

ISSN 0034-7116

VOL. 33  
Nº 1  
MARÇO  
1987

✓  
K. 2

# Revista Brasileira de Cancerologia



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Publicação da Campanha Nacional de Combate ao Câncer e da Sociedade Brasileira de Cancerologia  
Oficial da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica



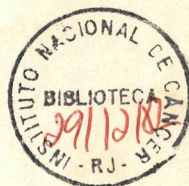
*Schering\**

*Pioneira na pesquisa de  
Interferon Recombinante*

\* Subsidiária da Schering/Plough



# Revista Brasileira de Cancerologia



Vol. 33

Nº 1

Março 1987

## ÍNDICE

- 3 Editorial
- 5 Cartas ao Editor
- 7 Carcinoma do laringe — Análise dos resultados de 57 pacientes, estádios III e IV, tratados com cirurgia e radioterapia radicais *Francisco Rêgo Vieira, Luis Souhami, Paulo César V. Canary, Erivelton F. Fernandes, Jacob Kligerman*
- 13 Dissecção da axila no tratamento do câncer de mama *Sérgio Luis Faria, Werner Schlupp, Ludmila S. Medina da Cunha, Honório Chiminazzo Jr, Juvenal A. de Oliveira Filho, Fernando Medina da Cunha*
- 23 Experiência do Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CE-MO) com uso de cateteres tipo Hickman-Broviac *Eduardo D. Velasco, Luis Fernando da Silva Bouzas, Daniel Tabak*
- 29 Atividade de Xantina-oxidase na Carcinogênese Induzida pela 1.2-dimetil-hidrazina *Ottília R. Affonso, Arthur Steenhagen R. Souza, Karen H. ASCH, Emílio Mitidieri*
- 33 Relato de Caso — Leiomiossarcoma Renal. Relato de Caso com Estudo Imuno-histoquímico *Fernando Carlos de L. Schmitt, Marília Santos Cechella, Carlos Daudt, Luciane Mônica Deboni, Carlos Eduardo Bacchi*
- 37 Opinião/Atualização — O Ensino da Cancerologia nas Escolas Médicas *Haroldo G. Juaçaba*
- 39 Temas de Revisão — Controversies Involving the Systemic Treatment for Metastatic Prostatic Cancer *Mario Eisenberger*
- 51 Resumos das Conferências do 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
- 73 Resumos dos Temas Livres do 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

## REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

**EDITOR CHEFE:**  
Jorge Wanderley

**EDITORES ASSOCIADOS:**  
Celso Werneck Ribeiro  
Josélio Martins Franco  
Luis Souhami  
Roberto Alfonso Arcuri

### COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO:

Adalberto Broecker Neto  
(Porto Alegre, RS)  
Alfredo Daura Jorge  
(Florianópolis, SC)  
Antonio Geraldo Nascimento  
(Rio de Janeiro, RJ)  
Emilio Mitidieri  
(Rio de Janeiro, RJ)  
Haroldo Godim Juaçaba  
(Fortaleza, CE)  
Hiram Silveira Lucas  
(Rio de Janeiro, RJ)  
Jacob Kligerman  
(Rio de Janeiro, RJ)  
José Aristodemo Pinotti  
(Campinas, SP)  
José Baptista da Silva Neto  
(São Paulo, SP)  
Juvenal Antunes de Oliveira Filho  
(Campinas, SP)  
Miguel Srougi  
(São Paulo, SP)  
Milton Rabinowits  
(Rio de Janeiro, RJ)  
Sergio Edgard Allan  
(Rio de Janeiro, RJ)  
Sergio Luiz Faria  
(Campinas, SP)  
Sergio Petrilli  
(São Paulo, SP)  
Walter Roriz de Carvalho  
(Rio de Janeiro, RJ)

**JORNALISTA RESPONSÁVEL:**  
Lêda Di Martino

**SECRETÁRIA:**  
Rosylene Garcês Moreira Lima

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
CANCEROLOGIA**

### DIRETORIA

**PRESIDENTE:**  
Luiz Carlos Calmon Teixeira — BA

**VICE-PRESIDENTES:**  
Hiram Silveira Lucas — RJ  
Alfredo Abrão — SP  
Simão Grossmann — RS  
Jean Chicre Miguel Bitar — PA  
João Batista Ribeiro Simões — PB

**SECRETARIA PERMANENTE:**

**SECRETÁRIO-GERAL:**  
Josef Stangl — BA

**SECRETÁRIOS ADJUNTOS:**  
Dilson José Fernandes — BA  
Jairo Poggi de Carvalho — PE

**TESOURARIA:**  
Regina Stella C. T. Dias Lima — BA



REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

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

A Revista Brasileira de Cancerologia (ISSN 0034-7116) é uma publicação da Campanha Nacional de Combate ao Câncer e da Sociedade Brasileira de Cancerologia. É editado um volume anual dividido em quatro números. Impresso no Brasil.

Todos os direitos de cópia (Copyright) reservados © 1987.  
Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

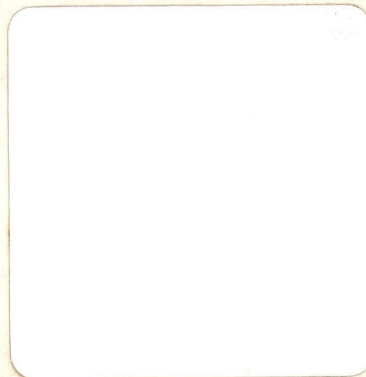
**Endereço editorial:** Revista Brasileira de Cancerologia  
Praça Cruz Vermelha, 23, sala 320  
20230 — Rio de Janeiro — RJ  
Brasil

*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 ao editor desde que aceite para publicação. Os direitos de cópia (Copyright) incluem os direitos exclusivos para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separata, 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 forma outra 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 em que eles sejam recomendados ou endossados pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer nem pela Sociedade Brasileira de Cancerologia.*

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





**EDITORIAL**

A Revista Brasileira de Cancerologia publica neste número os resumos das Conferências e dos Temas Livres do 5.º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Tais resumos são publicados da forma como os autores os apresentaram, sem sofrer qualquer tipo de revisão.

Ainda no presente número reuniram-se na Seção Informes, dados referentes a vários programas de oncologia em andamento, sob os auspícios da Campanha Nacional de Combate ao Câncer.

A seção CARTA AO EDITOR traz uma colaboração de Mário Daudt de Oliveira, que esperamos estimule o surgimento de mais intensa atuação entre os missivistas potenciais da cancerologia brasileira.

Traz ainda a RBC um artigo sobre Carcinoma do Laringe, de Vieira e cols. e um outro sobre Dissecção da Axila no Câncer de Mama (Faria e cols.).

O artigo de Velasco, "Experiência do Centro Nacional de Medula Óssea (CEMO) com o uso de Cateteres tipo Hickman-Broviac", relaciona esse tipo de tratamento com o índice de infecção hospitalar no CEMO do Instituto Nacional de Câncer.

Finalmente, o artigo de Ottilia Affonso e cols. sobre Carcinogênese Induzida e um relato de caso (Leiomiossarcoma Renal — Schmitt e cols.) equilibram as áreas de interesse oncológico que a RBC, no presente número, traz aos seus leitores.

**Jorge Wanderley**  
**Editor-Chefe**



## Cartas ao Editor

---

Lemos com interesse o artigo de *David L. Strauss* "The treatment of non-Hodgkin's lymphomas" na Revista Brasileira de Cancerologia.

Apenas a título de colaboração científica gostaríamos de comentar sobre o tópico escrito pelo autor na página 22, onde ele afirma que "total gastrectomy should not be performed because of the nutritional morbidity of the procedure".

O primeiro comentário refere-se ao papel da gastrectomia total nos linfomas, indicação formal em mais de 1/3 dos casos pela natureza de suas lesões que alcançam, muitas vezes, áreas extensas do estômago ou então espraiam-se difusamente através de sua rede linfática fugindo, desse modo, ao controle do cirurgião no que tange aos verdadeiros limites de ressecção pretensamente curativa.

Não obedecendo esse princípio e essa orientação, corre-se o risco de permanecer tumor residual no coto gástrico levando o paciente a nova cirurgia, fato obviamente indesejável.

O segundo comentário refere-se à morbidade nutricional conseqüente ao procedimento cirúrgico enfatizado pelo autor. A reconstrução do trânsito digestivo com reservatórios ou bolsas jejunais, com a finalidade de substituir o estômago retirado, tem demonstrado que os problemas ligados às seqüelas e à desnutrição foram substancialmente melhorados graças aos procedimentos técnicos mencionados. A maioria dos pacientes operados recupera seu peso, apresentando apenas mínimas seqüelas digestivas.

A literatura americana e brasileira, inclusive o autor desta missiva, registram numerosos trabalhos importantes esclarecendo sobre tal assunto. Hoje, está praticamente restabelecida a confiança na ablação total do estômago, única opção, em grande número de casos, capaz de recuperar pacientes com patologias graves.

Porém, queremos afirmar que muito aprendemos com o excelente artigo do autor.

**Mário Daudt de Oliveira**

### Referências Bibliográficas

1. Hunt CJ — Construction of food pouch from segment of jejunum as substitute for stomach in total gastrectomy. Arch Surgery, 1952; 64:601.
2. Longmire Jr WP, Beal JM — Construction of a substitute gastric reservoir following total gastrectomy. Ann Surg, 1952; 135:637.
3. Scott Jr. HW, Law DH, Gobbel WG — Clinical and metabolic studies after total gastrectomy with a Hunt-Lawrence jejunal food pouch. Am J Surg, 1968; 115:148.
4. Lima Basto E — Problemas de técnica da gastrectomia total. Arq Pat, 1956; 28:205.
5. Lima Basto E — Functional adaptation after total gastrectomy, in: Proceedings of the World Congress of Gastroenterology, Washington DC. 1958 (Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1959), p. 1705.
6. Monteiro C — Extended total gastrectomy and reconstruction of a gastric reservoir, in: Proceedings of the World Congress of Gastroenterology, Washington DC. 1958 (Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1959).
7. Fernando Paulino -- Carcinoma of the Stomach, with special reference to total gastrectomy — Current Problems in Surgery, December, 1973.
8. Daudt MO — Gastrectomia total com bolsa plástica de jejuno ou neo-estômago. Rev Bras Gastroenterol, 1960; 12:107.
9. Daudt MO — Gastrectomia total (reconstrução do trânsito digestivo com reservatório jejunal). J Bras Med, 1980; 30:1, julho.



## Carcinoma do Laringe

### Análise dos resultados de 57 pacientes, estádios III e IV, tratados com cirurgia e radioterapia radicais

FRANCISCO RÊGO VIEIRA<sup>1,3</sup>, LUIS SOUHAMI<sup>1</sup>, PAULO CÉZAR V. CANARY<sup>1</sup>, ERIVELTON F. FERNANDES<sup>1</sup>, JACOB KLIGERMAN<sup>2</sup>

Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ

#### Resumo

No período de janeiro de 1981 a dezembro de 1983, 57 pacientes matriculados no Instituto Nacional de Câncer com carcinoma avançado do laringe foram tratados com cirurgia e radioterapia radicais. A região supraglótica foi a mais comumente atingida. A taxa de controle local foi de 79% e a sobrevida atuarial em 5 anos foi de 55%. Dez pacientes (17,5%) falharam à distância. O significado prognóstico do estágio T, comprometimento nodal, margens cirúrgicas e tempo decorrido entre a cirurgia e o início da radioterapia foi avaliado. Nenhum desses fatores influenciou no controle loco-regional, mas os tumores N2 apresentaram pior sobrevida quando comparados aos N0 (36% vs 76%;  $p = 0,02$ ). Os achados desse estudo sugerem que a abordagem cirúrgica inicial deva ser mais conservadora e que a dissecação radical do pescoço não parece favorecer o controle local nem reduzir a mortalidade.

**Unitermos:** câncer do laringe; cirurgia; radioterapia; fatores prognósticos

#### Introdução

O câncer do laringe é um dos mais freqüentes na população masculina brasileira<sup>1</sup>. Enquanto que as lesões iniciais podem ser tratadas com radioterapia exclusiva, os estádios avançados são tratados por laringectomia total, isolada, ou em combinação com radioterapia<sup>2,3</sup>. Recentemente, alguns autores vêm advogando o uso de radioterapia isolada, nos estádios avançados, reservando-se a cirurgia para resgatar as falhas locais<sup>4,5</sup>.

No Instituto Nacional de Câncer (INCa), os pacientes com tumores avançados do laringe (T3 e T4) são classicamente tratados com cirurgia + radioterapia radicais. Esse trabalho analisa um grupo de pacientes assim tratados e tenta estabelecer possíveis fatores que possam indicar um melhor prognóstico, tanto para o controle loco-regional da doença, como para a sobrevida global.

#### Material e métodos

Uma análise retrospectiva de todos os pacientes com tumores do laringe operados e irradiados no IN-

Ca, no período de janeiro de 1981 a dezembro de 1983, foi realizada. Os pacientes foram estadiados (estádio cirúrgico) retrospectivamente de acordo com os critérios estabelecidos pela UICC<sup>6</sup> e sua distribuição pelos diferentes estádios está delineada na *Tabela 1*.

**Tabela 1** — Distribuição dos pacientes pelo estadiamento TNM. Estadiamento patológico utilizado

	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	Total
N <sup>0</sup>	—	2	14	7	23
N <sup>1</sup>	1	1	8	5	15
N <sup>2</sup>	—	5	7	7	19
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>29</b>	<b>19</b>	<b>57</b>

Um total de 57 pacientes, 49 do sexo masculino (86%) e 8 (14%) do sexo feminino, com idade mediana de 58 anos (variação 35 a 75 anos), foi estudado.

Todos os doentes sofreram uma laringectomia total (em 12 pacientes foi realizada uma



faringolaringectomia); com 53 casos (93%) tendo um esvaziamento cervical bilateral realizado; em dois (35%), esvaziamento cervical homolateral e em dois esse procedimento não foi feito. Com exceção de 1 caso, o esvaziamento cervical foi radical modificado.

Os pacientes foram tratados com radioterapia de megavóltagem. A radioterapia consistiu na irradiação de todo o leito tumoral e área de drenagem linfática com uma dose tumor de 5000 cGy, em 25 aplicações.

O seguimento mediano global foi de 35 meses, com um seguimento mediano de 44 meses para os pacientes em risco.

A sobrevida global foi calculada pelo método atuarial de Kaplan-Meier<sup>7</sup>. A duração da sobrevida foi calculada a partir da data da cirurgia. Os casos perdidos do seguimento e que apresentavam doença na época da última visita foram considerados mortos pela doença na última avaliação.

## Resultados

A distribuição da doença pelas diversas regiões do laringe encontra-se na Tabela 2. A região supraglótica foi a mais comumente afetada. Nenhum caso envolveu isoladamente a região infraglótica. O tumor era transglótico (comprometimento de todas as regiões do laringe) em 15 casos (26,5%). Em 6 ocasiões (10,5%) havia extensão da doença ao hipofarínge.

**Tabela 2** — Distribuição da doença pelas diferentes localizações anatômicas do laringe. O local do envolvimento foi definido patologicamente

Localização anatômica	Nº pacientes	(%)
Supraglótica	21	(37)
Tumor transglótico*	15	(26,5)
Glótica + supraglótica	11	(19)
Glótica	6	(10,5)
Glótica + infraglótica	4	(7)

\* Definido como tumor que invadia as três regiões do laringe

Após avaliação histopatológica, as margens cirúrgicas encontravam-se comprometidas em 17 casos (30%). A distribuição desse achado pelos diferentes estádios T foi a seguinte: oito pacientes com estádio T3, sete com estádio T4 e dois com T2.

O número médio de linfonodos cervicais ressecados à direita foi de 18,8 (variação: 3-41), com uma média de 1,5 linfonodos positivos por ressecção. A ressecção cervical esquerda mostrou resultados semelhantes com um número médio de 17 linfonodos encontrados (variação: 2-42) e um índice médio de positividade de 0,9. A correlação entre o estadiamen-

to nodal clínico vs patológico foi de 37,5% para o pescoço NO (falso negativo) e de 4,3% para o pescoço clinicamente positivo (falso positivo). A alta incidência de falso negativo provavelmente se deve a um sub-registro dos achados clínicos.

A sobrevida atuarial global em 5 anos foi de 55% (Figura 1).

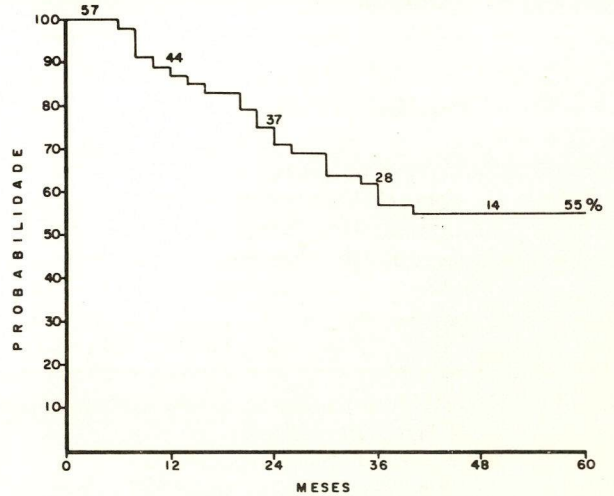


Figura 1 — Sobrevivência atuarial global

## Análise das falhas

Um total de 12 pacientes (21%) falhou loco-regionalmente e 10 (17,5%) vieram a apresentar doença metastática (Figura 2). O tempo médio entre o término da radioterapia e a falha loco-regional foi de 12 meses. Um total de 91,5% das falhas loco-regionais ocorreu nos primeiros 24 meses. O tempo médio observado para a falha à distância foi de 16,2 meses, com 78% ocorrendo nos primeiros 24 meses. Os locais mais comuns de falha à distância foram:

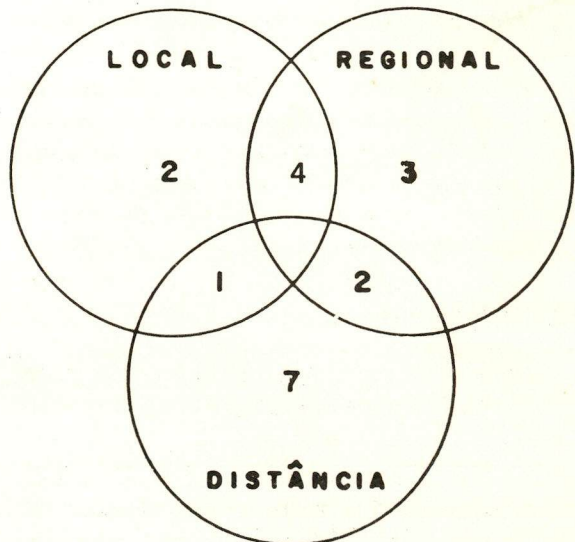


Figura 2 — Distribuição das falhas dos tratamentos realizados



pulmão, 6 casos (54,5%); osso, 4 casos (36,5%) e fígado, 1 caso (9%). Um doente falhou no pulmão e no osso e em duas situações a metástase pulmonar ocorreu após 24 meses. Apesar da possibilidade desse último achado representar um 2.º tumor primário, ele foi analisado como doença metastática pulmonar.

Foi realizada uma análise univariada dos casos que falharam loco-regionalmente. Os seguintes fatores foram avaliados: estágio patológico T, positividade dos linfonodos cervicais, margens cirúrgicas e período decorrido entre a realização da cirurgia e o início da radioterapia (Tabela 3).

O estágio T não pareceu influenciar o controle local. Dos doze pacientes que falharam loco-regionalmente, seis eram T4, três, T3 e três, T2. Isso representou um percentual de 31,5%, 10,3% e 37,5% no total de tumores T4, T3 e T2, respectivamente.

O comprometimento metastático dos linfonodos cervicais não parece representar um fator indicador

Tabela 3 – Análise das falhas loco-regionais

Estádio patológico T	Linfonodo	Margens cirúrgicas	Tempo entre cirurgia e início da radioterapia (em semanas)
1)	T2	+	8
2)	T3	-	6
3)	T4	-	4
4)	T2	+	20
5)	T4	+	4
6)	T3	-	5
7)	T4	+	12
8)	T3	+	6
9)	T2	-	9
10)	T4	+	6
11)	T4	-	20
12)	T4	+	3

de falha local. O percentual de falha dos pacientes N0 foi de 17,3% (4/23) e foi de 23,5% (8/34) para aqueles com pescoço N1 ou N2. O envolvimento metastático nodal foi fator importante na análise da sobrevida. Os pacientes N0 apresentaram uma sobrevida de 76% ao final de cinco anos, enquanto que nos N1 e N2 essa sobrevida foi de 62% e 36%, respectivamente (Figura 3). A diferença na sobrevida entre os pacientes N0 e os N2 foi estatisticamente significativa ( $p = 0,02$ ).

O comprometimento das margens cirúrgicas por doença não afetou o controle loco-regional ou a sobrevida global. Sete dos pacientes que falharam localmente, apresentavam margens cirúrgicas livres de doença. Dentre o número total de casos estuda-

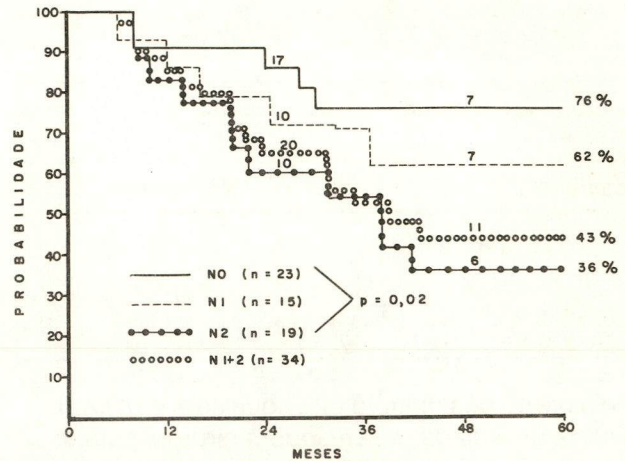


Figura 3 – Sobrevida atuarial de acordo com o envolvimento dos linfonodos cervicais. (N0 vs N1 :  $p = 0,2$ ; N0 vs N2:  $p = 0,02$ ; N1 vs N2:  $p = 0,26$ )

dos com margens negativas, 17,5% (7/40) falharam, enquanto que 29,4% (5/17) daqueles com margens positivas vieram a apresentar recidiva local. Essa diferença não alcançou significado estatístico ( $p=0,31$ ). A sobrevida em cinco anos entre os dois grupos também não foi diferente (Figura 4).

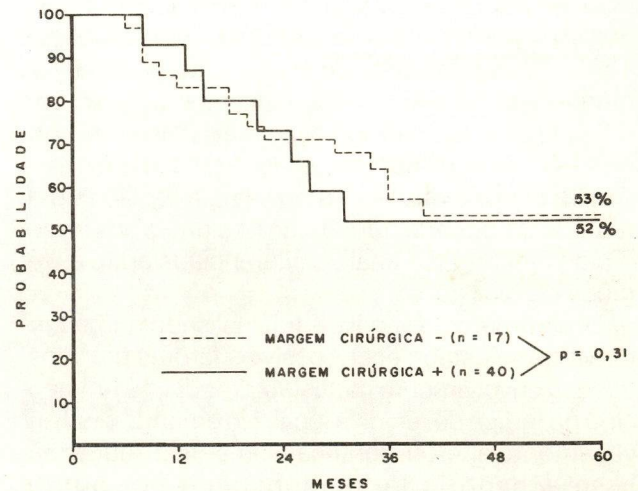


Figura 4 – Sobrevida atuarial de acordo com as margens de ressecção cirúrgica

A Tabela 4 revela o índice de falhas entre os pacientes cuja radioterapia teve início até cinco semanas após a cirurgia versus aqueles nos quais a irradiação somente começou após esse período. As diferenças observadas não alcançaram significado estatístico.

**Discussão**

O tratamento dos tumores avançados do laringe vem sendo motivo de controvérsias entre aqueles que advogam o uso de cirurgia, com ou sem radio-



**Tabela 4** — Falhas loco-regionais em pacientes cuja radioterapia pós-operatória teve início até cinco semanas ou após esse período

Demora até cinco semanas			Demora de mais de cinco semanas	
Nº pacientes		(%)	Nº pacientes	(%)
N0	1/8	(12,5)	3/15	(20)
N1	1/8	(12,5)	2/7	(28,5)
N2	2/9	(22,2)	3/10	(30)
N1 + 2	3/17	(17,6)	5/17	(29,4)

terapia pré ou pós-operatória, e aqueles que utilizam radioterapia isolada, reservando a cirurgia para as falhas<sup>2-5, 8, 9</sup>. A decisão de usar radioterapia pós-operatória é geralmente baseada nos achados cirúrgicos e patológicos, com os pacientes de pior prognóstico recebendo radioterapia. Até o momento, não existe um trabalho prospectivo e randomizado comparando radioterapia isolada (com cirurgia reservada às falhas) e cirurgia associada ou não a radioterapia.

Os resultados obtidos nesse estudo revelam uma taxa de controle loco-regional de 79% (45/57). Esse controle é semelhante ao relatado pela literatura<sup>2, 4, 10</sup>. A sobrevida em cinco anos de 55% também é semelhante à de outros autores, apesar de que essa comparação foi feita apenas com tumores glóticos T3<sup>2, 11, 12</sup>, sabidamente de melhor prognóstico<sup>13</sup>. A grande heterogeneidade dos pacientes desse estudo dificulta qualquer comparação mais detalhada com outros relatos. É importante ressaltar que em nossa série a maioria das lesões envolvia a região supraglótica. O pequeno número de pacientes nos impediu de realizar uma análise diferenciada entre as regiões do laringe.

Um número de variáveis foi analisado numa tentativa de se estabelecer possíveis fatores prognósticos. O envolvimento metastático nodal não influenciou no índice de recidiva local. No entanto, esse envolvimento alterou significativamente a sobrevida. Esse achado já foi demonstrado por outros autores<sup>13, 14</sup> e parece ser o fator prognóstico mais importante. Um ponto importante observado nesse estudo é a pequena quantidade de linfonodos positivos encontrados após a ressecção cervical. Isso parece indicar que as chamadas ressecções radicais devam ser abandonadas e procedendo-se somente a um "estadiamento" cirúrgico. O alto índice de falsos negativos não deve ser justificativa para procedimentos cirúrgicos mais radicais, visto que a radioterapia, em doses de 5000cGy, é eficaz na esterilização de doença subclínica no pescoço<sup>15, 16</sup>.

O comprometimento das margens cirúrgicas não influenciou a taxa de recidiva local ou a sobrevida global. Pera et al também demonstraram, numa análise

se multivariada de 416 casos de carcinoma do laringe, que margens de ressecção cirúrgica inadequadas não influenciam negativamente os resultados<sup>13</sup>.

O tempo de demora entre a cirurgia e o início da radioterapia tem sido considerado como fator importante como causa de falha no tratamento dos tumores da cabeça e pescoço<sup>17, 18</sup>. Em nosso estudo, apesar do maior número de falhas nos pacientes cuja radioterapia iniciou-se cinco semanas após a cirurgia, essa diferença não atingiu significado estatístico.

Trabalhos recentes<sup>4, 5, 9, 19-21</sup> vêm demonstrando a eficácia da radioterapia no tratamento primário do carcinoma avançado do laringe, reservando-se a cirurgia para as falhas. O presente estudo demonstra que "mais" não significa "melhor" em termos de controle loco-regional e sobrevida. Na verdade, no intuito de atingir uma maior radicalidade, tanto o cirurgião como o radioterapeuta podem estar apenas aumentando a morbidade de seus tratamentos. As margens cirúrgicas negativas e a ressecção radical do pescoço, antes fatores considerados imprescindíveis no controle da doença, hoje não se apresentam como tais. A tentativa de preservação da voz, de vital importância na qualidade de vida, deve ser incentivada, sempre que possível. Quando dois métodos de tratamento produzem resultados equivalentes, essa qualidade de vida deve ser o fator determinante na escolha da terapia.

## Summary

*From January 1981 to December 1983, 51 patients referred to the Instituto Nacional de Câncer with advanced carcinoma of the larynx were treated by radical surgery and radiotherapy. The supraglottic region was the most commonly affected. Local control was 79% and the actuarial survival rate was 55%. Ten patients (17,5%) developed distant disease. The prognostic significance of stage T; nodal involvement, resection margins and elapsed time between surgery and radiotherapy was evaluated. None of these factors influenced the local control rate. However, N2 tumors did have a worse survival rate as compared to N0 tumors (36% vs 76%; p = 0,02). These findings suggest that the initial surgical approach should be more conservative and that radical neck dissection does not seem to improve local control or to reduce mortality rate.*



## Referências Bibliográficas

1. Brumini R — Câncer no Brasil. Dados histológicos 1976-1980. Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde. 1982.
2. Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ — Analysis of surgical therapy for epidermoid carcinoma of the laryngeal glottis. *Laryngoscope*, 1975; 85:1522-1530.
3. Fletcher GH, Klein R — Dose-time-volume relationship in squamous cell carcinoma of the larynx. *Radiology*, 1964; 82:1032-1041.
4. Mendenhall WM, Millon RR, Sharkey DE, Cassisi NJ — Stage T<sub>3</sub> squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 10:357-363.
5. Harwood AR — Management of laryngeal carcinoma. *Rev Bras Cancerol*, 1985; 31:161-168.
6. International Union Against Cancer — TNM Classification of Malignant Tumors. Geneva, 1979.
7. Kaplan EL, Meier P — Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1985; 53:457-481.
8. Sagerman RH, Chung CT, King GA, Yu WS, Cummings CW, Johnson JT — High dose preoperative irradiation for advanced laryngeal-hypopharyngeal cancer. *Ann Otol*, 1979; 88:178-182.
9. Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA, Rider WD, Bryee DP — Management of advanced glottic cancer: A 10-year review of the Toronto experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979; 5:473-476.
10. De Santo LW — T<sub>3</sub> glottic cancer. Options and consequences of the options. *Laryngoscope*, 1984; 94:1311-1315.
11. Bogaert WV, Ostyn F, Der Schueren EV — The primary treatment of advanced vocal cord cancer: laryngectomy or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9:329-334.
12. Kirchner JA — One hundred laryngeal cancers studied by serial section. *Ann Otolaryngol Rhinol Laryngol*, 1969; 78:689-709.
13. Pera E, Moreno A, Galindo L — Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. *Cancer*, 1986; 58:928-934.
14. Desaulty A, Sancho Gernier H — Etude prospective des épithéliomes du larynx: (Epel 1975-1981). Résultats d'une étude multicentrique. *Ann Otolaryngol (Paris)*, 1983; 100:167-180.
15. Fletcher GH — Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer*, 1972; 29:1450-1454.
16. Mendenhall WM, Millon RR — Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: analysis of time-dose factors and causes of failures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12:741-746.
17. Peters LP, Fletcher GH — Causes of failure of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiat Oncol*, 1983; 1:53-63.
18. Vikram B, Strong EW, Shah J, Spiro RH — Elective postoperative radiation therapy in stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*, 1980; 140:580-584.
19. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ et al — Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9:311-319.
20. Stewart JG, Brown JR, Palmer MK, Cooper A — The management of glottic carcinoma by primary irradiation with surgery in reserve. *Laryngoscopy*, 1975; 85:1477-1484.
21. Maciejewski B, Press-Bayer G, Trott KR — The influence of the number of fractions and of the overall treatment time on local control and late complications rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9:321-328.



## Dissecção da Axila no Tratamento do Câncer de Mama

SÉRGIO LUIS FARIA<sup>1,3</sup>, WERNER R. SCHLUPP<sup>1</sup>, LUDMILA S. MEDINA DA CUNHA<sup>1</sup>,  
HONÓRIO CHIMINAZZO JR<sup>1</sup>, JUVENAL A. DE OLIVEIRA FILHO<sup>2</sup>, FERNANDO MEDINA DA  
CUNHA<sup>2</sup>.

Centro de Oncologia Campinas — Campinas, SP

### Resumo

*A dissecção da axila no tratamento do câncer da mama tem sido questionada quanto aos seus objetivos. No passado próximo a intenção era curativa; presentemente tem sido indicada principalmente para oferecer informação de extensão da doença (comprometimento de linfonodos por tumor) e tratamentos complementares, principalmente a quimioterapia adjuvante. Apenas alguns subgrupos de mulheres têm-se beneficiado realmente da quimioterapia adjuvante: as pré-menopausadas com linfonodos axilares comprometidos com tumor.*

*Uma vez decidida a dissecção axilar, ainda resta a questão de saber se deve ser radical, ou limitada a níveis I e II (até músculo peitoral menor). Muitos centros importantes de câncer indicam a dissecção limitada da axila, que em média retira cerca de 10 linfonodos, alegando que desta forma não há risco de edema importante do braço e conseguem boa informação prognóstica e bom controle tumoral da axila. Aqueles que indicam a dissecção radical alegam que esta é a única forma de se obter informação real da situação axilar. Algumas pacientes podem ter linfonodos livres de tumor na parte baixa da axila, mas com tumor no ápice axilar ("skip metastasis"), e a única forma de descobri-lo seria através da dissecção radical.*

*Como a dissecção radical da axila pode causar edema do braço, é importante questionar a real indicação da mesma. Pacientes em pós-menopausa e com axila clinicamente negativa talvez pudessem ter a alternativa de não dissecar a axila de forma radical (e com isso não correr o risco de edema do braço), sem aumentar a chance de falha de tratamento. O presente artigo discute o problema da dissecção da axila no tratamento do câncer da mama e mostra dados de 148 pacientes que fizeram tratamento conservador no Centro de Oncologia Campinas, metade das quais sem dissecção da axila.*

**Unitermos:** câncer da mama; dissecção axilar; complicações

### Introdução

O comprometimento de linfonodos (LN) da axila no câncer da mama tem sido muito estudado. Mais de meio século de mastectomias radicais, e portanto esvaziamentos radicais da axila, proporcionaram informações de todo tipo, muito valiosas e confirmadas em vários estudos. Durante estes anos, apesar da ressecção de LN da axila ter-se mantido, o motivo da sua indicação tem sofrido mudanças. Até há poucos anos, de forma quase unânime, a dissecção radical de LN axilares fazia parte do tratamento padrão do câncer da mama operável com axila clinicamente negativa ou não. Recentemente surgiram informações, vindas de grandes estudos prospectivos e randomizados, que questionam a indicação da dissecção axilar de rotina. A dissecção pode não ser fei-

ta, e se for indicada não precisa ser radical, mas limitada a uma "amostragem ganglionar".

Estas mudanças da indicação da dissecção axilar no tratamento do câncer da mama estão ligadas às novas teorias de disseminação do câncer mamário e indicações de tratamentos complementares como a radioterapia e a quimioterapia.

Considerando a importância deste assunto, este artigo faz uma revisão de informações disponíveis e sugestões de conduta com enfoque na realidade brasileira.

### Dissecção da axila — Informações tradicionais

A região nodal axilar é o maior sítio de drenagem linfática no câncer da mama. Mesmo pacientes com tumores situados em quadrantes internos ou região central da mama têm maior comprometimento nos



LN da axila do que noutros sítios de drenagem<sup>1</sup>. Aparentemente não há diferença significativa no comprometimento patológico axilar em relação ao local do tumor primário da mama (ou seja: em qualquer quadrante o tumor deverá ter disseminação semelhante para a axila<sup>2</sup>).

O comprometimento de LN da axila é o maior fator isolado de prognóstico em câncer da mama<sup>3,4</sup>. Pacientes com LN positivos na axila vão evoluir nitidamente pior, tanto em recidiva local quanto em metástases à distância, em relação às pacientes com axila negativa (Tabela 1). Quase 25% das pacientes que sofreram mastectomia radical (MR) e com os LN da axila negativos tiveram recidiva, a maioria à distância.

A detecção de envolvimento axilar pelo exame físico tem taxa de 25-30% de erro nos dois lados, ou seja falso-positivo e falso-negativo<sup>2</sup> (Tabela 2).

Tabela 1

	5 anos NSABP <sup>25</sup>		10 anos- Milão <sup>26</sup>	
	N+	N-	N+	N-
Local 1.ª recidiva	N+	N-	N+	N-
Loco-regional	25%	4%	17,8%	6 %
Distância	42%	19%	42,4%	15,2%
Local + distância			9,1%	2,0%
Total	67%	23%	69,3%	23,2%

**Tabela 1** — Percentagem de falha de tratamento em relação ao local da primeira recidiva após a mastectomia radical em pacientes com linfonodos positivos e negativos. N+ = Linfonodos positivos, N- = Linfonodos negativos

Tabela 2

	Butcher	Haagensen	Schottenfeld	Bucaloni
Falso + (%)	25	24	26	29
Falso - (%)	32	32	27	29

**Tabela 2** — Percentagem de erro na avaliação clínica do comprometimento nodal axilar. Falso + = clinicamente pensou-se que havia linfonodos com tumor, mas após a dissecação axilar todos foram negativos: Falso - = clinicamente pensou-se que os linfonodos estavam livres de tumor mas após a dissecação axilar, alguns estavam comprometidos.

Cirurgicamente, os LN da axila têm sido divididos em três níveis: 1) LN abaixo da borda inferior do músculo peitoral menor; 2) LN diretamente abaixo do m. peitoral menor e 3) LN acima da borda do m. peitoral menor. Uma dissecação radical, que pega os 3 níveis, deve recolher mais LN que dissecações parciais (de nível 1 e/ou 2), mas não necessariamente<sup>5,6</sup>. Aparentemente, a positividade axilar seria reduzida de 29% se a dissecação fosse somente até nível 1, quando comparada com uma dissecação radical<sup>6</sup>.

A qualidade do exame anatomopatológico da peça é importante no conjunto de informações oferecidas, particularmente quanto ao número de LN encontrados e o número de LN comprometidos por tumor. **Pickren**<sup>7</sup> reviu as lâminas de 51 pacientes que na rotina tinham sido dadas como tendo axila negativa patologicamente e verificou que 11 (22%) foram positivas após melhor avaliadas.

O n.º total de LN envolvidos tem sido considerado mais importante que a proporção de LN comprometidos vs LN ressecados. Quanto mais LN estiverem comprometidos pior o prognóstico, e 4 categorias têm sido definidas: 1 a 3, 4 a 9, e 10 ou mais LN positivos<sup>4</sup> (Tabela 3).

Tabela 3

LN na axila	SLD 10 anos <sup>26</sup>	SLD 10 anos <sup>15</sup>
Axila-	72	76
1-3LN +	34	36
≥ 4LN +	16	14
Axila +	25	24

**Tabela 3** — Percentagem de sobrevida livre de doença (SLD), em 10 anos de 2 autores, em relação ao comprometimento de linfonodos na axila: Quanto mais LN comprometidos, menor o índice de sobrevida.

O prognóstico também está relacionado ao nível axilar de envolvimento. Envolvimento de nível superior (nível 3) reflete um prognóstico pior que comprometimento de LN só de níveis inferiores (1 e/ou 2)<sup>8</sup>. Comparação entre nível de envolvimento axilar vs número de LN comprometidos foi feita para verificar qual dos dois é melhor indicador prognóstico<sup>6</sup>. Neste estudo verificou-se que para qualquer número de LN comprometidos a sobrevida foi independente do nível de envolvimento (1, 2 ou 3), ou seja, o prognóstico relacionou-se mais diretamente ao número total de LN envolvidos do que ao nível de envolvimento.



### Teoria alternativa de disseminação tumoral

A grande importância e alta frequência do comprometimento nodal axilar, mesmo nos casos de axila clinicamente negativa, tem justificado há anos a sua dissecação radical no tratamento do câncer da mama. Inicialmente, Halsted (1907) acreditou que a disseminação para os LN axilares era direta e portanto a ressecção tumoral deveria ser "em bloco". Posteriormente Gray (1930) teorizou sobre a disseminação linfática por êmbolos tumorais. Os LN funcionariam como filtros, e depois de ultrapassados todos estes "filtros", as células tumorais desembocariam na via sanguínea e aí ocorreriam as metástases à distância.

Finalmente Fischer (1965) sugeriu que, embora a axila positiva não tratada pudesse ser fonte de posterior disseminação tumoral, deveria também haver uma disseminação à distância direta, ou seja, que não necessariamente passasse pelos LN da axila<sup>9</sup>.

Assim, os LN teriam importância biológica funcional, ou seja, indicariam a capacidade imunológica do organismo de destruir células tumorais, característica mais importante que a anatômica (que funciona como filtro). A Tabela 4 resume as diferenças das teorias antigas de Halsted e das novas de Fischer.

Há estudos prospectivos e randomizados com grande número de pacientes, que suportam a teoria de Fischer<sup>10, 11</sup>. Mais do que isto, mostram que pacientes com axila não tratada evoluíram melhor do que se esperava, a ponto da sobrevida final não ter diferença significativa quando comparada com o grupo tratado. A Tabela 5 resume dois dos estudos onde a mastectomia simples (MS), em dissecação de LN da axila, foi comparada com outros dois grupos que trataram a axila com radioterapia (RT) ou com dissecação axilar (MR). As pacientes que tiveram a axila tratada tiveram menos recidiva local, mas a sobrevida dos 3 grupos foi praticamente a mesma, assim como a incidência de metástases à distância.

Tabela 4

<u>TEORIAS DE DISSEMINAÇÃO TUMORAL</u>	
<u>Halsted</u>	<u>Fischer</u>
— Tumores se disseminam de forma definida e ordenada, dependendo de considerações mecânicas.	— Não há um padrão ordenado de disseminação celular.
— Células tumorais invadem LN por extensão direta, justificando a dissecação "em bloco" da axila.	— Células tumorais são levadas como êmbolos pelos linfáticos e podem não passar em LN.
— LN positivo na axila é um indicador de disseminação tumoral e disseminador de doença.	— LN positivo é um indicador da relação tumor-hospedeiro (defesa imunológica) que permite o aparecimento de metástases.
— LN são barreiras à passagem de células tumorais.	— LN não são eficientes como barreira às células tumorais.
— LN têm importância anatômica (mecânica)	— LN têm importância biológica (funcional).
— Ca mama operável é uma doença loco-regional	— Ca mama operável é uma doença sistêmica.
— A extensão e detalhes da operação são os fatores dominantes no resultado final.	— Variações na terapia loco-regional não devem afetar substancialmente a sobrevida.

Tabela 4 — Teorias de disseminação tumoral em câncer da mama (modificado de ref. 9)



Tabela 5

	Nº pacientes	Extensão tumoral	Grupos de tratamento		Recidiva	Metástases	Sobrevida 5 anos	Sobrevida 10 anos
CRC <sup>11</sup>	1243	T1 ou	MS + RT	8 anos	11 %	33%	73%	—
		T2	MS		30%	35%	70%	—
NSABP <sup>10</sup>	1665	operáveis	MR	5 anos	10.2	± 30%	68%	58%
		axila	MS		15.2	± 30%	63%	54%
		negativa	MS + RT		7.1	± 30%	75%	59%

**Tabela 5** — Resultados de 2 estudos prospectivos e randomizados em pacientes com câncer da mama e axila clinicamente negativa. Nos 2 estudos compararam-se axila com tratamento *versus* axila sem tratamento. CRC = Cancer Research Campaign, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast Project. MS = mastectomia simples; RT = radioterapia; MR = mastectomia radical.

#### Informações prognósticas e número de linfonodos ressecados

Apesar da dissecação radical poder retirar mais linfonodos, e portanto poder demonstrar maior comprometimento axilar<sup>12</sup> ela não parece oferecer melhor acuidade prognóstica do que as disseções menos radicais. Num dos protocolos do NSABP, estudou-se especificamente o número de LN examinados e sua relação com prognóstico em pacientes com câncer de mama<sup>13</sup>. Taxas de recidiva e sobrevida de mais de 2.000 pacientes foram correlacionadas com o número de LN obtidos e examinados. A faixa de variação dos LN ressecados chamou atenção pela grandeza, pois o número mediano variou de sete a 28. Comparação dos métodos usados para identificação dos LN das peças ressecadas não conseguiu mostrar uma correlação entre o número de LN encontrados e a técnica empregada para encontrá-los, ou seja: é possível encontrar um número tão baixo quanto sete LN mesmo após uma dissecação radical. O estudo revelou que não houve provas de que a dissecação e o exame de maior número de LN tenham sido mais importantes para o prognóstico do que a retirada de poucos LN. Cinco a dez LN negativos tiveram igual taxa de recidiva e sobrevida que 25-30 negativos. Igualmente, peças com LN positivos, contendo de um a cinco ou mais de 30 LN, tiveram taxas de recidiva e sobrevida semelhantes. Paciente com dois LN positivos de cinco examinados não teve maior risco que outra com dois LN positivos de 30 examinados.

Além do número de linfonodos, é útil lembrar o conceito de micrometástase (metástase oculta), definida como metástase nodal menor ou igual a 2mm no maior diâmetro. Aparentemente essas micrometástases não têm a conotação de mau prognóstico que têm as metástases nodais maiores que 2mm. O estudo comparou curvas de sobrevida em pacientes com LN negativos, LN com micrometástases e LN com metástases maiores que 2mm. Nos pacientes com LN negativos e nas micrometástases não houve diferença na sobrevida, mas ambos os grupos tiveram sobrevida significativamente maior do que o grupo com macrometástases (> 2mm)<sup>14</sup>.

#### Dissecção axilar e complicações

Infelizmente a maioria das publicações sobre resultados de mastectomias radicais (e portanto disseções radicais da axila) não traz muita informação sobre a incidência das complicações. "A morbidade associada às metástases radicais em termos de edema do braço, cicatrização e deformidade é significativa"<sup>2</sup>

A complicação que mais chama a atenção é o edema do braço, que pode aparecer a qualquer momento depois da cirurgia, mesmo após anos. Todas as pacientes com dissecação axilar têm padrões circulatórios linfáticos permanentemente alterados e a diferença entre pacientes com e sem linfedema é reflexo do grau de severidade do bloqueio linfático. Anatomicamente, a drenagem linfática axilar não é igual em todos os indivíduos, parecendo haver situações em que canais linfáticos seguem para a veia cefálica sem passar pela axila. É impossível prever quem terá edema do braço ou não. Entretanto, um estudo da Universidade de Harvard sobre a influência da extensão da cirurgia axilar (em tratamento conservador) no edema do braço revelou que somente as pacientes que tiveram dissecação radical da axila tiveram risco de edema importante (Tabela 6)<sup>5</sup>. Neste estudo, 105 pacientes com câncer de mama operável tratadas de forma conservadora, cujo seguimento mediano foi de 63 meses, foram divididas em



Tabela 6

Tipo de cirurgia axilar	Nº de pacientes	Risco atuarial de edema do braço em 6 anos	Nº mediano LN-resssecados
Sem cirurgia axilar.	201	4%	
Com cirurgia axilar	105	16%	
Amostragem	47	8%	4 (1-44)
Dissecção baixa	37	8%	9 (1-35)
Dissecção total	11	78%	12 (3-18)

**Tabela 6** — Risco de edema do braço em relação ao tipo de dissecção axilar (baseado em ref. 5) (ver texto)

três grupos segundo a intenção do cirurgião: 1) 47 tiveram uma *amostragem axilar* (remoção de uma porção de conteúdo axilar baixo, sem limites formais, variando de uma simples biópsia de nodos à excisão de pacote gorduroso axilar); 2) 37 tiveram uma *dissecção axilar baixa* remoção do conteúdo axilar baixo com limites formais tais como "*latissimus dorsi*", cauda da mama, veia axilar, m. peitoral maior), e 3) 11 tiveram *dissecção radical da axila* (remoção de todo o conteúdo axilar com desnudamento da v. axilar). A probabilidade de detecção de LN patologicamente positivos em pacientes com axila clinicamente negativa foi, respectivamente, 24%, 21% e 22% para os três grupos, mas os riscos de edema foram, respectivamente, 8%, 8% e 78%<sup>5</sup>.

### Dissecção da axila e quimioterapia adjuvante

No começo dos anos 70 foi revitalizado o interesse pela quimioterapia (QT) adjuvante onde o objetivo foi testar a habilidade das novas drogas citostáticas após tratamentos cirúrgicos tradicionais. A base racional para tal tratamento foi o conhecimento da alta incidência de disseminação metastática do câncer da mama, particularmente naquelas pacientes com LN axilares positivos (mais de 60%) e pelas condições favoráveis das micrometástases em relação à cinética celular<sup>15</sup>.

Em recentes revisões<sup>4, 15</sup>, estudos prospectivos e randomizados revelaram melhora na sobrevida livre de doença (SLD) em subgrupos tratados com quimioterapia quando comparados com os grupos-controle, particularmente nas pré-menopausa-

das. Em relação à sobrevida, praticamente só 2 estudos demonstraram melhora, e nas pré-menopausadas com 1-3 LN positivos.

Em geral, outros tratamentos sistêmicos adjuvantes como imunoterapia e hormonioterapia não têm mostrado evidências de melhora<sup>4, 15</sup>.

O maior motivo para indicação de dissecção axilar atualmente tem sido a posterior indicação de QT adjuvante. Se esta fosse barata e inócua e/ou eficiente em todos os subgrupos de pacientes com câncer da mama, aparentemente a dissecção axilar seria desnecessária pois todos receberiam a quimioterapia. Entretanto, a QT adjuvante hoje tem um custo social e econômico considerável e tem-se mostrado eficiente em alguns subgrupos que só são identificados pela dissecção axilar.

### Dissecção limitada da axila

De um lado, alguns especialistas recomendam a dissecção radical da axila porque: 1) pode ser obtida contagem total de LN e portanto o máximo de informação prognóstica; 2) reduz as recidivas nesta área; 3) não há necessidade de RT pós-operatória<sup>3</sup>, embora não comentem as complicações vindas dessa dissecção. De outro lado outros especialistas recomendam a dissecção baixa da axila (nível 1 até nível 2) (distal ao m. peitoral menor) porque: 1) a dissecção radical pode causar edema do braço e mama; 2) dissecção baixa usualmente retira cerca de 10 linfonodos, suficientes para dar boa informação prognóstica; 3) não parece comprometer o controle tumoral da axila<sup>22</sup>.

A dissecção baixa da axila combinada com RT em dose moderada parece ser bem tolerada. A incidência de edema do braço não tem sido significativamente diferente daquelas pacientes que receberam só RT (Tabela 6), e tem sido menor do que naquelas que fazem dissecção radical.



A dissecação da axila pode reduzir a frequência de recidiva axilar, mas não tem sido mostrado que ela melhora a sobrevida<sup>16, 17</sup>. O estudo do NSABP—abril de 1971, compara diferentes tratamentos em pacientes com axila clinicamente negativa e câncer da mama até 4cm de diâmetro. Os tratamentos foram mastectomia radical (MR), mastectomia simples (MS) seguida de radioterapia regional, ou mastectomia simples sozinha com subsequente remoção de LN axilares somente se e quando eles se tornaram positivos. No mesmo estudo, pacientes com axila clinicamente positiva foram randomizados para MR ou MS + RT. O tempo mediano de seguimento foi de 126 meses na última publicação em 1985.<sup>10</sup>

Em pacientes com axila clinicamente negativa não houve diferença significativa quanto à falha de tratamento entre os grupos, cuja sobrevida foi de cerca de 57% em 10 anos (Tabela 5). Da mesma forma, não houve diferença significativa de sobrevida entre as pacientes com axila clinicamente positiva (SV de 38% em 10 anos).

Como este foi um estudo randomizado, e 40% do grupo tratado com MR teve evidência histológica de câncer nos LN, é razoável assumir que cerca de 40% das pacientes com axila clinicamente negativa nos outros 2 grupos também tinham LN positivos. Entretanto, somente 18% do grupo tratado só com MS requereu subsequente dissecação axilar<sup>18</sup>. É possível que a não necessidade de dissecar a axila em maior número de pacientes tratadas só com MS tenha sido devida à ocorrência de um outro evento antes da detecção do envolvimento nodal axilar (metástase, recidiva etc.), mas não se tem explicação definida sobre o fato de mais da metade (40% - 18% = 22%) dos casos de axila que teriam LN positivos não dissecados não terem evoluído para recidiva clinicamente evidente.

### A não-dissecação da axila

Os objetivos da dissecação axilar têm sido: 1) obter informação sobre a extensão da doença para determinação de tratamentos complementares, particularmente a necessidade de QT; 2) reduzir a recidiva axilar; 3) manter um braço funcional como antes da cirurgia e com aparência aceitável; 4) aumentar a informação prognóstica para análise de resultados finais<sup>19</sup>. Talvez o maior argumento para dissecação radical da axila inclua a possibilidade da chamada "Skip metastasis" (LN positivos em nível III quando negativos em I) e portanto uma não indicação de QT adjuvante neste grupo de pacientes se fosse feita apenas uma dissecação limitada. Curiosamente, a frequência deste tipo de metástase é polêmica. Segundo Haagensen, "os embolos cancerosos da axila usualmente atingem primeiro a parte central do fil-

tro axilar. Os dados mostram que os nodos do grupo central não são somente o grupo mais frequentemente envolvido, mas também o grupo mais frequentemente exclusivamente envolvido. Os nodos mais altos no filtro axilar, os subclaviculares, são os últimos a ser envolvidos e não têm sido, nos nossos dados, envolvidos sozinhos"<sup>20</sup>. Por outro lado há quem registre 40% de frequência de "skip metastasis"<sup>19</sup>, o que é um índice bem alto.

A tendência geral é indicar a dissecação da axila apenas como indicador de prognóstico naquelas pacientes que devem fazer quimioterapia adjuvante quando os LN são positivos. Considerando que a questão da eficácia da quimioterapia adjuvante, particularmente nas pós-menopausadas, é polêmica, fica igualmente controversa a indicação de dissecação neste grupo. Como somente mulheres pré-menopausadas parecem beneficiar-se da quimioterapia adjuvante, é razoável a opção de não operar a axila de mulheres pós-menopausadas com axila clinicamente negativa e só introduzir a quimioterapia se e quando elas metastatizarem.

Como a incidência de câncer da mama é maior em pós do que pré-menopausadas<sup>21</sup>, esta opção pode englobar muitas pacientes. Considerando o alto número de falhas à distância que não vão ser controladas com qualquer tratamento local, e que quanto menor o volume tumoral, pelo menos teoricamente, maior será a chance de controle, a quimioterapia adjuvante faz sentido e deve ser tentada desde que com orientação e muito critério, dentro de protocolos e não no dia-a-dia do clínico geral que trabalha só.

*"Temos que ser cautelosos em evocar razões éticas para administrar quimioterapia adjuvante. Muito poucas vidas têm sido salvas e um grande custo em gastos médicos e toxicidade tem sido despendido"*<sup>2</sup>

Bonadonna, um dos pais desta geração moderna de protocolos adjuvantes, diz que "a evidência atual indica que a quimioterapia adjuvante em câncer da mama está ainda em fase de pesquisa. Todas as formas de terapia sistêmica adjuvante não podem ser colocadas como um procedimento 'standard' de tratamento"<sup>15</sup>.

Diante destas evidências, o médico que decide um tratamento de câncer da mama pode ter duas alternativas: 1) fazer parte de um protocolo de estudo, o que seria ideal, ou 2) tratar individualmente cada paciente, pois as informações sobre o caso não ajudarão a mudar condutas. É nesta última situação que se encaixa a maioria dos médicos, particularmente no Brasil. Neste grupo, optar por não operar a axila pode ser uma alternativa e a decisão seguinte é indicar ou não algum tratamento complementar com rádio ou quimioterapia. Se a axila é clinicamente negativa e a paciente é pré-menopausada, pode-se in-



dicar QT adjuvante em todas, o que implica dizer que 60% destas pacientes a receberão sem haver convicção de sua eficiência, pois em 60% destes casos a axila será negativa patologicamente. Já se a axila é clinicamente positiva, aumenta a chance de acerto na indicação da QT adjuvante pois somente cerca de 30% dos casos terão axila patologicamente negativa. É provável que considerando-se outros fatores de risco, como grau de diferenciação celular, estágio, tempo de crescimento tumoral, marcador hormonal etc. possa haver menos erros na indicação de QT adjuvante mesmo sem a informação da situação patológica da axila.

Finalmente há quem trate pacientes com câncer da mama e axila clinicamente negativa sem dissecação axilar e sem QT adjuvante com índice de sobrevida iguais aos grupos de pacientes tratados na axila e com QT, o que apesar de incomum não deixa de ser mais uma opção<sup>21</sup>.

### Resultados do Centro de Oncologia Campinas

Entre setembro de 1977 e dezembro de 1984, 148 pacientes com câncer da mama foram tratadas com mastectomia segmentar e radioterapia no Centro de Oncologia Campinas (COC). Em relação ao estágio inicial (pela UICC), 30 eram estágio I, 99 estágio II, 19 estágio III e uma com "CA *in situ*". A dissecação axilar, objetivo desta análise, foi feita em 75 pacientes e não foi realizada em 74 casos. Do grupo operado na axila (75), 37 tiveram LN comprometidos, sendo 26 com 1-3 LN positivos e 11 tiveram quatro ou mais LN positivos para tumor (Tabela 7). Todas as pacientes tiveram a mama irradiada e a maioria também a axila, principalmente o grupo que não a teve operada. Detalhes de doses e técnicas já foram publicados previamente<sup>23, 24</sup>. O seguimento médio foi de 45 meses.

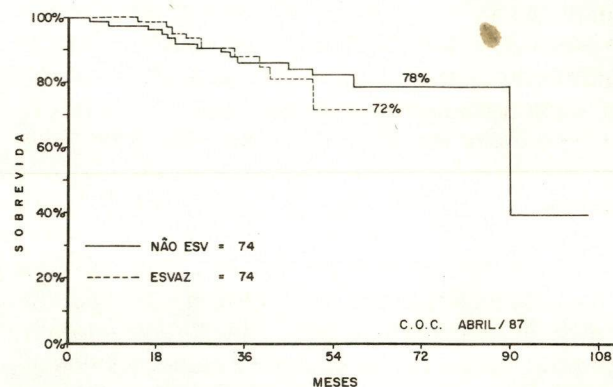
Tabela 7

Estádio	Axila não operada	Axila zero	operada-LN 1 a 3	positivos $\geq 4$	Total
I	19	11	1	0	31*
II	44	27	20	8	99
III	11	0	5	3	19
Total	74	38	26	11	149

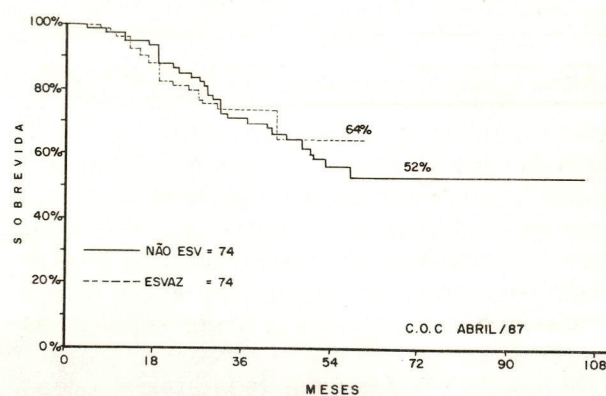
\*Um caso era "CA. *in situ*"

**Tabela 7** — Distribuição do número de pacientes que tiveram axila não operada e axila operada sem LN comprometidos, com 1 a 3 LN comprometidos e com 4 ou mais LN comprometidos, em relação ao estágio. Casos do COC analisados em março de 1987.

Análises univariada e multifatorial (regressão de Cox) comparando o grupo com axila dissecada *versus* o grupo com axila não dissecada não revelou diferença significativa nas sobrevidas global e livre de doença; de 5 anos (Figs. 1 e 2).



**Figura 1** — Sobrevida atuarial global de 148 pacientes com câncer da mama. Metade (74) teve a axila dissecada cirurgicamente (ESVAZ) e outras 74 não a tiveram operada (Não-ESV).  $p = 0,670$



**Figura 2** — Sobrevida atuarial livre de doença das mesmas 148 pacientes da figura 1.  $p = 0,838$

Em relação ao edema do braço e edema da mama ("peau d'orange") pós-tratamento, em quatro pacientes estas informações não foram obtidas. Nos 145 casos restantes a situação foi a seguinte: a) *edema de braço* — dois graves (1,4%), seis moderados



(4%) e 14 leves (10%); b) *edema da mama* — um grave (0,6%), oito moderados (5,5%) e 22 leves (15%). dos oito casos com edema moderado e grave do braço, só um não foi operado, mas tratava-se de um tumor estágio III que recebeu alta dose de radioterapia na axila.

Estes dados apenas confirmam informações, já obtidas em outros estudos, de que a dissecação axilar não muda a sobrevivência e que o risco de edema do braço é maior em pacientes com axila operada.

### Conclusão

A dissecação de LN da axila, que no passado era feita com intenção curativa, hoje tem sido realizada principalmente com o objetivo de oferecer informações para tratamentos complementares (particularmente QT adjuvante) e prognóstico. Entretanto, a utilidade da QT adjuvante ainda está em questão em alguns subgrupos de pacientes. Além disso, dissecações da axila, particularmente radicais, têm risco de edema do braço. Esta complicação pode ser grave, é irreversível e certamente não deve ser esquecida.

Uma mulher de 55 anos, com um nódulo tumoral de 4cm na mama (T2) e axila clinicamente negativa (N0) pode ter muitas alternativas eficientes de tratamento (estamos falando de decisão individual, onde o médico não participa de nenhum estudo cooperativo controlado, o que é a regra no nosso meio). Fazer uma quadrantectomia nesta paciente e irradiá-la em seguida pode ser melhor do que dissecar radicalmente sua axila e correr o risco de 22% de causar edema do braço<sup>19</sup>, sem aumentar significativamente seu índice de cura.

Em relação à dissecação limitada da axila, a alegação de que a dissecação radical pode indicar com maior precisão as pacientes em que a QT adjuvante vai ser mais eficiente é questionável. Ela deve ser confrontada com o risco de edema do braço, que é cerca de quatro vezes maior nas pacientes operadas radicalmente. Além disso, até o presente momento, as publicações sugerem que a dissecação limitada da axila dá informações semelhantes às obtidas com dissecações radicais em relação ao prognóstico<sup>18</sup>. É provável que uma pequena porção de pacientes com axila operada de forma limitada e LN negativos tivessem na verdade algum comprometimento de LN de nível superior (a chamada "skip metastasis") se fossem operadas radicalmente. Mas ainda não há provas de que estas pacientes realmente se beneficiariam desta dissecação radical, independentemente do risco de edema grave do braço.

Seria ideal se todos os casos de câncer da mama participassem de estudos controlados que pudessem definir estes pontos importantes. Enquanto isto não ocorre, deve-se ser muito criterioso na indica-

ção da dissecação axilar porque nem sempre é um procedimento inócua.

### Summary

*Axillar dissection and conservative treatment of breast cancer are discussed after evaluation of 148 patients referred to Centro de Oncologia Campinas. Only half of the patients underwent axillar dissection. The real need of this surgical procedure must be very well discussed, patient by patient, as treatment results could be the same without this step in surgery. Surgical risks, among other data, is evaluated, as well as chances of improving general prognosis in breast cancer patients.*

### Referências Bibliográficas

1. Handley RS — Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg*, 1975; 53:59-66.
2. Harris JR, Hellman S, Canellos GP, Fisher B — Cancer of the Breast. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, pp 1119-1177. Philadelphia J B Lippincott Co, 2nd Ed, 1985.
3. Canellos GP, Hellman S, Veronesi U — Occasional Notes — The management of early breast cancer. *New Eng J Med*, 1982; 306(23):1430-1432.
4. Consensus Conference — Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA*, 1985; 254(24):3461-3463.
5. Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Harris J — Arm edema is influenced by the extent of axillary surgery in patients treated with primary XRT. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1984; 10(suppl 2):78.
6. Smith JA, Gomez Araujo JJ, Gallagher HS et al — Carcinoma of the breast: Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer*, 1977; 39:527.
7. Pickren JW — Significance of occult metastasis. *Cancer*, 1961; 14:1266-1271.
8. Schottenfeld D, Nash AG, Robbins GP et al — Ten-year results of the treatment of primary operable breast carcinoma. *Cancer*, 1976; 38:1001-1007.
9. FISHER B — A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer. *Breast Cancer Research Treat*, 1981; 1:17-26.
10. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Banes M et al — Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*, 1985; 321(11):674-681.
11. Cancer Research Campaign Working Party. Cancer Research Campaign trial for early breast cancer. *Lancet*, 1980; 2:55-60.
12. Rose CM, Botnick LE, Harris Jr et al — The use of axillary sampling to determine nodal status in patients undergoing definitive breast irradiation (abstract). *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1978; 4:174.
13. Fisher B, Slack NM — Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast cancer. *Surg Gynecol Obstet*, 1970; 131:79-80.
14. Fisher ER, Swidoss S, Lee CH et al — Detection and significance of occult axillary lymph node metastasis in patients with invasive breast cancer. *Cancer*, 1978; 42:2025-2031.
15. Bonadonna G, Valagussa P — Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer. *J Clin Oncol*, 1985; 3(2):259-275.
16. Baum M, Coyle PJ — Simple mastectomy for early breast cancer and the behaviour of the untreated axillary nodes. *Bull Cancer (Paris)*, 1977; 64:603-610.
17. Turnbull AR — Treatment of early breast cancer: the case for axillary clearance. *Camps Ther*, 1970; 5:7-12.
18. Fisher B, Wolmar N, Banes M, Redmond C, Geshardt M — The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Sur Gynecol Obstet*, 1981; 152:765-772.
19. de Moss EU, Lichter AS, Lippman ME, Gerber NL, Reichert CM et al — Complete axillary lymph node dissection before radiotherapy for primary breast cancer. In: Harris JH, Hellman S, Silen W: *Conservative Management of Breast Cancer*. J B Lippincott Co, Philadelphia 1983; Chapter 17, pg 163-182.
20. Haagensen CD — *Diseases of the Breast*, 2nd ed, Philadelphia, W B Saunders Co, 1971.
21. Baeza MR, Anaztoa, Solé J, Rodriguez R — Conservative surgery followed



- by radical radiotherapy in the management of stage I carcinoma of the breast. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1982; 8(10):1775-1780.
22. Rose CM, Botnick LE, Goodman RL, Harris JR, Findlay PA, Richter MP, Silen W, Hellman S — The role of limited axillary dissection in the treatment of breast cancer by primary irradiation. In Harris JH, Hellman S, Silen W: *Conservative Management of Breast Cancer*. J B Lippincott Co, Philadelphia 1983; Chapter 16, pg 155-162.
  23. Faria SL, Chiminazzo H — Radioterapia no tratamento conservador do câncer da mama: técnicas, complicações e resultados cosméticos. *Radiol Bras*, 1985; 18:216-220.
  24. Faria SL, Chiminazzo JR, Koseki N, Oliveira Fº JA — Cirurgia conservadora e radioterapia no tratamento do câncer da mama: resultados preliminares de 148 pacientes. *Rev Ass Med Brasil*, 1986, 32:54-60.
  25. Fisher B, Slack NM, Cavanaugh PJ et al — Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial. *Ann Surg*, 1970; 172:711-730.
  26. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U — Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer*, 1978; 41:1170-1178.



## Experiência do Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO) com uso de Cateteres tipo Hickman-Broviac

EDUARDO D. VELASCO<sup>1</sup>, LUIS FERNANDO DA SILVA BOUZAS<sup>2</sup>, DANIEL TABAK<sup>3</sup>  
Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

### Resumo

*Quarenta e sete pacientes foram admitidos no Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea — CEMO — do Rio de Janeiro, tendo sido introduzidos 57 cateteres de Hickman-Broviac. O período mediano de permanência dos cateteres foi de 38 dias, com uma variação de um a 209 dias e um total de 3.104 dias de catéter. Vinte e oito cateteres (49,1%) foram removidos devido a complicações relacionadas ao catéter. Vinte e quatro cateteres apresentaram complicações infecciosas, com uma taxa de infecção de 42,1% e uma taxa de mortalidade de 4,2%. Após a introdução do manuseio e heparinização semanal dos cateteres pela equipe de enfermagem, a taxa inicial de infecção (45,2%) foi reduzida para 20% nos últimos 15 cateteres avaliados. A neutropenia não constituiu um fator de risco para o desenvolvimento de sepse relacionada ao catéter. Os microorganismos Gram-negativos predominaram como agentes etiológicos durante os episódios infecciosos (52%). Isoladamente, a Enterobacter sp. e o S. epidermidis foram responsáveis por 48% das infecções relacionadas ao catéter. Seis microorganismos (24%) foram resistentes aos antibióticos em uso durante o episódio infeccioso, sendo quatro bactérias Gram-negativas resistentes à ampicilina, e duas Gram-positivas resistentes à oxacilina.*

**Unitermos:** catéter venoso central de longa permanência; infecção relacionada ao catéter; complicações; microrganismos isolados.

### Introdução

Devido a um crescente avanço tecnológico no controle e manuseio de pacientes com neoplasias malignas e nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea, um acesso venoso profundo de longa duração tornou-se uma medida necessária para a administração de agentes antineoplásicos, antibióticos, nutrição parenteral, transfusões sanguíneas e de hemoderivados, assim como para uma melhor monitorização dos parâmetros sanguíneos. Cateteres atriais diretos foram inicialmente desenvolvidos em 1973 por Broviac e cols.<sup>1</sup>, permitindo um acesso venoso profundo para a administração ambulatorial de nutrição parenteral prolongada. Posteriormente Hickman<sup>2</sup> desenvolveu um outro catéter de maior diâmetro interno, ampliando a utilização desses cateteres em pacientes oncológicos e nos receptores de infusões de medula óssea. Os pacientes submetidos a transplante de medula óssea são preparados com um regime de condicionamento que inclui altas doses de quimioterapia e radioterapia

de todo o corpo, necessitando portanto de um acesso venoso profundo para reposição hidroeletrólítica, nutrição parenteral e outros cuidados de suporte durante os períodos críticos que enfrentam, decorrentes da intensa imunodepressão e neutropenia. Nesse estudo, detalhamos a experiência do Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro, com o uso de cateteres centrais tipo Hickman-Broviac e analisamos as complicações infecciosas e não-infecciosas decorrentes da inserção e manutenção dos cateteres.

### Pacientes e métodos

#### População em estudo

Durante o período de 17 de maio de 1984 a 28 de fevereiro de 1987, estudamos todos os pacientes com acesso venoso central, internados na unidade do CEMO e submetidos a transplante de medula óssea para tratamento da doença de base e os doadores de medula óssea. Os diagnósticos das doenças de base foram: 20 pacientes com anemia aplástica



severa, 10 com leucemia mieloblástica, quatro com leucemia linfoblástica, seis com leucemia mielóide crônica, cinco com melanoma, além de dois doadores de medula óssea. Em todos os pacientes a colocação dos cateteres de uma luz, tipo Hickman, ou de dupla luz, tipo Hickman-Broviac, foi realizada de acordo com as técnicas cirúrgicas descritas em trabalhos anteriores<sup>3-5</sup>, através de um acesso vascular ao átrio direito.

Analisamos todas as complicações, infecciosas ou não-infecciosas relacionadas aos cateteres, as razões das remoções, os episódios febris, a contagem absoluta de neutrófilos durante os processos infecciosos relacionados ao catéter, os microorganismos isolados nas hemoculturas e acessos vasculares infectados, assim como as complicações infecciosas relacionadas às técnicas de manuseio dos cateteres, e a evolução do episódio infeccioso.

#### *Técnicas de inserção e de manuseio dos cateteres*

Os cateteres foram introduzidos de acordo com as técnicas cirúrgicas descritas por Hickman, Heimbach e Ivey<sup>2,3,5</sup>. Dezoito pacientes foram submetidos a anestesia geral e os 39 restantes tiveram os cateteres introduzidos sob anestesia local e leve sedação por via endovenosa.

As técnicas padronizadas de cuidado dos cateteres descritas nos trabalhos anteriores<sup>1-5</sup> durante a internação e regime ambulatorial foram utilizadas no manuseio dos 42 primeiros cateteres. Os outros 15 cateteres foram manuseados da mesma forma durante o período de internação dos pacientes. Porém após a alta, a manipulação e heparinização desses cateteres passaram a ser realizadas semanalmente pela equipe de enfermagem do CEMO, quando o paciente comparecia para avaliação ambulatorial. Desta forma, diminuimos a freqüência de manipulação diária ambulatorial e suspendemos a realização deste procedimento por familiares.

#### *Definições de infecções relacionadas ao catéter, na ausência de outros focos evidentes de infecção*

##### *1) Infecção do acesso vascular*

Sinais inflamatórios no orifício de entrada do catéter ou ao longo do trajeto subcutâneo do acesso vascular, caracterizados pelo aparecimento de dor, eritema e endureção com ou sem supuração local.

##### *2) Infecção sistêmica comprovada*

a) Hemocultura positiva e infecção do acesso vascular com isolamento dos microorganismos semelhantes.

b) Hemocultura e cultura da ponta do catéter positivas com os mesmos microorganismos, e regressão do quadro infeccioso após a remoção do catéter.

c) Somente hemocultura positiva com regressão dos sinais ou sintomas de infecção sistêmica em 48 horas após a retirada do catéter.

##### *3) Infecção sistêmica provável*

Sinais e sintomas de infecção sistêmica persistente, na ausência de hemoculturas positivas, em vigência de antibioticoterapia apropriada, com regressão completa do quadro infeccioso sistêmico após a remoção do catéter, sem mudança do esquema terapêutico inicial.

4) Consideramos febre de origem infecciosa, na ausência de substâncias pirogênicas, *duas ou mais elevações térmicas axilares iguais a 37,8°C nas primeiras 24 horas*, com intervalo mínimo de 4 horas, ou *uma simples elevação térmica de 38,0°C por um período mínimo de 2 horas*.

#### *Análise microbiológica*

As secreções de acessos vasculares e as pontas dos cateteres removidos do local de inserção foram colocadas imediatamente em tubo de transporte contendo caldo de Mueller-Hinton e conduzidas ao laboratório onde permaneciam em cultivo a 37°C por um tempo mínimo de 10 dias, antes das culturas serem consideradas negativas. Todos os microorganismos isolados foram submetidos a testes de sensibilidade *in vitro*, realizados pela técnica da difusão em placa de Kirby e Bauer. Nos casos de hemoculturas positivas, determinamos pela técnica de diluição em caldo as concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos antibióticos em relação às cepas isoladas no sangue.

Os microorganismos foram considerados resistentes à amicacina quando a CIM apresentava valores superiores a 32 µg/ml, resistentes à oxacilina quando acima de 2 µg/ml e resistentes à cefalotina quando superior a 16 µg/ml.

#### **Resultados**

Durante um período aproximado de 33 meses, foram introduzidos 58 cateteres venosos centrais em 48 pacientes internados no CEMO. Um paciente foi retirado do estudo, devido à parada cardiorrespiratória e óbito, ainda no centro cirúrgico, momentos após a inserção do catéter. Analisamos, portanto, 57 cateteres introduzidos em 47 pacientes, sendo 50 do



tipo Broviac, de dupla luz, e sete do tipo Hickman, de uma luz.

Quarenta e seis cateteres venosos foram introduzidos em 37 pacientes submetidos a transplante de medula óssea, dois cateteres em dois doadores, e nove cateteres em oito pacientes que por razões diversas não foram submetidos a infusão de medula óssea, porém tiveram utilização do acesso vascular venoso central para tratamento da doença de base. Nove pacientes tiveram mais de um catéter inserido durante o período de estudo, sendo oito pacientes com dois cateteres e um paciente com três cateteres.

Vinte e quatro pacientes eram do sexo feminino e 23 do sexo masculino. A idade mediana foi de 21,5 anos, variando de três a 55 anos. O tempo de permanência mediano dos cateteres foi de 38 dias, com variação de um a 209 dias, e um total de 3104 dias de cateter. Sete pacientes permaneceram com um acesso venoso central no momento do encerramento do estudo, com um tempo de permanência total de 450 dias de catéter e uma variação compreendida entre 10 e 117 dias.

Cinquenta cateteres foram removidos, sendo 15 no momento do óbito devido à doença de base ou por complicações não relacionadas ao uso do catéter. Vinte e três cateteres foram removidos devido a um processo infeccioso relacionado ao uso do catéter venoso central, sendo que dois destes pacientes faleceram, constituindo os dois únicos casos de óbito por infecção ocasionada pelo uso do catéter. Em 22 episódios infecciosos (95,6%) notamos elevação térmica significativa. Seis cateteres foram removidos por se tornarem desnecessários, porém um deles apresentava no momento da remoção infecção superficial localizada somente no orifício de saída do catéter. Quatro foram removidos devido à obstrução da luz e um catéter por ter-se deslocado em direção à veia cava inferior. Somente um catéter foi removido indevidamente por suspeita de sepse relacionada ao catéter, após inúmeras hemoculturas negativas, sem focos evidentes de infecção mas com febre persistente, na vigência de antibioticoterapia apropriada. Posteriormente, a febre foi relacionada à doença enxerto *versus* hospedeiro. Portanto, 28 cateteres foram removidos devido a complicações decorrentes do seu uso, e as outras 27 remoções, por razões diversas, não relacionadas ao catéter venoso central.

Na Tabela 1, correlacionamos os cateteres, segundo as técnicas de manuseio padrão e modificada, com o número de episódios infecciosos a eles relacionados. Notamos que um maior número de episódios infecciosos ocorreu durante o manuseio padrão inicial (19 *versus* 3), porém sem atingir significado estatístico expressivo ( $\chi^2 = 2,97; p > 0,05$ ).

**Tabela 1** — Número de episódios e técnica de manuseio do catéter

	Nº de cateteres	Nº de episódios infecciosos	Taxa(*) de infecção
Técnica padrão	42	19	45,2%
Técnica ambulatorial modificada	15	3*	20,0%

(\*)  $\chi^2 = 2,97; p > 0,05$

**Tabela 2** — Número de cateteres removidos — tempo de permanência

	Nº de cateteres removidos	Tempo de permanência (dias)	Taxa(*) de remoção
Infecção	23	1482	1,55
Outra razão	27	1172	2,30

(\*) Taxa de remoção por cada 100 dias de catéter

**Tabela 3** — Causas de remoção dos cateteres — número de cateteres removidos em relação ao tempo médio

	Total de cateteres removidos	Nº de cateteres removidos antes do tempo médio	Nº de cateteres removidos após o tempo médio
Infecção	23	11	12*
Outra causa	27	19	8

Obs.: Tempo médio de permanência dos cateteres removidos: 53 dias.

\*  $\chi^2 = 2,63; p > 0,05$

Nas Tabelas 2 e 3 mostramos que o tempo de permanência dos cateteres foi mais longo naqueles removidos devido a um processo infeccioso, com uma taxa de 1,55 cateteres removidos por cada 100 dias de uso. Ao analisar as razões das remoções por causas infecciosas e não-infecciosas, em relação ao tempo médio de permanência do catéter de 53 dias, notamos que este tempo não foi um fator de influência significativa para a remoção.

Durante o período de estudo ocorreram vinte e quatro episódios infecciosos relacionados aos cateteres de Hickman-Broviac (Tabela 4), dos quais 23 foram infecções sistêmicas, sendo 16 comprovadas e sete prováveis. Somente um paciente apresentou infecção isolada do acesso vascular no orifício de saída do catéter, sem repercussão sistêmica infecciosa.

Na Tabela 5 observamos o número absoluto de



granulócitos durante os episódios infecciosos relacionados à permanência dos catéteres. Somente nove episódios infecciosos (37,5%) ocorreram em pacientes granulocitopênicos, com contagem celular inferior a 1000 céls. por mm<sup>3</sup>.

Diversos microrganismos foram isolados durante as infecções relacionadas aos cateteres venosos centrais (Tabela 6). Os microrganismos Gram-negativos foram os que predominaram, com um total de 13 bactérias, sendo quatro resistentes à amicacina (30,7%). Identificamos oito microrganismos

Tabela 4 — Infecções relacionadas ao catéter

• Infecções sistêmicas	23
• comprovadas	11
• prováveis	06
• Ac. vascular + comprovada	05
• Ac. vascular + provável	01
<b>Infecção ac. vascular</b>	<b>01</b>

Tabela 5 — Infecções relacionadas ao catéter — contagem de granulócitos

Contagem de granulócitos	Número de episódios infecciosos	Taxa de infecção
0 a 500 células	06	25,0%
501 a 1000 células	03	12,5%
Acima de 1000 células	15	62,5%

Tabela 6 — Infecções relacionadas ao uso do catéter  
Microrganismos isolados — grau de resistência

Microrganismos	Sítios de cultura	
	Hemocultura	Acesso vascular
Gram-negativos	10(3) *	03(1)*
<i>Enterobacter sp.</i>	04(1) *	02(1)*
<i>P. aeruginosa</i>	03(1) *	0
<i>P. cepacia</i>	01	0
<i>Klebsiella sp.</i>	01	01
<i>E. coli</i>	01(1) *	0
Gram-positivos	05(2)**	03
<i>S. epidermidis</i>	04(1)**	02
<i>S. aureus</i>	0	01
<i>Corynebacterium sp.</i>	01(1)**	0
Fungos		
<i>C. albicans</i>	02	02

Obs.: Números entre parênteses correspondem ao n.º de microrganismos  
( \* ): Gram-negativos resistentes à amicacina  
( \*\* ): Corresponde ao número de organismos resistentes à oxacilina

gram-positivos, sendo dois resistentes à oxacilina (25,0%). *Candida albicans* foi o único fungo isolado no sangue e no acesso vascular de três pacientes infectados.

Durante o estudo, ocorreram dois óbitos devido a infecção sistêmica comprovadamente relacionada ao catéter, com uma taxa de mortalidade por infecção de 4,2%. Em ambos os casos, os microrganismos isolados, *S. epidermidis* e *Corynebacterium sp.*, foram resistentes à oxacilina.

Ao analisar a predominância de microrganismos isolados durante os episódios infecciosos e relacioná-los com a contagem de neutrófilos no momento da infecção, notamos que não houve predomínio de microrganismos aeróbicos Gram-negativos ou positivos em relação ao número absoluto de neutrófilos. Porém, nos três pacientes com infecções fúngicas, a contagem granulocítica se apresentava em valores totais superiores a 1000 céls. por mm<sup>3</sup>. Nestes pacientes o tempo de permanência dos cateteres foi de 60, 71 e 30 dias respectivamente, e todos evoluíram satisfatoriamente após a retirada do catéter venoso central e tratamento adicional com anfotericina B.

## Discussão

Diversos autores têm analisado o uso de cateteres venosos centrais, tipo Hickman-Broviac, nos pacientes necessitados de nutrição parenteral de longa duração, nos pacientes oncológicos e naqueles submetidos a transplante de medula óssea. As complicações infecciosas são as principais causas de remoções prematuras dos cateteres<sup>4-11</sup> e a incidência de sepse relacionada ao catéter varia de acordo com os critérios de infecção estabelecidos em cada estudo.

Alguns autores<sup>6,7</sup> empregaram definições mais rigorosas para uma melhor diferenciação de infecção referida ao catéter e bacteriemia de origem desconhecida ou secundária a outros sítios anatômicos distantes do catéter. Em nosso estudo procuramos diferenciar (manter) os processos infecciosos referidos aos cateteres, seguindo critérios rígidos previamente estabelecidos. A maioria dos cateteres (80,7%) foram introduzidos em pacientes intensamente imunodeprimidos, submetidos a transplante de medula óssea e conseqüentemente com maior risco de adquirir infecções devido ao condicionamento pré-transplante ou ao tratamento instituído para o controle da doença enxerto versus hospedeiro. Alguns autores<sup>2,6</sup> têm demonstrado taxa de infecção mais elevada nesse grupo de risco, porém sem atingir significado estatístico expressivo em comparação com os pacientes não transplantados. Em nosso es-



tudo, 24 cateteres (42,1%) apresentaram um processo infeccioso sistêmico e/ou localizado no acesso vascular subcutâneo, durante um período de 3104 dias de catéter e portanto com uma taxa de 0,77 cateteres infectados por cada 100 dias. A maioria das remoções (46,0%) foi ocasionada por um processo infeccioso persistente sem resposta à antibioticoterapia apropriada, com 91,6% dos pacientes evoluindo satisfatoriamente após a remoção do catéter infectado. Somente dois pacientes evoluíram para óbito devido a infecção sistêmica comprovada, relacionada ao catéter e causada por microrganismos multi-resistentes.

Após a suspensão do manuseio ambulatorial dos cateteres por familiares, passando estes a ser manipulados e heparinizados semanalmente pela equipe de enfermagem do CEMO, conseguimos uma diminuição da taxa de infecção inicial de 45,5% para 20,0% nos 15 últimos cateteres, embora não atingindo significado estatístico comparativamente ( $p > 0,05$ ), até o encerramento do estudo.

Press<sup>6</sup> analisando as contagens granulocíticas no momento das inserções dos cateteres de Hickman e das complicações infecciosas em geral, relacionadas ou não ao catéter, observou que a neutropenia não constituía fator de risco significativo para as infecções relacionadas aos cateteres. Em nosso estudo, 62,5% dos episódios infecciosos ocorreram quando os neutrófilos se encontravam em valores absolutos acima de 1000 céls/mm<sup>3</sup>, com a grande maioria dos pacientes adquirindo a infecção em regime ambulatorial. Atribuímos essa elevada incidência de infecção relacionada ao catéter, após a recuperação medular, aos cuidados menos rigorosos dos familiares na manutenção diária dos cateteres. Durante o período crítico de condicionamento e após o transplante, ou nos pacientes submetidos a intensa quimioterapia antineoplásica, estes permanecem internados em isolamento protetor rigorosamente controlados pela equipe de enfermagem do CEMO, diminuindo, portanto, a possibilidade de infecções decorrentes do manuseio inapropriado dos cateteres.

Das 24 infecções bem documentadas, relacionadas aos cateteres, e analisadas durante o período de estudo, 16 (66,6%) foram comprovadas por hemocultura com o isolamento de 10 microrganismos aeróbicos Gram-negativos, cinco Gram-positivos e dois fungos. Sete episódios de infecção do acesso vascular foram documentados, sendo cinco associados a hemoculturas positivas.

*Enterobacter sp.* e *Staphylococcus epidermidis* foram os microrganismos mais isolados (48,0%), tanto nas hemoculturas quanto nas secreções dos acessos vasculares. Diversos estudos<sup>6-15</sup> demonstraram uma crescente colonização da pele, trato digestivo e respiratório de pacientes imunodeprimidos, por es-

tafilococos coagulase-negativa e *Corynebacterium sp.* Alguns autores<sup>10, 12, 14, 15</sup> têm relacionado o amplo uso de cateteres venosos centrais de longa duração e o emprego de antibióticos profiláticos para cobertura de bactérias entéricas Gram-negativas com a progressiva mudança ecológica bacteriana e o aparecimento de cepas Gram-positivas multirresistentes causadoras de infecções sistêmicas graves. Nos dois únicos pacientes que evoluíram para o óbito devido a sepse relacionada ao catéter, identificamos nas hemoculturas e pontas de cateteres *S. epidermidis* e *Corynebacterium sp.* resistentes à oxacilina e cefalosporinas de 1.<sup>a</sup> geração.

O *Enterobacter sp.* é importante patógeno causador de infecções hospitalares, tendo sido isolado em septicemias originárias de soluções parenterais contaminadas e freqüentemente cultivado de secreções brônquicas, de feridas cirúrgicas e urina de pacientes internados.

Estafilococos coagulase-negativos<sup>16</sup> e cepas de *Candida albicans*<sup>17</sup> são capazes de aderir a cateteres intravenosos de plástico, polietileno e acrílico, formando uma lama protetora, que impede o cultivo desses microrganismos através dos cateteres e dificulta o tratamento antimicrobiano. Em nosso estudo a *C. albicans* constituiu 16% dos microrganismos isolados nas infecções relacionadas aos cateteres.

Alguns autores<sup>6, 13, 16, 17</sup> têm demonstrado a importância da formação de trombos como fator de risco para a colonização por bactérias, e posterior infecção relacionada ao catéter. De nossos quatro pacientes que tiveram os cateteres removidos devido a obstrução, nenhum apresentou sinais ou sintomas de infecção e as culturas posteriores dos cateteres foram negativas.

Quatro das bactérias Gram-negativas (30,7%) e duas das Gram-positivas (28,6%) isoladas, foram resistentes à amicacina e à oxacilina respectivamente, o que constitui uma alta taxa de microrganismos resistentes no CEMO.

Nossa experiência demonstrou que dos 23 cateteres removidos devido a processo infeccioso de trajeto subcutâneo ou febre persistente com ou sem hemoculturas positivas em vigência de antibioticoterapia apropriada, somente um catéter foi removido indevidamente por suspeição de sepse. Aconselhamos, portanto, a retirada do catéter venoso central em pacientes imunodeprimidos, quando houver evidência de infecção do acesso vascular e nos casos de hemocultura positiva persistente, sem outros sítios prováveis de infecção e principalmente na presença de hipotensão arterial. Quando houver outros sítios de infecção distante do catéter, não há necessidade de remoção, pois o risco de semeadura dos cateteres por via hematogênica na ausência de fibri-



na é baixo<sup>6</sup>. Nos casos de formação de fibrina e trombo obstruindo a luz, indicamos a infusão de estreptoquinase ou uroquinase para a imediata desobstrução, evitando a remoção prematura do catéter, assim como a colonização por microrganismos circulantes.

### Summary

Forty-seven patients were admitted to National Center for Bone Marrow Transplantation — CEMO in Rio de Janeiro. Fifty-seven Hickman-Broviac catheters were inserted by venous access. The mean duration of catheterization was 38 days (range, 1-209 days) for a total of 3104 catheter-days. Twenty-eight catheters (49.1%) were removed after catheter-related infections; infection rate was 42.1% and mortality rate 4.2%. After modification to a weekly catheter care and heparinization program assisted by nursing staff, the initial infection rate (45.2%) dropped to 20% for the last 15 catheters evaluated. Neutropenia was not a risk factor for the development of sepsis related to the catheter. Gram-negative organisms were the predominant etiologic agents isolated during the infectious episodes (52%). Enterobacter sp. and S. epidermidis were isolated with equal frequency and represented 48% of the isolates. Six microorganisms (24%) were resistant to antibiotics used during the infectious episodes. Four gram-negative organisms were resistant to amikacin and two, gram-positive, were resistant to oxacillin.

Agradecimentos à Sra. Arli P. Soares pelos serviços administrativos prestados

### Referências Bibliográficas

1. Broviac JW, Cole BS, Scribner BH — A silicone rubber catheter for prolonged parenteral alimentation. Surg Gynecol Obstet, 1973; 136:602.
2. Hickman RO, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Steward P, Thomas ED — A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. Surg Gynecol Obstet, 1979; 148:871.
3. Heimbach DM, Ivey TD — Technique for placement of permanent home hyperalimentation catheter. Surg Gynecol Obstet, 1976; 143:635.
4. Riella MC, Scribner BH — Five years' experience with a right atrial catheter for prolonged parenteral nutrition at home. Surg Gynecol Obstet, 1976; 143:205.
5. Ivey MF, Adam SM, Hickman RO, Gibson DL — Right atrial indwelling catheter for patient requiring long term intravenous therapy. Am J Hosp Pharm, 1978; 35:1525.
6. Press OW, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickman RO — Hickman catheter infections in patients with malignancies. Medicine, 1984; 63:189.
7. Ryan Jr JA, Abel RM, Abbot WM et al — Catheter complications in total parenteral nutrition. A prospective study of 200 consecutive patients. N Engl J Med, 1974; 290:757.
8. Thomas JH, Mac Arthur RI, Pierce GE, Hermreck AS — Hickman catheters: Indications and results. Am J Surg, 1980; 140:791.
9. Thomas M — The use of the Hickman catheter in the management of patients with leukaemia and other malignancies. Br J Surg, 1979; 66:673.
10. 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.
11. Johnson PR, Decker MD, Edwards KM, Schaffner W, Wright PF — Frequency of Broviac catheter infections in pediatric oncology patients. J Inf Dis, 1986; 154:570.
12. Stamm WE, Tompkins LS, Wagner KF et al — Infection due to Corynebacterium sp. in marrow transplant patients. Ann Int Med, 1979; 91:167.
13. Stillman RM, Soliman F, Garcia L, Sawyer PN — Etiology of catheter — associated sepsis: Correlation with thrombogenicity. Arch Surg, 1977; 112:1497.
14. Winston DJ, Dudnick DV, Chaplin M, Ho WG, Gale RP, Martin WJ — Coagulase-negative staphylococcus bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. Arch Int Med, 1983; 143:32.
15. Wade JC, Schimpff SWC, Newman KA, Wiernik PH — Staphylococcus epidermidis: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Int Med, 1982; 97:503.
16. Peters G, Locci R, Pulverer G — Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. J Inf Dis, 1982; 146:479.
17. Mc Courtie J, Douglas LJ — Relationship between cell surface composition of Candida albicans and adherence to acrylic after growth on different carbon sources. Infect Immunol, 1981; 32:1234.



## Atividade de Xantina-oxidase na Carcinogênese Induzida pela 1.2-dimetil-hidrazina

OTTILIA R. AFFONSO<sup>1</sup>, ARTHUR STEENHAGEN R. SOUZA, KAREN H. ASCH, EMÍLIO MITIDIÉRI

Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ

### Resumo

A 1,2-dimetil-hidrazina (DMH) induz a formação de tumores no intestino de ratos após aplicações semanais durante 20 semanas. As atividades de xantina-oxidase (XO) e xantina-desidrogenase (XD) variam de acordo com a distância ao longo do intestino. Nos animais injetados com DMH verificou-se uma diminuição da atividade enzimática exatamente na porção onde ocorre maior incidência tumoral. Anotou-se, também, um aumento da atividade XD em soro sanguíneo de ratos tratados com DMH.

**Unitermos:** xantina-oxidase; dimetil-hidrazina; carcinogênese

### Introdução

A aplicação repetida de dimetil-hidrazina (DMH) em ratos induz a uma alta incidência de tumores no intestino. Essa neoplasia ocorre mais frequentemente na região colo-retal e no ceco adjacente ao íleo<sup>1</sup>. Em ratos, a DMH ocasionou um aumento nos níveis de superóxido-dismutase contendo cobre e zinco (Cu-Zn SD) mas não alterou a atividade de superóxido-dismutase contendo manganês (Mn-SD)<sup>2</sup>.

O sistema xantina/xantina-oxidase é gerador de radicais livres derivados do oxigênio, altamente reativos, contra os quais a superóxido-dismutase funciona como agente protetor. Desde que sabemos ocorrerem alterações na atividade de superóxido-dismutase intestinal na carcinogênese pela DMH, foi de nosso interesse verificar os efeitos dessa droga na atividade de xantina-oxidase intestinal.

### Material e métodos

Tumores foram induzidos em ratos R machos (150-200g) por injeção subcutânea semanal de DMH (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis) numa dose de 20mg/kg de peso, durante 20 semanas. A DMH para injeção foi preparada dissolvendo-se a droga em salina isotônica e ajustando o pH da solução em 6,5 com NaOH 1M.

Os animais foram mortos no máximo duas semanas após o final das injeções. Antes, o sangue foi coletado por punção cardíaca direta e o soro separado para posterior determinação da atividade de xantina-desidrogenase (XD). O intestino foi retirado imediatamente e lavado em salina gelada retirando-se,

então, toda a gordura e tecido conjuntivo. O intestino limpo foi dividido em porções, de 5cm ou de 10cm, que foram pesadas e homogeneizadas com água (1:5). O homogeneizado foi centrifugado a 8.500 x g por 15 min e o sobrenadante foi, em seguida, dialisado (4-8°C) contra água destilada por 22 horas. Após diálise, nova centrifugação foi realizada (8.500 x g por 10 min) e o sobrenadante usado para determinação da atividade enzimática.

A xantina-oxidase (XO) foi determinada espectrofotometricamente medindo-se a formação de ácido úrico em 292 nm. O sobrenadante foi usado como solução de enzima e o sistema para determinação de XO continha: 0,1 ml da solução de enzima, 3,0 ml de tampão pirofosfato 0,015 M de pH 8,6 e 0,1 ml de uma solução de hipoxantina ( $2 \times 10^{-3}$  M). Esse sistema foi incubado a 37° C por 15 min e o ácido úrico produzido medido em 292 nm. A atividade XO foi expressa em nmoles de ácido úrico produzido por mg de proteína em 15 min, tomando-se para coeficiente de extinção molar em 292 nm, para o ácido úrico, o valor de  $12,0 \times 10^{33}$ .

A atividade desidrogenase (XD) foi determinada medindo-se a formazana produzida por redução de um sal de tetrazólio, usado como descrito em outras publicações<sup>4,5</sup>. O meio de incubação que continha 0,5 ml de homogeneizado de intestino (ou de soro sanguíneo), 0,1 ml de uma solução de hipoxantina 0,05 M e 0,3 ml de solução a 0,1 % de cloreto de trifeniltetrazólio foi ajustado para um volume de 3,4 ml com tampão pirofosfato 0,015 M de pH 8,6. Rotineiramente a reação processou-se durante 30 min e foi interrompida pela adição de 5 ml de ácido acético glacial. A formazana produzida foi extraída com 5 ml de



éter de petróleo e medida em 480nm em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, Coleman 55. A atividade específica da enzima foi expressa em microgramas de formazana por ml de soro por 30 min a 37° C ou em microgramas de formazana por mg de proteína por 30min a 37° C<sup>6</sup>.

A proteína foi determinada com o reagente Folin-Ciocalteu seguindo-se a técnica de **Lowry** et al.<sup>7</sup>. A diferença entre as médias dos diversos grupos foi analisada estatisticamente pelo teste *t* (Student).

## Resultados

A atividade enzimática foi medida em função da posição ao longo do intestino. Este processo tornou-se obrigatório devido ao fato de os tumores atingirem muitos locais diferentes no intestino. Dessa forma pode-se fazer uma comparação adequada entre a atividade enzimática em determinado local de tecido com tumor e a atividade em local equivalente de tecido normal. Conseqüentemente o intestino foi dividido em porções com 5 e 10cm de

comprimento desde o duodeno até o ânus e as atividades XO e XD foram medidas em cada porção. A Figura 1 mostra que as atividades XO e XD variam de acordo com a distância ao longo do intestino, sendo menor conforme se aproxima do ânus.

Nos animais injetados com DMH verificou-se uma diminuição da atividade enzimática exatamente na porção onde há maior incidência tumoral. Como mostra a Tabela 1 essa diminuição da atividade enzimática é estatisticamente significativa na porção dois e não significativa na porção um, considerando que a porção um compreende um segmento de 10cm de intestino a partir do duodeno e a porção dois outro segmento de 10cm a seguir.

A determinação da atividade XD em soro sanguíneo de ratos mostrou, para oito ratos normais, um valor de  $43,6 \pm 1,8 \mu\text{g}$  formazana/ml soro. Para ratos injetados durante 20 semanas com DMH esses valores foram determinados em oito animais encontrando-se  $58,3 \pm 2,4 \mu\text{g}$  de formazana/ml de soro (Fig. 2) anotando-se, pois, um aumento da atividade XD em soro de ratos injetados com DMH.

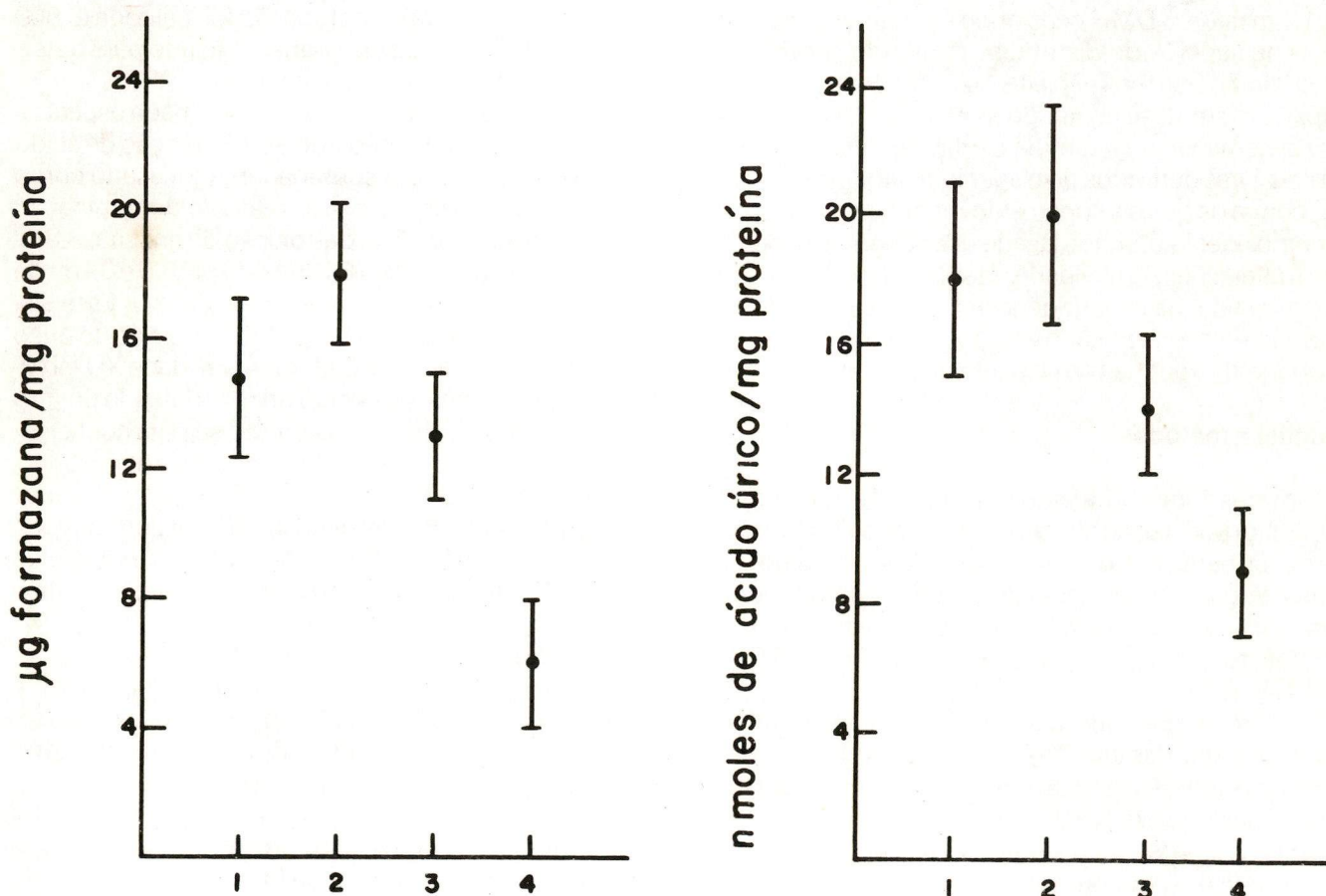


Fig. 1 — Atividade de xantina-desidrogenase e de xantina-oxidase em função da distância ao longo do intestino normal. O intestino foi dividido em porções de 5 cm desde o duodeno até o ânus. As atividades foram determinadas por métodos descritos no texto



Tabela 1 – Atividade XD e XO no intestino

Condição	Segmento (10cm)	Experiências	XD <sup>(a)</sup>	XO <sup>(b)</sup>
Normal	1	7	16,30 ± 1,63	18,8 ± 1,1
DMH	1	8	14,61 ± 1,48	18,9 ± 1,7
Normal	2	7	9,70 ± 1,11	13,8 ± 2,8
DMH	2	8	6,32 ± 0,79	8,1 ± 1,0

P &lt; 0,01

P &lt; 0,01

(a) µg formazana/mg proteína

(b) nmoles de ácido úrico/mg proteína

## Summary

Colon tumors were induced in adult male rats by weekly s.c. injections of 1,2-dimethylhydrazine (DMH) at a dose of 20 mg/kg body weight for 20 weeks. The XO and XD activities were measured as a function of position along the length of the intestine. Animals injected with DMH showed enzyme activity reduced when compared to normal controls. An increase in XD activity was shown in blood serum of animals treated with DMH.

## Referências Bibliográficas

- Toth B, Malick L, Shimizu H — Production of intestinal and other tumors by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride in mice. *Am J Pathol*, 1976; 84:69-80.
- Loven DP, Oberley LW, Rousseau FM, Stevens RH — Superoxide dismutase activity in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1980; 65:377-381.
- Affonso OR, Ayres de Moura CV, Cavallari V, Mitidieri E — Serum and liver xanthine oxidase activity in tumor bearing rats and mice. *An Acad Brasil Ciênc*, 1981; 53:617-620.
- Mitidieri E, Ayres de Moura CV, Cavallari V, Affonso OR — Xanthine dehydrogenase inhibitor as a diagnostic tool in human cancer. *IRCS Medical Sci*, 1981; 9:933.
- Affonso OR, Cavallari V, Ayres de Moura CV, Mitidieri E — Detection of a cancer cell catabolite inhibitor of xanthine dehydrogenase activity. *Arch Geschwulstforsch*, 1982; 52:635-639.
- Affonso OR, Souza ASR, Mitidieri E — Effect of copper on blood serum xanthine dehydrogenase in rats given D-L-thionine. *Arch Geschwulstforsch*, 1985; 55:167-170.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ — Protein measurements with the folin-phenol reagent. *J Biol Chem*, 1951; 193:265-275.

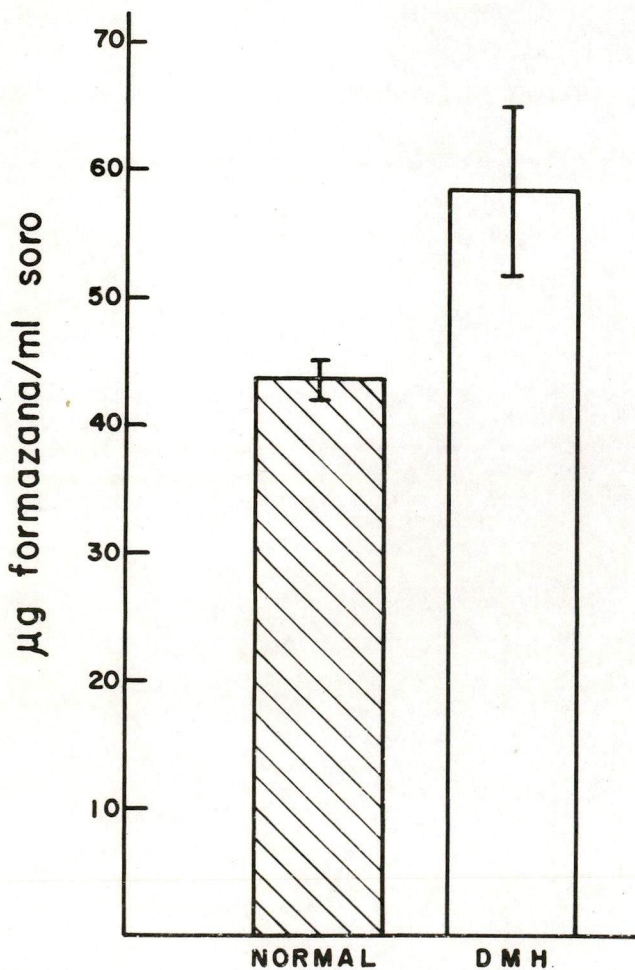


Fig. 2 — Atividade de xantina-desidrogenase em soro sanguíneo de ratos DMH-tratados e ratos normais. A atividade enzimática foi determinada empregando-se hipoxantina como substrato e cloreto de trifeniltetrazólio (TTC) como receptor de elétrons



## Relato de caso

## Leiomiossarcoma Renal. Relato de caso com estudo imuno-histoquímico

FERNANDO CARLOS DE L. SCHMITT<sup>1</sup>, MARILIA SANTOS CEHELLA, CARLOS DAUDT,  
LUCIANE MÔNICA DEBONI, CARLOS EDUARDO BACCHI  
Faculdade de Medicina de Santa Maria — Santa Maria-RS e Faculdade de Medicina de  
Botucatu — Botucatu-SP

## Resumo

*Um caso raro de leiomiossarcoma renal é descrito. A caracterização histopatológica do material estudado, além das técnicas rotineiras, foi realizada com a técnica imuno-histoquímica associada a anticorpos monoclonais, definindo a neoplasia como de origem muscular. Uma breve discussão sobre a histogênese é apresentada.*

**Unitermos:** leiomiossarcoma renal; imunoperoxidase

## Introdução

Os sarcomas renais são neoplasias infreqüentes, compreendendo cerca de 2 a 3% de todos os tumores malignos do rim<sup>1, 2</sup>. Desses, o tipo histológico mais comum é o leiomiossarcoma<sup>3</sup>. Gamberini e Faini<sup>4</sup> em 1980 coletaram 63 casos na literatura sendo 48 relatos e 15 casos da série de Farrow e cols.<sup>3</sup>. Após 1980 encontramos apenas quatro novos relatos de casos.

Apresentamos um caso raro de leiomiossarcoma renal encontrado incidentalmente, durante investigação propedêutica em uma paciente portadora de bócio tóxico. Devido à dificuldade diagnóstica a nível microscópico, que pode ocorrer em neoplasias de células fusiformes do rim, caracterizamos o presente tumor como de origem muscular usando, além de técnicas habituais de rotina, a técnica imuno-histoquímica associada a anticorpo monoclonal contra antígeno muscular.

## Relato do caso

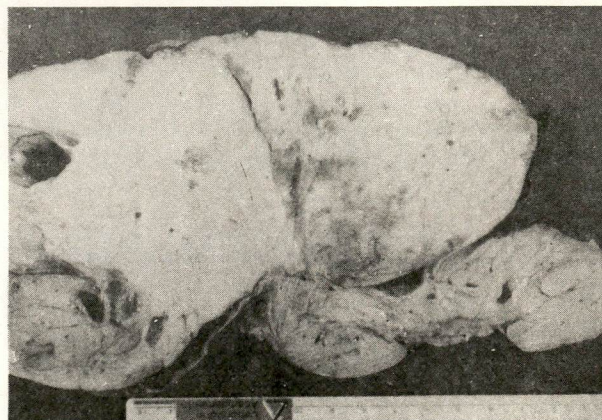
Mulher de 63 anos, internada no Hospital Universitário de Santa Maria — RS, com história de nódulo no pescoço de um ano de duração, acompanhado de sinais de hipertireoidismo e insuficiência cardíaca. Referia ainda emagrecimento de 22kg em seis meses. Durante a avaliação clínica da paciente foi constatada, ao exame físico, massa abdominal no hipocôndrio e flanco esquerdos, lobulada, de consistência firme, discretamente dolorosa, parecendo estar relacionada com o rim homolateral.

A radiografia simples de abdome, a urografia excretora, a arteriografia renal e a ultra-sonografia demonstraram massa sólida com calcificação hipovas-

cular, medindo aproximadamente 9,0 x 7,5cm, contínua com o parênquima renal em sua face anterior e medial.

Com o diagnóstico clínico-radiológico de neoplasia renal foi realizada nefrectomia total esquerda.

O exame anatomopatológico mostrou rim pesando 550g com massa tumoral volumosa, brancacenta, de aspecto fasciculado, localizada junto a um dos pólos e comprimindo o restante do parênquima renal. O tumor media 12 x 7cm e sua cápsula de revestimento estava em continuidade com a cápsula renal (Fig. 1). A microscopia revelou neoplasia mesenquimal maligna, constituída por células fusiformes, de citoplasma amplo e eosinofílico com estrias e núcleos pleomórficos com elevada taxa mitótica (Fig. 2). Usando-se a técnica da Avidina-Biotina-Peroxidase<sup>5</sup> associada a anticorpos monoclonais\*\* pesqui-



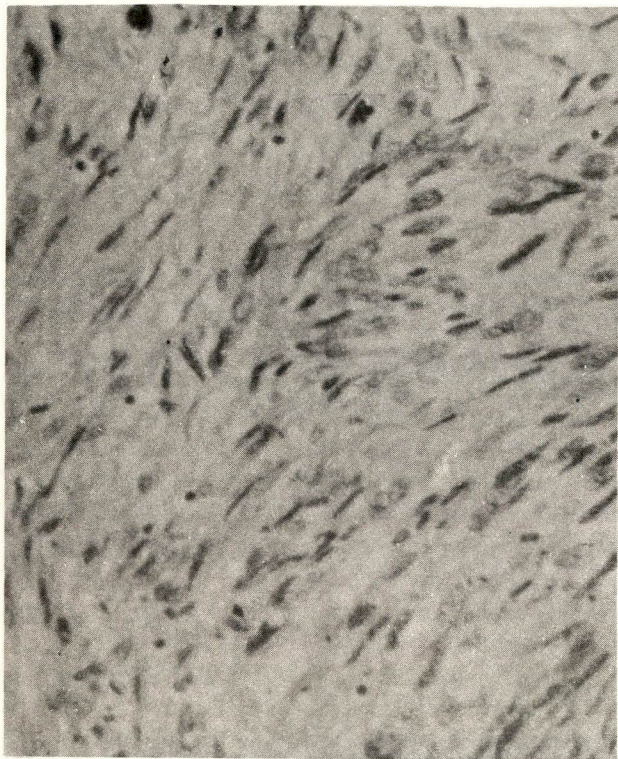
**Figura 1** — Massa tumoral de aspecto fasciculado em pólo renal com áreas de hemorragia e necrose.

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Santa Maria — Santa Maria, RS e Faculdade de Medicina de Botucatu — Botucatu, SP

\*\*Gentilmente cedidos pelo Dr. Allen Gown, Seattle — USA

Endereço para correspondência: <sup>1</sup>Departamento de Patologia — Faculdade de Medicina — UNESP, Botucatu, SP. CEP 18610





**Figura 2** — Neoplasia mesenquimal maligna constituída de células fusiformes com pleomorfismo e alto índice mitótico (Hematoxilina-Eosina — 160 x).

sou-se, nas células tumorais, antígeno muscular (*Human heart factor*) que revelou intensa reação positiva (Fig. 3) e ceratina de baixo peso molecular (*AE 1 Hybritech, La Jolla Califórnia*) que resultou negativa. Esse perfil imuno-histoquímico define essa neoplasia como de origem muscular.

A paciente evoluiu bem no pós-operatório, não havendo acompanhamento posterior.

### Comentários

Enquanto as neoplasias mesenquimais benignas do rim são invariavelmente achados incidentais de autópsia, suas variantes malignas costumam manifestar-se durante a vida do paciente. Quando pequenos e confinados ao rim, os leiomiossarcomas são raramente detectados; porém com seu crescimento podem provocar a tríade clássica dos tumores renais: dor, massa abdominal e hematúria. Estes sintomas podem aparecer isoladamente como em nosso caso, em que a massa abdominal era o achado principal. Sintomas não urológicos incluem febre e perda de peso, este último também presente no ca-

so. Segundo a literatura<sup>4</sup>, a dor é o sintoma dominante em 50% dos casos.

Leiomiossarcomas renais não têm sido observados em crianças, sendo encontrados em geral após a segunda década da vida, aumentando sua frequência com a idade. A maioria tem sido descrita em mulheres. Este tumor é encontrado com igual frequência em ambos os rins, usualmente junto à superfície cortical e em continuidade com a cápsula renal como no caso aqui relatado. Sua aparência macroscópica típica é a de uma massa excêntrica, bocelada, fazendo protrusão através da córtex e elevando ou invadindo a cápsula. A superfície de corte é fasciculada e brancacenta e áreas de hemorragia, cistificação e fibrose podem aparecer.

Tanto os achados clínicos como radiológicos e macroscópicos podem ser superponíveis aos do adenocarcinoma renal, sendo o estudo histológico essencial para o diagnóstico. A aparência histológica dos leiomiossarcomas renais é a mesma dos leiomiossarcomas de outros sítios, constituídos por células fusiformes, de citoplasma eosinofílico e núcleos ovóides. Porém a presença de miofibrilas citoplasmáticas nem sempre pode ser demonstrada por téc-



**Figura 3** — Leiomiossarcoma revelando intensa positividade citoplasmática (coloração escura) para "human heart factor" (antígeno muscular). Imunoperoxidase associada a anticorpo monoclonal — 160 x.



nicas habituais de rotina e o diagnóstico diferencial com outras neoplasias de células fusiformes, tais como carcinoma sarcomatóide e fibrossarcoma, pode ser difícil. Daí a importância da técnica imuno-histoquímica para detecção de marcadores tumorais, no caso mioantígeno, que quando positivo define essas neoplasias como leiomiossarcomas. As figuras de mitose e o pleomorfismo representam o melhor critério histológico de malignidade.

A histogênese desse tipo de neoplasia é amplamente discutida<sup>1,2,4</sup>, sendo propostas três vias hipotéticas de origem: tecido muscular liso da cápsula renal, da parede da pelve e da parede dos vasos intraparenquimatosos. A freqüente continuidade com a cápsula, a tendência da neoplasia ter crescimento extra-renal e em alguns casos de preencher a pelve renal, fizeram supor que o tecido muscular liso da cápsula e da pelve representam o mais provável sítio de origem dos leiomiossarcomas renais.

Embora não exista número de casos suficiente para se estabelecer um prognóstico, a nefrectomia parece ser o tratamento de escolha e os critérios de invasão vascular e de estruturas adjacentes ao rim são sinais de mau prognóstico<sup>1-3</sup>.

## Summary

*A rare case of renal leiomyosarcoma is described. Apart from the routine techniques, the histopathological characterization of the material studied was performed by means of immunohistochemical studies, defining the neoplasia as being of muscular origin. A brief discussion on its histogenesis is presented*

## Referências Bibliográficas

1. Loomis RC — Primary leiomyosarcoma of the kidney: report of a case and review of the literature. *J Urol*, 1972; 107:557.
2. Ng WD, Cham YT — Primary leiomyosarcoma of renal capsule. *J Urol*, 1985; 133:834.
3. Farrow GM, Harrison EG, Utz DC — Sarcoma and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. *Cancer*, 1968; 22:545.
4. Gamberini G, Faini G — Descrizione di una osservazione di leiomioma maligno primitivo renale e revisione casistica. *Pathologica*, 1980; 72:303.
5. Hsu S, Raine L, Fanger H — The use of Avidin-Biotin-Peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*, 1981; 29:577.



## Opinião / Atualização

### O Ensino da Cancerologia nas Escolas Médicas

HAROLDO G. JUAÇABA  
Universidade Federal do Ceará — Fortaleza, CE.

Em um questionário realizado em 1985 entre as Escolas Médicas do Brasil — respondido por 42% delas — somente 61,7% julgaram indispensável o ensino da Cancerologia em seus currículos<sup>1</sup>.

Referindo-se às dificuldades para o ensino daquela matéria, 23% alegaram que a competição interdepartamental gerada com a criação de uma disciplina específica seria um obstáculo e 18,9% referiram não ter professores para ministrá-la.

O inquérito foi idealizado pela Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) e pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer (CNCC) do Ministério da Saúde, recebendo o apoio da Associação Brasileira de Educação Médica (ABEM).

A pesquisa se tornou necessária em virtude da previsão de 500 mil novos casos de câncer para os próximos cinco anos, segundo fontes da Divisão Nacional de Doenças Crônicas-Degenerativas (DNDCD) do Ministério da Saúde (MS). De acordo com publicações médicas<sup>2,3</sup> e relatos em Congressos, os tumores mais freqüentes são os de pele, colo de útero, mama, estômago e boca. Em algumas regiões, o câncer de pulmão e o de cólon se situam entre os cinco primeiros lugares.

O diagnóstico tardio em cerca de 70% de todos os casos — excetuando-se os tumores de pele — tem levado a uma mortalidade de 30% nos 12 primeiros meses de tratamento. A causa principal desse atraso no tratamento é imputada à procura tardia do médico mas, em não poucos casos, também ao erro de diagnóstico. Essa falha resulta do desconhecimento da epidemiologia da doença gerando a pouca valorização das queixas e dos sinais suspeitos que orientam o profissional para os exames complementares esclarecedores, para o tratamento adequado ou para o encaminhamento a serviços capazes de fazê-lo. Os exames complementares em muitas cidades, nem sempre são possíveis, assim como também o tratamento dos casos mais complexos; entretanto, o diagnóstico ou a suspeita clínica devem estar ao alcance de todos os médicos. Há urgente necessidade de instruir os nossos estudantes!

Há 10 anos a União Internacional Contra o Câncer (UICC), preocupada com o resultado de uma pesquisa que revelou o reduzido conhecimento de cancerologia dos estudantes de medicina e dos médi-

cos recém-formados, promoveu em São Paulo a 1.<sup>a</sup> Conferência Internacional sobre o Ensino de Oncologia nas Escolas Médicas da América Latina. Participaram daquela Conferência representantes da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), dos Ministérios Brasileiros da Educação, Saúde e Previdência, da Associação Médica Brasileira (AMB) e das Escolas Médicas de quase todos os países latino-americanos.

Aquela reunião, à qual comparecemos, deixou à mostra a insuficiência do ensino em todas as escolas representadas tendo motivado um surto promissor de Cursos promovidos pela SBC e a Instalação da Disciplina de Cancerologia em algumas Escolas Médicas. Na nossa, da Universidade Federal do Ceará, a disciplina teve que ser extinta, após três anos de funcionamento, em virtude da implantação do sistema de créditos, que ocupou todas as horas disponíveis dos alunos com as matérias chamadas obrigatórias.

No presente ano, um Simpósio Nacional sobre "Ensino e Educação em Oncologia" constitui parte do Plano de Trabalho do Programa Nacional de Controle do Câncer (PNCC) do Ministério da Saúde<sup>4</sup>. Esse Programa inclui treinamento, reciclagem e educação continuada para médicos, enfermeiras e outros profissionais da área de saúde.

A criação da Comissão SBC, a sua conjugação com a CNCC e o apoio da ABEM poderão trazer ao ensino curricular um entrosamento interdepartamental a fim de desenvolver, no estudante, o conhecimento necessário para educar a população na prevenção do câncer, para diagnosticá-lo precocemente e para tratá-lo apropriadamente.

#### Referências Bibliográficas

1. Perdicaris AA, De Melo GL, Barbosa RB, Rosa A, Koch HA — Ensino da cancerologia no curso de graduação em medicina (Documento preliminar para discussão com representantes das Escolas Médicas). Rev Bras Cancerol, 1985; 31(2):174-6.
2. Brumini R e cols. — Câncer no Brasil — Dados Histopatológicos 1976-80 CNCC — Ministério da Saúde, Rio de Janeiro — 1982.
3. Silva MGC — Câncer em Fortaleza, 1978-80. Univ. Fed. Ceará, 1982.
4. Campos GP — Programa Nacional de Controle do Câncer (PNCC). Plano de Trabalho. 1987, jan. 87. Ministério da Saúde, Brasília, DF.



## Temas de Revisão

# Controversies Involving the Systemic Treatment for Metastatic Prostatic Cancer

MARIO EISENBERGER\*

### Introduction

In the United States, 1987 estimates of cancer incidence by site indicate that prostatic cancer is equal to lung cancer as the first in incidence in adult males<sup>1</sup>. Over 90,000 new cases are diagnosed and between 25-30,000 patients die of this disease each year. While early prostatic cancer is a surgically curable disease, the majority of patients present with widely metastatic cancer, where the main objective of treatment is palliation.

For many years prostatic cancer has been shown to be androgen dependent for its growth. The major circulating androgen in adult males is testosterone (T). Approximately 95% of T in adult males is of gonadal (testicular) origin and only about 5% originate from the adrenal glands in the form of two precursors (androstenedione and dehydroepiandrosterone) both of which are readily converted to T. T enters the prostatic cell passively and is subsequently converted to dihydrotestosterone (DHT) by the enzyme 5-alpha-reductase, which reacts with specific cytosolic receptors. DHT-receptor complexes are incorporated into the cell nucleus thereby promoting cell growth and differentiation. The synthesis and release of gonadal T is controlled by pituitary gonadotropins (LH and FSH). LH and FSH synthesis and release in turn are modulated by a hypothalamic hormone, known as Gonadotropin-Hormone-Releasing-Hormone (GnRH or LHRH). Interventions at any step of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis produce the necessary deprivation of androgens which results in one of the most effective systemic palliations for solid tumors in man.

Extensive experience indicates that this androgenic control of tumor growth is only temporary and that effective resistance to this modality of treatment almost always predictably occurs with time. Resistance to endocrine manipulations in prostatic cancer may be a result of an expansion of previously existing endocrine insensitive cell clones, the development of somatic mutations in previously androgen dependent cells or both. Virtually all non hor-

monal cytotoxic agents currently available in clinical practice have been systematically tested and applied in patients with disseminated prostatic cancer. In this review we will address the past and current experience with both endocrine treatment and non-hormonal cytotoxic chemotherapy and discuss the future perspectives involving systemic treatment for this disease.

### Endocrine Manipulations for Prostatic Cancer

For many years, the main stay for treatment has been the administration of pharmacological doses of estrogens and surgical castration. Both modalities produce objective and subjective improvements in patients with disseminated disease<sup>2</sup>. Much has been learned from the series of prospective randomized trials conducted by the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) conducted from 1960 to 1975<sup>3,4</sup>. On the VACURG study 1, patients with stage III and IV (C and D) were randomly allocated to receive either a placebo initially, daily oral 5.0mg of diethylstilbestrol (DES), orchiectomy plus placebo or orchiectomy plus 5.0mg of DES. The main objective was to determine whether combined treatment with orchiectomy plus DES was superior to either treatment alone. Patients randomized to receive placebo initially were subsequently crossed over at the time of progression to one of the other 3 arms and the choice of treatment was left at the discretion of the investigators. The main endpoint for study was survival. Also as part of study 1, patients with stages I and II (A & B) were randomly allocated to prostatectomy and placebo or prostatectomy + 5mg of DES daily.

The most important observation on both studies was that 5.0mg of DES was associated with an increased risk of death from cardiovascular disease. Among the complications associated with DES treatment were: deep vein thrombosis/thrombophlebitis, angina pectoris, acute myocardial infarction, congestive heart failure, pulmonary embolus and cerebral-vascular accidents. The final results on both segments of study 1 indicated no survival differences

\*Assistant Professor of Medicine & Oncology — Division of Medical Oncology. Reprint request: University of Maryland Cancer Center, 22 S. Greene Street, Baltimore, Maryland 21201 — USA.



in favor of any treatment, thus suggesting that: (1) For patients with early disease (stages I and II), the addition of 5.0mg of DES to local surgical treatment does not provide additional benefits and in fact may adversely affect long term prognosis because of a high incidence of severe, life-threatening, cardiovascular complications; (2) The addition of 5.0mg of DES to surgical castration in patients with stages III and IV disease was not superior to either modality alone and this could at least partly be due to an increase in potentially lethal toxicity. The impact of treatment related morbidity and mortality was more apparent on the stage III group; (3) Patients randomized to the placebo arm and subsequently treated on one of the other treatment arms at the time of their symptomatic or objective progression had the same survival of those receiving these treatments at the time of randomization. Thus, it was interpreted that early treatment for asymptomatic prostatic cancer patients provides no survival advantage over treatment at the symptomatic stage only. This assessment of VACURG Study 1 has been subject of significant criticism, particularly with regard to the optimal timing for initiation of endocrine treatment. Is it appropriate to assume, based on these data, that early treatment offers no advantages over delayed initiation of treatment? The VACURG Study 1 was *not* designed to test the concept of early versus delayed treatment, and the appropriate design of a study to test this important question requires very specific definitions of endpoints to be assessed prospectively and not retrospectively as done on VACURG Study 1. Since the decision of "progression" was not uniformly defined "a priori" it remains possible, and likely, that the cross over to an alternate treatment in actuality occurred at different biological times. Similarly, the choice of cross over treatment was left at the discretion of the treating physicians, thus resulting in different therapeutic approaches following progression, which incorporates additional complexity for final analysis. Another important aspect is the recognition of several independent prognostic elements in prostatic cancer, which is clearly a heterogeneous disease. It becomes specially difficult to assess therapeutic benefits in these various subgroups, and an imbalance on the distribution of elements with established prognostic significance between the various treatment arms may by itself heavily influence the outcome of a study<sup>5</sup>. Furthermore, a substantial proportion of the patients included on study 1 died of either treatment related toxicity or other intercurrent complications, thus preventing reliable assessments of survival in relation to prostatic cancer.

Data in various pre-clinical models strongly suggest that early initiation of treatment may be important to minimize the emergence of mutant resistant

cell clones and that at early stages, therapeutic benefits may be more achievable because of a smaller burden of pre-existing resistant tumor cells<sup>6-8</sup>. Extensive clinical data available in a number of neoplasms in man, would support the pre-clinical hypothesis that early treatment may in fact provide better chances for more effective palliation. While in stage D<sub>2</sub> prostatic cancer treatment is frequently reserved for symptomatic patients, partly because of the VACURG study results, it is this author's opinion that the answer to this question needs to be appropriately addressed before standards of care could be defined in a more definitive manner. An important biological effect observed on VACURG Study 1 which may support early treatment in the context of the above discussion is that the progression from stage III to IV was significantly delayed in patients receiving immediate endocrine treatment.

In VACURG Study 2, patients with stage III and IV disease were randomized to receive placebo, 0.2mg of DES, 1.0mg of DES and 5.0mg of DES. This study was stopped early, once the increased risk of cardiovascular complications with 5.0mg of DES emerged. The final results showed that both 1.0 and 5.0mg doses of DES had better survival than placebo and 0.2mg of DES (both of which were quite similar in outcome) and that 1.0mg was equal to 5.0mg of DES in terms of prostatic cancer deaths but with less cardiovascular complications particularly in stage III patients. Unfortunately, Study 2 ended with insufficient numbers of patients in each arm to allow for a reliable assessment of early *versus* delayed treatment, although the trend of survival curves was in favor of the most effective doses (1mg and 5.0mg)<sup>4</sup>.

A group of drugs, known as antiandrogens, interfere with androgen effects at the cellular level, by competitive binding with DHT cytosolic receptors. They are classified as steroidal and non-steroidal compounds. Among the steroidal antiandrogens are cyproterone acetate and megestrol acetate (megace). Steroidal antiandrogens also produce a suppression of gonadotropins and gonadal T, thus in a sense reflect a "combined" therapeutic approach. Non-steroidal or "pure" antiandrogens act primarily at the target cell by competing with DHT receptors only, without directly affecting androgen synthesis and release. Uncontrolled studies suggest that both steroidal and non-steroidal antiandrogens may be as effective as estrogens and orchiectomy and their advantages over estrogens are primarily reflected on their lower incidence of side effects, such as cardiovascular, mammatropic complications and less impotence and loss of libido<sup>9-23</sup>. More data regarding their relative efficacy compared to standard treatment are needed, however, it remains possible that antiandrogens may in the future emerge as one of



the best choices for the first line endocrine treatment for this disease.

Another drug in more preliminary stages of development is ketoconazole, an antifungal drug that produces a dose dependent inhibition of gonadal (90%) and adrenal sex steroids (70%), thus producing response in patients with stage D<sub>2</sub> disease and no prior treatment. Because of its unsettled safety, ketoconazole requires further testing until it becomes more clearly indicated for the treatment of prostatic cancer<sup>30, 31</sup>.

More recently, the identification, structural characterization and synthesis of the naturally occurring gonadotropin hormone releasing hormone by Schally et al<sup>24-26</sup> resulted in a new therapeutic approach for prostatic cancer. The demonstration that LH and FSH synthesis and release could be modulated by exogenous GnRH provided the rationale for the therapeutic application of this hormone. Substitutions on the 6th and 10th positions of the decapeptide resulted in analogs several times more potent than the parent compound<sup>27-29</sup>. Frequent administration of low doses of GnRH activates gonadotropins secretion whereas chronic administration of superagonistic analogs produces a paradoxical inhibition of LH, FSH and consequently of T of gonadal origin. This observation provides the basis for the oncological use of these drugs<sup>30-31</sup>.

Table 1 illustrates GnRH analogs available in the United States. The mechanisms underlying their biochemical and physiological effects are essentially identical and the only differences between these various compounds and the naturally occurring GnRH relate to their relative potency and route of administration. They are available for daily subcutaneous administration, intranasal use, and as long acting (depot) forms which allow for a monthly administration. GnRH analogs have established activity against prostatic cancer and their biological effects are consistent with a chemical castration virtually indistinguishable from an orchiectomy. Their choice over surgical castration is primarily dependent on patients' choice, however from a cost/effectiveness point of view it is clear that the surgical approach has its advantages, primarily in view of its relative simplicity, low morbidity and much lower overall cost than a long term administration of GnRH analogs. The availability of intranasal and long acting preparations will certainly enhance their attractiveness for clinical use.

The preference of GnRH analogs over pharmacological doses of estrogens, deserves careful discussion. While these compounds have been shown to have a better therapeutic index than 3mg of DES (i.e., are as effective but less toxic)<sup>32</sup> their advantage over lower doses of established activity in prostatic cancer, such as 1 mg/day, remain unclear. The VACURG

Study 2 indicated that the dose of 1 mg/day was not associated with an increased hazard for cardiovascular complications in patients without important risk factors such as age under 75 years and/or no history of active cardiovascular disease. Extensive data thus far accumulated with 1 mg of DES/day indicate significant clinical benefits comparable to other standard approaches. Preliminary results of a recently completed randomized study in patients with advanced disease conducted by the EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) suggest that doses of 1 mg/DES daily may be as effective as orchiectomy or orchiectomy plus cyproterone acetate<sup>33</sup>.

This brings up another important issue involving endocrine treatment for this disease. The selection of treatments is frequently based upon their ability to suppress T to the castrate range. In animals, there is a clear threshold for tumor growth stimulation and this appears to be within a range usually achieved with various endocrine manipulations including surgical castration<sup>34</sup>, however the extrapolation of data between species in such situations should be cautiously interpreted. In humans 1 mg/day of DES does not produce a sustained suppression of T to the castrate range in a proportion of patients<sup>35</sup>, yet it appears to be as effective as other forms of treatment which result in T suppression to levels of detectability. Klotz et al<sup>36</sup> studied a selected group of patients who received intermittent DES treatment, administered until their symptoms related to the disease were controlled and then stopped. Treatment was only restarted when patients became symptomatic. Their results demonstrated that satisfactory palliation can be achieved by intermittent treatment and that survival figures are comparable to continuous treatment. This observation may suggest that a continuous and sustained suppression of T may not be necessary in all patients with this disease. Another example involves the use of pure antiandrogens (Flutamide®) which may be as effective as pharmacological doses of estrogens without reducing gonadal testosterone levels. While the optimal levels of T suppression necessary to optimize therapeutic benefits for prostatic carcinoma remain unestablished at the present time the selection of treatments continues to be heavily influenced by this concept.

More recently, Labrie et al<sup>37</sup> introduced a new concept of "maximal androgen blockade" by suggesting that prostatic cancer is variably, but always, dependent on androgens and that the development of resistance is primarily a result of inappropriate androgen suppression. This concept, while not supported by many other laboratory and clinical observations, has generated major interest in urological on-



Table 1 — GnRH agonists currently in clinical trials

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Relative Potency	Route of Administration
LH-RH	p-GLU	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH <sub>2</sub>	1	—
<b>Buserelin</b> (Hoechst)	.....	.....	.....	D-Ser(TBU)	.....	.....	.....	.....	.....	Ethylamide	100	SC,IN
<b>Nafarelin</b> (Syntex)	.....	.....	.....	.....	D-(2-Nal)	.....	.....	.....	.....	.....	100	SC,IN
<b>Leuprolide</b> (Abbott-Jakeda)	.....	.....	.....	.....	D-Leu	.....	.....	.....	.....	Ethylamide	50	SC
<b>Lutrelin</b> (Wyeth)	.....	.....	.....	.....	D-Trp-7-N-Me-Leu	.....	.....	.....	.....	Ethylamide	100	
<b>ICI-113630</b>	.....	.....	.....	.....	D-Ser(TBU)	.....	.....	.....	.....	Az-Gly-NH <sub>2</sub>	50	SC,IM (DEPO)
<b>Histrelin</b> (Ortho)	.....	.....	.....	.....	D-His(Bzl)	.....	.....	.....	.....	Ethylamide	100(?)	
<b>Decapeptyl*</b> (Triptorelin) (Debiopharm) (Lederle-American Cyanamid) (Ferring) (Ipsen-Beaufour Int.)	.....	.....	.....	.....	D-Trp	.....	.....	.....	.....	.....	100	Microcapsules*

\* Once a month, i.m. (SC, subcutaneous; IN, intranasal; IM, intramuscular)  
 †D-Trp-6-LH-RH Ethylamide (Generon) is also used by some groups



**Table 2** — Objective parameters most commonly used to assess responses in patients with endocrine resistant prostatic cancer

Method	Limitations
Bone Radiographs	Lesions are predominantly blastic and usually will not change with treatment
Bone Scans	Quantitative assessments of positive areas are difficult in either direction. More useful to document progression
Serum Acid Phosphatase	Valuable only in rare occasions when very high values return to normal. Significant variations may be observed independent of treatment.
Serum Alkaline Phosphatase	Usually does not correlate with response or progression after treatment
Measurement of Prostatic Size	Measurements are frequently unidimensional (digital exam). The use of transrectal ultrasound and prostatic CAT scan or magnetic resonance imaging are still controversial for monitoring response to treatment.

**Table 3** — Single agent phase II trials in hormone-resistant prostatic carcinoma

Drug/Study (Ref)	Total number of responders reported/evaluable	CR + PR	SD	Improvement <sup>1</sup> (subjective)	Response <sup>2</sup> criteria
<b>Doxorubicin</b>					
O'Bryan et al (64)	2/9	2	0	0	B
O'Bryan et al (65)	5/15	5	0	0	B
Torti et al (88)*	21/25	4	17	0	C
Blum (7) <sup>2</sup>	7/51	NR <sup>3</sup>	NR	NR	A
Scher et al (74)	6/39	2	1	3 (5)	D
<b>BCNU</b>					
Carter et al (14) <sup>4</sup>	2/15	NR	NR	NR	A
<b>CCNU</b>					
Carter et al (14) <sup>4</sup>	2/19	NR	NR	NR	A
<b>Cyclophosphamide</b>					
Carter et al (14) <sup>4</sup>	8/57	NR	NR	NR	A
<b>Cisplatin</b>					
Yagoda et al (96)	4/25	3	1	0 (8)	D
Merrin (50)	24/54	17	7	0 (20)	A
Rossof et al (72)	4/21	4	0	0	B
Qazi et al (71)	0/17	0	0	0	E
<b>Estracyt</b>					
Mittleman et al (52)	9/44	9	0	0 (7)	C
Fossa et al (25)	6/17	NR	NR	6 (3)	A
Jonsson et al (37)	28/91	NR	NR	28 (24)	A
Kuss et al (42)	3/15	3	0	0 (2)	A
Leistenschneider et al (43)	8/23	NR	NR	8 (10)	A
Edsmyr et al (24)	19/90 <sup>5</sup>	NR	NR	NR (40)	A
Nilsson et al (62)	28/91	NR	NR	NR (24)	A
Veronesi et al (92)	20/27	3	17	0	C



Table 3 (Cont)

Drug/Study (Ref)	Total number of responders reported/e-valuable	CR + PR	SD	Improvement <sup>1</sup> (subjective)	Response <sup>2</sup> criteria
<b>5-Fluorouracil</b>					
Moore et al (54)	7/7	4	3	0	B
Ansfield et al (3)	1/7	0	0	NR	B
Weiss et al (34)	1/4	NR	NR	NR	B
Hall et al (27)	3/6	NR	NR	NR (3)	B
<b>Hydroxyurea</b>					
Lerner et al (44)	19/30	15	4	0	A
<b>Mithramycin</b>					
Kofman et al (41)	2/6	NR	NR	NR	B
Carter et al (14) <sup>4</sup>	2/36	NR	NR	NR	A
<b>Mitomycin-C</b>					
Humphrey et al (32)	4/4	0	0	0 (4)	B
<b>Melphalan</b>					
Houghton et al (29)	1/15	0	0	1 (1)	A
<b>Nitrogen Mustard</b>					
Karnofsky et al (38)	0/3	0	0	0 (2)	B
Carter et al (14) <sup>4</sup>	12/31	NR	NR	NR	A
<b>Prednimustine</b>					
Catane et al (15)	5/23	0	0	5 (8)	A
<b>Vincristine</b>					
Carter et al (14) <sup>4</sup>	2/22	NR	NR	NR	A
<b>m-AMSA</b>					
Drelichman et al (21)	10/21	0	10	0	C
Natale et al (59)	0/19	0	0	0	D
<b>Azidinybenzoquinone</b>					
Nichols et al (61)	16/36	0	13	3	B
<b>Dihydroxyanthracenedione</b>					
Drelichman et al (22)	7/35	2	5	0	A
<b>Hexamethylmelamine</b>					
Drelichman et al (20)	0/14	0	0	0	C
<b>MGBG</b>					
Scher et al (73)	6/29	6	0	0 (3)	D
<b>Neocarzinostatin</b>					
Natale et al (60)	0/14	0	0	0	D
<b>Vindesine</b>					
Jones et al (36)	16/27	5	11	0	E
<b>VP-16-213</b>					
Nissen et al (63)	2/5	1	0	1	B
Wlather et al (93)	1/23	1	4	0	E

<sup>1</sup>Improvement — "Objective" evidence of response, but less than a PR

<sup>2</sup>A Not specified or unclear

B Broad phase II (no specific criteria listed, or unclear)

C National Prostatic Cancer Project Response Criteria (NPCCP) (81)

D Memorial Sloan-Kettering Response Criteria (96)

E Standard response criteria for solid tumors, including a decrease in markers

<sup>3</sup>NR — Not reported (Responses reported but not quantitatively classified as CR, PR, SD or improvement)

<sup>4</sup>Review of multiple doses/schedules

<sup>5</sup>Included 26/90 patients with no prior hormonal treatment. Actual results for hormone-resistant patients are unclear

<sup>6</sup>412 (CR + PR) in patients with bidimensionally measurable disease.



cology. These investigators have combined GnRH analogs or surgical castration with antiandrogens (Flutamide®) and according to their data in various tumor models, this results in a more profound depletion of intracellular DHT compared to either approach alone and was associated with further retardation of androgen dependent tumor growth. While their preliminary clinical observations with the combined treatment in an uncontrolled setting are quite encouraging and provocative, the final conclusions regarding the relative efficacy of this treatment compared to standard approaches can only be determined in carefully conducted randomized studies. Currently, there are several randomized trials designed to study various combined endocrine treatments, and their results are still pending. In the United States, the National Cancer Institute sponsored a multi-institutional study comparing Leuprolide® + Flutamide® versus Leuprolide® + placebo in a randomized, double blind fashion. If combined treatment is proven superior to conventional approaches, the current availability of various treatments acting at different levels in the pathway of androgenic control of tumor growth provides ample opportunity for a logical selection of combinations, however until the results of the various clinical trials become available, routine use of such approaches should be confined to an investigational setting.

### Non-Hormonal Cytotoxic Chemotherapy

Virtually all drugs available in the clinics have been applied or systematically tested in patients with endocrine resistant prostatic cancer. Despite extensive testing, the role of this treatment modality for prostatic cancer has yet to be determined<sup>38</sup>.

Chemotherapy studies in prostatic cancer are difficult to conduct and assess. One of the major problems relates to the disease itself. Prostatic cancer usually involves bone and this is manifested radiographically by osteoblastic lesions which are difficult if not impossible to quantify prospectively in a reproducible fashion. The presentation of soft tissue and visceral involvement that allows for more reliable measurements both clinically and radiographically is rare and similarly, serum markers frequently lack specificity relative to the disease status and response to treatment. *Table 2* describes the usual methods applied for the assessment of treatment in patients with disseminated disease.

*Table 3* describes the experience with various single agents developed in uncontrolled studies and *Table 4* illustrates the same with combinations and in both tables we specify the response criteria used in all studies<sup>38</sup>.

**Table 4** — Phase II trials with combination chemotherapy

Drug/Study (Ref)	Total number of responders reported/e-valuable	CR + PR	SD	Improvement <sup>1</sup> (subjective)	Response <sup>2</sup> criteria
<b>CTX + Doxorubicin</b>					
Izbicki et al (91)	8/20	3	5	(8)	E
Ihde et al (34)	11/22	7	4		F
Merrin et al (51)	5/19	0	5	(8)	A
Lloyd (45)	2/11	2	0		B
Soloway et al (85)	12/21	0	12	(7)	C
<b>CTX + 5-FU</b>					
Merrin et al (51)	2/13	1	1	0 (7)	A
<b>Estramustine Phosphate + 5-FU</b>					
Kennealy et al (40)	3/25	0	0	3 (8)	A
<b>Chlorambucil + Prednisolone</b>					
Beckley et al (4)	2/11	0	2	0	C
<b>BCNU + CTX + Doxorubicin</b>					
Presant et al (70)	11/27	7	4	2	E
<b>Doxorubicin + DDP</b>					
Citrin et al (18)	10/21	NR	NR	NR	G
Perloff et al (68)	9/17	9	0	(2)	A
<b>CTX + Prednisolone</b>					
Anderson et al (2)	7/83	NR	NR	7 (55)	A
<b>CTX + Doxorubicin + DDP</b>					
Ihde et al (35)	12/17	7	5	0	F
<b>CTX + DDP + Prednisone</b>					
Berry et al (6)	10/22	0	10	0	C



Table 4 (Cont.)

Drug/Study (Ref)	Total number of responders reported/e-valuable	CR + PR	SD	Improvement <sup>1</sup> (subjective)	Response <sup>2</sup> criteria
<b>Doxorubicin + 5-FU + Mito-C</b>					
Logothetis et al (48)	30/62 <sup>3</sup>	NR	NR	NR	H
Kasimis et al (39)	7/16	0	7	0 (9)	C
Hsu et al (31)	9/14	1	8	0 (10)	C
<b>Melphalan + MTX + 5-FU + VCR + Prednisone</b>					
Paulson et al (67)	51/84 <sup>4a</sup>	3 <sup>4b</sup>	0	NR (40)	I
<b>CTX + MTX + 5-FU + VCR + Prednisone</b>					
Buell et al (10)	6/16	5	1	(11)	E

Abbreviations: CTX = Cyclophosphamide; 5-FU = 5-Fluorouracil; DDP = Cisplatin

<sup>1</sup>Improvement — "Objective" evidence of response, but less than a PR

<sup>2</sup>A Not specified or unclear

B Broad phase II (no specific criteria listed, or unclear)

C National Prostatic Cancer Project Response Criteria (NPCP) (81)

D Memorial Sloan-Kettering Response Criteria (96)

E Standard response criteria for solid tumors, including a decrease in markers

F NCI-VAH criteria (34)

G Citrin et al (17)

H Logothetis et al, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute (48)

I Paulson et al (67)

<sup>3</sup>Responses were seen in 18/41 patients with bone metastasis only and 12/21 with bone and visceral sites (8 in the lung).

<sup>4a</sup> Twenty-four patients had at least 50 percent decrease in acid phosphatase (A.P.),

13 had normalization and 11 had 50 percent reduction without normalization.

Twenty-seven patients had improvement in performance status correlated with improved survival.

<sup>4b</sup> Three of seven patients with bidimensionally measurable disease had CR + PR.

The results of clinical studies in this disease depend heavily on the response criteria used to establish therapeutic efficacy. A response criteria commonly used for clinical trials in prostatic cancer was introduced by the National Prostatic Cancer Project (NPCP), which incorporates the category of stabilization of disease (SD) as evidence of response to treatment<sup>39</sup>. SD as defined by NPCP reflects the evidence of "no progression" at 3 months and this was supported by the observation that patients demonstrating "no progression" (at 3 months) lived significantly longer than those demonstrating failure during that time interval. What remains unproven, however, is whether this stabilization is due to treatment. It is only logical to assume that patients with more indolent disease live longer than those with a more aggressive biology. It remains possible that stabilization of disease and the survival differences alluded to above are most likely secondary to biological factors inherent of the disease rather than therapeutic effects. Because of this, the use of SD to support for therapeutic benefits remains questionable at best, and may bias the results by falsely inflating response rates.

Despite the shortcomings appreciated with most response criteria in this disease, investigators still report therapeutic benefits by using "response

rates", however in situations where tumor response cannot provide reliable estimates of therapeutic efficacy, the use of survival may be beneficial. Because of this we have assessed the survival results in all prospective randomized studies and this is illustrated on *Tables 5 and 6*. Two important studies conducted by NPCP compared various single agents to a no chemotherapy control arm ("standard treatment") (studies 100 and 200, *Table 8*)<sup>38</sup>. In both studies patients randomized to one of the chemotherapy arms were subsequently crossed over at the time of progression to receive the other cytotoxic drug, while those randomly allocated to receive the standard treatment were maintained on this approach until death. The response rates on the chemotherapy arms were better than standard treatment on both studies. Despite this, both studies showed virtually identical median survival figures for all treatment arms. Furthermore, a more careful examination of the responses reported, indicate that the overwhelming majority were included on the SD category. *Table 8* shows that complete and partial responses (CRF + PR) are uncommon in this disease, and *Figure 1* illustrates a composite of all survival figures observed in randomized studies containing at least 20 patients/arm, which demonstrates their close similarities.



Table 5 — National prostatic cancer project: randomized trials in prostatic carcinoma

Treatment (Ref)	Number evaluable/ entered	CR + PR	SD	Median survival (wks)
<b>NPCP Study 100 (78,80)</b>				
CTX	41	4	20	47
5-FU	33	4	14	44
Standard (A)	36	0	7	38
<b>NPCP Study 200 (56,80)</b>				
Estramustine Phosphate	46/54	3	11	26
Streptozotocin	38/46	0	12	25
Standard (A)	21/25	0	4	24
<b>NPCP Study 300 (76)</b>				
CTX	35/39	0	9	27
DTIC	55/68	2	13	40
Procarbazine	39/58	0	5	31
<b>NPCP Study 400 (57)</b>				
Estramustine Phosphate + Prednimustine	54	1	6	37
Prednimustine	62	0	8	36
<b>NPCP Study 700 (47)</b>				
CTX	43/47	3	12	41
MeCCNU	27/38	1	7	22
Hydroxyurea	28/40	2	2	19
<b>NPCP Study 800 (84)</b>				
Estramustine Phosphate	27/38	1	6	26
Vincristine	29/42	1	4	22
a + b	34/41	0	7	32
<b>NPCP Study 1100 (46)</b>				
Estramustine Phosphate	50/63	1	16	43
MTX	58/67	3	21	37
DDP	50/59	2	16	33
<b>NPCP Study 1200 (83)</b>				
Estramustine Phosphate	40/50	0	7	38
DDP	42/51	0	9	28
a + b	42/48	0	14	40

(A) Radiation therapy, prednisone, TACE, dexamethasone, testosterone, DES, stilphostrol, Aldactone, cryosurgery, dicorvin, estinyl.

The above data support the view that cytotoxic chemotherapy seldom produces significant palliation in this disease and its use most likely does not affect survival in endocrine resistant patients. Routine use of this modality in such patients should be reserved for situations where other less costly and

toxic palliative modalities can no longer be used. Major efforts should be made to study chemotherapy in this disease, focusing on the search for new agents and, at the same time, for methods to provide more reliable assessment of response.



Table 6 — Other randomized trials in prostatic carcinoma

Treatment (Ref)	Number evaluable/ entered	CR + PR	SD	Improvement <sup>1</sup>	Median Survival	Respon- se <sup>2</sup> criteria
<b>Smalley et al (82)</b>						
5-FU	32/49	2	5	—	34 wks	A
CTX + Doxorubicin + 5-FU	39/52	2	4	—	25 wks	
<b>Eagan et al (23)</b>						
Adriamycin	19	—	—	5	NR	B
CTX + 5-FU	18	—	—	2	NR	
<b>Chlebowski et al (16)</b>						
CTX	15	0	8	—	7,2 mos	C
CTX + Doxorubicin + 5-FU	12	0	6	—	8,9 mos	
<b>Muss et al (58)</b>						
CTX	17	0	9	—	8 mos	C
CTX + MTX + 5-FU	15	1	7	—	5 mos	
<b>Herr et al (28)</b>						
CTX + MTX + 5-FU	20	3	4	—	26 wks	D
CCNU	20	0	6	—	24 wks	
<b>Tejada et al (87)</b>						
5-FU	8	2	1	—	NR	D
CCNU	10	4	2	—	NR	
<b>Pavone-Malacuso et al (66)</b>						
Doxorubicin	11/22	0	3	—	NR	C
Procarbazine	14/24	1	0	—	NR	
<b>DeWys et al (19)</b>						
Doxorubicin	96/112	15/61*	0	—	29 wks	D
5-FU	51/54	3/42*	0	—	24 wks	
<b>Stephens et al (86)</b>						
CTX + Doxorubicin	68	6/19*	18	—	27 wks	D
Hydroxyurea	69	1/24*	9	—	28 wks	
<b>Torti et al (90)</b>						
Doxorubicin	20	1/13**	8	**	48 wks	E**
Doxorubicin + Cisplatin	17	2/10**	9	**	43 wks	

<sup>1</sup>Improvement reported but not quantitated, or some evidence regarded as treatment benefit (decrease in marker values, decrease in prostatic size)

<sup>2</sup>A Southeastern Cancer Study Group Criteria (82)

B Ancillary Scoring System (23) (including crossed-over patients)

C National Prostatic Cancer Project Criteria (81)

D Usual criteria for solid tumors, including a decrease in acid phosphatase

\*Patients with "measurable disease" only (including bidimensionally measurable disease, elevated markers or presence of "evaluable" bony lesions). Figures include crossed-over patients

\*\*Northern California Oncology Group criteria for response (90). Objective Responses are recorded separately according to their category of measurable versus evaluable. Ancillary responses included on the improvement section do not allow for a determination of an actual denominator.

NR Not reported

Table 7 — Summary of overall responses in uncontrolled studies\*

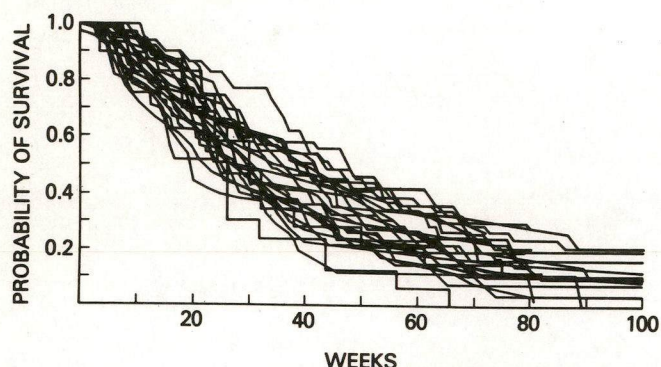
Total number of evaluable pts.	Responses (%)	CR + PR (%)	SD (%)	Other** (%)
1683	526 (31%)	131 (8%)	156 (9%)	239 (14%)

\*Extrapolated from Tables 2 and 3

\*\*Include those responses not specified as CR, PR, SD (NR)



Figure 1 — Composite of survival curves in randomized studies (20 or more patients/arm).



## References

- Silberberg E, Lubera J — Cancer statistics, 1987. *Ca — A Cancer Journal for Clinicians*, 1987; 37(1):2-19.
- Huggins C, Hodges CV — Studies in prostatic cancer. I. The effect of castration, estrogens and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Can Res*, 1941; 1:293.
- Byar DP — The Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group's Studies of Cancer of the Prostate. *Cancer*, 1973; 32(5):1126-1130.
- Byar DP — Review of the Veteran's Administration studies of cancer of the prostate and new results concerning treatment of stage I and II tumors, in: Pavone-Malacuso M, Smith PH, Edsmyr F (eds): *Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology*. New York, Plenum Publishing, 1980; 471-492.
- Byar DP, HUSER, BAILAR JC III — An exponential model relating censored survival data and concomitant information for prostatic cancer patients. *JNCI*, 1974; 52(2):321-326.
- Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA — Rationale for the use of non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep*, 1982; 66:439-449.
- Goldie JH, Coldman AJ — A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 1979; 63:1727-1733.
- Norton L, Simon R — Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep*, 1977; 61:1307-1317.
- Canetta R, Florentine S, Hunter H, Lenaz L — Megestrol acetate. *Cancer Treat Rev*, 1983; 10:141-57.
- Geller J, Albert J, Yen S — Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology*, 1978; 12(5):537-41.
- Rost A, Schmidt-Gollwitzer M, Hartelman W, Bronig W — Cyproterone acetate, testosterone, LH, FSH, and prolactin levels in plasma after intramuscular application of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer. *Prostate*, 1981; 2:315-22.
- Bracci U — Antiandrogens in the treatment of prostatic cancer. *Eur Urol*, 1979; 5:303-6.
- Treter KJ, Otnes B, Hannestad R — Treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. *Scan J Urol Nephrol*, 1978; 12:115-8.
- Giuliani L, Pescatore D, Giberti C, Martorana G, Notta G — Treatment of advanced prostatic carcinoma with cyproterone acetate and orchiectomy — 5-year follow-up. *Eur Urol*, 1980; 6:145-8.
- Jacobi GH, Altwein JE, Kurth KH, Baring R, Hohenfellner R — Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase II randomized trial. *Br J Urol*, 1980; 52:208-25.
- Geller J, Albert J, Yen SSC, Geller S, Loza D — Medical castration of males with megestrol acetate and small doses of diethylstilbestrol. *J Clin Endo Metab*, 1981; 52(3):576-80.
- Peets E, Hensen F, Neri R — Effects of a novel nonsteroidal antiandrogen SCH 13521 on testosterone disposition in rats. *Fed Proc*, 1973; 32:759.
- Geller J, Albert J, Nachtschein DA, Loza D, Geller S — The effects of Flutamide on total DHT and nuclear DHT levels in the human prostate. *Prostate*, 1981; 2:309-14.
- Sufrin G, Coffey DS — Mechanisms of action of a new nonsteroidal antiandrogen: Flutamide. *Invest Urol*, 1975; 15:429-34.
- Peets E, Hensen F, Neri R, Tabachnick I — Effects of nonsteroidal antiandrogen SCH 13521 on testosterone disposition in rats. *Fed Proc*, 1973; 32:759.
- Hellman L, Brodlow HL, Freed S et al — The effect of Flutamide on testosterone metabolism and plasma levels of androgens and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45:1224.
- Varkarakis MJ, Kirdani RY, Yamanaka H, Murphy GP, Sandberg AA — Prostatic effects of a nonsteroidal antiandrogen. *Inves Urol*, 1975; 12:275-84.
- Sogani P, Vagalwala MR, Whitmore WF — Experience with Flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer*, 1984; 54:744-50.
- Schally AV, Comaru-Schally AM, Redding TW — Antitumor effects of analogues of hypothalamic hormones in endocrine-dependent cancers (41797). *Proc Soc Exp Biol Med*, 1984; 175:259-81.
- Schally AV, Kastin AJ, Arimura A — FSH-releasing hormone and LH-releasing hormone. *Vitam Horm*, 1972; 30:83-164.
- Schally AV, Arimura A, Coy DH — Recent approaches to fertility control based on derivatives of LH-RH. *Vitam Horm*, 1980; 38:257-323.
- Monahan MW, Amoss MS, Anderson HA, Vale W — Synthetic analogs of the hypothalamic luteinizing hormones releasing factor with increased agonist or antagonist properties. *Biochemistry*, 1973; 12:4616-20.
- Coy DH, Vilchez-Martinez JA, Loy EJ, Schally AV — Analogs of luteinizing hormone-releasing hormone with increased biological activity produced by D-amino acid substitutes in position 6. *J Med Chem*, 1976; 19:423-8.
- Fujino M, Kobayashi S, Obayashi M et al — Structure-activity relationships in the C-terminal part of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH). *Biochem Biophys Res Commun*, 1972; 49:863-9.
- Eisenberger MA, O'dwyer PJ, Friedman MA — Gonadotropin hormone releasing hormone analogues: A new therapeutic approach for prostatic carcinoma. *J Clin Oncol*, 1986; 4:414-424.
- Smith JA — New methods of endocrine management of prostatic cancer. *J Urol* 1987; 137:1-10.
- The Leuprolide Study Group — Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1984; 311(20):1281-6.
- EORTC Study 30805 — Preliminary results present at the 2nd International Symposium on prostatic cancer. Paris, France, 1986.
- Ellis WJ, Isaacs JT — Effectiveness of complete versus partial androgen withdrawal therapy for the treatment of prostatic cancer as studied in the Dunning R-3327 system of rat prostatic adenocarcinomas. *Cancer Res*, 1985; 45:6041-6050.
- Robinson MRG, Thomas BS — Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostatic carcinoma. *British Med J* 1971; 4:391-394.
- Klotz LH — Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Proc AUA*, 1987; (abstract) 933 pp. 352A.
- Labrie F, Dupont A, Belanger A — Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SH, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia JB Lippincott, 1985.
- Eisenberger MA, Simon R, O'dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. Reevaluation of non hormonal cytotoxic chemotherapy for the treatment of prostatic cancer. *J Clin Oncol*, 1985; 3:827-841.
- Slack NH, Mittleman A, Brady MF — The importance of the stable disease category for chemotherapy treated patients with advanced and relapsing prostate cancer. *Cancer*, 1980; 46:2393-2402.



## Resumos das Conferências do 5.º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

---

---

UNICAMP — Campinas — SP  
Junho — 1987



## EXPERIÊNCIAS DO HC S.P. EM SARCOMA OSTEOGÊNICO

Olavo Pires de Camargo  
Hospital das Clínicas — São Paulo — SP

Durante os últimos anos importantes mudanças ocorreram no tratamento do osteossarcoma. O progresso na metodologia da ressecção em bloco com critério oncológico, a evolução na confecção das endopróteses não-convencionais, uma melhor compreensão dos histológicos para o diagnóstico, novos métodos de estadiamento da lesão tumoral e notadamente a quimioterapia pré e pós-operatória possibilitaram a realização de cirurgias de preservação do membro mesmo em tumores ósseos de alta malignidade com aumento da sobrevida do paciente.



## TREATMENT OF ADVANCED TESTICULAR CANCER

F. Anthony Greco

Vanderbilt University — Nashville — Tennessee, U.S.A.

Approximately 75% of patients with advanced testicular cancer will survive free of disease at 5 years. Based upon the initial work at Indiana University, several studies have been subsequently conducted or are ongoing within the Southeastern Cancer Study Group. Several hundred patients are currently evaluable who were treated prospectively on phase III, prospective, randomized comparisons.

From June 1974 through September 1984, 613 currently evaluable patients with advanced stage germ cell tumors were treated. This report will review these studies and the most current results.

### FIRST STUDY AT INDIANA UNIVERSITY

The results of this study from 1974-1976 initially were published in 1977<sup>1</sup>. Forty-seven patients were treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin (PVB) with the vinblastine dose being 0.4mg/kg. Patients received 3 induction courses, and a 4th if not yet in complete remission (CR). Subsequently, if technically feasible, patients underwent surgical resection of residual disease. All received maintenance therapy. There were 38 patients who became disease free and 27 (57%) experienced long disease-free survival. Toxicity was substantial. The long-term results of this study will be discussed subsequently.

### SECOND STUDY AT INDIANA UNIVERSITY

The initial results of this study from 1976-1978 have been published<sup>2</sup>. Seventy-eight patients were allocated randomly to a similar induction regimen, one employing a lower vinblastine dose (0.3 mg/kg), or a third regimen initializing PVB + Adriamycin. The use of post-chemotherapy surgery and maintenance vinblastine were as in Study one. There were 64 patients who attained disease-free status and 57 who experienced long disease-free survival. There were no obvious differences in therapeutic efficacy of the induction regimens and the lower-dose vinblastine regimen produced less hematologic toxicity. Long-term results are discussed later.

### FIRST STUDY OF THE SOUTHEASTERN CANCER STUDY GROUP

This study from 1978-1981 was the first conducted by the Southeastern Cancer Study Group. Patients were initially randomized to receive PVB (0.3 mg/kg vinblastine) or PVB + Adriamycin (PVB-A; 0.2mg/kg vinblastine + 50mg/m<sup>2</sup> Adriamycin). All patients were to receive four induction courses. Surgery was then employed if feasible and patients disease-free were randomly allocated to maintenance vinblastine or observation. The initial publication<sup>3</sup> documented the lack of utility of maintenance therapy. More recent analyses<sup>4, 5</sup> now include 290 patients with testicular cancer and 46 patients with extragonadal germ cell tumors. Of the 290 testis tumor patients, there were 225 (78%) CRs in this multi-institutional study; of the extragonadal patients 27 (59%) entered CR. Actuarial survival of all evaluable patients at five years was 75% for the testis tumor patients and 64% for the extragonadal patients. Maintenance therapy or the addition of Adriamycin offered no benefit.

### SECOND STUDY OF THE SOUTHEASTERN CANCER STUDY GROUP

This study from 1981-1984 investigated in a prospective controlled fashion the role of VP-16 as a component of induction therapy. Patients were stratified by disease-extent and were allocated randomly to either PVB or a regimen of cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> days 1-5 + VP-16 100mg/m<sup>2</sup> days 1-5 + bleomycin 30 units weekly (BEP). In an initial analysis<sup>6</sup>, 55/73 patients (75%) became disease-free (CR or PR disease-free after resection of teratoma) on PVB versus



58/79 (73%) for BEP. Serious toxicity was roughly comparable; there were 5 drug-related deaths on PVB versus three on BEP. However, the BEP regimen avoided the sometimes quite troublesome vinblastine-related problems of myalgias, abdominal pain, and ileus.

## ADDITIONAL STUDIES

Over the years, a number of other issues have been addressed in this patient population. The return of fertility has been documented in many chemotherapy-treated patients, several of whom have fathered children<sup>7</sup>. The potential importance of the testis as a sanctuary site has also been noted<sup>8</sup>. The biology and natural history of central nervous system involvement has been discussed<sup>9</sup>. The role of post-chemotherapy surgery and the biology of teratoma in this setting has been reviewed<sup>10, 11</sup>.

## LONG-TERM OUTCOME OF TREATMENT

A comprehensive review currently is being conducted of patients treated at Indiana University between 1974 and 1979<sup>12</sup>. There are 207 such patients comprising those on the first and second Indiana studies, and some on the first Southeastern Cancer Study Group study. Of note is the low risk of late relapse and the absence of second neoplasms known in other disease to be treatment related (i.e., acute leukemia). The overwhelming majority of these patients are fully active and without disease or treatment-related symptoms other than the fairly common occurrence of mild peripheral neuropathy.

## PROGNOSTIC FACTORS

Accurate pre-therapy assessment of outcome of treatment would be of major value for future studies. There has been considerable controversy regarding the determinants of prognosis, although it has been universally agreed that disease extent (variously defined) is strongly related to outcome. In an effort to better define the relevant prognostic variables, the 181 patients treated at Indiana University on the first Southeastern Cancer Study Group study<sup>13</sup> were studied in detail. This group was thought to be ideal because these patients were treated on one protocol over a comparatively brief period of time by a small group of physicians. Three systems of disease-extent classifications were studied in several multivariate models. Two of these systems are shown in Tables 1 and 2.

**Table 1:** *Extent of Disease Classification (modified from Samuels)*

A	Minimal pulmonary disease; no more than five lesions per lung field, none more than 2cm	
B	Pulmonary disease more advanced than above; includes hilar and mediastinal involvement	
C	Minimal abdominal $\pm$ minimal pulmonary disease (abdominal involvement less than D)	
D	Advanced abdominal $\pm$ pulmonary; palpable abdominal mass, obstructive uropathy, lateral ureteral deviation, liver metastases	
E	Elevated marker only	Minimal = Categories A, C, E
F	CNS, bone, extra-abdominal lymph node involvement	Advanced = Categories B, D, F

**Table 2:** *Extent of Disease Classification (Indiana System)*

MINIMAL	
	Elevated markers only
	Cervical $\pm$ retroperitoneal nodes
	Unresectable, nonpalpable retroperitoneal disease ( $\pm$ cervical nodes)
MODERATE	
	Palpable abdominal mass with no supradiaphragmatic disease
	Moderate pulmonary metastases: 5-10 per lung field with largest less than 3cm; or, solitary pulmonary mass of any size; or, mediastinal mass of less than 50% intrathoracic diameter ( $\pm$ nonpalpable abdominal disease; $\pm$ cervical nodes)
ADVANCED	
	Advanced pulmonary metastases: mediastinal mass greater than 50% intrathoracic diameter; or, greater than 10 pulmonary metastases with largest metastasis greater than 3cm ( $\pm$ nonpalpable retroperitoneal disease; $\pm$ cervical nodes)
	Palpable abdominal mass + pulmonary metastases
	Hepatic, osseous, or CNS metastases



The third separated patients on the basis of radiographically apparent tumor surface area (greater than or less than 5cm<sup>2</sup>). Other variables studied included marker levels, cell type, performance status, presence or absence of previous radiotherapy, and primary site. Only the Indiana disease-extent classification system, along with the number of elevated markers, entered any model as significantly predicting favorable response to induction chemotherapy (CR, PR, NED, teratoma). Table 3 shows likelihood of favorable response by this disease-extent scheme.

**Table 3: Response by Disease Extent (Indiana System)**

	Minimal	Moderate	Advanced
Favorable response/total	80/81 (99)	33/37 (89)	36/63 (57)

These results were prospectively validated on the second Southeastern Cancer Study Group study with similar results (data not shown). The 63 patients with advanced disease by this scheme were then investigated in more detail with the above mentioned variables plus presence or absence of liver involvement, number of sites of metastases, and log (marker level +1). Only the level of HCG was related to outcome.

## CURRENT STUDIES

The Southeastern Cancer Study Group has used these data to develop its currently active studies. The BEP regimen has been chosen as the "standard" treatment because of the second Group study. Two concurrent studies have been activated to address two questions. In patients with minimal and moderate disease who have an overwhelming likelihood of favorable response, the relevant question is whether treatment morbidity can be lessened without compromising outcome. Patients are allocated randomly to four courses versus three courses of BEP. On the other hand, the central question in patients with advanced disease is whether survival can be increased with more intensive induction treatment. Patients on this study randomly receive four courses of conventional-dose BEP, or a similar regimen, except the cisplatin dose is increased to 40mg/M<sup>2</sup> days 1-5.

Finally, we must emphasize that improvement in the management of this disease will require well-designed prospective trials to establish conclusions. The spectrum of this disease and the outcome of treatment has changed somewhat over the years for reasons that are not clear. It appears that more patients now will survive their disease than in earlier years and fewer post-chemotherapy surgery patients will have residual carcinoma. Erroneous conclusions would have been drawn if prospective, controlled trials had not been used. Future trials require such methodology.

## References

1. Einhorn LH, Donohue JP — Ann Intern Med, 1977; 87:293-298.
2. Einhorn LH, Williams SD — Cancer, 1980; 46:1339-1344.
3. Einhorn LH, Williams SD, Troner M et al — N Eng J Med, 1981; 305:727-731.
4. Vugrin D, Einhorn LH, Williams SD, Greco A, Birch R — ASCO, 1985.
5. Vugrin D, Einhorn LH, Williams SD, Greco A, Birch R — AACR, 1985.
6. Williams SD, Einhorn LH, Greco A, Birch R, Irwin L — ASCO, 1985.
7. Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD et al — J Clin Oncol, 1983; 1:179-183.
8. Greist A, Einhorn LH, Williams SD, Donohue JP, Rowland RG — J Clin Oncol, 1984; 2:1025-1027.
9. Lester SG, Morphis JD, Hornback NB, Williams SD, Einhorn LH — J Clin Oncol, 1984; 2:1397-1403.
10. Loehrer PJ, Williams SD, Clark SD, et al. — Proc Am Soc Clin Oncol, 1983; 2:139.(abstr).
11. Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, et al — Cancer, 1981; 48:904-908.
12. Greist A, Roth B, Einhorn LH, Williams SD — ASCO, 1985.
13. Birch R — Unpublished data.



## EXPERIENCIA DEL HOSPITAL M.D. ANDERSON CON ESQUEMAS BASADOS EN IFOSFAMIDA PARA LINFOMAS RECURRENTES

Fernando Cabanillas  
M.D. Anderson Hospital — Houston — USA.

Comenzando en 1973, en el Hospital M.D. Anderson hemos llevado a cabo una serie de ensayos clínicos basados en Ifosfamida (IFX) con el propósito de tratar enfermos con linfoma recurrente o refractario. El primer ensayo fue un estudio fase II con IFX solamente, utilizando una dosis de 1.2gm/M<sup>2</sup> diario x cinco días. De 15 enfermos tratados, 7 respondieron (46%). A pesar de la tasa relativamente alta de remisión, no se observó ninguna respuesta completa (RC). Con el objetivo de mejorar la calidad de estas remisiones, en el 1974 combinamos methotrexato (MTX) 30mg/M<sup>2</sup> días 3 y 14, Vincristina 2mg día 1 e IFX 1g/m<sup>2</sup> diario x cinco días. En este estudio observamos por primera vez remisiones completas (14%) y la tasa total de remisiones fue de un 46%. De los 3 pacientes que alcanzaron una RC, 2 permanecen vivos libres de enfermedad por más de sete años. Estudios subsiguientes han incluido : a) IFX, MTX y VP-16 ("IMVP-16") y b) estas mismas drogas + Methyl Gag ("MIME"). Las respuestas obtenidas en más de 200 pacientes tratados con IMVP-16 y MIME han sido aproximadamente de un 25% RC y un 60% de remisiones totales. Recientemente utilizamos un regimen similar a IMVP-16 pero que incluía Ciclofosfamida en vez de IFX. La tasa total de remisiones disminuyó a 39% y las RC a 17% indicando que la IFX es una droga importante en la combinación IMVP-16. El más reciente estudio que hemos completado con IFX fue un esquema similar al MIME pero utilizando el uroprotector Mesna. La dosis de IFX fue escalada gradualmente hasta 1.8g/M<sup>2</sup> x 5. La cistitis hemorrágica que ocurrió en el pasado en 25% de pacientes tratados con IFX desapareció totalmente. Las respuestas obtenidas con MIME-Mesna han sido iguales a las observadas con MIME, indicando que el uroprotector Mesna no inhibe la actividad antitumoral de IFX.

## BIÓPSIAS PERCUTÂNEAS EM ONCOLOGIA

Adilson Prando

Centro Radiológico Campinas — Campinas — SP

As biópsias percutâneas realizadas sob controle imagenológico é um método extremamente útil e amplamente aceito nas instituições que se dedicam ao diagnóstico e tratamento do câncer. Estas biópsias usualmente realizadas no Departamento de Radiologia e de Diagnóstico por Imagem utilizam métodos criteriosamente selecionados que incluem: fluoroscopia, ultra-sonografia e tomografia computadorizada.

Será apresentada uma revisão das principais utilidades deste procedimento, observadas numa casuística de cerca de 300 pacientes. As indicações, os métodos de realização e os riscos de complicações serão discutidos de uma maneira global, detalhando-se exemplos de aplicações em biópsias pulmonares, ósseas, ganglionares, hepáticas, pancreáticas, renais e de massas abdominais e pélvicas em geral.



# diprosopan

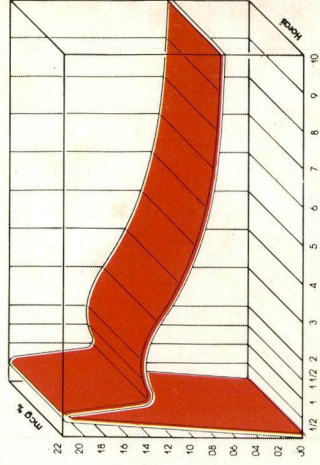
Apenas 1 injeção de Diprosopan assegura ao seu paciente um pronto alívio, que perdura por 4 semanas.

## Ação imediata.

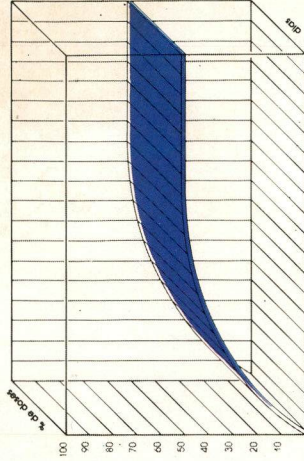
Proporcionado pelo Fosfato Dissódico de Betametasona, sal solúvel, imediatamente absorvido, dando início à sua ação.

## Efeito prolongado.

Assegurado pelo Dipropionato de Betametasona, de baixa solubilidade que tem como característica ser absorvido lentamente, garantindo a manutenção do efeito por 4 semanas ou mais.



Concentração plasmática do fosfato dissódico de betametasona. Marcado após injeção intramuscular.



Excreção urinária cumulativa do Dipropionato de Betametasona - Excreção de apenas 51,9 µg em 19 dias.

### Vantagens

- Baixo custo de tratamento
- Injeção praticamente indolor, face ao pequeno tamanho dos cristais dos ésteres de Betametasona.
- Maior comodidade e segurança para o paciente.
- Versatilidade de indicações e de vias de administração.



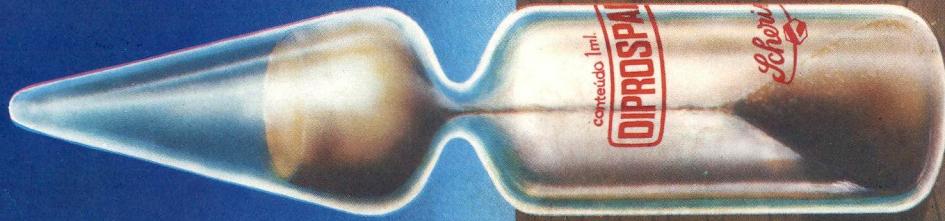
Pesquisa e Qualidade  
Segurança Terapêutica

### Apresentação

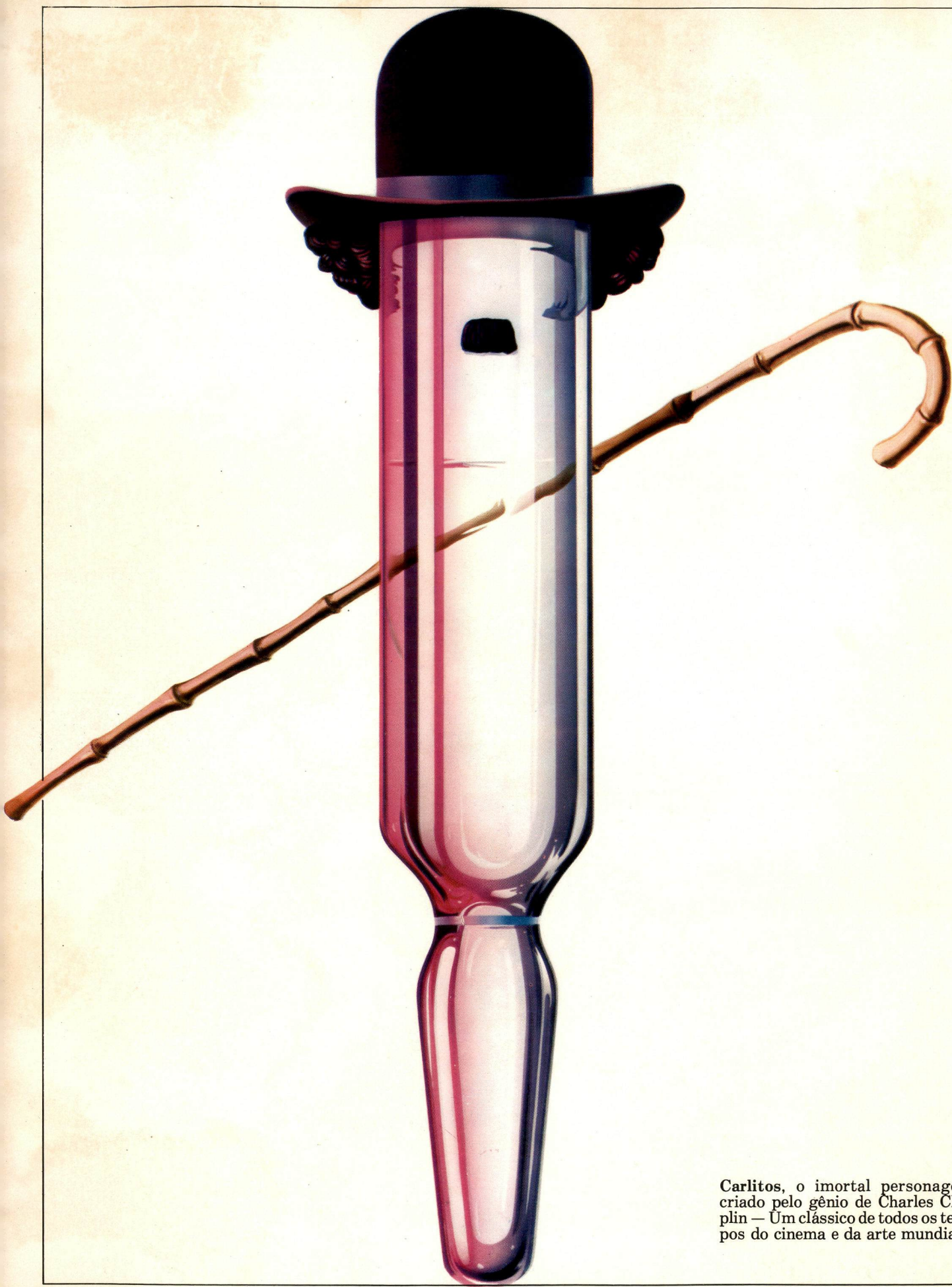
Estojo com 1 ampola de 1 ml e seringa descartável.



Um novo tempo de tratamento







Carlitos, o imortal personagem criado pelo gênio de Charles Chaplin — Um clássico de todos os tempos do cinema e da arte mundiais.



# Os clássicos são sempre atuais.



A Schering é um dos laboratórios que mais investem em pesquisas, no mundo todo. Foi esta preocupação com a pesquisa, que tornou possível o descobrimento da **Garamicina\***, hoje líder na preferência da classe médica no combate às infecções por gram-negativos.

*“Não ocorreu ototoxicidade em nenhum dos pacientes e nefrotoxicidade relacionada à droga foi relatada em apenas 2% dos pacientes geriátricos”*

Zaske D. et all. *Jama*, Dec. 17, 1982 - Vol. 248, n.º 23.

Mais de 9 mil trabalhos comprovam a terapêutica com os aminoglicosídeos Schering, como a **Garamicina\***. Mais de 300 milhões de pacientes, em mais de 100 países, atestam a eficácia desses aminoglicosídeos em hospitais, clínicas e consultórios.

*“Garamicina\* mostrou ser ligeiramente superior a Tobramicina.”*

Melby K. et all. *Chemotherapy*, 25: 286-295, 1979.

A experiência da Schering e da classe médica é fruto de centenas de eventos de importância mundial. São centenas de seminários, simpósios, mesas-redondas e conferências com as maiores autoridades em infecções.

*“Uma dosagem de 2,5 mg/kg dada a cada 8 horas como adequada para maioria das crianças na ausência de insuficiência renal, mas é necessário o ajuste da dosagem, de acordo com a concentração sérica de gentamicina”*. Taylor, M. et all. *Dis. Child* - 51, 369 - 372, May 1976.

**Garamicina\*** é, assim, consequência de mais pesquisa, mais experiência, mais informação da Schering. O que explica, mais que uma liderança em aminoglicosídeos, a história de um verdadeiro clássico consagrado no tempo.

# Garamicina\*

O aminoglicosídeo clássico. E atual.





# Netromicina

Sulfato de netilmicina injetável

**Significativamente menos  
nefro e ototóxico que  
os demais aminoglicosídeos**

Estudo comparativo com Netromicina e amicacina

Infecção das  
Vias Urinárias

Infecção Sistêmica

Infecção Sistêmica

INCIDÊNCIA  
DE NEFROTOXICIDADE  
MEDICAMENTOSA

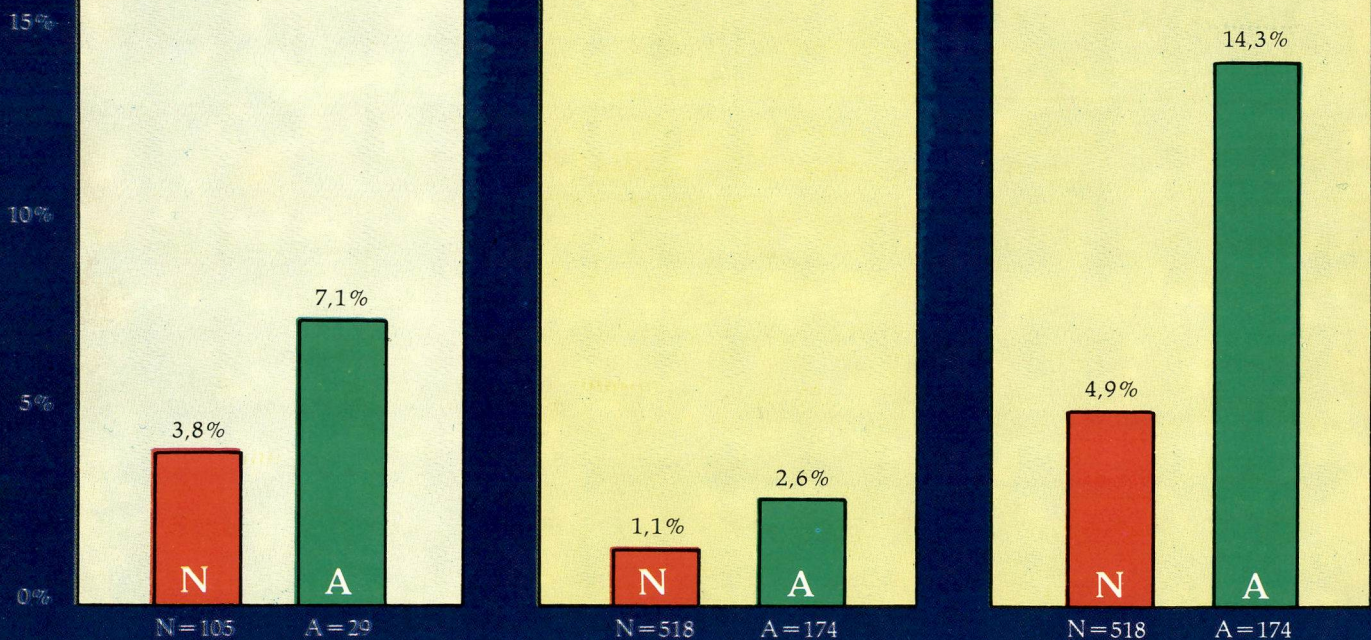
INCIDÊNCIA DA DISFUNÇÃO  
VESTIBULAR ALTERAÇÃO  
AUDIOMÉTRICA

INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÃO  
AUDIOMÉTRICA ASSOCIADA  
A MEDICAMENTOS

Reações Nefrotóxicas\*

Reações Vestibulares\*\*

Reações Audiométricas\*\*



A nefrotoxicidade foi definida como um aumento de 0,5 mg/dl dos níveis de creatinina plasmática, a um valor  $\geq 1,3$  mg/dl.

\*\* Audiograma revelando perda auditiva  $\geq 15$  dB em 2 ou mais frequências.

\* Inclui pacientes neutropênicos e não neutropênicos

N = NETROMICINA

A = AMICACINA



Incidência de reações apresentadas.



## A DISSECÇÃO AXILAR NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE MAMA

Antônio Franco Montoro

Hospital Osvaldo Cruz — São Paulo — SP

A dissecação axilar é uma etapa obrigatória no tratamento loco-regional do carcinoma mamário, qualquer que seja a fase evolutiva da neoplasia. Sua extensão será seletiva, em função do grau de desenvolvimento assumido pelo tumor, podendo ser executada separadamente ou em bloco com a lesão primária, com preservação ou não de um ou de ambos os músculos peitorais. Os níveis dos linfonodos devem ser assinalados no ato cirúrgico para orientação do patologista. Sendo adequadamente realizada tem se mostrado insuperável, até o presente, no controle regional axilar da doença. Não apresenta recidivas, corrige falhas do estadiamento clínico, orienta terapêuticas complementares, e representa pelo seu grau de comprometimento o melhor índice disponível de prognóstico da moléstia. A morbidade da dissecação axilar, embora baixa, deve ser considerada; implica cuidados durante e após sua execução e inclui o edema de braço, bridas cicatriciais, coleção de líquidos, infecções, hipotrofias musculares e bloqueios no plexo braquial.

## DISSECÇÃO DA AXILA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA

Sergio Luis Faria

Centro de Oncologia Campinas — Campinas — SP

A dissecação da axila no tratamento do câncer da mama tem sido questionada quanto aos seus objetivos. No passado próximo a intenção era curativa; presentemente tem sido indicada principalmente para oferecer informação de extensão da doença (comprometimento de linfonodos por tumor) e tratamentos complementares, principalmente a quimioterapia adjuvante. Apenas alguns subgrupos de mulheres têm se beneficiado realmente da quimioterapia adjuvante: as pré-menopausas com linfonodos axilares comprometidos com tumor.

Uma vez decidida a dissecação axilar, ainda resta a questão de saber se esta dissecação deve ser radical, ou limitada a níveis I e II (até músculo peitoral menor). Muitos centros importantes de câncer indicam a dissecação limitada da axila, que em média retira cerca de 10 linfonodos, alegando que desta forma não tem risco de edema importante do braço e conseguem boa informação prognóstica e bom controle tumoral da axila. Aqueles que indicam a dissecação radical alegam que esta é a única forma de se obter informação real da situação axilar. Algumas pacientes podem ter linfonodos livres de tumor na parte baixa da axila, mas com tumor no ápice axilar ("*skip metastase*"), e a única forma de descobri-las seria com a dissecação radical.

Como a dissecação radical da axila pode causar edema do braço, é importante questionar a real indicação da mesma. Pacientes em pós-menopausa e com axila clinicamente negativa talvez pudessem ter a alternativa de não dissecar a axila de forma radical (e com isso não correr o risco de edema do braço), sem aumentar a chance de falha de tratamento. O presente artigo discute o problema da dissecação da axila no tratamento do câncer da mama, mostra dados de 148 pacientes que fizeram tratamento conservador no Centro de Oncologia Campinas, metade das quais sem dissecação da axila.



## NOVAS DROGAS E ANÁLOGOS EM ONCOLOGIA

G. Schwartzmann

Department of Oncology, Free University — Amsterdam, NL

Vários aspectos relacionados à introdução de novas drogas antineoplásicas em Oncologia Clínica serão abordados. Os seguintes tópicos merecerão especial atenção:

1. Princípios básicos de seleção de novas drogas anticâncer e suas limitações.
2. Drogas recentemente selecionadas e sua introdução em estudos em fase I e II.
3. Correlações entre parâmetros farmacológicos em animais e no homem. Uso potencial destes parâmetros no planejamento do aumento de doses nos estudos em fase I.
4. Principais áreas de interesse do Early Clinical Trials Group do EORTC.

Exemplos a partir de projetos em andamento no Departamento de Oncologia da Free University serão discutidos durante a apresentação.

## IFOSFAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

S. Barg, M. Levin, A. Huñis, G. Zutelman y C. Araújo

Medicina-Universidad de Buenos Aires — Argentina

Presentamos en este trabajo 16 pacientes con tumores malignos de partes blandas, tratados con poliquimioterapia. Las diferentes asociaciones terapéuticas incluyen Ifosfamida/Mesna (IF/M.).

La Ifosfamida (IF) es una oxazafosforina de uso endovenoso asociada en todos los casos con 2-mercapto etano sulfonato de sodio. Este último tiene por objeto neutralizar la toxicidad del urotelio provocada por los metabolitos (acroleína) de la IF.

El Comité de Sarcomas de Partes Blandas de la EORTC, integrado por uno de nosotros, consideró en base a sus resultados, a la IF, es la segunda droga efectiva en el tratamiento de estos tumores, después de la Adriamicina. Cuando se completen los diversos estudios randomizados, el citado Comité dispondrá de un cuadro de efectividad de todas las drogas protocolizadas.

No es el objetivo del presente trabajo ocuparnos específicamente del análisis de los diferentes Protocolos del Comité mencionado, citaremos algunos de dichos Protocolos:

62.842 — Adriamicina + Ifosfamida

62.832 — (Fase II) — Ifosfamida

62.821 — Ciclofosfamida Vs. Ifosfamida en Sarcomas avanzados de partes blandas.

62.851 — Quimioterapia de 1.<sup>a</sup> Línea en Sarcomas de partes blandas:

Adriamicina Vs. Civadic

Adriamicina + Ifosfamida, en sarcomas avanzados de partes blandas (Randomizados)

Una vez cerrados estos Protocolos, los resultados serán publicados en Revistas Internacionales de Oncología, como es habitual en dicho Comité.

Los pacientes fueron tratados con Ifosfamida 5g/m<sup>2</sup>, Mesna 20% de la dosis de Ifosfamida a las horas 0, 4 y 8; y Adriamicina 60mg/m<sup>2</sup>, en ciclos administrados cada 21 días. En seis/16 enfermos, la terapéutica fue coadyuvante, con una supervivencia que osciló entre 21 y 52 meses, con una mediana de 38 meses — viven a la fecha, los 6 pacientes.



En 10/16 fue instituido a pacientes que llegaron a esta consulta después de haber sido tratados con cirugía y/o radioterapia. Los pacientes llegados a la 1.<sup>a</sup> consulta, ya diagnosticados y tratados previamente, no tenían en su mayor parte, diagnóstico oportuno ni estadificación apropiada.

Las edades de los enfermos oscilaron entre 13 y 72 años, con una mediana de 40 años. Nueve pertenecen al sexo femenino y sete al masculino. En el cuadro que se proyecta ( ) se detalla el análisis de las Historias Clínicas, se aprecia la localización e histología de cada tumor, presencia de metástasis y tratamientos que precedieron a la quimioterapia, respuesta y sobrevida.

Las respuestas fueron clasificadas como Remisión Completa (R.C.); Remisión Parcial (R.P.); Estabilización (E) y Progresión (Pr.).

Se observaron 1 RC y 4 RP. En 3 pacientes hubo Estabilización de la enfermedad con una duración superior a los 6 meses (7, 8 y 10 meses).

Sobre el total de 82 ciclos realizados, la toxicidad observada fue la siguiente: náuseas, vómitos y alopecia en todos los pacientes; anemia 7, leucopenia 4, trombopenia en 2 pacientes.

No se observaron episodios de hematuria macroscópica — Hematuria microscópica en 3 ciclos. Confusión mental en 2 casos, mejorando espontáneamente dentro de 24 horas. La mediana de supervivencia fue de 8+ meses, con un rango de 3 a 20 meses.

## TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER DE PULMON. POLIQUIMIOTERAPIA CON IFOSFAMIDA/MESNA

Carlos E. Araújo, Roberto Rodriguez, Cesar Del Castillo, José M. Reyes, Luis Orlandi, Jorge Madrid

Cl. Olivos — Servicio de Oncología — Pcia. Buenos Aires — Hosp. Paula Jaraquemada — Servicio de Oncología — Chile

Sesenta y tres pacientes con cáncer de pulmón recibieron tratamiento paliativo con regimenes de quimioterapia conteniendo Ifosfamida/Mesna. En el Grupo A 28 pacientes con cáncer de pulmón a células pequeñas, fueron tratados con Ifosfamida (IF)/Mesna 5g/m<sup>2</sup> IV en 24 horas, Adriamicina 40mg/m<sup>2</sup> y Vincristina 1,4mg/m<sup>2</sup> el día 1, con ciclos de 21 días. A los pacientes con enfermedad limitada, se les irradió el torax (45 Gy), y a los que obtuvieron respuesta completa, el cráneo (30 Gy). En el Grupo B, 33/35 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas (14 epidermoides, 16 adenocarcinoma y tres a grandes células), fueron tratados con IF/Mesna 5g/m<sup>2</sup> IV en 24 hrs. el día 1 y Cisplatino 20mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 3, en ciclos de 28 días. Presentaron metástasis 16 pacientes (huesos 6, ganglios 6, hígado 4, cerebro 2, pleura 1 y tejido celular subcutáneo 1). Como tratamientos previos recibieron Radioterapia 6, Cirugía 3 y Quimioterapia 1. Se evaluaron pacientes que recibieron 2 ciclos como mínimo. En el Grupo A, se registró RC en 13/30 (48%) y RP en 9/30 (30%), con un porcentaje total del 73%. La sobrevida media fue de 12 meses en los pacientes con respuesta. Las reacciones tóxicas entre leves y moderadas; hematuria microscópica en 4 pacientes. En el grupo B no se observaron respuestas completas. Sí, hubieron 11 respuestas parciales (33%), con una sobrevida media de 7 meses. La toxicidad fue de leve a moderada; hematuria microscópica en 4 pacientes y en 1, episodios de confusión mental a amnesia de 24 horas de duración, espontáneamente reversibles.

Los resultados obtenidos con el empleo de IF/Mesna en quimioterapia de combinación para el tratamiento del cáncer de pulmón permiten observar resultados significativos en cuanto a respuestas y sobrevida, que son comparables a los esquemas terapéuticos aceptados tradicionalmente.



## TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO CON UNA ASOCIACION DE IFOSFAMIDA/MESNA, ADRIAMICINA Y CISPLATINO

Juan C. Cervellino, O. Pannunzio, J. Juliaa, O. Sanchez, R. Rossi, M. Brosto, R. Alvarez, R. Sainz, C. Pirisi

Hospital de Vicente López "B. Houssay" — Instituto Maternidad Santa Rosa — Grupo de Estudio y Tratamiento Latinoamericano del Cáncer

Fueron seleccionadas 36 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix avanzado; 35 habían recibido tratamientos previos de cirugía y/o radiante; no se incluyeron las que presentaban trastornos funcionales severos limitantes de la dosis, las que recibieron quimioterapia previa o con un índice de Karnofsky menor de 60. Al entrar en protocolo, presentaban sangrado, leucorrea o fistulización.

30 padecían de dolor pelviano y más de la mitad habían sido transfundidas. 14 presentaron respuestas objetivas; 9 remisiones completas y 5 respuestas parciales (RC+RP = 38,8%). Hubo 29 respuestas subjetivas.

La toxicidad fue leve a moderada y nunca se requirió internación por ella. Ninguna salió del protocolo por prolongación del tiempo de recuperación límite.

Al evaluarse el estudio — que incluye pacientes con 7 años de evolución — 19 habían fallecido; 17 viven con un Karnofsky entre 90 a 100; ninguna sangra; tampoco presentan dolor ni leucorrea; todas volvieron a la vida habitual y 4 reiniciaron su vida sexual.

La calidad de vida de estas pacientes es superior a la que presentaban al inicio del tratamiento.

## ESTUDO SOBRE ALGUMAS CARACTERÍSTICAS DO COMPORTAMENTO PSICOLÓGICO DE PACIENTES COM CÂNCER AVANÇADO

Célia Maria Turri Telis

Pacientes portadores de câncer em fase avançada foram estudados através do método clínico, para se pesquisar o conhecimento, algumas fantasias e algumas atitudes que eles apresentavam em relação à sua doença e para se detectar a influência que o câncer estava exercendo sobre o relacionamento médico-paciente e família-paciente.

Os resultados obtidos revelaram que a maioria dos doentes, provavelmente, estava negando o seu diagnóstico, não se referindo à sua doença como sendo câncer. Desconheciam a sua causa, mas procuravam relacioná-la com traumas, infecções ou agentes tóxicos e não acreditavam na sua contagiosidade.

A maioria procurou o médico logo após o início dos sinais e sintomas e, apesar de receber pouca ou nenhuma informação sobre o diagnóstico, aceitou, sem questionamento, as condutas prescritas. Mesmo quando a doença progrediu não procuraram outros médicos.

A maioria dos pacientes estava consciente da gravidade da sua doença e do mau prognóstico.

A comunicação médico-paciente não se mostrou adequada. Segundo o doente, o médico não se mostrava disponível para o diálogo e ele, doente, não se sentia com liberdade para expressar seus temores e dúvidas.

O relacionamento familiar permaneceu o mesmo ou, em muitos casos, o trato dos membros da família, para com o doente passou a ser mais afetuoso.



## THE CHRISTIE HOSPITAL ADJUVANT TAMOXIFEN (NOLVADEX) TRIAL STATUS AT TEN YEARS

G. G. Ribeiro

Christie Hospital and Holt Institute Manchester — Inglaterra

Between November 1976 and June 1982, a total of 1005 patients with operable breast carcinoma (T1-T3a, N0-1, M0) were entered into a controlled clinical trial. Following surgery, pre-menopausal patients were randomized to have either an radiation menopause or Tamoxifen (Nolvadex) for one year in a dosage of 20mgs daily. Post-menopausal women were randomized to have TAM 20mgs daily for one year or no further treatment. Only 2% of patient reduced their dose of TAM and 2% stopped the drug because of side-effects. Results of this trial for the 961 evaluable patients have previously been reported. At seven years follow-up, there was a significant survival benefit in favour of the TAM treated patients when allowance was made for status ( $p=0.05$ ).

At 10 years for the total of 961 evaluable patient, there is no longer a statistically significant survival advantage for the TAM treated patients ( $p=0.25$ ). However the TAM treated group continue to have an improved disease-free survival compared to the irradiation menopause/control patients ( $p=0.07$ ). In the pre-menopausal group the trend in favour of TAM continues and was most marked in the pathologically node negative subgroup where only four patients have died in the TAM group compared to 10 patients in the irradiation menopause group ( $p=0.09$ ). A more detailed analysis of the effect of TAM on menstruation has been done and is discussed. Of the patients not originally randomized to TAM 33% of the pre-menopausal patients and 50% of the post-menopausal patients were subsequently given TAM on developing recurrence/metastases.

At present there is no significant increase in the number of second primary tumours for the TAM treated patients. A Cox multivariate analysis using 10 different prognostic variables shows that pathological node status is still the best indicator of prognosis.

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NOS LINFOMAS

Adilson Prando

Centro Radiológico Campinas — Campinas-SP

Esta apresentação far-se-á em duas etapas. Na primeira fase será apresentada a utilidade dos métodos radiológicos e de diagnóstico por imagem no diagnóstico e estadiamento dos linfomas N-Hodgkin e D-Hodgkin. Uma estratégia de avaliação imagenológica para estes diferentes grupos de doença será apresentada.

Na segunda parte da conferência serão mostrados os aspectos radiológicos e imagenológicos das manifestações do linfoma nos diversos sítios do organismo, tais como: cabeça e pescoço, tórax, trato gastrointestinal e sistema nervoso central, geniturinário e músculo esquelético.



## AIDS: THE PRESENT STATE OF THE EPIDEMIC

Peter W.A. Mansell

The Institute of Immunological Disorders — Houston, Texas — U.S.A.

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) was first reported in the American literature in June of 1981. Approximately two years later in 1983, a virus (LAV) was discovered by Dr. Luc Montagnier at the Pasteur Institut and in 1984 Robert Gallo at NIH discovered the same virus which was named HTLV-III. Since then many isolates have been made of the same or similar viruses which has now been termed the Human Immunodeficiency Virus (HIV-I). More recently still other viruses in the same family have been discovered from the Western parts of Africa. HIV-I, which is the causative agent of AIDS, infects T-helper cells (OKT4+ cells), B-cells, macrophages and cells in the central nervous system bearing the OKT4 surface antigen amongst others. The manifestations of the syndrome all stem from the gradual but relentless destruction of the immune system which the viral infection causes coupled with a galaxy of central nervous system defects ranging from short term memory loss to frank dementia.

A number of well recongnized high risk groups exist, namely homosexual and bisexual men, intravenous drug abusers, hemophiliacs who received factor 8 which had not been heat treated, the recipients of blood transfusions in cases where the donated blood was not tested for HIV positivity, the children of mothers already infected by the virus, and now an increasing number of heterosexual contacts of members of other high risk groups. In the United States some 35,000 cases have been identified of which 4 percent are now heterosexual. Worldwide the disease has been reported from over 100 countries and the estimate is that over 10 million individuals are infected by the virus throughout the world. The latent period, or incubation period, of the disease varies widely from a few months to possibly as long as 10 or 15 years and the percentage of those infected by the virus who will eventually manifest the disease has been variously estimated at between 25 percent to 100 percent. Two recent studies seem to suggest that at 7 years up to 80 percent of infected individuals have developed the disease with the rate accelerating after that time. The virus is transmitted by sexual intercourse, by direct injection into the blood stream by way of infected needles, or as a result of contaminated blood transfusions or the use of contaminated blood products and in the perinatal period, either transplacentally, in the birth canal, or as result the ingestion of virally contaminated human milk.

Apart from the direct effects of viral infection on the central nervous system, all the clinical manifestations of the disease are direct results of the immunological damage caused by the virus itself. These clinical manifestations fall into two main groups:<sup>1</sup> Malignant diseases, of which the most common is Kaposi's sarcoma, followed by lymphomas often of the central nervous system and sometimes B-cell, or Burkitt's Lymphoma, and then a variety of other malignant diseases such as squamous cell carcinoma, adenocarcinoma of the bowel, small cell carcinoma of the lung and testicular tumors all of which have been reported in greater incidence in patients with AIDS than the general population. Kaposi's sarcoma as seen in the AIDS population is characterized by a relatively rapidly growing disease very similar to the lymphadenopathic variety seen in West Africa. Primary manifestations occur on the skin, in the gastrointestinal tract and in lymph nodes. The course of the disease is relatively benign with a median survival time of over two years unless complicated by opportunistic infections. The therapy of Kaposi's sarcoma related to AIDS is relatively unsuccessful but complete and partial remissions have been seen using a variety of agents such as Interferon and low dose combination chemotherapy regimens including Bleomycin, Velban, Adriamycin, etc. Lymphomas, though relatively rare, tend to fall into two groups; first, the B-cell, or Burkitt's lymphoma, which responds relatively well to conventional chemotherapy and second, other lymphomas of the non-Hodgkins, non-B-cell variety, which very often have primary sites in the central nervous system and respond extremely poorly to treatment.

The second, and most lethal clinical manifestation of the disease, is that of opportunistic infections caused by a wide variety of organisms including protozoa, fungi, bacteria, and viruses, the most common, at least in the United States, being *Pneumocystis carinii* pneumonia. The cumulative mortality for all individuals over five years who have developed infections with or without accompanying malignancies varies between 55 and 70 percent, whereas for those with



only Kaposi's sarcoma and no complicating infection, the mortality is 40 percent. The therapies of the opportunistic infections are often extremely complicated, particularly in view of the fact that the infections rarely come singly but often in combinations, several at a time. Some of the infections are virtually untreatable, for instance, Cryptosporidiosis and infections with atypical Mycobacteria such as *avium intracellulare*. Other infections particularly of the central nervous system, such as Toxoplasmosis and Cryptococcal meningitis are relentlessly recurrent and in spite of apparently favorable results often lead to the death of the patient. In order to treat the AIDS patients successfully a very high degree of clinical suspicion has to be maintained so that every new and unusual sign or symptom must be treated extremely rapidly.

Although HIV is necessary, it is not a sufficient cause for the disease. There are now a number, admittedly very few, cases recorded of individuals who appear to have recovered from primary viral infection without ever manifesting the disease itself. This argues strongly in favor of there being a number of cofactors such as coexisting sexually transmitted diseases, drug taking, nutritional and life style abnormalities, etc., etc. These cofactors are of particular importance since most of them are capable of avoidance as a result of behavior modification through education. As there is currently no successful treatment or cure for AIDS itself the main emphasis must be on education and prevention, particularly at an early age. A number of antiviral drugs have recently come into clinical trials in the United States. Amongst these are such drugs as Azidothymidine and Ribavirin, both of which appear to confer moderate clinical benefit on treated patients. In the case of Azidothymidine, the toxic side effects are reasonably severe while Ribavirin appears to be extremely well tolerated. A number of other drugs such as Dideoxycytidine, Foscarnate, Ampligen, etc., are coming into clinical trial in the near future. Efforts to produce a vaccine have been delayed by the occurrence of antigenically and genomically different isolates of the virus, the lack of a proper animal model and a variety of other problems which hopefully will soon be overcome.

There is currently no expectation that AIDS will disappear as mysteriously as it first arrived in 1981 and the estimates of the number of affected and infected individuals by the end of the century are staggering with annual costs in the United States by the early 1990's estimated at being at between 9 and 18 billion dollars per year for patient care alone. The urgency of addressing the AIDS epidemic, particularly in the third world and underdeveloped countries, can hardly be underestimated and urgent attention is needed not only to prevention and treatment but education as a means of reducing the otherwise inevitable toll of this disease.



## MITOXANTRONA

Sergio Lago

Hospital São Lucas PUCRS — Porto Alegre — RS

Em julho de 1985 o Serviço de Oncologia da PUCRS concluiu uma Pesquisa Clínica de 20 pacientes portadoras de câncer de mama e tratadas com Mitoxantrona. Destas somente duas eram virgens de tratamento e estágio IV. Não nos foi possível levar em consideração o critério de inclusão no plano terapêutico no qual se permitiam pacientes com no máximo um ciclo de quimioterapia adjuvante prévia. A imensa maioria de nossos pacientes era, portanto, portadora de câncer de mama disseminado e já com tratamento quimioterápico anterior. O plano terapêutico foi constituído por três drogas: Mitoxantrona 10mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> e 5-Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup>, repetidos a cada 21 dias. No total das 20 pacientes incluídas, 18 foram consideradas avaliáveis. As 20 pacientes receberam um total de 87 ciclos. Na ocasião, a maioria<sup>11</sup> havia recebido de dois a quatro cursos, uma recebeu dois e apenas uma recebeu 10 cursos. As respostas foram consideradas bastante satisfatórias. Tivemos três pacientes alcançando remissão completa (16,6%), cinco em remissão parcial (27,7%) e 10 com doença estabilizada ou progressiva (55,5%). É importante salientarmos, mais uma vez, que a imensa maioria das pacientes já havia sido exposta a tratamento quimioterápico prévio e apresentava doença em franca evolução. As reações colaterais observadas com o uso da droga foram semelhantes às demais. Ocorreu náusea em 77,7% das pacientes, vômito em 44,4%, estomatite em 5,5%, alopecia em 50% e toxicidade hematológica em 72%. Portanto, vômitos, estomatite e alopecia foram encontrados numa proporção bastante reduzida, o que não ocorreu com relação à toxicidade hematológica, que se mostrou elevada.

Em abril de 1987, fizemos uma reavaliação das três pacientes que entraram em remissão completa e das cinco que haviam alcançado resposta parcial. Desde logo ficou claro que as melhores respostas foram observadas nas pacientes com metástases em locais únicos, especialmente linfonodos e ossos. Das três respostas completas, uma foi a óbito por metástase cerebral 19 meses após ter se mantido em período livre de doença; outra apresentou reativação de suas metástases pulmonares, mantendo a remissão completa em partes moles e linfonodos, e a terceira (que apresentava metástases ósseas exclusivas) encontra-se em remissão completa e livre de doença há mais de 23 meses, já tendo alcançado 20 meses sem qualquer tipo de tratamento. Nas cinco respostas parciais, observamos que as mesmas foram alcançadas logo após os primeiros ciclos, embora, obviamente, o tempo de permanência nesta categoria de resposta tenha sido inferior ao das respostas completas. Nas respostas parciais, da mesma forma, as doenças viscerais se tornaram incontroláveis, enquanto as de partes moles e linfonodos foram mantidas em remissão parcial na maioria dos casos. Em conclusão:

- 1 — A Mitoxantrona parece ser uma droga promissora, capaz de apresentar resposta apreciável mesmo em casos já anteriormente tratados.
- 2 — Potencialmente, deverá apresentar boa resposta em tratamentos "adjuvantes".
- 3 — Parece não apresentar nítida resistência cruzada com a Adriamicina e, com exceção à toxicidade hematológica, apresenta parafeitos menores do que as demais drogas.
- 4 — Mostrou rápida indução de respostas (completas e parciais) independente do volume de doença.
- 5 — O número de pacientes observadas no primeiro estudo e revisadas atualmente é ainda muito pequeno, não nos permitindo conclusões seguras até a presente data.



## TREATMENT OF REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH MITOXANTRONE AND HIGH-DOSE CYTOSINE ARABINOSIDE (HAM)

W. Hiddemann

University of Münster, Münster, Federal Republic of Germany

In refractory and relapsed acute leukemias clinical phase I/II studies are carried out not only as salvage therapy for patients with advanced disease but also in search for new agents or drug combinations with antileukemic activity which will broaden the spectrum of leukemia treatment and might subsequently be incorporated into first line therapy. The clinical evaluation of these trials and the interstudy comparison of treatment results are substantially hampered, however, by the great heterogeneity of patients entered on phase I/II protocols. In addition to various forms of first line therapy differences in the duration of the preceding remission and in the definition of patient eligibility may cause divergent results and must be taken into account.

The present phase I/II study combining high-dose Cytosine Arabinoside and Mitoxantrone (HAM) was based on the first line multicenter trial of the German AML cooperative group and is thus applied under standardized conditions for the initial treatment. Furthermore, rigid criteria for the definition of refractoriness against first line therapy were defined according to the retrospectively analyzed relapse pattern and response to reinduction attempts with the initially used induction regimen allowing to identify patients with a less than 25% chance to obtain a complete remission by conventional therapy. Hence, the following classification rendered patients eligible for the present phase I/II study: 1. patients with non-response against induction therapy, 2. patients with early relapses within the first 6 months, 3. patients with later occurring relapses and non-response against one additional induction type regimen; 4. patients with second and subsequent relapses.

50 patients with AML fulfilled these criteria and were treated with the HAM combination consisting of HD ARA-C  $3\text{g}/\text{m}^2$  q 12 hours on days 1 – 4 and Mitoxantrone at an initial dose of  $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$  on days 3, 4 and 5. In subsequent patients Mitoxantrone was escalated to 4 and 5 doses of  $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$  on days 2 – 5 and 2 – 6.

Complete remissions were achieved in 26 patients (52%), 2 additional patients obtained partial remissions (4%) and 8 patients were non-responders (16%). 14 patients (28%) died in aplasia due to infections ( $n=12$ ), pericardiac effusion or acute cardiomyopathy. Non-hematologic side-effects consisted predominantly of nausea and vomiting, mucositis and diarrhea. CNS symptoms were observed during six treatment courses. Recovery of blood counts occurred at a median of 27 days from the onset of treatment, median time to complete remissions was 36 days. 4 of the 26 complete responders underwent bone marrow transplantations. The median remission duration for the remaining 22 patients is 4,5 months, the median survival time is 9 months.

These data emphasize that HAM reveals a high antileukemic activity in refractory AML and strongly suggest to apply the combination at earlier stages of AML therapy.



## THE CURRENT STATUS OF NOVANTRONE IN THE TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Delvyn C. Case Jr  
University of Vermont College of Medicine — U.S.A.

- I. Phase II Studies
  - A. Initial Studies
  - B. Multicenter U.S.A. Study
- II. Phase III Studies
  - A. U.S.A. Study (M-BACOD vs M-BNCOD)
  - B. European Study (M-BACOD vs M-BNCOD)
  - C. European Study (CHOP vs CNOP)
- III. Conclusions of Phase II and Phase III Studies

## NOVAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA

G. Schwartzmann

Free University — Amsterdam, NL

Dentre as várias abordagens terapêuticas em Oncologia, os seguintes tópicos serão tratados com enfoque especial:

1. Desenvolvimento de drogas com base em potencial seletividade sobre a célula neoplásica.
2. Modulação bioquímica do índice terapêutico de drogas.
3. Resistência a múltiplas drogas, seu significado biológico e formas de reversão *in vitro*.
4. Fatores de crescimento e da diferenciação celular.
5. Modificadores da resposta biológica e imunotoxinas.
6. Anticorpos monoclonais em Oncologia.

Exemplos a partir de projetos em andamento no Departamento de Oncologia da Free University serão discutidos durante a apresentação.



## EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DA PUCRS NO TUMOR DE WILMS

Adalberto Broecker Neto, Nelson Neder Kalil, Sergio Lago, Ailzo José da Costa, Maria Inês Sandri

Serviço de Oncologia da PUCRS — Porto Alegre — RS

Vinte nove pacientes foram analisados, sendo 14 do sexo feminino e 15 do sexo masculino. Quatro pacientes (13,7%) pertencem ao estágio I; 12 pacientes (41,3%) ao estágio II; sete pacientes (24,1%) ao estágio III; cinco pacientes (17,24%) ao estágio IV e um paciente (3,4%) ao estágio V. A idade média na época do diagnóstico foi de 5,1 anos. Dezesesseis pacientes (55,1%) eram de histologia favorável e 12 pacientes (41,3%) de histologia desfavorável (um paciente com histologia desconhecida). Vinte e um pacientes (72,4%) apresentavam tumor acima de 250g, seis pacientes (20,6%) abaixo de 250g (dois pacientes com peso desconhecido). Como primeiro sinal/sintoma apresentado, 22 pacientes (85,8%) apresentavam massa abdominal; cinco pacientes (17,24%) com hematúria macroscópica e dois pacientes (6,8%) com dor abdominal. O tratamento utilizado incluiu, após a cirurgia, na fase de indução, radioterapia e quimioterapia concomitantemente; utilizando Actinomicina D (15mcg/kg/dia/5 dias) nas semanas de zero a seis, bem como Vincristina semanal por sete semanas (1,5mg/m<sup>2</sup>). Na fase de manutenção, foi utilizada nos meses 3,6, 9,12, 15 Actomicina D e Vincristina dias 1 e 8 em iguais doses acima. Alguns pacientes receberam quimioterapia pré-operatória para facilitar tecnicamente a remoção do tumor. A probabilidade de sobrevida em 24 meses foi de 82% (100% para os estágios I e II; 66,6% para o estágio III e 60% para o estágio IV). A sobrevida livre de neoplasias aos 24 meses (21 pacientes) foi de 76,2%. Quanto ao *status* atual, existem 23 pacientes em remissão completa, cinco óbitos e um paciente com evolução desconhecida por abandono de tratamento.

## ADVANCES IN THE THERAPY OF LYMPHOMA

Delvyn C. Case Jr

University of Vermont College of Medicine — U.S.A.

1. Origins of lymphoid malignancies (T + B cells).
2. Classification (working formulation for clinical usage).
3. Molecular genetics of lymphoma.  
t (14:18)  
bcl-2 oncogene (18q21.3)



## LOW-GRADE LYMPHOMAS

1. Introduction
  - Includes small lymphocytic (SL)
    - follicular small cleaved (FSC)
    - follicular mixed, cleaved and large cell (FM)
  - Degree of nodularity
  - Is FM different?
  - Median Survival 7.5 years
  - Staging III or IV (80-90%)
  - "New approaches" vs "do no harm"
2. Localized disease I or II
3. Recent studies
  - Alkylating agent vs COP
  - Alkylating agent vs CAUPB
  - Alkylating agent vs COPP
  - CHOP-B
  - M-BACOD
4. Newer approaches
  - proMOPLACE/MOPP and TLI vs deferral of therapy
  - Interferon
    - alpha: Phase II-III trials
    - beta, delta: Phase I-II trials
  - Mitoxantrone
  - Pentostatin
  - Lymphokines IL-2/LAC
  - Idarubicin (oral)
  - Bone marrow transplantation

## INTERMEDIATE/HIGH-GRADE LYMPHOMAS

1. Introduction
  - Major advances in the therapy of intermediate/high-grade lymphoma
  - CHOP 13-year follow-up demonstrates 30% disease-free survival
  - Newer protocols
  - Prognostic factors
- 2 Primary Treatment Programs
  - CR 72-82%
  - DFS 59-75%



3. Optimal therapy
  - A. Prognostic features
    1. Performance status
    2. Bulk
    3. Number of extranodal sites
    4. Age
  - B. Randomized trials
    1. SWOG: CHOP vs M-BACOD vs MACOP-B vs proMOPLACE/CytaBOM  
CHOP vs M-BACOD
- 4 New treatment programs
  - A. VACOP-B
  - B. High-dose Adriamycin/vincristine/prednisone/Ara-C/cyclophosphamide
  - B. (University of Michigan and University of Oklahoma)  
CR 90%  
IFS 70%
  - C. High-dose epirubicin
  - D. Mitoxantrone
  - E. Idarubicin
  - F. Ifosfamide
  - G. Autologous bone marrow transplantation

## PRESENÇA DE MARCADORES TUMORAIS EM LINFÓCITOS T DE PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS NÃO-T

Renato Nogueira Costa, Francis Davis, Ann Cork, Gary Spitzer, Emil J. Freireich

The M.D. Anderson Hospital — U.S.A.

Colônias de linfócitos T (CLT) (~100% ER+, ~ 100% OKT<sub>3</sub>+, ~100% PAS+) cultivadas em ágar semi-sólido provavelmente representam um subgrupo de células T+/Pré-T. Investigamos a natureza destas colônias cultivadas a partir de suspensões celulares obtidas de linfonodos, medula óssea, efusões pleurais e baço de portadores de linfoma: 11; sangue periférico, linfonodos e medula óssea de portadores de leucemia mielóide aguda: 17; sangue periférico e medula óssea de portadores de leucemia mielóide crônica: 7 e medula óssea de paciente portador de trico-leucemia: 1. O sistema de cultura continha meio condicionado preparado através da incubação de linfócitos T com PHA 1% V/V. Como marcador de malignidade usamos o teste do "antígeno nucleolar associado à malignidade" (HMNA) e, em alguns casos, análise citogenética. Como controles, estudamos CLTs cultivadas a partir de linfonodos histologicamente normais (3), linfonodos comprometidos por neoplasias não-hematológicas (3), sangue periférico normal (8), medula óssea normal (4) e baço normal (2). Todas estas CLTs, assim como aquelas obtidas a partir de cultura de medula óssea



normal à época do experimento mas previamente comprometida por linfoma, revelaram imunofluorescência negativa para HMNA. A eficiência de cultura variou de 0,0002% a 0,7444%. Quinze entre 17 CLTs de pacientes portadores de LMA foram altamente positivas para o teste HMNA; cariotipagem de uma destas CLTs confirmou a anomalia cromossômica (47XY+C) presente nas células neoplásicas frescas do sangue periférico. Sete entre 9 CLTs de pacientes portadores de linfoma foram altamente positivas para o teste HMNA; cariotipagem de uma destas CLTs confirmou a anomalia cromossômica (Dq+) presente nas células neoplásicas frescas da efusão pleural. Duas entre 4 CLTs de pacientes portadores de LMC foram também positivas para o teste HMNA. Quatro entre as 7 CLTs de LMC analisadas citogeneticamente revelaram a presença do cromossoma Philadelphia. As CLTs do paciente portador de trico-leucemia foram também altamente positivas para o teste HMNA. Estes estudos documentam a presença de marcadores tumorais em CLTs de uma grande proporção de neoplasias hematológicas não derivadas do linfócito T.

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DOS TUMORES DA CABEÇA E PESCOÇO

José Luiz Cury Marins

Centro Radiológico Campinas — Campinas — SP

\*Será dada ênfase ao uso da Tomografia Computadorizada, por ser o método diagnóstico por imagem que mais subsídio fornece ao médico que trata pacientes com patologias do segmento cérvico-facial, permitindo a avaliação das estruturas ósseas e de partes moles e a relação com o endocrânio.

Serão enfocados os seguintes tópicos:

- 1) Tumores orbitários
- 2) Tumores dos seios paranasais e cavidades nasais
- 3) Tumores da laringe
- 4) Tumores da faringe
- 5) Tumores das glândulas salivares
- 6) Lesões malignas e benignas do pescoço.

Outros métodos de imagem como ultra-sonografia, angiografia e planigrafias serão abordados concomitantemente junto com a tomografia computadorizada como complementação ou como método diagnóstico inicial.



## TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS TUMORES DA CABEÇA E PESCOÇO

Marcos Brasilino de Carvalho

Hospital Heliópolis — São Paulo — SP

A grande maioria dos tumores malignos da cabeça e pescoço, sendo constituída por carcinomas espinocelulares, compõe um grupo de neoplasias de moderada radio e quimiossensibilidade. Diante deste fato, a cirurgia assume papel primordial no controle daquelas neoplasias mas só oferece bons resultados, em muitos casos, quando a associação com a radioterapia e/ou a quimioterapia faz parte do planejamento terapêutico. Para os tumores da orofaringe, hipofaringe, cavidade oral e seios paranasais, quando extensos, a cirurgia isolada foi abandonada pelos resultados decepcionantes observados e, atualmente, associamos a quimioterapia pré-cirúrgica para os tumores de língua, assoalho de boca e orofaringe e, quando o paciente está recuperado da cirurgia, é encaminhado para complementação terapêutica com a radioterapia pós-operatória.

Em consonância com a tendência que ocorre hoje em todos os grandes centros especializados no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, não utilizamos a radioterapia pré-operatória em vista das complicações e da dificuldade que se encontra em operar sobre uma região já irradiada, particularmente quanto à delimitação da margem de segurança e individualização dos planos de dissecação.

A quimioterapia não poderia ser empregada pós-operatoriamente (ou pós-irradiação em decorrência da ligadura e secção de vasos tributários da região operada, o que reduz substancialmente o aporte da droga).

Por outro lado, a quimioterapia empregada no pré-operatório não traz os inconvenientes da radioterapia, nem interfere diretamente na programação cirúrgica e não inviabiliza o emprego de radioterapia no pós-operatório. Na nossa opinião, esta associação e esta seqüência de quimioterapia, cirurgia e radioterapia enquadra-se nos princípios e pré-requisitos que norteiam uma associação terapêutica, isto é, a associação visa, com o recurso de várias armas terapêuticas, melhorar os resultados que se obteria se cada uma fosse utilizada separadamente sem somação dos efeitos colaterais de cada uma delas.



## RESUMOS DOS TEMAS LIVRES DO 5º CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

---

---



**RESUMO 1****DIAGNÓSTICO DE LESÕES ÓSSEAS EM ONCOLOGIA.****Gadelha MIP, Santos e Silva RCA e Minian A****Hospital Naval Marcílio Dias — Rio de Janeiro-RJ**

O envolvimento ósseo em paciente oncológico pode representar um problema de diagnóstico diferencial entre metástases e lesões benignas ou malignas primárias do esqueleto, criando dúvidas de estadiamento e retardando a aplicação da terapêutica adequada. Com base na análise de 67 casos atendidos no Setor de Oncologia do HNMD e em levantamento da literatura especializada, os autores procuram definir as características da metástase óssea, em termos clínicos, laboratoriais, cintilográficos e radiográficos, alertando para os resultados duvidosos destes métodos diagnósticos. Dos 67 pacientes estudados, 39 eram do sexo feminino e 28 do sexo masculino, com idade variando dos 16 aos 84 anos, média de 55,5 anos e mediana de 57 anos. A idade foi fator diagnóstico importante na diferenciação do tipo de lesão óssea. Em 61 pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna, 26% apresentavam lesão óssea não-metastática. Os adenocarcinomas primários da mama, pulmão e próstata foram os tumores mais verificados e o carcinoma epidermóide do colo uterino surpreendeu, ocupando o 4.º lugar nas causas malignas da lesão óssea. A doença de Paget, espondiloartrose, osteoartropatia hipertrófica, trauma, invasão direta, osteoporose, bursite e hiperparatiroidismo primário representaram o diagnóstico final nos 22 casos de doença óssea não-metastática. A dor óssea estava presente em 52 dos 67 pacientes (77,6%) e apenas três pacientes com metástases ósseas não apresentavam esta queixa. Em 30 pacientes, dispôs-se da calcemia, que se mostrou acima do limite máximo em dois casos (hiperparatiroidismo primário e adenocarcinoma de próstata com metástases ósseas), porém sem manifestação clínica. Em três casos, verificou-se hipocalcemia, também assintomática. Os picos da calcemia corresponderam aos da fosfatase alcalina sérica, sendo esta mais relacionada com a presença de lesão óssea, pois mostrou-se elevada na maioria dos casos. A metástase óssea ficou definida como a lesão óssea que mais se associou com dor óssea, cintilografia hipercaptante, radiologia de lise óssea e hiperfosfataseemia.

**RESUMO 2****RETALHOS MIOCUTÂNEOS TOTAIS DO BRAÇO E QUADRÍCEPS PÓS-AMPUTAÇÃO RADICAL DOS MEMBROS****Martins AS, Kellesli Mi e Tincani AJ****Hospital Beneficência Portuguesa — Campinas — SP**

Os autores apresentam três casos de amputações radicais de membros, sendo um caso de sarcoma sinovial em região escapular, que necessitou de amputação interescapulotorácica, e dois casos de fibrossarcoma em região glútea e carcinoma epidermóide da vulva, com invasão de região glútea, que requereram hemipelvectomias. Devido ao volume dos tumores e à localização dos mesmos, eles necessitaram de confecção e rotação de retalhos mioneurovasculocutâneos totais de músculos de braço e quadríceps. Em todos os três casos a viabilidade do retalho foi de 100% e sua utilização em algumas neoplasias desta região representa senão a única, uma excelente alternativa para fechamento de grandes defeitos após amputação de grande porte em extremidades. Os autores acreditam que os retalhos mencionados são originais.



**RESUMO 3****EXPERIÊNCIA PESSOAL COM AMPUTAÇÕES RADICAIS EM MEMBROS POR TUMORES EM CAMPINAS****Martins AS, Kellesli MI e Tincani AJ****Hospital Beneficência de Campinas — Campinas — SP**

Os autores relatam sua experiência com hemipelvectomias e com amputações interescapulotorácicas, realizadas em Campinas a partir de 1980. Durante este período foram realizadas 10 hemipelvectomias e cinco amputações interescapulotorácicas. Todas as cirurgias foram indicadas para pacientes com patologias tumorais avançadas da cintura escapular e pélvicas, incluindo sarcomas de partes moles, tumores ósseos e carcinomas epidermóides avançados de pele, à exceção de um caso de melanoma. A mortalidade operatória de amputações interescapulotorácicas foi nula, enquanto que a mortalidade de hemipelvectomias foi de 20%, em grande parte devido à fase extremamente avançada da doença em alguns pacientes. Os autores discutem os aspectos técnicos, anatomopatológicos, morbidade, mortalidade e sobrevida com esses procedimentos, comparando com a literatura.

**RESUMO 4****VP-16, BLEOMICINA (BLM) E CISPLATINUM (DDP) NO TRATAMENTO DE PACIENTES (PTS) COM TUMOR GERMINATIVO AVANÇADO (TG)****Andrade CAV e Rabinowits M****Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ**

Vinte e um pacientes com TG não-seminomatoso de testículo foram tratados, de 10 de outubro de 1981 a 10 de outubro de 1985, com DDP 120mg/m<sup>2</sup> D1, VP-16 100mg/m<sup>2</sup> D1, 2 e 3 e BLM 30U em infusão contínua/24 horas D1, 2 e 3 cada três semanas por quatro ciclos (BED). Os pacientes foram estadiados, de acordo com a Classificação da Universidade de Indiana: d. mínima (MN)-5 pacientes, d. moderada (MD)-7 pacientes e d. avançada (AV)-9 pacientes. Quinze pacientes (71%) apresentaram resposta completa (RC), porém três pacientes recidivaram posteriormente. Os seis pacientes com resposta parcial (RP) foram submetidos à cirurgia, sendo encontrada fibrose em dois, teratoma maduro em dois e tumor do seio endodérmico em dois. Com isto, 19 pacientes (90%) apresentaram resposta favorável com desaparecimento da doença maligna (RF), porém somente 14 (67%) permaneceram vivos sem recidiva (SR). A sobrevida global atuarial em 48 meses foi de 51% e a sobrevida livre de progressão (SLP) de 61%. Os pacientes com MN apresentaram 100% de RC sem recidiva, enquanto que nos com MD houve 57% de RC, 86% de RF e 57% SR, e os pacientes com AV 67% de RC, 89% de RF e 44% SR, significativamente pior que nos pacientes com MN. Houve moderada toxicidade renal em quatro pacientes, com elevação de uréia e creatinina, sem necessidade de tratamento específico, porém três pacientes desenvolveram toxicidade pulmonar pela BLM com um óbito, após quatro ciclos. Outro paciente faleceu após dois ciclos devido à embolia pulmonar. Ambos foram submetidos à necrópsia, não sendo encontrada malignidade residual. Não houve episódio de febre durante leucopenia. Portanto, BED foi eficaz no tratamento dos pacientes com MN, sem a toxicidade associada com esquemas com Vimblastina. Nos pacientes com MD e AV, a SLP foi significativamente inferior, demonstrando a necessidade de esquemas menos tóxicos nos pacientes com MN e mais efetivos nos pacientes com MD e AV.



**RESUMO 5****MTX, VLB, ADR e CDDP (M-VAC) NO TRATAMENTO DOS TUMORES UROTELIAIS AVANÇADOS****Malzyner A, Caponero R, Leite RC e Donato EM**

Onze homens e uma mulher com diagnóstico de tumor avançado foram tratados com M-VAC. Todos os pacientes eram brancos, com idade mediana de 54 anos. Dois pacientes apresentavam tumor renal avançado, sendo os restantes, de bexiga. Três pacientes foram classificados histopatologicamente como g.II, quatro como g.III, um como g.IV e quatro não foram classificados. Dez pacientes haviam sido previamente tratados: um recebeu ONO-BCG intravesical; dois tinham cirurgia prévia; dois com RTU; dois RTU + RDT; um RDT + RTU + cirurgia; um com RTU + Oncotitepa intravesical; um com QT sistêmica prévia com nove ciclos de 5FU+ADRIA+MMC+BLEO, seguidos de cirurgia. Ao início do programa seis pacientes apresentavam recrudescência do tumor vesical; dois tinham doença metastática pulmonar; dois apresentavam recidivas loco-regionais; dois tinham recrudescência e metástases. O protocolo utilizado foi: MTX (30mg/m<sup>2</sup>) e VLB (3mg/m<sup>2</sup>), ambos administrados nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. No segundo dia de cada ciclo, precedido por hidratação prévia e diurese forçada pelo manitol, foram administrados: CDDP (70mg/m<sup>2</sup>) por infusão em duas a três horas, seguido de ADRIA (30mg/m<sup>2</sup>). Os efeitos colaterais incluíram: leucopenia em dois pacientes, diarréia em dois pacientes e fraqueza muscular em um paciente. Após um a nove ciclos (mediana de 3,5 ciclos) obtivemos: uma doença estável com manutenção de resposta e SV de dois meses; seis pacientes com RP duração de dois a quatro meses e SV de dois a oito meses; cinco pacientes com RC com duração de quatro a 28 meses e SV de quatro a 30 meses. Obtivemos 50% de RP (seis em 12) e 41,6% de RC, indicando que o programa, embora tóxico, é muito apropriado para induzir remissões em pacientes com neoplasia avançada do urotélio.

**RESUMO 6****SEMINOMA DE TESTÍCULO — REVISÃO DE 25 PACIENTES****Lira RA, Rodrigues AT e Seixas AC****Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ**

Uma análise detalhada e retrospectiva foi realizada em 25 pacientes, portadores de seminoma de testículo, matriculados no INCa., no período de 1971 a agosto de 1984. Foram excluídos da análise dois pacientes: um por ter sido tratado inicialmente em outra instituição e outro por ter abandonado o tratamento durante o seu curso. A maioria dos pacientes se situava na faixa etária de 20 a 40 anos. Biópsia inguinal foi realizada em 15 pacientes, biópsia escrotal em sete pacientes e biópsia abdominal em um paciente. Criptorquidia ocorreu em três pacientes. Seminoma foi o subtipo histopatológico predominante. Doze pacientes eram estágio I, sete pacientes estágio IIa, três pacientes estágio IIb, um paciente estágio IIIa e nenhum paciente estágio IV. A maioria dos pacientes pós-orquiectomia recebeu radioterapia com Co-60, com uma dose variando de 2500 rads/15 F a 4000 rads/25 F para linfonodos ínguino-ilíacos e para-aórticos, e com uma variação de dose de 2500 rads/15 F a 3000 rads/20 F para linfonodos mediastinais. Dois pacientes falharam ao tratamento, um apresentou recidiva em couro cabeludo três meses após o término da RXT sendo, então, tratado com oito ciclos de VAB permanecendo com controle de doença por dois e três meses, quando apresentou recidiva cerebral e linfática disseminada, tendo, então, evoluído para óbito. A outra falha ocorreu em um paciente submetido a RXT e QT, mas sem irradiação mediastinal, e após dois anos e sete meses apresentou recidiva mediastinal, sendo então tratado com RXT e atualmente se encontra sem evidência de doença, com sobrevida maior que seis anos. A sobrevida livre de doença em cinco anos para estes pacientes foi de 89%. As complicações agudas do tratamento foram leucopenia, náuseas, vômitos e diarréia. Complicações crônicas não ocorreram em nenhum paciente.



## RESUMO 7

## TUMORES GERMINATIVOS AVANÇADOS — TRATAMENTO COM PVB

Gomes Filho F e Viola RS

Hospital de Oncologia — INAMPS — Rio de Janeiro — RJ

Treze pacientes portadores de tumores germinativos avançados foram tratados nos últimos três anos no Hospital de Oncologia — INAMPS com esquema quimioterápico PVB. Destes, um paciente não é avaliável, visto ter recebido dois ciclos incompletos, e somente um tem apresentação extragonadal, sendo os demais primitivos do testículo. Oito pacientes apresentaram RC (66,7%) e quatro RP (33,3%). Duas recidivas ocorreram 12 e 16 meses após início da quimioterapia. Verificaram-se três óbitos, após RP, dois por falha ao esquema de 2.<sup>a</sup> linha (VP + CDDP) e um por evolução de doença após abandono de tratamento durante esquema de 2.<sup>a</sup> linha. Somente um paciente recebeu dois ciclos de quimioterapia que corresponde a tumor metacrônico. O período médio de acompanhamento é de 21 meses (oito a 39 meses). A média de ciclos de 3,8. O esquema é eficaz, a tolerabilidade muito boa, porém é necessário maior tempo para confirmarmos o percentual de remissão.

## RESUMO 8

## QUIMIOTERAPIA COADJUVANTE NO CÂNCER DAS VIAS AERODIGESTIVAS SUPERIORES

Chagas JFS, Andrade Sobrinho J, Rapoport A, Carvalho MB, Fava AS, Góis Filho JF, Kowalski LP e Kanda JL

Hospital Heliópolis — São Paulo — SP

Os autores apresentam os resultados imediatos em dois grupos de pacientes submetidos à quimioterapia intra-arterial ou sistêmica, prévias a tratamento cirúrgico ou radioterápico. O primeiro grupo constou de 25 pacientes portadores de carcinoma epidermóide em língua e/ou soalho da boca e o segundo grupo era de 12 pacientes portadores de carcinoma epidermóide da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, e laringe em estádios clínicos III e IV. Os esquemas quimioterápicos utilizados foram: 1.<sup>o</sup> grupo (quimioterapia intra-arterial prévia ao tratamento cirúrgico) — Cisplatinum 50mg — 1.<sup>o</sup> dia, Methotrexate 10mg/d/5 dias, Oncovin 2mg — 1.<sup>o</sup> e 5.<sup>o</sup> dias e Bleomicina 15mg/d/5. No segundo grupo os pacientes foram submetidos à quimioterapia intra-arterial ou sistêmica. Para orofaringe foram utilizados: Cisplatinum 20mg/m<sup>2</sup>/dia durante cinco dias e 5-Fluorouracil 1g/m<sup>2</sup>/dia, durante cinco dias. Para cavidade oral, hipofaringe e laringe, foram utilizados: Cisplatinum 100mg/m<sup>2</sup> no 1.<sup>o</sup> dia e 5 Fluorouracil 1000mg/m<sup>2</sup>/5 dias em três ciclos. Quanto aos resultados, houve, no 1.<sup>o</sup> grupo, resposta em 55% dos pacientes e, no 2.<sup>o</sup> grupo, houve resposta à quimioterapia sistêmica em cinco pacientes, após o 1.<sup>o</sup> ciclo (nove casos), em três pacientes, após o segundo ciclo (cinco casos) e em dois pacientes, após 3.<sup>o</sup> ciclo (três casos). Tendo sido o objetivo do trabalho proposto uma tentativa de melhorar quantitativa e qualitativamente a sobrevida dos pacientes, os autores concluem sobre a validade da quimioterapia intra-arterial ou sistêmica, prévia à cirurgia e/ou radioterapia, principalmente nos pacientes portadores de carcinoma epidermóide das vias aerodigestivas superiores não passíveis de tratamento radical.



**RESUMO 9****QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE COM CISPLATINA E 5-FLUOROURACIL EM PACIENTES COM CARCINOMA DE CABEÇA E PESCOÇO****Skare NG, Oliveira BV, Hatschbach SBB, Kato M, Montenegro MF, Valladares GCG e Abib FC****Hospital Erasto Gaertner — Curitiba — PR**

Estudamos o uso neo-adjuvante da combinação cisplatina 100 a 120mg/m<sup>2</sup> e 5FU 1000mg/m<sup>2</sup> (infusão de 96h) em 64 pacientes (59 H, 5 M) com CEC localmente avançado de cabeça e pescoço. Os pacientes eram portadores de: Ca. de laringe três, Ca. de hipofaringe seis, Ca. de orofaringe 29, Ca. de cavidade oral 18, Ca. de antro maxilar quatro e Ca. de região cervical quatro. Os pacientes foram tratados com um a três ciclos de quimioterapia com intervalos de cerca de quatro semanas. Três pacientes não foram avaliados quanto à resposta devido a abandono do tratamento e um paciente por morte precoce. Dos 50 pacientes avaliados, nove (15%) apresentaram remissão completa após quimioterapia e 35 (58,3%) remissão parcial, totalizando uma resposta objetiva de 73,3%. A toxicidade clínica foi tolerável e manifestada por náuseas e vômitos, anemia moderada e aumento de creatinina para 2mg em apenas um paciente. Não se notaram leucopenia ou trombocitopenia importantes. Devido ao curto tempo de observação, não apresentamos dados sobre a sobrevivência dos pacientes. Tendo em vista os resultados obtidos, estamos iniciando um estudo randomizado prospectivo para estudar o impacto da quimioterapia neo-adjuvante no tempo livre de doença e na sobrevivência.

**RESUMO 10****CARCINOMA MEDULAR OCULTO DA TIREÓIDE, MULTIFOCAL, COM HIPERPLASIA DE CÉLULAS C****Alvarenga M, Frazatto Jr C, Tambascia MA e Alberti Jr O****Instituto de Patologia de Campinas — Campinas — SP**

Os autores apresentam o caso de um carcinoma medular da tireóide, que foi diagnosticado após biópsia de linfonodo supraclavicular esquerdo. O paciente tinha, na época do diagnóstico, 18 anos de idade e o nódulo foi descoberto durante exame físico efetuado no exército. O diagnóstico de carcinoma medular oculto da tireóide foi confirmado pela demonstração de calcitonina e de enolase neurônio-específico nas células tumorais do linfonodo, usando-se a técnica da imunoperoxidase. O exame físico e o mapeamento da tireóide foram relatados como estando dentro dos limites da normalidade. O paciente foi submetido à tireoidectomia total com esvaziamento cervical esquerdo. A tireóide apresentava forma e tamanho normais, estando submetido o seu lobo esquerdo e o istmo por carcinoma medular com material amilóide no estroma. Cortes do lobo direito da glândula mostraram múltiplos focos pequenos de carcinoma medular ao exame microscópico, assim como áreas de hiperplasia de células C (interfoliculares). O paciente persistiu com níveis bastante elevados de calcitonina no sangue após a tireoidectomia, sem evidência clínica de neoplasia residual. A mãe e cinco irmãos do paciente apresentavam níveis normais de calcitonina no sangue, enquanto que uma irmã de 17 anos de idade mantém-se com níveis elevados. Durante a apresentação, serão abordados os critérios de diagnóstico anatomopatológico do carcinoma medular da tireóide bem como a importância clínica da sua multicentricidade e da hiperplasia de células C.



## RESUMO 11

### USO DO RETALHO MIOCUTÂNEO COM O PEITORAL MAIOR, PARA RECONSTRUÇÃO EM CIRURGIAS DE CABEÇA E PESCOÇO

Martins AS, Kellesli MI e Tincani AJ

Hospital Beneficência Portuguesa — Campinas — SP

Os autores apresentam 11 casos de rotação do retalho miocutâneo, utilizando o músculo peitoral maior. Destes, sete eram pacientes já submetidos à radioterapia com metástases cervicais ulceradas e infectadas ou, ainda, necessitando cirurgias extremas, combinadas com hemimandibulectomia, servindo o retalho para reconstrução e correção do defeito cérvico-facial. Dos quatro pacientes não irradiados, em um, o retalho foi utilizado para refazer o trato alimentar superior, devido ao paciente ter sido submetido à glossectomia total. Apenas em um caso, houve perda total do retalho. Concluímos ser esta uma excelente opção para reconstrução em cirurgias de cabeça e pescoço, pois apresenta ótima vascularização, oferecendo proteção à carótida, além de proporcionar contorno adequado à face dos pacientes, principalmente àqueles submetidos à hemimandibulectomia.

## RESUMO 12

### ALTAS DOSES DE VP-16, CICLOFOSFAMIDA E IRRADIAÇÃO CORPÓREA TOTAL HIPERFRACIONADA SEGUIDA DE TRANSPLANTE ALOGENEICO DE MEDULA ÓSSEA: UM REGIME AGRESSIVO E BEM TOLERADO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DE MAU PROGNÓSTICO — RESULTADOS PRELIMINARES

Tabak DG, Bouzas LFS, Souhami L, Matta JLR, Sarcinelli FP, Carriço MKS e Flowers MED

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

No período de agosto/86 a fevereiro /87, três pacientes foram tratados com VP-16-1800mg/m<sup>2</sup> em infusão única em 26 horas no dia -6 seguido por Ciclofosfamida (EDX) 50mg/kg/d nos dias -5, -4 e -3. Irradiação corpórea total (ICT) — 1000cGy em cinco frações de 200cGy nos dias -2, -1 e 0. O transplante de medula óssea (TMO) foi realizado no dia 0 utilizando doadores HLA compatíveis. O estudo incluiu três pacientes: um paciente portador de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em 1.ª recaída medular; um paciente portador de Leucemia Mielóide (LMC) em segunda fase crônica e um paciente portador de LLA em segunda remissão. A idade variou entre quatro e 29 anos. A principal toxicidade apresentada por este regime foi mucosite sévera, que ocorreu nos três pacientes. Todos os três pacientes apresentaram ulcerações orais e um deles apresentou diarreia hemorrágica com volume superior a dois litros. Em todos os pacientes o quadro se resolveu nas três semanas que seguiram ao TMO. Um paciente apresentou alterações eletrocardiográficas significativas sem, entretanto, ocorrer manifestações clínicas de cardiotoxicidade. A eficácia do regime pode ser testada no paciente em recaída que permanece em remissão 210 dias pós-TMO. No paciente portador de LMC houve eliminação do cromossomo Ph1. Nós concluímos que VP-16/EDX/ICT é um regime eficaz e bem tolerado no tratamento de neoplasias hematológicas.



## RESUMO 13

## MACOP-B ALTA TOXICIDADE NO TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN (LNH)

Olivatto LO, Froimtchuk MJ, Gil RA, Allan SE, Carriço MKS e Grupo de Linfoma

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

Um total de 51 pacientes portadores de LNH, previamente não tratados, receberam tratamento com MACP-B. Todos os pacientes tinham *status* funcional maior ou igual a 50 (Escala Karnofsky). A idade mediana foi de 50 anos, com 22% pacientes acima de 61 anos. A toxicidade (critério EGOG) foi alta: 53% dos pacientes apresentaram contagem de granulócitos menor que 500/mm<sup>3</sup> e todos os pacientes desenvolveram anemia; 29% necessitaram de hemotransfusão; infecção foi detectada em 32 pacientes (23% *minor* e 39% *major*); mucosite grave observada em 49% dos pacientes; náuseas e vômitos em 82% dos pacientes. Febre devido à bleomicina, toxicidade cutânea e neurológica foram de intensidade leve, observada em 12%, 31%, 10% dos pacientes, respectivamente. Trinta pacientes adiaram seus tratamentos de uma semana ou mais devido à toxicidade. A taxa de mortalidade foi de 13,7%. Todas as mortes ocorreram devido à sépsis e foram associadas à mucosite (100%) e leucopenia grave (50%). Autópsia realizada nestes sete pacientes confirmou sépsis, e nenhuma evidência de infecção por *Pneumocystis carinii* foi detectada. Os níveis mais altos de toxicidade ocorreram após o uso do methotrexate (MTX) apesar de adequado resgate com leucovorin. Novos esquemas utilizando doses menores de MTX ou sua substituição deverão ser avaliados.

## RESUMO 14

SUBTIPOS HISTIOCÍTICOS VERDADEIROS DE LINFOMAS DE CÉLULAS GRANDES:  
APLICAÇÃO IMUNO-HISTOLÓGICA

Alberti VN, Alberti Jr O e Kerbauy J

Escola Paulista de Medicina — São Paulo — SP

Estudamos 238 linfomas "histiocíticos" de Rapaport através de colorações de rotina (HE) e imuno-histológicas com pesquisa de antígenos do sistema histiocítico-macrofágico em material fixado em formalina e embebido em parafina. Anticorpos utilizados incluíram antilisozima, anti-alfa-1-antitripsina, anti-alfa-1-antiquimotripsina, antiproteína S-100. Após eliminação morfológica dos linfomas não-enquadráveis como "histiocíticos" ou melhor definidos como linfomas de células grandes, difusos, pela Working Formulation, os casos restantes foram submetidos à pesquisa imuno-histológica dos supracitados antígenos. Do total de 238 casos, seis (2,5%) expressaram dois ou três dos antígenos, porém proteína S-100 foi consistentemente negativa. Em acordo com a literatura, nossos casos expressaram fenótipos imunológicos lisozima mais, alfa-1-antitripsina mais, alfa-1-antiquimotripsina mais, proteína S-100 menos, à semelhança de histiocitoses malignas. Pela HE, o único critério diagnóstico reproduzível em relação a achados imuno-histológicos foi a presença de fagocitose pelas células tumorais. Nosso intuito neste projeto foi o de verificar, por métodos internacionalmente aceitos, a possibilidade de diagnosticar linfomas histiocíticos verdadeiros em material colhido e processado das mais variadas formas. Pela sua maior agressividade e dificuldade terapêutica, os linfomas histiocíticos verdadeiros, ainda que raros, merecem caracterização adequada para tratamento mais eficaz. A sobrevivência de antígenos do sistema histiocítico-macrofágico frente a fixadores às vezes adversos torna técnicas imuno-histológicas para sua detecção, em nosso meio, extremamente importantes.



**RESUMO 15****MACOP-B NO TRATAMENTO DE LINFOMA NÃO-HODGKIN (LNH)****Olivatto LO, Froimtchuk MJ, Gil RA, Allan SE, Carriço MKS e Grupo de Linfomas****Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ**

No período de outubro de 1984 a junho de 1986, 63 pacientes com linfomas não-Hodgkin (LNH), avaliados pelo Grupo de Linfomas do INCa., foram tratados com o esquema MACOP-B. Esse esquema de Methotrexate 400mg/m<sup>2</sup>, Adriamicina 50mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 350mg/m<sup>2</sup>, Oncovin 1,4mg/m<sup>2</sup>, Bleomicina 10mg/m<sup>2</sup> e Prednisona 75mg/dia, com aplicações semanais intercaladas, durante um período de 12 semanas. Um total de 51 pacientes previamente não-tratados foram analisados. O estudo histopatológico (Working Formulation) revelou que 86% dos casos eram Difuso (Dif) e Histologia desfavorável (cinco pacientes misto dif., 18 grandes células dif., 15 imunoblásticos, dois linfoblásticos, um pequenos células não clivadas, um pequenos células clivadas e dois discordantes). Trinta e seis pacientes (72%) eram estádios III e IV. Outros fatores prognósticos incluíram 14 pacientes (27%) com sintomas B, 17 pacientes (33%) com massa tumoral >10cm, 11 pacientes (22%) acima 61 anos, 10 pacientes (19,6%) DLH > 500. O seguimento mediano foi de 10 meses. A taxa de resposta completa (RC) foi 79%. Os estádios I e II obtiveram 100% RC; III 86% e IV 67% RC. Todos histologias favoráveis atingiram RC. A sobrevida global em 26 meses foi 63%. Sobrevida livre de doença para pacientes com RC foi 77%. Toxicidade (Critério EGOG) foi alta e incluiu: Hematológica grave (IV) 53% (infecção maior 39%), mucosite grave (III) 49%. Sete pacientes (13,7%) faleceram por toxicidade do tratamento. Concluímos que, apesar do alto índice de resposta obtido com esta combinação, o índice de toxicidade é inaceitável. Não recomendamos este esquema para linfomas de baixo grau de malignidade e em estádios iniciais da doença. Embora o esquema MACOP-B seja eficaz no tratamento de linfoma em estádios avançados e com histologia desfavorável, sua toxicidade é alta. Modificações na dosagem e modo de aplicação das drogas devem ser reavaliados.

**RESUMO 16****TRATAMENTO DE LINFOMAS NÃO-HODGKIN AGRESSIVOS COM CHOP BLEO****Brandão EC, Soares JF, Nascimento E, Lopes EB, Teixeira JAM, Vieira MCLR, Alvares MN, Novaes NMV, Cabral S e Moreira WB****Santa Casa de Misericórdia — Hospital Belo Horizonte — Belo Horizonte — MG**

Os outros autores discutem neste trabalho os resultados do tratamento com o esquema CHO-BLEO em 146 casos de linfomas "agressivos". Discriminados diversos fatores considerados como importantes no prognóstico. Houve 56,2% de remissão completa, sendo a histologia, estágio e presença de sintomas. Já para aparecimento de recidiva foram importantes apenas a presença de sintomas e tumor abdominal maior que 10cm. A sobrevida estimada em cinco anos foi de 35% e quatro fatores influenciaram este evento: a idade, tratamento prévio, e presença de tumor abdominal e, principalmente, obtenção de remissão completa. A toxicidade foi moderada, com apenas um óbito. Os autores concluem que os resultados obtidos são semelhantes aos de outros centros e que pode-se discriminar pelo menos quatro grupos de pacientes, que melhor estudados, poderão se beneficiar, no futuro, com esquemas diversos de tratamento.



**RESUMO 17****RESULTADOS DO TRATAMENTO DO LINFOMA DE BURKITT COM A ASSOCIAÇÃO DE CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA E METHOTREXATE**

**Moreira WB, Brandão EC, Nascimento E, Lopes EB, Teixeira JA, Vieira MCLR, Álvares MN, Araújo RA, Cabral Filho S**

**Centro de Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais — Belo Horizonte — MG**

Trinta e três pacientes portadores de linfoma de Burkitt foram tratados nos períodos entre março/81 e abril/86 com a associação de Ciclofosfamida, Oncovin e Methotrexate venoso e intratecal. A idade mediana foi de sete meses e a relação sexo foi de 1/1,75, com predominância masculina. Onze pacientes tinham doença mínima (estádios A, B e AR) e 22 doença avançada (estádios C e D). Vinte pacientes entraram em RC (61%) e 12 (36%) permaneceram continuamente sem recidiva. Com relação ao estadiamento, pacientes com doença mínima tiveram 91% (10/11) RC com sobrevida a 33 meses de 69%; pacientes com doença avançada tiveram 45% (10/22) RC com sobrevida a 33 meses de 27%. Dos 20 pacientes que entraram em RC, sete (35%) apresentaram recidiva da doença, sendo dois no SNC, mas um deles já apresentava infiltração meníngea inicial. Dois pacientes (6%) faleceram com a síndrome de lise tumoral aguda e quatro pacientes (12%) faleceram por intoxicação à quimioterapia; todos estes pacientes eram portadores de doença avançada. O esquema é muito eficaz e pouco tóxico em pacientes portadores de linfoma de Burkitt com pouca massa tumoral, mas é pouco eficaz nos pacientes com doença avançada. Novos esquemas devem ser estudados para este subgrupo de pacientes.

**RESUMO 18****RETINOBLASTOMA: EXPERIÊNCIA DO CENTRO INFANTIL**

**Cordeiro DO, Brandalise SR, Abreu HF, Holanda JA, Matsuda EI, Baruzzi MJM, Müller RCL, Paolis M, Tricta F e Marvulle D**

Foram analisados de 1978 a 1987, quarenta e oito portadores de retinoblastoma. As análises foram separadas em dois grupos: previamente a 1982, quando não havia padronização sistemática de tratamento e, após essa data, com o PROTOCOLO RETINOBLASTOMA I/82. Entre 1978 e 1982 foram estudados seis casos, sendo cinco do sexo feminino e um do sexo masculino, com idade variando entre sete a 54 meses ( $\bar{X}$  = 31 meses). Os pacientes foram estadiados de acordo com dois critérios: o critério anatomopatológico, sendo dois estágio I, três do estágio III, um do estágio IV. Conforme a classificação do REESE foram: dois estágio II, um estágio III, dois estágio IV e um estágio V. Desses pacientes, três (50%) continuam em remissão clínica completa (49 a 120 meses). Um apresentou recidiva ocular seis meses após o final de terapia. Ocorreram duas recaídas em SNC: uma durante o tratamento (aos seis meses) e em outro caso, 16 meses após o término da terapia. Destes seis pacientes, dois faleceram (um em remissão e um em recaída). No



período de 1982 a 1987 ingressaram 42 pacientes, sendo 41 casos considerados para a análise. Um não foi avaliado por abandono ao tratamento. Destes, 20 eram do sexo masculino e 22 do sexo feminino, com idade variando de dois a 72 meses ( $\bar{X}$  = 37 meses). De acordo com a classificação anatomopatológica, 16 eram do estágio I, cinco do estágio II, 14 do estágio III e seis do estágio IV. Segundo a classificação de REESE, quatro eram do estágio I, quatro do estágio II, três do estágio III, dois estágio IV e cinco do estágio V EO e 23 V 10. Esses pacientes foram uniformemente tratados segundo o PROTOCOLO RETINOBLASTOMA I/82. Destes, 31 (76%) continuam em remissão clínica completa, sendo que 27 estão fora de terapia (66%) por período de um a 106 meses. Nove pacientes estão em tratamento (três meses a 19 meses). Quanto às recaídas, três foram oculares isoladas e seis foram extra-oculares sendo: três SNC isolada; duas combinadas SNC + MO; uma combinada osso + SNC. A distribuição das nove recaídas, de acordo com o estágio anatomopatológico ao diagnóstico foi: Estádio I (1/16), Estádio II (0/5), Estádio III (3/14) e Estádio IV (5/6). Foram registrados cinco óbitos, sendo um em remissão e quatro em recaída. Sobrevivem 36 pacientes.

## RESUMO 19

### CÂNCER DE MAMA AVANÇADO

Broecker Neto A, Lago S, Costa AJ, Radke RC, Kalil NN, Sandri MI, Coutinho M, Kalil MAS e Teitelbaum O

Hospital São Lucas — PUCRS — Porto Alegre — RS

Cento e sessenta e três pacientes portadores de carcinoma de mama avançado, 43 estágio IV e 125 recorrências, foram avaliados retrospectivamente em relação à resposta com a primeira terapêutica sistêmica. A estratificação foi por *status* menstrual, local dominante de doença metastática, terapêutica e intervalo livre de doença. A terapêutica utilizada foi individualizada para cada paciente com base nos fatores prognósticos. As respostas obtidas no estágio IV foram de 72% com um tempo de resposta de 17 meses; para recorrência as respostas foram 72% com tempo de resposta de 17 meses. No total as respostas foram de 72%, com uma média de 17 meses de duração. A proporção de pacientes pré e pós-menopausa nos estágios IV e recorrência foi equilibrada, bem como as respostas. Nas pacientes estágio IV a incidência do local dominante de metástase foi: óssea 62%, visceral 23% e partes moles 13%; para as pacientes com recorrência foi visceral 48%, óssea 32% e partes moles 20%. As respostas por local dominante de doença nas pacientes estágio IV foram: visceral 70% com 14 meses de tempo de resposta, óssea 74%, com 20 meses de resposta média e partes moles 66%, com 11 meses de resposta; para as pacientes com recorrência, a resposta visceral foi de 11%, com 17 meses de resposta, óssea 82%, com 16 meses de resposta e partes moles 56%, com 21 meses de resposta. Nas pacientes estágio IV a terapêutica mais utilizada foi químico-hormonioterapia com 53%, quimioterapia com 34% e hormonioterapia 13%; nas pacientes com recorrência químico-hormonioterapia 36%, quimioterapia 31% e hormonioterapia 33%. As respostas de acordo com o tipo de terapêutica empregada mostraram que no estágio IV com hormonioterapia foi de 66%, quimioterapia 86% e químico-hormonioterapia 63%; as pacientes com recorrência à hormonioterapia apresentaram 59%, quimioterapia 71% e químico-hormonioterapia 84%. As respostas observadas nas pacientes com intervalo livre de doença até 24 meses foram de 68% e com tempo de resposta de 14 meses; para as pacientes com intervalo livre de doença superior a 24 meses, a resposta foi de 75%, com tempo de resposta de 29 meses.



## RESUMO 20

## TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ADJUVANTE NO CÂNCER OPERÁVEL DA MAMA

Atalecio LE, Soares JLC, Gomes Filho JS, Lopes LA, Wajnberg M e Oliveira VC

Hospital de Oncologia-INAMPS — Rio de Janeiro — RJ

Foram avaliados 333 pacientes com câncer da mama estágio I, II, III, idade inferior a 70 anos, submetidas à mastectomia à Halsted, Patey ou segmentectomia com esvaziamento axilar. Radioterapia pós-operatória não foi feita. Após o exame anatomopatológico as pacientes com axila negativa (N-) foram mantidas em controle e aquelas com axila positiva (N+) foram submetidas à quimioterapia adjuvante iniciada nos primeiros 28 dias pós-cirurgia. Todas as pacientes que ultrapassaram este período foram mantidas em controle (N+C). O tratamento adjuvante consistiu de ciclofosfamida e fluorouracil na dose de 600mg/m<sup>2</sup> e methotrexate 40mg/m<sup>2</sup> (CMF) feito endovenoso no dia 1 e repetido a cada 21/21 dias por oito ciclos. Após um período médio de 20 meses de observação calculamos e comparamos o intervalo livre de doença (ILD) e a sobrevida (SV) dos grupos N-, N+, N+C. No grupo N-, o ILD e a SV foram superiores ao N+C, respectivamente 79% vs 38% (P < 0,001) e 94% vs 55% (P < 0,001). O grupo N+ comparado com o N+C mostrou melhora para o ILD (50% vs 38% com P < 0,01) e uma tendência na SV (58% vs 55%, P = 0,07). O tratamento melhorou o ILD e a SV do grupo N + 1 a 3 (N+ 57% vs N + C 47% com P < 0,01 e N+ 98% vs N+C 91% com P = 0,05 respectivamente) e o grupo N+ ≥ 4 (N+ 38% vs N+C 33% com P = 0,03 e N+ 60% vs N+C 47% com P < 0,01 respectivamente). Na menopausa houve melhora para o ILD tanto da pré (N+ 55% vs N+C 50%, P < 0,01) como na pós (N+ 39% vs N+C 25%, P < 0,05) mas sem modificar a SV (pré: N+ 88% vs N+C 88%, P= 0,08; pós: N+ 77% vs N+C 55%, P= 0,40). A toxicidade foi aceitável e os resultados corroboram a literatura, embora seja necessário mais tempo de observação.

## RESUMO 21

## MITOMICINA C E VINBLASTINA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA REFRACTÁRIO

Costa MADL, Mendonça NSP e Froimtchuk MJ

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

Entre agosto/83 e dezembro /85, 83 pacientes portadores de câncer de mama avançado resistente a múltiplos agentes quimioterápicos foram tratados com MMC (10mg/m<sup>2</sup> IV-6/sem) e VLB (6mg/m<sup>2</sup> IV-3/3 sem). Setenta e dois pacientes eram avaliáveis quanto à resposta. Idade mediana 54 anos. Performance Status (ECOG-PS): 0=9 pacientes, 1=33 pacientes, 2=24 pacientes e 3=6 pacientes. Sítio principal de doença: partes moles 24 pacientes, osso 14 pacientes e víscera 34 pacientes. Observamos resposta completa (RC) três pacientes (4,1%), resposta parcial (RP) sete pacientes (9,7%) e doença estável (DE) — três meses ou mais) 23



pacientes (31,9%). Trinta e três pacientes (45,7%) foram caracterizados como tendo doença sob controle (RC+RP+DE). O tempo para progressão da doença variou entre 74 e 665 dias (mediana 152 dias) nos pacientes com resposta objetiva (RC+RP) e entre 90 e 400 dias (mediana 140 dias) nos pacientes com DE. Os tempos para progressão de doença entre grupos com resposta objetiva e DE não foram significativamente diferentes. Pacientes com doença em partes moles apresentaram maiores índices de resposta. Entretanto, sítio de doença não foi fator prognóstico para resposta objetiva ou DE. Nenhum dos pacientes com PS 3 se beneficiou do esquema. Setenta e cinco pacientes eram avaliáveis quanto à toxicidade: mucosite três pacientes; leucopenia  $< 2.000/mm^3$ , PMN  $< 1.000/mm^3$  ou plaquetas  $< 50.000/mm^3$  — 11 pacientes (14,6%) havendo um óbito por leucopenia e sepsia; distensão abdominal e constipação — seis pacientes; parestesias um paciente; mialgias oito pacientes; herpes zoster três pacientes; infecção minor dois pacientes; ICC três pacientes; infiltrado pulmonar não infeccioso um paciente. Concluímos que este esquema quimioterápico apresentou toxicidade aceitável, beneficiou um número importante de pacientes, devendo ser considerado para tratamento de câncer de mama avançado e resistente em pacientes com um bom PS.

## RESUMO 22

### ASSOCIAÇÃO PROGNÓSTICA CEA-RECEPTORES DE ESTRÓGENO EM CARCINOMAS MAMÁRIOS

Alberti Jr O e Alberti VN

Escola Paulista de Medicina — São Paulo — SP

Trinta e cinco casos de carcinomas mamários (ductais) de mama foram estudados quanto à expressão de receptores de estrógeno (por DCC, imunofluorescência e imunoperoxidase) e de antígeno carcinoembrionário (cortes de parafina). A pesquisa de RE em tecido empregou um anticorpo murino monoclonal contra estrofilina; a técnica utilizada foi tanto imunofluorescência quanto imunoperoxidase. O anticorpo anti-CEA foi purificado por imunoafinidade com CEA extraído de carcinomas do cólon. Seguimento clínico mínimo de dois anos em oito de 10 tumores que continham altos níveis de RE porém não expressavam CEA, mostrou resposta objetiva à anti-hormonioterapia. Tumores contendo RE porém também expressamente CEA (seis de sete) não apresentaram resultados positivos à terapêutica. Nossos resultados indicam que CEA pode ser um marcador de valia para prognóstico em carcinomas mamários RE positivos.

## RESUMO 23

### PREVENÇÃO À ALOPÉCIA INDUZIDA PELA ADRIAMICINA

Almeida LC e Oliveira Filho JA

Centro de Oncologia Campinas — Campinas — SP

Realizamos, durante um ano e meio, um estudo no Centro de Oncologia Campinas, sobre a prevenção à alopecia induzida pela Adriamicina com o uso da crioterapia, através de uma técnica já conhecida e utilizada no exterior, mas inédita no país. Esta consiste na colocação de uma touca gelada ( $-15^{\circ}C$ ) 15 minutos antes da infusão da droga e retirada 30 minutos após o término. Os



mecanismos de ação prováveis seriam: — Vasoconstrição induzida pela queda da temperatura que diminui a quantidade de droga que chegaria no couro cabeludo provocando a perda de cabelo. — A queda de temperatura poderia ser benéfica visto que a adriamicina é concentrada nas células por processo ativo sensível à temperatura. — A diminuição da temperatura poderia diminuir o metabolismo do folículo piloso reduzindo a eficácia do citostático<sup>1, 2, 3</sup> no seu sítio de ação. Nosso estudo demonstrou que tiveram alopecia total 50% dos que utilizaram a técnica e 92% dos que não a utilizaram. Concluímos que maiores estudos devem ser realizados observando os seguintes pontos: — População homogênea quanto a idade, diagnóstico, esquema terapêutico e número de ciclos quimioterápicos. — Substância a ser utilizada na touca; verificamos que o gelo em gel com sal mantém uma temperatura mais adequada. — Umidificação do cabelo para uma boa condução da temperatura. — Touca vedada à passagem do ar.

Referências Bibliográficas:

1. Anderson JE et al. Prevention of doxorubicin-induced alopecia by scalp cooling in patients with advanced breast cancer. *Br. Med. J.*, 1981; 282:423-424.
2. Dean JC et al. Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia. *N. Eng. J. Med.*, 1979; 301:1427-1429.
3. Edelstyn GA et al. Doxorubicin-induced hair loss and possible modification by scalp cooling. *Lancet*, 1977; 2: 253-254.

## RESUMO 24

### INFECÇÃO HOSPITALAR EM ONCOLOGIA GINECOLÓGICA E MAMÁRIA — REVISÃO DE DADOS DE UM ANO

Monte MCCD, Pinto Neto AM, Tresoldi AT, Lopes LR, Ulson CM, Evangelista SRP, Almeida JG, Branchini MLM e Bastos SRB

UNICAMP — Comissão de Controle de Infecção Hospitalar — Campinas — SP

Levando em consideração a escassez de dados relativos à infecção hospitalar em um serviço específico de Oncologia Ginecológica e Mamária e a alta susceptibilidade do paciente oncológico à infecção a CCIH — HC — CAISM — UNICAMP analisa os dados de infecção hospitalar no período de março de 86 a março de 87 e demonstra o perfil de Infecção Hospitalar neste período, neste Serviço. Foram analisadas um total de 1486 fichas, através de um sistema de vigilância epidemiológica (SVE) que consiste na coleta, análise e div. de dados referentes à Infecção Hospitalar. O instrumento básico de coleta é uma ficha individual de dados, que cada paciente internada recebe no momento da admissão. Esta ficha é preenchida diariamente pelas enfermeiras da Oncologia e revisada, juntamente com o prontuário, pela enfermagem da CCIH, por ocasião da alta da paciente. Os critérios diagnósticos utilizados estão de acordo com as normas do Ministério da Saúde. Posteriormente a esta coleta as fichas são codificadas, digitadas e entra em um programa específico para o Controle. Concluímos que destas 1486 fichas analisadas tivemos 109 infecções hospitalares, chegando a um coeficiente de 7,33%. Os sítios de infecção mais freqüentes foram ferida cirúrgica, urinária e respiratória baixa. Salientamos o fato de que em nosso serviço o coeficiente de infecção na ferida cirúrgica em relação ao coeficiente de infecção urinária está elevado. Serão analisados os índices de infecção de acordo com os procedimentos realizados durante a internação. As conclusões finais serão expostas no trabalho original, visto que as fichas estão sendo analisadas no Centro de Processamento de Dados (CPD) do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher (CAISM).



**RESUMO 25****IMPORTÂNCIA DA LINFADENECTOMIA AXILAR NO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DA MAMA****Brondi LAG, Stecca J e Ferro MC****Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba — Sorocaba — SP**

Em 151 mastectomias realizadas, empregando-se as técnicas de Halsted-Meyer (104 casos) e de Patey-Dyson (47 casos), encontrou-se um total de 5.015 linfonodos axilares, com a média de 33,2 por axila. Nenhum método especial foi utilizado para a procura dos linfonodos, onde se conclui que a técnica de dissecação manual é eficaz. Os linfonodos foram divididos de acordo com os níveis de drenagem axilar e de acordo com os seus maiores diâmetros. Observou-se uma estreita correlação entre o diâmetro do linfonodo e o seu comprometimento histológico, onde se conclui que esse parâmetro pode ser considerado como indicador prognóstico axilar para o câncer da mama. Os pequenos linfonodos (menores que 0,5cm de diâmetro) estavam presentes em todos os níveis, ao contrário do que ocorreu com aqueles maiores que 2cm, encontrados, quase que exclusivamente, no primeiro nível de drenagem axilar (Nível I). Obteve-se uma taxa de falso negativo de 22,5% a qual foi mais elevada entre os casos mais iniciais de estadiamento da moléstia. Cirurgias muito conservadoras, apenas levarão a um esvaziamento incompleto da axila, com grande possibilidade de deixar linfonodos locais comprometidos. Foi descrito um grupo de linfonodos, considerado uma das cadeias mais altas da axila, denominado grupo paracefálico, encontrado em 34 mastectomias (22,5%). Os linfonodos menores que 0,5cm clinicamente não detectáveis, mas histologicamente comprometidos, foram denominados metástases axilares mínimas da mama.

**RESUMO 26****NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL****Broecker Neto A, Costa AJ, Lago S e Kalil NN****Hospital São Lucas (PUCRS) — Porto Alegre — RS**

Este é um trabalho retrospectivo estudando 33 pacientes com diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), tratadas no Serviço de Oncologia da PUCRS, no período de novembro de 1978 a novembro de 1985. O tipo de gestação que deu origem à NTG ficou distribuído: 23 pacientes (69%) eram portadoras de gestação molar e tinham diagnóstico histológico de mola hidatiforme em 15 e coriocarcinoma em oito pacientes; quatro pacientes (12,2%) haviam interrompido a gravidez devido a aborto espontâneo e a histologia era de coriocarcinoma em todas as quatro; quatro pacientes (12,2%) tiveram uma gravidez a termo com histologia de mola hidatiforme focal em um caso e em outros três casos coriocarcinoma; duas pacientes com tipo de gestação ignorada e a histologia era de coriocarcinoma. A idade mínima das pacientes foi de 21 anos e a máxima de 51, com uma idade média de 29 anos. Os "estágios" ou graduação da gravidade nas pacientes foram: não metastática em 21 pacientes (65,6%); NTG metastática de baixo risco em oito pacientes (25%); NTG de alto risco em três pacientes (9,3%). Nas pacientes com NTG não metastática de baixo risco o tratamento inicial foi com Methotrexate e nas pacientes com NTG metastática de alto risco o tratamento inicial foi com poliquimioterapia. Em algumas pacientes que receberam tratamento quimioterápico apenas com Methotrexate foi necessário o uso de esquema poliquimioterápico alternativo. Os resultados com as terapêuticas foram os seguintes: NTG não-metastática 20 pacientes em remissão completa e um óbito; NTG metastática de baixo risco sete pacientes em remissão completa e um óbito; NTG de alto risco duas remissões completas e um óbito. No total de 32 pacientes tratadas em 29 foi obtida remissão completa (90,6%) e apenas três óbitos.



## RESUMO 27

## QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA TROFOBLÁSTICA COMPLICADA

Brandão EC, Nascimento E, Lopes EB, Teixeira JAM, Vieira MCLR, Álvares MN, Novais NMV, Cabral Filho S e Moreira WB

Santa Casa de Misericórdia e Centro de Quimioterapia Antitumoral do Hospital Belo Horizonte — Belo Horizonte — MG

Setenta e oito pacientes tratados no Centro de Quimioterapia do Hospital Belo Horizonte e Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia foram avaliados. As pacientes foram divididas em quatro grupos, baseado na presença ou ausência de metástases e fatores de mau prognóstico. A taxa de remissão completa prolongada foi de 93% para pacientes sem metástases de bom e mau prognóstico respectivamente e de 100% e 48% para os metastáticos de bom e mau prognóstico respectivamente. Houve necessidade de histerectomia em apenas cinco casos e a toxicidade foi baixa para os esquemas, utilizando-se Methotrexate com ou sem ácido fólico e alta para os de poliquimioterapia. Os autores concluem ser necessário melhor estadiamento da doença e modificação terapêutica para os casos metastáticos de mau prognóstico.

## RESUMO 28

## ESTUDO RANDOMIZADO COMPARANDO 2000 cGy VERSUS 5000 cGy PRÉ-OPERATÓRIOS NOS ADENOCARCINOMAS DO RETO

Rodrigues AT, Simões JH, Nascimento MCB e Linhares LMB  
Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

No período de janeiro de 1984 a julho de 1986, 29 pacientes portadores de adenocarcinomas de reto, sem evidência clínica e laboratorial de metástase à distância, foram randomizados para receber radioterapia pré-operatória, com doses de 2000 cGy/5 frações (GRUPO A) e 5000 cGy/25 frações (GRUPO B). Quinze pacientes eram do sexo masculino e 14 pacientes eram do sexo feminino. A idade mínima foi de 26 anos, a idade máxima foi de 72 anos e a mediana de 53 anos. Quinze pacientes eram do GRUPO A e quatorze pacientes eram do GRUPO B. A localização da lesão em terço inferior do reto ocorreu em 44,8% da série. Dos pacientes operados, 20 foram com intuito curativo, cinco com intuito paliativo e quatro pacientes se recusaram à cirurgia após terem apresentado melhora clínica importante com o uso da radioterapia pré-operatória. Dos pacientes submetidos à cirurgia com intuito paliativo, três decorreram devido à presença de metástase hepática não detectada clinicamente e laboratorialmente e os outros dois em decorrência de doença localmente avançada. Ressecção abdômino-perineal foi a cirurgia realizada com maior frequência em ambos os grupos, seguida de ressecção anterior. No estudo histopatológico das peças cirúrgicas, o comprometimento de parede do órgão foi semelhante para ambos os grupos, não havendo também diferença no estudo do comprometimento linfático regional para ambos os grupos. As complicações agudas e as complicações cirúrgicas foram mais acentuadas para os pacientes do Grupo B. Devido ao pequeno tempo de seguimento destes pacientes não há no momento possibilidade de análise da sobrevida para os diferentes grupos destes pacientes.



**RESUMO 29****RADIOTERAPIA MAIS QUIMIOTERAPIA NOS TUMORES DO CANAL E MARGEM ANAL**

**Rodrigues AT, Nascimento MCB, Gil RA, Teixeira Jor M e Simões JH**  
**Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ**

De julho de 1982 a junho de 1985, foram analisados 18 pacientes portadores de tumores de ânus tratados no Instituto Nacional de Câncer, utilizando a associação de radioterapia e quimioterapia com 5-Fluorouracil e Mitomicina-C. Treze pacientes apresentavam lesão em canal anal e cinco apresentavam lesão em margem anal. Tumor cloacogênico foi presente em 33% da série. Linfonodos inguinais clinicamente positivos no primeiro exame ocorreram em oito pacientes. A quimioterapia foi iniciada concomitantemente com as irradiações (D-1) utilizou Mitomicina-C na dose de 10mg/m<sup>2</sup> e 5-Fluorouracil na dose de 1000mg/m<sup>2</sup> em infusão contínua em D1, D2, D3 e D4. A radioterapia utilizou doses de 4.500 a 5.000 rads em 25 frações, com reforço de 1000 a 2000 rads em cinco e 10 frações respectivamente. A taxa de controle locorregional com o tratamento conservador foi de 62,5% (10/16 pacientes). Quando a cirurgia foi associada para falha do tratamento inicial, esta taxa de controle foi de 81,2%. A frequência e o tipo de complicações observadas foram equivalentes àqueles encontrados na literatura. Não houve óbitos em consequência do tratamento. Somente um estudo randomizado poderá comprovar a superioridade do tratamento com radioterapia mais quimioterapia sobre a radioterapia isolada.

**RESUMO 30****FARINGOLARINGO-ESOFAGECTOMIA TOTAL COM TRANSPOSIÇÃO GÁSTRICA: UMA ALTERNATIVA PARA TUMORES DE HIPOFARINGE E ESÔFAGO CERVICAL**

**Martins AS, Brandalise NA, Kellesli MI e Tincani AJ**  
**Hospital Beneficência Portuguesa — Campinas — SP**

Os autores apresentam nove casos de tumores de hipofaringe e esôfago cervical, submetidos a faringolaringo-esofagectomias totais com transposição gástrica transmediastinal posterior e anastomose faringogástrica, operados entre outubro de 1985 e fevereiro de 1987. Cinco destes pacientes possuíam carcinomas de esôfago cervical, em três os carcinomas eram de região pós-cricóide e seio piriforme e um paciente se apresentou com recidiva de carcinoma folicular de tireóide em esôfago cervical. Em todos os pacientes a filosofia básica de tratamento foi de cirurgia com reconstrução imediata da continuidade do trato alimentar, visando palição e cura ocasional. Os autores discutem também a morbidade e mortalidade da cirurgia comparáveis com a da literatura mundial.



**RESUMO 31****ASPIRAÇÃO POR AGULHA FINA DIRIGIDA POR CAT (FNA)**

**Alberti Jr. O, Alberti VN, Pereira ECV, Dabus Neto A e Meirelles EO**  
Escola Paulista de Medicina — São Paulo — SP

O renascimento da popularidade da aspiração por agulha fina (FNA) nos EEUU é atribuído principalmente à sua simplicidade, rapidez, baixo custo e resultados confiáveis. O relacionamento radiologista-patologista é essencial quando da aspiração de processos em locais de difícil acesso à agulha ou de possibilidade de danos a estruturas vitais. Grande número de nossos casos foram colhidos pelo radiologista e esfregaços do material imediatamente analisados pelo patologista para verificar a adequação diagnóstica do espécime. Em algumas instâncias foi necessária realização de nova biópsia. Do total de 39 casos consecutivos diagnosticados entre maio de 1986 e fevereiro de 1987, 18 foram confirmatórios de neoplasia maligna; 12 outros excluíram presença de malignidade no material e nove outros não levaram à definição diagnóstica. Dezesesseis espécimes foram submetidos a estudo imuno-histológico, obtendo-se em 11 definições do local de origem do tumor ou do agente etiológico. Os locais mais freqüentemente biopsiados, em ordem decrescente, foram: fígado, pulmão, rim, ossos, pâncreas, mediastino, LN, cérebro, baço e adrenal (16-8-3-3-3-2-1-1-1). Mínimas complicações com enfisema pulmonar ocorreram; não houve hemorragias clinicamente significativas. Neste trabalho salientamos a grande contribuição da FNA, praticamente sem intercorrências clínicas no diagnóstico oncológico.

**RESUMO 32****PROTOCOLO PARA MENSURAÇÃO DA DOR E A ANALGESIA EM PACIENTES NEOPLÁSICOS**

**Stefanuto W e Delgado GL**  
Onco-Clínicas Especializadas — Sorocaba — SP

Esta comunicação objetiva apresentar métodos práticos e simples para mensurar a dor e a analgesia em pacientes neoplásicos com dor crônica. São discutidos os métodos em voga, entre eles os de McGill-Melzack, as escalas analógicas visual e não-visual, cada um com suas vantagens e indicações práticas. Este serviço aponta os métodos analógicos como os mais indicados, atualmente, para as observações estatísticas (visual) e individuais (não-visual), e métodos de observação clínica orientada para a avaliação inicial e da terapêutica da dor de origem oncológica.

**RESUMO 33****ONCOCITOMA RENAL — APRESENTAÇÃO DE DOIS CASOS POR DESCOBERTA ECOGRÁFICA**

**Alvarenga M, Marussi E, Pinotti JA, Pareja J e Palma P**  
Maternidade de Campinas — Campinas — SP

Os autores apresentam dois casos de uma neoplasia benigna do rim, que foi bem caracterizada clínica e anatomopatologicamente por Klein e Valensi, 1976, atualmente designada como oncocitoma renal. O motivo da apresentação é o fato do diagnóstico ter sido possível de ser efetuado por ecografia abdominal realizada rotineiramente em consultório de ginecologia, em pacientes assintomáticas. A primeira paciente tem 62 anos de idade, tendo sido descoberta massa



no pólo inferior do rim direito, em consulta ginecológica de rotina, ao exame ecográfico abdominal, que media 6,0 x 5,0cm nos seus maiores diâmetros. A segunda paciente tem 45 anos de idade, tendo sido submetida à quadrantectomia e axilectomia há cerca de seis meses em outro serviço por carcinoma da mama. Durante consulta ginecológica, foi descoberta massa no pólo superior do rim esquerdo ao exame ecográfico, que foi confirmado por tomografia computadorizada. O tumor media 7,0 x 4,0cm nos seus maiores diâmetros. Durante a apresentação serão discutidos os aspectos de diagnóstico clínico, propedêutico, macroscópico e microscópico deste tipo específico de neoplasia renal, bem como a sua separação do carcinoma de células renais.

Referência bibliográfica:

1. Klein MJ e Valensi QJ. Proximal tubular adenoma of the Kidney with so-called oncocytic features. Cancer 1976; 38: 906-914.

### RESUMO 34

#### CAPACIDADE DO MÉDICO NA COMPREENSÃO DOS MECANISMOS DE ADAPTAÇÃO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS AO SEU DIAGNÓSTICO

Delgado GL e Araújo GN

Faculdade Medicina Sorocaba (PUSP) e QNCO — Clínicas Especializadas — Sorocaba — SP

Os autores apresentam os resultados de um estudo sobre a capacidade do médico de compreender os mecanismos de adaptação do doente oncológico ao diagnóstico, no Estado de São Paulo (Brasil), através da aplicação de um questionário (modificação e adaptação do "Cancer Attitude Survey" de Blanchard et al. (1981) a 50 médicos (quatro oncologistas e 46 não-oncologistas). Detectam que mais de 50% dos médicos tendem a esconder o diagnóstico de seus pacientes, apriorizando que o conhecimento da real situação pelo doente pioraria a evolução do quadro clínico do doente. Por outras análises determinam que essa posição deve ser conseqüente do desconhecimento e à incompreensão, por parte dos médicos, dos mecanismos de adaptação do paciente, em especial os oncológicos, ao seu diagnóstico. Também determinaram uma forma preconceituosa que têm os médicos de abordar o "câncer" e o "canceroso". De modo geral, os resultados demonstram que muitos médicos não são capazes de estruturar conceitos básicos e firmes para uma relação médico-paciente oncológico mais madura. Entendem que todos estes achados concordam com aqueles realizados em outros países ocidentais há certo tempo, e que, aparentemente, hoje lutam por extinguir tais atitudes negativas do meio médico e leigo. Finalmente, propõem a utilização de princípios de uma Medicina Humanística, centrada no respeito aos valores humanos e humanísticos da relação médico-paciente.

### RESUMO 35

#### XERODERMA PIGMENTOSUM: REVISÃO DE LITERATURA E USO DO ETRETINATO

Herter LD e Herter NT

Hospital Santa Rita da Associação Sulriograndense de Combate ao Câncer — Porto Alegre — RS

Xeroderma pigmentosum (XP) é uma genodermatose determinada por herança autossômica recessiva. Apresenta uma incidência em torno de 1.250.000 e freqüentemente determina surgimento de tumores de pele ainda na infância. Possui um defeito enzimático no mecanismo de reparação do DNA de fibroblastos quando expostos à irradiação ultravioleta. Até o momento, não temos um tratamento que substitua ou reponha este déficit enzimático. O autor faz uma revisão da literatura sobre as alterações do DNA e suas conseqüências, clínica e tratamento do XP, além de comentar uma das mais novas drogas usadas nesta doença, o Etreinato.



## INFORMES

O PRO-ONCO (Programa de Oncologia) está funcionando na Coordenadoria Regional da Campanha Nacional de Combate ao Câncer e coordena três sub-programas: O Sistema Integrado de Controle do Câncer (SICC), o Programa Integrado Tecnológico de Citopatologia (PITEC) e o Sistema Integrado e Regionalizado de Controle do Câncer (SIRCC). O PRO-ONCO, em fase de oficialização (junto ao INAMPS e Secretarias de Saúde do Estado e do Município), vem concentrando sua área de atuação no campo do Câncer Cérvico-Uterino, no câncer da boca e outros, atuando, também, na área do ensino da cancelologia e na educação comunitária.

O endereço completo do PRO-ONCO é:  
 Coordenadoria Regional da CNCC  
 Rua do Resende, 128/3º andar  
 20231 — RIO DE JANEIRO — RJ

### PROGRAMA DE IMUNOGENÉTICA E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

O programa de Imunogenética e Transplante de Órgãos — PITO — objetiva atender à população do Rio de Janeiro, de qualquer faixa sócio econômica, em programas de tratamento especializados como transplante de rim, coração, medula óssea etc.

Através do Programa espera-se aumento significativo dos transplantes de rim, com segurança, no Rio de Janeiro, realizados na Unidade Central de Imunogenética (HSE), Unidade de Transplante de Rim do Hospital dos Servidores do Estado, Hospital Geral de Bonsucesso e Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Com a implantação do Laboratório Central de Imunogenética e da Unidade de Transplante Renal, em enfermaria de 17 leitos, o HSE espera atingir a meta de 50 transplantes de rim em 1987.

No Hospital Geral de Bonsucesso, com 18 leitos na Unidade de Transplante Renal o objetivo, para 1987, é realizar 35 transplantes de rim.

O Hospital Universitário Pedro Ernesto, responsável por 50% dos transplantes de rim realizados no Rio de Janeiro, deverá receber maior apoio em exames imunogenéticos e intergrupais, principalmente referidos ao Programa de Transplante de rim de cadáveres.

O aumento do número de leitos — de 15 para 32 — nos três Hospitais permite, no mínimo, duplicar o número de transplante de rim em 1987.

Para os transplantes de medula óssea e cardíacos o PITO continuará colaborando com o CEMO/CNCC e o PRÓ-CICARD, respectivamente, oferecendo es-

tudos imunogenéticos que possibilitem a sua realização.

Está sendo criado, com o apoio do INAMPS, um Banco de Olhos e ativado o Programa de Transplante de Córneas, no HSE, como forma de atender outros programas de transplante que possam ser desenvolvidos pelo PITO.

O Laboratório Central de Imunogenética (LCI-HSE), recebendo novas instalações e apoio material e de pessoal, passa a centralizar todas as informações de transplantes de órgãos no Rio de Janeiro, podendo oferecer testes de histocompatibilidade e colaborar em programas nacionais e estrangeiros, para a obtenção de novos reativos e introdução de novas tecnologias que permitam sua autonomia na área dos transplantes.

### UNIFICAÇÃO DOS CURSOS DE CITOTÉCNICOS DO MS

O Curso de Formação de Citotécnicos visa capacitar pessoal técnico, de nível médio, da área de saúde, a fim de auxiliar o médico citopatologista na correta seleção das preparações citológicas, para o diagnóstico oncológico.

A estrutura geral do ensino da citopatologia obedece a critérios sociais, educacionais, de recursos humanos, de materiais e de organização, estabelecidos para a formação do técnico de nível médio, padronizado pela OPS, em 1984.

O ensino deve ser tutorial, a relação de pessoal docente (professores e monitores) para com os alunos deve estar na proporção de 1:4 ou 1:5 e a carga horária em 2.760 horas.

As características do Curso incluem: a vinculação a um laboratório de cito-histopatologia, com produtividade anual de 20 mil a 50 mil exames; a integração, funcionalmente, a um laboratório de Anatomia Patológica; recursos físicos, condições ambientais e materiais adequados, de acordo com as normas de funcionamento recomendadas para um laboratório.

A seleção e recrutamento dos alunos envolvem o nível de escolaridade do 2º grau completo, recomendando-se a *não admissão* de candidatos com nível superior.

O recrutamento dos candidatos para o curso deve ser feito por Serviços de Saúde, que desenvolvam ações de controle do câncer, com o compromisso formal de contratar o candidato ao término do curso. Isto garante a integração instituição promotora/mercado de trabalho assegurado.



Os cursos deverão ser planejados em caráter regional, observando as necessidades dos Serviços de Saúde, para atender, em média, 10 participantes.

No final do curso cada aluno deverá ter seu histórico escolar com a avaliação final. O certificado será expedido pela DND/CD/DINSAMI/MS aos alunos que apresentarem rendimento satisfatório.

A prioridade dada ao câncer cérvico-uterino, pela Divisão Nacional de Doenças Crônicas-Degenerativas, tem como ponto fundamental o diagnóstico, através de laboratórios de citohistopatologia. Daí a importância da unificação dos cursos de citotécnicos pelo Ministério da Saúde.

Mais informações podem ser obtidas na DND/CD/MS — 7º andar, sala 712, Brasília, DF.

### INFORMAÇÃO EM CÂNCER

O BIREME — Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde — desenvolve, juntamente com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI) e o Instituto Nacional de Câncer do Brasil (INCa), o Projeto Latino-Americano de Informação sobre Pesquisas em Câncer (Projeto LACRIP).

É um serviço de Disseminação Seletiva de Informação em Câncer, que atualiza a literatura através

de 15 tópicos: Mama; Leucemias, Linfomas e Mielomas; Cabeça e Pescoço; Sistema Reprodutivo Feminino; Trato Gastrointestinal Superior; Sistema Respiratório; Pele; Tumores da Criança; Ossos — Tecidos Moles; Sistema Genitourinário; Glândulas Endócrinas; Tumores de Cólon e Reto; Sistema Nervoso; Reabilitação e Enfermagem Oncológica; e Diagnóstico e Seguimento do Câncer.

São publicações, séries bibliográficas, que contêm resumos de:

— Artigos de Revistas CANCERLIT (literatura em câncer); Protocolos Clínicos CLINPROT; e Projetos de Câncer em Andamento CANCERPROJ.

Estas informações fazem parte do Banco de Dados CANCERLINE. O Programa destina-se a oncologistas em geral, do Brasil, América Latina e Caribe.

Através de inscrição (que pode ser individual ou institucional) o usuário tem direito de escolher os tópicos de seu interesse, passando a receber trimestralmente os fascículos das Séries Bibliográficas. A inscrição dá direito à solicitação de fotocópias de artigos, cujos resumos aparecem nas publicações.

Outras informações podem ser obtidas no BIREME/LACRIP, Rua Botucatu, 862. CEP 04023 São Paulo, SP. Tel.: (011) 549.2611 ramais 30/38.



### II CONGRESSO IBERO AMERICANO DE ONCOLOGIA

Será realizado em Salvador, Bahia, de 9 a 14 de outubro de 1988, o II Congresso Ibero Americano de Oncologia.

Trata-se de evento multidisciplinar, visando a reunir o maior número possível de oncologistas de língua espanhola e portuguesa, para troca de conhecimentos e informações na área.

Para o evento estão programadas Conferências Magistrais (*Plenary Lectures*), Simpósios, Mesas-

redondas, Painéis, Temas Livres, Cursos, Sessões Audiovisuais, Reuniões de Ligas e de Sociedades de Combate ao Câncer e de Educação do Público Leigo.

Para maiores informações, contactar:  
Sociedade Brasileira de Cancerologia  
Rua Humberto de Campos, 11 — conj. 803  
40000 — Salvador — BA — Tel.: (071) 247-1853

---

### XVI CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE PATOLOGIA XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA

De 20 a 25 de setembro de 1987 serão realizados o XVI Congresso Latino-Americano de Patologia e o XVII Congresso Brasileiro de Patologia, em Salvador, Bahia.

Os eventos simultâneos reunirão especialistas que discutirão desde temas de patologia dos transplantes de órgãos até o câncer, AIDS, etc.

A abrangência dos assuntos deverá despertar o interesse de clínicos, cirurgiões, pediatras, ginecologistas, neurologistas e várias outras especialidades médicas.

**Informações:** Rua 8 de Dezembro, 547  
40130 — SALVADOR — BA  
Tel.: (071) 247-4978/8119

---

### II ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM CÂNCER

O II Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer será realizado no Instituto Nacional de Câncer, de 24 a 27 de novembro de 1987, e abordará temas envolvendo as várias áreas de pesquisa básica, clínica, epidemiológica e aplicada.

O Encontro constará de palestras, mesas-redondas, temas livres e exibição de posters. Os resumos dos trabalhos selecionados serão publicados na Revista Brasileira de Cancerologia.

As conferências versarão sobre biologia da célula tumoral, carcinogênese, vírus, marcadores biológicos, substâncias com ação antineoplásica, imunomoduladores, fatores nutricionais e epidemiologia.

Outras informações podem ser obtidas com a Dra. Vivian M. Rumjanek, Coordenadoria de Pesquisa e Recursos Humanos, Instituto Nacional de Câncer, Praça da Cruz Vermelha, 23 — 6º andar. CEP 20230 — Rio de Janeiro, RJ. Tel.: (021)292.4110 ramal 258.

---

### I CURSO ANUAL DE EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

O Instituto Nacional de Câncer realizará — com apoio da Divisão de Epidemiologia/Coordenadoria de Recursos Humanos e Centro de Estudos Amadeu Fialho — o I Curso Anual de Epidemiologia Clínica, no período de 19 a 23 de outubro de 1987.

O objetivo do Curso é desenvolver atitude crítica independente no manejo das observações científicas da clínica médica. São oferecidas 40 vagas para médicos clínicos e epidemiologistas, sendo 20 para o corpo clínico do INCa e 20 para profissionais de outras instituições públicas.

O Curso terá duração de cinco dias totalizando 40 horas. As inscrições serão realizadas no período de

três a 21 de agosto de 1987, no CEEAF. A seleção será feita pela avaliação do *curriculum vitae* com os resultados no dia 10 de setembro/87.

A aprovação no Curso dependerá da frequência, mas haverá avaliação escrita obrigatória. Os certificados serão conferidos aos que obtiverem frequência integral mínima de 85%.

Outras informações podem ser obtidas no Centro de Estudos e Ensino Amadeu Fialho (CEEAF), Praça da Cruz Vermelha 23, 4º andar, ou pelos telefones 292.4110 ramal 242 (Andrea ou Kátia) e 242.9080, Divisão de Epidemiologia.



## CONGRESSO INTERNACIONAL DE ATUALIZAÇÃO MÉDICA — MEDICINA'87

Sob o patrocínio da Sociedade Teuto-Brasileira de Medicina será realizado em Fortaleza, Ceará, de 20 a 25 de setembro de 1987, o Congresso Internacional de Atualização Médica — MEDICINA'87.

O evento, de caráter multidisciplinar, visa intensificar as relações médicas entre brasileiros e alemães para o desenvolvimento de projetos bilaterais no campo da pesquisa médica. Propõe-se a utilização de financiamento oferecido por organizações oficiais e fundações alemãs.

### PROGRAMA

**Temas** Cirurgia Plástica  
Psiquiatria  
Oncologia  
Dermatologia  
Otorrinolaringologia  
Pediatria  
Medicina Tropical  
Angiologia

**Cursos:** Cardiologia  
Sexologia  
Fitoterapia  
Odontologia  
Treino Autógeno  
Traumatologia

Urologia  
Ginecologia  
Psicofarmacologia  
Informática Médica  
Psicanálise  
Métodos Anticoncepcionais  
Ortopedia  
Temas livres

**Conferencistas:** Werner Mang (Munique)  
Christoph Meyer-Josten  
(Heidelberg)  
Burkhard Vorgerd (Heidelberg)  
Karsten Sawatzki (Munique)  
Mario Maragakis (Grécia)  
Wolf-Axel Langewitz (Bonn)  
Joaquim E. Alencar (Fortaleza)  
João Martins (Fortaleza)

**Coordenador de Curso:** Bruno König Jr.  
(Odontologia)  
Acelino Pontes  
(Informática Médica)

**Secretaria:** **MEDICINA'87**  
Rua Barbara de Alencar 153, 60140  
Fortaleza — CE  
Tel.: 085/231-6916.

---

### SEMINÁRIO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER GINECOLÓGICO

Sob o patrocínio do Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais, da Sociedade Brasileira de Cancerologia e do Centro Internacional para Estudos Especializados da Clínica de Cleveland (EUA), será realizado o SEMINÁRIO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER GINECOLÓGICO, nos dias se-

te e oito de agosto de 1987, na sede da Associação Médica de Minas Gerais.

O Seminário contará com a participação de especialistas nacionais e estrangeiros, sendo considerado importante fonte de atualização de conhecimentos na área.

### PROGRAMA

**DIA 6-8-87** — Quinta-Feira

20h — Inscrições e entrega de credenciais  
Abertura

**DIA 7-8-87** — Sexta-Feira

8h — Mesa-redonda: CÂNCER DE VULVA  
Presidente: Dr. Fernando Horta Sales  
Rodrigues

- 1 — Tumor Intraepitelial e Lesões Precursoras:
  - Patologia: Dr. Carlos Nunes
  - Conduta Clínica: Dr. A.W. Kennedy
  
- 2 — Tumor Invasivo
  - Cirurgia: Dr. K. Webster
  
  - Radioterapia: Dr. F. Thomas



3 — Tumor Avançado e Recidivado  
Dr. A. W. Kennedy

10h — Discussão: CA DE VULVA

11h — Conferências: SARCOMAS UTERINOS  
Presidente: Dr. José Eduardo Ferreira  
Monteiro de Moura  
Conferencista: Dr. K. Webster

14h — Mesa-redonda: CÂNCER DO COLO DE  
ÚTERO  
Presidente: Dr. Célio Galante

- 1 — Epidemiologia: Dr. A.W. Kennedy
- 2 — Patologia: Dr. Carlos Nunes
- 3 — Conduta Clínica no Estágio I  
Dr. A. W. Kennedy
- 4 — Conduta Clínica na Doença  
Avançada  
Dr. K. Webster
- 5 — Radioterapia: Dr. F. Thomas
- 6 — Cirurgia: Dr. K. Webster
- 7 — Quimioterapia: Dr. K. Webster

17h30m — Discussão: CÂNCER DO COLO DE  
ÚTERO

**DIA 8-8-87** — Sábado

8h — Mesa-redonda: CARCINOMA DO  
ENDOMÉTRIO  
Presidente: Dr. Maurício Noviello

- 1 — Epidemiologia: Dr. A.W. Kennedy
- 2 — Patologia: Dr. Carlos Nunes
- 3 — Conduta no Estágio I  
Dr. A.W. Kennedy

4 — Conduta na Doença Avançada  
Dr. K. Webster

5 — Radioterapia na Doença Primária e  
Recidivada  
Dr. F. Thomas

6 — Hormônio e Quimioterapia na  
Doença Avançada e Recidivada  
Dr. K. Webster

11h — Discussão: CARCINOMA DO  
EMDOMÉTRIO

14h — Mesa-redonda: CÂNCER EPITELIAL DO  
OVÁRIO  
Presidente: Dr. Eduardo Carvalho  
Brandão

- 1 — Patologia: Dr. Carlos Nunes
- 2 — Conduta nos Estágios I e II  
Dr. A. W. Kennedy
- 3 — Conduta nos Estágios III e IV  
Dr. K. Webster
- 4 — Quimioterapia: Dr. K. Webster
- 5 — Radioterapia: Dr. F. Thomas

16h30m — Discussão: TUMORES EPITELIAIS  
DO OVÁRIO

17h — Conferência: TRATAMENTO DOS  
TUMORES GERMINATIVOS DO OVÁRIO  
Presidente: Dr. Eugênio Baumgratz Lopes  
Conferencista: Dr. K. Webster

SERÃO FORNECIDOS CERTIFICADOS

Secretaria: Associação Médica de Minas Gerais  
Av. João Pinheiro 161  
30130 — Belo Horizonte, MG  
Fone (031) 226.8488

---



**Produção**

**ecn** — Editora Científica Nacional Ltda.

**São Paulo: 296-2493**

Central BIP — Tel.: 815-3344 — Código 694 K

**Rio de Janeiro: 262-2825 - 262-2149 e 262-2247**



IIIca. BIBLIOTECA

Este periódico deve ser devolvido  
na última data carimbada

27/5/89

16/89

12/89

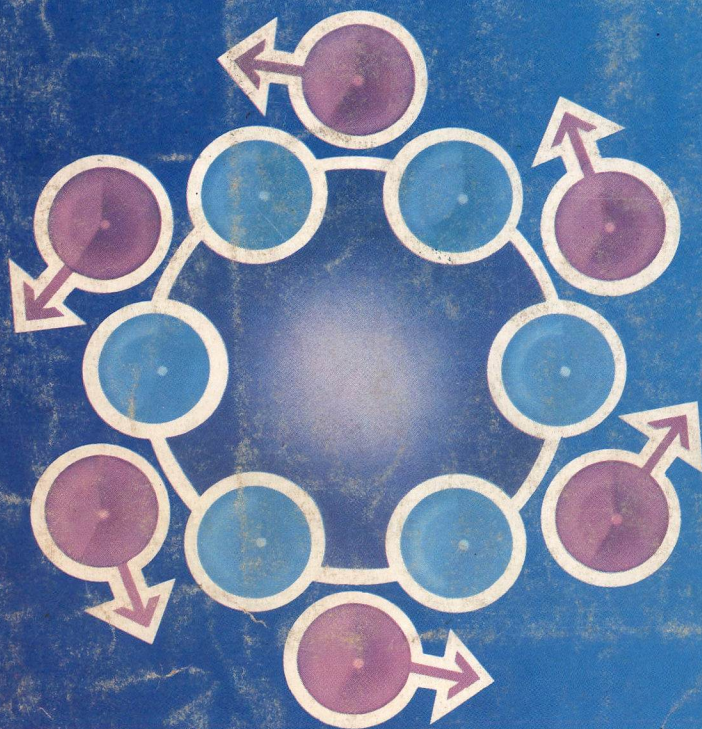
4/89

Clássico, mas... atual METICORTEN  
**PADRÃO EM CORTICOTERAPIA**

Schering



NOVO



# Eulexin

(Flutamida)

Para o Tratamento  
Paliativo do Câncer  
de Próstata

## O PRIMEIRO COMPOSTO NÃO ESTERÓIDE COM ATIVIDADE DE BLOQUEIO ANDROGÊNICO COMPLETO.

'EULEXIN' neutraliza a atividade dos androgênios supra-renais, os quais colaboram com 40-50% do total da atividade androgênica no tecido neoplásico e que continuam a estimular o câncer após a castração Medicamentosa ou Cirúrgica.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

- Não tem Ação Androgênica
- Não tem Ação Estrogênica
- Não tem Ação sobre a Glândula Supra-renal
- Não tem Ação Progestínica
- Não interfere na Libido nem na Fertilidade
- Não provoca Inibição Gonadotrófica

**APRESENTAÇÃO:** Caixa contendo 20 comprimidos de 250mg.

**POSOLOGIA:** Um comprimido 3 vezes ao dia.

Para maiores informações consulte a Diretoria Médica da Schering pelo Telefone: (021) 342-7000.



Schering