obtidos. Para a confecção dessa curva foram utilizados os valores medianos das áreas, pois os dados individuais de crescimento apresentaram variação muito alta. A fim de eliminar as diferenças encontradas no tempo de latência consideramos como dia 1 o da primeira detecção do tumor, independente do dia pt. As demais medidas correspondem aos dias subsequentes nos quais os animais foram examinados até a data do sacrifício. A tabela 2 indica o número de animais estudados em função de cada dia de observação.

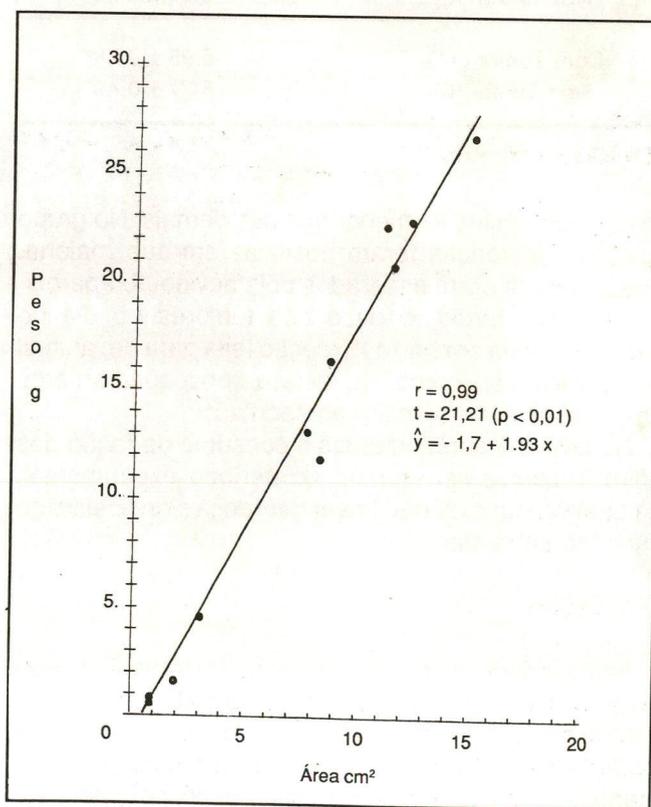
A obtenção de uma curva de crescimento exponencial em escala semilogarítmica permitiu a utilização do TD da área tumoral como parâmetro para a avaliação da taxa de crescimento do FS<sup>9</sup>. Na tabela 3 apresentamos o TD da área do FS em função dos dias de observação. Verificamos que este tumor apresentou um ritmo de crescimento mais intenso nos primeiros dias com TD de 28 h, seguindo-se, após o 3º dia, etapas de crescimento mais lento e constante até o 7º, com TD médio de 54 h. Em torno do 9º dia o crescimento se acentuou com duplicação da área tumoral em 38 h. A partir do 11º dia este ritmo diminuiu marcadamente, o que foi demonstrado pelo TD bem mais elevado.

No 28º dia pt necrópsia completa foi realizada em

todos os animais inoculados. Nenhum foco metastático foi constatado sendo a presença de linfonodos mesentéricos aumentados e hemorrágicos as únicas alterações macroscópicas observadas em dois animais portadores de FS. Os tumores apresentavam-se macroscopicamente como nódulos consistentes, bem definidos, com pouca infiltração nos tecidos subjacentes e, ao corte, áreas de necrose e hemorragia foram visualizadas com freqüência. Em alguns animais cujas massas tumorais sc atingiam aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> de área, ulcerações na epiderme determinadas por compressão e traumatismo foram observadas.

O peso dos tumores no dia do sacrifício dos animais apresentou correlação significativa com a área tumoral ( $r=0,99$  e  $p<0,01$ ) e permitiu a elaboração da reta de regressão linear apresentada na figura 2.

Verificando as reações do hospedeiro apresentamos na tabela 4 as diferenças entre o ganho de peso no período experimental e o peso dos tumores em animais portadores de FS sc no dia do sacrifício. Observamos que no grupo A, cujos tumores tiveram menor tempo de latência e, portanto, mais tempo para se desenvolver, a maioria dos animais apresentou valores negativos indicando perda de peso corporal livre do tumor. Os valores positivos encontrados para dois animais podem ser justificados em função do crescimento da massa tu-

**Figura 2** — Correlação entre área (cm<sup>2</sup>) e peso (g) de FS subcutâneos transplantados em gerbil. Reta de regressão linear (—). Dados experimentais (•).

**Tabela 4** — Diferença entre o Ganho de Peso Corporal e Peso do Tumor em Gerbil Portador de Fibrossarcoma sc

Animais	Ganho de Peso Corporal durante experimento (g)	Peso do Tumor dia sacrifício (g)	Diferença (g)
<b>Grupo A</b>			
1	20,70	22,70	- 2,00
2	21,60	26,80	- 5,20
3	16,40	4,70	+11,70
4	13,30	11,65	+ 1,65
5	13,10	16,10	- 3,00
6	11,20	12,90	- 1,70
7	13,60	20,50	- 6,90
<b>Grupo B</b>			
1	20,60	22,40	- 1,80
2	8,20	0,70	+ 7,50
3	7,50	1,40	+ 6,10
4	5,50	0,60	+ 4,90

**Tabela 5** — Consumo de Ração (g/dia) no Período Experimental

Animais (n =)	Média ± DP
Com Tumor (11)	5,95 ± 0,38*
Sem Tumor (6)	5,77 ± 0,49*

\* t = Não significativo

moral, que nestes foi menor que nos demais. No grupo B essas diferenças foram positivas em sua maioria. Estes valores eram esperados pois devido ao aparecimento mais tardio, o peso dos tumores no dia do sacrifício ainda era baixo. Exceção feita para um animal que apresentou menor latência e conseqüentemente uma massa tumoral maior ao sacrifício.

Na tabela 5 apresentamos o consumo de ração dos animais com e sem tumor, no período experimental, na qual verificamos não haver diferença significativa de ingestão entre eles.

## Discussão

Nossos dados sobre incidência de FS transplantados no gerbil parecem estar de acordo com a literatura onde esta espécie é apontada como tendo muito boa receptividade para transplantes<sup>3,6,12</sup>. Tal fato está possivelmente associado a características genéticas, pois várias espécies da família *Cricetidae* da qual fazem parte gerbil e hamster, apresentam poucos genes de histocompatibilidade favorecendo a "tolerância" a transplantes tanto homólogos como heterólogos<sup>3,12,13</sup>.

Apesar do limitado número de observações, principalmente no grupo B, verificamos que não houve diferença significativa quanto à incidência entre os dois grupos estudados, porém o tempo de latência foi significativamente menor no grupo A. As razões que levaram ao aparecimento mais rápido dos tumores neste grupo não nos parecem suficientemente claras uma vez que o sobrenadante oleoso, obtido no lavado ip dos animais doadores, foi desprezado antes da inoculação sc e, portanto, praticamente nenhum óleo foi administrado. O possível efeito bloqueador da fagocitose em macrófagos atribuído a alguns tipos de emulsão oleosa e que poderia facilitar a fixação de células tumorais, não é comum a todas e depende de uma determinada concentração de óleo, que não foi a ministrada nos animais receptores deste grupo<sup>14,15</sup>. Além disso três dos quatro animais portadores de tumor do grupo B eram da mesma ninhada e, portanto, características genéticas podem ter influenciado para o tempo de latência mais longo. Face ao exposto consideramos inoportuno, no momento, especular sobre os possíveis mecanismos que levaram às diferenças no tempo de latência do FS transplantado sendo necessária a ampliação das observações.

Embora houvesse variações individuais no crescimento do FS, fato freqüentemente relatado para diferentes neoplasias<sup>16</sup>, o tipo de curva obtida indica que o mesmo é inicialmente exponencial (em escala semilogarítmica) e que, no decorrer do tempo, conforme aumenta a massa do tumor, há um decréscimo no ritmo de crescimento e a curva se torna mais convexa. Estas observações correspondem em linhas gerais aos dados descritos para tumores experimentais<sup>8,9</sup> e, portanto, a

curva pode ser usada como um parâmetro para crescimento tumoral. O TD crescente do FS reitera estas observações e como descrito na literatura parece ser um bom indicador do ritmo de crescimento<sup>9,17</sup>. O decréscimo no ritmo de crescimento observado no decorrer do tempo pode ter várias causas, porém, nos parece estar relacionado com as áreas de necrose freqüentemente encontradas nas massas tumorais após dissecação. Considerando que o crescimento total de um tumor representa a diferença entre produção e perda celular<sup>16</sup> maiores esclarecimentos sobre os mecanismos de crescimento do FS poderão ser obtidos através do emprego de métodos para avaliação das frações celulares em proliferação, seu ritmo de divisão ou outros fatores interferentes como, por exemplo, a vascularização do tecido tumoral.

A reta de regressão linear construída em função da alta correlação entre a área e o peso dos tumores no dia do sacrifício pode ser interpretada como uma "curva de calibração"<sup>18</sup> a qual permite inferir o peso de tumores do mesmo tipo a partir de medidas externas da área.

Com relação às características do hospedeiro a perda de peso corporal livre do tumor identificada na maioria dos animais portadores de FS, aliada ao fato de que um ganho ponderal era esperado em função do crescimento normal para a idade, sugerem que o "déficit" total de peso talvez seja maior do que os valores apresentados na tabela 4. Desde que todos os animais sofreram a mesma manipulação no decorrer do experimento e que o consumo de ração entre eles não apresentou diferença significativa, interpretamos estes "déficits" ponderais como uma manifestação inicial de caquexia, em geral associada à progressão das neoplasias e cujos mecanismos não estão bem esclarecidos<sup>18,19,20</sup>.

## Summary

*The authors report the study of a chemically induced and transplantable fibrosarcoma in the gerbil. This tumor was maintained by successive intraperitoneal passages using tumor cell suspension in association or not with mineral oil. The incidence, latency period, growth pattern and host response were determined after subcutaneous implantation of  $1 \times 10^6$  tumor cells. The latency period was significantly lower in animal receiving cell suspension derived from donors treated with mineral oil. Nevertheless incidence and overall tumor growth was similar in both groups. The kinetic analysis of tumor growth, showed an initial exponential proliferative phase, with a tendency to convex upwards. This was also demonstrated by an increasing duplication time of the tumor area. Gerbils bearing subcutaneous fibrosarcoma lost body weight during the experimental period. Tumor weight showed a significant linear relationship with tumor area, and at least for this tumor, an estimation of*

*tumor weight might be obtained from external measurements of the area.*

**Uniters:** *Transplantation, Fibrosarcoma, Gerbil*

## Referências Bibliográficas

- Guzmán-Silva MA, Rossi MID, Guimarães JSP. Observações preliminares sobre a patologia espontânea do gerbil (*Meriones unguiculatus*). Arq. Flum. Med. Vet. (no prelo)
- Meckley PE, Zwicker GM. Naturally occurring neoplasms in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). Lab. Anim, 1979; 13: 203-206.
- Handler AH, Magalini SI, Pav D. Oncogenic studies on the Mongolian gerbil. Cancer Res., 1966; 26: 844-847.
- Rossi MID, Guzmán-Silva MA, Guimarães JSP. Estudo do gerbil (*Meriones unguiculatus*) como modelo em oncologia experimental. II. Indução de neoplasias subcutâneas. Rev. Bras. Cancerol., 1986; 32(2): 156.
- Guzmán-Silva MA, Guimarães JSP. Análise morfológica comparativa de carcinogênese química cutânea entre camundongos e gerbils. Rev. Bras. Cancerol., 1986; 32(1): 31-42.
- Gleiser CA, Pointer JM, Jardine JH, Raulston GL. Transplantable tumor cell line derived from a spontaneous fibrosarcoma in a gerbil. JNCI, 1979; 62(6): 1579-1583.
- Rossi MID, Guzmán-Silva MA, Guimarães JSP. Estudo do gerbil (*Meriones unguiculatus*) como modelo em oncologia experimental. III. Transplante homólogo de neoplasias quimicamente induzidas. Rev. Bras. Cancerol., 1986; 32(2): 156.
- Steel GG, Adams K, Barret JC. Analysis of the cell population kinetics of transplanted tumors of widely-differing growth rate. Br. J. Cancer, 1966; 20: 784-800.
- Steel GG, Lamerton LF. The growth rate of humans tumors. Br. J. Cancer, 1966; 20: 74.
- Campos H. Estatística Experimental não paramétrica. 4ª ed. Piracicaba, São Paulo, ESA. "Luiz de Queiroz", USP, 1983.
- Vieira S. Metodologia Científica para a Área de Saúde. Sarvier, 1984.
- Billingham RE, Silvers WK. Skin transplants and the hamster. Scientific american, 1963; 208: 118-127.
- Karavodin LM, Ash LR. Weak graft-versus-host response in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). Lab. Anim. Sci., 1977; 27(6): 1035-1036.
- Stiffel C, Mouton D, Biozzi G. Kinetics of the Phagocytic Function of the Reticuloendothelial Macrophages in vivo. In: Vanfurth, R. ed. Mononuclear Phagocytes, Blackwell, Oxford, 1970; pp 335.
- Cooper GN, Houston B. Effects of simple lipids on the phagocytic properties of peritoneal macrophages. II. Studies on the phagocytic potencial of cell populations. Aust. J. Exp. Biol. Med., 1964; 42: 429-442.
- Steel GG. Cytokinetics of neoplasias. In: Cancer Medicine Holland, JF & Frei III, E. eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 2ª ed., 1982; pp 177-189.
- Lala PK. Age-specific changes in the proliferation of Ehrlich ascites tumor cells grown as solid tumors. Cancer Res., 1972; 32: 628-636.
- Ohnuma T. Systemic effects of cancer. In: Cancer Medicine Holland, JF & Frei III, E. eds., Lea & Febiger, Philadelphia, 1982; 2ª ed., pp 1220.
- Belizário JE, Katz M, Raw I. Caracterização dos mediadores endógenos da caquexia neoplásica. In: II Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, 1987. Ministério da Saúde. Campanha Nacional de Combate ao Câncer.
- Viera-Matos AN, Rettori D. Evolução da caquexia produzida pelo tumor Sp4 (Adenocarcinoma de mama) nos ratos WAB/NOT. In: II Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, 1987. Ministério da Saúde. Campanha Nacional de Combate ao Câncer.
- Maurly CPJ. Tumor Necrosis Factor: an Overview. Acta. Med. Scand., 1986; 220: 387-94.

# 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, consideravel 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

## Marcadores Tumorais em Gastreenterologia

ANTÔNIO LUIZ FERNANDES LOPES<sup>1</sup>

Local de realização\* do trabalho: Hospital Universitário Clementino Fraga F<sup>2</sup> - UFRJ.

### Resumo

*O autor procedeu a uma revisão sobre Marcadores Tumorais em Gastreenterologia. O relato enfatiza a utilidade e relatividade dessa metodologia quanto ao diagnóstico e prognóstico de alguns neoplasmas malignos (especialmente: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pâncreas e do cólon) do tracto digestivo.*

*Outrossim, tais marcadores adquirem valor proeminente sobremaneira entre os grupos-de-risco conhecidos (entre os quais: cirróticos e portadores de hepatite crônica ativa ou do vírus B); nestes grupos, dentre outros métodos, eventualmente a dosagem de AFP, por exemplo, poderia ser muito importante quanto ao rastreamento do CHC.*

*Marcadores recém-desenvolvidos a partir de anticorpos monoclonais, atualmente em investigação, são igualmente objeto de análise.*

**Unitermos:** Marcadores tumorais; câncer do cólon; hepatocarcinoma; adenocarcinoma do pâncreas; propedêutica oncologia.

### Introdução

Anteriormente às recentes demonstrações, nesta década, dos 'oncogenes'<sup>1,2</sup>, registrava-se a identificação, no início dos anos 60, de certos antígenos oncofetais circulantes no sangue. Tal achado trouxe grande esperança pela perspectiva de obter marcadores bioquímicos para a detecção precoce de certas neoplasias<sup>3</sup>; porém, como cada vez mais tem sido assinalado, esses ensaios carecem de especificidade em seus resultados<sup>3,4</sup>.

Associados a outros testes, são dados relevantes - quando acessíveis - mas não ainda absolutamente cardinais no rastreamento diagnóstico e prognóstico de alguns tumores (especialmente: hepatocarcinoma<sup>5,6</sup>, adenocarcinoma do pâncreas<sup>7</sup>, adenocarcinoma do cólon<sup>8,9,10</sup>) do tracto alimentar.

Seu valor se torna destacado mediante o reconhecimento de grupos de alto risco (ex.: cirróticos e portadores de hepatite crônica ativa ou carreadores crônicos do vírus B), alguns autores<sup>11</sup> chegando até a recomendar - aliada a outros<sup>12</sup> recursos (inclusive punção-biópsia hepática aspirativa com agulha de Menghini) - a dosagem de alfafetoproteína (AFP), por exemplo, no rastreamento do carcinoma hepatocelular (CHC), em

intervalos que podem variar de 03 a 06 meses<sup>11,12</sup>. Isoladamente, contudo, os marcadores já descobertos não possuem tanto significado absoluto, devendo, por conseguinte, ser avaliados e cotejados através de mais de uma dosagem (variações lançadas em gráfico).

A literatura<sup>13,14</sup> no tema vem se enriquecendo deveras com a busca desses antígenos, destacando-se o afã dos pesquisadores japoneses<sup>14,15,16</sup>, mais voltados atualmente para a detecção de um marcador fidedigno no diagnóstico precoce<sup>13,14</sup> do CA de pâncreas, a despeito de a acuidade diagnóstica deste, uma vez instalado, ser de 80,3% com a CPRE e 63,6% com a TC (segundo Gilinsky e cols., citados por Sabóia de Azevedo e cols.<sup>17</sup>).

### ACE - ANTÍGENO CARCINO-EMBRIÔNICO

#### Apresentação

Os 'antígenos' carcino-embriogênicos representam um grupamento heterogêneo de beta-glicoproteínas (normalmente não encontrado em níveis detectáveis no adulto) migradoras que possuem reação imunológica cruzada com uma considerável gama de antígenos de ocorrência natural, tais como as glicoproteínas normais dos grupos sanguíneos A, B, e Lewis.

<sup>1</sup> Especialista em Gastro-Enterologia pela Escola de Medicina e Cirurgia da UNI-RIO. <sup>2</sup> Mestrando em Gastro-Enterologia pela Escola Paulista de Medicina - São Paulo. CRM (RJ) 52 44284-5. Endereço do local de realização do trabalho: Av. Brig. Trompowsky, s/nº - 21941 Rio de Janeiro, RJ. Endereço de Trabalho do Autor: Hospital São Paulo - Serv. Gastro-Enterologia Clínica. Rua Napoleão de Barros, 715 - 04024 São Paulo, SP. Endereço (Res.) do Autor p/ Corresp.: Rua Dr. Miguel V. Ferreira, 116 - 21060 Rio de Janeiro, RJ

\* Revisto e Atualizado a partir de um trabalho apresentado e aprovado em dezembro de 1987 como requisito final do "Curso de Aperfeiçoamento em Afecções dos Intestinos Delgado e Grosso" (nível pós-grad.mest.UFRJ), coordenado pelos Profs. Drs. Milton Arantes e Celeste C.S. Elia.

O 'ACE' é uma glicoproteína constituinte do glicocálix de determinadas células neoplásicas. Trata-se de um antígeno incorporado à membrana de superfície das células fetais tumorais, principalmente do tracto digestivo (em particular: da mucosa colônica neoplasiada). Originalmente descrito como específico para o adenocarcinoma de cólon (aproximadamente 75% dos pacientes com CAs colorretais possuem níveis plasmáticos detectáveis<sup>3</sup> de ACE), o papel do ACE no próprio feto ainda é desconhecido.

Em pacientes com adenocarcinoma de cólon, os níveis séricos de ACE dependem de muitas variáveis, além da metodologia de análise (por exemplo: tabagistas inveterados e portadores de doença renal crônica têm a interpretação do seu exame dificultada). Assim, em 97% dos adultos *normais* não-fumantes, os níveis séricos de ACE são menores que 2,5µg/ml.<sup>3</sup>

#### Discussão — Valor diagnóstico como Marcador Tumoral

Níveis elevados são encontrados em 75% das vezes no CA de cólon e reto; em até 90% (para alguns autores - o que não significa necessariamente um valor preditivo positivo maior) no CA de pâncreas, e menos freqüentemente em associação com outros carcinomas (brônquico, hepático, testicular, de mama e outros locais), bem como ocasionalmente em condições não-neoplásicas (exs.: Crohn', retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI), DPOC, transplante renal, pancreatite).

O diagnóstico do CA colo-retal conta com amplos métodos diagnósticos, incluindo exame retal, proctosigmoidoscopia, colonoscopia, estudos radiológicos contrastados<sup>18</sup>, TC<sup>18</sup> e angiografia. Nesse contexto, as determinações dos níveis de ACE na circulação são de limitado valor *diagnóstico*. O níveis de ACE estão diretamente relacionados ao *tamanho*/massa (quanto mais elevados estiverem, maior o volume de tumor esperado<sup>19</sup>) do tumor primário e seu grau de disseminação. Por conseguinte, em lesões favoráveis precoces, a positividade encontrada de ACE varia de 19 a 40% dos pacientes. Em contraste, naqueles portadores de *grandes* metástases neoplásicas, ele fornece virtualmente 100% de positividade.

Numa série geral, não-selecionada, de pacientes *pré-operatórios* portadores de CA do cólon, o teste é positivo em 60 a 70% dos casos. De maior valor, ao que tudo indica, é o uso dos níveis de ACE para avaliar o paciente após ressecção do tumor primário<sup>3,19</sup>. Se a remoção do tecido neoplásico foi de fato *completa*, os níveis de ACE seguramente desaparecerão. O *retorno* da positividade do ACE, por sua vez, é um índice altamente confiável da 'recorrência'/recidiva do tumor primário. Por outro lado, o teste de ACE pode fornecer uma estimativa grosseira da eficácia da quimioterapia. Deve-se tomar precaução na vigência de condições superajuntadas ou não-sus-

peitadas já que os testes de ACE positivos - conforme já dito - também podem ser produzidos por neoplasias malignas do pulmão, mama, ovário, bexiga e próstata, bem como num nº de doenças não-neoplásicas, tais como: cirrose alcoólica, pancreatite e colite ulcerativa.

Ainda é debatido, contudo, o papel do ACE no acompanhamento/estadiamento do paciente com CA de cólon<sup>20,21</sup>. Certamente ele não constitui uma medida muito útil de rastreamento *primário* do tumor e, possuindo tantos resultados falsos-positivos, sua detecção se torna suspeita, rebaixando-o a um procedimento de escrutínio secundário ou terciário; seu custo também o limita.

No entanto, Martin e associados concluíram que o nível do ACE é de valor no estadiamento de cura do paciente cujo nível precedente de ACE houvera sido significativamente elevado, tendo retornado a níveis muito baixos ou mesmo não-mensuráveis após a ressecção da massa tumoral. Uma elevação subsequente dos níveis de ACE num paciente deste tipo é considerada por Martin e cols. correlacionável com doença recorrente muito precoce.<sup>10</sup> Eles inclusive reoperaram diversos pacientes baseados na dosagem, e encontraram evidência precoce de doença, oportunamente detectada, mostrando que o ACE se prestaria mais a uma programação imediata de "re-ressecção" curativa e, por dedução, a um controle supostamente definitivo da doença (a elevação de ACE costuma preceder outras manifestações francas do tumor em atividade, como perda de peso ou anorexia, com 06-09 meses de antecedência).

Segundo Polk, Jr.<sup>10</sup> e Spratt: metade dos fracassos no tratamento do CA de cólon após ressecção curativa ocorre dentro de 18 meses após a primeira ressecção. Por conseguinte, é consenso que o "follow-up" deve ser concentrado neste período e presumivelmente se torne menos freqüente posteriormente a ele.

Os autores supracitados acreditam que a re-ressecção curativa após uma cirurgia-padrão raramente acompanha ou coincide com a cura. No entretanto, é profundamente paliativa e prolonga substancialmente a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes.

Quanto à probabilidade de a detecção precoce da recidiva através da dosagem de ACE conseguir converter estes mesmos pacientes em 'curados' de longo prazo, ela ainda não foi inteiramente determinada. Acreditam muitos autores que a detecção precoce usando-se tão-somente o nível de ACE infelizmente não bastaria para tal, mas que muito benefício poderá ser dado ao paciente mediante a detecção oportuna do CA colorretal 'recidivante' e sua reprogramação terapêutica judiciosa.

Ainda nesta seara, Safrin e cols.<sup>18</sup>, questionando a eficácia do clister opaco e da tomografia computadorizada na detecção precoce da recorrência do CA colorretal, citam entre os parâmetros clínicos que levam o médico a suspeitar fortemente de uma provável recorrência os seguintes : - perda ponderal súbita (às vezes

até após recuperação parcial do peso); provas de função hepática anormais; *níveis de ACE elevados*; e ocorrência de melena.

Shimano<sup>22</sup> et al mediram os níveis de ACE nas fezes de pacientes com CA colorretal através de difusão em gel e métodos especiais de imuno-eletroforese. Dezesesseis dentre 22 (73%) dos pacientes com CA de cólon e retal (Dukes' A: 04 positivos em 06; B: 06 +/-08; C: 06 + 07; D: zero +/-01) tinham níveis detectáveis de ACE em seus excretas. Os cirurgiões de Osaka concluíram que o ACE é de valor limitado como um teste *independente* no diagnóstico do CA colorretal.

Fischbach e Mössner<sup>23</sup> avaliaram recentemente a influência do tamanho, histologia e citologia dos adenomas colorretais e da sua remoção nos níveis de ACE face à sua potencial transformação maligna. Em 43% dos pacientes foi observado decréscimo da taxa de ACE após polipectomia. Não foi encontrada qualquer relação com tamanho do adenoma. Houve uma tendência para níveis maiores de ACE no soro de pacientes que portavam adenoma *viloso* (correlação aparentemente significativa com índice de malignidade). As concentrações de ACE eram independentes dos graus de *atipia celular*, mas havia decréscimo após a polipectomia, tanto no tipo viloso como no de atipia celular moderada.

Todavia, pode-se concluir que o ACE não é capaz de 'reconhecer' o potencial maligno do adenoma colorretal, que seria - grosseiramente falando - proporcional à extensão do componente viloso e inversamente proporcional à do componente tubular/papilífero.

Pesquisadores franceses<sup>24</sup> (Inst. Pasteur), por sua vez, ensaiam a eventual utilidade, como marcador, da 'vilina' (dos 'villi' intestinais) — anticorpo monoclonal obtido de uma proteína originária da submucosa colônica (no CA colorretal, as lesões destroem essas células, que são liberadas no sangue, antes ainda da diferenciação do tumor). O teste para vilina revela por enquanto 50% de sensibilidade; na outra metade, ela foi degradada ou mascarada por outras proteínas do soro. Neste momento, aqueles imunologistas encontram-se testando diversos anticorpos monoclonais a fim de multiplicar as possibilidades de detectar a vilina sem interferências, isto é, basicamente sem reações cruzadas.

### ACE - Conclusões

Os níveis elevados de ACE, portanto, *não* possuem a especificidade esperada, mas uma vez mais mostraram-se de algum valor no acompanhamento de pacientes com neoplasmas já ressecados, após *ressecção curativa* (excetuando-se quimioterapia ou ressecção paliativas) na detecção precoce de recorrência ou de metástases não-diminutas (não detecta micro-implante metastático).

Na tentativa de se buscar uma alternativa mais específica na pesquisa de ACE, uma variante isomérica do

antígeno foi descrita para certos cânceres do tracto gastro-intestinal; concentrações elevadas deste 'ACE-S' aparecem no soro de pacientes com adenocarcinoma do tubo digestivo, mas apenas mui raramente no soro de pessoas normais ou em pacientes com uma ampla variedade de distúrbios não-neoplásicos.

Ainda não se sabe se esta variante poderá de fato exibir maior especificidade<sup>4</sup>. Outros novos potenciais marcadores recém-descobertos vêm sendo testados<sup>4,25</sup>. Aumentos não-específicos das chamadas 'proteínas-de-fase-aguda' podem representar um guia valioso no futuro, considerando-se que as próprias alfa-globulinas e as glicoproteínas do soro puderam demonstrar algum grau de especificidade.

A Alfafetoproteína seria o melhor exemplo até agora, aplicável a outras neoplasias.

### AFP - ALFAFETOPROTEÍNA

#### Apresentação

A alfafetoproteína é a principal proteína presente no soro do feto, sendo sintetizada e secretada pelo fígado fetal e pelo saco vitelino intestinal. As concentrações máximas fetais do soro e do líquido amniótico são alcançadas no final do 1º trimestre de vida fetal e diminuem gradualmente até níveis fracamente detectáveis no nascimento. Tais níveis vão baixando gradativamente até 01 ano após o nascimento, quando já se aproximam bastante dos do adulto (10 ng/ml ou menos). Os níveis do adulto normal oscilam entre 2,3 a 30 ng/ml, dependendo do método de análise<sup>3</sup>.

Inicialmente tidas como específicas na detecção do carcinoma hepatocelular (CHC) recém-instalado, técnicas sensíveis de rádio-imuno-ensaio têm demonstrado índices de AFP sérica em vários outros distúrbios não-neoplásicos e malignos.

Níveis acima de 50 ng/ml ocorrem em 70-78% dos pacientes com CHC primário nos EUA<sup>3</sup>, e em mais de 1/3 das crianças com teratoblastomas das gônadas.

Menos freqüentemente a AFP acha-se elevada em outras formas de CA<sup>26</sup>, incluindo pâncreas (do qual trataremos adiante), estômago (geralmente metástase hepática), tracto biliar e saco vitelino. Novamente aqui, os níveis medianamente elevados de AFP podem ser encontrados em distúrbios não-neoplásicos tais como hepatite viral, hepatopatia alcoólica, RCUI e Crohn'.

Muitos comentários acerca da utilidade dos níveis de ACE são igualmente aplicáveis à AFP e nos eximiremos de repeti-los.

#### Na gestação

Durante a gestação normal, as concentrações séricas maternas de AFP se aproximam de 500 ng/ml. Um aumento abrupto da AFP no soro materno ou no fluido

amniótico parece ser indicativo de perigo fetal. O uso da dosagem de AFP como um dado de monitorização pré-natal encontra-se atualmente sob avaliação.

### Valor da AFP no diagnóstico do CHC

Em pacientes com CHC a AFP pode elevar-se a 400 ng/ml, 2000 ng/ml e até mais (70% dos casos no Japão e 30% na Grã-Bretanha), assumindo, pois, utilidade diagnóstica considerável. Alguns portadores de hepatopatia crônica submetidos, por seu turno, a dosagens repetidas de AFP no soro tiveram CHC diagnosticado precocemente.

Eventualmente a dosagem de AFP na suspeita de CHC mostra-se deveras útil. Níveis plasmáticos significativamente elevados ocorrem em mais de 75% dos pacientes com CHC e com carcinomas teratóides de origem ovariana ou testicular. Apesar de este antígeno também poder ser encontrado noutras condições carcinomatosas e em certas doenças não-neoplásicas, pode-se demonstrar a AFP sintetizada pelo hepatocarcinoma dentro dos hepatócitos malignizados.

Embora níveis positivos de AFP não possam inferir sempre um diagnóstico, o teste detém valor preditivo caso se pretenda determinar se um(a) paciente com níveis plasmáticos detectáveis previamente a uma cirurgia de ressecção virá a apresentar uma recorrência, por exemplo de um teratocarcinoma ovariano em seguida a uma ressecção da lesão primária.

O fundamento do uso da dosagem da AFP em hepatocarcinomas é interpretado a partir de uma 'des-repressão da informação genética', que fora anteriormente expressa na vida fetal<sup>27</sup>. Essa associação mencionada com tumores teratóides foi justamente atribuída a seu conteúdo de elementos derivados do saco vitelino ou dos sinusóides endodérmicos (fontes fetais de AFP no tecido hepático).

Níveis muito elevados (maiores que 1000 ng/ml — assemelhando-se às concentrações séricas fetais) são fortemente sugestivos de um diagnóstico de CHC. A produção de AFP por estes tumores refletiria alterações nas células hepáticas, permitindo nelas a expressão dos códons que normalmente se acham reprimidos.

As titulações de AFP diminuem notoriamente após a ressecção cirúrgica do tecido tumoral; a recorrência de doença maligna, por outro lado, resulta no reaparecimento de níveis séricos aumentados de AFP. Ou, poderão estes refletir doença metastática — aumentos menos significativos que no CHC ocorrem em 10 — 15% dos pacientes com CA gástrico ou hepático, em geral com metástases hepáticas associadas (metástases para fígado de tumor gástrico ou pulmonar<sup>19</sup>). Aliás, a partir da introdução dos níveis de AFP e ACE, paralelamente com a US, TC, angiografia, CPRE, CTHPC (Colangiografia trans-hepática percutânea), o nº de ressecções

hepáticas para lesões malignas aumentou marcadamente através dos anos<sup>28</sup>.

### Outros métodos no diagnóstico do CHC

Exemplos isolados de outras proteínas anômalas que foram encontradas em associação com CHC incluem a eritropoetina e uma proteína ligante de vit. B<sub>12</sub> atípica. Muito recentemente, passou-se a estudar as (medi)ações das somatomedinas (fatores de crescimento insulina-símiles — IGFs) pelo receptor de insulina nas células de hepatoma de ratos H-35. Nestas, os IGFs atuam através dos receptores IGF induzindo a aminotransferase-tirosina e estimulando o transporte de aminoácidos; e em células Hep-G<sub>2</sub> de hepatoma, uma outra linhagem, os IGFs atuam via receptores IGF estimulando a síntese de glicogênio<sup>29</sup>.

Os IGFs correspondem a uma família de polipeptídeos que compartilham estrutura homóloga considerável com a insulina e estimulam muitas ações biológicas da própria insulina, tanto respostas metabólicas rápidas como respostas *proliferativas*.

Paralelamente, vêm se desenvolvendo estudos que buscam utilizar Acs monoclonais recém-produzidos no diagnóstico e mesmo no tratamento<sup>30</sup> de neoplasias hepáticas.

### AFP nas hepatites e nos portadores crônicos do vírus B (HBsAg +)

A AFP pode apresentar-se elevada, em *menor grau*, nas hepatites agudas principalmente as do tipo B, e em hepatopatias crônicas em geral.

Valores bem elevados podem ser observados em alguns casos de hepatite fulminante<sup>31</sup>. Atualmente sabemos que níveis elevados de AFP no soro ocorrem em hepatopatia não-maligna incluindo necrose hepática maciça.

Ainda que apenas 1/3 dos pacientes com hepatite a vírus desenvolva taxas elevadas de AFP (alguns somente um pequeno pico logo após queda de TGO e TGP), 20 a 30% dos pacientes com hepatite ativa e mais de 40% dos pacientes com necrose hepática maciça acusarão elevações séricas significativas (maiores que 50 ng/ml).

Embora propostas como uma indicação *potencial* de regeneração do hepatócito, talvez com significado prognóstico, concentrações séricas *elevadas* de AFP estão curiosamente ausentes em pacientes com hepatite tóxica, após hepatectomia parcial<sup>32</sup>, e na maioria dos pacientes com hepatite virótica.

Reynolds<sup>11</sup> aponta a AFP positiva em 16 de 25 pacientes com CHC (64% de positividade) — 12 dentre 25 (48%) com apenas HBsAg (+) contra 10 dentre os mesmos 25 (40%) com AFP e HBsAg positivos —, porém o diagnóstico sorológico pela AFP como *1ª meio*

de estabelecer o diagnóstico em apenas 01 dos 25 (4%) contra 40% de possibilidade com a biópsia hepática cega enquanto método isolado e 28% com a laparo/peritoneoscopia (ambos conferindo diagnóstico de certeza). Reynolds conclui que AFP elevada sugere fortemente CHC (sobretudo se hepatite — aguda ou subaguda — puder ser descartada em bases clínicas).

Cumpra lembrar que um aumento abrupto na AFP sérica de pacientes com cirrose estabelecida e/ou hepatite crônica agressiva com níveis séricos basais previamente normais ou estabilizados pode indicar o desenvolvimento/instalação de CHC.

### AFP em pacientes com Cirrose

A ausência de fetoglobulina detectável não é de significado diagnóstico face à freqüência desse achado. Por outro lado, a presença de níveis acima do normal tem algum valor: como estes pacientes não infreqüentemente são também portadores crônicos do antígeno da hepatite B, é aconselhável procurar fazer essa dosagem (AFP).

Conforme referido no item acima, AFP elevada poderá flagrar um processo carcinomatoso (CHC) recém-instalado num paciente cirrótico.

Kobayashi e cols.<sup>33</sup> (da Kanazawa University, Japão) determinaram — a partir da análise comparativa de vários métodos de varredura (angiografia; TC + angiografia; US abd.) na detecção precoce do CHC em 95 pacientes com cirrose — o nível de AFP a cada 02 meses. Os níveis foram *negativos* em 03 dos 08 casos *confirmados* de CHC, e 03 dos restantes 05 casos demonstraram níveis acima de 400 ng/ml na ocasião do diagnóstico. Estes achados revelam, portanto, a relativa da dosagem da AFP em cirróticos em suspeita de CHC.

Por alguns outros estudos<sup>34</sup>, não se conseguiu também correlacionar o padrão ecográfico na US e os níveis de AFP determinados no soro.

### AFP na detecção precoce do CA de Pâncreas

Dentre os cerca de 14 métodos complementares hoje existentes na feitura do diagnóstico diferencial do CA de pâncreas, a bioquímica e a própria dosagem de AFP passaram a possuir um peso digamos 'menor', embora detenham importância acessória significativa.

Os marcadores sorológicos podem teoricamente ser usados para: o rastreamento da população geral; *propósitos diagnósticos quando a doença for clinicamente suspeitada*; e para o estadiamento/monitorização de pacientes que receberam terapia específica cirúrgica para o CA pancreático.

Até hoje, as tentativas de rastreamento do CA de pâncreas na população geral não se provaram válidas nem clinicamente nem quanto à sua relação custo-

eficácia. Contudo, alguns marcadores bioquímicos foram promissores no diagnóstico e 'follow-up' de pacientes com CA de pâncreas. Estes abrangem testes mais fidedignos do tipo: testes de inibição da aderência leucocitária; detecção do Ag oncofetal pancreático; e dosagem de galactosil-transferase iso-enzima-2 (GT-II). Utiliza-se também AFP fucosilada<sup>35</sup>.

Outros métodos, incluindo AFP, gonadotrofina coriônica humana, ACE (apesar dos 80% de positividade de alguns autores), e ribonuclease falharam em demonstrar relevância clínica ou especificidade diagnóstica<sup>7</sup>.

### Outros métodos no diagnóstico do CA de Pâncreas

#### 'CA 19-9'

O 'CA 19-9' (um antígeno carboidrato monossialogangliosídeo identificado por um anticorpo monoclonal)<sup>36</sup> foi comparado com ensaios convencionais de ACE em 615 amostras de soro de: controles saudáveis; pacientes com neoplasias digestivas; pacientes com neoplasias de origem extra-gastro-intestinal.

O 'CA 19-9', num estudo multicêntrico italiano<sup>37</sup>, revelou maior sensibilidade, *especificidade* e valores prognósticos que o ACE, sobretudo em pacientes com neoplasia localizada *sem* metástases (estando elevado, nesses casos, mais freqüentemente que o ACE), sendo *inclusive* superior ao ACE para detectar tumores primários do pâncreas.

Obs.: Os valores de CA 19-9, ao contrário do ACE (maiores em fumantes), mostraram-se independentes da história de tabagismo.

#### 'Neopterina'

A neopterina, uma substância ligada aos processos de imunidade celular, é excretada em quantidades elevadas na urina de pacientes portadores de doenças malignas — não obrigatoriamente gastro-intestinais (Wachter, 1979).

Putzki et al<sup>38</sup> num estudo recente (apenas com pacientes portadores de CA colorretal) concluíram que a sensibilidade da neopterina como marcador para o adenocarcinoma de cólon foi claramente inferior àquela do ACE, APT (antígeno polipeptídico tecidual) e do CA 19-9, inclusive até mesmo mais baixa que a sensibilidade da própria taxa de VHS.

A sensibilidade da neopterina enquanto marcador em potencial para o CA de pâncreas é não menos questionável.

### AFP — Conclusões

Kunzle e cols.<sup>39</sup> (UNICAMP, 1987) publicaram um levantamento de 21 pacientes com neoplasia primária de fígado e concluíram, baseados também nos mais

recentes e maiores estudos, que os melhores meios até agora demonstrados para o diagnóstico mais precoce do CHC são a *Angiografia hepática* e a *dosagem de AFP* (nessa ordem), esta última de grande importância no acompanhamento de populações de risco, como nos cirróticos portadores de HBsAg.

Conquanto não pareça haver uma correlação fiel entre a presença de HBsAg e a elevação dos níveis séricos de AFP nos quadros de hepatite crônica ativa, a presença do antígeno da hepatite B e de AFP no soro de fato aponta significativamente para um CHC<sup>11</sup>, assim como parece se observar uma maior incidência de HBsAg (+) em pacientes com CHC (numa série: quase 10%).

A AFP não pode ser encarada como um teste diagnóstico específico, mas sim meramente um indicativo da proliferação de hepatócitos, a qual sugere a possibilidade de desenvolvimento de hepatoma maligno ou algum outro processo (também neoplásico, particularmente).

Ainda deverão ser descobertos, com a introdução de métodos ainda mais sensitivos, vários outros distúrbios onde ocorreria elevação dos níveis de AFP. Não é, pois, um teste definitivo no diagnóstico, mesmo se elevada.

## Beta-hCG — GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA (subunidade Beta)

### Apresentação

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é uma glicoproteína composta de duas subunidades dessemelhantes (alfa e beta) ligadas por uma ligação não-covalente, produzida e secretada pelo sinciciotrofoblasto<sup>40</sup>.

A seqüência de aminoácidos da sub-unidade alfa é semelhante à do LH e à do FSH, havendo atividade biológica entre ambos, provável reflexo de um único produto genético expresso tanto na placenta como na hipófise.

A sub-unidade beta é também semelhante ao LH, mas contém algumas seqüências singulares de aminoácidos, as quais constituem a base para a moderna análise laboratorial de hCG. No entanto, existe alguma reatividade cruzada mínima com LH, mesmo nos melhores ensaios.

A hCG é produzida pelo blastocisto<sup>27</sup> e, embora seja controversa sua detecção no soro materno antes do implante, ela pode ser detectada no 9º ou 10º dia após a ovulação. Portanto, existe uma elevação constante de hCG durante o 1º trimestre até níveis de 100.000 UI/ml ou mais, com um lento declínio nos níveis durante o 2º trimestre, e níveis persistentemente mais baixos até depois do parto.

A meia-vida da hCG é de um dia e meio, permitindo calcular-se o desaparecimento clínico do hormônio

quando se conhece o título original. Uma variação diurna tem pouco significado clínico, tendo-se observado níveis máximos entre 09 horas da manhã e meia-noite. Não foram encontradas variações significativas nos níveis entre fetos masculinos e femininos, e os índices de depuração são inalteráveis durante a gravidez.

### Discussão

#### Valor diagnóstico como Marcador Tumoral

A hCG é elaborada por tumores trofoblásticos tais como o coriocarcinoma e é excretada na urina<sup>40</sup>, fornecendo um meio de diagnóstico e 'follow-up' no pós-operatório de pacientes com esta forma de neoplasia.

A rádio-imunoanálise<sup>41</sup> tem uma sensibilidade em torno de 5-10 mUI/ml. Atualmente, essa é a prova mais sensível e específica existente; um resultado negativo virtualmente exclui a probabilidade de "gravidez" em qualquer local do organismo. Uma prova positiva indicaria tecido trofoblástico viável.

Além disso, identificaram-se algumas neoplasias que produzem beta hCG: certos melanomas (que podem metastatizar para o tracto GI); linfomas — a par dos marcadores de superfície e de imunoglobulinas já utilizados na sua classificação; e alguns CAs do ovário<sup>42</sup>, e (aparentemente em menores taxas) do aparelho digestivo (ex.: hepatomas), entre outros.

Não podemos deixar de lembrar que foram relatados, por outro lado, níveis elevados de hCG em algumas gestações complicadas pela prenhez múltipla, diabetes, iso-imunização Rh e hipertensão, embora não se conheça bem o seu significado.

#### hCG — Principais Situações Clínicas onde sua dosagem teria valor

Dentre as situações clínicas nas quais a dosagem de hCG revela mais nitidamente sua utilidade diagnóstica prática, citemos<sup>40</sup>:

I) a gestação incipiente: pode ser identificada pela maioria das provas imunológicas 06 semanas após a última falha menstrual. As técnicas de rádio-imunoanálise podem detectar a gravidez antes da 1ª falha menstrual;

II) a ameaça de aborto ou aborto incompleto ou retido: níveis baixos ou decrescentes são úteis para avaliar uma ameaça de aborto, um aborto completo ou retido, quando associados ao exame ultrassonográfico do útero.

Exceto para valores obtidos bem no início da gestação, a taxa de beta-hCG/gCG costuma permanecer marcadamente constante em torno de 0,5% durante toda a gestação. Em contraste, o coriocarcinoma pode ser distinto por concentrações plasmáticas absolutas de beta-hCG 03-100x maiores que os valores máximos

observados durante a gravidez, e - mais importante - por razões  $\beta$ hCG/hCG excessivamente altas.

A produção hormonal ectópica poderá ser confirmada se o útero estiver desprovido de um saco gestacional, sendo então útil no diagnóstico de gestação ectópica ou de um tumor produzindo hCG, não necessariamente do tubo digestivo.

Estudaram-se os níveis de hCG, alfa-hCG e beta-hCG em 178 pacientes com tumores não-trofoblásticos. A produção ectópica de alfa e de beta-hCG foi rara (3%) e até agora, os autores foram incapazes de demonstrar a presença de hCG nestes pacientes<sup>40,41</sup>. Portanto, hCG e suas subunidades livres (tanto alfa como beta) pelos resultados desse estudo não pareceram úteis como marcadores sorológicos para tumores não-trofoblásticos, incluindo alguns gastro-intestinais.

### Beta-hCG — Especificidade

A seqüência primária de aminoácidos da subunidade beta é única para cada quatro dos hormônios glicoproteicos, e esta propriedade confere especificidade biológica ao hormônio intacto.

Tumores trofoblásticos ou linhagens celulares derivadas podem também secretar hCG e subunidades alfa e beta. Para certos autores, a produção ectópica de hCG e/ou de suas sub-unidades livres por tumores não-trofoblásticos não seria um fenômeno incomum. Ademais, um determinado nº de linhagens celulares malignas humanas mostrou produzir hCG e/ou subunidades 'in vitro' bem como 'in vivo'. No que tange a tumores do aparelho digestivo (principalmente linfomas, CHC, e alguns tumores metastáticos), é aí que está depositada a maior parcela de esperança de se 'conquistar' um grau definitivo de especificidade diagnóstica através da obtenção de anticorpos monoclonais seletivos.

A produção de hCG pelo próprio tecido normal e também por micro-organismos foi relatada paralelamente. Contudo, a maioria desses estudos se baseou numa medição direta da imunoreatividade relacionada a hCG utilizando-se anti-soros ou métodos de especificidade assaz limitada. Existem apenas poucos relatos que examinam mais detidamente as características imunocitoquímicas da hCG ou de seus subprodutos, o que dificulta qualquer conclusão definitiva a respeito por enquanto.

### hCG — Perspectiva atual

Contudo, Ozturk e cols. (num estudo conjunto Mass. Gen. Hosp. — Inst. Gustave-Roussy) recentemente estabeleceram<sup>43</sup> uma linhagem celular de CHC humano designada 'FOCUS', que produz e secreta a subunidade beta de hCG. As células 'FOCUS', também demonstraram possuir uma localização intracitoplasmática de

beta-hCG pela técnica de coloração com imunoperoxidase.

### Beta-hCG — Conclusões

Tomados em conjunto, esses achados sugerem que as células 'FOCUS' produzem e secretam apenas  $\beta$ hCG e que, até agora, suas propriedades físicas parecem indistinguíveis daquelas da subunidade nativa/padrão<sup>43</sup>.

Esta única linhagem celular será útil para estudar a regulação do(s) gene(s) de beta-hCG bem como os mecanismos da produção e secreção do  $\beta$ hCG ectópico. Daí, afora sua importância inegável no diagnóstico do coriocarcinoma, a potencial aplicação da beta-hCG na detecção mais precoce do carcinoma hepatocelular.

### Agradecimentos

— Prof. Dr. Milton dos Reis Arantes (HUCFF-UFRJ).

### Summary:

The author has made a review upon Gastroenterological Tumor Markers. He emphasizes their usefulness and relativity in the diagnosis and prognosis of some malignant neoplasms (specially: hepatocellular carcinoma, adenocarcinoma of pancreas and colon cancer) of the digestive tract.

Also, the value of these markers turns outstanding mainly among the known high-risk groups (cirrhotics and active chronic hepatitis carriers or chronic carriers of virus B, among others); in those groups, sometimes, the dosage of alphafetoprotein, v. gr., could be very important as for the hepatocellular carcinoma screening, for instance.

Some markers recently developed from monoclonal antibodies, nowadays under testing, are commented on as well.

**Key words:** Tumors markers, malignant neoplasms of the digestive tract.

### Referências Bibliográficas

1. Nakane PN et al. 'Distribution of oncodevelopmental markers in neoplastic cells: therapeutic implications'. Journal of Histochemistry and Cytochemistry 1984; Aug., 32(8):894-8.
2. Kouyoumdjian JC, Feuilhade F, Rymer JC, Rodrigues LEA. 'Os Oncogenes — conhecimentos atuais e perspectivas futuras'. RBM 1988; maio, 45(5): 143-9
3. McGuigan JE, Leibach JR. 'Imunologia e Doença do Tracto GI'. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. 'Tratado de Gastro-Enterologia', trad. da 2ª ed. do original. Interamericana/Saunders, Rio: 1981, vol.01.
4. Hedin A et al. 'A monoclonal antibody-enzyme immunoassay for serum carcinoembryonic antigen with increased specificity for carcinomas'. Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1983; 80:3470-4.

5. Warnes TW, Smith A. 'Tumour Markers in Diagnosis and Management'. In: Williams R, Johnson PJ, guest eds. 'Liver Tumours/Baillière's Clinical Gastroenterology — International Practice and Research. London: Baillière Tindall vol.01, nº01, Jan. 1987.
6. Jones DB, Koorey DJ. 'Screening Studies and Markers'. In: Rustgi VK, guest ed. 'Hepatic Carcinoma'/Gastroenterology Clinics of North America'. Philadelphia:Saunders, Dec. 1987, vol.16, nº04.
7. Sirinek KR, Aust JB. 'Pancreatic Cancer: Continuing Diagnostic and Therapeutic Dilemma'. In: 'GI and Hepatobiliary Malignancies'/Surgical Clinics of North America'. Philadelphia: Saunders, Aug. 1986, vol.66, nº 04.
8. Lo Gerfo P, Hester FP, Barker HG, Bennett S. 'Exames Imunológicos para a Verificação de Cânceres Gastro-Intestinais'. In: Turrel R (red. conv.)/Vinhães JC (rev. ed. bras.). 'Doenças do Cólon e Anorretais'/Clínica Cirúrgica da Am. do Norte'. Rio: GB Koogan, ago. 1972, 829-837.
9. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ, Bettarello A. 'Câncer do Estômago e do Intestino Grosso — Prevenção e Detecção'. São Paulo: EPU/EDUSP, 1980.
10. Polk HC Jr, Spratt JS. 'Recurrent Cancer of the Colon' from 'Symposium on Colon and Rectal Surgery'. In: 'Surgical Clinics of North America'. Philadelphia: Saunders, Feb. 1983, vol. 63, nº 01.
11. Reynolds TB. 'Diagnostic Methods for Hepatocellular Carcinoma'. In: Okuda K, Peters RL. 'Hepatocellular Carcinoma'/Wiley Series on Diseases of the Liver'. New York: John Wiley & Sons, 1976, Chap. 18.
12. Uflacker R. 'Radiologia Intervencionista'. São Paulo: Sarvier, 1987.
13. (Editorial). "Early Diagnosis and Screening for Pancreatic Cancer". The Lancet vol.II for 1987, nº 8510, (Oct.), 785-6.
14. Kawai K. 'Early Diagnosis of Pancreatic Cancer'. Tokyo: Igaku-Shoin Ltd., 1980.
15. Itai S et al. 'Significance of 2-3 and 2-6 Sialylation of Lewis A Antigen in Pancreas Cancer'. Cancer 1988 (Feb.15), 61(4): 775-787.
16. Nishida K et al. 'Estimation of Carbohydrate Antigen (CA)19-9 Levels in pure Pancreatic Juice of Patients with Pancreatic Cancer'. The Am. J. of Gastroenterology 1988 (Feb.), 83(02): 126-9.
17. Azevedo J de RS de et al. 'Aspectos Atuais do CA de Pâncreas'. In: 'III Jornada Médica da Clínica Bambina'. Rio, set./1988.
18. Safrit HD et al. (Reviewers' Comments on) 'Recurrent Colorectal Carcinoma: Evaluation with Barium Enema Examination and CT' (from Chen Yu M et al. 'Radiology' 1987; 163: 307-310). In: Investigative Radiology 1988 (Mar.), 23, 233-4.
19. Spiro HM. 'Clinical Gastroenterology'. New York: Mcmillan Publishing Co., Inc., 1977, 2nd Ed.
20. Cunningham L. et al. 'Immunoperoxidase Staining of Carcinoembryonic Antigen as a Prognostic Indicator in Colorectal Carcinoma'. Dis. Col. & Rect. 1986 (Feb.), 29:111-116.
21. Wiggers T et al. 'A Multivariate Analysis of Pathologic Prognostic Indicators in Large Bowel Cancer'. Cancer 1988 (Jan. 15), 61(02): 386-395.
22. Shimano T et al. 'Usefulness of Carcinoembryonic Antigen Measurement in Feces of Patients with Colorectal Cancer'. Dis. Col. & Rect. 1987 (Aug.), 30(08): 607-610.
23. Fischbach W. Mössner J. 'Do Size, Histology, or Cytology of Colorectal Adenomas and their Removal Influence Serum CEA?'. Dis. Col. & Rect. 1987 (Aug.), 30(08): 595-9.
24. 'CENDOTEC' (Informe). In: 'Atualidades Médicas'. JBM ago./1988, 55(02), 98.
25. Fernández de Sevilla T et al. 'Valor de la determinación de un CEA monoclonal (CEA-MARIA) en el diagnóstico de serositis neoplásicas'. Revista Clínica Española 1988 (Mayo), 182(08): 444.
26. Morimoto H. et al. 'Alpha-Fetoprotein-Producing Renal Cell CA'. Cancer 1988 (Jan. 01): 84-8.
27. Robbins SL, Cotran RS. 'Pathologic Basis of Disease'. Philadelphia: Saunders, 1979, 2nd. Ed.
28. Nakamura K et al. 'Liver Resection for Benign and Malignant Lesions'. Jikeikai Med. J. 1984 (June), 31(02): 175-185.
29. Krett NL, Heaton JH, Gelehrter TD. 'Mediation of Insulin-Like Growth Factor Actions by the Insulin Receptor in H-35 Rat Hepatoma Cells'. Endocrinology 1987, 120(01): 401-8.
30. Wilson CB, Epenetos AA. 'Use of monoclonal antibodies for diagnosis and treatment of liver tumours'. In: Williams R, Johnson PJ, guest eds. 'Liver Tumours/Baillière's Clinical Gastroenterology — International Practice and Research. London: Baillière Tindall vol. 01, nº 01, Jan. 1987.
31. Galizzi Fº J. 'Carcinoma Hepatocelular'. Moderna Hepatologia (Boletim do Serviço de Hepatologia da Santa Casa do Rio de Janeiro) jun./1984, ano 09, nº 02.
32. Boltri F et al. 'Trattamento chirurgico delle metastasi epatiche'. Min. Chir. 1986 (31 Dicembre), 41(23-24): 1981-1991.
33. Kobayashi K et al. 'Screening Methods for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma'. Hepatology 1985, 05(06): 1100-5.
34. Maringhini A et al. 'Ultrasonography and Alpha-Fetoprotein in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis'. Dig. Dis. and Sci. 1988 (Jan.), 33(01): 47-51.
35. Aoyagi Y et al. 'The Fucosylation Index of Alpha-Fetoprotein and its Usefulness in the Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma'. Cancer 1988 (Feb. 15), 61(04): 769-774.
36. Ichihara T et al. 'Immunohistochemical Localization of CA 19-9 and CEA in Pancreatic Carcinoma and Associated Diseases'. Cancer 1988 (Jan. 15), 61(02): 324-333.
37. Andriulli A et al. 'Prospective Evaluation of the Diagnostic Efficacy of CA 19-9 Assay as a Marker for Gastrointestinal Cancers'. Digestion 1986, 33: 26-33.
38. Putzki H et al. 'Neopterin — a Tumor Marker in Colorectal Carcinoma?'. Dis. Col. & Rect. Nov. 1987, 30(11): 879-883.
39. Kunzle JE, Ziliotto A Jr., Mansur Mendes JA, De Andrade JC. 'Neoplasia maligna primária de Fígado'. Acta Oncologica Brasileira (órgão oficial da Fundação Antônio Prudente/São Paulo, SP), maio-agosto/1987, 07(02): 73-76.
40. Ellis JW, Beckmann CRB (trad.: Lemos JI). 'Manual de Obstetrícia'. Rio: Prentice-Hall do Brasil, 1986.
41. Ozturk M, Bellet D, Manil L, Hennen G, Frydman R, Wands J. 'Physiological Studies of Human Chorionic Gonadotropin (hCG), alfa-hCG, and beta-hCG as Measured by Specific Monoclonal Immunoradiometric Assays'. Endocrinology 1987, 120(02): 549-558.
42. Panza N. 'Cancer Antigen 125, Tissue Polypeptide Ag, Carcinoembryonic Ag, and  $\beta$ -chain Human chorionic Gonadotropin as Serum Markers of Epithelial Ovarian Carcinoma'. Cancer 1988 (Jan. 01), 61(01): 76-83.
43. Ozturk M, Bellet D, Isselbacher KJ, Wands J. 'Ectopic  $\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin Production by a Human Hepatoma Cell Line ('FOCUS')'. Endocrinology 1987, 120(02): 559-566.

## Prevalência de Anticorpos para o Vírus da Leucemia Humana de Células T (HTLV-I) em Pacientes Cancerosos na Região Amazônica (Nota Prévia)

CÉLIA MARIA NAKAUCHI<sup>1</sup>, ALEXANDRE DA COSTA LINHARES<sup>1</sup>, JOÃO EMÍLIO MACEDO<sup>2</sup>, KOSHI MARUYAMA<sup>3</sup>, LUIS ISAMU KANZAKI<sup>1</sup>, VÂNIA NAKAUCHI AZEVEDO<sup>1</sup>

### Resumo

*Amostras de soro colhidas de 43 pacientes apresentando câncer, procedentes de Belém e de outros municípios do Estado do Pará foram testadas, através do ensaio imuno-enzimático (ELISA), quanto à presença de anticorpos para o HTLV-I. Obtiveram-se resultados positivos em 10 (23,2%) dos espécimes, a par de confirmar-se a sua especificidade pela técnica de "Western blot" (WB) e a imunomicroscopia eletrônica indireta utilizando-se o ouro como recurso de marcação do complexo antígeno-anticorpo (IIG-EM).*

*Entre os indivíduos que exibiram anticorpos para o HTLV-I, cinco (50,0%) foram representados por mulheres com tumor de cérvix uterino.*

**Unitermos:** Leucemias de células T e vírus HTLV-I, anticorpos

### Introdução

Desde os achados pioneiros correlacionando o HTLV-I e a leucemia humana<sup>8</sup>, que se acumulam evidências no tocante ao caráter patogênico desse agente virótico. Além de ser amplamente reconhecido como relacionado à leucemia de células T do adulto (ATL), o HTLV-I tem sido implicado a outros processos mórbidos que acometem o homem<sup>1,5,6,7</sup>.

Investigações de natureza soro-epidemiológica levadas a efeito em várias regiões do mundo têm, sistematicamente, demonstrado significativos percentuais de pessoas infectadas pelo vírus em questão, particularmente no Japão e Caribe. Nos Estados Unidos e Europa, a infecção por HTLV-I tem sido detectada com mais freqüência entre viciados em drogas injetáveis<sup>3,4,10</sup>. Em recente estudo conduzido na área metropolitana do Panamá<sup>9</sup> anticorpos para o citado retrovírus foram registrados em 5% da população examinada.

Investigações acerca da ocorrência de anticorpos para o HTLV-I em comunidades urbanas no Brasil não têm sido levadas a efeito até o presente. O nosso estudo preliminar visa, portanto, a determinação da prevalência de anticorpos para o referido vírus, em pacientes portadores de processos neoplásicos atendidos em um hospital público em Belém, Pará.

### Material e métodos

#### *Amostras de soro*

Obtiveram-se esses espécimes a partir da punção venosa efetuada em 43 pacientes cancerosos sob tratamento no Instituto Offir Loyola. Os processos neoplásicos acometiam órgãos diversos (Tabela I) e o acompanhamento clínico era efetuado por um dos autores.

#### *Técnicas laboratoriais*

Todos os procedimentos laboratoriais foram desenvolvidos no "Department of Pathology, Chiba Cancer Center Research Institute", Chiba, Japão. O método de ELISA foi executado consoante prévia descrição de Burrells e Dawson<sup>2</sup>. Resumidamente, microplacas contendo 96 orifícios foram sensibilizadas com suspensão de vírus HTLV-I em diluição ótima, previamente estabelecida, utilizando-se como diluente solução-tampão 0,05 M de carbonato/bicarbonato, pH 9,6, procedendo-se à subsequente "fixação" com glutaraldeído a 3%, por 15 minutos a 4°C. As placas foram então lavadas vigorosamente com solução salina tamponada de fosfatos (PBS), contendo 0,05% de Tween 20 e com pH 7,2 (PT), sucedendo-se reação de bloqueio com albumina bovina (BSA) a 1% em PBS. A seguir fez-se outro procedimento de lavagem com PT, adicionando-se,

<sup>1</sup>Seção de Vírus do Instituto Evandro Chagas, Fundação Serviços de Saúde Pública, Belém, Pará, Brasil. <sup>2</sup>Instituto Offir Loyola, Belém, Pará, Brasil. <sup>3</sup>Department of Pathology, Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba, Japan.

Endereço para correspondência: Dr. A. C. Linhares, Instituto Evandro Chagas, FSESP, Av. Almirante Barroso 494, CP 1128, 66.050, Belém, Pará, Brasil.

**Tabela 1** — Frequência de anticorpos para HTLV-I, pelo método de ELISA, em pacientes de Belém e de outras cidades do Estado do Pará, de acordo com o tipo de câncer.

Local / natureza do câncer	Positivos	/ testados	(%)
Carcinoma epidermóide de pulmão esquerdo (lobo superior)	1	2	50.0
Blastoma maligno da coluna vertebral e região lombar.	0	1	0.0
Doença de Hodgkin (nodular esclerosante)	0	1	0.0
Tumor de Wilms — Rim esquerdo	0	1	0.0
Carcinoma epidermóide de cérvix uterino	5	16	31.2
Osteossarcoma de fêmur esquerdo	1	3	33.3
Adenocarcinoma gástrico-pequena curvatura	1	4	25.0
Blastoma maligno de esôfago 1/3 inferior (epidermóide)	0	2	0.0
Blastoma de mama esquerda-Adenocarcinoma	0	1	0.0
Leucemia linfóide aguda	0	5	0.0
Fibrossarcoma da face (região geniana esquerda)	1	1	100.0
Blastoma da parótida esquerda (epidermóide)	0	2	0.0
Doença de Hodgkin celularidade mista	0	2	0.0
Carcinoma epidermóide da região dorsal da língua	0	1	0.0
Osteossarcoma da costela (6ª costela esquerda)	1	1	100.0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>43</b>	<b>23.2</b>

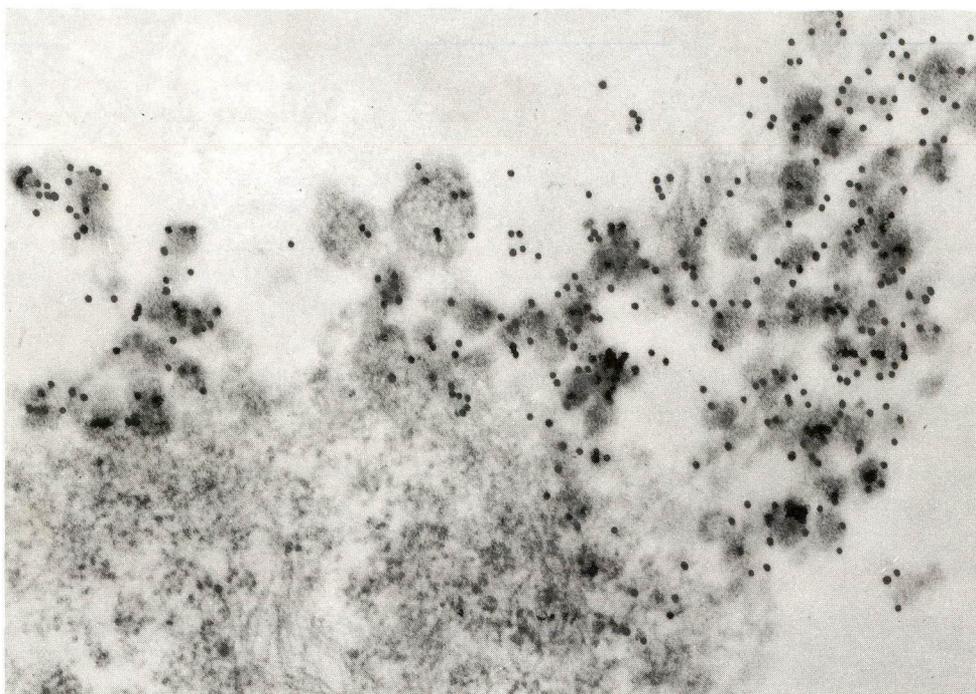
subseqüentemente, as amostras de soro sob teste diluídas a 1 : 100 em PT contendo 0,1% de BSA (PTB); sucedeu-se período de incubação (60 minutos) a temperatura ambiente (TA). Depois de se proceder a outra lavagem depositou-se nos orifícios das microplacas diluição apropriada de conjugado enzimático, produzido em coelhos, envolvendo imunoglobulina anti-IgG humana quimicamente acoplada à peroxidase (Miles Scientific, Naperville, IL); observou-se, então, incubação por uma hora a TA. Seguiu-se a adição do substrato enzimático "[2-2' -Azino-di(3-ethylbenzathiazoline sulfonic acid) diammonium salt]" que reagiu durante 10 min a TA, antes de bloquear-se a sua reação com ácido fluorídrico 0,1 M, pH 3,3. Os valores de absorção foram determinados utilizando-se filtro de 405 nm. Todos os espécimes com valores de densidade óptica igual ou

superior a 0,3 foram considerados positivos. Sistemáticamente foram utilizadas amostras-padrão positivas e negativas, a título de controlar o sistema.

Em geral, os soros que se revelavam positivos por ELISA, eram confirmados a partir de testes subseqüentes de WB<sup>5</sup> e/ou IIG-EM<sup>6</sup>.

### Resultados

Dos 43 espécimes testados ressaltaram-se como os mais freqüentes aqueles oriundos de mulheres apresentando câncer de cérvix uterino, constituindo-se em 16 (37,2%) das amostras. A freqüência de anticorpos para HTLV-I foi de 23,2% e, entre os indivíduos positivos, destacaram-se 5 (50,0%) com tumor maligno de colo de útero.



**Figura 1** — Microfotografia eletrônica de partículas tipo C (HTLV-I) em células Lma-66 testadas com soro de uma paciente com câncer de cérvix uterino (97, M.P.R., Belém, Pará), diluído 1: 1000, através da técnica de IIG-EM. As partículas tipo C são observadas sob aumento de 63,000 X

A reação de um dos soros positivos — obtido de mulher portadora de tumor de cervix — com partículas de HTLV-I tipo C é apresentada em microfotografia eletrônica exibida sob aumento de 63,000 X (fig. 1).

### Discussão

Não obstante o caráter preliminar de que se reveste este estudo, os resultados obtidos sugerem claramente que a infecção pelo HTLV-I em nossa região (particularmente entre doentes portadores de neoplasias malignas) é freqüente. A investigação restringiu-se ao exame de pacientes cancerosos, sem registrar-se, entretanto, casos de ATL. Os tumores neoplásicos foram detectados em sítios diversos, ressaltando-se o de cérvix uterino como o mais freqüente. Nesse contexto cabe assinalar observações de Maruyama e col.<sup>6</sup> que sugerem ser a taxa de positivos para HTLV-I entre indivíduos cancerosos pelo menos 5 vezes superior àquela que via de regra tem sido assinalada na população normal. O fato de registrar-se um percentual expressivo de positividade entre mulheres com câncer uterino não significa, necessariamente, que tal condição mórbida predispõe à infecção pelo retrovírus em exame. Embora tais achados possam refletir apenas o fato de ter-se partido de um universo em que tal localização do tumor era a mais freqüente, são imperativos estudos mais amplos com vistas a melhor elucidar-se esse particular que emergiu de nossa avaliação-piloto.

As observações preliminares também suscitaram a possibilidade de que cepas locais do HTLV-I não são homólogas àquelas prevalentes no Japão. O WB levado

a efeito com algumas das amostras de soro revelou reação desses espécimes com o peptídeo viral "p 15", diferentemente do que registra naquele país. Tal particularidade pode indicar que a composição antigênica de cepas viróticas locais difere, em pequena escala, daquelas circulantes no Japão.

Investigações ulteriores de caráter mais amplo são absolutamente necessárias, com o propósito de melhor caracterizar-se a magnitude do HTLV-I em nossa região como um patógeno humano.

### Summary

*Serum samples were collected from 43 cancer patients living in Belém and other cities of Pará, and tested for the presence of antibody to HTLV-I by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Positive results occurred in 10 (23,2%) out of the 43 specimens, being further confirmed by both Western-blot analysis (WB) and indirect immunogold electron microscopy (IIG-EM).*

*Five (50,0%) out of the 10 seropositive patients were females suffering from cervix cancer.*

**Key words:** T-cell Leukemia and HTLV-I virus, antibodies

### Agradecimentos

Formulamos nossos agradecimentos aos Srs. Francisco Teles Pantaleão e Airton J. da Graça Teixeira pelo apoio proporcionado em relação à colheita de soro. Também somos extremamente gratos aos membros do "Department of Pathology, Chiba Cancer Center

Research Institute", Chiba, Japão, pela excelente assistência técnica proporcionada.

#### Referências Bibliográficas

1. Brew, BJ & Price, RH. Another retroviral disease of the nervous system: chronic progressive myelopathy due to HTLV-I. *N. Engl. J. Med.* 318, 1988; 1195-1197.
2. Burrells C & Dawson Mc L. Elisa methodology. Variations in technical procedures. In: Wardley, R. C. and Crowther, J. R. ed. *The ELISA. Ezyme-linked immunosorbent assay in veterinary research and diagnosis.* The Hague/Boston/London. Martinus Nighoff Publ, 1982; 1-9.
3. Gallo, RC. The first human retrovirus. *Scientific American* 255, 1986; 88-98.
4. Hinuma Y, Nagata K, Anaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita K, Shirakawa S & Miyoshi I. Adult T-cell leukemia, antigen in an ATL cell line and detection of antibody to the antigen in human sera. *Proc. natl. Acad. Sci. USA* 78, 1981; 6476-6560.
5. Katayama I, Maruyama K, Fukushima T, Nishibe Y & Kayano H. Cross-reacting antibodies to human T cell leukemia virus — I and II in Japanese patients with hairy cell leukemia. *Leukemia* 1, 1987; 401-404.
6. Maruyama K, Miyauchi M, Fukushima T, Mochizuki S, Koshikawa N, Kawamura, K, Tamayama C, Nakano M, Odo A & Iha S. Antigenic variations of retrovirus in Japanese cancer patients. *Leukemia*. In press.
7. Mattock C & Parker NE. HTLV-I infection and Schizophrenia. *Lancet* ii: 945.
8. Poiesz BJ, Ruscetti FN, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD & Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T — cell lymphoma. *Proc. natl. Acad. Sci. USA* 77, 1980; 7415-7419.
9. Reeves, WC, Saxinger C, Brenes MM, Quiroz E, Clark JW, HOH M-W & Blattner WA. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroepidemiology and risk factors in Metropolitan Panama. *Am. J. Epidemiol.* 127, 1988; 532-539.
10. Tedder RS, Shanson DC, Jeffries DJ, Cheingsong-Popov R, Dagleish A, Clapham P, Nagy K & Weiss RA. Low prevalence in the UK of HTLV-I and HTLV-II infection in subjects with AIDS, with extended lymphadenopathy, and at risk of AIDS. *Lancet* ii, 1984; 125-128.

## 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 1º e 2º graus em dez capitais brasileiras, 1989.

Rede estadual	população pesquisada	Porcentagem de uso			
		Na vida	No ano	No mês	Frequente
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 frequente — 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 PROGRAMACÃO CIENTÍFICA BÁSICA DOS EVENTOS.

## 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 DO-CENTE-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	10	—	—	1	3	3	3	2	2	—	4	—
ES	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-UF RJ 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.

## 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.

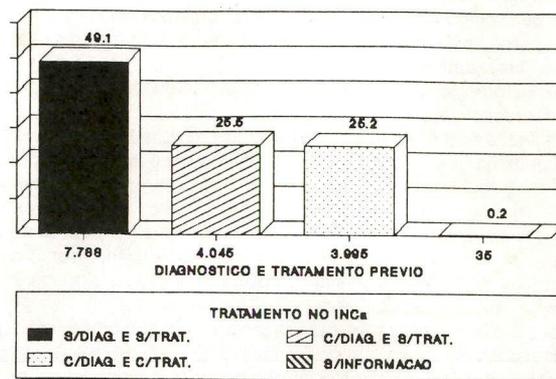
O banco de dados do RHC é uma fonte de informação que está à disposição de todo o corpo clínico e administrativo, subsidiando trabalhos científicos e administrativos, podendo ser também usado como aferidor da efetividade da atenção médica e para orientador do planejamento da Instituição.

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

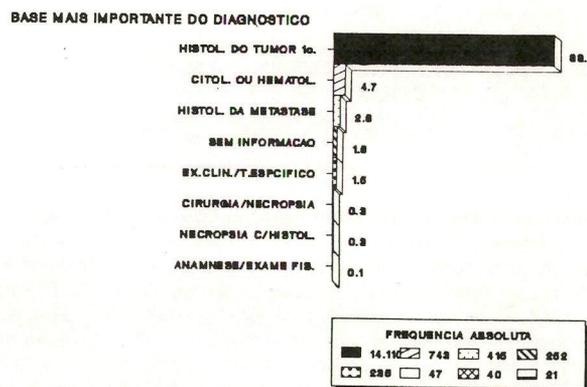
Localização Topográfica	Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
Mama Feminina	91	428	767	352
Colo de útero	81	407	710	91
Boca	76	157	351	621
Pulmão	73	65	437	275
Laringe	93	57	212	229

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



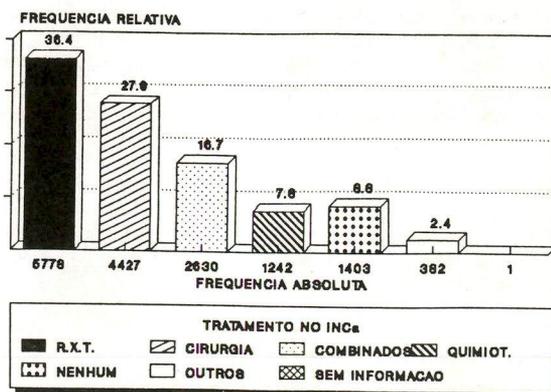
FONTE: RHC/INCa 1983/86/87/88/89

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



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

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



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

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

### Página de rosto

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

### Resumos

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

### Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais deverá ser dividido nos principais subtítulos: INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS e 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 citado em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

A *RBC* segue as orientações para elaboração de referências bibliográficas do 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 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>(1)</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 (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>		89%* índice de resposta global
Combinações contendo Epirubicina 75 mg/m <sup>2</sup>		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.

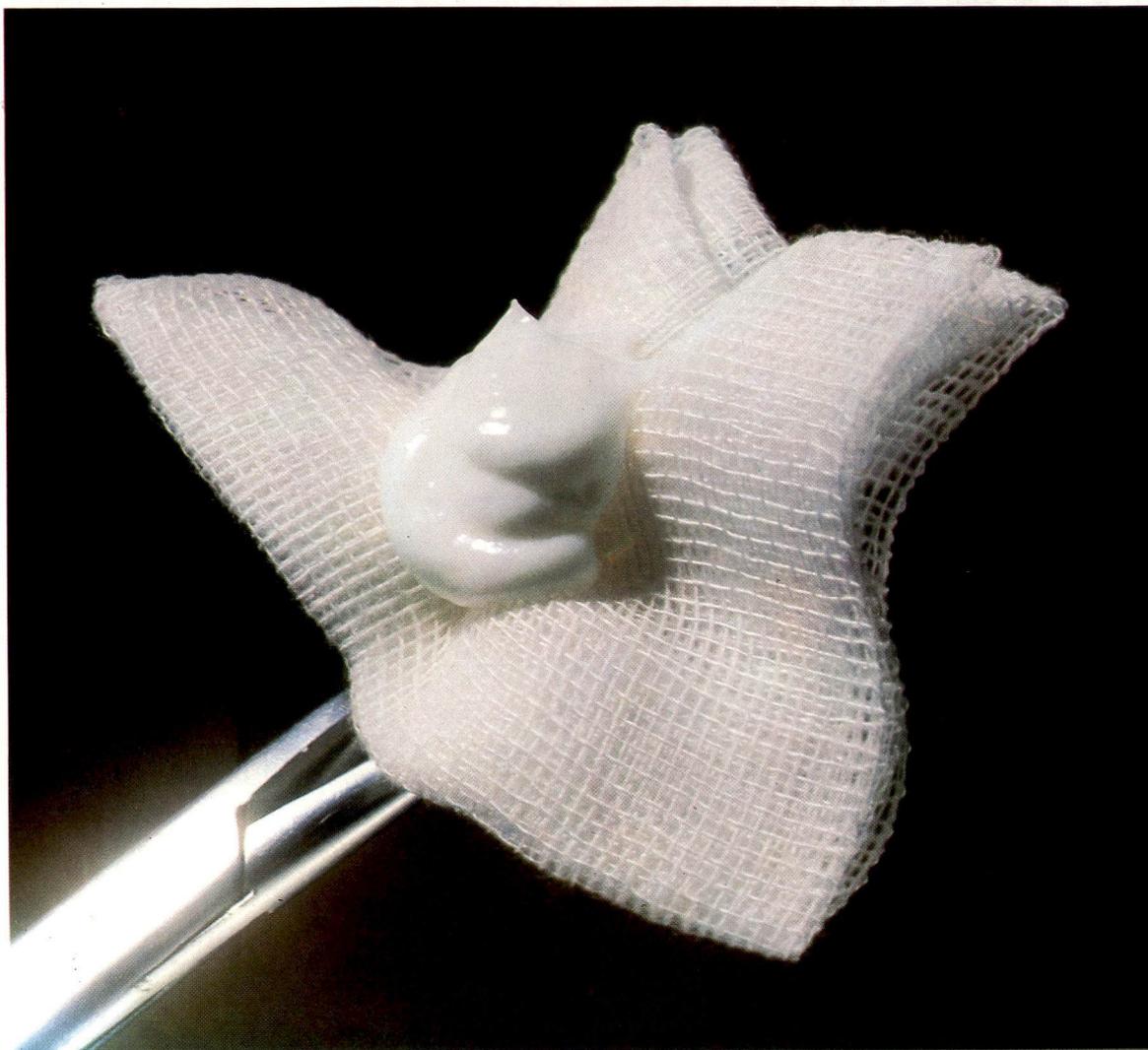
FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

# TROFODERMIN

CLOSTEBOL + NEOMICINA

Esteriliza, reepiteliza e cicatriza.



## CLOSTEBOL + NEOMICINA

Favorece o processo de granulação

Previne e combate as infecções

### CREME CICATRIZANTE

O Trofodermin é uma associação para uso local de um anabolizante amplamente usado na prática clínica (Clostebol) e de um antibiótico de ação local (neomicina). O Trofodermin exerce um efeito trófico-cicatrizante e proporciona uma diminuição acentuada do período de cura das lesões cutâneas e cutâneo-mucosas.

### INDICAÇÕES

Abrasões e erosões – lesões ulcerativas cutâneas (úlceras de varizes, escaras de decúbito, úlceras traumáticas) – dermatoses erosivas da cutis e das mucosas (piodermites, impetigo, intertrigem, herpes simples, herpes zoster, pênfigo, etc.) – fissuras dos seios – rágades anais – queimaduras – feridas infectadas – cicatrização demorada – radiodermites.

### MODO DE USAR

Aplicar uma fina camada de creme, 1-2 vezes ao dia, sobre a parte lesada, após limpeza da mesma.

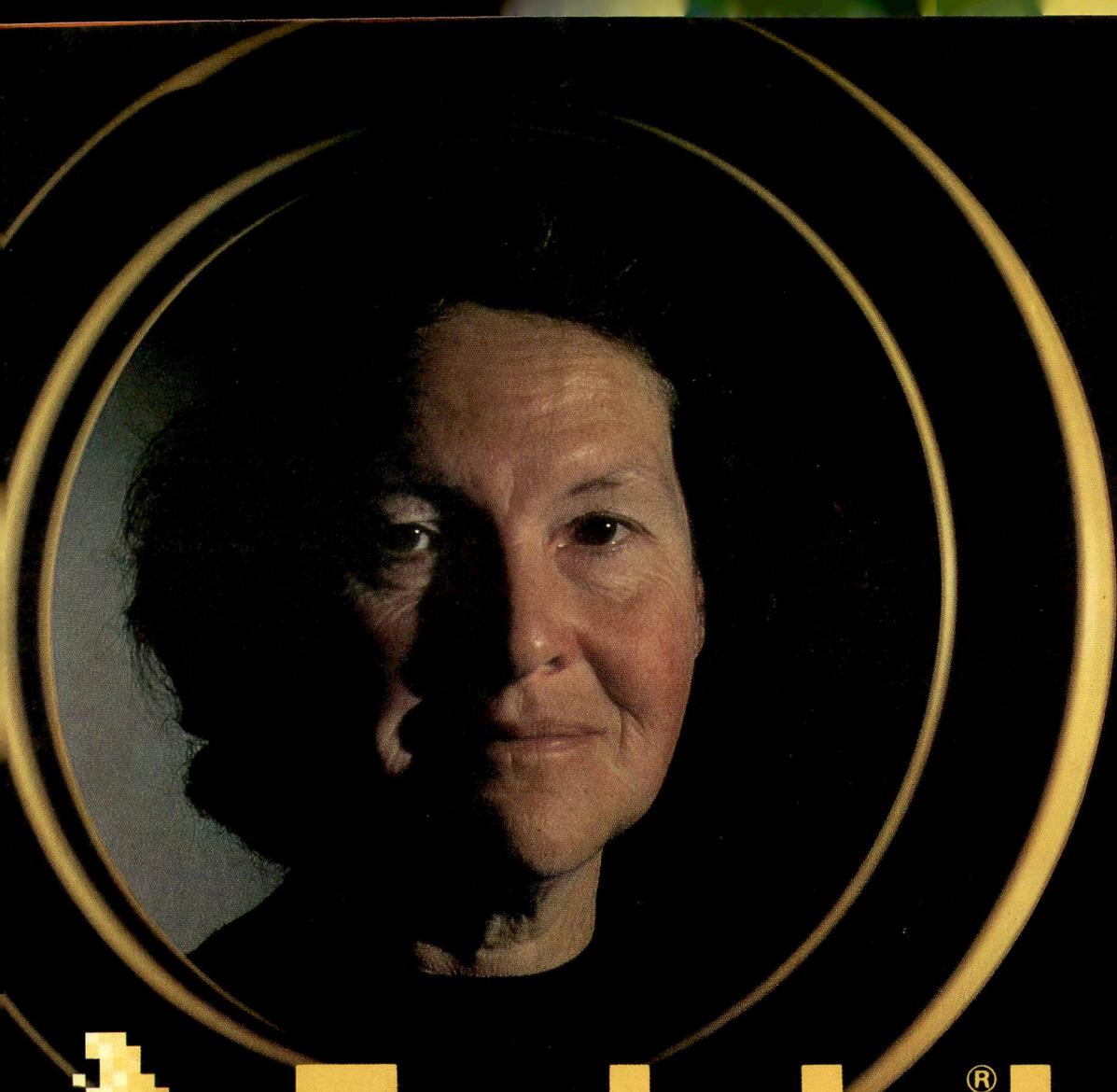
APRESENTAÇÃO Bisnagas de 30 g.

### FÓRMULA

Cada grama contém: Acetato de clostebol 5,00 mg; Sulfato de neomicina 5,00 mg; Excipiente hidromiscível q.s.

 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, polissorbitato 80, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, cloreto de sódio).  
Água para injeções q.s.p. .... 2,5ml

#### INDICAÇÕES

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

Tromboflebitis, distúrbios de natureza tromboembólica, insuficiência hepática grave, aborto retido, hipercalemia 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

# 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 atendeu a necessidade de flexibilidade posológica, de modo que se possa exprimir a eficácia de doses diferentes e 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