

✓
Ex. 2



ISSN 0034-7116

VOL. 33
Nº 2
JUNHO
1987

Revista Brasileira de Cancerologia

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

*Schering**

*Pioneira na pesquisa de
Interferon Recombinante*

* Subsidiária da Schering/Plough

Estrada dos Bandeirantes, 3091 - Tel.: 342-7000 - Rio de Janeiro

Revista Brasileira de Cancerologia



VOL. 33

Nº 2

Junho 1987

ÍNDICE

- 99 Tratamento do Câncer do Colo do Útero Estádio III com Adriamicina, Bleomicina e Cisplatinum (ABC) Neo-adjuvante, Histerectomia Radical Modificada e ABC Adjuvante *José Carlos do Valle, Celso Verneck Ribeiro, Magda Cortez Rezende, Euridice Figueiredo, Cláudio Chu*
- 113 Tratamento Cirúrgico Conservador do Câncer de Mama *Alberto Luini, Gabriel Farante, Antonio Frasson, Viviana Galimberti, Virgilio Sacchini, Umberto Veronesi*
- 119 Importância da Linfadenectomia Axilar no Tratamento Cirúrgico do Câncer da Mama *Luiz Antonio Guimarães Brondi*
- 127 A Importância do Estadiamento do Planejamento Cirúrgico dos Tumores Músculo-esqueléticos *Reynaldo Jesus Garcia Filho*
- 133 Resultados do Tratamento do Linfoma de Burkitt com a Associação de Ciclofosfamida, Vincristina e Methotrexate *Wagner Brant Moreira, Eduardo Carvalho Brandão, Eduardo Nascimento, Eugênio Baumgratz Lopes, João Augusto Moreira Teixeira, Maria do Carmo Lima R. Vieira, Maria Nunes Álvares, Rogério Agenor Araújo, Sebastião Cabral Filho*
- 141 Tratamento de Linfomas Não-Hodgkin Agressivos com CHOP-BLEO — Estudo Retrospectivo *Eduardo Carvalho Brandão, José Francisco Soares, Eduardo Nascimento, Eugênio Baumgratz Lopes, João Augusto M. Teixeira, Maria do Carmo L.R. Vieira, Maria Nunes Álvares, Nedda Maria Vasconcelos Novaes, Sebastião Cabral Filho, Wagner Brant Moreira*
- 151 Quimioterapia da Doença Trofoblástica Complicada — Estudo Retrospectivo de 79 Casos *Eduardo Carvalho Brandão, Eduardo Nascimento, Eugênio Baumgratz Lopes, João Augusto M. Teixeira, Maria do Carmo L.R. Vieira, Maria Nunes Álvares, Nedda Maria Vasconcelos Novaes, Sebastião Cabral Filho, Wagner Brant Moreira*
- 159 Tumores Germinativos Avançados — Tratamento com PVB Firmino *de Azevedo Gomes Filho, Sandra Regina de Souza Viola*
- 167 Tratamento Quimioterápico Adjuvante no Câncer Operável da Mama *Luiz Eduardo Atalécio Araújo, João Luiz Campos Soares, José Sigiliano Gomes Filho, Luiz Antonio Lopes Silveira, Marcos Wajnberg, Vanna Carneiro Oliveira*
- 177 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 *Daniel G. Tabak, Luiz Fernando da S. Bouzas, Luis Souhami, M. Kadma da S. Carriço, Mary Evelyn D. Flowers*
- 185 Biópsia Percutânea nas Lesões Neoplásicas do Esqueleto *Reynaldo Jesus Garcia Filho*
- 191 Glucagonoma Metastático Cerebral *Nunjo Finkel, Milton Rabinowitz, Francisco Duarte*
- 197 Opinião/Atualização — Quimioterapia Tópica Intravesical *Miguel Srougi*

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

EDITOR CHEFE:

Jorge Wanderley

EDITORES ASSOCIADOS:

Celso Werneck Ribeiro

Josélio Martins Franco

Luís 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)

Emílio Mitidieri

(Rio de Janeiro, RJ)

Haroldo Godim Juacaba

(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 aceito 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

No número anterior os resumos das Conferências e Temas Livres do V Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Neste, trazemos os trabalhos ali apresentados, e mais textos como o de José Carlos do Valle e cols., sobre tratamento do câncer do colo do útero; o de Nunjo Finkel e cols., Glucagonoma Metastático Cerebral; e o de Luini e cols., sobre o Tratamento Cirúrgico Conservador no Câncer de Mama.

Neste momento, cumpre ainda mencionar que a Associação Brasileira de Editores Científicos promoverá em março de 1988, o III Encontro de Editores Científicos cujo tema é: indexação internacional da produção científica no terceiro mundo; a difusão da produção científica brasileira; o custo da produção gráfica das revistas e a realidade econômica brasileira; estrutura editorial das revistas e a formação de "refree" etc.

O evento, significativo, interessa a todas as publicações científicas do país e contará com a presença do Dr. Eugene Garfield, Presidente do Institute for Scientific Information (Philadelphia, USA), que falará sobre a indexação da produção científica no terceiro mundo, o I.S.I. e perspectivas futuras.

O III Encontro terá o patrocínio do CNPq, FAPESP e FINEP.

Jorge Wanderley
Editor-chefe

Tratamento do Câncer do Colo do Útero Estádio III com Adriamicina, Bleomicina e Cisplatinum (ABC) Neo-adjuvante, Histerectomia Radical Modificada e ABC Adjuvante

JOSÉ CARLOS DO VALLE^{1,4}, CELSO WERNECK RIBEIRO², MAGDA CORTEZ REZENDE², EURIDICE FIGUEIREDO³, CLÁUDIO CHU³

Hospital de Oncologia do INAMPS — Rio de Janeiro, RJ

Resumo

Quarenta e oito pacientes com carcinoma do colo do útero estágio III A e B foram tratadas com a associação de adriamicina (ADR), bleomicina (BLEO) e cisplatinum (CDDP), três a cinco ciclos neo-adjuvante, seguidos de histerectomia radical modificada e seis ciclos de ABC adjuvante. Quarenta doentes foram consideradas avaliáveis. Os primeiros 17 casos receberam ADR 50mg/m², BLEO 10mg/d x 5 e CDDP 100mg/m² administrados no dia 1 e repetidos de 21/21 dias (ABC DA). A toxicidade neste grupo foi considerada inaceitável, com dois óbitos, sendo reduzidas as doses de CDDP e BLEO, respectivamente, 50mg/m² e 6mg/d x 5 (ABC DB) nas 23 seguintes. Das 17 tratadas com o ABC DA, 12 (70%) foram elegíveis para a cirurgia e o exame da peça revelou resposta completa (RC) em dois (11%) e resposta parcial (RP) em 10 (59%). Das 23 tratadas com ABC DB, 16 (69%) foram operadas com RC confirmada em três (13%) e RP em 13 (56%). Após 38 meses, no grupo ABC DA, duas (12%) estão sem evidência de doença, quatro (23%) estão vivas com recorrência, sete (41%) morreram pela neoplasia, duas (12%) morreram por toxicidade (cardíaca e pulmonar), uma (5%) morreu de causa desconhecida e uma (5%) foi perdida do seguimento. No grupo ABC DB, em 36 meses, nove (39%) estão sem evidência de doença, sete (30%) estão vivas com recorrência, cinco (22%) morreram pela neoplasia e duas (9%) foram perdidas do seguimento. A sobrevida média estimada pelo método de Kaplan-Meier do grupo ABC DA é de 29% e do controle histórico de 102 pacientes tratadas pela radioterapia no mesmo período é de 52% ($p < 0,01$) e no ABC DB 63% ($p < 0,70$ N.S.). Os resultados do grupo ABC DB, em 36 meses, analisados nas tabelas de vida e comparados com os controles demonstram resultados similares, porém, com melhor qualidade de sobrevida para as tratadas pelo ABC DB. O ABC DA por sua toxicidade não é recomendado. Das 28 que se submeteram à histerectomia radical modificada, 24 completaram pelo menos três ciclos adjuvantes do ABC e decorridos 38 meses, 20 das operadas estão vivas (71%) comparado com 52% do grupo da RT ($p = 0,004$). O presente programa parece ser uma melhor alternativa de tratamento do câncer do colo do útero E III, necessitando, contudo, maior observação.

Há aproximadamente 35 anos não se tem verificado modificação significativa no tratamento do câncer do colo uterino. A cirurgia e a radioterapia disputam sua eleição nos estádios iniciais I e II e, de acordo com cada escola ou instituição, esta ou aquela terapêutica é preferida. No estágio III, entretanto, há unanimidade dos diferentes centros quanto à indicação da radioterapia, diferindo, todavia, apenas em aspectos técnicos (Co 60, betatron, cathetron). Bons resultados têm sido relatados no estágio III em cinco anos por algumas institui-

ções com diferentes modalidades de radioterapia como as do Instituto de Câncer da Academia de Ciências de Pekim com 63% de sobrevida^{1,2}, M.D. Anderson com 62%³ e Johns com 54%⁴. Entretanto isso se constitui em exceção, não sendo regra geral. A sobrevida em cinco anos no estágio III, segundo a grande maioria dos serviços, tem oscilado entre 25 a 40% e as complicações da radioterapia variam em 10 a 15%, nos melhores centros^{5,6,7}. A sobrevida no Hospital de Oncologia do INAMPS com o tratamento de 102 ca-

¹ Professor Titular de Clínica Médica e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI. ² Médico do Instituto Nacional de Câncer. ³ Médico do Hospital de Oncologia do INAMPS. Trabalho premiado pela Academia Nacional de Medicina, prêmio Costa Júnior (1987). Endereço para correspondência: ⁴ Praça Cruz Vermelha, 23. Rio de Janeiro, RJ. CEP 20230.

sos de estágio III empregando a radioterapia exclusiva foi de 54% em dois anos, 44% em três anos e 41% em cinco anos⁸.

O câncer do colo do útero é o primeiro tumor maligno em incidência na mulher brasileira, representando 23,7% das neoplasias que incidem no sexo feminino⁹. A maioria dos casos se apresenta para o primeiro tratamento como estágio III e tradicionalmente são irradiadas. O número de complicações nos 102 casos tratados no serviço foi de 15 (14%). Essas complicações foram em 8,5% leves — cistites (1,8%) e retites (6,7%) — e graves (5,5%) — estenose actínica de ureter (3,7%), fístula vésico-vaginal (0,9%) e insuficiência renal obstrutiva por estenose bilateral (0,9%). A evolução da doença pós-radioterapia leva, com frequência, à ureterostomia cutânea, colostomia e à dor intensa, de difícil tratamento, resultante da invasão dos plexos nervosos. A palição, nesses casos, é precária¹⁰.

Em média 33% dessas doentes têm metástases em linfonodos paraórticos¹¹ — fora, portanto, dos campos da radioterapia — e cerca de 20% apresentam metástases a distância¹². A extensão da doença levou ao reconhecimento por inúmeros radioterapeutas da necessidade de tratamento adjuvante nessas circunstâncias¹³.

O presente estudo é fundamentado no caráter sistêmico da doença. A quimioterapia neo-adjuvante tem a finalidade de reduzir o volume do tumor, atuar nas micrometástases e testar a sensibilidade do tumor às drogas utilizadas para uso criterioso no tratamento adjuvante. Os citostáticos escolhidos foram adriamicina, bleomicina e cisplatino e tiveram como base estudos prévios fases II e III quando, isoladamente, comprovaram atividade de 20 a 25%, em doentes com câncer avançado do colo do útero, em sua maioria já tratados pela cirurgia, radioterapia ou a associação das duas^{14, 15, 16, 17, 18}. Por outro lado, inúmeros trabalhos têm demonstrado a efetividade da adriamicina, bleomicina ou cisplatino em associação com outras drogas, no tratamento do câncer do colo do útero avançado^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27}. A toxicidade do ABC não parece ser sinérgica, visto que a adriamicina tem toxicidade principalmente hematopoiética, gastrointestinal e cardíaca; a bleomicina, cutânea e pulmonar, e o cisplatino, gastrointestinal, renal e neural. O sinergismo entre a associação adriamicina-cisplatino já foi demonstrado em outros tipos de tumores^{28, 29}.

Estudo multicêntrico foi conduzido pelo ECOG no qual o cisplatino foi empregado de modo randômico em três esquemas: 50mg/m², 100mg/m² e 20mg/m² cada cinco dias, endovenosos, repetidos com intervalo de três semanas. As médias das respostas objetivas foram, respectivamente, 23%, 27% e 24%, sem diferença estatística significativa e, em cada grupo, alocados 122, 138 e 121 pacientes, concluindo-se pela igualdade dos três programas³⁰.

A cirurgia proposta no presente estudo — histerectomia radical modificada — tem o objetivo de remover o útero e parte das estruturas invadidas e, dessa forma, além de citorrredutora propiciará benefício significativo mesmo com a evolução da doença, evitando-se as fístulas para a vagina, reto ou bexiga, a obstrução dos ureteres com acentuada atenuação das algias.

Material e métodos

Foram incluídas 48 pacientes com carcinoma do colo do útero estágio III, sem qualquer modalidade prévia de tratamento (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia), com confirmação histopatológica da lesão e estadiadas através do exame físico e ginecológico minuciosos com fotografia da lesão, RX de tórax, pielografia excretora, cistoscopia, reto-sigmoidoscopia, e exames de sangue: hemograma completo, contagem de plaquetas, VHS, ácido úrico, uréia, creatinina, proteínas totais e frações, sódio, potássio, cloro, fosfatase alcalina, TGO, TGP, exame parcial da urina e ECG. Exames como cintilografia óssea, ultra-sonografia pélvica, radiografia óssea e TC abdominal eram realizados quando necessários. Somente foram selecionadas doentes que não apresentassem intercorrências clínicas relevantes, tais como, diabetes melitus, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial moderada ou acentuada, insuficiência renal por lesão parenquimatosa, insuficiência coronariana, doença pulmonar com restrição moderada ou acentuada, doença mental ou insuficiência hepática. Foi utilizado o sistema do ECOG para determinação da capacidade funcional e, apenas as de PS 0 a 2 foram passíveis de elegibilidade. A idade limite de inclusão foi de 65 anos, variando de 26 a 62, com média de 46 anos. O número de doentes PS 0 foi de 5, PS 1 = 33 e PS 2 = 10. Quarenta e três pertenciam ao estágio IIIB e cinco ao IIIA. Quanto ao grau de diferenciação histológica do tumor, 35 apresentavam-se com moderada diferenciação, oito com pouca e três com boa diferenciação sendo dois casos de adenocarcinoma.

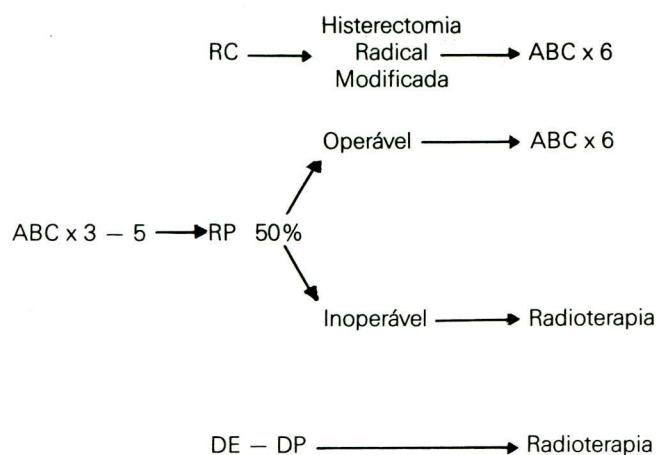
As pacientes receberam a quimioterapia em regime de internação hospitalar. Cerca de 2.000ml de soro fisiológico foram infundidos com 20 mEq de SO₄Mg, 35 mEq de ClK, diluindo 100mg/m² de cisplatino, e, ao término, 50ml de manitol a 20% em gotejamento rápido seguidos de 1.500ml de soro glicosado a 5%. A dieta líquida neste dia foi amplamente estimulada. A adriamicina 50mg/m² era administrada no tubo do soro lentamente e a bleomicina 10 unidades intramusculares do dia 1 ao 5. Vinte doentes receberam este esquema de drogas e 28 subseqüentes receberam doses menores de cisplatino (50mEq/m²) e bleomicina (seis unidades por dia). O primeiro programa denominamos de ABC DA (dose alta) e o segundo ABC DB (dose baixa).

Para o controle das náuseas e vômitos utilizou-se de-

xametasona 10mg e metoclopramida 1mg/kg EV, 30 minutos antes da quimioterapia, repetidos após quatro e oito horas. Os ciclos eram administrados a cada 21 dias após o dia 1. Três a cinco ciclos foram empregados como quimioterapia neo-adjuvante seguidos de cirurgia, em média, 30 dias do término da bleomicina. A quimioterapia adjuvante era iniciada cerca de quatro semanas após a cirurgia, utilizando-se a mesma combinação de drogas por seis ciclos.

Para a realização da cirurgia era sempre considerada a avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante e quando havia regressão menor que 50%, doença estável ou doença em progressão indicava-se a radioterapia (Quadro 1).

Quadro 1 — Plano de tratamento



Fundamentos anatômicos

O ligamento cardinal ou de Mackenrodt está formado pelos vasos sanguíneos viscerais e suas bainhas que se dirigem para baixo e para dentro formando um ângulo de 30 graus com o diâmetro transversal da pélvis. Sendo de origem vascular, o ligamento varia de espessura no sentido ântero-posterior e se prolonga ao interior dos órgãos pélvicos em todos os pontos em que penetram artérias e saem veias. As ramificações da artéria hipogástrica estão nele contidas. Quando seccionado ao nível da parede pélvica, o coto assume a forma triangular na fáscia pélvico parietal. O vértice do triângulo corresponde à origem do primeiro ramo hipogástrico anterior; o lado posterior é o limite ventral do espaço para-retal e estende-se desde o vértice da espinha ciática correspondendo ao curso da artéria pudenda interna e glútea inferior; a base está situada no assoalho pélvico ou imediatamente por cima do mesmo, seguindo a direção anterior na distância de 3 a 5cm correspondendo ao trajeto da artéria vaginal; a hipotenusa é o limite posterior do espaço paravesical.

Conceito de radicalidade

A denominação de histerectomia radical abrange variedade de operações. A radicalidade significa a extensão da ressecção para fora da cérvix, devendo, para isto, ser considerados alguns fatores de gradação: a distância da parede pélvica em que o paramétrio é seccionado; o comprimento da vagina ressecada em seu terço superior e a amplitude da mobilização do ureter com conseqüente sacrifício da vascularização. A variação da radicalidade no tratamento dos tumores da cérvix permite a individualização do tratamento em face da dificuldade de avaliar a extensão da doença residual após a quimioterapia neo-adjuvante, ao mesmo tempo que procura minimizar as complicações dos procedimentos mais radicais, compatibilizando-os, assim, às condições anatômicas da pélvis alterada negativamente pelo tumor e positivamente pelas drogas citostáticas.

A existência de vascularização de maior calibre no paramétrio pode acarretar hemorragias importantes no momento da secção cirúrgica. As alterações vasculares são observadas nas variações anatômicas e na invasão neoplásica. A perfusão de quimioterápicos acarreta, na maioria das vezes, maior friabilidade dos tecidos, notadamente dos paramétrios. Os fatores mencionados, isolados ou conjugados, criam dificuldades técnicas intra-operatórias. Estas dificuldades são minimizadas pela ressecção mesial do ligamento parametrial, criando um coto de vascularização suficiente para permitir a concentração terapêutica dos agentes citostáticos.

Objetivos da cirurgia

A cirurgia escolhida — histerectomia radical modificada — tem como objetivos:

1. inventariar a cavidade abdominal e reavaliar o estadiamento clínico;
2. remover o útero e parte das estruturas adjacentes para evitar necroses, infecções e hemorragias;
3. promover a citorredução;
4. liberar o ureter para reduzir as possibilidades de compressão e obstrução urinária;
5. remover parte do paramétrio;
6. evitar as complicações tardias da radioterapia;
7. realizar a linfadenectomia pélvica seletiva, diminuindo ou interrompendo a principal via de disseminação tumoral, evitando a formação de adenomegalias volumosas potencialmente capazes de compressões pélvicas ou abdominais importantes.

Tipos de cirurgia

A operação padrão proposta é a histerectomia radical modificada. A finalidade da operação é a completa excisão do útero, ligamentos útero-sacros, metade

mesial do paramétrio, linfonodos pélvicos e terço superior da vagina.

Seqüência operatória

a) incisão abdominal longitudinal em extensão que permita o inventário completo da pelve e cavidade abdominal;

b) abertura do peritônio pélvico posterior e ressecção romba dos espaços paravesical e para-retal, para permitir avaliação do grau da invasão parametrial;

c) palpação da base da bexiga e do reto para determinar a extensão da disseminação para diante e para trás do colo uterino, com finalidade de avaliar o volume da lesão primitiva e o grau de infiltração do terço superior da parede vaginal;

d) inspeção dos linfonodos tributários seguida de linfadenectomia seletiva quando presente adenomegalia a partir do primeiro linfonodo paraórtico no sentido crânio-caudal;

e) divisão do fundo de saco e peritônio posterior como tempo prévio da secção e ligadura dos ligamentos útero-sacos e pilar superior do reto em suas inserções, liberando, posteriormente, o útero e a vagina (Figura 1);

f) dissecação da bexiga separando-a do terço superior da vagina, prosseguindo-se a dissecação no sentido da junção uretero-vesical, até que o ureter seja identificado no seu segmento terminal;

g) pinçamento, secção e ligadura dos tecidos que constituem o túnel paracervical, liberando o ureter com preservação dos vasos sanguíneos nutridores, ramos das artérias uterina e vesical superior (Figura 2);



Figura 1 — Fundo de saco e peritônio posterior aberto com exposição dos ligamentos útero-sacos e pilares posteriores do reto.

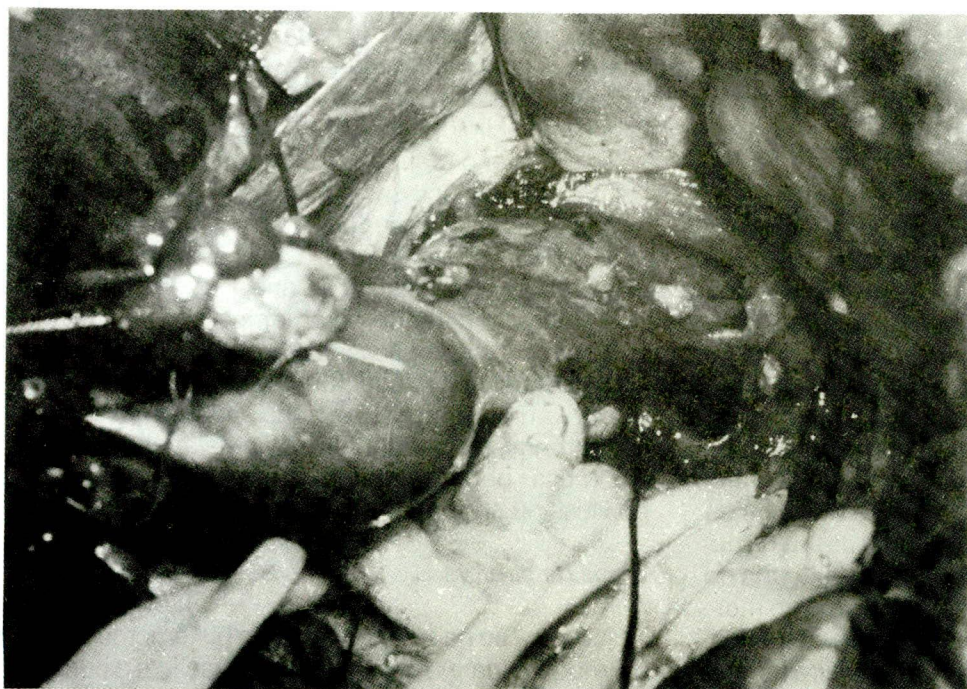


Figura 2 — Artéria uterina reparada e visualização dos espaços paravesical, para-retal e ligamento de Mackenrodt. O ureter direito se acha isolado com fita de borracha.

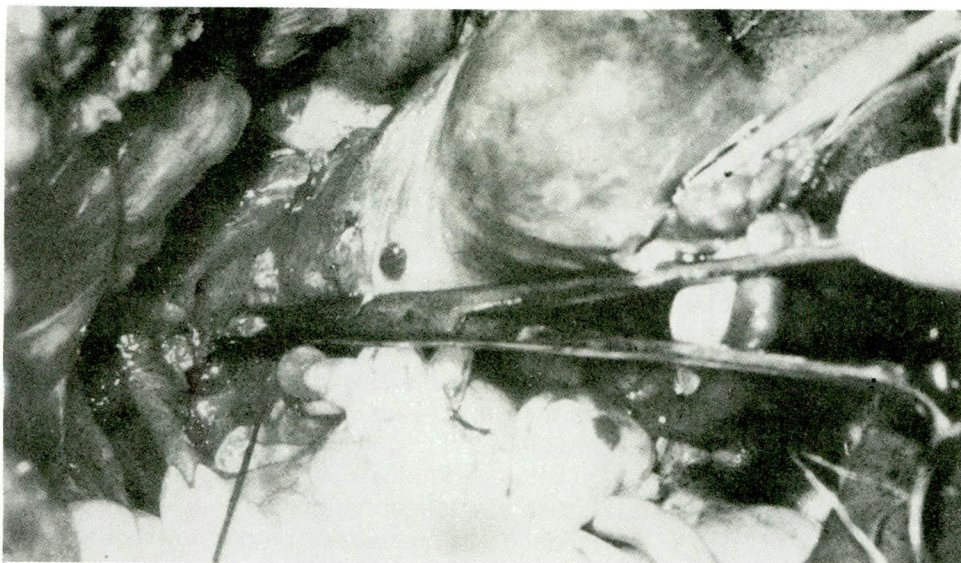


Figura 3 — Coto mesial do paramétrio pinçado observando-se o ureter e os espaços paravesical e para-retal.

h) tração do ureter para cima e para fora, expondo os espaços para-retal e paravesical previamente dissecados;

i) visualização, pinçamento e ligadura dos paramétrios no seu terço médio (Figura 3);

j) pinçamento, secção e ligadura dos tecidos paravaginais (Figura 4, flechas longas);

k) secção da vagina no limite dos terços médio e superior com retirada da peça cirúrgica (Figura 5);

l) extensão da ressecção (Figura 4, flechas curtas);

Observação. Na impossibilidade da execução da operação padrão, por razões técnicas, indica-se a histerectomia extrafascial, que consiste, basicamente, na remoção do útero, tecidos paracervicais e terço superior da vagina em um plano por fora da fáscia pubovesical (Figura 6), associada à linfadenectomia seletiva das ca-

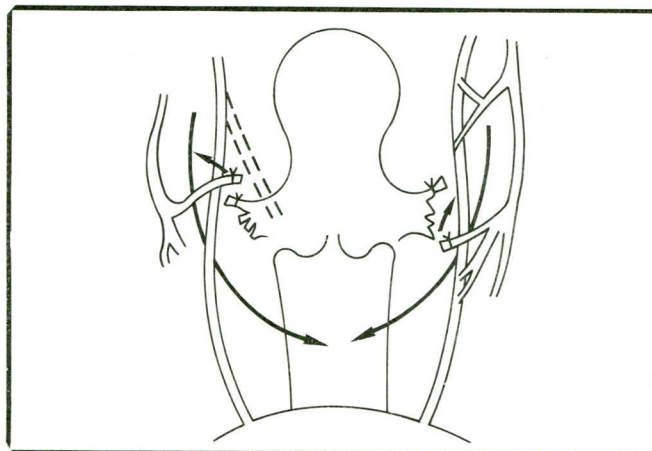


Figura 4 — Diagrama demonstrando o pinçamento, secção e ligadura dos tecidos paravaginais (flechas longas). Extensão da ressecção (flechas curtas).

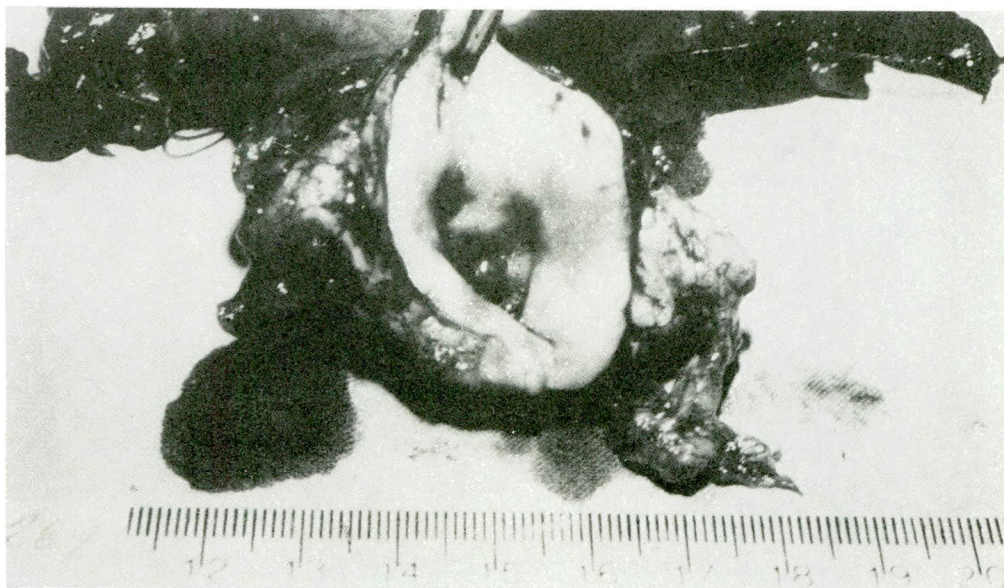


Figura 5 — Peça cirúrgica mostrando a extensão da ressecção vaginal e os cotos parametriaes.

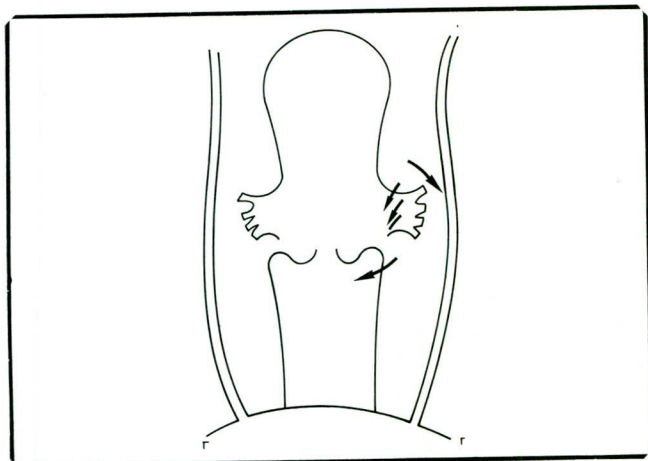


Figura 6 — Diagrama demonstrando o nível da ressecção na histerectomia extrafascial.

deias tributárias e biópsia do paramétrio que deverá ser marcado com clips de prata para posterior radioterapia, quando a paciente for excluída do protocolo.

Análises estatísticas

O tempo de duração das respostas e, principalmente, a sobrevida foram os principais parâmetros avaliados. Em ambos os casos a duração do intervalo livre de doença (ILD) e sobrevida (SV) foram computadas do início do ABC neo-adjuvante, em unidade de meses. Os dados da SV foram lançados em tabelas de vida, construídas pelo método atuarial de Kaplan-Meier, destinado às estimativas não paramétricas de observações incompletas, progressivamente censuradas³⁴. As tabelas de vida obtidas de acordo com os diferentes parâmetros de avaliação e relação foram comparadas utilizando-se o teste de Wilcoxon-Gehan³⁵. O teste do qui-quadrado (X^2) foi usado para comparação das proporções. O con-

fronto dos resultados das curvas ou proporções com valor $p < 0,05$ indica, em todos os casos, diferença estatística significativa.

Resultados

Foram incluídas 48 pacientes, das quais 40 consideradas avaliáveis e oito não avaliáveis, sendo sete por recusa do prosseguimento e uma por violação do protocolo. Considerou-se como critério mínimo de avaliação do programa a realização de, pelo menos, três ciclos da quimioterapia neo-adjuvante. Das 17 primeiras que receberam o esquema ABC DA como tratamento neo-adjuvante, cinco (29%) conseguiram RC, 10 (59%) alcançaram RP, perfazendo 88% de respostas objetivas, e duas doentes não responderam (DP = 12%). Devido à toxicidade demonstrada no programa inicial responsável por dois óbitos (uma cardíaca e uma pulmonar) e uma morte súbita não esclarecida na residência durante o tratamento adjuvante, foram modificadas as doses, com redução do cisplatino de 100 para 50mg/m² e da bleomicina de 10 para seis unidades por dia, durante cinco dias. Neste programa (ABC DB) foram tratadas 23 pacientes e três conseguiram RC (13%), 15 RP (66%), quatro DE (17%) e uma DP (4%). A soma de RC e RP totalizou 79%, que comparada com 88% do ABC DA não resultou em diferença estatística significativa ($p < 0,70$). As Figuras 7, 8, 9 e 10 são exemplos de RP e RC documentadas por colpofotografia.

O tempo médio entre o término do ABC neo-adjuvante e a realização da cirurgia foi de 44 dias. Das 40 avaliáveis, nove não foram operadas por doença estacionária (DE) ou doença em progressão (DP), duas recusaram a cirurgia e uma apresentou toxicidade renal que contra-indicou a cirurgia. Vinte e oito doentes submeteram-se a histerectomia radical modificada e os

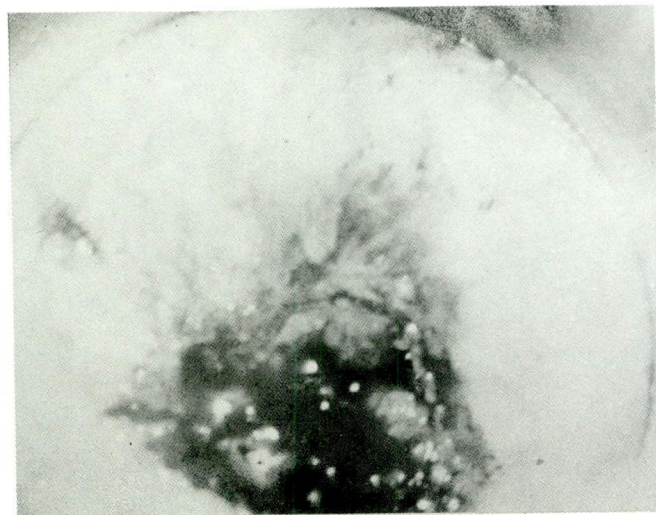
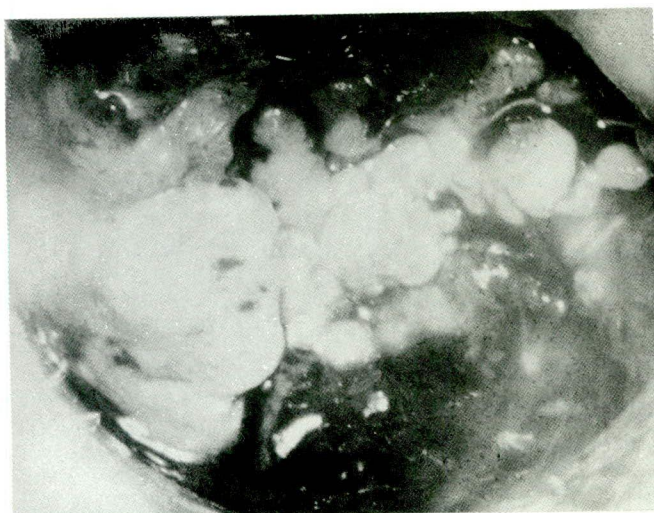


Figura 7 — A) Aspecto colpofotográfico de lesão vegetante de carcinoma do colo do útero estágio IIIIB. B) Resposta maior do que 50% após três ciclos de ABC neo-adjuvante.

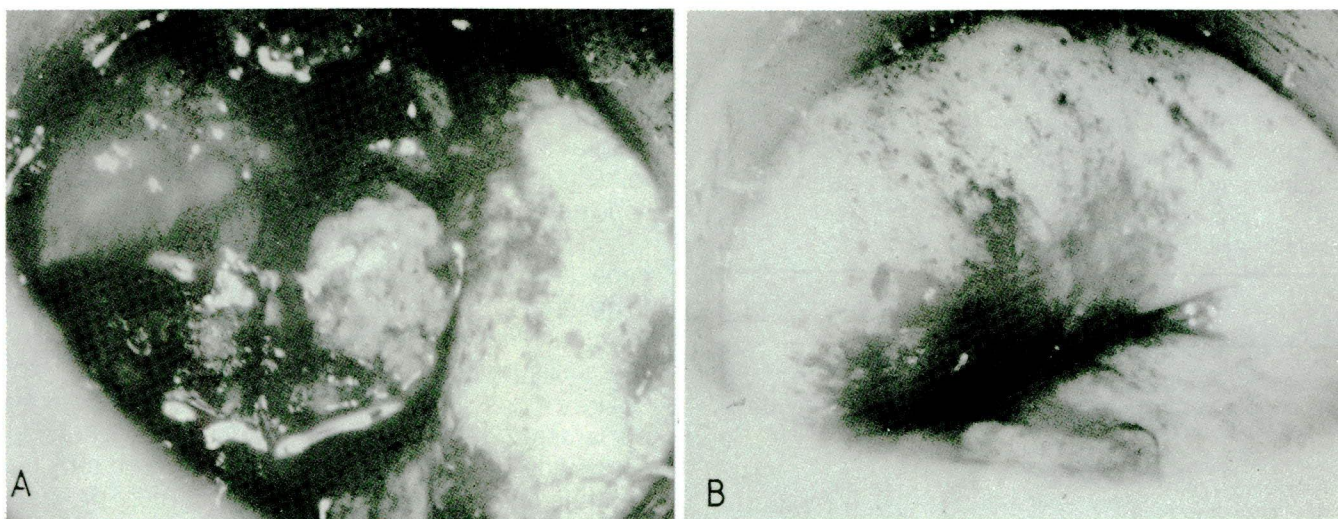


Figura 8 — A) Demonstra lesão avançada do colo uterino e em B) há regressão importante após três ciclos de ABC neo-adjuvante.

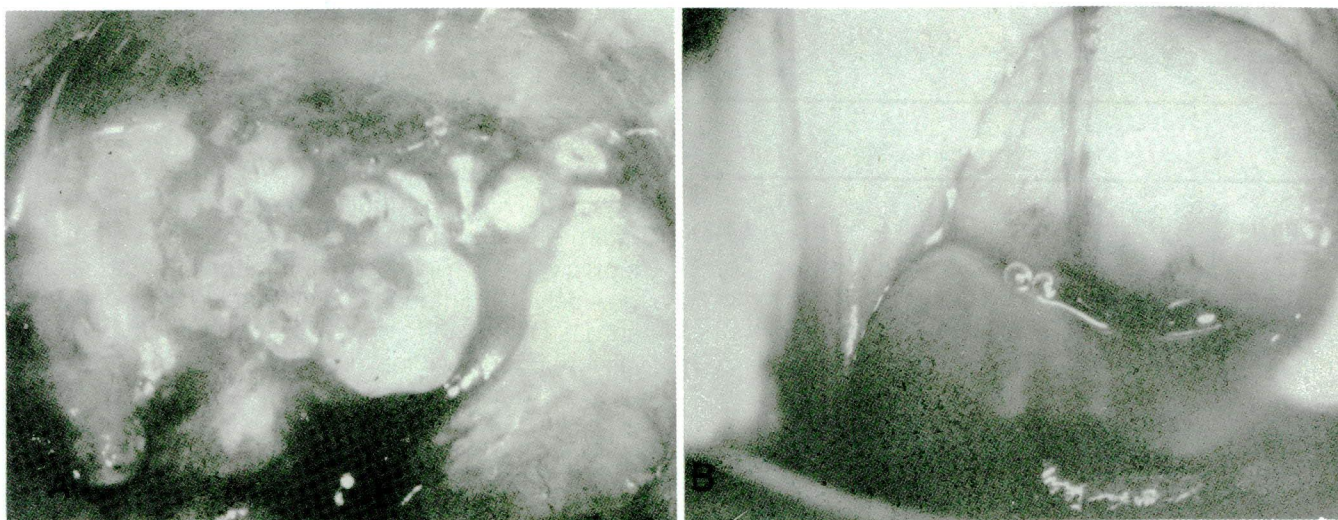


Figura 9 — A) Neoplasia vegetante e sangrante do colo uterino. B) Após tratamento neo-adjuvante com cinco ciclos de ABC observa-se a total normalização (resposta completa).

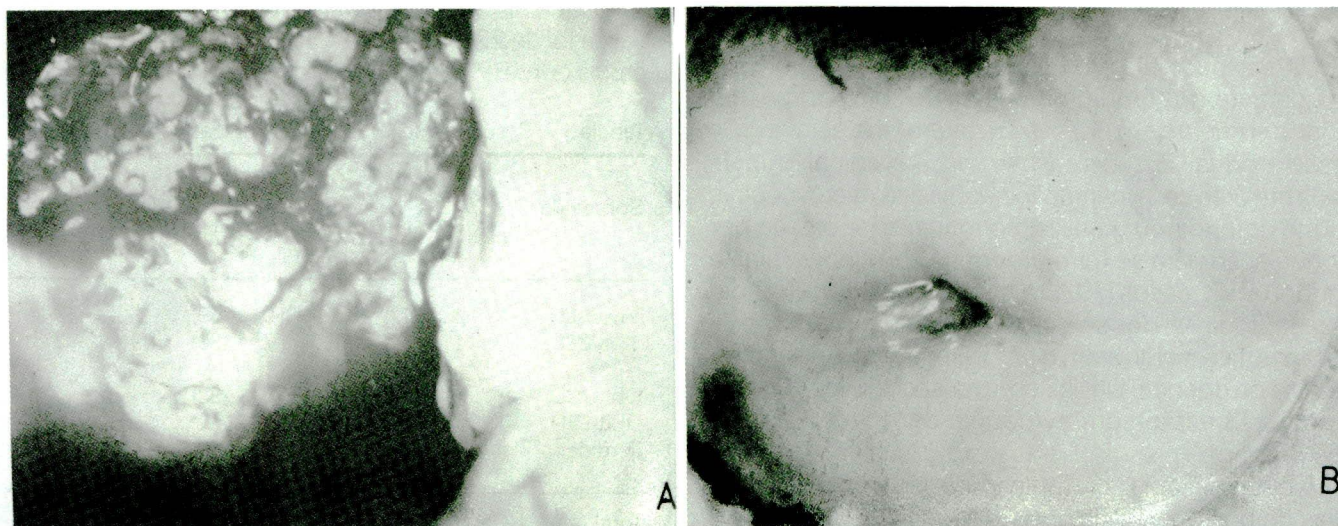


Figura 10 — A) Carcinoma do colo do útero invadindo terço superior da vagina. B) Completo desaparecimento da lesão após três ciclos de ABC neo-adjuvante.

achados cirúrgicos estão descritos na Tabela 1. Dessas 28 pacientes, 12 pertenciam ao grupo ABC DA e 16 ao DB. Em cinco casos (20%) ficou constatada RC com o exame histopatológico da peça operatória, dos quais três do grupo DB e duas do DA e em 23 (80%) havia doença residual, 10 do DA e 13 do DB (Tabela 2).

Tabela 1 — Histerectomia radical modificada (N = 28)

Peça operatória	Nº achados	%
Sem doença residual	5	18
Com doença residual	23	82
Útero	16	57
Útero e vagina	5	18
Útero e paramétrio	1	3,5
Útero, trompa e anexo	1	3,5
Margens cirúrgicas comprometidas	6	21
Margens cirúrgicas livres	22	79

Tabela 2 — Respostas clínica e histológica ao ABC DA e DB

Tipo de resposta	DA Nº	DA (%)	RC + RP (%)	DB Nº	DB (%)	RC + RP (%)	P
Clinica							
RC	5	(29)		3	(13)		
RP	10	(59)	88	15	(66)	79	< 0,70
DE	—			4	(17)		
DP	2	(12)		1	(4)		
Histopatologia							
RC	2	(11)		3	(13)		
RP	10	(59)	70	13	(56)	69	< 0,80

Os achados cirúrgicos constituíram-se, de modo preponderante, de comprometimento do colo e corpo uterinos e somente em um caso o paramétrio estava com lesão residual. Em seis casos a secção vaginal foi realizada em área com infiltração neoplásica microscópica, o que determinou a utilização rotineira de exame por congelação para se ter margem de segurança. Deste modo, em 22 casos (79%) a ressecção vaginal foi adequada. Todavia, dos seis casos com margens comprometidas, três recidivaram e três permaneceram sem evidência de doença. Das 23 com ressecção vaginal adequada, 13 estão sem evidência de doença e nove recidivaram.

A quimioterapia adjuvante foi iniciada, em média, 36 dias do pós-operatório, e, das 28 pacientes operadas, 24 receberam o ABC sendo que em duas foi contra-indicada por lesão real pelo cisplatino neoadjuvante em

uma e hepatite pós-cirurgia em outra, e duas recusaram o prosseguimento do tratamento. Uma não foi considerada avaliável para esta etapa do programa por ter realizado somente um ciclo. Apesar de haverem sido programados seis ciclos adjuvantes a média atingida foi de quatro ciclos. Isto foi devido à toxicidade verificada em cinco casos no decurso da quimioterapia adjuvante — uma insuficiência renal no terceiro ciclo, uma hepatite no quarto ciclo, uma fibrose pulmonar incipiente no terceiro ciclo e dois óbitos por, respectivamente, toxicidade cardíaca e pulmonar — além de um óbito de causa ignorada e um abandono no segundo ciclo.

Decorridos 38 meses do início do programa, das 40 pacientes, 22 estão vivas (55%), das quais, 11 (27%) sem evidência de doença, nove (22%) com recidiva controlada por radioterapia e duas (5%) com progressão da doença apesar das irradiações. Quinze faleceram (37%), sendo 12 (30%) por DP, duas (5%) pelo tratamento e um caso (2%) por causa desconhecida. Três foram perdidas do seguimento após o ABC neoadjuvante. A Tabela 3 subdivide esse resultado com o ABC DA e DB. Seis recidivaram durante e sete após o tratamento adjuvante. Os locais de recidiva nesses 13 casos foram em cúpula vaginal (5), cúpula vaginal e linfonodo pélvico (2), cúpula vaginal, linfonodo pélvico e paramétrio (1), cúpula vaginal e parede abdominal (1), cúpula vaginal e pulmão (1), linfonodo pélvico, paramétrio e pélvis (1), linfonodo pélvico isolado (1) e pélvis isolada (1). Deste modo, o local predominante das recidivas foi a cúpula vaginal em 10 casos, seguido de linfonodo pélvico em cinco casos.

Das 28 submetidas à histerectomia radical modificada, 20 (71%) estão vivas, das quais, 12 (43%) sem evidência de doença e oito (28%) com doença. Oito (28%) faleceram, sendo que, três (10%), sem evidência de doença (duas toxicidades por drogas e uma morte súbita) e cinco (18%), por progressão da neoplasia.

O ILD das que alcançaram RC com o ABC neo-adjuvante foi de 22+ meses e a SV 26+ meses e o ILD dos casos com RP cuja doença residual foi eliminada pela

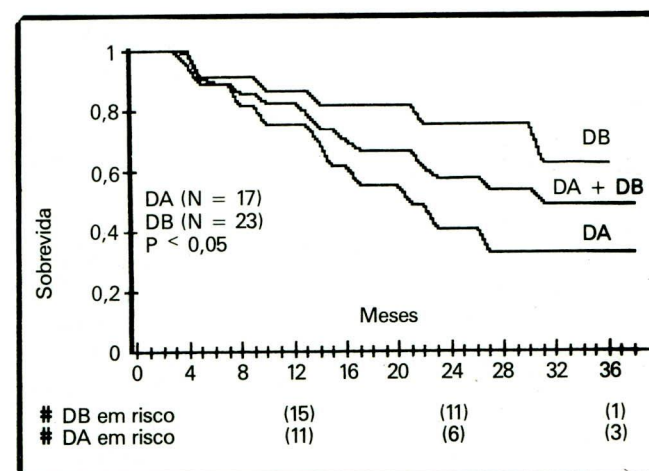
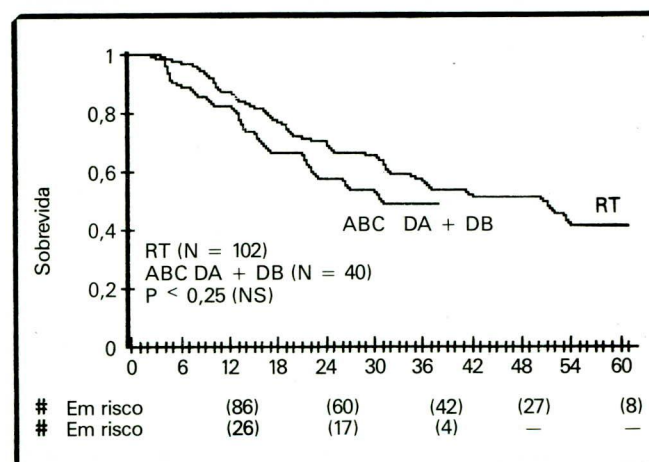
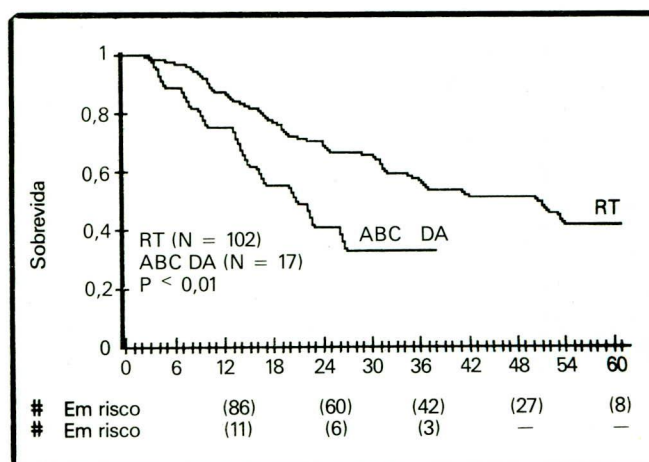
Tabela 3 — Resultado de 40 pacientes tratadas pelo ABC DA e DB

Sobrevida	DA Nº	DA (%)	Vivas (%)	DB Nº	DB (%)	Vivas (%)
Viva/SD	2	(12)		9	(39)	
Viva/CD	4	(24)	36	7	(30)	69
Óbito/CD	7	(41)		5	(22)	
Óbito/SD	3	(18)		—		
Perdidas	1	(05)		2	(09)	
Total	17	(100)		23	(100)	

SD — sem doença; CD — com doença.

Tabela 4 — Toxicidade comparativa do ABC DA e ABC DB

Manifestação	Nº de pacientes DA (N = 17)	%	Nº de pacientes DB (N = 23)	%
Hematológica				
Leucopenia				
3.999 — 2.000	6	53	5	21
< 1.999	3	17	1	4
Trombocitopenia				
129.000 — 75.000	2	11	4	17
< 75.000	1	6	6	0
Anemia				
Hemoglobina				
12 — 10g	5	29	3	13
< 10g	2	11	0	0
Gastrointestinal				
Estomatite leve	8	47	15	65
moderada ou grave	2	11	0	0
Náusea e vômitos				
1 a 5 por dia	15	89	22	96
+ 5 por dia	2	11	1	4
Diarréia				
até 5 episódios/dia	5	29	6	26
+5 episódios/dia	1	6	0	0
Hepática				
TGO/TGP até 2 x	3	17	3	13
> 2 x o normal	2	11	0	0
Bile. total até 3mg	2	11	1	4
Renal				
Creatinina 1,4 — 2mg	1	6	2	8
> 2,0mg/ml	2	11	0	0
Cardíaca				
moderada	3	17	4	17
grave	1	6	0	0
Pulmonar	1	6	0	0
Neurológica	0	0	1	0
Cutânea	17	100	12	52
Alopécia	17	100	23	100



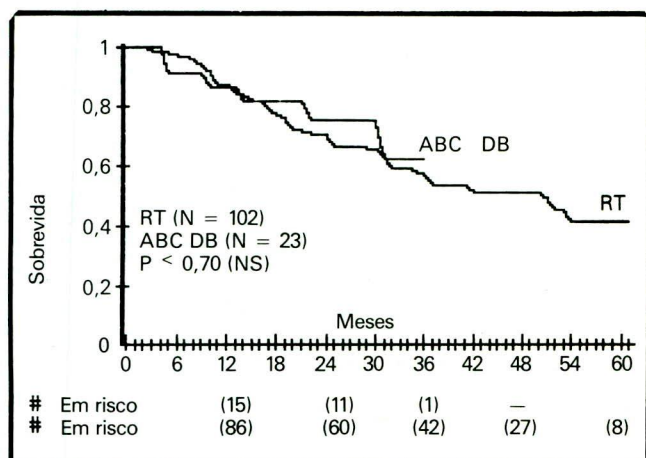


Figura 14 — Curvas de sobrevida das doentes tratadas por radioterapia exclusiva e ABC DB. Há superposição dos resultados ($p < 0,70$).

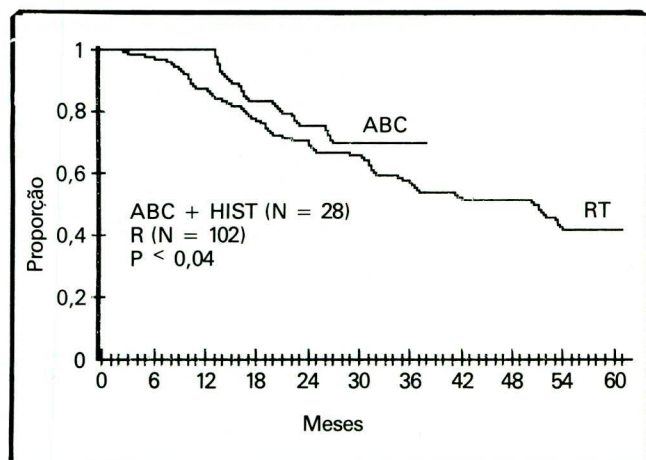


Figura 15 — Sobrevida das doentes tratadas por ABC neoadjuvante, histerectomia radical e ABC adjuvante, comparada com as tratadas por RT exclusiva. Há nítido benefício do ABC ($p = 0,004$).

cirurgia foi de 14+ meses, sendo a SV de 23+ meses. As que apresentaram DE tiveram SV média de 14+ meses e as com DP apenas três meses.

Os resultados do programa ABC foram comparados com 102 pacientes tratadas com radioterapia (controle histórico da mesma instituição). As curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier estão representadas nas Figuras 11, 12, 13, 14 e demonstram a inadequação do ABC DA. Todavia, o ABC DB mostra-se de igual resultado quando comparado à radioterapia. A sobrevida em 36 meses do grupo tratado pela radioterapia foi de 53% e do ABC DA 28% ($p < 0,01$), enquanto que no ABC DB foi de 61% ($p < 0,70$ N.S.). A toxicidade do ABC DA foi muito alta conforme mostrado na Tabela 4, sendo bem tolerada a do ABC DB, não se verificando nenhuma toxicidade grave nem tampouco óbito inerente ao tratamento.

Os melhores resultados foram conseguidos com as 28 pacientes que realizaram a histerectomia radical pós-ABC neoadjuvante. Após 36 meses, 20 estão vivas (71%) comparadas com 53 (52%) do grupo controle da RT exclusiva ($p = 0,004$) (Figura 15).

Discussão

Baseado nos resultados preliminares apresentados por nosso grupo^{36, 37} indicando a efetividade terapêutica da sequência constituída de quimioterapia neoadjuvante, histerectomia radical modificada e quimioterapia adjuvante com a associação da adriamicina, bleomicina e cisplatino (ABC) no câncer do colo do útero estágio III, foram incluídas novas pacientes para se determinar, com mais exatidão, o índice de respostas e a influência na sobrevida. Os resultados do ABC DA + DB não foram inferiores a radioterapia isolada e o ABC DB demonstra uma tendência em elevar a SV quando comparado em três anos (53% versus 61%, $p < 0,70$). As que realizaram a histerectomia radical obtiveram nítido benefício na sobrevida quando comparado com o grupo da RT exclusiva (71% versus 52%, $p = 0,004$). Por outro lado, o objetivo secundário, qual seja, a melhoria da qualidade da SV também foi alcançada. Das oito doentes que faleceram, após a realização da cirurgia, duas por toxicidade do ABC — corrigida no segundo programa DB —, uma de morte súbita, não esclarecida em vigência de RC —, as cinco restantes morreram ou por metástases pulmonares (um caso) ou por caquexia neoplásica (quatro casos). Não foi necessária em nenhum desses casos a realização de colostomia, ureterostomia ou ligadura heróica da artéria hipogástrica, condições associadas com má qualidade de palição. Por outro lado, nas que estão vivas, não se verificou cistite ou retite crônicas, fístula vaginal, vesical ou perda do trofismo vaginal com conseqüente dor ou impossibilidade do coito.

O tratamento ora apresentado nos parece melhor opção, embora quando comparado com a radioterapia tenha o inconveniente de ser mais prolongado, dispendioso, dificultando o cumprimento integral pelas pacientes. A associação da adriamicina, bleomicina e cisplatino neoadjuvante mostrou-se efetiva, com elevado percentual de respostas objetivas (ABC DA 88% e DB 79%) sendo 20% de RC. O carcinoma do colo do útero é modalidade de neoplasia muito sensível às drogas, desde que não exista tratamento prévio, sobretudo pelas irradiações. Por outro lado, as recidivas continuam sendo na pélvis, o que denota insuficiência do tratamento ora proposto para curar a doença.

Estudos recentes confirmam estas conclusões, como o conduzido por Pecorelli e cols. do Grupo Cooperativo de Câncer Ginecológico (EORTC), que avaliaram a eficácia da associação do cisplatino com mitomi-

cina C em doentes estádios III e IV, já operadas ou irradiadas. Os autores incluíram 48 pacientes, das quais 33 foram avaliáveis, e obtiveram 42,5% de respostas com 15% de RC. A resposta na doença extrapélvica foi de 54,5% e na doença pélvica, 25%. A média da sobrevivida foi de 43 semanas e concluíram pela eficácia da associação³⁸. Achados semelhantes foram apresentados por Vermorken e cols. do mesmo grupo europeu, quando analisaram a associação da bleomicina, vindequina, mitomicina C e cisplatino no carcinoma de cérvix estádio IV. Este estudo preliminar, iniciado em abril de 1985, avaliou 13 doentes e obteve 67% de respostas, sendo uma completa. Apesar de não ser ainda possível determinar a duração das respostas, concluíram que a associação é ativa mas não houve regressão no tumor primário, irradiado previamente³⁹. Gyorgy Horváth e cols., na Suécia, não lograram êxito ao tratar a recorrência do câncer com adriamicina e cisplatino em 34 pacientes, das quais, 18 já irradiadas e 16 submetidas à rádio e quimioterapia com bleomicina, mitomicina C e pepleomicina. O grupo da radioterapia exclusiva apresentou 22,2% de respostas objetivas com 40 meses de duração. No grupo com quimioterapia associada os resultados foram piores — 12,5% (duas doentes) de RP com 31 meses de sobrevivida média⁴⁰. Héron e cols., na França, conseguiram aumentar a sobrevivida do câncer do colo estádio III, em cinco anos, de 35% para 64% sendo 58% sem evidência de doença, associando o cisplatino 80mg/m², a cada 21 dias, durante seis meses após a radioterapia. Os autores, cautelosamente, enfatizam a necessidade de outros estudos prospectivos controlados⁴¹. Todavia, cinco Instituições francesas, lideradas pelo Instituto Gustave-Roussy, estudaram 24 pacientes do estádio III e 12 do estádio IV, tratadas com radioterapia simultânea à quimioterapia com três ciclos de cisplatino seguidos de três ciclos de ciclofosfamida e não conseguiram melhorar a sobrevivida de 44% no estádio III e 37% no estádio IV⁴⁰. Brocato e cols., na Argentina, trataram 18 pacientes estádios IIB e IIIB com adriamicina e cisplatino pré e pós-irradiação, conseguindo, na fase de indução, oito respostas parciais e, no final do tratamento, quatro RC em nove avaliáveis. Embora o número de casos e a exiguidade do tempo não permitam conclusões mais definitivas os autores consideram válida esta seqüência terapêutica⁴³. Carmo-Pereira e cols. trataram 50 pacientes com carcinoma da cérvix disseminado com a associação mitomicina C e bleomicina e alcançaram 34% de respostas objetivas com seis meses de duração e sete meses de sobrevivida prevista. Concluíram pela efetividade da associação, com mínima toxicidade e sugerem outros estudos para reprodução desses resultados⁴⁴.

É possível que a heterogenicidade dos fenótipos do tumor, com múltiplos clones, seja a responsável pelas recidivas, através da proliferação dos clones resis-

tes à associação ABC. O modelo matemático desenvolvido por Goldie e Coldman⁴⁵ poderia explicar os resultados do ABC — elevado índice de respostas e recidivas a médio prazo. A partir desta constatação nos parece lógico explorar novas formas de tratamento utilizando o ABC como indutor da citorredução e após a cirurgia radical ou radioterapia manter ciclos alternados com diferentes tipos de drogas (p. ex.: adriamicina + cisplatino — mitomicina C + bleomicina).

Os resultados da cirurgia radical modificada foram interessantes. É importante enfatizar que a operação não é realizada no estádio III, sabidamente de mau resultado, mas em outro estadiamento inferior, que permite a dissecação dos espaços conectivos da pélvis (paravesical e para-retal), cuja importância foi enfatizada por autores como Amnreich⁴⁶, Magara⁴⁷, Meigs⁴⁸ e Peham e Amnreich⁴⁹. O que o cirurgião remove não é mais uma extensa lesão que invade os paramétrios até o plano ósseo. Ao contrário do que supúnhamos, a boa resposta nos paramétrios foi achado constante. Dos 28 casos operados somente um apresentava lesão residual naquele ligamento. A explicação deste fato deve ser atribuída à estrutura fibrovascular com grande vascularização que lhe é peculiar. Isto permitiria o aporte adequado das drogas com conseqüente destruição do tumor. Pela mesma razão, o coto restante da ressecção mesial do paramétrio recebe concentração apropriada das drogas no tratamento adjuvante, o que explicaria também o baixo índice de recidivas naquele local (dois casos).

Outro ponto que nos parece importante é a administração das drogas no tempo certo, quer nos intervalos entre os ciclos ou seu reinício o mais breve possível após a cirurgia. Desse modo, o tempo médio de 44 dias entre o último ciclo do ABC neo-adjuvante e a cirurgia foi longo, da mesma forma que o início do tratamento adjuvante, em média 36 dias após a cirurgia, não parece ter sido adequado, visto que a quimioterapia sofreu interrupção média de 80 dias. A otimização desses prazos deverá, como conseqüência, resultar em maior aumento do índice de sobrevivida. Ensaios futuros deverão ser conduzidos com esta finalidade.

Em conclusão, o emprego da quimioterapia neo-adjuvante com a associação de drogas, em particular a adriamicina, bleomicina e cisplatino, é forma adequada de indução terapêutica no câncer do colo do útero estádio III, com elevado índice de respostas. Não sabemos se o ABC é a melhor forma de associação de drogas mas é, sem dúvida, muito ativa e de toxicidade aceitável, sobretudo nas doses empregadas no programa DB. Há necessidade de se apurar se a radiografia pós-quimioterapia neo-adjuvante será melhor do que a histerectomia radical modificada no estádio III. Estudo comparativo neste sentido poderá ser conduzido.

Por fim, tendo como princípio o modelo matemático de Goldie e Coldman, é necessário testar a quimio-

terapia adjuvante com associações de drogas alternadas e sem resistência cruzada, pós-cirurgia. O presente estudo teve como finalidade apresentar uma nova terapêutica visando melhorar os resultados no câncer do colo do útero avançado.

Summary

Forty-eight patients (pts) with untreated carcinoma of the cervix stage IIIA and IIIB, were submitted to 3 to 5 cycles of a combination of adriamycin (ADR), bleomycin (Bleo) and cisplatin (CDDP), followed by modified radical hysterectomy and adjuvant chemotherapy, 6 cycles, of the same association. Forty pts were considered eligible. In 17 pts ADR 50mg/m², Bleo 10mg/d x 5 and CDDP 100mg/m² were used every 3 weeks. Since unacceptable toxicity was observed in that group, doses of CDDP and Bleo were reduced to 50mg/m² and 6mg/d x 5 in the remaining 23 pts. The response rate obtained in the high dose group (DA) was 88% (15/17) with 5 CR, and the rate obtained with the low dose group (DB) was 79% (18/23), with 3 CR ($p < 0,70$ N.S.). From 17 pts of DA, 12 (70%) were eligible for surgery. Histopathology showed CR in 2 pts (11%) and residual disease in 10 (59%). From the 23 pts of the DB, 16 (69%) were operated on with CR confirmed in 3 (13%) and residual disease in 13 (56%). After 38 months, in the DA group, 2 pts (12%) presented NED while 4 (23%) are alive with disease, 7 (41%) died, 2 (12%) died due to acute toxicity (cardiac and pulmonary), 1 (5%) died (unknown cause) and 1 (5%) was lost of view. In the DB group, in 36 months, 9 pts (39%) presented NED while 7 (30%) are alive with disease, 5 (22%) died and 2 (9%) were lost. The survival rate by Kaplan-Meier method in DA group is 29% and in historical control group of 102 pts treated by radiation therapy in the same time is 52% ($p < 0.01$) and in the DB group is 63% ($p < 0.70$ N.S.). The results of ABC DB group in 36 months as analysed in life table and compared with controls demonstrate similar results but the ABC DA is very toxic and is not recommended. Twenty-eight were submitted to radical hysterectomy and 24 received 3 or 6 cycles of ABC. Twenty are alive (71%) compared with 52% in control group ($p = 0,004$). This treatment seems better than RT in carcinoma of cervix stage III, but a larger observation must be performed.

Referências Bibliográficas

1. Wu H. — Radiotherapy in cancer cervix uteri. Proceedings of 13th International Cancer Congress. 1982, Seattle, Washington, USA. PCG-2: Problems in Gynecological Cancer, pg 17.
2. Liu MC and Dept of Gynecologic Oncology, Cancer Institute (Hospital) Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China. Long Term Follow-up of 7,200 cases

- of Carcinoma of the Uterine Cervix on Intact Uterus Treated by Irradiation. Proceedings of 13th International Cancer Congress, 1982, Seattle, Washington, USA. PPS-68: Radiation — Gynecologic Cancer, pg 458.
3. Rutledge FN, Fletcher GH, MacDonald EJ — Pelvic Lymphadenectomy as an adjunct to radiation therapy in treatment for cancer of the cervix. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1965; 93: 607-614.
4. Johns HE — Optimization of energy and equipment. In Kramer S, Suntharalingam N, Zinner GF (eds): High-Energy Photons and Electrons p. 336. New York, 1976, John Wiley and Sons.
5. Madoc-Jones — Unpublished data, 1979. In Cancer Principles and Practice of Oncology. Edited by Vincent T DeVita. Chapter 25 Gynecologic Tumors. 1982: 843. JB Lippincott Co, Philadelphia.
6. Kottmeier HL — Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. Am J Obstet Gynecol. 1964; 88: 854-866.
7. Strockbine MF, Hancock JE, Fletcher GH — Complications in 831 patients with squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix treated with 3,000 rads or more whole pelvis irradiation. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1970; 108: 293-304.
8. Valle JC e Machado OJ — Informação pessoal.
9. Brumini R et cols — Câncer no Brasil. Dados Histopatológicos. Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
10. Smith JP, Rutledge F, Burns BC Jr et al — Systemic chemotherapy for carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1967; 97: 800-807.
11. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM et al — Gynecol Oncol 1980; 9: 90.
12. Carlson V, Declos L, Fletcher GH — Distant metastases in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Radiology. 1967; 88: 961-966.
13. Perez CA, Knapp RC e Young RC — Gynecologic Tumors — Chapter 25. In Cancer Principles and Practice of Oncology. Vincent DeVita Jr et cols, eds. JB Lippincott Co. Philadelphia, 1982.
14. Piver MS, Barlow JJ and Xynos FP — Adriamycin alone or in combination in 100 patients with carcinoma of the cervix: A second look. Gynecol. 1977; 50: 103-105.
15. Thigpen T and Shingleton H — Phase II trial of cis-platinum in treatment of advanced squamous cell carcinoma of the cervix. Proc Am Soc Clin Oncol. 1978; 19: C-102.
16. Wallace HJ, Hreschyshyn MM, Wilbanks GD, Boronow RC, Fowler WC Jr and Blessing JA — Comparison of the therapeutic effects of adriamycin alone versus adriamycin plus vincristine versus adriamycin plus cyclophosphamide in the treatment of advanced carcinoma of the cervix. Cancer Treat Rep. 1978; 62: 1435-1441.
17. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, DiSaia P, Lagasse and Blessing J — Cisplatin in the treatment of advanced recurrent cervix and uterine cancer. In: Cisplatin: Current status and new developments. Prestayko A, Crooke S and Carter S, eds. Academic Press, New York, 1980: 411-422.
18. Thigpen T, Shingleton H, Lagasse L, Homesley H and Blessing J — Cisplatin in treatment of advanced recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Cancer. 1981; 48: 899-903.
19. Vogl SE, Moukhtar M, Calanog A, Greenwald EH and Kaplan BH — Chemotherapy for advanced cervical cancer with bleomycin, vincristine, mitomycin-C and cis-diamminedichloro-platinum (BOMP). Cancer Treat Rep. 1981; 64: 1005-1007.
20. Mujamoto T, Takabe Y, Watanabe M and Terasima T — Effectiveness of a sequential combination of bleomycin and mitomycin-C on advanced cervical cancer. Cancer. 1978; 41: 403-414.
21. Greenberg RB, Fridman M, Turbow MM and Carter S — Sequential combination of bleomycin and mitomycin-C in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. The american experience. Proc ASCO. 1980; 21: 428.
22. Alberts DS and Ignoffo R — Adriamycin-Cyclophosphamide treatment of squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer Treat Rep. 1978; 62: 143-144.
23. Day TG Jr, Wharton JT, Gottlieb JA and Rutledge FN — Chemotherapy for squamous carcinoma of the cervix: Doxorubicin-methyl CCNU. Amer J Obstet. 1978; 132: 545.
24. Baker LH, Opiari MI, Wilson H, Bottomley R and Coltman CA Jr — Mitomycin-C, vincristine and bleomycin therapy for advanced cervical cancer. Obst Gynecol. 1978; 52: 146-150.
25. Conroy JF, Lewis GC, Brady LW, Brodsky I, Kahn SB, Ross D and Nuss R — Low dose bleomycin and methotrexate in cervical cancer. Cancer. 1976; 37: 660-664.
26. DePalo GM, Bajetta E, Beretta G and Bonadona G — Adriamycin plus bleomycin versus cyclophosphamide plus vincristine in advanced carcinoma of uterine cervix. Tumori. 1976; 62: 113-122.
27. Alberts D, Martimbeau P, Surwit E et al — Mitomycin-C, bleomycin, vincristine and cisplatin in the treatment of advanced recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer Clin Trials. 1981; 4: 313-316.
28. Ettinger LJ, Douglass HO Jr, Higby DJ, Björnsson S, Mindell ER, Freeman AL — Adjuvant Adriamycin (AOR) and cisdiamminedichloro-platinum (DDP) in primary osteogenic sarcoma (Abstr.). Proc Am Assoc Cancer Res/Proc Am Soc Clin Oncol. 1978; 19: 323.
29. Ettinger LJ et al — Adjuvant Adriamycin and cis-diamminedichloro-platinum (Cisplatinum) in Primary Osteosarcoma. Cancer. 1981; 47: 248-254.
30. Bonomi P, Brucker H, Cohen C, Marshall R, Blessing J and Slayton R — A randomized trial of three cisplatin regimens in squamous cell carcinoma of the cervix. Proc ASCO. 1982; 1: 110.
31. Rutledge FN — Prog Gynecol. 1963; 4: 619.
32. Parson L, Cesare F and Freidall GN — Primary surgical treatment of invasive carcinoma of the cervix. Surg Gynecol Obstet. 1959; 109: 279.
33. Averette HE, Laplatney DR and Little WA — Current role of radical hysterectomy

- as primary therapy for invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obst Gynecol.* 1969; 105: 79.
34. Kaplan EL and Meier P — Non parametric estimation from incomplete observation. *Am Statist Assoc J.* 1958; 53: 457-481.
35. Gehan EA — A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censored samples. *Biometrika.* 1965; 52: 203-223.
36. Valle JC, Rezende MCR, Chu C, Figueiredo EM e Ribeiro CW — Quimioterapia neoadjuvante com ABC (Adriamicina, bleomicina e cisplatinum) e cirurgia, no tratamento do carcinoma do colo uterino estágio III. Nota Prévia. *Anais do X Congresso Brasileiro de Cancerologia*, 2 a 7 de outubro de 1983, Salvador — Bahia.
37. Valle JC, Rezende MR, Ribeiro CW, Chù C and Figueiredo E — Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with adriamycin, bleomycin and cisplatin (ABC) and modified radical hysterectomy in the cancer of the cervix, stage III. *Proc ASCO* 1985; 4: 125.
38. Pecorelli S, Mangioni C, Van der Burg MEL, Zola P, Veenhof CMN, Rotmensz N, Dalesio O and Vermorken JB — Phase II study of mitomycin C and cisplatin (MP) in disseminated squamous cell cancer of the uterine cervix (SCCUC). *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 748. Budapest, Hungary.
39. Vermorken JB, Van Der Burg MEL, Mangioni C, George M, Le Floch O, Oosterom AT, Willense P and Rotmensz N — For the EORTC Gynecol Cancer Coop Group. Phase II study of bleomycin (B), vindesine (E), mitomycin-C (M) and Cisplatin (P) in disseminated squamous cell cancer of the uterine cervix (SCCUC). *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 748. Budapest, Hungary.
40. Horvath G, Tropé C and Haadem K — Doxorubicin and cisplatinum combination in the treatment of recurrent carcinoma cervicis uteri. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 749.
41. Héron JF, Couette JE, Brune D, Ranieri J and Crouet H — Radiotherapy with cisplatinum in stage III cervix carcinoma. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 759. Budapest, Hungary.
42. George M, Haie C, Pejovic MH, Horiot JC, Fenton J, Le Floch O and Héron JF — Combination of radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT) in the primary treatment of advanced uterine cervix carcinoma (CxCal): Three year results. *Proc ASCO.* 1986; 5: 113.
43. Brocato N, Venturo H, Dosoretz B, Bruno M, Vico C, Vulfovich R, Pereira Quintana J and Levy D — Cervix carcinoma, stages IIB distal and IIIB: Phase II sequential chemo-radiotherapy treatment. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 761. Budapest, Hungary.
44. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E, Tavares MA and Brites Patricio M — Phase II study of mitomycin-C and bleomycin in disseminated squamous cell carcinoma of the cervix. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 749. Budapest, Hungary.
45. Goldie JH, Coldman AJ and Gudaukas GA — Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 439-449.
46. Amnreich JA — Zur anatomie und technik der erweiterten vaginalen radikaloperation. *Arch Gynaekol.* 1924; 123: 497.
47. Magara M, Iwaya H and Senda T — Abdominal operation for carcinoma of the cervix. *Nippon Medical College, Tokio*, 1965.
48. Meigs JV — Carcinoma of the cervix: The Wertheim Operation. *Surg Gynecol Obst.* 1944; 78: 195.
49. Peham HV and Amnreich JA — The abdominal operation based upon the division of tissues, Latzko's method. In: *Operative Gynecology*. Vol II, 1934: 335. Philadelphia, JB Lippincott Co.

Tratamento Cirúrgico Conservador do Câncer de Mama

ALBERTO LUINI^{1, 3}, GABRIEL FARANTE¹, ANTONIO FRASSON¹, VIVIANA GALIMBERTI¹,
VIRGILIO SACCHINI¹, UMBERTO VERONESI²
Istituto Nazionale Tumori Milano — Itália

Resumo

Nos últimos 15 anos o tratamento cirúrgico do câncer de mama foi revolucionado por alguns novos conceitos na história natural destes tumores. A impossibilidade de controlar a doença com uma cirurgia alargada, a identificação de tumores cada vez menores com o uso da mamografia, a possibilidade da "paciente atual" participar da escolha do tratamento, criaram as condições para um tratamento conservador. Os resultados retrospectivos e, especialmente, prospectivos, dos estudos sobre o tratamento conservador têm demonstrado que a terapia de combinação pode fornecer um adequado controle local do tumor. O Trial I de Milão, comparando a mastectomia de Halsted versus a QUART (quadrantectomia, dissecação axilar e radioterapia), forneceu uma importante contribuição mostrando não existir diferenças na sobrevida global, período livre de doença e recidivas locais entre os dois tipos de tratamento.

Unitermos: carcinoma de mama; tratamento conservador; radioterapia.

Introdução

O início do tratamento cirúrgico racional do câncer de mama ocorreu em 1896, quando Halsted¹ pela primeira vez descreveu um tipo de cirurgia muito audaz para a época. Consistia na amputação completa da mama em bloco com os linfonodos axilares, e das estruturas anatômicas intermédias com os músculos peitorais. Este tipo de cirurgia, que por mais de 50 anos representou, em todo o mundo, o tratamento cirúrgico indiscutível para o câncer de mama operável, encontrou a sua racionalidade com base em duas teorias: a primeira é que a rede linfática da mama é rica de anastomoses que permitem às células neoplásicas do foco primário se difundirem rapidamente na mama; a segunda é que as células linfáticas freqüentemente percorrem os troncos linfáticos, sendo portanto importante remover todos os linfáticos intermediários entre o foco neoplásico e os linfonodos axilares. Baseados nestas duas teorias e com o objetivo de obter um maior controle da neoplasia, em torno dos anos 60, foram utilizadas algumas intervenções mais amplas em relação à mastectomia de Halsted. Haagensen² propôs uma mastectomia semelhante àquela de Halsted, mas com um retalho cutâneo mais amplo que requeria um enxerto plástico de cobertura sobre a área cruenta. Outros cirurgiões^{3, 4} propuseram a remoção de outros

grupos de linfonodos: cadeia mamária interna nas mastectomias alargadas, cadeia mamária interna mais linfonodos mediastínicos e supraclaviculares nas mastectomias superalargadas⁵. A estas intervenções agressivas, muitas vezes vinha adicionada uma radioterapia maciça.

Em torno dos anos 70 começaram a surgir os resultados dos primeiros Trials Clínicos^{6, 7, 8} confrontando a mastectomia de Halsted com estas intervenções mais agressivas: estes resultados foram decepcionantes. A proposição de um tratamento loco-regional mais agressivo não aumentava a sobrevivência livre de doença nem a sobrevivência global por câncer de mama. Estes resultados foram associados a outras observações sobre a biologia e a história natural do câncer de mama: Nos tumores não muito volumosos a difusão linfática ocorre por embolização ao invés de por permeabilização; em 60% dos casos as pacientes apresentam metástases à distância e portanto no momento da cirurgia a doença já está microdisseminada, sistemicamente. Estas observações associadas ao diagnóstico cada vez mais freqüente de tumores de pequenas dimensões, em função da maior informação feminina e da grande difusão da mamografia, criaram os precedentes para a afirmação de uma cirurgia menos mutiladora.

No início dos anos 70 ocorreu a aceitação de uma

¹Divisão de Oncologia Cirúrgica B. ²Diretor Geral INT. Endereço para correspondência: ³Via Venezian 1 — 20133 Milano, Itália.

"mastectomia radical modificada", há muito tempo efetuada por Patey na Inglaterra⁹. Consistia na amputação da mama com os linfonodos do I, II e III níveis axilares e do músculo pequeno peitoral (facilitando o acesso aos níveis II e III, com a conservação do músculo grande peitoral, importante tanto pela funcionalidade quanto pela estética, para evitar a configuração côncava torácica que ocorre na cirurgia de Halsted. A preservação do músculo grande peitoral cria, também, a possibilidade de reconstrução mamária menos cruenta e traumática. A mastectomia radical modificada segundo Patey, que representa hoje a intervenção agressiva mais difusa, foi aceita oficialmente em 1979, pelo National Cancer Institute de Bethesda¹⁰ como o tratamento de eleição das formas mamárias sem infiltração do músculo grande peitoral, para as quais era ainda indicada a velha mastectomia de Halsted.

A partir do início dos anos 70 começaram também a ser considerados com atenção tratamentos conservadores combinados com cirurgia e radioterapia, que tiveram como pioneiros Hirsh em 1927, Baclesse, na França, em 1938 e Vera Petersen, em Toronto, em 1939. Naquela época iniciaram os primeiros "trials" conservadores, com o objetivo de verificar através de estudos clínicos controlados os resultados que alguns autores, principalmente da escola francesa, haviam obtido^{11, 12, 13, 14, 15}. Os objetivos aos quais se propunha a avaliação do tratamento conservador eram três: o primeiro e mais importante era o de um completo controle loco-regional da doença, objetivo ainda mais importante nas pacientes com tumores muito pequenos, nas quais era pouco provável a disseminação de micrometástases ocultas, alcançando-se, portanto, com um adequado tratamento local, a melhora definitiva. O segundo objetivo era o de obter as maiores informações possíveis em relação à extensão loco-regional do tumor, sobretudo quanto à situação dos linfonodos axilares, fator prognóstico importante para o planejamento terapêutico adjuvante. O terceiro objetivo era o de procurar dar uma qualidade de vida aceitável à mulher tratada. Os "trials" conservadores estavam dirigidos ao confronto e à avaliação destes pontos.

Os dados a longo prazo (10-15 anos) disponíveis hoje em função destes "trials"¹⁶⁻²⁰ confirmam que o tratamento conservador permite um adequado e seguro controle loco-regional da doença possibilitando às pacientes uma melhor qualidade de vida.

Material e métodos

Uma contribuição determinante neste sentido foi oferecida por aquele que foi definido como o "Trial" de Milão, iniciado em 1973, no Istituto Nazionale Tumori, por Umberto Veronesi. O "trial", concluído em 1980 com um número de 701 pacientes, confrontou a clássica mastectomia de Halsted com um tratamento conser-

vador: quadrantectomia com dissecação axilar e radioterapia (QU.A.RT), em pacientes com estágio clínico T1 N0 M0. As pacientes eram randomizadas na sala operatória, após a biópsia trans-operatória que verificava a presença da neoplasia e a sua dimensão, para um tratamento conservador ou mastectomia radical.

O tempo cirúrgico do tratamento conservador consiste na amputação do quadrante sede da neoplasia, com um losango de pele sobreponível e com a ressecção da aponeurose do músculo grande peitoral, mais a dissecação axilar em continuidade ou mediante incisão separada, dependendo do quadrante em que se encontra a neoplasia. A dissecação axilar completa compreende o I nível axilar (entre a margem lateral do músculo pequeno peitoral e a margem anterior do músculo grande dorsal), o II nível (constituído pelos linfáticos situados abaixo do músculo pequeno peitoral), e o III nível (entre a margem medial do músculo pequeno peitoral e a veia subclávia no ponto em que esta penetra no tórax). Após 30-40 dias do tratamento cirúrgico é realizada uma radioterapia radical, somente sobre o tecido mamário residual mediante campos tangenciais, com cobalto ou acelerador linear, por um total de 5000 rads mais uma sobredose de 1000 rads com Roentgen ou elétrons velozes, com campo direto sobre a cicatriz da quadrantectomia.

Resultados

As duas séries de pacientes, 349 tratadas com mastectomia segundo Halsted e 352 com QUART são completamente comparáveis. Não houve nenhuma diferença significativa entre os dois grupos em qualquer das variáveis consideradas como idade, estado menopausal, localização do tumor, histologia, biópsia pré ou transoperatória, dimensão do nódulo e incidência de metástases axilares. Os resultados obtidos em 13 anos, com uma média de follow-up de 108 meses, foram avaliados segundo três critérios maiores:

- A) Sobrevida livre de doença e sobrevida global,
- B) Incidência de recidivas locais,
- C) Incidência de um segundo tumor primário na mama residual e na mama contralateral.

Sobrevida

A 13 anos do início do estudo o cálculo atuarial da sobrevida não mostra diferença entre os dois grupos de pacientes. As curvas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global são sobreponíveis (Tabelas 1 e 2). Quando a sobrevida livre de doença e a sobrevida global nos casos N+ relacionada com os casos N- é avaliada segundo o número de linfonodos comprometidos, a diferença é menos evidente nos casos com um linfonodo metastático e mais evidente nos casos com mais de 3 linfonodos positivos (Tabelas 3 e 4 -

Tabela 1 — Sobrevida livre de doença. Log Rank Test ajustado segundo o estado dos linfonodos e a terapia adjuvante.

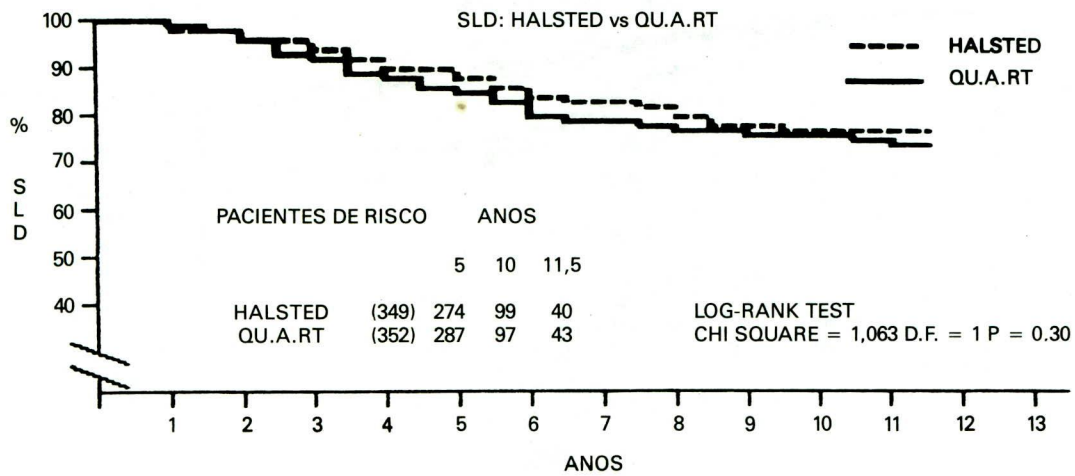


Tabela 2 — Sobrevida global. Log Rank Test ajustado segundo o estado dos linfonodos e a terapia adjuvante.

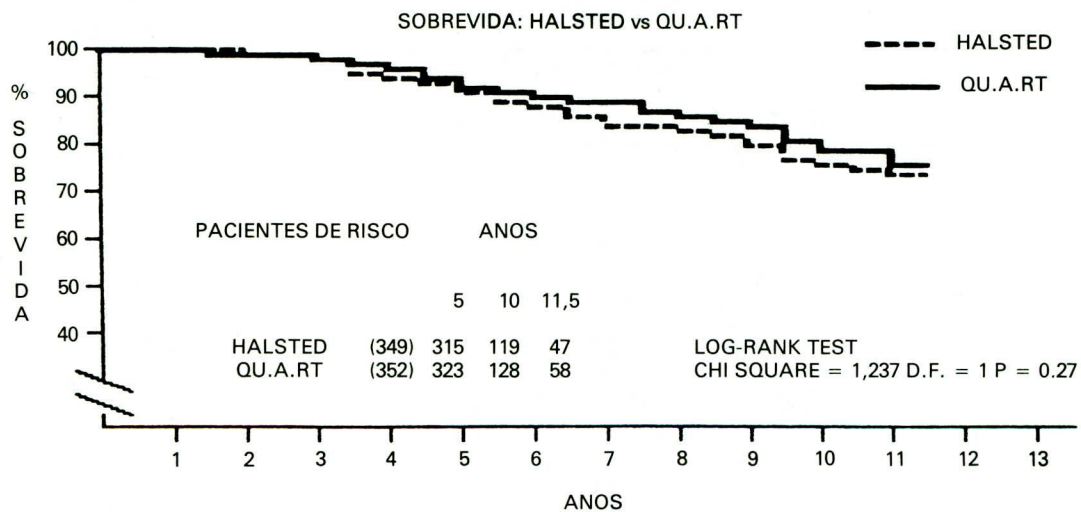


Tabela 3 — Sobrevida livre de doença segundo o estado dos linfonodos.

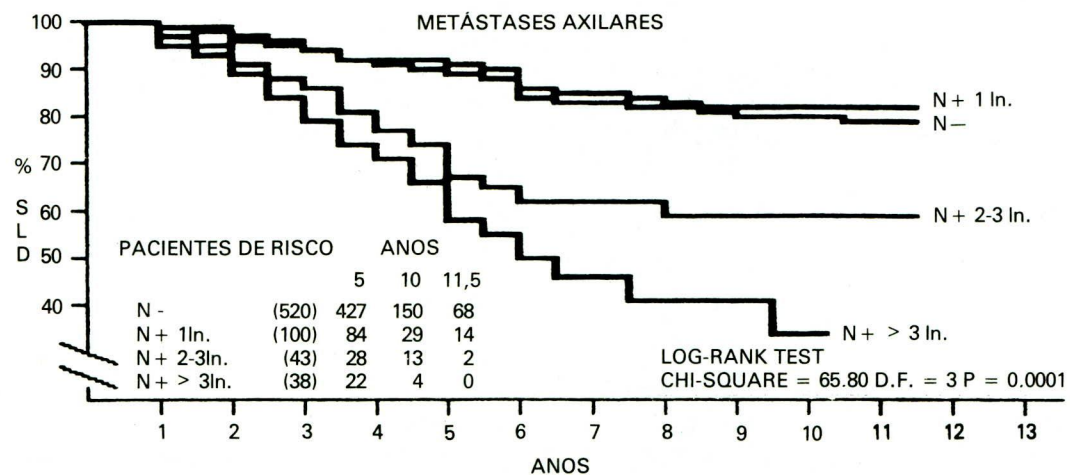


Tabela 4 — Sobrevida global de acordo com o comprometimento linfonodal.

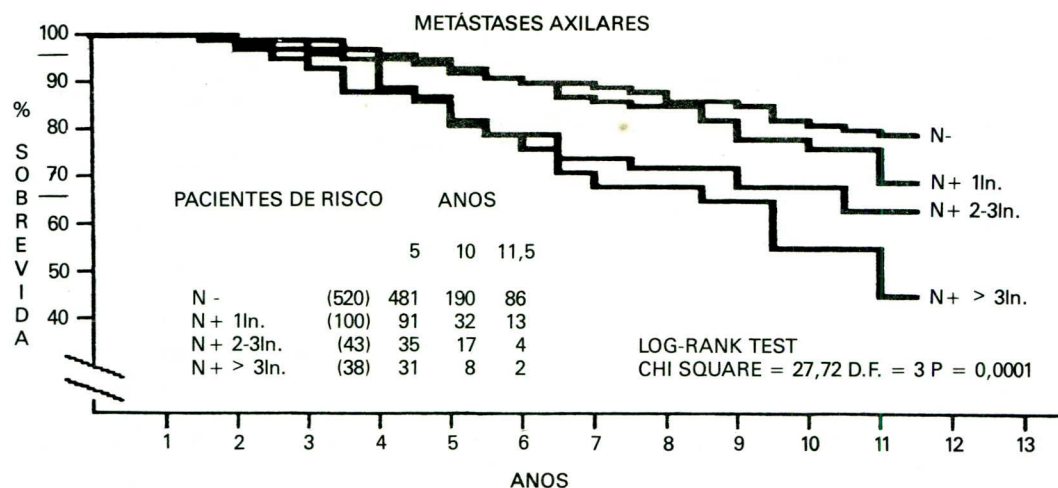


Tabela 5 — Comparação HALSTED versus QUART em relação a metástases, recidivas e novos tumores.

	HALSTED	QU.A.R.T
	Número de pacientes	
Recidiva local	7	9
Segundo Tumor primitivo		
Mama homolateral	0	8
Mama contralateral	18	18
Metástases a distância	72	57
Pulmão ou pleura	16	11
Ossos	22	17
Fígado	5	6
Linfonodos ou cute	12	14
Sistema nervoso central	2	1
Outras localizações	15	8

P = 0,0001). O número de pacientes falecidos por câncer mamário foi de 69 no grupo QUART e 77 no grupo Halsted. As metástases à distância, como primeira manifestação de recidiva, foram mais frequentes no grupo Halsted (72), que no grupo QUART (57). Nove pacientes tratadas com Halsted e 13 com QUART apresentaram um segundo tumor primário em outros órgãos. A frequência das recidivas dependeu das dimensões do tumor e, em maior grau, da extensão do comprometimento de linfonodos (Tabela 5).

Recidivas locais e novos tumores

Oito recidivas locais foram observadas tanto nas pacientes tratadas com QUART quanto nas mastectomizadas. Oito novos tumores homolaterais foram observados nas pacientes submetidas a QUART. O número

de tumores contralaterais foi de 35: 17 no grupo Halsted e 18 no grupo QUART. O critério para distinguir uma recidiva local de um segundo tumor primário foi o seguinte:

- Sede: Foram classificados como 2º tumor homolateral lesões intraglandulares localizadas em setores da mama distantes do quadrante ressecado.
- Superficialidade: Os nódulos no tecido subcutâneo ou na pele foram considerados como recidivas.
- Histologia: Em três casos os nódulos eram claramente de tipo histológico diferente e foram considerados como segundo tumor.

A maior parte das recidivas locais nos dois grupos ocorreram precocemente após o tratamento. Os estudos analíticos efetuados não permitiram identificar elementos que definissem um aumento do risco de recidivas locais nas pacientes com tratamento conservador. Estes dados do "trial" foram confirmados com uma série de mais de 1.200 pacientes tratadas com QUART fora do "trial", e que mostraram aos nove anos taxas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global semelhantes às do estudo randomizado. Os resultados apresentados pelo "trial" QUART, juntamente com os resultados de outros "trials" conservadores realizados no mundo, permitem afirmar como válido o tratamento conservador no carcinoma mamário.

Discussão

Uma das questões que surgem com este tipo de tratamento conservador, que associa uma cirurgia localmente radical a uma radioterapia também radical, é se uma cirurgia menos ampla, associada a uma radioterapia dirigida pode garantir igualmente o controle lo-

co-regional da doença. Além disto, trabalhos sobre o tratamento radioterápico, precedido pela exérese do tumor primário, demonstraram um controle loco-regional aos 10 anos de cerca de 80% para o estágio I e de 77% para o estágio II em tumores com diâmetro igual ou inferior a 4cm. Em relação a isto houve muito interesse nos últimos anos em um tratamento cirúrgico limitado a simples ressecção do tumor primitivo com esvaziamento axilar, associado a um tratamento com radioterapia externa sobre o resíduo mamário seguido de uma sobredose de curieterapia intersticial com Irídio 192 sobre a área-sede da tumorectomia. O tratamento radioterápico externo com alta energia tem o objetivo, como no "trial" QUART, de esterilizar a mama residual de possíveis focos multicêntricos de carcinoma, enquanto que a terapia intersticial elevaria a possibilidade de destruir microfocos que podem permanecer na área da exérese cirúrgica do tumor.

Com base nestas premissas, foi desenhado no Istituto Nazionale Tumori di Milano, um estudo clínico randomizado a ser utilizado em pacientes com diagnóstico clínico-mamográfico de foco unicêntrico de carcinoma de categoria T1 T2 (com nódulo de diâmetro menor de 2,5cm), N0 N1 M0. O estudo tem como objetivo confrontar dois diferentes tipos de tratamento conservador: a quadrantectomia mais dissecação axilar mais radioterapia *versus* a tumorectomia mais esvaziamento axilar mais radioterapia externa sobre a mama residual e sucessivamente sobredose usando curieterapia intersticial com Irídio 192 no leito tumoral (TART). O estudo, que teve seu início em janeiro de 1985, levou ao recrutamento até o momento de mais de 550 pacientes.

Os dados apresentados evidenciam que atualmente existem à disposição diversas possibilidades para o tratamento do carcinoma mamário operável e que a escolha de qualquer dessas possibilidades deve ser ditada por uma série de avaliações e envolvendo a paciente com uma informação serena e objetiva. A tendência atual é a de reservar a cirurgia agressiva àquelas situações clínicas que contra-indicam um tratamento conservador, e que podem ser assim resumidas: T2 maior de 2,5cm; adesão do tumor à fáscia muscular; infiltração cutânea, multicentricidade; recidiva ou segundo tumor na mama residual já tratada de forma conservadora.

Summary

In the last fifteen years the surgical treatment of breast cancer has received revolutionary innovations by consequent to new knowledge on the natural history of these tumors. The impossibility of control in these dis-

ease by extended surgery, checkups revealing smaller tumors and the willingness of "today's patient" to participate in the choice of treatment, have created conditions for conservative procedure. The results of retrospective and especially prospective studies on conservative treatment have demonstrated that this combined therapy can give adequate local control of the tumor. The Milan trial I, comparing Halsted mastectomy versus QUART, has given an important contribution which shows no difference in terms of overall survival, disease-free survival and local relapses between the two treatments.

Uniterms: breast cancer; conservative treatment; radiotherapy.

Referências Bibliográficas

1. Halsted WS — The results of operations for the cure of cancer of breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. Johns Hopkins Hosp Rep, 1884; 4: 297.
2. Haagensen CD — Diseases of the breast, 2nd edition. Philadelphia, 1971.
3. Giacomelli V, Veronesi U — I linfatici mammari interni con sede e via di diffusione metastatica nel cancro della mammella. Tumori, 1952; 6: 375.
4. Urban JA — Management of operable breast cancer: the surgeon's view. Cancer, 1978; 42: 2066.
5. Veronesi U, Zingo L — Tecnica chirurgica di amputazione mammaria associata a linfonodectomia ascellare, mammaria interna, sopraclaveare e mediastinica. Tumori, 1969; 55: 413.
6. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, Jacobelli G, Koszarowski T, Le M, et al. — Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection — five year-results of an international cooperative study. Cancer, 1976; 37: 206.
7. Veronesi U, Valagussa P — Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. Cancer, 1981; 47: 170.
8. Bucalossi P, Veronesi U, Zingo L, Cantu G — Enlarged mastectomy for breast cancer; review of 1213 cases. Am J Roentgen, 1971; CX1: 119.
9. Handley RS — The technic and results of conservative radical mastectomy (Patey's operation). Prog Clin Cancer, 1965; 1: 462.
10. National Cancer Institute. The treatment of primary breast cancer: Management of local disease. NIH Consensus development Conference, 1979; 2: 1.
11. Baclesse F, Ennuyer A, Cheguillame Y — Est-on autorisé à pratiquer une tumorectomie simple suivie de radiothérapie en cas de tumeur mammaire? Radiologie et electrologie, 1960; 41: 137.
12. Calle R — The role of radiation therapy in the locoregional treatment of breast cancer. Recent Results Cancer Res, 1976; 57: 164.
13. Amalric R, Santamaria F, Robert F, Seigle J, Altschuller C, Kurtz JM, et al. — Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. A 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. Cancer, 1982; 49: 70.
14. Ashford RFU, Phillips RH, Coe MA, Pickering DGL, Baily B, Ellis H — Conservative excision and radiotherapy for early breast cancer — an acceptable alternative? Clinical Oncol, 1984; 10: 45.
15. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte AB — Treatment of the early breast cancer. A report after ten years of clinical trial. Br Med J, 1972; 2: 423.
16. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio R, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. — Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med, 1981; 305: 6.
17. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C et al. — Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med, 1985; 321: 665.
18. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso G, Petit J-Y, Lacour J et al. — Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 mm or less. Cancer, 1984; 53: 1209.
19. Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR — Conservative management of operable breast cancer. Ten-year experience at the Foundation Curie. Cancer, 1978; 42: 2045.
20. Fischer B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher E — Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. Cancer, 1977; 39: 2827.

Importância da Linfadenectomia Axilar no Tratamento Cirúrgico do Câncer da Mama

LUIZ ANTONIO GUIMARÃES BRONDI

Faculdade de Medicina de Sorocaba — Sorocaba, SP.

Resumo

Não existem dúvidas quanto à importância dos linfonodos axilares no prognóstico e tratamento do câncer da mama. 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. Não houve diferença significativa entre o número médio de linfonodos encontrados na axila, tanto com uma quanto com outra técnica de mastectomia.

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 de cada um deles e o seu comprometimento histológico, de onde se conclui que esse parâmetro pode ser considerado como outro indicador prognóstico para o câncer da mama. Os pequenos linfonodos (0,5cm ou menos) estavam presentes em todos os níveis, ao contrário do que ocorreu com aqueles maiores que 2cm de diâmetro, encontrados quase exclusivamente no primeiro nível de drenagem axilar. Por outro lado, estes últimos apresentaram uma taxa de comprometimento histológico mais elevada que os demais.

Observou-se uma taxa de falso negativo de 22,5%, a qual foi mais elevada entre os casos mais iniciais de estadiamento da moléstia. O comportamento histológico da axila só poderá ser comprovado se todos os linfonodos encontrados forem examinados, o que será possível após um bom esvaziamento axilar, incluindo a retirada do músculo peitoral menor. Dessa maneira, cirurgias mais conservadoras, com preservação dos músculos peitorais, apenas levarão a uma linfadenectomia axilar incompleta.

Foi muito raro o comprometimento de linfonodos situados em níveis superiores sem que o primeiro nível estivesse comprometido. Assim como foi raro encontrar linfonodos pequenos comprometidos sem que os maiores estivessem histologicamente positivos.

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 de diâmetro, clinicamente não detectáveis, mas histologicamente comprometidos, foram denominados METÁSTASES AXILARES MÍNIMAS DA MAMA.

Unitermos: câncer da mama; linfadenectomia axilar

Introdução

A principal via de disseminação do câncer da mama é a dos linfáticos axilares. Poucas dúvidas existem quanto à importância dos linfonodos presentes nessa região, no tratamento e prognóstico dessas pacientes^{1, 2, 10, 12, 13, 25, 27}.

Jamais saberemos as condições histopatológicas dos linfonodos axilares, se não os removermos em sua maioria. Assim, o tipo de cirurgia empregada está intimamente relacionado com esse fato.

A divisão da axila em grupos de drenagem acom-

panhou, até certo tempo, a descrição estabelecida por OELSNER, ou seja: grupo braquial, grupo torácico ou mamário externo, grupo subescapular, grupo intermediário ou central e grupo subclavicular. Tentando simplificar e tornar mais prática a avaliação dos linfonodos axilares, Berg dividiu-os em três níveis de drenagem²: nível I (situados abaixo da borda inferior do músculo peitoral menor), nível II (situados por detrás do músculo peitoral menor, entre suas bordas inferior e superior) e nível III (situados acima da borda superior do músculo peitoral menor até alcançar o músculo subclávio, acompanhando a veia axilar).

Foi Rotter, em 1899, quem descreveu outro grupo de linfonodos, situados entre os músculos peitorais maior e menor, os quais poderiam estar comprometidos nos casos de câncer de mama: Grupo Interpeitoral de Rotter.

A importância clínica dos diversos aspectos anatômicos e histopatológicos observados nos linfonodos axilares levou-nos a estudá-los, quando presentes, nos casos de câncer da mama. Além da distribuição anatômica, com a descrição de outro grupo de drenagem axilar, demonstraram-se nesse estudo, aspectos de grande importância relacionados com o tamanho e o número dos linfonodos, o que trará oportunidades para novas pesquisas e poderá auxiliar na conduta e tratamento dessas pacientes.

Material e método

Os dados obtidos nesse estudo referem-se a 147 casos de pacientes portadores de cânceres operáveis da mama, nas quais foram realizadas 151 mastectomias (quatro casos de cânceres bilaterais). Foram excluídas as pacientes que receberam qualquer tratamento anterior cirúrgico, quimioterápico, hormonioterápico ou radioterápico; pacientes portadoras de sarcoma ou câncer inflamatório; os estádios III inoperáveis e os estádios IV.

Foram empregadas duas técnicas cirúrgicas: a mastectomia radical clássica de Halsted-Meyer e a mastectomia radical modificada de Patey-Dyson. Não foi empregado nenhum método especial para a coloração e identificação dos linfonodos axilares. A separação dos mesmos foi realizada logo após a mastectomia, com a peça ainda a fresco.

O conteúdo da axila, obtido com a mastectomia, foi primeiramente dividido de acordo com os níveis de drenagem axilar de Berg (níveis I, II e III), além do grupo interpeitoral de Rotter. Dentro de cada um desses grupos os linfonodos foram novamente separados de acordo com o seu maior diâmetro (medido em centímetros): até 0,5cm, 0,6 a 1cm, de 1,1 a 2cm e acima de 2cm de diâmetro. Fixação imediata em formol a 10%. Foi padronizada pelo Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Sorocaba, a realização de apenas um corte para cada linfonodo, em geral, acompanhando seu maior eixo.

Todos os casos estudados foram estadiados segundo a Classificação dos Tumores Malignos — TNM, adotada pela União Internacional de Combate ao Câncer (UICC — Genebra)²⁶.

Resultados

Foram realizadas 104 mastectomias radicais clássicas e 47 mastectomias radicais modificadas. Devemos levar em consideração que a mastectomia modificada

foi empregada nos casos em que o tumor primário media 3cm ou menos de diâmetro, sendo móvel, afastado da aponeurose do músculo peitoral maior (confirmado também pela mamografia), com axila classificada clinicamente como N0 ou N1a, respectivamente, sem linfonodos axilares palpáveis ou com linfonodos palpáveis, móveis, clinicamente não comprometidos.

O tipo histológico mais freqüente de tumor foi o carcinoma ductal invasivo (85,4% dos casos) e a localização mais freqüente na mama, foi no quadrante súpero-externo, em 44,3% dos casos. Quanto ao estadiamento da moléstia, 15 casos encontravam-se no estágio I (9,9%), 92 casos no estágio II (61,0%) e 39 no estágio III (25,8%).

Com as linfadenectomias realizadas, foram encontrados um total de 5.015 linfonodos, com um número médio de 33,2 linfonodos por axila: 33,9 por axila com a mastectomia radical clássica e 31,5 por axila com a mastectomia radical modificada.

O número e percentagem de casos com axila comprometida, encontrados com utilização das duas técnicas de mastectomia, são verificados na Tabela 1.

Tabela 1 — Número e percentagem de casos com axila comprometida.

Tipo de Cirurgia	Nº de Casos	Axila Nº	+ %	Axila Nº	— %
Halsted	104	78	75,0%	26	25,0%
Patey	47	21	44,7%	26	55,3%
Total	151	99	65,7%	52	34,4%

De um total de 5.015 linfonodos encontrados, 873 estavam comprometidos histologicamente, ou seja, 17,4%, sendo 724, de um total de 3.531 (20,5%), obtidos com a mastectomia de Halsted e 149, de um total de 1.484 (10,1%), obtidos com a mastectomia de Patey.

Na realização das linfadenectomias axilares, foram encontrados em 34 casos (22,5%), linfonodos situados nas proximidades da veia cefálica, medialmente e por trás da mesma, acima de sua desembocadura na veia axilar. Assim, sistematicamente, foi efetuada a retirada desses linfonodos, separadamente, fora do monobloco cirúrgico. Essa cadeia foi denominada **GRUPO PARACEFÁLICO** (Figs. 1 e 2).

Os linfonodos axilares estavam comprometidos em 72,2% dos casos (109 dos 151 casos), distribuídos do seguinte modo: 33,3% no estágio I, 75,0% no estágio II e 79,5% no estágio III.

Levando-se em conta um dos objetivos do trabalho,



Figura 1 — Distribuição dos grupos de drenagem linfonodal da axila: níveis I, II e III de Berg e grupo paracefálico (P.C.).



Figura 2 — Localização do grupo de drenagem axilar paracefálico — P.C. (VA: veia axilar; VC: veia cefálica).

ou seja, a importância do tamanho dos linfonodos no seu comprometimento, correlacionou-se o seu maior diâmetro medido em centímetros, com os níveis de drenagem axilar onde foram encontrados. Dois dados chamaram a atenção: os linfonodos medindo acima de 2cm de diâmetro foram encontrados quase, exclusivamente, no primeiro nível de drenagem, enquanto os linfonodos menores foram encontrados em todas as cadeias, inclusive as mais superiores (Tabela 2). A importância do tamanho do linfonodo em seu comprometimento está demonstrada na Tabela 3, que mostra a percentagem maior de comprometimento entre os linfonodos de maior diâmetro, quaisquer que sejam os níveis da axila onde são encontrados.

Tabela 2 — Número de linfonodos encontrados com a linfadenectomia: Relação entre níveis de drenagem axilar e tamanho dos linfonodos (medido em centímetros).

Níveis Axilares	Tamanho (cm)				Total
	até 0,5cm	0,6 a 1	1,1 a 2	acima 2cm	
I	1.855	981	532	155	3.523
II	623	152	19	2	796
III	399	52	5	0	456
Rotter	155	32	4	0	191
P.C.	44	4	1	0	49
Total	3.076	1.221	561	157	5.015

Tabela 3 — Percentagem de positividade dos linfonodos axilares relacionando-se os níveis de drenagem e o tamanho dos mesmos.

Níveis Axilares	Tamanho (cm)				Total
	até 0,5cm	0,6 a 1	1,1 a 2	acima 2cm	
I	9,7	21,7	31,6	52,9	18,3
II	11,1	25,6	57,9	100	15,2
III	7,5	42,3	80,0	—	12,3
Rotter	16,1	59,4	75,0	—	24,6
P.C.	4,5	50,0	100	—	10,2
Total	10,0	24,7	33,3	53,5	17,4

Qualquer que seja o estágio do tumor primário, segundo a Classificação TNM, verifica-se a importância do tamanho dos linfonodos axilares no seu comprometimento, como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 — Percentagem de comprometimento axilar: relação entre tamanho dos linfonodos e estadiamento do tumor primário (classificação TNM).

Tamanho do linfonodo	Estadiamento do tumor			
	I	II	III	Tx
até 0,5cm	0,6	9,7	13,5	22,4
0,6 a 1cm	1,8	23,7	29,7	41,7
1,1 a 2cm	19,1	42,7	61,8	80,0
acima 2cm	33,3	37,4	71,4	84,6
Total	2,9	15,9	23,4	37,7

Observando-se a distribuição dos linfonodos encontrados com a linfadenectomia, verificou-se que o número médio de linfonodos foi maior no primeiro nível de drenagem axilar (Nível I), decrescendo à medida que passou para os níveis mais superiores. Do mesmo modo, esse número foi maior para os linfonodos medindo até 0,5cm de diâmetro (20,4 por axila), decrescendo à medida que os mesmos aumentaram de tamanho.

A distribuição de casos levando-se em conta o número e percentagem de linfonodos encontrados na axila e o comprometimento dos mesmos pode ser observada na Tabela 5. Nota-se que 75 casos apresentaram linfonodos no Grupo Interpeitoral de Rotter, sendo que 21,3% apresentaram comprometimento. O Grupo Paracefálico apresentou linfonodos em 22,5% dos casos. Observou-se, ainda, que os linfonodos medindo até 1cm de diâmetro estavam presentes em todos os casos operados.

Tabela 5 — Número e percentagem de casos com linfonodos dissecados e comprometidos em 151 mastectomias realizadas.

		Dissecados		Positivos	
		Nº	%	Nº	%
Níveis Axilares	I	151	100,0	94	62,2
	II	149	98,7	38	25,5
	III	124	82,1	23	18,5
	Rotter	75	49,7	16	21,3
	P.C.	34	22,5	4	11,8
Tamanho dos linfonodos	até 0,5cm	151	100,0	45	29,8
	0,6 a 1cm	151	100,0	63	41,7
	1,1 a 2cm	144	95,4	75	52,1
	acima 2cm	81	53,6	42	51,8

Verifica-se que o número médio de linfonodos por axila aumenta proporcionalmente em relação ao número de comprometimento dos mesmos, como demonstra a Tabela 6.

Tabela 6 — Número médio de linfonodos encontrados por axila com o número de linfonodos comprometidos relacionado.

Número de linfonodos comprometidos	Nº de casos	Nº de linfonodos encontrados	
		Nº total	Nº médio/axila
Nenhum	52	1.612	31,0
1 a 3	49	1.610	32,8
4 ou mais	50	1.793	35,8
Total	151	5.015	33,2

Foi demonstrado que o número médio de linfonodos encontrados por axila, relacionado com o estadiamento do tumor primário, não é significativo (Tabela 7).

Tabela 7 — Número médio de linfonodos encontrados por axila, relacionado com o estadiamento do tumor primário.

Estádio	Nº de casos	Nº de linfonodos	Nº médio/axila
I	15	481	32,1
II	92	3.018	32,8
III	39	1.362	34,9
Tx	5	154	30,8

O número e percentagem de falso-negatividade axilar apresenta grande influência no estadiamento do tu-

mor primário, como verificamos na Tabela 8. O falso-negativo axilar está também relacionado com o estado clínico da axila, ou seja, 30,4% de falso-negativo com *N0* e 54,0% com *N1b*.

Tabela 8 — Número e percentagem de casos falso-negativos, relacionados com o estadiamento do tumor primário.

Estádio	Nº de casos	Falso-negativo: N0 N1a +	
		Número	%
I	15	5	33,3
II	92	22	23,9
III	39	6	15,4
Tx	5	1	20,0
Total	151	34	22,5

Discussão

Foram observados nesse estudo quatro casos, ou seja, 2,6% de cânceres bilaterais, sendo dois sincrônicos e dois metacrônicos. Essa taxa tenderá a aumentar com o passar dos anos, igualando-se à de outros autores, que varia de 4 a 10%.

A localização do tumor primário na mama não mostrou diferença com outros trabalhos da literatura, com maior predominância do quadrante súpero-externo em relação aos demais. Foi observada uma taxa elevada de tumores nos estádios clínicos mais avançados (61% no estágio II e 25,8% no estágio III). Daí a importância em chamarmos a atenção das mulheres, quanto ao exame de suas próprias mamas, para que essa pequena percentagem de casos diagnosticados no estágio I (9,9% apenas) possa, futuramente, ser invertida. A partir daí, as técnicas mais conservadoras de tratamento para o câncer da mama poderão ser aplicadas com maior seriedade e segurança.

Embora as mastectomias radicais modificadas tivessem sido indicadas para casos com tumores de 3cm ou menos de diâmetro, móveis, com axila classificada como *N0* ou *N1a*, verificou-se que o número médio de linfonodos encontrados por axila, em relação à mastectomia clássica, não é estatisticamente significativo (Teste de Mann-Whitney: Z calculado 0,941 e Z crítico 1,96): 33,9 por axila com a mastectomia clássica e 31,5 por axila com a mastectomia modificada. Esse dado nos tem permitido indicar a mastectomia radical modificada, segundo a técnica de Patey-Dyson, para os casos classificados como axila *N1b*. Pelo contrário, a mesma análise estatística mostrou um número médio de linfonodos comprometidos significativamente maior entre

os casos operados com a mastectomia radical clássica (10,1% e 20,5% respectivamente).

Embora tivéssemos empregado apenas o método manual, para a procura dos linfonodos axilares, obtivemos um número médio de linfonodos por axila relativamente alto quando comparado com a de outros autores (Tabela 9).

Tabela 9 — Número médio de linfonodos encontrados por axila, segundo vários autores.

Autores	Nº de casos	Nº de linfonodos	Nº médio por axila
Contesso et al ⁶	530	11.600	22,0
Davis & Neis ⁹	77	2.418	31,4
Durkin & Haagensen ¹¹	100	5.030	50,3
Fisher & Slack ¹²	2.000	34.000	17,0
Monroe ¹⁹	87	2.643	30,4
Montoro & Monteiro ²⁰	80	3.220	40,3
Pickren ²³	199	7.138	36,0
Rosen et al ²⁴	1.228	25.788	21,0
Brondi (trabalho atual)	151	5.015	33,2

A cadeia interpeitoral de Rotter, muitas vezes esquecida ao realizar o esvaziamento axilar, mostrou linfonodos aí presentes em 49,7% dos casos, sendo que 21,3% deles encontravam-se histologicamente comprometidos pelo tumor, percentagem esta relativamente alta, que não poderá ser desprezada. A Tabela 10 mostra essa percentagem comparada com a de outros autores.

Tabela 10 — Percentagem de casos com grupo de Rotter presente e grupo de Rotter comprometido, segundo vários autores.

Autores	Nº de casos	Grupo de Rotter	
		Presente	Positiva
Durkin & Haagensen ¹¹	32	95,0%	19,0%
Kay ¹⁷	386	23,1%	8,9%
Montoro & Monteiro ²⁰	80	23,1%	25,0%
Pickren ²³	125	64,8%	9,6%
Vogt-Horner & Contesso ²⁸	530	46,4%	12,3%
Brondi (trabalho atual)	151	49,7%	21,3%

Considera-se de importância para uma boa limpeza axilar, a retirada do músculo peitoral menor, sem a qual não será realizado um completo esvaziamento^{5, 13, 18}. Somente com a retirada desse músculo será possível alcançar com segurança as cadeias de drenagem mais superiores, como o nível III de Berg, o grupo in-

terpeitoral de Rotter e o grupo paracefálico. É muito arriscada uma amostragem da axila, apenas com o exame de congelação de alguns linfonodos localizados no primeiro nível de drenagem, como indicação para a radicalização ou não de uma mastectomia. É necessário o estudo macro e microscópico de todos os linfonodos axilares encontrados pelo exame em parafina. A indicação de cirurgias muito conservadoras, algumas delas preconizando a conservação de ambos os músculos peitorais, levará ao risco de se realizar uma linfadenectomia incompleta da axila, aumentando as possibilidades de recidivas locais e metástases à distância da moléstia.

O grupo de drenagem denominado PARACEFÁLICO é o conjunto de linfonodos situados por trás e superiormente à veia cefálica, acima de sua desembocadura na veia axilar, como mostram as Figuras 1 e 2. Difere, portanto, do grupo subclavicular considerado por Haagensen e do nível III considerado por Berg. Os linfonodos pertencentes ao grupo PARACEFÁLICO foram encontrados em 34 casos (22,5%), sendo que quatro deles apresentavam-se comprometidos (11,8%). Não se pode ignorar essa percentagem de comprometimento, a qual, por si só, demonstra a importância dessa cadeia de drenagem nos casos portadores de câncer mamário. Esse grupo, juntamente com nível III de Berg e o interpeitoral de Rotter, pode ser considerado como a cadeia mais alta de drenagem da axila.

Outro fator importante, pouco referido pelos autores, é o que diz respeito ao tamanho dos linfonodos encontrados na axila. A grande maioria deles media 0,5cm ou menos de diâmetro e estava situada no primeiro nível de drenagem. À medida que aumentam de tamanho, são cada vez menos encontrados nos níveis mais superiores da axila (verifica-se que os linfonodos medindo acima de 2cm de diâmetro estavam presentes, praticamente, apenas no primeiro nível de drenagem). Mas, embora aqueles de menor tamanho (0,5cm ou menos) estejam presentes em todos os níveis axilares, foram os que apresentaram a menor taxa de comprometimento histológico (10,0%). A positividade desses linfonodos aumentou à medida que aumentou também o seu tamanho, independente do nível axilar onde estavam situados. É raro observar metástases em linfonodos de pequeno tamanho, sem que os maiores estejam comprometidos.

Os linfonodos medindo 0,5cm ou menos de diâmetro, não detectados ao exame clínico da axila, mas comprometidos histologicamente pelo tumor, foram denominados de METÁSTASES AXILARES MÍNIMAS DA MAMA: encontrados em maior número em todos os grupos de drenagem axilar, com uma taxa de positividade histológica de 10,0%. Foi muito raro o comprometimento dos níveis mais superiores, sem que houvesse linfonodos metastáticos no primeiro nível de drenagem.

A Tabela 4 mostra que, qualquer que seja o estadiamento do tumor primário, o tamanho do linfonodo influi diretamente no seu comprometimento. Assim, verificamos por exemplo, que no estágio III, a taxa de comprometimento dos linfonodos axilares passa de 13,5% para aqueles medindo 0,5cm ou menos de diâmetro, para 71,4% para aqueles medindo acima de 2cm de diâmetro.

O número médio de linfonodos encontrados por axila aumenta, progressivamente, em relação ao número de comprometimento dos mesmos (Tabela 6). Assim, foram encontrados 31 linfonodos por axila nos casos sem metástases ao exame histológico e 35,8 por axila quando quatro ou mais deles estavam comprometidos. O mesmo foi verificado em relação ao estadiamento do tumor primário: 32,1 linfonodos por axila no estágio I, para 34,9 no estágio III.

Foi encontrada uma percentagem de 30,4% de falso-negatividade axilar, entre os casos classificados como N0, e de 54,0% entre os casos N1b. Justamente nesses casos, a maioria dos linfonodos encontrados media 0,5cm ou menos de diâmetro, o que poderia explicar essa alta taxa de falso-negatividade. Outro fator foi a padronização de apenas um corte para cada linfonodo. Em trabalho realizado por Pickren²², a secção dos linfonodos em três níveis mostrou a presença de metástases ocultas em 22% dos casos, que ao primeiro exame histopatológico se apresentavam negativos. A Tabela 11 mostra a percentagem de falsos-negativos axilares, comparada com a de outros autores. Sem dúvida ela é menor, pois o número de casos classificados no estágio I da moléstia foi muito menor (9,9%). O parecer clínico quanto à presença ou não de metástases axilares difere entre os vários investigadores. Mesmo quando a palpação da axila revela a existência de linfonodos, estaremos incertos quanto ao seu comprometimento. Pelo contrário, as metástases axilares poderão estar presentes em linfonodos não detectados à palpação. Dessa maneira, o que realmente irá determinar o estado da axila será o comprometimento histológico e não o linfonodo clinicamente palpável. Portanto, quanto mais inicial for o estadiamento da moléstia, maior será a presença de falsos-negativos axilares.

Tabela 11 — Percentagem de falsos-negativos axilares, segundo vários autores.

Autores	Falso-negativo: N0 N1a +
Bucalossi & Veronesi ⁴	29%
Cutler & Meyers ⁷	38%
Fisher & Slack ¹²	39%
Haagensen ¹³	24%
Madden ¹⁸	25%
Brondi (trabalho atual)	22,5%

Outro dado observado foi a raridade de comprometimento de níveis superiores de drenagem, sem o comprometimento do primeiro nível axilar: apenas dois casos (1,3%) de metastatização descontínua, também chamado metástase em "salto" (um comprometimento do segundo nível e outro comprometimento do grupo interpeitoral de Rotter, sem que o primeiro nível apresentasse comprometimento). Esse mesmo dado foi constatado também por outros autores^{2, 12, 24}.

Conclusões

1. O método de dissecação utilizado, manual e visual, é simples e eficaz para a procura dos linfonodos axilares: número médio de 33,2 linfonodos por axila.

2. Os linfonodos de maior tamanho, principalmente aqueles medindo acima de 2cm de diâmetro, são encontrados, quase exclusivamente, no primeiro nível de drenagem da axila, ao contrário dos linfonodos de menor diâmetro, encontrados em todos os níveis.

3. A mastectomia radical modificada segundo a técnica de Patey-Dyson permite obter um elevado número médio de linfonodos por axila, muito próximo àquele encontrado com a mastectomia radical clássica (31,5 e 33,9 linfonodos por axila, respectivamente). Daí a sua indicação também para os casos classificados como N1b.

4. O número médio de linfonodos encontrados por axila é diretamente proporcional ao estadiamento da moléstia e é mais elevado quanto maior é a quantidade de linfonodo comprometido ao exame histopatológico.

5. A taxa de positividade histológica dos linfonodos axilares é diretamente proporcional ao tamanho dos mesmos, independente da classificação clínica e do estadiamento em que se encontra a moléstia.

6. A percentagem de pacientes com falso-negativo axilar é mais elevada quanto mais inicial for o estadiamento da moléstia.

7. É raro o comprometimento de grupos de drenagem superiores, sem que o primeiro nível esteja comprometido, levando-nos a crer que o comprometimento da axila pelo tumor é ascendente e progressivo, iniciando sempre no grupo de drenagem mais inferior (nível I). Do mesmo modo é raro observar metástases em linfonodos com 0,5cm ou menos de diâmetro, sem que os linfonodos maiores estejam comprometidos.

8. Os linfonodos medindo 0,5cm ou menos de diâmetro, clinicamente não detectáveis, mas histologicamente comprometidos, foram chamados "METÁSTASES AXILARES MÍNIMAS DA MAMA", encontrados em todos os níveis de drenagem axilar.

9. Foi demonstrada a existência de um grupo denominado PARACEFÁLICO, encontrado em 22,5% dos casos, considerado, juntamente com o grupo interpeitoral de Rotter e o nível III de Berg, o grupo mais superior de drenagem da axila.

10. A certeza do comprometimento ou não dos linfonodos axilares será confirmada, se os mesmos forem examinados em sua maioria, o que será possível com uma linfadenectomia axilar que inclua a retirada do músculo peitoral menor.

Summary

There is no doubt about the importance of axillary lymph nodes in the treatment and prognosis of breast cancer. In order to observe this under a surgical point of view, 151 mastectomy specimens were studied (104 with Halsted-Meyer and 47 with Patey-Dyson techniques). A total of 5,015 axillary nodes were dissected and the median number per axilla was 33.2 nodes. No special method for searching nodes in surgical specimens was used. There was no significant difference between the median number of lymph nodes present in axilla with one or another surgical technique.

The lymph nodes were divided according to the drainage levels and their larger diameter. There was a correlation between node diameter and its histological compromising and we concluded that node diameter can be another prognostic indicator to breast cancer. The small lymph nodes (less than 0.5cm) were found in all drainage levels, inversely in relation to the nodes with more than 2cm: they were almost exclusively found at level I. Otherwise, these latest lymph nodes present an histologic positive rate higher than the other ones.

The false negatives were 22.5% and were higher among cases with initial stages. The conviction about the histologic positiveness of axillary lymph can only be obtained if all dissected nodes are examined. That will be possible after a good axillary dissection, including remotion of pectoralis minor muscle. Therefore, conservative techniques with preservation of both pectoralis muscles, carry an incomplete axillary dissection.

Histologic positivity of lymph nodes present at superior levels without the compromising of the first level was rare as well as, it was also rare histologic positivity of small lymph nodes without involvement of the larger lymph nodes.

A specific lymph node group was described, one of the highest level, called PARA-CEPHALIC GROUP, found in 34 specimens (22.5%). Clinically negatives nodes with less than 0.5cm in diameter but histologically positive can be called MINIMAL AXILLARY BREAST METASTASES.

Referências Bibliográficas

1. Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AC, Fracchia A — Axillary micrometastasis and macrometastasis in carcinoma of the breast. *Surg. Gynec. Obstet.* 1977; 144: 839-842.
2. Berg JW — The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*, 1955; 8: 776-778.
3. Berg JW, Huvos AG, Axtell LM, Robbins GF — A new sign of favorable prognosis in mammary cancer hyperplastic reactive lymph nodes in apex of the axilla. *Ann. Surg.* 1973; 177: 8-12.
4. Bucalossi P, Veronesi U — Some observations on cancer of the breast in mother and daughters. *Brit. J. Cancer*, 1957; 11: 337.
5. Caceres E, Ligan M, Delgado P — Evaluation of dissection of the axilla in modified radical mastectomy. *Surg. Gynec. Obstet.* 1976; 143: 395-397.
6. Contesso G, Rouesse J, Fenin J — L'envahissement ganglionnaire locorégionale des cancers du sein. *Bull. Cancer*, 1975; 62: 359-372.
7. Cutler SJ, Myers MH — Clinical classification of extent of disease in cancer of the breast. *J. Nat. Cancer Inst.* 1967; 39: 193-207.
8. Degenshein GA — The true modified radical mastectomy. *Breast*, 1979; 5: 24-27.
9. Davis HH, Neis DD — Distribution of axillary lymph node metastases in carcinoma of the breast. *Ann. Surg.* 1952; 136: 604-609.
10. Di Re JJ, Lane N — The relation of sinus histiocytosis in axillary lymph nodes to surgical curability of carcinoma of the breast. *Amer. J. Clin. Path.* 1963; 40: 508-515.
11. Durkin K, Haagensen CD — An improved technique for the study of lymph nodes in surgical specimens. *Ann. Surg.* 1980; 191: 419-429.
12. Fisher B, Slack NH — Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.* 1970; 131: 79-88.
13. Haagensen CD — *Enfermedades de la Mama*. 2ª ed. 1973; Buenos Aires, Beta.
14. Halsted WS — The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Ann. Surg.* 1894; 20: 497-555.
15. Halsted WS — The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann. Surg.* 1907; 156: 19.
16. Handley RS — The conservative radical mastectomy of Patey: 10 years results in 425 patients. *Breast*, 1976; 2: 16-19.
17. Kag S — Evaluation of Rotter's lymph nodes in radical mastectomy specimens as a guide to prognosis. *Cancer*, 1965; 18: 1441-1444.
18. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA — Modified radical mastectomy. *Ann. Surg.* 1972; 175: 624-634.
19. Monroe CW — Lymphatic spread of carcinoma of the breast. *Arch. Surg.* 1948; 57: 479-486.
20. Montoro AF, Monteiro DM — Comparative study of axillary involvement in surgical specimens: Halsted versus Patey techniques. *Breast*, 1978; 4: 20-21.
21. Patey DH, Dyson WH — The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Brit. J. Cancer* 1948; 2: 7-13.
22. Pickren JW — Lymph node metastasis in carcinoma of the female mammary gland. *Roswell Park Bull.* 1956; 1: 79-90.
23. Pickren JW — Significance of occult metastases. A study of breast cancer. *Cancer*, 1961; 4: 1266-1277.
24. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ — Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1,228 axillary dissections. *Ann. Surg.* 1983; 197: 276-283.
25. Smith III JA, Gamez-Araujo JJ, Gallagher HL, White EC, McBride CM — Carcinoma of the breast. Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer*, 1977; 39: 527-532.
26. TNM. Classification of Malignant Tumours. 3rd ed. 1982; Geneva, M.H. Harmer.
27. Uriburu JV — *La Mama*. 2ª ed. 1975; Buenos Aires, Lopez.
28. Vogt-Horner G, Contesso G — Ganglions interpectoreaux et cancer du sein. *Int. J. Cancer*, 1968; 3: 35-38.

A Importância do Estadiamento do Planejamento Cirúrgico dos Tumores Músculo-esqueléticos

REYNALDO JESUS GARCIA FILHO

Escola Paulista de Medicina — São Paulo — SP

Resumo

O autor propõe uma classificação e estadiamento baseados na classificação internacional, para o estadiamento dos tumores do sistema músculo-esquelético. Com base em critérios clínicos, radiológicos e histológicos (G); localização (T) e presença ou ausência de metástases (M), descreve os estágios progressivos, o que auxilia na definição do melhor tratamento cirúrgico e no prognóstico. O sistema é viável em nosso meio e serve como um guia útil na seleção do melhor tratamento cirúrgico. Sua utilização permite estudos comparativos dos resultados no que diz respeito aos métodos cirúrgicos e não-cirúrgicos de tratamento.

Unitermos: tumores músculo-esqueléticos: estadiamento cirúrgico

Introdução

Um sistema para estadiar lesões músculo-esqueléticas benignas é apresentado. Esse sistema, planejado na Universidade da Flórida em 1977, foi baseado em dados reunidos de 1968 até 1976. O sistema foi utilizado pela "Musculoskeletal Tumor Society" e adotado pela "Union Against Cancer (IUCC)" para uso internacional. Baseado no grau histológico, comportamento clínico e radiológico, localização anômica (T), e a presença ou ausência de metástases (M), ele descreve os estágios progressivos em relação à histogênese, o que permite avaliar o grau progressivo de risco ao qual o paciente está sujeito. Sua principal importância é servir como um guia indispensável na seleção do procedimento cirúrgico definitivo.

Cada vez mais, estes tumores, relativamente raros, são distribuídos entre uma variedade de protocolos de tratamento para os quais os parâmetros médicos diferem. A necessidade de uma padronização interinstitucional é visível. Tal padronização requer uma uniformidade de linguagem que faça inteligível a comparação entre as dificuldades do tratamento.

O principal problema é a falta de uma definição consistente da cirurgia realizada e um sistema de estadiamento agrupando os tumores do osso e tecidos moles.

Indicar um procedimento cirúrgico em um paciente portador de uma lesão músculo-esquelética, sem o prévio estadiamento, põe em risco o sucesso do tratamento e a vida do paciente. Além disso é passível de críticas e erros, podendo acarretar surpresas durante a cirurgia.

Estadiamento

1 — Grau cirúrgico

O grau cirúrgico reflete o comportamento biológico da lesão. Indica o risco progressivo de extensão extracapsular, formação satélite, metástases regionais e metástases à distância.

O grau cirúrgico é ainda determinado pelo padrão histológico, aspecto radiológico e curso clínico e ajudado em certos casos pela análise bioquímica ou pela microscopia quantitativa.

Estes dados são combinados do ponto de vista de planejamento cirúrgico para se conseguir dividir as neoplasias de qualquer histogênese em 3 graus: 1) benigno ou G0; 2) baixo grau de malignidade ou G1; 3) alto grau de malignidade ou G2.

Do ponto de vista histológico e radiológico as lesões benignas são bem diferenciadas, têm poucas atipias,

ausência de figuras de mitose, contêm uma cápsula bem definida e provocam nenhuma ou discreta reação a seu redor. As lesões benignas são limitadas pela inibição dos tecidos ao redor e têm apenas uma pequena capacidade de destruir as barreiras naturais ao crescimento do tumor. Embora as lesões mais agressivas possam penetrar a cápsula e infiltrar os tecidos extracapsulares normais, não têm a capacidade de formar satélites extracapsulares, metástases regionais ou à distância. O curso clínico de lesões benignas varia desde regressão espontânea até persistência estática e crescimento ativo com destruição local.

As lesões com baixo grau de malignidade (Tabela 1), histologicamente são bem diferenciadas, têm um baixo índice célula/matriz, poucas mitoses e somente moderada atipia celular. São incompletamente contidas por uma pseudocápsula e rodeadas por uma modesta zona de tecido reativo. A zona reativa é predominantemente mesenquimal em natureza, com pequeno componente neovascular e inflamatório. Dentro da zona reativa, nódulos satélites livres da lesão penetram a pseudocápsula. Crescem progressivamente e não são limitados ou bloqueados pelos tecidos vizinhos que podem eventualmente destruir as barreiras ao crescimento do tumor. Embora não produzam "skip" metástases locais, elas podem, após longos intervalos de tempo, formar metástases distantes. O curso clínico é de crescimento lento mas contínuo, causando às vezes incapacidade severa ou mesmo morte devido à extensão local e complicações, com somente uma modesta incidência de metástases à distância em cinco anos.

Tabela 1 — Grau cirúrgico dos tumores

Baixo grau (G1)	Alto grau (G2)
Osteossarcoma paraosteal	Osteossarcoma clássico
Osteossarcoma endosteal	Osteossarcoma pós-irradiação
	Osteossarcoma secundário ao Paget
Condrossarcoma secundário	Condrossarcoma secundário
Fibrossarcoma	Fibrossarcoma
Fibro-histiocitoma maligno atípico	Fibro-histiocitoma maligno
Tumor gigante-celular	Sarcoma indiferenciado
Hemangioendotelioma	Sarcoma de células gigantes
Hemangiopericitoma	Angiossarcoma
Lipossarcoma mixóide	Hemangiopericitoma
	Lipossarcoma pleomórfico
	Neurofibroma
	Rabdomiossarcoma
	Sinovioma
Cordoma	
Adamantinoma	
Sarcoma de células alveolares	Sarcoma de células alveolares
Outros e indiferentes	Outros e indiferentes

As lesões com alto grau de malignidade são microscopicamente caracterizadas pela pobre diferenciação, um alto índice célula/matriz, uma alta taxa de mitose, freqüentes necroses e uma invasão microvascular. São pobremente contidas por uma pseudocápsula delicada que é rodeada por uma zona reativa espessa com um componente neovascular e inflamatório. Estas lesões uniformemente produzem satélites na zona reativa e freqüentemente "skips" em tecidos normais distantes dentro do compartimento de origem. Elas têm maior propensão para a micro-extensão através das barreiras naturais do que as lesões de baixo grau e um risco significativamente maior de metástases.

Nos sarcomas, há geralmente uma boa correlação entre os critérios clínico, radiológico e histológico, que são considerados ao se estabelecer o grau cirúrgico; no entanto, não é um grau puramente histológico. Ele pode, como nos outros tumores cartilagosos, ser mais influenciado pelos fatores clínicos, idade, taxa de crescimento, sintomas e aspecto radiográfico, do que pelos detalhes histológicos. Os vários tipos histogênicos de sarcomas podem ter uma predominância de lesões em um grau particular mas cada lesão deve ser abordada nas bases de seu aspecto clínico e patológico; por exemplo, nem todos os osteossarcomas justacorticais são de baixo grau e nem todos os osteossarcomas clássicos são de alto grau.

2 — Anatomia da lesão (comprometimento local)

Da mesma forma que o grau cirúrgico é uma medida do comportamento biológico de uma lesão e auxilia na escolha da melhor margem cirúrgica, o local da lesão e sua extensão indicam "como" as margens cirúrgicas podem ser abordadas e que riscos encontraremos em cada procedimento.

Os fatores significantes na classificação anatômica são: se a lesão permanece ou não confinada a sua cápsula, se houve extensão além da cápsula na zona reativa, ou se o tumor invadiu a cápsula, a zona reativa e penetrou através das barreiras naturais estendendo-se até outro compartimento. Estes fatores são utilizados para dividir o comprometimento local em três grupos: 1) T0 — intracapsular; 2) T1 — extracapsular intracompartimental e 3) T2 — extracapsular extracompartimental.

As lesões benignas e a maioria das agressivas benignas mantêm-se intracapsulares. O fato de um sarcoma permanecer ou não confinado a um compartimento anatômico, margeado pelas barreiras naturais, ou ser extracompartimental, por sua origem ou extensão, é um importante fator na determinação do prognóstico, assim como o grau histológico ou o tipo histogênico.

As barreiras de tecido conectivo naturais ao crescimento do tumor são o osso cortical, a cartilagem arti-

cular, a cápsula articular, a bainha dos tendões, os septos fasciais e as origens e inserções ligamentares. Em contraste, os espaços fasciais e planos extracompartimentais são debilmente limitados pelo tecido areolar frouxo, que praticamente não impede o crescimento do tumor, uma vez que todos os troncos vâsculo-nervosos encontram-se nesses planos e espaços extracompartimentais. Uma lesão envolvendo estas estruturas provavelmente apresentará uma extensão rápida, oculta e incontida. O tamanho da lesão e o envolvimento de estruturas vitais não são por si só determinantes no prognóstico, mas são nitidamente relacionados à compartimentalização.

As lesões maiores são mais capazes de se estenderem extracompartimentalmente, mas as lesões grandes extracompartimentais são incomuns. Da mesma forma vasos ou nervos deslocados freqüentemente indicam uma extensão extracompartimental, mas, se separados da zona reativa por uma barreira natural, o deslocamento por si só, não influencia o prognóstico. Uma lesão de baixo grau pode estar separada somente poucos milímetros de um nervo ou vaso, mas estar contida por um septo fascial que proporciona um plano adequado de dissecção sem o sacrifício das extremidades adjacentes. Por outro lado, a zona reativa em uma lesão de alto grau de malignidade pode envolver estruturas vitais vários centímetros além da pseudocápsula e assim requerer sua ressecção. O fato de uma lesão e sua reação estar ou não contida pelas barreiras naturais, dentro de um compartimento anatomicamente bem definido, é muito mais importante e preciso em indicar o risco de um procedimento cirúrgico, do que o tamanho da lesão ou sua proximidade com estruturas vitais.

Os locais cirúrgicos que determinaram o "T" no estadiamento são mostrados na Tabela 2, são intracompartimentais o espaço intra-ósseo, intra-articular, subcutâneo paraósseo e intrafascial. Lesões superficiais na pele e TCSC são designadas intracompartimentais, porque a fáscia profunda é uma barreira à extensão profunda. O espaço paraósseo é um compartimento margeado de um lado pelo periósteo e de outro pela fáscia que envolve o músculo ao seu redor. A lesão no espaço paraósseo que não invade o osso subjacente ou o músculo suprajacente é intracompartimental.

Uma lesão é extracompartimental se ela cresce nos tecidos extracompartimentais ou secundariamente estende-se para eles, de um local intracompartimental. Desta forma, um sarcoma sinovial que cresce no espaço poplíteo, um osteossarcoma do fêmur, que se estenda no quadríceps ou um fibrossarcoma da panturrilha, invadindo a tíbia, são extracompartimentais.

Depois de uma ressecção incompleta de uma lesão, todos os tecidos remanescentes expostos pela dissecção estão em risco pela recorrência subsequente. A maior parte das lesões intracompartimentais são con-

Tabela 2 — Localização cirúrgica dos tumores

Intracompartimental (T ₁)	Extracompartimental (T ₂)
Intra-ósseo	Extensão para partes moles
Intra-articular	Extensão para partes moles
Superficial à fáscia profunda	Profundo à fáscia
Paraósseo	Extrafascial
Compartimentos intrafasciais	Planos ou espaços extrafasciais
Raio da mão ou pé	Médio ou retropé
Posterior da panturrilha	Fossa poplíteia
Anterolateral da perna	Região inguinal
Anterior da coxa	Intrapélvico
Medial da coxa	Palmar da mão
Posterior da coxa	Fossa antecubital
Nádega	Axila
Volar do antebraço	Periclavicular
Dorsal do antebraço	Paraespinhal
Anterior do braço	Cabeça e pescoço
Posterior do braço	
Periescapular	

vertidas a uma situação extracompartimental pela manipulação cirúrgica que falha na tentativa de ressecar a lesão.

Estudos correlativos detalhados de espécimens têm demonstrado que combinações apropriadas de estadiamento pré-biópsia (tomografia, cintilografia, angiografia, etc.) podem determinar com precisão se a lesão é intra ou extracompartimental.

3 — Metástases

A presença ou ausência de metástases (M) é o terceiro fator relacionado ao prognóstico e planejamento cirúrgico. Nos sarcomas a principal rota de metástases é para o pulmão, mas as infreqüentes metástases regionais para os linfonodos têm o mesmo significado prognóstico. Ambos indicam a falta de controle e a pequena chance de sobrevida.

Discussão

Com base nessas considerações, foi idealizado um estadiamento cirúrgico que divide em benignos e malignos, os tumores do osso e os sarcomas dos tecidos moles, de acordo com o grau, localização e presença ou ausência de metástases (Tabela 3).

As lesões benignas são divididas em: 1) latentes; 2) ativas e 3) agressivas. As lesões latentes (estádio 1) são lesões G0 (benignas), T0 (intracapsulares) e M0 (sem

Tabela 3 — Estágios das lesões músculo-esqueléticas

Benignos

- 1 — Latente
- 2 — Ativo
- 3 — Agressivo

Malignos

- I Baixo grau sem metástases
 - a) Intracompartimental
 - b) Extracompartimental
- II Alto grau sem metástases
 - a) Intracompartimental
 - b) Extracompartimental
- III Baixo/alto grau com metástases
 - a) Intracompartimental
 - b) Extracompartimental

metástases); seu curso clínico é estático ou vão à cura espontânea. As lesões ativas (estádio 2) são também G0, T0 e M0 e seu curso clínico é ativo, mas de crescimento limitado sem penetração extracapsular. As lesões agressivas (estádio 3) são G0, T1, M0, com crescimento destrutivo, ilimitado e penetração extracapsular.

As lesões malignas são estratificadas como: estágio I — baixo grau; estágio II — alto grau e estágio III — lesões com metástases. Os estádios I e II são divididos em A- intracompartimental e B- extracompartimental. Assim, estágio IA descreve uma lesão intracompartimental de baixo grau sem metástases (G_1, T_1, M_0); o estágio IB, uma lesão extracompartimental, sem metástases (G_1, T_2, M_0); o estágio IIA, uma lesão intracompartimental de alto grau, sem metástases (G_2, T_2, M_0); o estágio IIB, uma lesão extracompartimental de alto grau, sem metástases (G_2, T_2, M_0); e o estágio III, uma lesão de qualquer grau ou localização com metástases ($G1-2, T1-2, M1$).

O que este estadiamento de fato faz é incorporar importantes fatores prognósticos que descrevem progressivos graus de risco para os quais o paciente está sujeito. Diferenças significantes no prognóstico foram demonstradas para cada estágio. O fato de o sistema funcionar igualmente para lesões que crescem em osso e tecidos moles foi demonstrado pelo fato de não haver diferenças no prognóstico, dentro de vários estádios, entre lesões do osso ou tecidos moles.

Com a finalidade de se articular o estadiamento com o planejamento cirúrgico, deve haver uma cuidadosa definição dos procedimentos cirúrgicos baseada na interrelação entre a lesão e suas margens. Quatro significantes e diferentes tipos de margens cirúrgicas foram definidos (Tabela 4):

Tabela 4 — Margens cirúrgicas

Tipo	Plano de dissecação	Resultados
Intracapsular	Curetagem	Deixa lesão macroscópica
Marginal	Em bloco através da pseudocápsula ou zona reativa	Pode deixar satélites ou "skips"
Ampla	Intracompartimental em bloco, através de tecido normal	Pode deixar "skips"
Radical	Extracompartimental em bloco, todo o compartimento	Não deixa resíduos de lesão

1) *Intracapsular*: que é acompanhada por dissecação intracapsular. Tumor macroscópico ou microscópico é deixado nas margens cirúrgicas e há contaminação de todos os planos cirúrgicos expostos. É comum que as biópsias incisionais, realizadas como processos diagnósticos, sejam intracapsulares. A curetagem de uma lesão presumivelmente benigna é um procedimento intralesional.

2) *Marginal* é a conseguida em um procedimento no qual a lesão é removida em bloco através de uma dissecação extracapsular dentro da (pseudo) cápsula ou tecido reativo da lesão. Quando realizada para lesões malignas, deixa satélites residuais microscópicos de ambas as lesões G1 e G2, nas margens cirúrgicas, em uma alta proporção de casos.

3) *Ampla* é a cirurgia na qual a lesão, sua (pseudo) cápsula, zona reativa e o tecido normal circundante são ressecados como um único bloco. O plano de dissecação é inteiramente realizado através de tecidos normais dentro do compartimento. No entanto, não se remove toda a extensão do músculo da origem à inserção ou o osso de articulação à articulação. Uma excisão intracompartimental ampla não deixa satélites mas pode potencialmente deixar as "skips" de uma lesão "G2" nos tecidos remanescentes. Uma amputação intracompartimental ampla é feita em um nível que remova a lesão em bloco, com uma zona de tecido normal proximal a ele, mas não remove nem o osso inteiro, nem os músculos envolvidos. Uma amputação no terço médio da coxa é entendida como uma ressecção intracompartimental ampla para uma lesão localizada no fêmur distal.

4) *Radical*: é conseguida quando a lesão (pseudo) cápsula, zona reativa e o(s) músculo(s), osso(s) ou articulação(ões) envolvidas são totalmente removidos em bloco, por uma dissecação extracompartimental. Um

procedimento radical remove a lesão primária, seus satélites na zona reativa e as "skips" nos tecidos normais intracompartimentais e teoricamente não deixa lesão residual. Uma miectomia total para uma lesão em tecidos moles pode ser uma excisão ampla intracompartimental ou uma ressecção radical extracompartimental, dependendo do músculo envolvido. Se o músculo constitui um compartimento, como o deltóide, então a miectomia é revestida de um caráter de ressecção extracompartimental radical. No caso de um dos vários músculos separados apenas por tecido areolar frouxo, dentro de um único compartimento, exemplo o reto femoral, então, a miectomia é radical no sentido longitudinal, mas apenas ampla no sentido transversal e, por definição, o procedimento é uma excisão intracompartimental ampla. Uma amputação radical é feita através de um nível proximal à articulação de um osso envolvido ou da inserção de um músculo. Uma amputação no terço médio da coxa consegue uma margem extracompartimental radical para uma lesão na tíbia proximal, mas uma desarticulação do quadril deve ser realizada, para se conseguir uma margem extracompartimental em uma lesão no fêmur distal.

Este estadiamento cirúrgico tem, em nossa experiência, encontrado satisfatoriamente o objetivo de ajudar substancialmente o planejamento cirúrgico.

As lesões benignas latentes tendem à cura espontânea. Essas lesões têm uma taxa de recorrência desprezível após uma curetagem intracapsular ou excisão.

As lesões benignas ativas continuam progressivamente a aumentar e podem se alterar sem penetrar as barreiras naturais à sua extensão. Têm uma recorrência significativa após uma curetagem intracapsular e uma recorrência desprezível após excisão extracapsular marginal.

As lesões benignas agressivas têm curso clínico de expansão agressivo e a capacidade de penetrar as barreiras ao crescimento do tumor. Têm uma recorrência quase total após procedimentos intracapsulares, uma taxa de recorrência substancial após procedimentos extracapsulares marginais e uma taxa de recorrência desprezível, depois de procedimentos intracompartimentais amplos.

As lesões malignas de baixo grau, intracompartimentais, são caracterizadas por uma quase total recorrência após cirurgias intracompartimentais amplas. Margens amplas podem ser obtidas por excisão na maioria das lesões intracompartimentais do estágio IA.

As lesões extracompartimentais de baixo grau têm inaceitáveis taxas de recorrência após cirurgias intracapsulares marginais e uma taxa de recorrência desprezível depois de procedimentos amplos. Entretanto, as tentativas de excisões locais amplas são mais frequentemente frustradas pelas microextensões ocultas nas lesões extracompartimentais do que nas intracompartimentais.

As lesões intracompartimentais de alto grau têm uma recorrência total após procedimentos intracompartimentais, mesmo os amplos, mas têm desprezível taxa de recorrência depois de procedimentos radicais extracompartimentais.

As lesões extracompartimentais de alto grau têm taxa de recorrência total após cirurgias intracapsulares ou marginais e após cirurgias amplas, mas somente poucas recorrências após cirurgias extracompartimentais radicais.

O propósito do estadiamento não é prescrever o que constitui um procedimento apropriado em determinado paciente ou para um tipo particular de tumor, mas melhor do que isso, indicar os riscos relativos dos vários procedimentos em uma determinada situação. A idade, sexo, expectativa e estilo de vida do paciente, ao lado dos objetivos do procedimento, da habilidade do cirurgião ortopedista e da possibilidade da terapia adjuvante, são pesados na escolha final do procedimento que melhor se encaixa em cada situação.

A incidência de recorrência é dependente unicamente da margem conseguida e isto não é significativamente afetado se é conseguido com o procedimento local, cirurgia conservadora ("Limb salvage"), ou uma amputação. Certos locais anatômicos são muito mais favoráveis do que outros para se conseguir as margens cirúrgicas desejadas com um procedimento conservador local, isto é, a incidência de recorrência local é duas vezes mais alta na face posterior da coxa, do que na anterior, e duas vezes mais alta na face volar do antebraço do que no compartimento extensor. A incidência de recorrência após procedimentos cirúrgicos de risco pode ser significativamente reduzida pelo uso dos tratamentos adjuvantes. Os adjuvantes físicos tais como a criocirurgia com nitrogênio líquido ou preenchimento com cimento acrílico de metacrilato, que produzem necrose local, estendem as margens cirúrgicas de uma lesão vários milímetros e podem converter uma cirurgia intracapsular em marginal. A rádio e quimioterapia podem oferecer redução substancial na incidência esperada de recorrência após cirurgias marginais e amplas para lesões malignas.

O objetivo final deste estadiamento que é o desenvolvimento de normas para o tratamento adjuvante deve ainda ser realizado. A efetividade das terapias adjuvantes continua a ser julgada pelos índices de sobrevivência dos vários tipos de sarcoma. A influência do estadiamento, margens cirúrgicas ou adequação do procedimento cirúrgico nas taxas de sobrevivência são ainda ignoradas. Este fato lamentável é verificado pelo fato de que, uma década depois de se ter adotado largamente a quimioterapia pré-operatória, sérias dúvidas continuam a respeito das taxas de sobrevivência.

Não sabemos se o aumento de sobrevivência é devido aos resultados da quimioterapia adjuvante ou à melhora das técnicas de estadiamento, com o conseqüente con-

trole cirúrgico do tumor primário. Assim, parece óbvio que os dados do estadiamento cirúrgico devem ser reunidos com a finalidade de estabelecer variáveis significantes, na abordagem da atual proliferação de protocolos, para o tratamento adjuvante das lesões músculo-esqueléticas.

Summary

A system for staging benign and malignant musculoskeletal lesions is presented. Based upon histologic grade (G), anatomic site (T), and presence or absence of metastases (M), it describes the progressive stages, irrespective of histogenesis, that assesses the progressive degree of risk to which the patient is subject. This system articulates well with current radiologic techniques of staging and serves as a useful guide in the

selection of an appropriate definitive surgical procedure. Its usage permits comparative end result studies on the effect of surgical and nonsurgical methods of management.

Uniterms: *musculoskeletal tumors; surgical staging*

Referências Bibliográficas

1. Enneking WF — A system of staging musculoskeletal neoplasma. Clin Orthop, 1986; 204:9-24.
2. Enneking WF, Kagan A — "Skip" metastases in osteosarcoma. Cancer, 1975; 36:2192.
3. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA — A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop, 1980; 153:106-20.
4. Kreicbergs A, Boquist L, Larsson SE — Prognostic factors in chondrosarcoma. Cancer, 1982; 50:577.
5. Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, Virtamäki P, Dittich F. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. Radiology, 1980; 134:577.

Resultados do Tratamento do Linfoma de Burkitt com a Associação de Ciclofosfamida, Vincristina e Methotrexate

WAGNER BRANT MOREIRA^{1,3}, EDUARDO CARVALHO BRANDÃO¹, EDUARDO NASCIMENTO¹, EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES¹, JOÃO AUGUSTO MOREIRA TEIXEIRA¹, MARIA DO CARMO LIMA R. VIEIRA¹, MARIA NUNES ÁLVARES¹, ROGÉRIO AGENOR ARAÚJO², SEBASTIÃO CABRAL FILHO¹

Santa Casa de Misericórdia e Hospital Belo Horizonte — Belo Horizonte, MG

Resumo

Trinta e três pacientes, portadores de Linfoma de Burkitt, foram tratados no período de março/81 a abril/86, com a associação de Ciclofosfamida, Oncovin e Methotrexate venoso com Methotrexate 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.

Unitermos: linfoma de Burkitt; quimioterapia

Introdução

O linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma indiferenciado de linfócitos B inicialmente descrito por Denis Burkitt, em 1958, e que acometia crianças africanas³. Juntamente com a sua descrição clínica várias peculiaridades foram descobertas tornando o seu estudo um capítulo fascinante da Oncologia. Ressaltamos aqui a sua ocorrência em caráter endêmico na África tropical, o que sugeriu fortemente um fator etiológico bem definido; no entanto, apesar de várias descobertas associadas à etiologia virótica das neoplasias malignas, nenhuma certeza pode ser obtida.

Com relação à história natural do LB vários aspectos merecem destaque. Primeiramente a sua elevada capacidade proliferativa e a grande sensibilidade à quimioterapia. Nos estudos iniciais até cerca de 10% dos pacientes vinham a falecer em decorrência de síndrome de lise tumoral aguda, que consiste em várias alterações metabólicas, advindas da rápida destruição tumoral pela ação dos quimioterápicos^{8, 13}. Atualmente

esta síndrome ocorre raramente em serviços adequadamente preparados para o tratamento da doença.

Em segundo lugar está a importância da definição do subgrupo de pacientes de acordo com fatores prognósticos. O fator prognóstico isolado mais importante é a quantidade de massa tumoral ao início do tratamento^{7, 13}. A alocação dos pacientes por estágio permitiu a definição de um subgrupo considerado como sendo portador de doença mínima (estádios A, B e AR), com sobrevida a dois anos da ordem de 80%, e outro subgrupo portador de doença avançada, com sobrevida a dois anos da ordem de 40%¹³. Outro fator prognóstico citado, embora algo controverso, é a idade dos pacientes; aqueles com menos de 12 anos teriam um melhor prognóstico do que aqueles com mais de 13 anos^{13, 14}.

Até 1980 os pacientes em nosso Serviço eram tratados, ora com a associação de Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona, ora com associação de Ciclofosfamida, Vincristina, Ara-C e Prednisona (COAP), com elevados índices de óbito por toxicidade e/ou recidiva tu-

¹ Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia e Centro de Quimioterapia Antitumoral do Hospital Belo Horizonte. ²Ex-aluno do Curso de Especialização em Oncologia Clínica. Trabalho patrocinado pelo Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais (CEMOG). Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³Av. Antonio Carlos, 1694. Belo Horizonte, MG. CEP 31210.

moral. Em 1981 decidimos iniciar um programa de tratamento de todos os pacientes de LB, segundo o esquema quimioterápico do protocolo 74-0, conforme descrito com Ziegler em 1977¹³.

O presente estudo consiste na análise retrospectiva dos resultados obtidos com este tratamento nos pacientes registrados de março de 1982 a abril de 1986.

Material e métodos

No período de estudo, 33 pacientes foram admitidos no Serviço de Oncologia, com diagnóstico de Linfoma de Burkitt, sendo que todas as lâminas foram revistas no nosso Serviço de anatomia patológica. Nenhum havia recebido quimioterapia ou radioterapia previamente. A idade mediana dos pacientes foi de sete anos com variação de um a 30 anos; havia 25 pacientes com 12 ou menos anos e oito pacientes com 13 ou mais anos; a incidência por faixa etária está relacionada na Figura 1.

A ocorrência por sexo revelou 21 pacientes do sexo masculino e 12 do sexo feminino (Tabela 1).

1 — Avaliação e estadiamento

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação pré-tratamento que consistiu na realização de hematológico, prova bioquímica de função renal e hepática, dosagem de ácido úrico, Rx de tórax, biópsia de crista ilíaca e mielograma, pesquisa de células neoplásicas no liquor e, quando indicada, ultra-sonografia abdominal.

Os pacientes foram estadiados de acordo com o sis-

Tabela 1 — Linfoma de Burkitt — Características dos pacientes

Total avaliável	33
Idade:	
Mediana: 7 anos	
Variação: 1 — 30 anos	
Sexo:	
Masculino	21
Feminino	12
Estadiamento:	
A	2
B	6
C	13
D	9
AR	3

tema descrito por Ziegler, em 1974, e está assinalado na Tabela 2. De acordo com o estadiamento os pacientes foram agrupados em um subgrupo considerado como sendo portador de doença mínima (estádios A, B e AR), ou doença avançada (estádios C e D). No nosso material havia dois pacientes no estágio A, seis no estágio B, 13 no estágio C, nove no estágio D e três no estágio AR. Portanto havia 11 pacientes com doença mínima e 22 com doença avançada.

2 — Tratamento

O tratamento quimioterápico foi iniciado imediatamente após a colheita de material para os exames laboratoriais e consistiu na associação de Ciclofosfamida na dose de 1.000mg/m² no 1.º dia, Vincristina na

Figura 1 — Linfoma de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Incidência por faixa etária

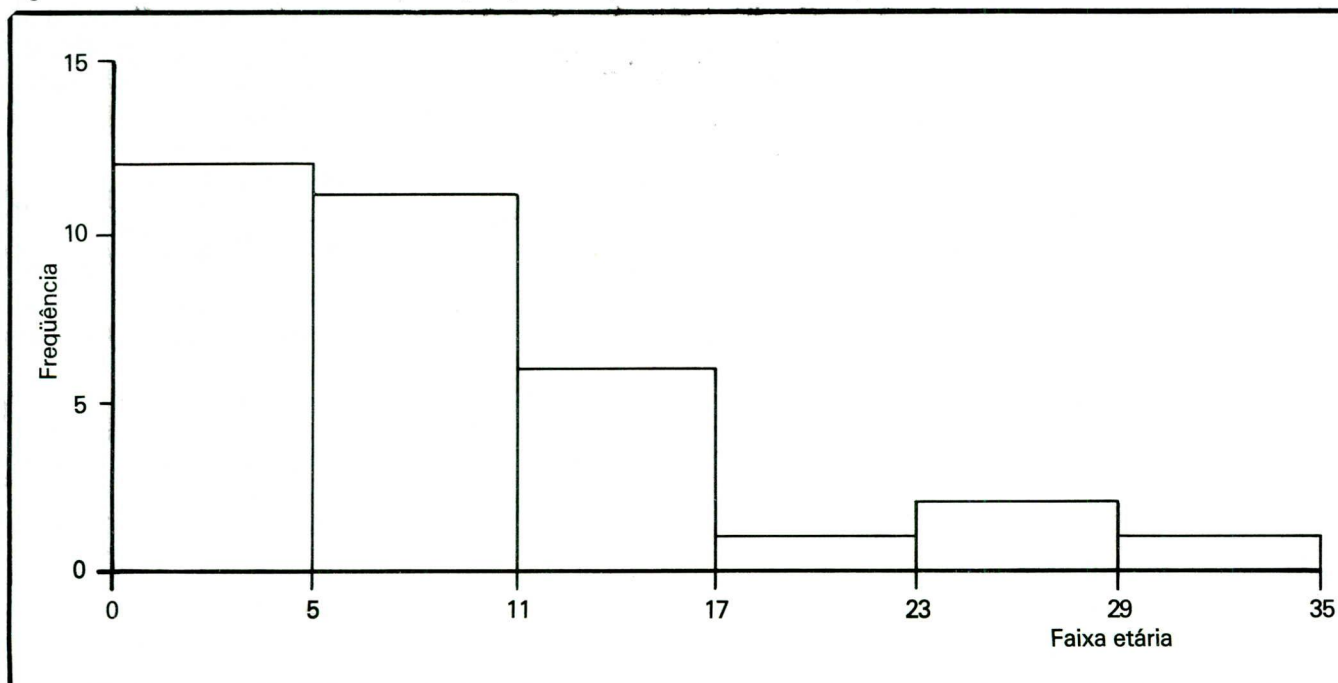


Tabela 2 — Linfoma de Burkitt — Estadiamento segundo Ziegler

Estádio	Extensão da doença
A	Sítio extranodal isolado
B	Vários sítios extra-abdominais
C	Tumor intra-abdominal
D	Tumor intra-abdominal mais acometimento de sítios extra-abdominais
AR	Estádio C porém com mais de 90% do tumor extirpado cirurgicamente

dose de 1,4mg/m² no 1.º dia e Methotrexate na dose de 15mg/m², com administração nos dias 1 e 4 por via intratecal e 2 e 3 por via endovenosa. Os ciclos foram administrados com intervalos de 14 dias até o total de três ciclos após a remissão completa (Tabela 3). Pacientes que não obtiveram remissão completa até o 5.º ciclo foram submetidos a um esquema de segunda linha. Nenhum tratamento radioterápico foi utilizado de início. Em pacientes cujo tumor abdominal inicial não foi totalmente ressecado um reestadiamento cirúrgico foi realizado após interrupção do tratamento quimioterápico.

Tabela 3 — Linfoma de Burkitt tratado com COM — Esquema terapêutico

Droga	Dose (mg/m ²)	Via	Esquema
Ciclofosfamida	1.000	IV	Dia 1
Vincristina	1,4	IV	Dia 1
Methotrexate	15	IT	Dias 1 e 4
Methotrexate	15	IV	Dias 2 e 3

Cursos foram administrados com intervalo de 14 dias até a RC e mais 3; se até o total de 5 cursos a RC não foi obtida o tratamento foi mudado.

3 — Critérios de resposta

Foi considerado como remissão completa o total desaparecimento de sinais clínicos e laboratoriais da doença; todos os sítios da doença inicial foram exaustivamente pesquisados. Remissão parcial consistiu na redução maior do que 50% em todas as lesões mensuráveis. Acometimento do SNC e de medula óssea foram considerados como remissão completa ou como não-resposta; nenhum critério para remissão parcial foi utilizado.

4 — Metodologia estatística

As análises de resposta terapêutica foram feitas através do teste do χ^2 de significância estatística ao nível

de significância de 95%. As curvas de sobrevida foram calculadas através do método de Kaplan-Meier e os estudos de significância estatística, entre os estimadores de sobrevida, foram feitos através do teste de Wilcoxon-Gehan ("log-rank"). Os gráficos foram desenvolvidos pelo Centro de formação da PRODENG usando o "soft" GDDM da IBM.

Resultados

Trinta e três pacientes constituem o universo do nosso estudo; destes, 20 (61%) obtiveram remissão completa; cinco entraram em remissão parcial e oito não obtiveram qualquer resposta. Como todos os pacientes que obtiveram RP evoluíram para o óbito em um curto espaço de tempo, optamos por definir dois subgrupos de resposta: aqueles que obtiveram RC e aqueles que não a obtiveram (Tabela 4). Vinte e cinco pacientes tinham 12 ou menos anos de idade e 16 (64%) obtiveram RC, enquanto oito pacientes tinham 13 anos ou mais de idade e dentre eles quatro (50%) obtiveram a RC (Tabela 5). Com relação à extensão de doença 11 pacientes apresentavam doença mínima (estádios A, B e AR) e destes, 10 (91%) entraram em RC; 22 pacientes apresentavam doença avançada (estádios C e D) e destes, 10 (45%) entraram em RC e a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), como descrito na Tabela 6.

Dos vinte pacientes que entraram em RC, sete apresentaram recidiva da doença sendo duas recidivas no SNC; uma delas acompanhada de recidiva da medula óssea e testículo; o outro paciente já apresentava doença inicialmente. Comparando os locais de acometimen-

Tabela 4 — Linfoma de Burkitt — Resposta global

Resposta	Nº de pacientes	(%)
Remissão completa	20	(61)
Remissão parcial	5	(15)
Não resposta	8	(24)
Total	33	(100)

Tabela 5 — Linfoma de Burkitt — Resultados por faixa etária

Faixa etária	Total	RC	Não RC	Recidiva	Continuamente SED
12 anos	25	16	*9	6	9**
13 anos	8	4	4	1	3
Total	33	20	13	7	12

* Não significativo

** 1 paciente perdido pelo seguimento SED

Tabela 6 — Linfoma de Burkitt — Resultados por extensão da doença

Extensão doença	Total	RC	(%)	Não RC	Recidiva	Continuamente SED
Doença mínima	11	10*	(91)	1	2	8**
Doença avançada	22	10*	(45,5)	12	5	4**+
Total	33	20	(61)	13	7	12

* $P < 0,005$

** Não significativo

**+ 1 paciente perdido pelo seguimento SED

to inicial com os locais de recidiva verificamos que eles coincidiam em seis pacientes e os sítios mais freqüentes de coincidência foram no abdome e nos ossos. O tempo decorrido entre a RC e a recidiva variou de um a seis meses e a mediana foi de dois meses. Nenhum paciente apresentou recidiva após o 6.º mês da RC. Dois pacientes (6%) faleceram após o primeiro ciclo de quimioterapia devido a síndrome de lise tumoral aguda e todos eles eram portadores de doença avançada. Portanto, 2/22 (9%) dos pacientes portadores de doença avançada vieram a falecer em decorrência da destruição tumoral causada pelo tratamento.

Dos 33 pacientes, 12 permaneceram continuamente em sua primeira remissão completa e mais um paciente obteve tal resposta com um esquema de salvamento.

A análise da curva de sobrevida traçada pelo método de Kaplan-Meier revelou uma sobrevida mediana de 18,3 meses e a sobrevida a 36 meses foi de 46% dos

pacientes (Figura 2). A sobrevida (36 meses) dos pacientes que entraram em remissão completa foi de 68% e a sobrevida mediana não foi atingida; os pacientes que não entraram em RC estavam todos mortos ao fim de sete meses (Figura 3). A sobrevida mediana dos pacientes portadores de doença mínima não foi obtida e a sobrevida a 33 meses foi de 69%; a sobrevida mediana dos pacientes portadores de doença avançada foi de cinco meses e a sobrevida a 33 meses foi de 27%; a comparação entre as curvas de sobrevida pelo teste de Wilcoxon-Gehan ("log rank") revelou um valor de $p < 0,05$, traduzindo uma significativa melhora da sobrevida dos pacientes com menor massa tumoral (Figura 4). A subdivisão dos pacientes em dois subgrupos de faixa etária (≤ 12 anos e ≥ 13 anos) não revelou diferenças nas curvas de sobrevida (Figura 5).

Com relação à toxicidade ao esquema quimioterápico usado encontramos principalmente náuseas e vômitos (51,5%) e mielossupressão (39,4%), sendo menos freqüentes a mucosite da cavidade oral, a alopecia, a irritação meníngea pela infusão intratecal de Methotrexate e a icterícia (Tabela 7).

Tabela 7 — Linfoma de Burkitt — Toxicidade à quimioterapia

Reação	Ocorrência	(%)
Náusea e vômito	17	(51,5)
Mielossupressão	13	(39,4)
Estomatite	5	(15,4)
Alopecia total	2	(6,0)
Irritação meníngea	2	(6,0)
Icterícia	1	(3,0)

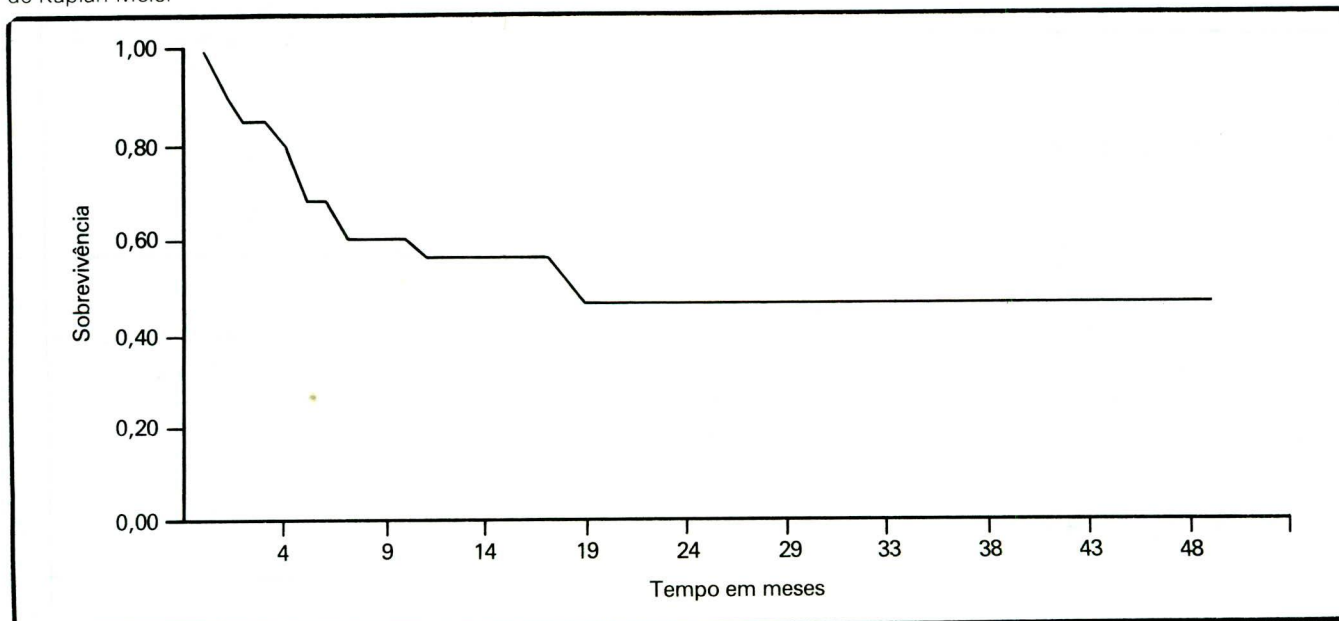
Figura 2 — Curva de sobrevida global de pacientes portadores de Linfoma de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Método de Kaplan-Meier

Figura 3 — Linfomas de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Sobrevida por tipo de resposta — Método Kaplan-Meier

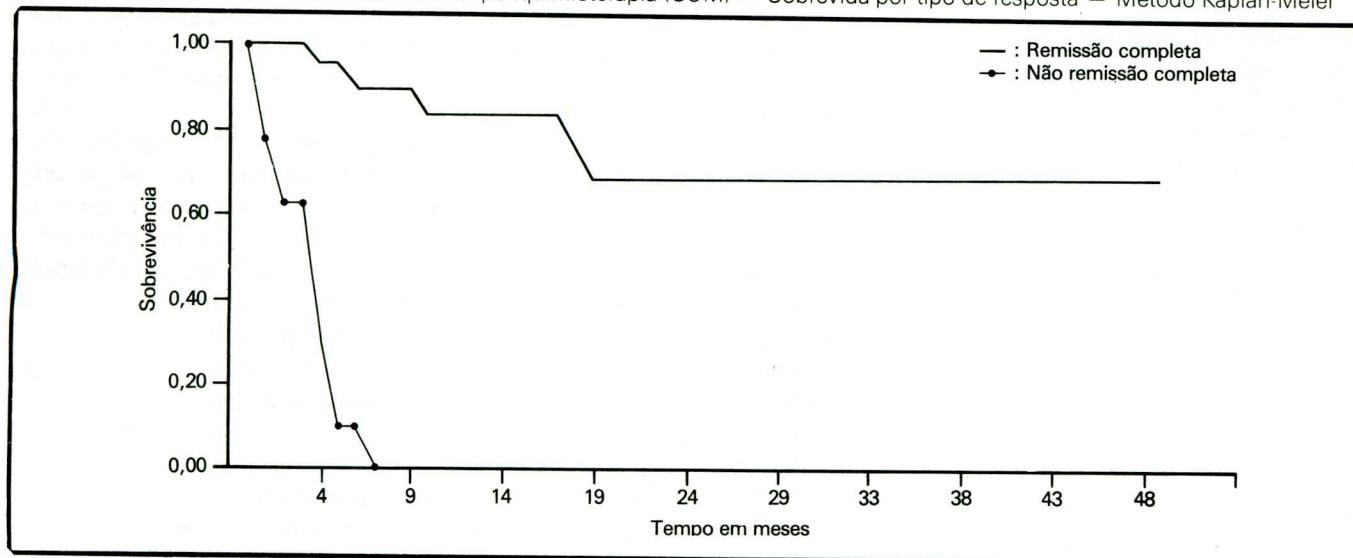


Figura 4 — Linfomas de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Sobrevida por extensão da doença — Método Kaplan-Meier

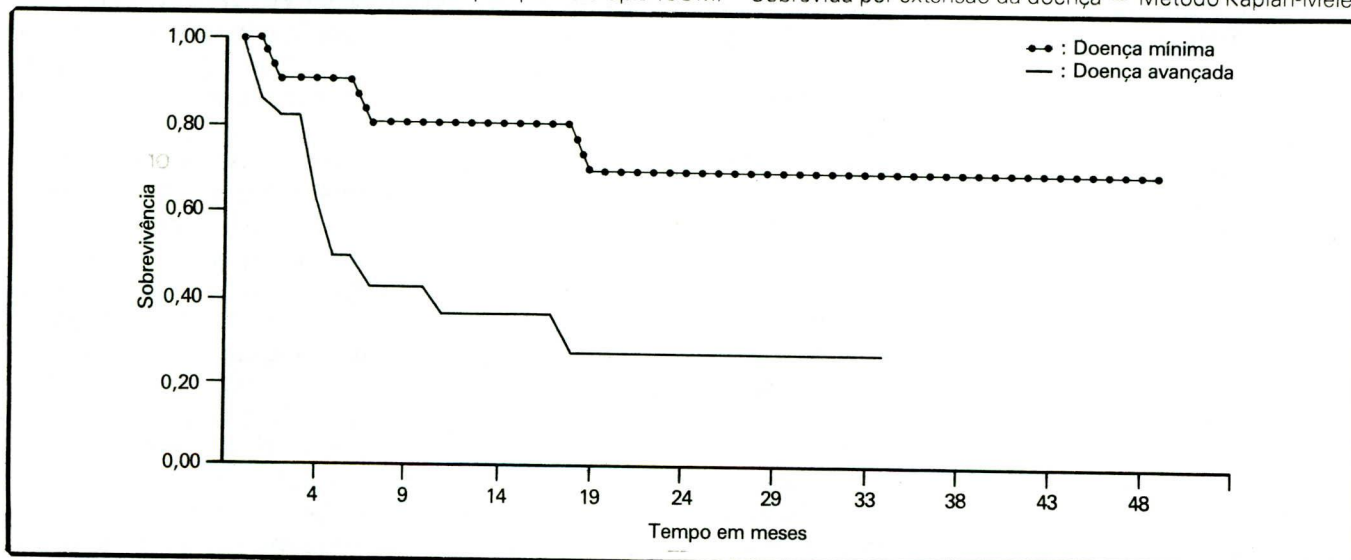
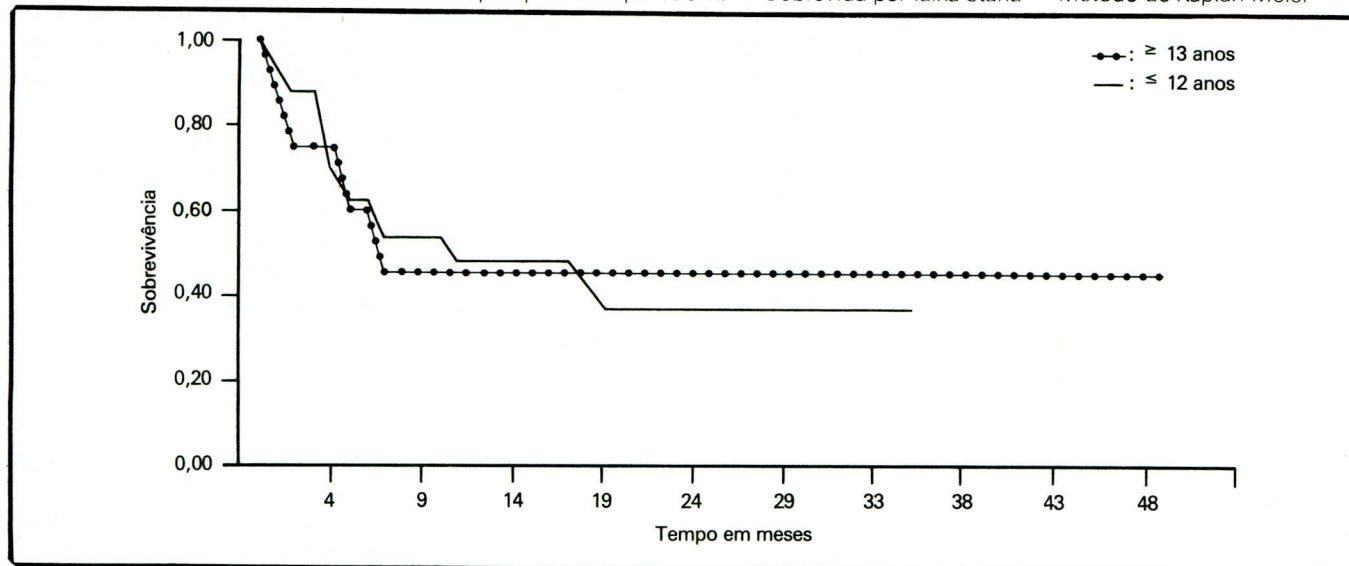


Figura 5 — Linfomas de Burkitt tratados com poliquimioterapia (COM) — Sobrevida por faixa etária — Método de Kaplan-Meier



A toxicidade à quimioterapia levou quatro pacientes ao óbito, sendo três deles por mielossupressão associada à septicemia e um deles por icterícia que evoluiu para insuficiência hepática. Ocorreram 10 episódios de infecção grave, porém em sete casos ela foi controlada com antibioticoterapia vigorosa.

Discussão

A faixa etária de ocorrência do Linfoma de Burkitt em nosso meio é parecida com aquela relatada nos pacientes africanos (idade mediana de sete anos)¹⁴. Contudo, outras características, tais como predominância no sexo masculino (relação 1,75/1,0), apresentação predominante linfonodal e abdominal e a não endemidade da doença constituíram aspectos semelhantes àqueles descritos nos pacientes norte-americanos. Nós encontramos semelhança dos casos descritos no Brasil com aqueles relatados no Líbano¹.

Vinte pacientes (61%) obtiveram a remissão completa¹³. Na análise desta resposta verificamos que o principal fator condicionante à obtenção da remissão completa foi a extensão da doença, uma vez que pacientes portadores de doença mínima (estádios A, B e AR) obtiveram-na em 91% dos casos e os pacientes portadores de doença avançada (estádios C e D) em apenas 45,5%; uma diferença significativa ($p < 0,05$). No entanto, a distribuição dos pacientes por extensão da doença é semelhante no nosso material e naquele relatado por Ziegler, embora este autor não tenha definido claramente seus índices de RC por estágio.

Dos 20 pacientes que obtiveram a RC, sete (35%) apresentaram recidiva da doença e evoluíram para o óbito, com exceção de um paciente, que foi salvo por uma terapêutica de 2.^a linha e encontra-se na sua segunda RC. Estes índices de recidiva são menores do que aqueles relatados por Ziegler usando-se o mesmo esquema de quimioterapia (48%). Não encontramos nenhuma correlação entre a probabilidade de recidiva com a faixa etária, ou dose de QT administrada. O único fator que condicionou a recidiva após a remissão completa foi a extensão da doença; dos 10 pacientes com doença mínima que entraram em RC duas recidivaram, enquanto que dos 10 pacientes com doença avançada, que entraram em RC, cinco recidivaram. No relato de Ziegler também houve uma predominância de recidiva em pacientes com estádios C e D tendo relatado uma diferença quase tão marcante quanto àquela por nós encontrada. No entanto Sullivan¹² nega influência da extensão da doença no índice de recidiva após RC.

De um modo geral nós obtivemos um índice menor de remissão completa do que aqueles nos EEUU^{4, 8, 13, 14} e África¹³, mas o índice de recidiva em nosso material é também menor (cerca de 48% nos EEUU e 60% na África).

Com relação à sobrevida dos pacientes o principal

fator prognóstico foi a extensão da doença, uma vez que pacientes com doença mínima tiveram uma sobrevivência a 33 meses, de 69%, e os pacientes com doença avançada tiveram uma sobrevivência a 33 meses de 27% ($p < 0,005$).

Estes achados são consistentes com aqueles relatados na literatura, havendo autores que preconizam a máxima ressecção de massa tumoral, na apresentação abdominal, como fator de redução da recidiva da doença. A faixa etária não constituiu fator condicionalmente da sobrevida. No entanto a análise deste dado como fator independente não pode ser feita uma vez que os subgrupos tornaram-se muito pequenos. É digno de nota o fato de a grande maioria dos nossos casos (18 pacientes) estarem incluídos no subgrupo com idade igual ou menor de 12 anos e portadores de doença avançada. É possível que o fator extensão da doença tenha obscurecido o fator idade, mas esta é uma característica dos pacientes em nosso meio.

Os baixos índices de recidiva no SNC encontrados em nosso estudo (apenas dois pacientes) traduz a eficácia da profilaxia realizada pela injeção intratecal do Methotrexate. Este dado também foi relatado por Ziegler na sua casuística¹³.

Náuseas, vômitos e mielossupressão foram os efeitos colaterais mais freqüentemente encontrados, sendo que isto já era esperado com o uso de Ciclofosfamida em doses muito altas. O óbito por toxicidade ocorreu em quatro pacientes (12%) constituindo uma taxa algo elevada, sendo que todos eles apresentavam doença avançada e estavam em mau estado geral, o que sabidamente eleva o nível de toxicidade à quimioterapia. A ocorrência da síndrome de lise tumoral aguda tem sido estudada em vários trabalhos; apenas dois pacientes (6%) apresentaram tal quadro e ambos vieram a falecer. Desde o trabalho inicial de Ziegler¹³ já se preconizavam medidas clínicas de suporte vigorosas que foram seguidas em nossos pacientes.

A toxicidade para os pacientes portadores de doença mínima foi desprezível constituindo-se principalmente de náuseas, vômitos e mielossupressão prontamente reversível.

De um modo geral, podemos concluir que o esquema empregado é eficiente nos pacientes portadores de doença mínima e, devido à sua baixa toxicidade neste subgrupo, é o tratamento indicado no momento. Contudo, a sua eficácia nos pacientes portadores de doença avançada é baixa e novos esquemas terapêuticos devem ser estudados.

Conclusões

- 1 — O esquema COM é eficaz na obtenção de RC prolongada e possivelmente na cura, em cerca de 69% dos pacientes portadores de Linfoma de Burkitt com pouca massa tumoral.

- 2 — O mesmo esquema é pouco eficaz (27% de sobrevivência) em pacientes portadores de grandes massas tumorais.
- 3 — A extensão da doença foi o principal fator determinante da remissão completa.
- 4 — A extensão da doença e a obtenção da remissão completa foram fatores determinantes da sobrevivência.
- 5 — Um esquema terapêutico mais eficaz deve ser pesquisado para o tratamento de pacientes com doença avançada.

Summary

Between march/81 to april/86 thirty-three Burkitt's Lymphoma patients were treated at our Institution with combination Chemotherapy containing intravenous administration of Cyclophosphamide, Vincristine and Methotrexate and intrathecal injections of Methotrexate as described by Ziegler in 1977. Patients median age was 7 years and the sex ratio (male/female) was 1.75/1.0. Eleven patients had minimal disease (stages A, B and AR) and 22 advanced disease (stages C and D). Twenty patients achieved complete remission (61%) and 12 (36%) of them were continuously disease-free.

Ten of 11 (91%) patients with minimal disease achieved complete remission and had a 33 months survival of 69%; 10/22 (45%) patients with advanced disease achieved complete remission with a 33 months survival of 27%. Between the 20 complete remission patients, 7 (35%) recurred; 2 of them at the CNS.

Two patients (6%) died with acute tumor cell lysis syndrome and 4 died with direct chemotherapy intoxication; all of them had advanced disease.

This association of Chemotherapy has proved to be very useful in patients with minimal tumor burden but has achieved poor results in patients with massive disease. New associations and dosages are necessary to be studied in this subset of patients.

Uniterms: Burkitt lymphoma: chemotherapy

Referências Bibliográficas

1. Anaissie R, Geha S, Allan C, Jabbour J, Khalyf M, Salem P — Burkitt's Lymphoma in the Middle East: A study of 34 cases. *Cancer*, 1954; 56: 2539-43.
2. Appelbaum FR et al. — Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's Lymphoma in relapse. *Cancer*, 1978; 41: 1059-63.
3. Burkitt DP — The discovery of Burkitt's Lymphoma. *Cancer*, 1983; 51: 1777-86.
4. Gasparini M et al. — Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-term results of an intensive chemotherapy regimen. *Cancer*, 1981; 48: 1508-12.
5. Levine AM et al. — Small noncleaved follicular center cell (FOC) Lymphoma: Burkitt and non-Burkitt variants in the United States. *Cancer*, 1983; 52: 1073-79.
6. Levine PH et al. — The American Burkitt's Lymphomas registry: Eight year's experience. *Cancer*, 1982; 49: 1016-22.
7. Magrath I et al. — Prognostic factors in Burkitt's Lymphoma: Importance of total tumor burden. *Cancer*, 1980; 45: 1507-15.
8. Magrath I et al. — An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) Lymphoma and Lymphoblastic Lymphomas in children and young adults. *Blood*, 1984; 63: 1102-11.
9. Miliuskas JR et al. — Undifferentiated Non-Hodgkin's Lymphoma (Burkitt's and Non-Burkitt's types): The relevance of making this histologic distinction. *Cancer*, 1982; 50: 2115-21.
10. Nkrumah FK, Perkins EV, Hyg Ms, Biggar RJ — Combination Chemotherapy in abdominal Burkitt's Lymphoma. *Cancer*, 1977; 40: 1410-16.
11. Nkrumah FK, Neequaye JE, Biggar R — Intrathecal Chemotherapy-laxis in the prevention of central nervous system relapse in Burkitt's Lymphoma. *Cancer*, 1985; 56: 239-42.
12. Sullivan MP, Ramirez I — Curability of Burkitt's Lymphoma with high-dose Cyclophosphamide high-dose Methotrexate therapy and intrathecal chemoprophylaxis. *J Clin Oncol*, 1985; 3: 627-36.
13. Ziegler JL — Treatment results of 54 American patients with Burkitt's Lymphoma are similar to the African experience. *N Engl J Med*, 1977; 297: 75-80.
14. Ziegler JL — Management of Burkitt's Lymphoma: an update. *Cancer Treat Rev*, 1979; 6: 95-105.
15. Ziegler JL — Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med*, 1981; 305: 735-45.

Tratamento de Linfomas Não-Hodgkin Agressivos com CHOP-BLEO

Estudo retrospectivo

EDUARDO CARVALHO BRANDÃO^{1,3}, JOSÉ FRANCISCO SOARES², EDUARDO NASCIMENTO¹, EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES¹, JOÃO AUGUSTO M. TEIXEIRA¹, MARIA DO CARMO L.R. VIEIRA, MARIA NUNES ALVARES¹, NEDDA MARIA VASCONCELOS NOVAES¹, SEBASTIÃO CABRAL FILHO¹, WAGNER BRANT MOREIRA¹

Santa Casa de Misericórdia e Hospital Belo Horizonte — Belo Horizonte, MG

Resumo

Os autores discutem os resultados do tratamento com o esquema CHOP-BLEO em 146 casos de linfomas "agressivos". Houve 56,2% de remissão completa, sendo fatores importantes no prognóstico 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 sobrevivência de 5 anos foi de 35% e quatro fatores foram influentes aqui: a idade, tratamento prévio e presença de tumor abdominal e, principalmente, obtenção de remissão completa. A toxicidade foi moderada, com apenas 1 (um) óbito. Os autores concluem que os resultados obtidos são semelhantes aos de outros centros e que se podem discriminar pelo menos quatro grupos de pacientes, que melhor estudados, poderão se beneficiar, no futuro, com esquemas diversos de tratamento.

Unitermos: linfomas não-Hodgkin; quimioterapia

Introdução

Os pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin formam um grupo heterogêneo, pois apenas as características histopatológicas não determinam o comportamento biológico da patologia. Isto gera grandes dificuldades nas pesquisas clínicas sobre o assunto e, principalmente, dificulta a comparação entre o material das diversas instituições.

As classificações histopatológicas sofreram diversas alterações nos últimos tempos porém a classificação de Rappaport modificada permanece como a mais factível. Os linfomas são também classificados clinicamente, em relação ao seu comportamento biológico, utilizando-se o termo "agressivo" para definir os linfomas de progressão rápida, e "indolentes", os de progressão lenta¹. Outros autores dividem-nos em linfomas de bom, intermediário e mau prognóstico². Consideramos, neste estudo, como agressivos os linfomas histiocíticos difusos (L.H.D.) e linfomas histiocíticos nodulares (L.H.N.), linfomas linfocíticos difusos pouco diferenciados (L.L.D.P.D.) e linfomas mistos difusos (L.M.D.), embora esta posição não seja aceita por todos.

Dentro do grupo dos linfomas histiocíticos tem-se procurado definir alguns fatores que alteram o prognóstico^{3,4}, os quais consideraremos mais à frente.

À época do início deste estudo vários eram os esquemas que incluíam adblastina. Optamos por utilizar o CHOP-BLEO, conforme idealizado no Hospital M.D. Anderson, Houston⁵, com algumas modificações necessárias à nossa realidade.

O objetivo deste trabalho é avaliar a experiência do uso do esquema CHOP-BLEO, no tratamento dos linfomas não-Hodgkin "agressivos", nos serviços de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e do Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Belo Horizonte. A equipe médica e os procedimentos utilizados são os mesmos em ambos os serviços.

Material e métodos

Pacientes

No período de agosto de 1977 a dezembro de 1984 foram admitidos nos dois serviços acima referidos 150 pacientes com linfomas agressivos e tratados com CHOP-BLEO. Destes, excluímos quatro casos com histopatologia duvidosa. Os três casos de linfomas histiocíticos nodulares foram agrupados, para efeito de análise, com os casos de linfomas histiocíticos difusos. Grande número de lâminas foram revistas por um se-

¹ Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia e Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Belo Horizonte

² Departamento de Estatística/UFMG. Trabalho realizado com apoio do Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais. Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³ Av. Antonio Carlos 1694. Belo Horizonte, MG. CEP 31210

gundo patologista para confirmação diagnóstica e uniformidade de classificação. É importante salientar que no período do estudo todos os pacientes de linfoma agressivo foram submetidos ao CHOP-BLEO, com exceção de alguns casos, que não podiam fazê-lo por insuficiência cardíaca congestiva, ou por serem muito idosos. Estes, naturalmente, não estão incluídos neste trabalho.

A Tabela 1 sintetiza as principais características dos pacientes estudados, discriminados por histologia.

Características pré-tratamento

A Tabela 2 apresenta um sumário dos fatores de prognóstico considerados neste estudo. Por tratamento prévio entendemos qualquer tratamento oncológico, administrado ao paciente antes do início do CHOP-BLEO, exceto cirurgia. A rotina de estadiamento é descrita a seguir. Consideramos como presença de tumor abdominal, para efeito de prognóstico, somente aqueles maiores do que 10cm, não ressecados e com acometimento de outro órgão do aparelho digestivo. A anemia foi considerada como presente quando a taxa de hemoglobina era menor que 10g%.

Estadiamento

Os pacientes foram estadiados de acordo com a conferência de Rye. Nossa rotina incluiu como exames prévios: hematológico, funções renal e hepática, Rx de tórax, exame cardiológico, ECG, linfografia, laparoscopia com biópsia hepática, biópsia de crista ilíaca unilateral. Em alguns pacientes estes exames não foram completados devido à gravidade do caso ou algum outro problema eventual. Radiografia do trato gastrointestinal, ossos, planigrafia do tórax, ecografia abdominal foram utilizados quando indicado. Estadiamento cirúrgico foi utilizado apenas em circunstâncias especiais.

A Tabela 3 fornece o estadiamento final dos casos.

Tratamento

Todos os pacientes, independente de tratamento prévio, foram submetidos ao esquema denominado CHOP-BLEO, descrito no Quadro 1. Não foi feita nenhuma seleção prévia de pacientes e nenhuma avaliação prognóstica para indicação de outro esquema. As doses foram reduzidas, ou a quimioterapia protelada, quando indicado, por constatação de mielossupressão. A dose da Vincristina foi reduzida, ou a droga interrompida, quando constatada neurotoxicidade significativa.

Seguimento

Os pacientes foram submetidos regularmente a exames clínicos e laboratoriais para avaliação das respos-

Tabela 1 — Características dos pacientes por tipo histológico

Características	Tipo histológico			
	L.M.D.	L.H.	L.L.D.P.D.	Total
Número	21	61	64	146
Idade:				
Variação	18—78	23—77	17—78	17—78
Média	49,2	48,5	44,7	46,9
Sexo:				
Masculino	10	22	31	63
Feminino	11	39	33	83

Tabela 2 — Síntese dos fatores de prognóstico

Fator		Histologia			
		L.M.D.	L.H.	L.L.D.P.D.	Total
Tratamento Prévio	sim	6	5	6	17
	não	15	56	58	129
Estádio	I	1	7	7	15
	II	4	10	12	26
	III	2	21	8	31
	IV	14	23	37	74
Presença de sintomas	sim	6	23	19	48
	não	15	38	45	98
Biópsia da Crista Ilíaca	neg.	10	46	49	105
	pos.	6	12	12	30
	desc.	5	3	3	11
Tumor abdominal	pres.	2	4	9	15
	aus.	19	57	55	131
Anemia	pres.	8	14	20	42
	aus.	13	47	44	104
Acometimento do Mediastino	sim	3	1	7	11
	não	18	60	57	135
Radioterapia Adjuvante	sim	6	17	15	38
	não	15	44	49	108

Tabela 3 — Estadiamento clínico dos pacientes por tipo de linfoma discriminado por sintomatologia

Estádio	Tipo histológico							
	L.M.D.		L.H.		L.L.D.P.D.		Total	
	A	B	A	B	A	B	A	B
I	1	0	6	1	7	0	14	1
II	2	2	8	2	10	2	20	6
III	2	0	17	4	7	1	26	5
IV	10	4	7	16	21	16	38	36
Total	15	6	38	23	45	19	98	48

Quadro 1 — Esquema de quimioterapia — CHOP-BLEO

Ciclofosfamida (C)	500mg/m	EV	primeiro dia
Adriamicina (H)	50mg/m	EV	primeiro dia
Vincristina (O)	1 a 2mg/m	EV	primeiro e oitavo dias
Prednisona (P)	60mg/m	VO	primeiro ao oitavo dias
Bleomicina (BLEO)	5mg/m	EV	primeiro e oitavo dias
Intervalo de 14 a 21 dias			

tas de interesse: remissão, recidiva, sobrevida e toxicidade. Consideramos como remissão completa os casos em que o exame clínico se normalizou e os exames laboratoriais não demonstravam mais doença ativa, por período mínimo de dois meses.

A constatação da remissão completa foi feita com todos os métodos disponíveis, ou seja, exame clínico e repetição de exames anteriormente alterados. Nos casos em que houve dúvidas quanto à remissão, o "status" da doença foi definido por biópsia ou, quando esta era impossível, pelo consenso do grupo.

Ào final de, no mínimo, oito ciclos ou, na maioria, um ano de quimioterapia os pacientes foram reestadiados. Nesta ocasião foram repetidos todos os exames iniciais. Em caso de dúvida o paciente era levado à laparotomia exploradora e biópsia de lesões suspeitas para constatação da remissão. Caso confirmada a remissão, todo tratamento era interrompido. Em alguns casos, principalmente estágios iniciais, foi feita radioterapia em campos localizados, na área onde havia tumor anteriormente. Constatada recidiva ou não-resposta o paciente foi submetido a outros esquemas de quimioterapia ou radioterapia, os quais não serão discutidos.

Metodologia estatística

Para se relacionar cada fator de prognóstico com a ocorrência de remissão ou de recidiva usou-se o teste do qui-quadrado de Pearson. Para as variáveis — idade, número de ciclos e estágio — as quais têm uma ordenação natural, o teste do qui-quadrado foi modificado, conforme sugerido por Cochran⁶. O efeito explicativo conjunto dos fatores de risco em relação às respos-

tas: ocorrência de remissão e de recidiva foi analisado usando a técnica regressão logística.

Para análise do tempo livre de doença e do tempo de sobrevivência usou-se a construção de curvas — método de Kaplan-Meier — do início da quimioterapia até a ocorrência do evento de interesse. O método de Cox, ou seja o modelo de riscos proporcionais, foi usado para correlacionar fatores de prognósticos⁷.

Ao se estudarem as curvas acima referidas, deve-se atentar para o importante fato que, como à medida que o tempo passa, o número de pacientes em risco diminui, a confiabilidade nos valores da curva também diminui. Para transmitir o grau de confiabilidade na curva optamos por apresentá-la com seus desvios-padrão em cada ponto, ao invés do tempo de seguimento, que é uma medida menos confiável. Este pode, entretanto, ser lido a partir da curva.

Resultados

A cura de qualquer tipo de câncer através de quimioterapia consiste, primeiro, na obtenção de remissão completa, depois, na manutenção deste estado por tempo indeterminado. Assim a ocorrência de remissão e o tempo livre de doença são critérios básicos na avaliação de qualquer esquema quimioterápico. Além destes o tempo total de sobrevida e a toxicidade são também importantes. Cada uma destas variáveis é estudada, separadamente, nas seções abaixo.

Tomamos como data base, para cálculo de todas as respostas acima referidas, a data de início da quimioterapia, com CHOP-BLEO.

Remissão

Oitenta e dois pacientes (56,2%) dos que obtiveram remissão completa. Os fatores prognósticos com as respectivas proporções de remissão completa estão na Tabela 4. São significativos: Sintomas, Histologia, Estádio.

Uma análise multivariada, via regressão logística, distingue três fatores independentes: Histologia, Sintomas e Estádio, este reagrupado para efeito desta análise em três categorias: I e II, III e IV. Estes fatores definem 18 subgrupos, os quais têm diferentes taxas esperadas de remissão, as quais estão apresentadas na Tabela 5.

Excluídos os pacientes que morreram sem obter a remissão completa, a mediana atuarial do tempo decorrido entre o início da quimioterapia e a constatação da remissão ou ocorrência de censura é de quatro meses.

Recidiva

A Tabela 6 sintetiza a relação entre a ocorrência de recidiva e vários fatores prognósticos. Os fatores Sin-

Tabela 4 — Características pré-tratamento vs Proporção de Remissão Completa

Característica	Nº de pacientes	% Remissão completa	P	Característica	Nº de pacientes	% Remissão completa	P
Idade				Sintomas			
(17 — 37)	43	46,5	0,13	A	98	66,3	0,00
(37 — 60)	68	58,8		B	48	35,4	
60	35	62,9					
Sexo				Biópsia da Crista Iliaca			
Masc.	83	53,0	0,38	Positiva	30	40,0	0,13
Fem.	63	60,3		Negativa	105	60,0	
				Desconh.	11	63,6	
Histologia				Tumor Abdominal			
LMD	21	85,7	0,00	Sim	15	46,7	0,43
LH	61	60,7		Não	131	57,3	
LLDPD	64	42,2					
Trat. Prévio				Anemia			
Sim	17	70,6	0,20	Sim	42	50,0	0,34
Não	129	54,3		Não	104	58,7	
Estádio				Radioterapia Adjuvante			
I	15	66,7	0,01	Sim	38	55,3	0,90
II	26	69,2		Não	108	56,5	
III	31	74,2		Acometimento Mediastino			
IV	74	41,9		Sim	11	36,4	0,17
				Não	135	57,8	

Tabela 5 — Porcentagem Projetada de Remissão Completa em subgrupos determinados por Estádio, Sintomas e Histologia

Estádio	Sintomas	Histologia		
		L.M.D.	L.H.	L.L.D.P.D.
I e II	A	94,7	76,7	61,5
	B	85,6	52,3	34,8
III	A	95,7	80,5	57,1
	B	88,2	58,0	40,2
IV	A	87,4	56,0	38,3
	B	69,8	29,8	17,1

tomas e Tumor abdominal estão significativamente relacionados com ocorrência de recidiva. Embora exista uma clara tendência não é significativa a associação entre recidiva e os fatores Idade e Estádio. Observe-se, ainda, a porcentagem de recidiva dos L.L.D.P.D., menor que a das outras histologias, embora a diferença, devido ao pequeno número de pacientes, não seja significativa.

Sobrevida

Após a recidiva os pacientes foram submetidos a esquemas quimioterápicos diferentes. A sobrevida, estudada abaixo, não é, portanto, explicada apenas pelo

Tabela 6 — Características Pré-Tratamento vs Proporção de Recidiva

Característica	Nº de pacientes	% Recidiva	P	Característica	Nº de pacientes	% Recidiva	P
Idade							
[17 — 37]	20	15,0	0,11	A	65	18,5	0,00
(37 — 60]	40	25,0		B	17	52,9	
60...	22	36,4					
Sexo				Biópsia da Crista Iliaca			
Masc.	44	27,3	0,71	Positiva	12	16,7	0,74
Fem.	38	23,7		Negativa	63	27,0	
				Desconh.	7	28,6	
Histologia				Tumor Abdominal			
L.M.D.	18	27,8	0,27	Sim	7	57,1	0,05
LH	37	32,4		Não	75	22,7	
LLDPD	27	14,8					
Trat. Prévio				Anemia			
Sim	12	25,0	0,96	Sim	21	19,1	0,42
Não	70	25,7		Não	61	27,9	
Estádio				Radioterapia Adjuvante			
I	10	10,0	0,16	Sim	21	33,3	0,35
II	18	22,2		Não	61	23,0	
III	23	26,1		Acometimento Mediastino			
IV	31	32,3		Sim	4	50,0	0,25
			Não	78	24,4		

fato de os pacientes terem recebido o tratamento CHOP-BLEO.

O Gráfico 1 apresenta a curva de sobrevida para todos os pacientes. É importante ressaltar que estão incluídos mesmo os pacientes que morreram no primeiro mês. É a curva mais geral possível. A mediana de sobrevida é 29 meses. A taxa de sobrevida estimada aos cinco anos é de 35% (95% certeza; $\pm 11\%$). Excluídos os pacientes que receberam apenas um ciclo, esta taxa sobe para 49 meses, com sobrevida aos cinco anos de 42% mais ou menos 14%.

Para pesquisar a possível influência dos vários fato-

res prognósticos na sobrevida, ajustamos um modelo de regressão de Cox aos dados. Os resultados do modelo final estão na Tabela 7. As variáveis Estádio, Sintomas e Histologia não foram incluídas por estarem associadas, como visto anteriormente, à obtenção de remissão, variável presente no modelo. A exclusão das outras variáveis é devida à sua pouca associação com a sobrevida.

Para interpretar a Tabela 7 deve-se lembrar que sinal positivo, ou equivalentemente fator multiplicador maior que 1, indica aumento do risco de morte; sinal negativo, ou fator multiplicador menor que 1, indica diminui-

Gráfico 1 — Curva de sobrevida para todos os pacientes

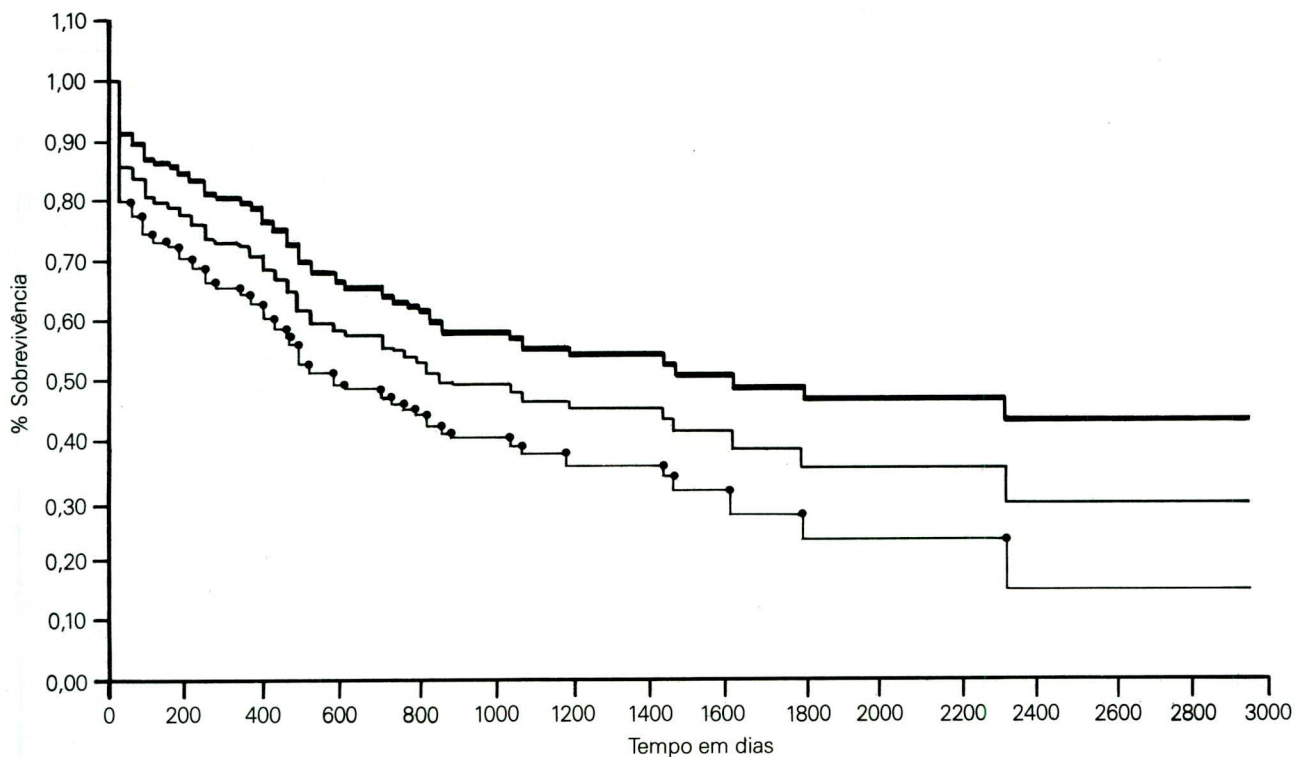


Gráfico 2 — Curva de sobrevida discriminada por remissão

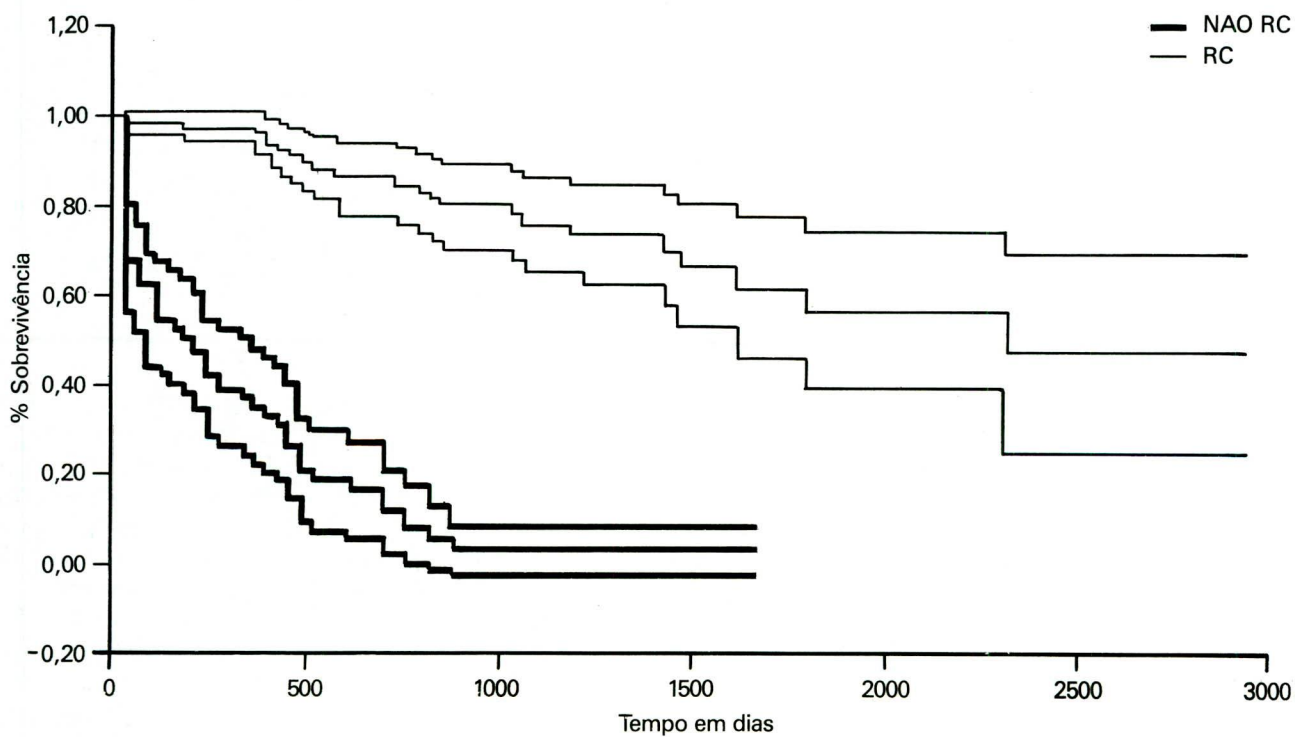


Tabela 7 — Modelo de Cox para o Risco de Morte vs Fatores Prognósticos

Variável	Coefficiente	Fator multiplicador	Desvio Padrão coeficiente	Razão t do coef.
Idade	0,018	1,019	0,008	2,384
Ciclos	– 0,068	0,935	0,031	– 2,176
Trat. Prévio	0,762	2,142	0,353	2,158
Tumor Abdom.	0,978	2,660	0,406	2,407
Remissão	– 2,444	0,087	0,346	– 7,070

ção do risco. Razão t maior que 2 ou menor que – 2 indica significância estatística ao nível aproximado de 95 %.

A remissão é um fator-síntese. Quem entra em remissão tem um prognóstico significativamente melhor. O Gráfico 2 mostra a curva de sobrevivência discriminada por remissão. Um maior número de ciclos está associado com menor risco. Isto é o esperado; os pacientes que interrompem seu tratamento precocemente são prejudicados. A presença de tumor abdominal, a existência de tratamento prévio e uma maior idade aumentam o risco de morte do paciente.

Tempo livre de doença

Os oitenta e dois pacientes que entraram em remissão foram analisados em relação ao tempo em que permaneceram livres de doença, ou seja, da data da remissão até a constatação da recidiva, morte ou censura, ou fim do estudo. Depois de 45 meses a mediana ainda não havia sido atingida. O único fator significativamente associado com o tempo livre de doença é Sintoma: os pacientes sintomáticos têm tendência a ficar um menor tempo livre da doença.

Toxicidade

A Tabela 8 sintetiza os efeitos tóxicos do tratamento. Observa-se o grande número de casos, onde se constatou a alopecia e vômito. A neurotoxicidade obrigou à redução da dose de vincristina. A flebite dificultou em muito a administração da quimioterapia, embora não

tenham sido constatados casos de extravasamento. A mielossupressão, embora freqüente, não foi intensa. Um paciente faleceu com intoxicação grave advinda do tratamento.

Discussão

São poucos os artigos na literatura, sobre linfomas agressivos, que incluem todos os tipos histológicos considerados neste trabalho. Oncologistas do N.C.I., usando o esquema MOPP, demonstraram que 7/15 pacientes com "Linfossarcoma" e 3/8 com "Reticulossarcoma" entraram em R.C. Houve, porém, 5 recidivas para o primeiro grupo e nenhuma para o segundo⁸. Isto parece ter dissuadido os Oncologistas a incluírem os L.L.D.P.D. nos protocolos de tratamento atuais. Por outro lado, a reprodutibilidade da classificação de Rappaport é muito difícil, especialmente nos casos de L.L.D.P.D. e L.M.D.⁹.

As características de nossos pacientes não diferem muito das de outras instituições. É de se ressaltar, entretanto, o grande número de L.L.D.P.D., o predomínio de mulheres com L.H. e o fato de que um terço dos pacientes previamente tratados são de L.M.D., perfazendo cerca de 30 % dos pacientes com este tipo histológico, contra menos de 10 % dos L.H. e L.L.D.P.D.

A taxa de R.C. dos nossos casos não difere muito das obtidas em outros centros que utilizaram o CHOP^{9, 10, 11}. Três fatores independentes alteraram significativamente a taxa de remissão completa: histologia, sintomas e estadiamento. É significativamente mais difícil fazer um paciente com L.L.D.P.D. entrar em R.C., assim como os de estágio clínico IV e com sintomas sistêmicos.

Outro fato importante a salientar é o grande número de óbitos precoces, com apenas um ciclo de tratamento, nos pacientes com estágio clínico IV, o que parece refletir a gravidade dos casos.

Quanto às recidivas, a presença de sintomas sistêmicos aumentou claramente a chance de sua ocorrência. Isto denota a importância deste fator prognóstico que, além de reduzir a possibilidade de R.C., aumenta a de recidiva. Não encontramos na literatura nenhuma referência a este achado. A associação entre presença

Tabela 8 — Tipos de Toxicidade

Tipo	Número
(2) Alopecia	79%
(4) Neurotoxicidade	49%
(1) Êmese	97%
(5) Flebite	38%
(3) Mielossupressão	61%
(6) Cardiopulmonar	4%
(7) Óbito	1%

de tumor abdominal maior que 10cm e recidiva é explicada pelo fato de que um maior volume tumoral dificulta a completa esterilização do mesmo. Além disso, a constatação da R.C. nos tumores abdominais é exatamente a que maior dificuldade apresenta. Em dois casos de recidiva abdominal os pacientes haviam sido submetidos à reestadiamento cirúrgico para constatação da remissão.

A percentagem de recidiva em torno de 30%, para os L.M.D. e L.H., se aproxima dos outros trabalhos^{8,9,10,11,12}. Surpreendente foi a taxa de recidiva para os L.L.D.P.D. bem inferior ao esperado. Para os L.L.D.P.D., portanto, houve uma maior dificuldade em induzir a remissão e uma maior facilidade em mantê-la.

Quanto à sobrevida, é notável a importância em se alcançar a remissão completa e isto é uma constante em todos os trabalhos já realizados. Quem não entra em R.C. morre^{2,4,8,9,10}.

A influência do número de ciclos na sobrevida está mais ligada ao número de óbitos precoces do que, propriamente, à maior eficácia de um tratamento prolongado, pois vários autores têm demonstrado a eficácia de tratamentos mais intensivos e curtos. A presença de grande tumor abdominal, entretanto, piora a sobrevida definitivamente.

Fatores de piora no prognóstico descritos, para L.H.D., como importantes em outros trabalhos: sexo masculino, infiltração de medula óssea, fígado positivo, anemia³, mediastino envolvido e idade superior a 50 anos⁴ não influenciaram na sobrevida de nossos pacientes.

Em nosso material são importantes para piora do prognóstico final o estágio IV e presença de sintomas, fatores diretamente ligados à obtenção de remissão. O tipo histológico não influencia no prognóstico final por-

que, embora se obtenha menor R.C. nos L.L.D.P.D., há, neste grupo, menor taxa de recidiva.

Como síntese distinguimos quatro subgrupos de pacientes:

I) Neste grupo o CHOP-BLEO é eficaz, obtém-se remissão completa de longa duração. Está constituído, principalmente, de pacientes com estágio I, II ou III, assintomáticos e com patologias L.M.D. e L.H. Para estes parece não haver necessidade de uso de esquemas mais agressivos.

II) Os pacientes do segundo grupo são aqueles que, embora tendo obtido remissão completa, tiveram recidiva. Possuem algumas características favoráveis à remissão, junto com outras associadas à recidiva como idade mais avançada e presença de tumor abdominal. Provavelmente os pacientes deste grupo se beneficiariam de esquemas mais agressivos.

III) No terceiro grupo colocamos os pacientes que, embora tratados adequadamente e por tempo também adequado, não responderam ao tratamento caracterizando resistência às drogas utilizadas.

IV Finalmente, um último grupo em que ocorre óbito precoce dada a gravidade da doença e onde as condições do paciente não permitiram a administração de tratamento adequado.

As características pré-tratamento não distinguem entre si de maneira efetiva estes dois últimos subgrupos.

A toxicidade do esquema em nosso grupo foi aceitável com predomínio de vômito e alopecia. A mielossupressão não foi, de maneira geral, importante. Um paciente faleceu devido à toxicidade contrastando com 8 e 10% para os estudos análogos realizados no M.D. Anderson e N.C.I.^{10,12}, mas de acordo com S.W.O.G.⁹.

Tabela 9 — Quimioterapia para linfomas agressivos

Regime/Instituição	Número Paciente	R.C. (%)	Sobrevida Longa (%)	Ref.
MOPP/C.MOPP	24	45	37	Longo (12)
BACOP (NCI)	32	46	37	Longo (12)
CHOP (SWOG)	112	58	30	Longo (12)
COMLA (Chicago)	72	40	30	Gaynor (13)
COP-BLAM (Cornell)	33	73		Longo (12)
M-BACOD (S. Farbes)	101	72	59	Longo (12)
PRO-MACE-MOPP (NCI)	79	74	65	Longo (12)
CHOP-BLEO (M.D.A.)	47	66	59	Rodriguez (14)
ACOMLA (Chicago)	14	64		Newcomer (15)
CHOP-BLEO	15	87		
CHOP-BLEO (M.D.A.)	61	73	49	Jogannath (4)
MACOP-B (Vancouver)	61	84	76	Klimo (16)
LNH-80 (Lyon)	97	87	68	Coiffier (17)

A Tabela 9 mostra os resultados da maioria dos protocolos de quimioterapia já publicados para os linfomas agressivos. É fácil notar que os esquemas mais intensivos se mostraram eficazes para provocar a remissão completa e especialmente foram capazes de causar aumento na sobrevida. É bom observar, entretanto, que, na maioria dos casos, só se estudaram linfomas histiocíticos; houve melhora no suporte clínico dos doentes neste período e houve um aumento considerável da morbidade e mortalidade com o uso de esquemas mais agressivos. Os esquemas de quimioterapia para os linfomas sofrem, atualmente, diversas modificações no sentido de torná-los mais intensivos, com maior número de drogas e menor tempo de tratamento. A tendência em se abandonar os esquemas com "CHOP" é universal. Neste trabalho, entretanto, obtivemos evidências de que devemos modificar nosso esquema quimioterápico, apenas para os pacientes dos grupos 2 e 3 acima, preferindo, neste caso, esquemas mais agressivos. Uma melhor caracterização dos pacientes destes dois grupos é continuação natural deste trabalho.

Summary

"Aggressive" non-Hodgkin lymphomas (146 cases) were studied in their response to Chop-Bleo therapy. There were 56.2% of complete remission in the 146 cases. Important factors in prognosis included histologic data, presence of symptoms and clinical staging of the disease. Abdominal tumors (larger than 10cm in diameter) and presence of symptoms were influent on relapses. Five-year survival was 35% and four factors were influent in this aspect: age, previous treatments, presence of abdominal tumor, and, the most influent of all, complete remission. Toxicity was low, with only one death. Results are similar to those obtained by other medical centers.

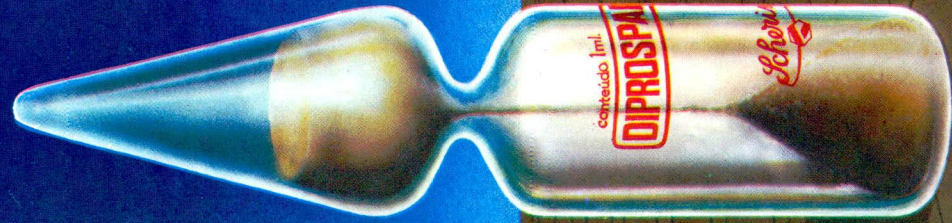
Uniterms: non-Hodgkin lymphomas; chemotherapy

Referências Bibliográficas

1. Grogan MT, Jones SE — Atlas of the immunologic, pathologic and clinical aspects of the malignant lymphomas. Tucson, University of Arizona College of Medicine, 1984.
2. Rosenberg SA — Non-Hodgkins lymphomas. In: Calabresi P, et al, medical oncology; basic principles and clinical management of cancer. New York, Macmillan, 1985; 476-93.
3. Fisher RI, et al. — Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic or undifferentiated lymphoma. Blood, 1981; 58: 45-51.
4. Jagannath S, et al. — Stage IV diffuse large-cell lymphoma: a long-term analysis. Journal of Clinical Oncology, 1985; 3: 39-47.
5. Rodriguez V, et al. — Combination chemotherapy ("Chop-Bleo") in advanced (Non-Hodgkin) malignant lymphoma. Blood, 1977; 49: 325-33.
6. Cochran WG — Statistical methods for strengthening the common quadrado tests. Biometrics, 10: 417-51.
7. Anderson S, et al. — Statistical methods for comparative studies. New York, Wiley, 1980.
8. de Vita Jr V, Hellman S — Hodgkins disease and the non-Hodgkins lymphoma. In: de Vita Jr VT e al. Cancer; principles and practice of oncology. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1982; 1926.
9. Jones ES, et al. — Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone alone or with levamisole plus BCG for malignant lymphoma: a Southwest Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology, 1985; 3: 1318-24.
10. Lee R, et al. — A 10-year update of Chop-Bleo in the treatment of diffuse large-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 1986; 4: 1455-61.
11. Herrmann R, et al. — The influence of histologic type on the lymphomas. Cancer, 1982; 49: 314-22.
12. Fisher RI, et al. — Diffuse aggressive lymphomas increased survival after alternating flexible sequences of PROMACE and MOPP chemotherapy. Ann. Int. Med., 1983; 98: 304-9.
13. Lonco DL, de Vita Jr VT — Lymphomas. In: Pinedo HM, Charnier DA. Cancer chemotherapy 1983. Amsterdam, Elsevier, 1983; 248-81.
14. Gaynor ER, et al. — Treatment of diffuse histiocytic lymphoma (DHL) With COMLA (Cyclophosphamide, Oncovin, Methotrexate, Leucovorin, Cytosine Arabinoside): a 10-Year experience in a single institution. J. Clin. Oncol., 1985; 3: 1596-604.
15. Newcomer LN, et al. — Randomized study comparing doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescue and cytarabine (ACOMLA) with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and bleomycin (CHOP-B) in the treatment of diffuse histiocytic lymphoma. Cancer Treat. Rep., 1982; 66: 1279-84.
16. Klimo P, Connors JM — Macop-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. Ann. Int. Med., 1985; 102: 596-602.
17. Coiffier B, et al. — Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (Protocol LNH-80). J. Clin. Oncol., 1986; 4: 147-53.

diprosopan

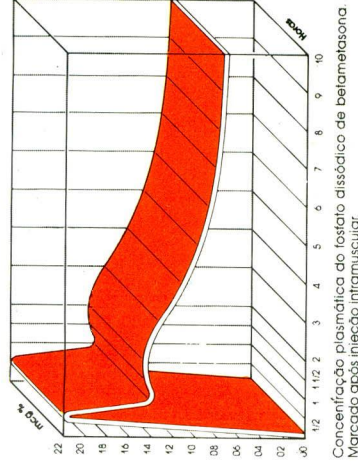
Apenas 1 injeção de Diprosopan assegura ao seu paciente um pronto alívio, que perdura por 4 semanas.



Um novo tempo de tratamento.

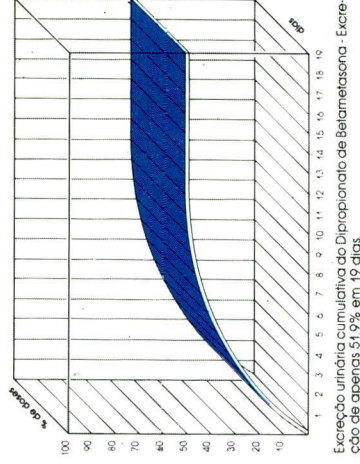
Ação imediata.

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.



Vantagens

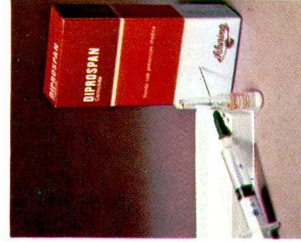
- Baixo custo de tratamento
- Injeção praticamente indolor, face ao pequeno tamanho dos cristais dos ésteres de Betametasona.
- Maior comodidade e segurança para o paciente
- Versatilidade de indicações e de vias de administração.

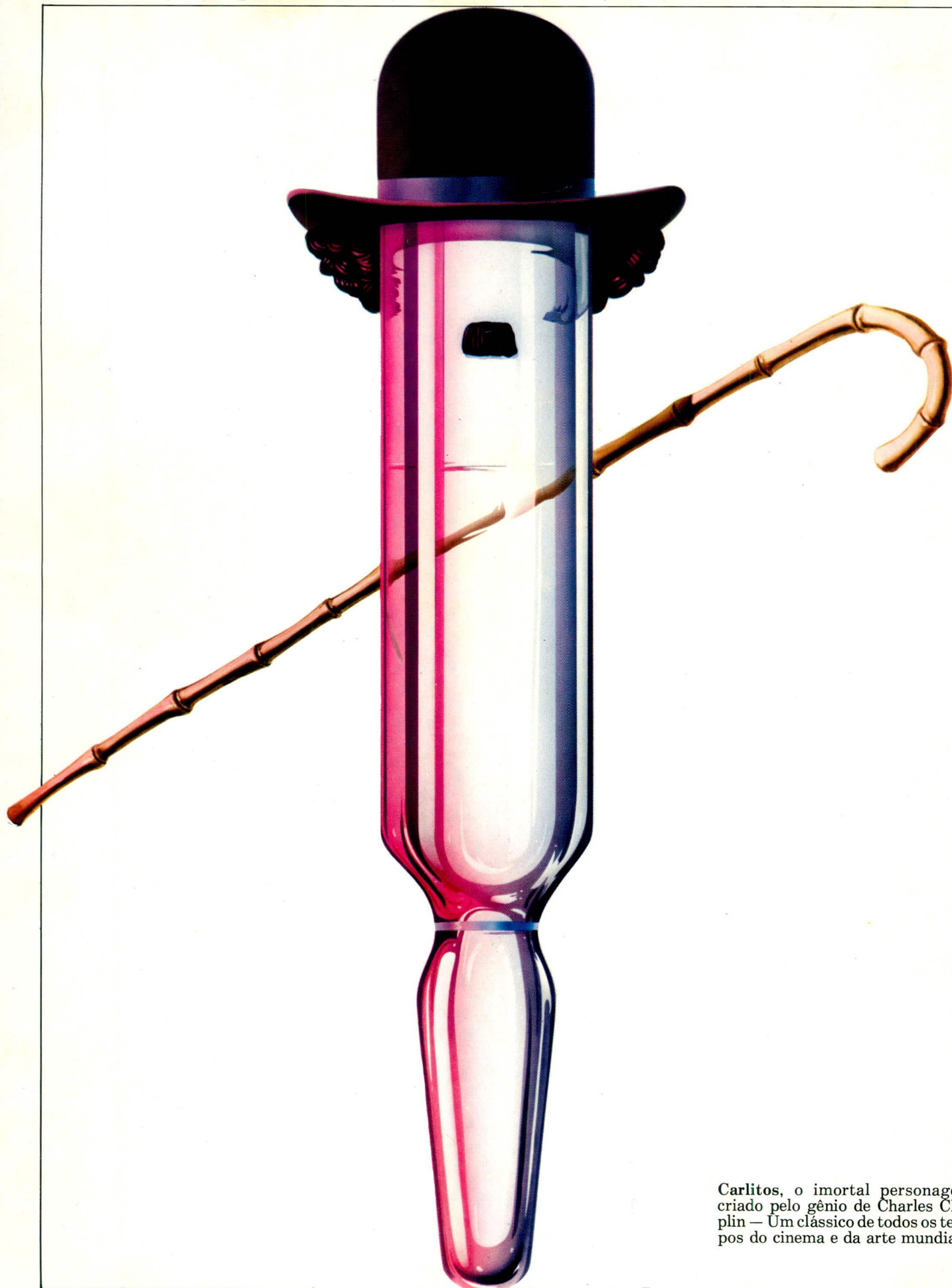
Schering

Pesquisa e Qualidade
Segurança Terapêutica

Apresentação

Estilo com 1 ampola de 1 ml e seringa descartável.





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 al. 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 al. 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 al. 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**

15%

10%

5%

0%

N = 105

A = 29

N = 518

A = 174

N = 518

A = 174

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 ≥ 15 dB em 2 ou mais frequências.

* Inclui pacientes neutropênicos e não neutropênicos



Incidência de reações apresentadas.

Quimioterapia da Doença Trofoblástica Complicada Estudo retrospectivo de 79 casos

EDUARDO CARVALHO BRANDÃO^{1,2}, EDUARDO NASCIMENTO¹, EUGENIO BAUMGRATZ LOPES¹, JOÃO AUGUSTO M. TEIXEIRA¹, MARIA DO CARMO LIMA R. VIEIRA¹, MARIA NUNES ÁLVARES¹, NEDDA MARIA VASCONCELOS NOVAIS¹, SEBASTIÃO CABRAL FILHO¹, WAGNER BRANT MOREIRA¹

Santa Casa de Misericórdia e Hospital Belo Horizonte — Belo Horizonte, MG

Resumo

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, baseados 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 folínico, e alta para os de poliquimioterapia. Os autores concluem ser necessário melhor estadiamento da doença e modificação da terapêutica para os casos metastáticos de mau prognóstico.

Unitermos: doença trofoblástica; quimioterapia

Introdução

Chamaremos de doença trofoblástica gestacional (DTG) a toda degeneração molar primitiva do útero, que ocorre nas pacientes em idade fértil. Outros autores denominam a patologia de neoplasia trofoblástica gestacional, porém a terminologia definitiva está ainda por ser determinada.

Trata-se de patologia rara, ocorrendo de 1:600 a 1:1.200 gestações nos EE UU e 1:80 em Formosa^{3,4}. No Brasil não temos estatísticas adequadas, porém espera-se que sua incidência seja superior à das regiões mais desenvolvidas.

Habitualmente a gestação molar evolui para aborto e regressão completa da doença, espontaneamente ou após curetagem. Em 15 a 20% dos casos, esta regressão não acontece e ocorre o que chamaremos de doença trofoblástica gestacional complicada (DTGC). Isto pode ocorrer também após parto normal, aborto não-molar ou gestação ectópica. Na verdade a complicação deriva, em 50% dos casos, de gestação molar, 25% de gestação a termo e 25% de aborto ou gravidez ectópica⁵.

Apesar de a origem da doença ser desconhecida estudos de cariótipos demonstraram, recentemente, que o tecido trofoblástico é quase sempre feminino (xx), po-

rém formado por cromossomos masculinos⁶. Isto confere à doença característica única, pois se trata de material genético estranho à paciente, com capacidade de expansão para o miométrio e outros órgãos.

Outra peculiaridade muito importante da DTG é que o tecido trofoblástico é capaz de produzir uma substância denominada gonadotrofina coriônica humana (HCG). Esta é uma glicoproteína formada por duas cadeias interligadas. A primeira denominada subunidade alfa é semelhante à do hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante e hormônio tireotópico, sendo sua mensuração menos específica. A outra subunidade, a beta, é muito mais específica e seu valor superior a 2-5mUI/ml no sangue é muito sugestivo de trofoblasto ativo⁶. A meia vida HCG é de 23,9 horas após injeção da substância e 37,2 horas após parto normal⁵. Após a evacuação uterina em uma gestação molar o HCG volta ao normal em 8-10 semanas. Entretanto, em 25% dos casos, esta regressão só ocorre em 14-16 semanas. Isto se deve provavelmente a mecanismos imunológicos que destroem o tecido trofoblástico mais lentamente².

A histologia da doença, classicamente descrita como Mola Hidatiforme, *corioadenoma destruens* e coriocarcinoma, perdeu muito o valor, exatamente devido à grande especificidade do beta HCG, pois uma do-

¹Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia. ²Centro de Quimioterapia Antitumoral do Hospital Belo Horizonte. Trabalho apresentado no 5.º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³Av. Antonio Carlos, 1694, Belo Horizonte, MG. CEP 31210.

sagem de beta HCG se elevando, ou em "plateau" por 2-3 semanas, é indício certo de doença ativa. Sabe-se que a cirurgia isolada conseguiu curar somente 84/436 (19%) dos casos de coriocarcinoma⁶. Em 1956 descreveram-se pela primeira vez três casos de regressão completa de coriocarcinoma metastático e em 1961 relataram-se 47% de remissão completa prolongada, em 63 casos de DTG metastática, tratados com Methotrexate². Estava consolidada uma nova era no tratamento da doença.

Descoberta a possibilidade de curar uma paciente com doença tão grave era necessário agora saber em quais casos estava indicado o tratamento e como estadiar a doença.

A primeira tentativa de estadiamento foi feita por Hammond em 1973⁵ quando se definiram quatro fatores de mau prognóstico: tempo entre primeira curetagem e início da quimioterapia superior a quatro meses, presença de metástases cerebrais, presença de metástases hepáticas e dosagem de HCG no sangue superior a 40.000 mUI/ml ou maior que 100.000 UI/l na urina de 24 horas. Após esta tentativa, vários outros fatores foram identificados e o estudo mais completo foi o de Bagshawe⁷ onde, com base em um estudo multifatorial de 317 pacientes, construiu-se uma tabela com pesos diferentes para cada fator, dividindo os pacientes em 3 grupos: baixo risco, risco intermediário e alto risco. Isto permitiu o uso de diferentes esquemas de tratamento, que vêm sofrendo modificações com o decorrer do tempo, para diferentes grupos prognósticos.

As duas drogas mais utilizadas no tratamento da DTGC são o Methotrexate e a Actinomicina D, sendo que a primeira é mais utilizada e constitui-se na base do tratamento. Resolvemos utilizar Methotrexate em infusão contínua por 24 horas, baseado no trabalho de Mitchell⁸, que usou esta abordagem em tumores de cabeça e pescoço, relatando melhora terapêutica e redução de toxicidade. Decidimos não utilizar o ácido folínico, a princípio, por imaginarmos que haveria um favorecimento na multiplicação do trofoblasto. Além destas duas também são ativos os agentes alquilantes, 6-Mercaptopurina, alcalóide da cinza, etoposide e outros⁶ geralmente usados em combinações.

Neste estudo relataremos nossa experiência no tratamento do DTGC nos últimos 13 anos.

Material e métodos

Este estudo é baseado no levantamento retrospectivo dos casos de DTGC encaminhados para o Centro de Quimioterapia Antitumoral do Hospital Belo Horizonte e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, de setembro de 1973 a abril de 1986.

Neste período foram admitidas 102 pacientes com DTGC e destas, 23 não apresentaram sinais clínicos e laboratoriais de doença em atividade, não sendo assim

do estudo. Analisaremos, portanto, 79 pacientes com doença ativa na admissão e com indicação de quimioterapia. Destas 79 eliminamos apenas um caso que, admitida para radioterapia com metástase cerebral, não se submeteu a tratamento com citostáticos, vindo a falecer. Todos os demais casos foram incluídos, entre eles as que tiveram óbito precoce.

Na admissão todas as pacientes foram submetidas a exame clínico, inclusive ginecológico, radiológico de pulmão, hemograma completo, dosagem de plaquetas, provas de função renal e hepática. A dosagem de gonadotrofina coriônica no sangue ou urina foi feita em todos os casos, sendo que nos últimos anos utilizamos somente a dosagem por radioimunoensaio (RIE) no sangue. Tomografia do tórax, tomografia ou cintilografia cerebral e ecografia abdômino-pélvica foram realizadas quando indicado.

Somente foi indicada quimioterapia quando as gonadotrofinas coriônicas permaneceram estáveis, ou se elevaram em 2-3 semanas consecutivas, não importando o tempo decorrido entre a curetagem e a última dosagem. Nenhuma paciente foi submetida a quimioterapia ou histerectomia "profilática" após a admissão.

O esquema de quimioterapia mais utilizado foi Methotrexate (M) 100-200mg/semanal, administrado em 24 horas, por infusão venosa contínua, sem ácido folínico. A administração de Methotrexate em doses mais altas (500-1.500mg/24h) e resgate com ácido folínico foi utilizada, inicialmente, nos casos resistentes à droga isolada e, atualmente, nos casos de prognóstico intermediário. Esquemas mais agressivos foram utilizados como segunda linha ou nos casos de mau prognóstico. Destes, o mais utilizado foi o MAC e, atualmente, temos utilizado o MECA, conforme idealizado por Newland, ou uma modificação deste para os casos resistentes ao Methotrexate.

Os esquemas utilizados estão no Quadro 1. Durante a quimioterapia foram feitos hemograma, contagem de plaquetas, HCG e exame clínico semanalmente; Rx de tórax e ecografia foram repetidos quando indicado.

Consideramos como resposta somente a remissão completa, que foi definida com base na normalização do HCG por duas a três semanas consecutivas, independente de outros fatores. O tempo para remissão completa (TRC) foi incluído a partir do primeiro dia de quimioterapia até à data da remissão completa, independente do número de esquemas empregados. Após este período, a quimioterapia foi interrompida.

Durante e após o tratamento, as pacientes foram orientadas para evitar a concepção, a maioria pelo uso de pílulas anticoncepcionais, por período de 12 meses e, então, foram liberadas para engravidar, se assim o desejassem. Durante 12 meses o HCG foi dosado e as pacientes submetidas a exame ginecológico mensal. Posteriormente a vigilância era relaxada e os intervalos de controle tornavam-se mais longos. Todas as

Quadro 1 — Doença trofoblástica gestacional — Esquemas de Quimioterapia

Esquema de quimioterapia	Drogas	Dose esquema de administração	Intervalo
M	Methotrexate	100-200mg EV contínuo por 24 horas	Semanal
ML	Methotrexate	500-1.500mg EV contínuo por 24 horas	Semanal
	Leucovorin ¹	9-15mg IM 6/6h 8/12	Semanal
MAC	Methotrexate	10mg EV pp x 5 dias	14 dias
	Actinomicina D	300-500mg EV pp x 5 dias	14 dias
	Clorambucil	6-10mg VO x 5 dias	14 dias
MECA	Methotrexate	100mg/m ² EV/pulso 1.º dia	14 dias
	Methotrexate	200mg/m ² IV contínuo 12h	14 dias
	Leucovorin ²	15mg IM 6/6h x 8 doses	14 doses
	Etoposide	100mg/m ² EV contínuo 1h x 2 dias	14 dias
	Actinomicina D	0,5mg EV/pulso x 2 dias	14 dias
	Vincristina	1,0mg/m ² EV/pulso 7.º dia	14 dias
	Ciclofosfamida	600mg/m ² EV pulso 7.º dia	14 dias
VECA	Etoposide	100mg/m ² EV contínuo 1 hora x 3 dias	14 dias
	Actinomicina	0,5mg EV/pulso x 3 dias	14 dias
	Ciclofosfamida	600mg/m ² EV/pulso 7.º dia	14 dias
	Vincristina	1,0mg/m ² EV pulso 7.º dia	14 dias
PVB	Cisplatinum	20mg/m ² EV contínuo 30min. x 5 dias	21 dias
	Vinblastina	0,2mg/kg EV contínuo 30min. x 2 dias	21 dias
	Bleomicina	30mg EV/pulso 2.º, 9.º e 16.º dias	21 dias

¹ 2.º, 3.º e 4.º dias² Iniciando 24 horas após início de Methotrexate

gestações ocorridas após a quimioterapia foram seguidas, e investigadas alterações no conceito.

Para maior facilidade na apresentação dividimos as pacientes em dois grupos e quatro subgrupos, com base na presença ou ausência de metástase à distância e nos fatores considerados como prenunciadores de mau prognóstico.

Neste caso consideramos como de mau prognóstico: tempo entre primeira curetagem e início da quimioterapia superior a quatro meses, HCG superior a 40.000UI/ml no sangue, presença de metástases hepáticas, cerebrais ou intestinais, presença de metástases pulmonares ou vaginais maciças (acima de dez) e quimioterapia prévia.

Assim sendo formamos quatro subgrupos de pacientes:

- Subgrupo 1 — Doença não metastática de bom prognóstico (DNMBP) com as pacientes sem metástases e sem fatores agravantes.
- Subgrupo 2 — Doença não metastática de mau prognóstico (DNMMP) com as pacientes sem metástases, porém com tempo de curetagem superior a 4 meses e/ou HCG superior a 40.000UI/ml e/ou quimioterapia prévia.
- Subgrupo 3 — Doença metastática de bom prognóstico (DMBP) com as pacientes com metástases esparsas e sem outros fatores agravantes.
- Subgrupo 4 — Doença metastática de mau prognóstico (DMMP) com pacientes com metástases e fatores agravantes.

A curva de sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier, e os testes de significância estatística pelo método de Wilcoxon-Gehan. O tempo médio para remissão completa (TRC) foi medido do dia do início da quimioterapia até o dia do primeiro HCG normal.

Resultados

A paciente mais jovem tinha 15 anos e a mais idosa 55 (a distribuição por faixa etária está no Quadro 2). Quanto à paridade, notamos que 24 % tiveram sua primeira gestação molar; 62 % haviam tido 3 ou menos gestações (Quadro 3).

Na maioria das vezes o diagnóstico foi feito com menos de 4 meses após a amenorréia prenunciadora da gravidez.

Conforme relatado anteriormente, os resultados serão apresentados por subgrupos.

Quadro 2 — Doença trofoblástica — Distribuição por idade

Idade (anos)	Absoluto	Percentual
15 — 20	11	14
21 — 30	32	40,4
31 — 40	18	22,8
41 — 55	18	22,8
Total	79	100

Quadro 3 — Doença trofoblástica — Percentagem de gestações

N.º gestações	N.º	%
1	19	24
2	22	28
3	9	11
4	3	4
5 — 17	16	20
Desconhecido	10	13
Total	79	100

Subgrupo 1 — (DNMBP) — Composto por 27 pacientes. Todas iniciaram a quimioterapia com Methotrexate sendo que em 25 não foi usado o ácido folínico. Houve remissão completa em 20 pacientes com o tratamento primário (74%). Uma paciente abandonou o tratamento após a primeira semana de quimioterapia e, embora esteja viva e bem quatro meses após a admissão, não sabemos se com doença ativa ou não. Quatro pacientes fizeram quimioterapia secundária com Methotrexate e ácido folínico, com remissão em todas. Duas pacientes fizeram esquemas mais agressivos com MAC seguido de PVB. Uma delas, infelizmente, faleceu por toxicidade, após o primeiro ciclo de MAC. Neste caso, ocorrido há quase 10 anos, houve atraso no atendimento da paciente que desenvolveu intensa mucosite e pancitopenia. A segunda paciente não respondeu ao Methotrexate e desenvolveu metástase vaginal após o MAC. Entrou em remissão completa com PVB. Vinte meses após recidivou na vagina e pulmões (linfangite carcinomatosa). Usando 6-Mercaptopurina e Etoposide conseguiu-se nova remissão completa, que perdura há 20 meses. Finalmente uma paciente não prosseguiu a quimioterapia conosco, entrando em remissão completa em outro Hospital; teve uma recidiva 12 meses após e está em remissão há cinco meses, após histerectomia.

O TRC nestes casos foi de 26 dias para as pacientes que utilizaram o Methotrexate isolado, 67 dias para as que utilizaram o Methotrexate com ácido folínico e 37 dias para todo o grupo.

Portanto, das 27 pacientes, 25 entraram em remissão completa duradoura (93%), tendo uma abandonado o tratamento e outra falecido por toxicidade (Quadro 4).

Quadro 4 — Doença trofoblástica gestacional — DNMBP

QT	Primário Nº/RC	Secundário Nº/RC	Total
M	25/18	—	18
ML	2/2	4/4	6
MAC/PVB	—	2/1	1
Total	27/20	6/5	25

Subgrupo 2 — (DNMMP) — Este grupo era composto por 21 pacientes e o tratamento primário foi mais heterogêneo. Quinze pacientes iniciaram quimioterapia com Methotrexate isolado, com 11 remissões (73%). As outras seis fizeram esquemas diversos: com Methotrexate e ácido folínico em duas com uma remissão, MAC em três com duas remissões e PVB em uma sem êxito. Tivemos, portanto, 67% de remissão completa com o primeiro tratamento. A paciente que falhou ao

MAC faleceu por manifestação de toxicidade ao uso do esquema.

Das seis pacientes que receberam esquema de 2.^a linha entraram em remissão completa com MAC: uma com VECA e três com histerectomia. Portanto, das 21 pacientes, 20 entraram em remissão completa (95%) e uma faleceu por toxicidade (Quadro 5). O TRC foi de 48 dias para as pacientes em que se utilizou o Methotrexate, 83 dias para o MAC ou cirurgia e 140 dias para o VECA.

Quadro 5 — Doença trofoblástica gestacional — DNMMP

Tratamento	Primário Nº/RC	Secundário Nº/RC	Total RC
M	15/11	—	11
ML	2/1	—	1
MAC	3/2	2/2	4
PVB	1/0	1/1	1
VECA	—	1/1	1
Cirurgia	—	3/3	3
Total	21/14	6/6	20

Subgrupo 3 — (DMBP) — Trata-se de um subgrupo diminuto com apenas sete pacientes. Todas iniciaram o tratamento com Methotrexate isolado e houve cinco remissões completas. As outras duas entraram em remissão após aumento da dose de Methotrexate com resgate pelo ácido folínico e MAC, respectivamente. Portanto, todas as sete pacientes entraram em remissão completa (Quadro 6). O TRC foi de 37 dias para as que usaram Methotrexate, 120 dias para o MAC e 49 dias para todas as pacientes.

Quadro 6 — Doença trofoblástica gestacional — DMBP

QT	Primária Nº/RC	Secundária Nº/RC	Total
M	7/5	—	5
ML	—	1/1	1
MAC	—	1/1	1
Total	7/5	2/2	7

Subgrupo 4 — (DMMP) — Este é o mais complexo subgrupo, composto por 23 pacientes. No início usávamos Methotrexate isolado, como tratamento primário, em todos os casos e o utilizamos em 11 pacientes, sendo que houve RC em seis deles e óbito em dois, por falha terapêutica imediata (faleceram três e sete dias após a quimioterapia, sendo uma por septicemia e outra

por insuficiência respiratória secundária a metástases pulmonares e ambas foram incluídas como falha terapêutica). Uma das pacientes que havia entrado em RC sofreu uma recidiva tardia (20 meses) após a RC, no cérebro, e veio a falecer sem ter apresentado resposta à Radioterapia do SNC. Três pacientes receberam tratamento secundário descrito a seguir. Cinco pacientes foram submetidas primariamente ao Methotrexate associado ao ácido folínico, tendo ocorrido uma RC e dois óbitos por falha terapêutica: duas pacientes foram encaminhadas para um tratamento secundário. Cinco pacientes foram submetidas primariamente ao MAC havendo duas RC, sendo que uma destas pacientes veio a falecer por intoxicação medicamentosa, quando se encontrava sem evidência de neoplasia ativa. Três pacientes foram encaminhadas para um tratamento secundário. Duas pacientes receberam MECA como tratamento primário tendo ocorrido uma RC e um óbito por toxicidade medicamentosa. Portanto o tratamento primário foi responsável por 10/23 (43%) de RC; houve quatro óbitos imediatos por doença, um óbito tardio por recidiva e dois óbitos por toxicidade, perfazendo um total de sete óbitos sem tratamento secundário.

Oito pacientes foram submetidas a um tratamento secundário: uma foi submetida ao Methotrexate com ácido folínico sem resposta; duas foram submetidas ao MAC com uma RC; e cinco a outros esquemas, tendo ocorrido duas RC, sendo uma delas com a associação de 6-Mercaptopurina, Bleomicina e Vimblastina e a outra com VECA. Cinco pacientes vieram a falecer em decorrência de neoplasia.

Portanto, de um total de 23 pacientes, RC foi obtida em 13 (57%) com uma recidiva total e um óbito por toxicidade sendo, então, 11 pacientes em RC contínua. Doze pacientes faleceram. Estes resultados estão resumidos no Quadro 7.

Do total de 78 casos foi utilizado como tratamento primário apenas Methotrexate, com ou sem ácido foli-

Quadro 7 — Doença trofoblástica gestacional — DMMP

Tratamento	Primário Nº/RC	Secundário Nº/RC	Total RC	Óbitos
M	11/6	—	5	3
ML	5/1	1/0	1	2
MAC	5/2	2/1	2	3
MECA	2/1	—	1	1
Outros	—	5/2	2	3
Total	23/10	8/3	11	12

nico, em 58 pacientes. Houve êxito em 52 (90%) deles, cinco óbitos por doença e um abandono de tratamento. Outras 20 pacientes fizeram esquemas diversos de quimioterapia, como tratamento primário ou secundário, com nove falhas e 11 (55%) êxitos, perfazendo 63 pacientes em remissão completa contínua, ou seja 81% de todas as pacientes. O TRC variou de 37 a 64 dias com média de 50 dias. Estes dados são resumidos no Quadro 8. A curva de sobrevivência, calculada pelo método de Kaplan-Meier, mostra que a sobrevivência só foi diferente para o subgrupo 4 (DMMP) e esta

Quadro 8 — Doença trofoblástica gestacional — Resultado final — Todos os casos

Grupo	Nº	Tratamento		RC	(%)	TRC dias
		M/ML	Outros			
DNMBP	27	25	2	25	(93)	37
DNMMP	21	17	4	20	(95)	64
DMBP	7	5	2	7	(100)	49
DMMP	23	9	14	11	(48)	54
Total	78	56	22	63	(81)	50

Quadro 9 — Doença trofoblástica gestacional — Evolução

Grupo	P.S.*			Óbito TOX.	Tempo observação (meses) Mediana (limites)	Prole pós-QT mães/filhos
	SED	CED	MOCA**			
DNMBP	2	1	—	1	22 (1 — 69)	4/5
DNMMP	—	—	—	1	36 (1 — 108)	6/7
DMBP	1	—	—	—	16 (3 — 102)	1/2
DMMP	2	—	9	2	5 (1 — 98)	2/3
Total	5	1	9	4	22 (1 — 108)	13/17

* P.S. — Perdido seguimento
SED — Sem evidência doença
CED — com evidência doença

** MOCA — Morte por câncer
TOX. — Morte toxicidade

diferença foi muito significativa ($p < 0,005$), conforme mostra o Gráfico 1.

Quando avaliamos a evolução (Quadro 9) de nossos casos observamos que seis pacientes não foram seguidas pelo período mínimo de 12 meses, porém apenas uma estava com doença ativa. Ocorreram 13 óbitos sendo nove por doença e quatro por toxicidade. Os dois únicos óbitos ocorridos fora do subgrupo de DMMP foram por toxicidade. O tempo de observação após a remissão completa ou óbito variou de um a 109 meses, com tempo mediano de 22 meses. A mediana de apenas cinco meses para o subgrupo de DMMP reflete o número elevado de óbitos precoces, já que várias pacientes sobreviveram a longo prazo. Treze de nossas pacientes tiveram filhos após a quimioterapia num total de dezessete crianças. Nenhum defeito congênito foi notado.

Tivemos apenas dois casos de metástases cerebrais e nenhuma sobreviveu ao tratamento. Uma delas teve sua lesão cerebral controlada com quimioterapia intratecal e radioterapia; faleceu por doença pulmonar, hepática e intestinal. A segunda com recidiva cerebral exclusiva fez radioterapia e não retornou para quimioterapia, vindo a falecer.

As duas pacientes com metástases hepáticas comprovadas também faleceram, sendo que uma delas, por toxicidade ao MECA, quando estava respondendo.

Foram necessárias cinco histerectomias em nossas pacientes por resistência à quimioterapia. Em quatro a doença foi controlada e na quinta houve recidiva no espaço vésico-vaginal, resistente a inúmeros quimioterápicos e evolução para o óbito.

Houve três (4,8%) casos de recidivas após 1.^a remissão, sendo uma cerebral exclusiva do subgrupo de DMMP e as outras duas do subgrupo de DNMBP. Destas, uma recidivou no útero, sendo hysterectomizada, e a outra, na vagina e pulmão, sendo tratada com poliquimioterapia, ambas com sucesso, estando em remissão completa cinco e 20 meses após recidiva, respectivamente.

— Toxicidade

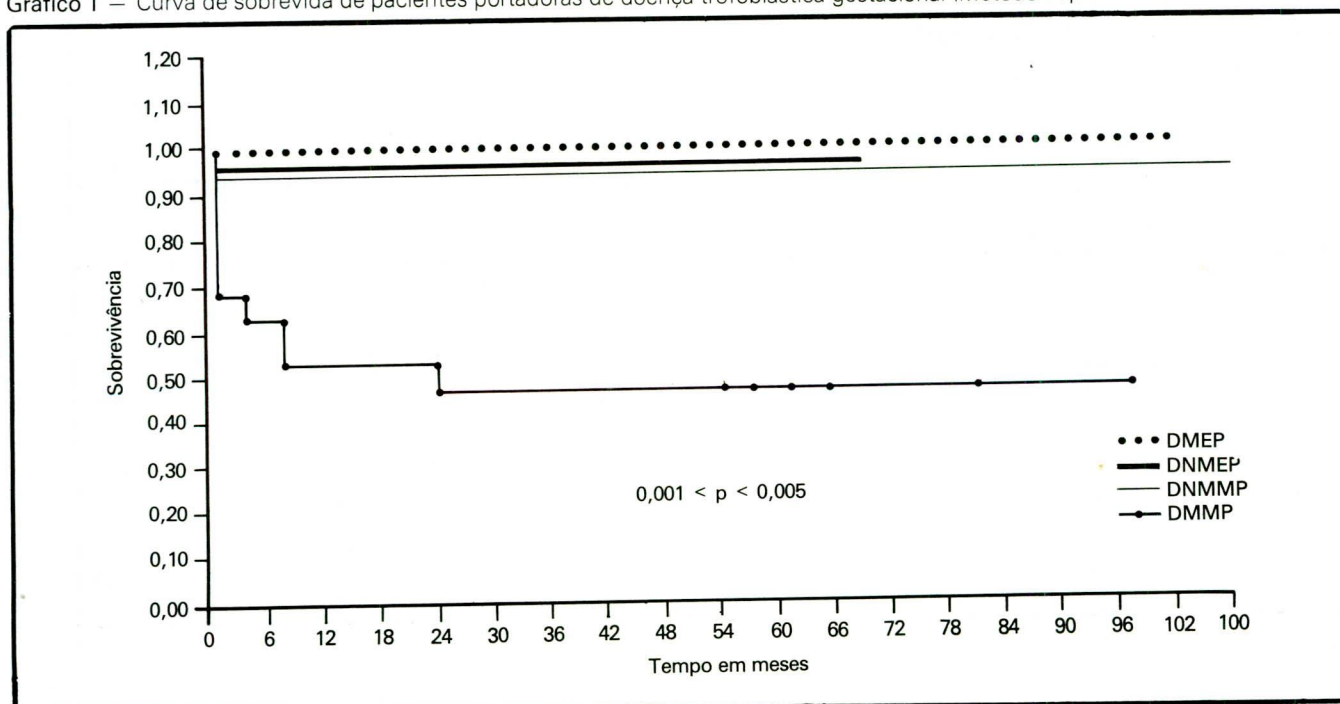
A toxicidade à quimioterapia foi muito diferente quando empregamos o Methotrexate com ou sem ácido folínico, em relação aos esquemas mais agressivos. Com o uso do antimetabólito 27 (42%) pacientes não tiveram qualquer reação colateral. Vômito, estomatite e mielossupressão ocorreram em 28%, 20% e 20% respectivamente, porém quase sempre de pequena intensidade. Das 20 pacientes que fizeram poliquimioterapia 10 tiveram mielossupressão e 100% alopecia, além de outros efeitos tóxicos. Quatro delas faleceram em decorrência do tratamento, perfazendo 20% do total de casos tratados. O Quadro 10 é uma sinopse da toxicidade ao tratamento.

Discussão

A confrontação de nosso material com o de outros centros não é fácil já que atualmente não há publicações que discriminem adequadamente os dados epidemiológicos da população de pacientes tratadas.

A percentagem de casos com idade acima de 40

Gráfico 1 — Curva de sobrevida de pacientes portadoras de doença trofoblástica gestacional (Método Kaplan-Meier)



Quadro 10 — Doença trofoblástica gestacional — Toxicidade

Efeitos tóxicos	M/ML		MAC/MECA	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Nenhum	27	(42)	—	—
Vômito	18	(28)	18	(90)
Estomatite	13	(20)	8	(40)
Mielossupressão	13	(20)	10	(50)
Alopecia	—	—	20	(100)
Óbito	—	—	4	(20)
Total casos	65	—	20	—

anos em nossa casuística é admirável (22,8%) já que o número de gestações nesta faixa é bem menor. Em Gales e Inglaterra notou-se que há número desproporcionalmente elevado de doença trofoblástica em pacientes acima de 34 anos, porém o número de casos complicados com indicação de quimioterapia não parece seguir esta proporção, com 5% do total⁹. Já em nosso meio, Belfort¹ constatou que 17% dos casos de doença não metastática, submetidos à quimioterapia, tinham idade superior a 40 anos. O mesmo não ocorreu no outro extremo da faixa etária. Enquanto tivemos 14% de pacientes com menos de 20 anos, Belfort¹ teve 1/124 e Stone 10%⁹.

Chama nossa atenção também o pequeno número de casos com metástases à distância associados à ausência de fatores de mau prognóstico; temos apenas sete casos (9%) contra 21,4% no Southeastern T. Center⁵ e 28,6% no New England T. Disease². É provável que esta diferença se deva mais a problemas do próprio meio médico em que atuamos. Outros dados, relacionados com as características das pacientes, não apresentaram discrepância com a literatura.

Quanto ao esquema de quimioterapia por nós empregado, diferente do usual de cinco dias, achamos que o resultado obtido e a baixa toxicidade não deixam dúvidas de que é eficaz. A administração semanal em infusão contínua compensa a necessidade de internação com a redução do número de visitas necessárias da paciente ao centro de tratamento especializado.

Os excelentes resultados obtidos para as pacientes de baixo risco, com ou sem metástases, são superponíveis aos dos maiores serviços de doença trofoblástica do mundo (Quadro 11). Já nos casos de DMMP, embora nosso resultado final tenha sido excelente, notamos que foi necessária histerectomia e/ou esquemas mais agressivos de quimioterapia em algumas pacientes.

Alguns autores^{1, 2} são favoráveis à "histerectomia profilática" nas pacientes que não desejam mais filhos. Indicam um ciclo de quimioterapia, seguida da histerectomia, objetivando reduzir o número de ciclos de anti-trofoblástico, necessários para remissão completa. Entre-

Quadro 11 — Doença trofoblástica gestacional — Resultados de outros Centros

Autor	S.C.T.D.*		J.B.T.D.C.**		C.C.H.***		N.E.T.D.C.****	
	Nº	% RC	Nº	% RC	Nº	% RC	Nº	% RC
Bom prognóstico	194	100	185	100	148	99	239	100
Mau prognóstico	63	67	174	83	55	80	33	46

* Southeastern Center Trophoblastic Disease

** John Brewer Trophoblastic Disease Center

*** Charing Cross Hospital

**** New England Trophoblastic Disease Center.

tanto não há nenhuma indicação na literatura de que a quimioterapia tem maior morbidade do que a histerectomia e, por isto, somente a indicamos em casos selecionados onde não se controla a doença uterina somente com os citostáticos. Portanto deixamos a opção cirúrgica para os casos resistentes. Esta conduta é semelhante à de outros autores^{6, 10, 11}.

Para as pacientes com DMMP está claro que devemos rever nossa filosofia, pois é evidente a necessidade de tratamento mais agressivo e melhor suporte clínico nestes casos. Optamos pelo uso do MECA, que é um esquema de poliquimioterapia com drogas ativas e de fácil administração. O fato de termos tido um óbito por toxicidade a este esquema nos serviu de alerta. Por isto aumentamos o número de doses do ácido fólico, de quatro para oito, após a administração do Methotrexate. O esquema, preconizado por Newlands⁶, inclui Methotrexate intratecal a cada duas semanas, porém como tivemos apenas uma recidiva cerebral e nenhum caso de metástase cerebral, com doença periférica controlada, achamos mais prudente pesquisar lesão cerebral de início e administrarmos o tratamento somente na presença de doença intracerebral ativa.

Nossa tentativa de determinar a eficácia do tratamento ou a gravidade da doença, pelo tempo médio necessário para a remissão completa (TRC), falhou; ao que parece, a rapidez para se conseguir remissão não influi no prognóstico e nem foi diretamente influenciada pelo estadiamento empregado.

A evolução de nossos casos não difere da de outros autores sendo satisfatório o tempo de observação. Nos últimos anos temos seguido rigorosamente as pacientes com atualização constante de nossas informações. O número de recidivas de apenas três casos não é surpresa já que sempre fizemos dois a três ciclos de quimioterapia após a remissão completa. Segundo Lurain¹⁰, quando passou a adotar esta técnica, as recidivas em suas pacientes reduziram-se de 18,2 para 3,1%. A recidiva nos casos de Newlands⁶ é também inferior a 5%, embora haja relato de recidiva superior

a 20%, nos casos de mau prognóstico. A segunda geração de nossas pacientes confirma o já descrito na literatura^{3, 13} de que não há problema de fertilidade ou carcinogênese com o tratamento empregado.

Nos casos em que constatamos metástase cerebral ou hepática a evolução foi má. Porém os demais autores^{6, 14} têm experiências semelhantes à quimioterapia como os nossos casos.

A toxicidade com o esquema de Methotrexate com ou sem ácido folínico foi aceitável não causando problemas quando administrado em centro especializado. A toxicidade aos esquemas mais agressivos com poliquimioterapia foi muito grande e o óbito de 4/20 (20%) pacientes é aceitável. Já abandonamos o MAC e aumentamos o ácido folínico do MECA, porém devemos ter sempre em mente que, mesmo em mãos experientes de especialistas, pode haver óbito iatrogênico em pacientes já com a doença em remissão completa, como ocorreu em dois de nossos casos.

Summary

In a study of complicated throphoblastic disease, 78 patients were evaluated. According to the existence of metastases and other factors influencing (bad) prognosis, four groups of patients were considered. Complete long remission was 93% in no-metastases patients of good or bad prognosis. In patients with metastases, remission was 100% present in good prognosis patients, and 48% in patients with metastases. Hysterectomy was necessary in only five cases. Toxicity related to chemotherapy was low as concerned to Methotrexate (whether associated or to folinic acid). It was other-

wise light in patients who received polychemotherapy. The author considers it necessary to plan a better staging in clinical evaluation of this condition, as well as to obtain better therapy schemes for metastases plus bad prognosis patients.

Uniterms: complicated trophoblastic disease; chemotherapy

Referências Bibliográficas

1. Belfort P et al. — Neoplasia trofoblástica gestacional não metastática. A propósito da experiência de 124 casos submetidos à quimioterapia. H.M.K. Cancer, 1985; 2: 29-45.
2. Goldstein DR, Berkowitz RS — Management of gestational trophoblastic neoplasms. In: Goldstein DR, Leventhal JM, ed. Current problems in obstetrics and Gynecology. Chicago, Year Book Medical, 1980; 1-42.
3. Hanson MB — Trophoblastic disease. In: Van Nagell JR, Barber HRK. Modern concepts of Gynecologic Oncology, London John Wright, 1982; 327-60.
4. Weed JR et al. — Choriocarcinoma metastatic to the brain; therapy and prognosis. Sem Oncol, 1982; 9: 208-12.
5. Disaia PJ, Creasman WT — Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis, CV. Mosby, 1984; 580.
6. Newlands ES — Treatment of trophoblastic disease. Progr Obst Gynecol, 1984; 3: 158-72.
7. Bagshawe KD — Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplastic neoplasia. Cancer, 1976; 38: 1373-85.
8. Mitchell MS et al. — Effectiveness of high-dose infusion of Methotrexate followed by leucovorin in carcinoma of the head and neck. Cancer Res, 1964; 18: 1088-94.
9. Stone M, Bagshawe KD — In analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. Br J Obst Gynaecol, 1979; 86: 782-92.
10. Lurain RJ et al. — Gestational trophoblastic disease: treatment results at Brewer Trophoblastic Disease Center. Obst Gynecol, 1982; 60: 354-60.
11. Clayton LA et al. — The role of surgery in the management of gestational trophoblastic disease. Sem Oncol, 1982; 9: 213-20.
12. Jones WB — Gestational trophoblastic neoplasms; the role of chemotherapy and surgery. Surg Clin North. Am, 1978; 58: 167-79.
13. Pastorfide GB, Goldstein DP — Pregnancy after hydatidiform mole. Obst Gynecol, 1973, 42: 67-70.
14. Athanassion A et al. — Central nervous system metastases of choriocarcinoma; 23 years experience at Charing Cross Hospital Cancer, 1983; 52: 1728-35.
15. Hammond CB et al. — Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis. Am J Obst et Gynecol, 1973; 115: 451-7.

Tumores Germinativos Avançados — Tratamento com PVB

FIRMINO DE AZEVEDO GOMES FILHO^{1, 2}, SANDRA REGINA DE SOUZA VIOLA¹

Hospital de Oncologia do INAMPS — Rio de Janeiro, RJ

Resumo

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. Houve três óbitos, após RP, dois por falha ao esquema de 2.^a linha (VP₁₆ + CDDP) e um por evolução de doença após abandono de tratamento durante esquema de 2.^a 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 é 3,8. O esquema é eficaz, a tolerabilidade muito boa, porém é necessário maior tempo para confirmarmos o percentual de remissão.

Unitermos: tumores germinativos; quimioterapia

Introdução

Representados principalmente por neoplasias do testículo, os tumores germinativos acometem jovens na segunda e terceira décadas. Noventa por cento desses tumores são do tipo seminoma, carcinoma embrionário, teratoma, coriocarcinoma e misto. O testículo direito é o mais comprometido, e a forma bilateral é rara.

Aproximadamente 40% dos tumores testiculares têm mais de um padrão histológico. A mais comum associação é carcinoma embrionário com teratoma, referido com teratocarcinoma. Tumor misto corresponde a esta e outras associações histológicas¹.

O tumor germinativo extragonadal apresenta muitas controvérsias e alguns investigadores o consideram clínica e patologicamente similar ao tumor germinativo de origem testicular².

O manuseio cirúrgico inadequado, via escrotal, determina surgimento de doença à distância, por ruptura das túbicas e modificação da drenagem linfática. A metástase, na maioria, ocorre através do sistema linfático, com exceção do coriocarcinoma que se dissemina por via hematogênica. Tumores seminomatosos podem metastatizar via hematogênica. Oitenta e cinco por cento dos pacientes na época do estadiamento apresentaram comprometimento dos linfonodos retroperitoneais.

Os marcadores biológicos constituem elementos importantes no estadiamento e avaliação terapêutica, embora alguns tumores percam sua capacidade de produzir essas proteínas.

Em alguns casos a cirurgia não estabelece controle da doença e impõe-se a quimioterapia. A definição da melhor forma de tratamento varia conforme o tipo celular e extensão de doença, havendo nos seminomas relação direta entre volume e probabilidade de recidiva, principalmente após radioterapia, ou mesmo desenvolvimento de metástase, pela presença de componente celular diferente não identificado, na apresentação inicial. O marcador elevado, em seminoma dito puro, indica doença metastática não seminomatosa, provavelmente não detectada em pequeno foco do tumor original, mas seminomas ditos puros são menos agressivos e mais radiosensíveis do que os demais tumores germinativos. Menos de 10% dos seminomas "puros" secretam Beta-HCG e devem ser tratados como não-seminomas, enquanto cerca de 90% dos tumores não-seminomatosos elaboram Beta-HCG e ou alfa-feto-proteína.

A abordagem multidisciplinar, através da cirurgia adequada, quimioterapia e radioterapia, determina altos índices de cura, 75% a 100%, conforme tipo histopatológico, estágio da doença e níveis séricos dos marcadores tumorais.

¹ Seção de Oncologia Clínica. Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.
Endereço para correspondência: ² Largo do Machado 8/sala 203. Rio de Janeiro, RJ. CEP 22221.

Sob o ponto de vista terapêutico, os tumores germinativos do testículo e extragonadais podem ser agrupados em seminomas e não-seminomas, visto que carcinomas embrionários, coriocarcinomas, teratomas e teratocarcinomas têm comportamentos biológicos mais ou menos semelhantes, respondendo, conforme o estadiamento inicial, de forma igual à quimioterapia.

A abordagem terapêutica, para tumores não-seminomatosos disseminados, é a quimioterapia, reservando-se a orquiectomia mais linfadenectomia retroperitoneal para o estágio inicial, numa tentativa de detecção precoce de metástase microscópica em linfonodos abdominais.

Estádios avançados impõem quimioterapia, seguida ou não de cirurgia, para a remoção de eventual resíduo tumoral. PVB³ proposto por Einhorn ou VAB 6⁴, são esquemas eficientes. A exploração cirúrgica deve ser realizada para remoção completa de todas as massas identificadas, sendo que um terço dos casos revelam fibrose, necrose e ausência de doença; 33%, teratoma maduro, por destruição seletiva do componente mais maligno, com persistência dos elementos mais diferenciados, e o restante, doença residual, que deve ser tratada com quimioterapia de resgate.

O estágio III alcança 70-80% de cura com quimioterapia, sendo o prognóstico individualizado, conforme volume de doença no início do tratamento. A ressecção cirúrgica deve ser sempre considerada em pacientes com RP, após intensa quimioterapia, pois 10 a 15% podem ficar livres de doença¹, enquanto VP₁₆ resgata uma minoria.

Material e métodos

O presente estudo foi realizado no Hospital de Oncologia — INAMPS com a finalidade de avaliar pacientes com doença avançada, caracterizada como mau prognóstico, compreendendo massa abdominal palpável, com deslocamento ureteral, ou uropatia obstrutiva, metástase intratorácica maior do que 2,0cm de diâmetro, ou presença de mais de 10 nódulos metastáticos, massa hilar ou mediastinal, violação da bolsa escrotal, seminoma com doença abdominal extensa, ou doença supradiaphragmática e tumor extragonadal.

A avaliação inicial consistiu de anamnese, exame físico, exames laboratoriais, para determinar função renal e hepática. O estadiamento foi realizado, através de raio X de tórax, tomografia linear dos pulmões, quando existiam dúvidas em relação à presença de nódulos metastáticos, ou biomarcadores elevados, sem doença clinicamente definida; urografia excretora; ultra-sonografia e/ou tomografia computadorizada; dosagem dos biomarcadores representados por alfa-feto-proteína, Beta-HCG e DLH.

Os critérios de seleção foram: idade acima de 14 anos; presença de doença extragonadal; extensão além

da área primária, tal como massa abdominal ou retroperitoneal; metástase óssea e pulmonar; elevação dos biomarcadores, cirurgia escrotal e ausência de tratamento anterior, com as drogas do esquema proposto; função pulmonar adequada, ou seja, volume expiratório maior do que 70%; função renal preservada, exceto quando há evidente uropatia obstrutiva, leucometria com número de granulócitos maior do que 1000 por milímetro cúbico e plaquetas acima de 100.000 por milímetro cúbico.

Plano de tratamento

Todos os pacientes foram registrados no serviço de Oncologia Clínica, submetidos à avaliação laboratorial e radiológica. Para pacientes já manipulados cirurgicamente, que revelem persistência ou elevação dos biomarcadores, até quatro semanas pós-cirurgia, apresentem doença residual e/ou presença de metástase, indicam-se quimioterapia e posterior avaliação de linfadenectomia, conforme o caso.

A cirurgia, após quimioterapia, obedece critério de estabilização de doença com biomarcadores negativos, mantendo-se quimioterapia de resgate, com Etoposide e Cisplatinum, em caso de atividade, e controle mensal, em casos de necrose, fibrose ou teratoma maduro.

O esquema terapêutico PVB, consta de 3-4 ciclos com intervalos de três semanas, nas seguintes doses: Cisplatinum 20mg/m² por cinco dias consecutivos (D₁ a D₅); Vinblastina 0,15mg/kg por dois dias (D₁ e D₂); Bleomicina 30mg semanal a partir do segundo dia (D₂) até completar 12 semanas (D₉, D₁₆, D₂₃, D₃₀, etc). A hidratação prévia consta de 1000ml de soro glicosado a 5% em duas horas, e a administração do Cisplatinum em 500ml de soro fisiológico; Vinblastina e Bleomicina em pulso, precedidos de esquema antiemético, com Metoclopramida na dose de 1mg/kg diluído em 500ml de soro glicosado a 5%, além de dexametasona 1mg/10kg de peso. Dois mil mililitros de soro fisiológico, na véspera da quimioterapia, e 50ml de manitol a 20% são administrados imediatamente após Cisplatinum, sendo mantida hidratação de 1500ml de soro glicosado a 5% com Sulfato de Magnésio 50%-2ml e Cloreto de Potássio 10%-10ml, em cada 500ml de soro.

O esquema de resgate ("salvage") compõe-se de Etoposide, na dose de 100mg/m² do dia 1 ao dia 4, em infusão com 500ml de soro fisiológico durante uma hora, e Cisplatinum 30mg/m², do dia 1 ao dia 4 (D₁ a D₄), sendo que o Etoposide deverá ser aplicado sempre, antes do Cisplatinum e obedecido o esquema de hidratação e antiemético.

Antes de cada curso, os granulócitos devem estar acima de 1500 e os níveis de Creatinina normais, ou "clearance" de creatinina igual ou maior do que 75ml/min.

Avaliação de resposta

O controle do tratamento é mensal, com raio X de tórax, dosagem de alfa-feto-proteína, Beta-HCG, DLH, durante o primeiro e segundo ano, período onde a maioria dos pacientes pode recidivar.

A mensuração das lesões iniciais e dosagem dos biomarcadores representam parâmetros de comprovação de resposta e término da quimioterapia.

Critérios de resposta

RC (resposta completa): desaparecimento completo de doença mensurável e sintomas por um tempo mínimo de quatro semanas e normalização dos biomarcadores, incluindo a comprovação de necrose, ou fibrose durante cirurgia.

RP (resposta parcial): diminuição maior do que 50%, porém menor que 100% das lesões mensuráveis, incluindo marcadores por um mínimo de quatro semanas, sem aumento ou aparecimento de nova lesão.

DE (doença estável): redução de menos do que 50% da lesão mensurável por, pelo menos, dois cursos de tratamento sem aparecimento de novas lesões, ou elevação dos biomarcadores.

PROGRESSÃO: aparecimento de novas lesões ou diminuição menor do que 50% das lesões iniciais, porém, com surgimento de outras lesões, ou ainda aumento da doença mensurável ou aumento dos biomarcadores.

RECIDIVA: aparecimento de novas lesões, ou reapresentação das lesões antigas em paciente que atingiu a RC, ou aumento maior ou igual a 50% nos produtos dos diâmetros medidos em tumor sobre o qual se obteve o máximo de regressão para pacientes com RP.

A duração da resposta será contada em meses, desde o início do tratamento (1.º curso) até comprovação de falha.

Resultados

Em dezembro de 1983, foi padronizado, no Hospital de Oncologia — INAMPS (H.O.), o esquema PVB modificado, proposto em 1977 por Einhorn e colaboradores⁶, para tumores germinativos. Treze pacientes foram tratados pela associação Cisplatinum, Vinblastina e Bleomicina, conforme Tabela 1.

Tabela 1 — Esquema de quimioterapia

Cisplatinum	20mg/m ² /dia x 5 dias
Vinblastina	0,15mg/kg/dia x 2 dias
Bleomicina	30mg semanal x 12 semanas
	D ₂ , D ₉ , D ₁₆ , D ₂₃ , D ₃₀ , etc

Destes, um paciente não é avaliável, visto ter recebido dois ciclos incompletos. Somente um caso tem apresentação extragonadal, sendo os demais primitivos do testículo. A faixa etária predominantemente acometida foi de 20 a 29 anos (58,3%), sendo o testículo direito mais comprometido (seis casos). Um paciente apresentava tumor metacrônico 10 anos após orquiectomia e radioterapia, confirmando a hipótese de que tumor em testículo contralateral desenvolve-se somente naqueles que não recebem terapêutica sistêmica⁷.

Dois pacientes chegaram ao H.O. com violação da bolsa escrotal e metástase em pulmão, linfonodo cervical e bolsa. Quatro entre doze pacientes foram submetidos à laparotomia, previamente à quimioterapia, um dos quais sendo submetido a linfadenectomia retroperitoneal para estadiamento inicial (Tabela 2).

Tabela 2 — Tumores germinativos — Doença avançada

Características	
Idade:	
20 a 29 anos	7
30 a 39 anos	2
40 a 49 anos	3
Testículo:	
direito	6
esquerdo	5
extragonadal	1
Cirurgia:	
orquiectomia	8
inguinal	6
escrotal	2
laparotomia	4
linfadenectomia RP	1*

* Estadiamento

Um paciente apresentava, na admissão, nefrectomia unilateral, insuficiência renal e diagnóstico histopatológico de linfoma; o exame físico revelava volumosa massa abdominal além de tumor no testículo. O biomarcador acusava DLH de 420, Beta-HCG de 66 e a revisão de lâmina pela patologia do H.O. mudou o diagnóstico para seminoma.

A sintomatologia *dor e massa palpável* era relatada por quase todos os pacientes (11/12 e 10/12 respectivamente), mas eles exibiam comprometimento de linfonodos através do exame físico, ultra-sonografia, urografia ou tomografia computadorizada, em 75% dos casos (9/12) e/ou metástases pulmonares em 33% (4/12) conforme Tabela 3.

Trabalhos recentes estabelecem critérios de alto risco para doença avançada, na qual agrupamos todos os pacientes deste estudo da seguinte forma: seis pacientes tinham massa abdominal palpável, com desloca-

Tabela 3 — Tumores germinativos — Doença avançada

Sintomas iniciais	
dor	11
massa	10
hidrocele	1
perda de peso	1
tosse	1
Apresentação metástases	
linfonodos	9
pulmões	4
abdome	2
bolsa escrotal	1

mento ureteral ou uropatia obstrutiva, um dos quais com nível de Creatinina igual a 6mg%. Metástase intratorácica maior do que 2,0cm de diâmetro, ou, a presença de mais de 10 nódulos metastáticos foi comprovada em dois pacientes, em um dos quais a sintomatologia predominante era tosse rebelde. Somente um paciente tinha massa hilar e concomitantemente metástase óssea. A violação da bolsa escrotal foi anotada em dois casos. Em um paciente a apresentação foi extragonadal, e dois apresentavam tumor em testículo ectópico, conforme achado de laparotomia (Tabela 4).

Tabela 4 — Tumores germinativos — Doença avançada

Extensão	
• massa abdominal palpável com deslocamento ureteral ou uropatia obstrutiva	6
• metástase intratorácica 2,0cm de diâmetro ou presença de mais de 10 nódulos metastáticos	2
• massa hilar ou mediastinal	1
• violação bolsa escrotal	2
• tumor extragonadal	1
Total: 12	

A classificação histopatológica inicial demonstrou três carcinomas embrionários, três seminomas, um teratoma imaturo, cinco tumores mistos, com linhagem de seminoma mais coriocarcinoma em um caso, seminoma mais embrionário e teratoma em dois; um teratocarcinoma e um seminoma mais teratocarcinoma (Tabela 5).

Nível elevado de alfa-feto-proteína, Beta-HCG e DLH ocorreu em um paciente com carcinoma embrionário, enquanto outro paciente apresentava níveis anormais de Beta-HCG e DLH. Sete pacientes tinham DLH elevado (Tabela 6), expressando o volume de doença, e 50%, alteração dos níveis de alfa-feto-proteína.

Tabela 5 — Tumores germinativos — Doença avançada

Diagnóstico histopatológico	
Seminoma	3
Embrionário	3*
Teratoma	1
Mistos:	
Seminoma + Coriocarcinoma	1
Seminoma + Teratocarcinoma	3
Teratocarcinoma	1
Total: 12	

* Recidiva — Tumor misto

Tabela 6 — Tumores germinativos — Doença avançada

Biomarcadores	
Alfa-Feto-Proteína	6
Beta HCG	4
DLH	7

Oito pacientes apresentaram respostas completas (RC de 66,7%), e quatro, respostas parciais (RP de 33,3%), após dois a cinco ciclos de PVB, com média de 3,8 ciclos. No grupo de RC foram constatadas duas recidivas, respectivamente 12 e 16 meses, após início da quimioterapia (Tabela 7).

Tabela 7 — Média de resposta

	RC	RP	Recidiva pós-RC
Seminoma	2	1	0
Embrionário	2	1	1 (50%)
Teratoma	1		1 (100%)
Mistos	3	2	
Total:	8	4	2 (25%)

No grupo RP, ocorreram três óbitos, nove, 10 e 13 meses após falha no esquema de segunda linha (VP₁₆ + Cisplatino), sendo que um desses pacientes abandonou o tratamento por acentuada toxicidade. É importante assinalar que 2/3 de óbitos correspondem a pacientes com manipulação cirúrgica escrotal.

Linfadenectomia retroperitoneal foi indicada em dois pacientes do grupo RC. O primeiro apresentava 12 meses, após início do PVB, tomografia computadorizada

de controle questionando presença de massa retroperitoneal, cujo HP comprovou recidiva (seminoma, embrionário, teratoma e coriocarcinoma) e noutra paciente constatou-se fibrose.

Foram administrados cinco ciclos de PVB em dois pacientes, devido à irregularidade na aplicação endovenosa semanal da Bleomicina, sendo que um deles, após RP, foi a óbito, por evolução com esquema de segunda linha, enquanto o outro atingiu RC. Somente um paciente recebeu dois ciclos, o que corresponde a tumor metacrônico, persistindo dúvidas se dois ciclos do regime de Einhorn constitui forma alternativa efetiva, em tumor desenvolvido em testículo contralateral, anos após orquiectomia e radioterapia¹³.

Os pacientes que atingiram RC (6/12) estão, no momento, com duração de resposta por período 8, 11, 24, 25, 39 e 39 meses, sendo necessário maior tempo para afirmarmos o percentual de remissão. A sobrevida determinada pela curva de Kaplan-Meier em 36 meses é de 75%, conforme Figura 1.

Realizamos 46 ciclos de PVB com toxicidade gastrointestinal imediata, apesar do esquema antiemético com Metoclopramida e dexametasona. O vômito antecipatório ocorreu em alguns casos, sendo reduzido em outros, através de sucessivos preparos psicológicos à beira do leito. Náuseas e vômitos de intensidade variável ocorreram em 100%, seguidos de alopecia (67%), infecção e sepsis (16,7%). Outros efeitos tóxicos foram parestesias, mialgias, artralgia, anemia, trombocitopenia (Tabela 8).

Nenhum caso de insuficiência renal foi verificado, ressaltando-se que dois pacientes foram admitidos com nefrectomia unilateral estando um deles com uropatia obstrutiva. Não temos efeitos tóxicos tardios, nem constatação de óbito atribuído ao esquema. Assim, consi-

Tabela 8 — Tumores germinativos — Doença avançada

Toxicidade PVB	
Gastrintestina	12
Alopécia	8
Sepsis	2
Neurológica (Parestesia)	1
Trombocitopenia	1
Anemia	1
Mialgia	1
Artralgia	1

deramos o PVB de ótima tolerabilidade e riscos aceitáveis, até mesmo em pacientes nefrectomizados.

Discussão

Os primeiros resultados com a quimioterapia foram relatados em 1960, com o emprego de droga única tal como Vinblastina, Mitramicina, Bleomicina, obtendo-se resposta completa de 10 a 20%, enquanto que, com o Methotrexate, foi de até 40%⁸. Ocorreu aumento significativo da sobrevida com o Cisplatino, usado, primeiramente, em 1974 por Higby e colaboradores⁸. A associação de Cisplatino, Vinblastina e Bleomicina foi o esquema empregado por Einhorn e Donohue, de agosto de 1974 a setembro de 1976 em 47 pacientes para tratar câncer testicular disseminado, relatando os pesquisadores resposta completa de 70% (33/47 pacientes)⁶.

Regimes como PVB e VAB 6 que incluem a Ciclofosfamida, Actinomicina D, Vincristina dão 80 a 90% de resposta completa em todos os pacientes⁵.

Certamente programas usando Vinblastina, Bleomi-

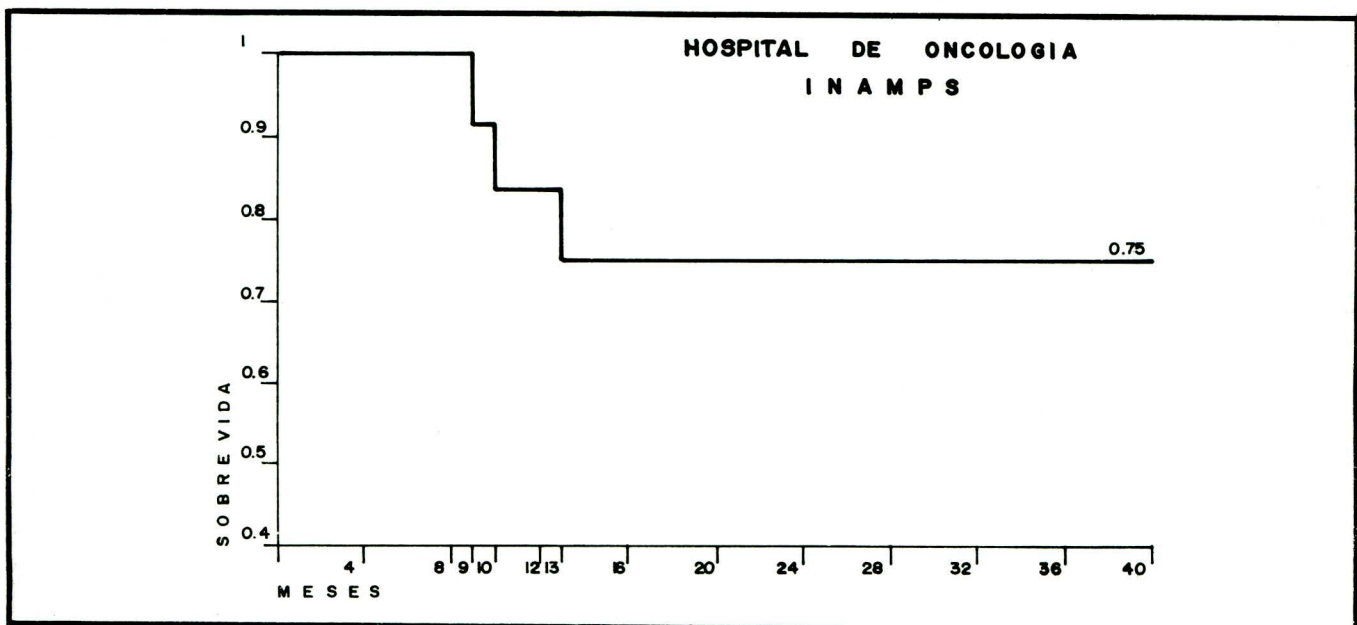


Figura 1 — Tumores germinativos — sobrevida (Kaplan-Meier)

cina e Cisplatinum são responsáveis pelo elevado percentual de resposta no tratamento de metástases; contudo, a fibrose pulmonar induzida pela Bleomicina requer precaução especial, assim como a mielossupressão atribuída a Vinblastina tem elevado a morbidade⁷.

Cisplatinum pode causar insuficiência renal, toxicidade hematológica, neurológica, representadas por anemia, parestesia, hipoacusia e zumbido. Já a Bleomicina ocasiona restrição respiratória e defeito de difusão causado por fibrose pulmonar, requerendo cuidados cirúrgicos especiais. Desde 1978, Williams e colaboradores usam a Vincristina em substituição a Vinblastina para reduzir a mielotoxicidade do PVB²⁰.

Aumento da alfa-feto-proteína, após curto tempo cirúrgico, ou vigorosa quimioterapia, deve ser interpretado com cuidado, devido à vida média de cinco dias desta proteína. Pequenas elevações de HCG podem ser ocasionalmente secundárias à reação cruzada com o hormônio luteotrófico (LH). Alguns pacientes apresentam hipogonadismo durante quimioterapia, com elevação do LH, sendo indicadas supressão com testosterona e nova dosagem da gonadotrofina coriônica (II).

O seminoma com AFP elevada tem presumivelmente elementos embrionários. O carcinoma embrionário puro parece ser mais responsivo do que teratocarcinoma. Elemento coriônico, em tumores mistos, não indicam mau prognóstico⁷.

O DLH é importante marcador, embora não específico. O valor elevado pode ser o primeiro indicador de atividade tumoral. No seminoma, quando acompanhado com outros biomarcadores, é o mais comumente alterado, sendo de valor no acompanhamento de resposta⁸.

A definição precisa de pacientes de alto risco é ainda controversa. Tais pacientes constituem um grupo que responde pobremente ao tratamento, podendo ser identificados no momento do diagnóstico. Vários indicadores são prognósticos e estão associados com fraca resposta à quimioterapia, tais como metástase hepática, metástase torácica de 5cm, concomitantemente com metástase em linfonodo, marcadores extremamente elevados, principalmente Beta-HCG⁷. Em síntese, o grupo de mau prognóstico caracteriza-se por grandes massas abdominais e pulmonares.

A laparotomia para estadiamento prévio à quimioterapia tem valor na informação do tamanho e localização das metástases, relacionando-se com estruturas vizinhas e permitindo maior ressecabilidade após quimioterapia. Entretanto, exames não agressivos como tomografia computadorizada e ultra-sonografia abdominal questionam tal prática. Ressecção incompleta e elevação de marcadores após cirurgia são sinais de mau prognóstico⁹ e somente pacientes com evidência cirúrgica de tumor residual devem receber quimioterapia de consolidação. O tratamento de manutenção foi descontinuado, conforme estudo randomizado de Ei-

nhorn e colaboradores, demonstrando ser desnecessário³.

A quimioterapia adjuvante, após cirurgia, pode virtualmente eliminar recorrências e somente dois cursos são recomendados, mas alguns indicam o máximo tolerado. O risco de recidiva pode estar bem relacionado com o número de linfonodos, inicialmente comprometidos, e volume de massa presente no estadiamento.

A cirurgia citorrredutora foi proposição para o tumor de testículo não-seminomatoso avançado. Ela tem sido revisada para estabelecer consenso relativo ao tempo, indicação, efetividade, fatores prognósticos e complicações em grupos selecionados, tendo indicação em tumor retroperitoneal, como primeiro tratamento, em paciente com remissão completa que recidivou após quimioterapia e apresentou regressão parcial. Esta última indicação deve ser realizada quatro a seis semanas após o último ciclo de quimioterapia, quando há possibilidade de ressecção de massas residuais⁷, assim como, em casos de doença torácica com resposta parcial.

A ressecção cirúrgica é válida para diagnóstico em tumor residual⁹, sendo realizada em vários centros especializados. Na última década a cirurgia citorrredutora para tumor avançado tem mudado seu papel de terapêutica primária para adjuvante, aumentando a sobrevivência em 10%, acrescendo a média de RC.

A laparotomia com linfadenectomia, um mês após término do PVB com AFP, Beta-HCG, DLH normais é preconizada nos tumores germinativos não-seminomatosos (TGNS), para prevenir a chamada síndrome de crescimento de teratoma^{10, 14}, enquanto outros só indicam a cirurgia se a tomografia computadorizada, ultra-sonografia abdominal, urografia e linfangiografia revelarem tumor residual, após tratamento, prevenindo deste modo, crescimento e degeneração sarcomatosa^{8, 19}. A indicação cirúrgica, na dependência do histopatológico prévio, presença do componente teratoma, correlacionado aos resultados radiológicos é conduta de Gelderman e colaboradores¹⁹, pois a ressecção de tumor residual, após PVB, revelou teratoma maturo em 50% dos pacientes.

Logothetis descreveu o crescimento de teratoma maturo, após quimioterapia¹⁰, sem qualquer sinal de histologia maligna. Loehrer relatou recidivas de TGNS, após 18 meses, tendo a cirurgia revelado apenas teratoma¹⁴.

A linfadenectomia retroperitoneal é realizada, por alguns, somente quando há evidência clínica de doença retroperitoneal¹⁶. Grande tumor residual no retroperitônio, após quimioterapia, deve ser completamente resgatado por cirurgia, visto que a possibilidade de cura cirúrgica justifica operação extensa para ressecção completa de massa residual⁷, e se o histopatológico revelar carcinoma impõe-se terapêutica de resgate.

O retroperitônio, clinicamente normal após quimio-

terapia, pode ser falso, havendo relato de teratoma e carcinoma em linfonodos aparentemente normais.

A remissão completa está inversamente relacionada com a quantidade de doença presente, visto que pacientes com apenas evidência sorológica de doença têm 100% de remissão, enquanto que, com doença abdominal, atingem 45%⁷.

Chong e colaboradores comprovaram respostas diferentes para tumores germinativos avançados, em relação ao sítio primário e metastático, indicando orquiectomia, após quimioterapia nos casos suspeitos de tumor primário do testículo devido a risco de doença primária persistente, visto que os achados histopatológicos não refletiam resposta sistêmica. Assim, casos de tumores germinativos avançados podem ser tratados primeiramente com quimioterapia, seguida de orquiectomia. Respostas diferentes no tumor primário e metastático são atribuídas a propriedades inerentes à localização primária e da metástase, ou às diferenças na sensibilidade aos agentes antineoplásicos. A comprovação de tumor viável, no testículo, após quimioterapia, pode ser devida ao desenvolvimento de novo tumor ou de clone refratário ao tratamento¹¹.

A remoção do testículo é preconizada quando o paciente está em aparente remissão completa, após quimioterapia, pois 42% apresentam teratoma ou carcinoma⁸.

Com PVB é possível atingir média de remissão de 70% a 90% em paciente com TGNS e a avaliação destes resultados, após 24 meses, revela que as recidivas ocorrem, acentuadamente, no primeiro ano¹⁵.

Em pacientes que apresentam metástases maiores do que 5cm de diâmetro, que responderam à quimioterapia, é recomendável a completa ressecção da doença residual¹⁷, realizando-se orquiectomia após quimioterapia. Se o tumor extragonadal é primário ou secundário constitui ainda uma interrogação^{11, 18}, visto que a mera palpação e a ultra-sonografia não são suficientes para excluir tumor primário do testículo.

Estes dados permitem concluir que quanto maior o volume de doença, menor é o percentual de remissão, sendo necessário o emprego de quimioterapia mais agressiva para se alcançar a cura. A cirurgia adjuvante pode aumentar o percentual de cura, principalmente quando a ressecção de tumor residual acusar necrose e/ou fibrose. A presença de doença, pós-PVB, reduz a possibilidade de cura cirúrgica, e os pacientes devem receber quimioterapia adicional, com esquema alternativo que inclua o VP₁₆.

A proposição de Ozols e colaboradores¹², de usar Cisplatino em dose de 200mg/m², em solução salina hipertônica, combinado com Vinblastina, Bleomicina e Etoposide (PV e BV) é alvissareira, merecendo, entretanto, melhor observação e comprovação de eficácia como tratamento de primeira linha, em tumores avançados.

Doença maciça, em estádios clínicos II e III, é melhor tratada com quimioterapia e cirurgia adjuvante, compondo o grupo dos não-curáveis aqueles que não apresentam resposta ou regressão parcial com quimioterapia. Nossa casuística é de três óbitos para quatro pacientes que atingiram remissão parcial, confirmando ser o prognóstico menos favorável.

O desenvolvimento da quimioterapia combinada representa avanço, alterando o percentual de cura dos tumores germinativos, sendo, eles, correntemente, dos mais curáveis, e assim, todos os pacientes devem ser tratados com intenção de cura, centralizando as condutas em serviços especializados, com oncologistas experientes.

O tratamento de tumores germinativos evoluiu, sendo inquestionáveis os resultados nos estádios iniciais (I e II). A possibilidade de cura cirúrgica, após quimioterapia, ou de terapêutica de resgate, após comprovação histopatológica de tumor viável, torna a cirurgia adjuvante conduta válida em tumores avançados, pois visa sobretudo a cura.

Por falta de melhores resultados, com outros esquemas quimioterápicos, o regime PVB merece destaque no manuseio de tumores avançados, pois embora agressivo oferece toxicidade aceitável.

Apesar do número reduzido de casos, constatamos alta ocorrência de doença avançada e cirurgia inadequada, o que reduziu a eficácia do esquema PVB. A confirmação de resposta prolongada se faz necessária para alcançarmos o percentual de cura, que é o objetivo primordial no tratamento de tumores germinativos avançados.

Assim,

1. Alta ocorrência de doença avançada — cirurgia inadequada
2. Nefrectomia não requer redução de doses de CDDP
3. Maior volume, menor remissão
4. Não-resposta ou remissão parcial com PVB seleciona pacientes não curáveis
5. Doença após PVB requer tratamento alternativo mais agressivo
6. Sobrevida de 75% necessita maior tempo para avaliação

Conclusão

Os resultados obtidos com PVB no H.O. são praticamente comparáveis ao grupo inicial de Einhorn que analisou 47 pacientes e obteve 70% de RC, sendo que 57% permaneceram sem evidência de doença. No grupo analisado, a remissão completa é de 67 e o curto prazo de tempo demonstra que 50% encontram-se até o momento livres de doença (Tabela 9), embora, neste traba-

lho, todos os pacientes preenchem critérios para rotulá-los como de alto risco.

Tabela 9 — Resultados do PVB

	Einhorn	H.O.
Pacientes avaliáveis	47	12
33 (70%) Remissão completa		8 (67%)
14 (30%) Remissão parcial		4 (33%)
5 (11%) Livre de doença pós-cirurgia		1 (8,3%)
31 (66%) Vivos		9 (75%)
27 (57%) SED		6 (50%)

Adotando-se o estadiamento proposto por Boden Meier (Tabela 10), concluiremos que oito pacientes são do estágio III e apenas quatro do estágio II.

Tabela 10 — Estadiamento (Boden/Meier)

Estádio IA: confinado ao testículo
IB: envolvimento microscópico de linfonodo retroperitoneal
II: envolvimento macroscópico de LNRP
III: extensão além LNRP

No estágio mais avançado (III) 50% atingiram remissão completa, enquanto todos os pacientes do estágio II encontraram RC (Tabela 11).

Tabela 11 — Estadiamento/resposta

	Resultados		
	RC	RP	Total
II	4	—	4
III	4	4	8

Summary

Thirteen patients with advanced germ-cell tumors were treated with PVB chemotherapy at Hospital de Oncologia — INAMPS — Rio de Janeiro, Brazil, during the

last three years. One of these patients was not suitable for evaluation. In eight patients there was complete (66.7%) and in four partial remission (33.3%); in two cases relapses occurred 12 and 16 months after chemotherapy. Three patients died after partial remission, two after failure of second choice therapeutic scheme (VP₁₆ + CDDP), and one for discontinuing second choice scheme. Only one patient underwent two chemotherapy cycles. Mean follow-up was 21 months. The scheme was considered to be effectual and well tolerated. Remission indexes must be re-evaluated after longer periods of time.

Uniterms: Germ-cell tumors; chemotherapy

Referências Bibliográficas

- Hainsworth JD, Greco FA — Testicular Germ-Cell Neoplasms. The American Journal of Medicine, 1983; 75: 817-832.
- Logothetis CJ et al. — Chemotherapy of Extragonadal Germ-Cell Tumors. J. Clin. Oncol. 1985; 3: 316-325.
- Einhorn LH — Combination Chemotherapy with Cis-diclorodiammineplatinum in disseminated testicular cancer. Cancer Treat. Rep. 1979; 63: 1659-1662.
- Stanton GF, Bosl GJ, Whitmore WF, Herr HJr, Sogani P, Morse M, Golbey RB — VAB-6 as initial treatment of patients with advanced seminoma. J. Clin. Oncology 1985; 3: 336-339.
- Vugrin D, Whitmore FJr, Golver RB — Vinblastine, Actinomycin D, Bleomycin, Cyclophosphamide and Cis-platinum combination chemotherapy in metastatic testis cancer-A 1 year program. The Journal of Urology 1982; 128: 1205-1208.
- Einhorn LH — Chemotherapy of Testicular Cancer. Mediguide to Oncology 1982; 2: Issue 1.
- Montie JE — Changing concepts in the management of testis cancer. Cleveland Clinic Quarterly 1984; 51: 381-385.
- Donohue JP, Rowland RG — The role of surgery in advanced testicular cancer. Cancer 1984; 54: 2716-2721.
- Brenner J, Vugrin D, Whitmore WF — Cytoreductive Surgery for Advanced Non-seminomatous Germ-Cell Tumors of Testis Urology 1982; XIX: 6.
- Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Davelas J — The Growing Teratoma Syndrome. Cancer 1982; 50: 1629-1635.
- Chong C, Logothetis CJ, Eschenbach AV, Ayala A, Sawwels M — Orchiectomy in advanced Germ-Cell Cancer Following Intensive Chemotherapy: A comparison of systemic to testicular response. The Journal of Urology 1986; 136: 1221-1223.
- Ozols RF, Gorden BJ, Wesley JJMM, Ostchega Y, Young RC — High-dose Cisplatin in hypertonic Saline. Annals of Internal Medicine 1984; 100: 19-24.
- Von der Maase H et al — The other testicle. Brit. Med. J. 1986; 293: 1398-1401. Clinical Oncology Alert 1987; 2: 2.
- Loeher PJ, Williams SB, Clark SA — Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1983; 2: 139.
- Golbey RB, Reynolds T, Vugrin D — Chemotherapy of metastatic germ-cell tumors. Seminars in Oncology 1979; 6: 1.
- Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, Donohue JP — Surgical Resection in disseminated testicular cancer following Chemotherapeutic Cytoreduction. Cancer 1981; 48: 904-908.
- Vugrin D, Whitmore WF, Sogani PC, Bains M, Herr HW, Golbey RB — Combined Chemotherapy and Surgery in treatment of advanced germ-cell tumors. Cancer 1981; 47: 2228-2231.
- Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR — Primary or Secondary extragonadal germ-cell tumors. The Journal of Urology 1986; 135: 939-942.
- Gelderman WAH, Koops HS, Sleijfer D, Oosterhuis JW, Hoff JO — Treatment of retroperitoneal residual tumor after PVB chemotherapy of nonseminomatous testicular tumors. Cancer 1986; 58: 1418-1421.
- Wettlaufer JM, Feiner AS, Robinson WA — Vincristine, Cisplatin and Bleomycin with surgery in the management of advanced metastatic nonseminomatous testis tumors. Cancer 1984; 53: 203-209.

Tratamento Quimioterápico Adjuvante no Câncer Operável da Mama

LUIZ EDUARDO ATALECIO ARAÚJO^{1,3}, JOÃO LUIZ CAMPOS SOARES², JOSÉ SIGILIANO GOMES FILHO², LUIZ ANTONIO LOPES SILVEIRA², MARCOS WAJNBERG², VANNA CARNEIRO OLIVEIRA²

Hospital de Oncologia do INAMPS — Rio de Janeiro, RJ

Resumo

Em 1981 foi padronizada no Hospital de Oncologia — INAMPS/RIO (H.O.), a conduta terapêutica para o câncer operável da mama. Apresentamos os resultados preliminares obtidos com o tratamento proposto, que consistiu de cirurgia isolada ou associada à quimioterapia adjuvante (Qt adj), em 333 pacientes. A conduta cirúrgica consistiu de mastectomia clássica à Halsted (H) ou modificada tipo Patey (P) e quadrantectomia com esvaziamento axilar (SE). A radioterapia adjuvante ou pós-mastectomia não foi utilizada no presente estudo.

A Qt adj consistiu de administração cíclica de ciclofosfamida, methotrexate e fluorouracil (CMF) endovenosos, repetidos a cada 21/21 dias, por oito ciclos (CMF). Avaliamos e comparamos o intervalo livre de doença (ILD) e a sobrevida (SV) de 139 pacientes que tinham axila histologicamente comprometida (N+), com 53 pacientes do grupo controle (N+C) e 141 pacientes cuja axila não apresentava comprometimento metastático ao exame histológico (N-).

Examinamos também a incidência de recidivas e metástases bem como a toxicidade decorrente do tratamento com um período médio de follow-up em torno de 20 meses.

Unitermos: câncer da mama; quimioterapia adjuvante

Introdução

As últimas décadas viram considerável evolução no tratamento do câncer da mama, baseada nos novos conhecimentos biológicos desta neoplasia bastante heterogênea e que constitui o mais freqüente tumor do sexo feminino no ocidente^{1,2}. Embora motivo de controvérsia, o tratamento ideal já apresentava vários pontos estabelecidos e aceitos. A conduta cirúrgica clássica ou mastectomia radical à Halsted (H) sofreu intensa revisão crítica, nos últimos 20 anos, dando origem a cirurgias mais econômicas baseadas nas características sistêmicas da doença, quando do diagnóstico, o que tornaria inútil tal radicalidade e mutilação^{2,3,4,5,6,7}. O controle dessas pacientes, em várias instituições, mostrou que a cirurgia isolada, ao longo de 10 anos, consegue sobrevida sem evidência de doença em torno de 50% dos casos⁸. Numa análise mais detalhada destes pacientes observamos que 76% dos N- , 35% dos N+ (com um a três linfonodos) e 14% dos N+ (com quatro ou mais linfonodos) permanecem sem evi-

dência de doença após 10 anos de controle⁵. A radioterapia adjuvante não conseguiu melhorar os índices de resposta^{9,10,11,12}.

Estudos posteriores foram feitos para determinar os fatores prognósticos mais importantes que pudessem influenciar na SV das pacientes. As primeiras conclusões mostraram que o comprometimento axilar é o fator prognóstico mais importante, que se agrava com o aumento do volume tumoral, enquanto que a menopausa e a localização do tumor na mama não influenciam o ILD e a SV^{8,13,14,15,16}.

Desde a década de 50, experiências com modelo animal têm mostrado que é possível aumentar a SV e diminuir a recidiva local pós-cirúrgica, injetando-se drogas eficazes⁸. O tratamento adjuvante começou no final da década de 50 com o grupo escandinavo liderado por Nissen-Meyer¹⁷ e o National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP)⁵. Estimulados pelos resultados preliminares, dois importantes programas foram iniciados: um do NSABP, sob a direção de Bernard Fisher e outro em Milão, no Istituto Nazionale Tumori (INT)

¹ Seção de Oncologia Clínica, ² Seção de Mastologia. Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³ Rua Paula Freitas 21/1201. Rio de Janeiro, RJ. CEP 22040.

através de Gianni Bonadonna que utilizava, pela primeira vez, combinação de drogas^{1, 2, 8}.

Passada mais de uma década de pesquisa, vários grupos e instituições, tanto americanas como europeias, mostram uma tendência cada vez mais acentuada em confirmar as impressões iniciais de Fisher e Bonadonna, o que nos leva a duas conclusões:

1) A cirurgia com ou sem a radioterapia somente consegue curar pequena parcela de pacientes. A conduta cirúrgica radical tipo H não deve ser indicada, uma vez que o câncer da mama é uma doença sistêmica^{1, 2, 4, 8, 18, 19}. Cirurgias mais econômicas, tais como P e a SE com ou sem radioterapia, constituem hoje novas opções para o câncer operável^{20, 21, 22, 23, 24, 25}.

2) Logo após a cirurgia devem ser identificados os grupos de alto risco, pelo exame anatomopatológico da peça operatória, a fim de que se possa começar o tratamento adjuvante nas pacientes que tiverem N+, quer na pré ou na pós-menopausa^{2, 8, 16, 19}.

Pacientes e métodos

Com base nos resultados da literatura, foi padronizado e desenvolvido no H.O., entre dezembro de 1981 e dezembro de 1986, um programa para tratamento do câncer da mama operável.

Seleção de pacientes

Todas as pacientes do sexo feminino submetidas à mastectomia à Halsted, mastectomia à Patey ou segmentectomia com esvaziamento axilar para câncer da mama potencialmente curável e que apresentavam linfonodos axilares histologicamente comprometidos foram consideradas elegíveis para o programa, após satisfazerem os requisitos iniciais: tumor confinado à mama ou mama e axila definidos pelo estadiamento clínico do Sistema Internacional de Estadiamento da UICC-TNM²⁶ como: T1A, T2A, T3A, T1B, T2B, T3B, T4, N0, N1A, N1B; estudo radiológico e/ou cintigráfico do esqueleto negativos; radiografia dos campos pleuro-pulmonares negativa; medula óssea normal (definida por leucometria global $\geq 3.500/\text{mm}^3$ e plaquetometria $\geq 100.000/\text{mm}^3$); bioquímica hepática (fosfatase alcalina, transaminases) e bioquímica renal (uréia e creatinina) normais, além da acessibilidade geográfica para tratamento e controle.

Não foram consideradas elegíveis pacientes com: N2 — N3, idade superior a 75 anos, grávidas ou em período de lactação, submetidas a tratamento prévio de tumor, ou neoplasia maligna anterior, ou concomitante (exceto carcinoma basocelular cutâneo tratado de forma radical), câncer bilateral da mama, neoplasia mamária com tipo histológico não carcinoma e doença sistêmica grave.

Programa

A estratificação foi feita de acordo com a menopausa (pré ou pós) e comprometimento da axila (um a três ou quatro ou mais linfonodos). Não houve randomização sendo que o nosso N + C foi constituído de pacientes operadas fora do H.O. e encaminhadas a nós já decorridas quatro semanas da cirurgia. O grupo N — foi submetido a cirurgia isolada e o grupo N+ a cirurgia e a Qt adjuvante, que consistiu no CMF por oito ciclos. Não foi feito nenhum tratamento adicional, além do planejado, até que a recidiva e, ou metástase fossem documentadas. Não fizemos radioterapia pós-operatória.

Entre 12/81 e 12/86 foram admitidos no estudo um total de 359 pacientes e considerados avaliáveis 333 (92,7%). A idade média do grupo N — foi de 55 (30-75), do grupo N+ 49 anos (28-75) e do grupo N + C de 61 anos (28-75). No grupo N+ tivemos três recusas e duas violações do programa; no grupo N + C três violações e no grupo N — duas violações. Em N+, das 21 pacientes não avaliáveis, 16 não completaram o tratamento quimioterápico.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos três grupos em 333 casos avaliáveis segundo os parâmetros de estratificação.

Tratamento

As modalidades de cirurgia empregadas no tratamento dos três grupos estão indicadas na Tabela 2. Após a cirurgia o grupo N+ foi submetido à quimioterapia adjuvante com o esquema CMF (ciclofosfamida 600mg/m², methotrexate 40mg/m², fluorouracil 600mg/m²), endovenoso no dia 1 e repetido a cada 21/21 dias, até totalizarem oito ciclos. A administração das drogas foi realizada através de bomba de infusão (Perfusor IV), precedida por metoclopramida e/ou dexametasona endovenosos. O tratamento começou nos primeiros 28 dias após a cirurgia, não sendo prevista redução de dose em face da idade. No caso de toxicidade hematológica (leucócitos abaixo de 3.600/mm³ e/ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³), o próximo ciclo era adiado por sete a 10 dias para normalização do hemograma, evitando-se reduções de dose²⁸.

Seguimento

As pacientes, após o término do tratamento, eram mantidas em controle ambulatorial, com exame físico, dosagens de transaminases, fosfatase alcalina, LDH e radiografia do tórax a cada 4/4 meses. Cintilografia óssea e mamografia são feitas anualmente, sendo que as áreas com hiper captação cintigráfica, radiografadas. Ultra-sonografias, tomografias computadorizadas, laparoscopia, mielogramas e biópsias ósseas foram realizadas apenas quando indicadas.

Tabela 1 — Parâmetros de estratificação de 333 casos.

Parâmetros	Nº de ocorrências/total de casos por grupo (%)		
	N+	N+C	N—
Linfonodos			
N = 0	—	—	12/141 (8,4%)
N+ 1 a 3	13/61 (21,2%)	6/19 (31,5%)	—
N ≥ 4	36/78 (46,0%)	11/34 (32,3%)	—
Menopausa			
pré	20/73 (27,5%)	1/12 (8,3%)	3/49 (6,0%)
pós	29/66 (44,0%)	16/41 (39,0%)	9/92 (9,6%)
Histologia			
ductal	130/139 (93,5%)	53/53 (100 %)	118/141 (23,6%)
lobular	7/139 (5,0%)	—	7/141 (4,9%)
medular	—	—	6/141 (4,2%)
mucinoso	—	—	4/141 (2,8%)
outros	2/139 (1,4%)	—	4/141 (2,8%)
Estádio			
T1	1/139 (0,7%)	—	8/141 (5,6%)
T2	91/139 (65,4%)	32/53 (60,3%)	99/141 (70,2%)
T3	29/139 (20,8%)	16/53 (30,0%)	21/141 (14,8%)
T4	10/139 (7,1%)	5/53 (9,4%)	8/141 (5,6%)
Tx	8/139 (5,7%)	—	—

Tabela 2 — Cirurgias realizadas nos 333 casos.

Tipo	Nº de cirurgias/total de casos por grupo (%)		
	N+	N+C	N—
econômica	18/139 (13,0%)	13/53 (24,5%)	41/141 (29%)
Patey	64/139 (46,0%)	22/53 (41,4%)	57/141 (40%)
Halsted	56/139 (40,0%)	18/53 (34,0%)	43/141 (30%)

Análise estatística

O período de tempo após mastectomia, em que cada paciente permaneceu livre de doença (ILD), foi o parâmetro primário avaliado, bem como o período de sobrevida após a cirurgia (SV). Tanto o ILD como a SV foram computados em unidades de meses e os dados lançados em tabelas de vida, construídas pelo método atuarial ou do produto limite de Kaplan e Meyer, destinado às estimativas não paramétricas de observações incompletas, progressivamente censuradas²⁸. As tabelas de vida, obtidas de acordo com os diferentes parâmetros de avaliação e relação, foram comparadas utilizando o teste de Mantel e Haenszel do qui-quadrado (χ^2)²⁹. A estatística deste teste reflete a soma das diferenças entre o número de recidivas ou de óbitos acu-

mulados mês a mês no período total do seguimento. As mesmas tabelas de contingência foram usadas na avaliação de diferenças entre as recidivas globais dos grupos N+, N—, N+C. Deste modo o valor $p < 0,05$ indica, em todos os casos, diferença estatística significativa. Todavia, nem este teste ou qualquer outro pode distinguir quando a terapêutica cura a paciente ou meramente prolonga o ILD. São necessários cinco, 10 ou mais anos de seguimento, por paciente, para fazer tal distinção.

Resultados

Após um período médio de observação de 20 meses (tempo mínimo de sete e máximo de 57 meses) apresentamos os resultados preliminares observados no H.O. (Tabela 3). Neste período, tanto o ILD quanto a SV no grupo N— mostraram-se superiores, quando comparados com o grupo N+C, respectivamente 79% *versus* 38% ($P < 0,001$) e 94% *versus* 55% ($P < 0,001$) (Figura 1). Quando comparamos o grupo N+ com o N+C observamos que a Qt adj melhorou o ILD (50% *versus* 38% respectivamente, com $P < 0,01$ e mostra uma tendência para a melhora da SV, embora esta não seja estatisticamente significativa (58% *versus* 55% com $P = 0,07$) (Figura 2).

Como o número de linfonodos axilares comprometidos tem-se mostrado importante índice prognóstico,

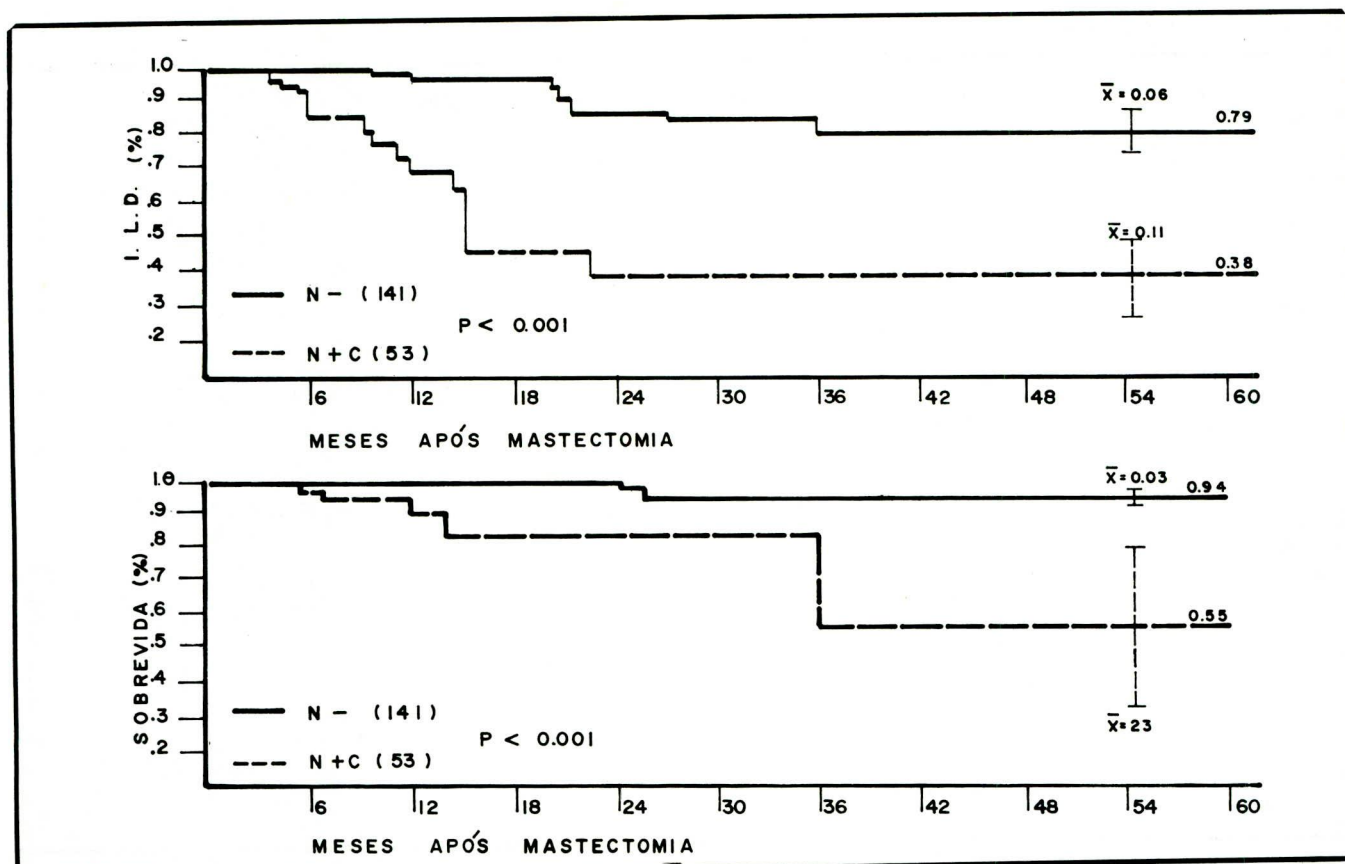


Fig. 1

Fig. 2

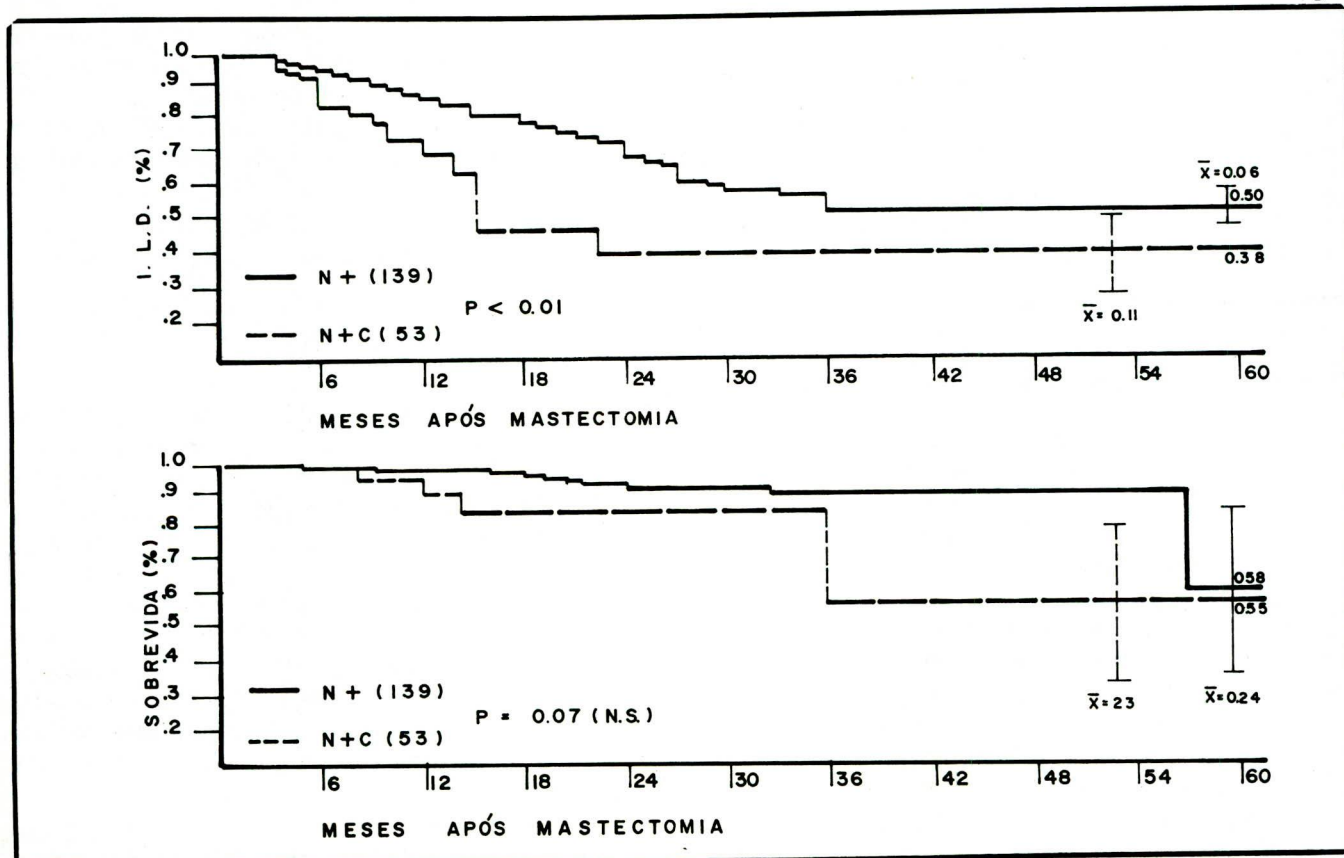


Tabela 3 — Características dos pacientes distribuídos nos grupos N+, N+C, N—, levando em consideração aqueles vivos sem evidência de doença (ILD) e a sobrevida (SV).

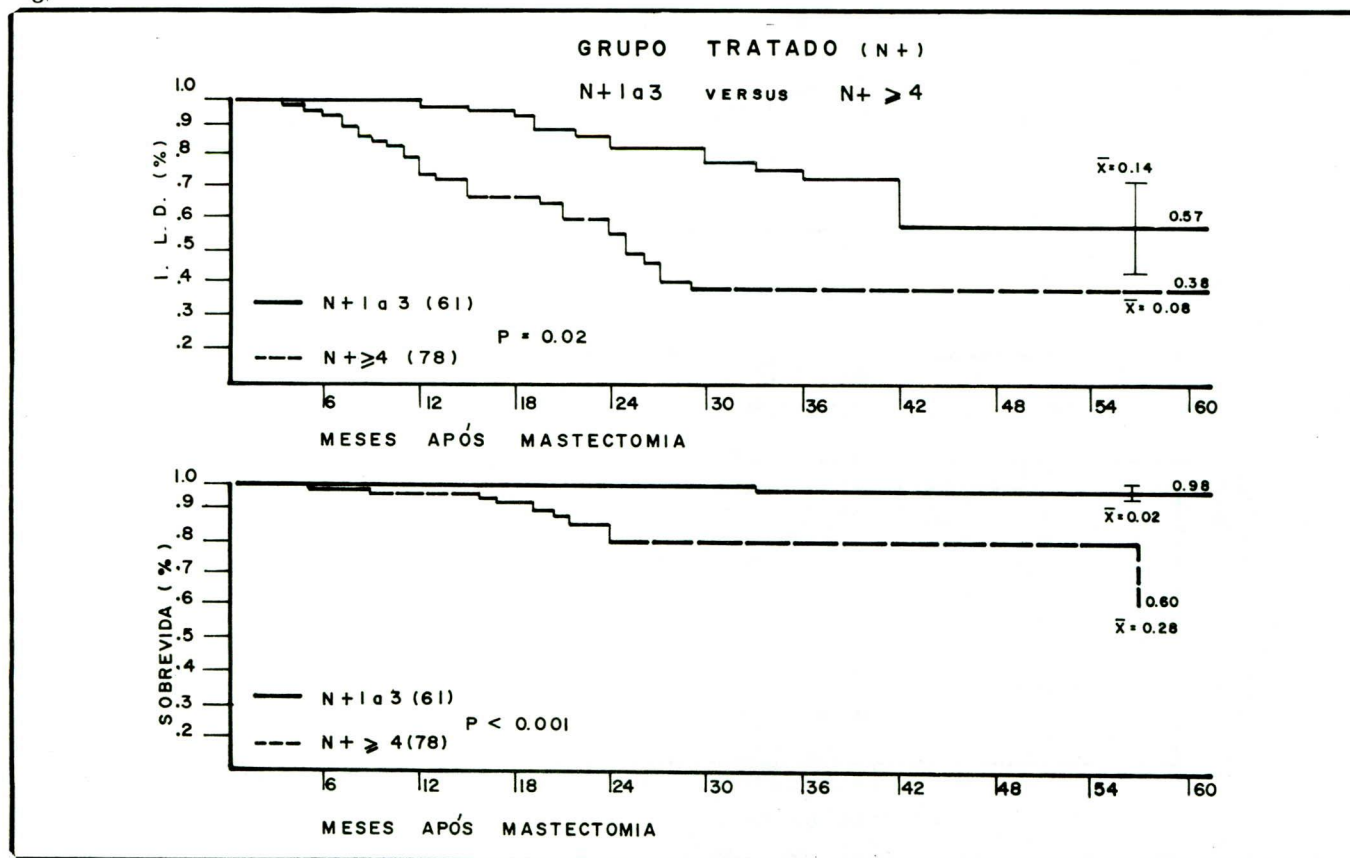
Características		Pacientes avaliados no H.O.					
		N+		N+C		N—	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total dos casos	ILD	90/139	50	36/53	38	129/141	79
	SV	127/139	58	48/53	55	138/141	94
N+ 1 a 3	ILD	48/61	57	13/19	47		
	SV	60/61	98	18/19	91		
N+ ≥ 4	ILD	42/78	38	23/34	33		
	SV	67/78	60	28/34	47		
Pré	ILD	53/73	55	11/12	50	46/49	82
	SV	68/73	88	11/12	88	47/49	88
Pós	ILD	37/66	39	25/41	25	83/92	80
	SV	59/66	77	36/41	55	91/92	97
Tempo médio de follow-up (meses)		25		13,6		20,3	

comparamos o ILD e a SV, de acordo com metástases em um a três e quatro ou mais linfonodos no grupo N+. Verificamos que quanto ao ILD a presença de metástases em até três linfonodos conferiu 57% de sobrevida livre de doença (48/61 doentes) e em quatro ou mais linfonodos invadidos propiciou 38% (42/78 doentes) com $P = 0,02$. Do mesmo modo registramos 98% de SV (60/61 pacientes) quando o comprometimento era de até três linfonodos, e 60% de sobrevida estimada (67/78 doentes) naqueles que apresentavam quatro ou mais linfonodos, $P < 0,01$ (Figura 3).

No que se refere à menopausa tivemos uma melhora do ILD no grupo pré-menopausa, quando comparada com a pós-menopausa (55% *versus* 39% respectivamente, $P < 0,05$, mas não houve diferença significativa quanto à SV (88% *versus* 77% respectivamente, $P = 0,7$) (Figura 4).

Após avaliarmos o grupo N+ quanto ao comprometimento dos linfonodos axilares e a menopausa comparamos estes itens com o grupo controle (N+C). Observamos uma clara melhora para o grupo tratado, tanto no que se refere ao ILD como a SV, para o comprometimento axilar, quer no subgrupo com um a três linfonodos (N+ 57% *versus* N+C 47% com $P < 0,01$ para o ILD e N+ 98% *versus* N+C 91% com $P = 0,05$ para a SV), quer no grupo com quatro ou mais linfonodos (N+ 38% *versus* N+C 33% com $P = 0,03$ para

Fig. 3



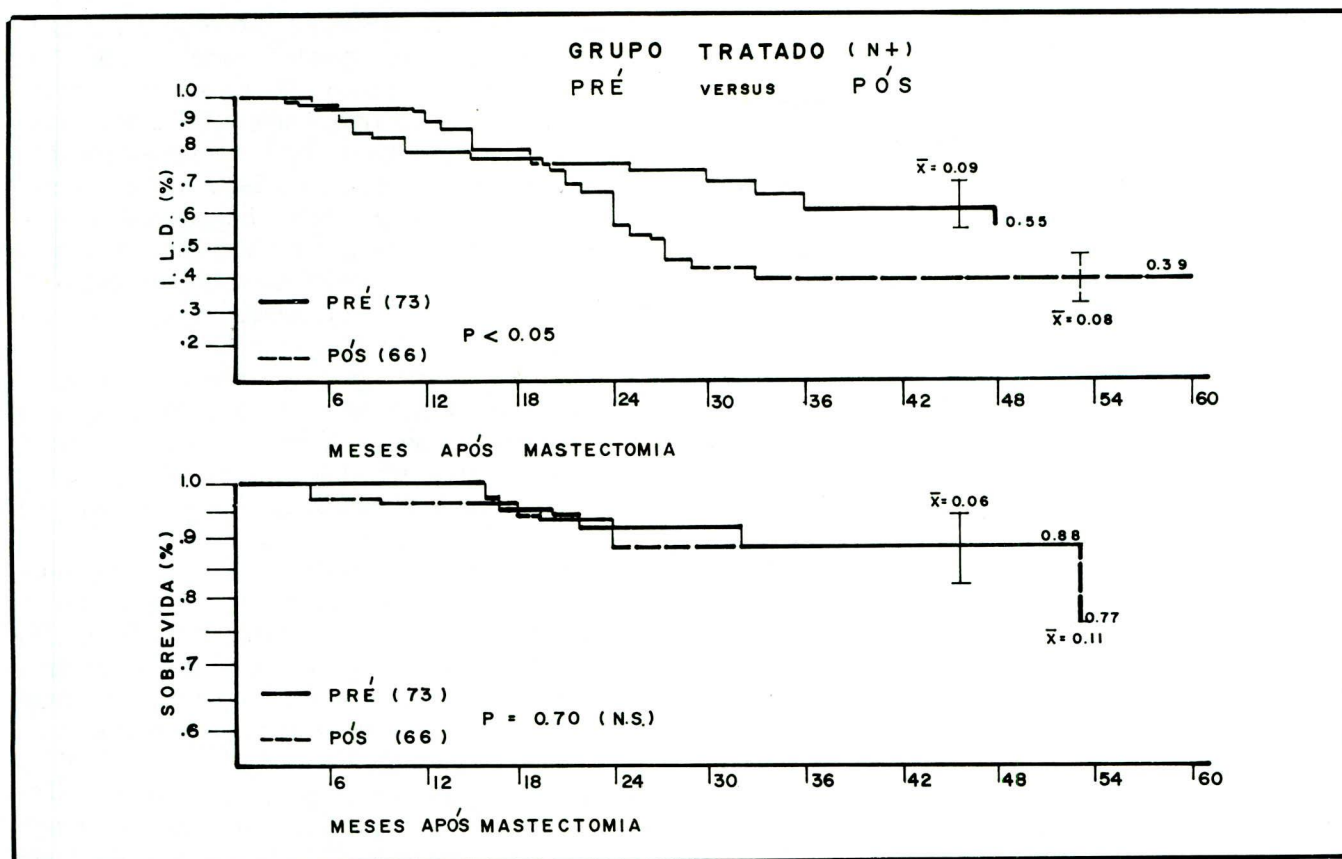
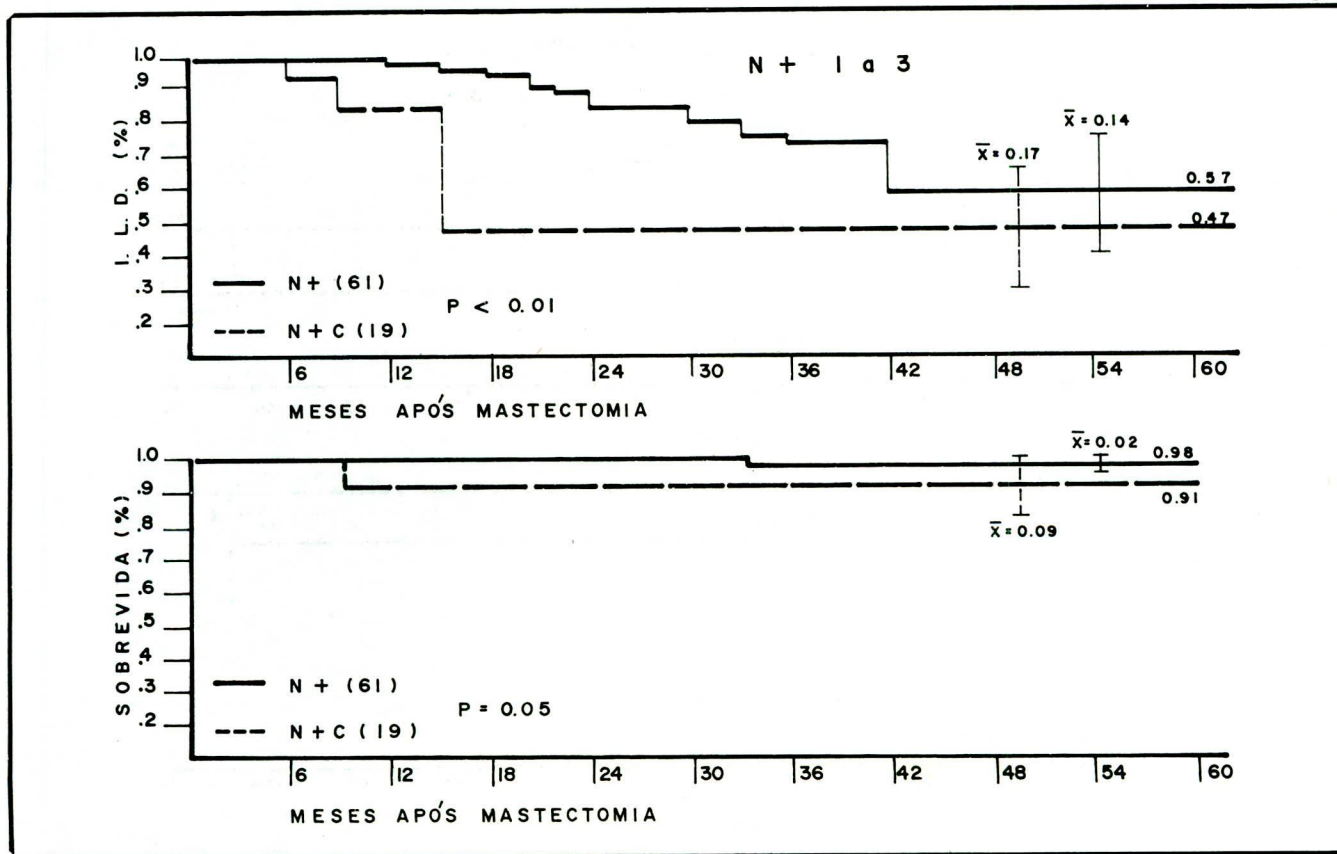


Fig. 4

Fig. 5



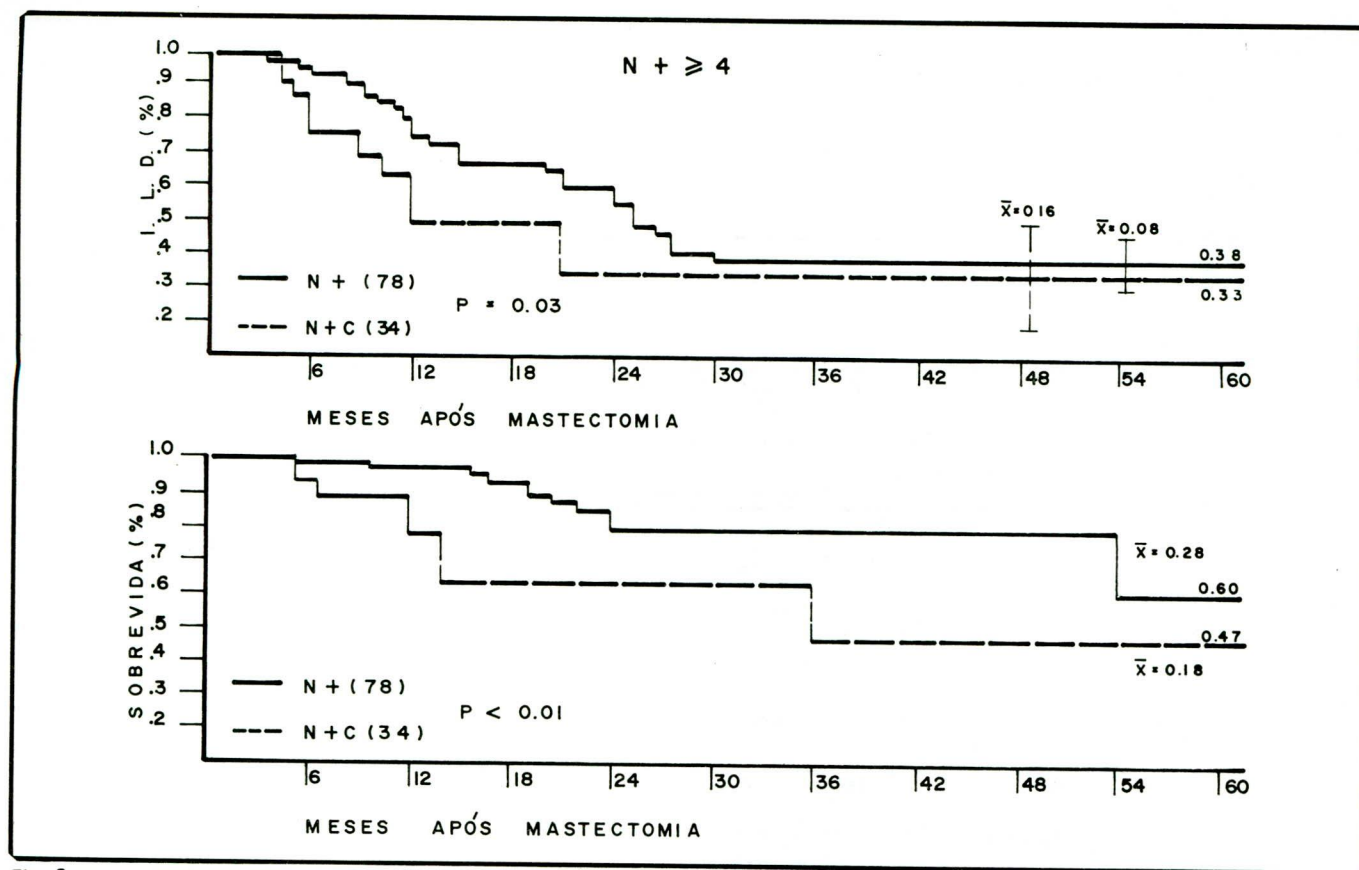


Fig. 6

o ILDe N+ 60% versus N+C 47% com $P < 0,01$ para a SV) (Figuras 5 e 6 respectivamente).

Também na menopausa os resultados mostraram uma melhora do grupo tratado sobre o grupo controle embora esta não tenha sido muito expressiva. Vimos que o Qt adj conseguiu melhorar o ILD tanto na pré (N+ 55% *versus* N+ C 50%, $P < 0,01$) como na pós (N+ 39% *versus* N+ C 25%, $P < 0,05$) sem, contudo, modificar a SV (pré: N+ 88% *versus* N+ C 88%, $P = 0,80$; pós: N+ 77% *versus* N+ C 55%, $P = 0,40$) (Figuras 7 e 8 respectivamente).

De todo o contingente dos 333 casos, tivemos 18 recidivas locais (5,4%), 47 (14%) de caráter sistêmico e 13 (4%) comprometendo tanto a região operada quanto outros órgãos. Em todos os grupos observamos um predomínio da disseminação sistêmica sobre o comprometimento local. Os ossos foram os locais mais comprometidos isoladamente e os grupos N+ e N+C tiveram mais metástases que o grupo N- sendo esta incidência estatisticamente significativa (Tabela 4).

Avaliando a toxicidade à quimioterapia encontramos, como efeito colateral predominante, o gastrointestinal, atingindo 82% (114/139 pacientes). De acordo com os critérios de classificação por graus, 42% (58/139 pacientes) apresentaram toxicidade grau 1 (anorexia nos primeiros três dias, náuseas não interferindo com as atividades diárias, e vômitos, menos de cinco episódios),

Tabela 4 – Metástases nos 333 casos.

Nº de metástases/total de casos por grupos						
	N—	%	N+C	%	N+	%
Locorregional						
plastrão	2	1,42	1	1,8	3	2,0
linf. supra hom	1	0,7	2	3,7	9	6,42
Sistêmicas						
mama + linfon.	2	1,42	—	—	—	—
osso	1	0,7	8	15,0	11	8,0
pulmão	3	2,0	2	3,7	3	2,0
pleura	1	0,7	—	—	2	1,4
fígado		—	—	—	1	0,7
cérebro		—	—	—	1	0,7
múltiplos		—	—	—	12	8,6
locais + sistêm.	2	1,4	4	7,5	7	5,0
Total	12/141	9,2	17/53	32,0	49/139	35,2

(P < 0,001) (P < 0,01)

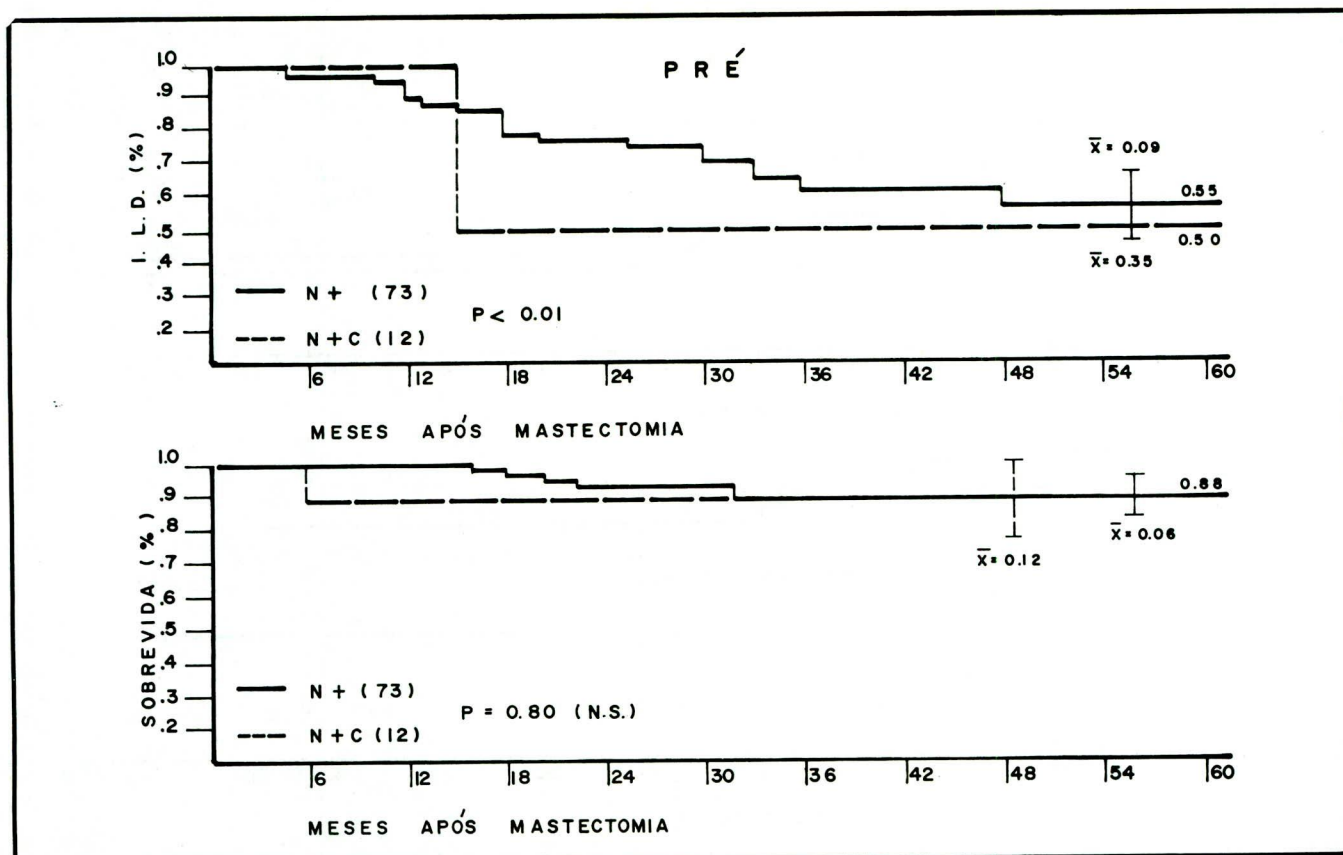
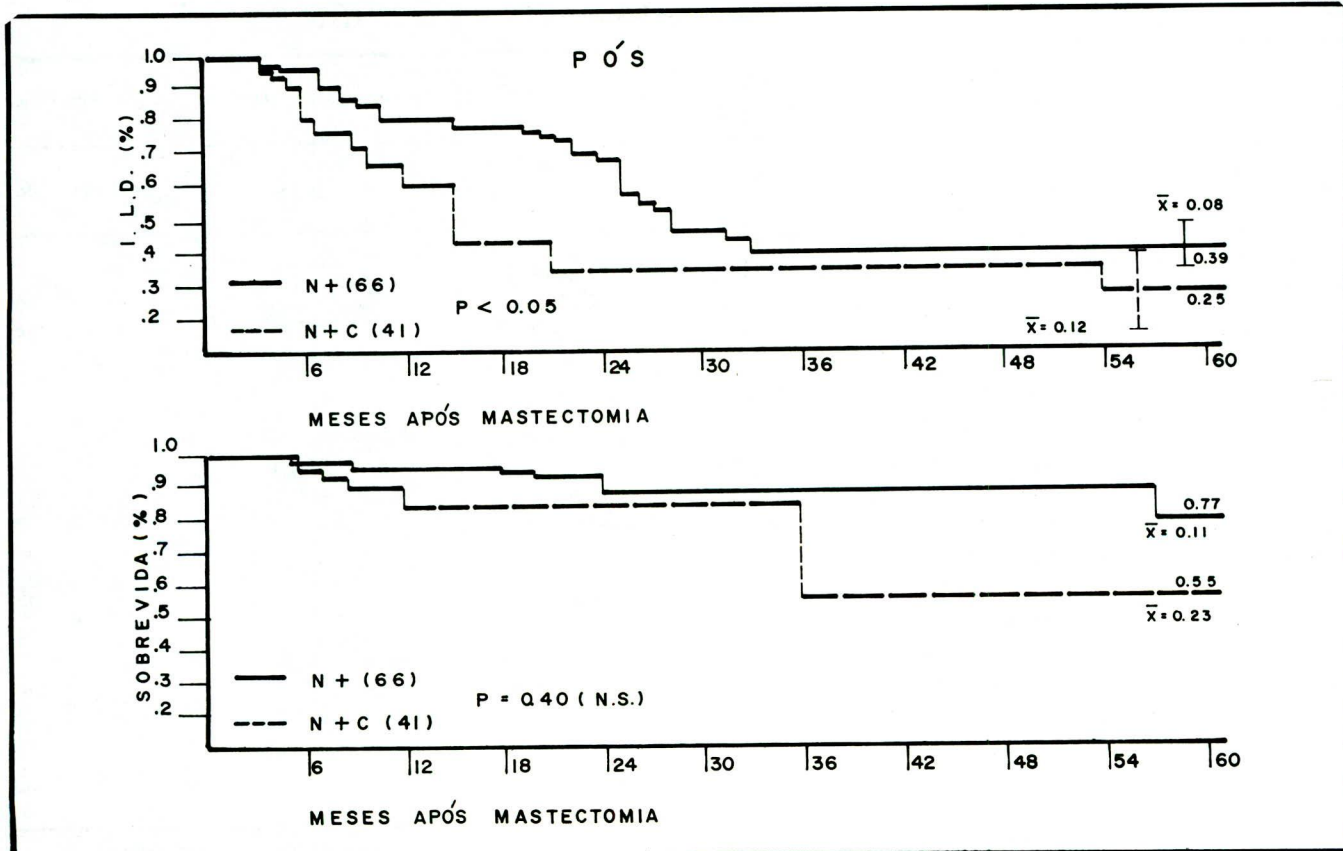


Fig.7

Fig. 8



enquanto 40% (56/139 pacientes) apresentaram grau 2 (anorexia por mais de três dias, náuseas interferindo nas atividades diárias, e vômitos, entre cinco e 10 episódios). Estes sintomas foram controlados satisfatoriamente pelo uso de antieméticos (metocloropramida 0,5mg/kg endovenosa por ocasião da quimioterapia e 10 a 20mg via oral, a cada três horas, durante 24 horas). Não foram observadas estomatite e diarreia.

Leucopenia, com ou sem trombocitopenia, ocorreu em 58 de 139 pacientes (42%), distribuídos em grau 1 (3.599 a 3.000 leucócitos), grau 2 (2.999 a 2.000) e grau 3 (1.999 a 1.000). Cinquenta, de 139 pacientes (36%), apresentaram grau 2.

Queda dos cabelos foi observada em 62 das 139 pacientes (45%), com alopecia discreta, socialmente aceitável. Em apenas 12 pacientes, das 139 (8,6%), houve alopecia moderada "cabelo ralo" surgindo logo após os primeiros ciclos.

Irregularidade menstrual ocorreu em 29 pacientes (21%), sendo todas pertencentes à faixa etária mais avançada (acima de 44 anos). Cistite química pela ciclofosfamida não foi observada, mas ardência conjuntival, com hiperemia e lacrimejamento, foi vista em duas pacientes (1,4%) (Tabela 5).

Tabela 5 — Toxicidade à quimioterapia.

Sistemas/graus	Número de ocorrências	Total de casos (%)
Gastrointestinal	114/139	82
grau 1	58/139	42
grau 2	56/139	40
Hematológica	58/139	42
grau 1	50/139	36
grau 2	8/139	6
Folículo piloso	74/139	53,6
alopecia discreta	62/139	45
alopecia moderada	12/139	8,6
Atividade ovariana		
irreg. menstrual	29/139	21
ardência conjuntival	2/139	1,4

Conclusões

Fisher e Bonadonna consolidaram o conceito de quimioterapia adjuvante no câncer operável da mama com axila histologicamente comprometida. A escolha do esquema CMF, no presente relato, deve-se a sua eficácia já comprovada por outras instituições e toxicidade plenamente aceitável. No nosso estudo o tratamento foi feito em um único dia, de forma endovenosa e repetida a cada 21/21 dias por oito ciclos (seis meses), o que

simplificou o tratamento reduzindo os custos para a Instituição e para os doentes. O início do tratamento foi o mais precoce possível, não sendo feita nenhuma redução de dose.

O comprometimento nodal revelou melhor índice prognóstico, sobretudo no que se refere à sobrevida. Os doentes com axila negativa (N —) tiveram bom prognóstico e em 20 meses de follow-up a sobrevida foi de 94%. Já os casos com axila positiva (N +) têm pior prognóstico e, sobretudo, o comprometimento de mais três linfonodos. A quimioterapia adjuvante, com o CMF, mostrou-se eficaz no aumento do intervalo livre de doença, quando comparamos o grupo tratado com o grupo controle. Esta melhora foi observada tanto nas axilas pouco comprometidas (N + 1 a 3) como nas axilas com quatro ou mais linfonodos e, tanto na pré como na pós-menopausa. O aumento do ILD não correspondeu, entretanto, à melhora na SV.

Pelas análises estatísticas empregadas o esquema de tratamento utilizado no Hospital de Oncologia mostrou ser eficaz, apesar da quantidade de droga administrada ser menor que o CMF clássico, da inclusão, no programa, de T4 e do pouco tempo de follow-up. Torna-se fundamental maior tempo de observação para uma conclusão definitiva. O presente trabalho corrobora outros semelhantes da literatura, no que concerne ao valor prognóstico e terapêutico do comprometimento axilar e da ausência de significado da pré e pós-menopausa, quanto à resposta à quimioterapia adjuvante. Este tratamento, com associação de drogas, se constitui na atualidade, em eficiente modalidade terapêutica no câncer da mama operável.

Summary

This is an evaluation of 333 patients submitted to adjuvant chemotherapy after different types of surgery, and in different stages of disease. Respective group results are evaluated. There was good tolerance to the treatment and general results are coincident with those of literature.

Uniterms: cancer of the breast; adjuvant chemotherapy

Referências Bibliográficas

1. Carbone PP — Adjuvant therapy of breast cancer 1971-1981. *Breast Cancer Res. and Treat.* 1982; 2: 75-84.
2. Hellman S et al — Cancer of Breast in: De Vita Vt, Hellman S, Rosenberg SA — *Cancer principles and Practice of Oncology* (Ed), Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1982; 27: 914-970.
3. Bluming A — Treatment of primary breast cancer without mastectomy. *Am. J. Med.* 1982; 72: 820-82.
4. Bonadonna G — Carcinoma della mammella In: *Manuale di Oncologia Medica* (Ed) Milano, Masson Italia Editori 1982; 32: 393-415.
5. Fisher B et al and participating NSABP investigators: Breast cancer studies of NSABP: an editorialized overview. In: Salmon SE, Jones SE. *Adjuvant Therapy of Cancer*. 3 (Ed) New York, Grune and Stratton Inc. 1981; 359-369.
6. Osborns MP et al — Breast conservation in the treatment of early breast cancer.

- Cancer 1984; 53: 349-355.
7. Wolmark N, Fisher B — Surgery in the primary treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res. and Treat.* 1981; 339-348.
 8. Bonadona G, Valagussa P — Adjuvant therapy of primary breast cancer. In: Carter SK, Glastein E, Livingston RB. *Principles of Cancer treatment* (eds) New York, Mc Graw-Hill. Inc. 1982; 315-326.
 9. Bedwinski J — Adjuvant irradiation for early breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 729-739.
 10. Harris JR, Beadle GF, Hellman S — Clinical studies on the use of radiation therapy as primary treatment of early breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 705-711.
 11. Levine JM et al. — The effect of postoperative and primary radiation therapy on delivered dose of adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil (CMF) chemotherapy in breast cancer. *Cancer*, 1984; 53: 237-241.
 12. Muss H et al. — Long-term follow-up of L-PAM and CMF with and without radiation therapy (RT) as adjuvant treatment for stage II breast carcinoma. *ASCO Abstracts C457*, 1984.
 13. Fisher B, other NSABP investigators: Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1.551-1.557.
 14. Fisher E et al, collaborating NSABP investigators. Pathologic findings from the NSABP for breast cancers: protoc n. 4. *Cancer* 1984; 53: 712-723.
 15. Morrow M et al — Does clearing of axillary lymph nodes contribute to accurate staging of breast carcinoma? *Cancer* 1984; 53: 1.329-1.332.
 16. Salvatori B et al — Prognostic factors in operable breast cancer. *Tumori* 1983; 69: 477-484.
 17. Nissen-Meyer R et al — Surgical adjuvant chemotherapy: results of one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1961; 154: 629-647.
 18. Montagne ED — Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 700-704.
 19. Senn HJ — Current status and indications for adjuvant therapy in breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982; 8: 139-150.
 20. Cedermark B et al — Breast conserving treatment for breast cancer in Stockholm, Sweden, 1977 to 1981. *Cancer* 1984; 53: 1.253-1.255.
 21. Hartmann WH — Minimal breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 681-684.
 22. Kinne DW — Surgical management of clinically early breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 685-690.
 23. Lagios MD et al — Segmental mastectomy without radiotherapy. *Cancer* 1983; 52: 2.173-2.179.
 24. Lichter A et al — A randomized comparison of mastectomy (M) plus axillary dissection (AD) versus excision (E), AD, plus radiation (XRT) in the treatment of primary breast cancer. *ASCO Abstracts C 469*, 1984.
 25. Sarrazin D et al — Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. *Cancer* 1984; 53: 1209-1213.
 26. International Union Against Cancer. Committee on TNM classification of Malignant Tumours. Second edition. Geneva, International Union Against Cancer, 1974.
 27. Hakes T and cols — Confirmation of dose-survival relationship in breast adjuvant chemotherapy. *ASCO Abstracts C 477*, 1984.
 28. Kaplan EL, Meyer P — Non parametric estimation from incomplete observation. *Am. Statist. Assoc. J.* 1958; 53: 457-481.
 29. Mantel M — Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* 1966; 50: 163-170.

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

DANIEL G. TABAK^{1,3}, LUIZ FERNANDO DA S. BOUZAS¹, LUIS SOUHAMI², M. KADMA DA S. CARRIÇO¹, MARY EVELYN D. FLOWERS¹

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

Resumo

No período de agosto/86 a fevereiro/87, três pacientes foram tratados com VP-16-1800mg/m², em infusão única em 26 horas no dia -6, seguida por Ciclofosfamida (EDX) 50mg/kg/d nos dias -5, -4 e -3. Irradiação corpórea total (ICT) — 1000 cGy em 5 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 Crônica (LMC) em 2.^a fase crônica e um paciente portador de LLA em 2.^a remissão. A idade variou entre quatro e 29 anos. A principal toxicidade apresentada por este regime foi mucosite severa 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 se seguiram ao TMO. Um paciente apresentou alterações eletrocardiográficas significativas sem, entretanto, ocorrerem 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. Concluímos que VP-16/EDX/ICT é um regime eficaz e bem tolerado no tratamento de neoplasias hematológicas.

Unitermos: altas doses quimioterapia; transplante de medula óssea; mucosite; leucemia.

Introdução

O transplante de medula óssea (TMO) permite a utilização de terapêutica citotóxica causando dano irreversível à medula óssea normal do paciente. Embora o efeito do enxerto contra leucemia já tenha sido relacionado como um fator na redução da recorrência de doença pós-transplante¹, o principal determinante na eliminação da doença mínima residual, nos casos dos pacientes em remissão, bem como na indução de remissão nos pacientes transplantados em recaída, ainda parece ser regime de condicionamento. No entanto, a importância do efeito enxerto *versus* leucemia vem assumindo um maior destaque, já que foi demonstrado que a utilização de técnicas de depleção de linfócitos T do inóculo de medula aumenta a incidência de

recorrência pós-transplante².

O time de Seattle estudou vários regimes de condicionamento em pacientes transplantados em recaída³. O regime "convencional" utilizando Ciclofosfamida e irradiação corpórea total foi comparado ao mesmo regime associado a outros agentes antineoplásicos.

A conclusão daquele estudo foi de que a utilização de um regime mais intenso não afeta a taxa de recaída pós-transplante. De um modo geral as drogas utilizadas, à exceção do BCNU e Dimetilbussulfan, já haviam sido utilizadas nos tratamentos anteriores. A dose média de BCNU utilizada foi de 10mg/kg. Exceto por um leve aumento na incidência de pneumonia intersticial, em pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), não houve diferença significativa entre os vários grupos quanto à incidência de doença enxerto

¹Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea, ²Serviço de Radioterapia. Trabalho apresentado no 5.^o Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³Praça Cruz Vermelha, 23/7.^o andar. Rio de Janeiro — RJ. CEP 20230.

versus hospedeiro (DEVH) e infecções. Doze de 138 pacientes morreram precocemente sem evidência de "pega" do enxerto e detalhes não são fornecidos quanto a ocorrência ou não de toxicidade diretamente relacionada ao regime de condicionamento.

O transplante de medula óssea mostrou-se eficaz no tratamento de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em 1.^a remissão⁴, LLA em 1.^a remissão⁵ e Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica⁶. No entanto, a recorrência da doença primária ainda ocorre em cerca de 30% dos pacientes portadores de LMA e transplantados em 1.^a remissão; 60% dos pacientes portadores de LMA transplantados em 2.^a remissão; 30% dos pacientes portadores de LLA transplantados em 1.^a remissão; e 60% dos pacientes portadores de LLA transplantados em 2.^a remissão⁷, utilizando Ciclofosfamida 120mg/kg e 1.200cGy, em seis frações diárias como regime de condicionamento.

No sentido de tentar reinduzir a taxa de recorrência pós-transplante, o Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO) vem utilizando, desde agosto de 1986, a associação de altas doses de Etoposide (VP-16, Vepesid® — Bristol), Ciclofosfamida e irradiação corpórea total hiperfracionada no tratamento das neoplasias hematológicas. Este trabalho preliminar descreve a toxicidade associada a esse regime de condicionamento em três pacientes.

Material e métodos

Os pacientes entraram no estudo no período de agosto de 1986 a março de 1987. Foram selecionados pacientes em que o risco de recaída pós-transplante era elevado, tendo sido incluídos um paciente portador de LLA em recaída, um paciente portador de LMC em 2.^a fase crônica e um paciente portador de LLA em 2.^a remissão. A idade variou entre quatro e 29 anos. O dia zero é considerado o dia do transplante. VP-16 foi administrado na dose de 1.800mg/m² em uma solução salina 0,45% na concentração de 0,4mg/ml. Nesta concentração a solução é estável por quatro horas, sendo a preparação do quimioterápico feita imediatamente antes

da administração. A droga foi infundida por um período de 26 horas. No sentido de prevenir as reações anafiláticas associadas à droga⁸ todos os pacientes receberam Solumedrol® — Upjohn — 100mg E.V. imediatamente antes do início da infusão. A infusão foi iniciada no dia -6. A Ciclofosfamida (Enduxan® Abbott) foi administrada na dose de 50mg/kg/d nos dias -5, -4 e -3. A irradiação corpórea total (ICT) foi administrada de forma hiperfracionada (200cGy por fração) num período de três dias, para uma dose total de 1.000cGy. Os primeiros dois pacientes foram irradiados no acelerador linear com fótons de 18MeV sendo a taxa de dose de 7,5cGy/min. O terceiro paciente foi irradiado por telecobaltoterapia, sendo a taxa de dose de 10cGy/min. (Tabela 1).

Todos os pacientes receberam Methotrexate — 12mg por via intratecal no dia -7 como profilaxia do sistema nervoso central e seis doses adicionais a partir do dia 50 pós-transplante em semanas alternadas. Todos os pacientes receberam a medula óssea de um irmão HLA-idêntico como determinado pelo estudo de família com tipagem sorológica e cultura mista de linfócitos. A profilaxia da DEVH foi feita com a associação de Ciclosporina (CSA) (Sandimmun® — Sandoz) e Methotrexate (MTX)⁹.

Os primeiros dois pacientes receberam o MTX na dose de 15mg/m² no dia 1 e 10mg/m² nos dias 3, 6 e 11. Devido à ocorrência de mucosite severa no segundo paciente tratado, a dose de Methotrexate foi reduzida para 10mg/m², no dia 1 no terceiro paciente. A CSA foi administrada na dose de 3mg/kg/d E.V. em duas doses diárias. A droga foi administrada por via endovenosa até à resolução da mucosite, passando então a ser administrada na dose de 12,5mg/kg em duas doses diárias, por via oral. O ajuste da dose foi feito segundo os critérios de Seattle⁹. Os pacientes foram mantidos em isolamento reverso, em quartos sem fluxo de ar laminar. Os pacientes que desenvolveram DEVH receberam Metilprednisolona na dose de 2mg/kg, sendo a dose reduzida progressivamente, no curso de seis meses pós-transplante.

Tabela 1 — VP-16/EDX/ICT/TMO no tratamento de neoplasias hematológicas

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
VP-16	1800mg/m ²						
EDX		50mg/kg	50mg/kg	50mg/kg			
ICT (R)					200/200	200/200	200
Infusão de medula							XXX

Resumo dos casos

— CEMO 027/86: Paciente de quatro anos, feminino, natural do Rio Grande do Sul, diagnóstico de LLA-L₂, estabelecido em abril de 1985. Naquela ocasião apresentava hepatoesplenomegalia (fígado — 9cm e o baço a 2,5cm do RCE). O hemograma inicial revelava leucometria 14.000/mm³, 70% de blastos e plaquetometria 23.000/mm³. O exame do líquido era normal. Iniciou tratamento com o Protocolo Brasileiro de 1982, sem Asparaginase devido a reação anafilática. Atingiu remissão em maio de 1985 tendo sido mantida com o BFM-83. Recebeu profilaxia do sistema nervoso central (SNC) com MTX em doses intermediárias e radioterapia craniana 1.200cGy. Apresentou recaída medular em 13/5/86. Foi iniciado esquema com: Vincristina, Daunorubicina, VP-16 (250mg/m² a cada 28 dias x 3), Dexametasona e Ciclofosfamida. No entanto, o mielograma realizado em 23/7/86 revelava 22% de blastos. O mielograma pré-transplante (17/8/86) revelava 70% de blastos. A paciente recebeu transplante de sua irmã não tendo sido identificada pré-transplante nenhuma alteração citogenética.

— CEMO 035/87: Paciente de 29 anos, masculino, branco, natural de São Paulo, diagnosticado em março de 1985, como portador de LMC. Apresentava no mielograma inicial 1% de blastos e 6% de promielócitos. O sangue periférico revelava leucócitos 190.000/mm³, plaquetas 167.500/mm³. A análise citogenética revelou presença de Ph¹. O paciente recebeu Bussulfan até agosto de 1985 quando um novo mielograma revelou 73% de blastos, CALLA +. O paciente foi tratado com Vincristina, Daunorubicina e Prednisona entrando em remissão. Não foi feita profilaxia do SNC. O paciente recebeu terapêutica de manutenção com pulsos de COAP, MTX e 6 MP. Em outubro de 1986 apresentou diplopia e a punção líquórica demonstrou a presença de blastos, persistindo a remissão medular. O paciente recebeu MTX, ARA-C e Dexametasona intratecal seguida de 2.400cGy na região craniana. Recebeu novo ciclo de Vincristina, Daunorubicina e Prednisona e foi mantido com MTX e 6 MP até a semana anterior ao TMO. O mielograma pré-TMO revelava medula óssea compatível com LMC em fase crônica. A análise do cariótipo revelou a persistência do Ph¹ sem outras alterações citogenéticas. O exame do líquido pré-TMO não identificou células blásticas. O paciente recebeu a medula de sua irmã HLA idêntica.

— CEMO 036/87: Paciente de 16 anos, feminino, branca, natural de Pernambuco, diagnosticada como LLA-L₁. Em janeiro de 1983 a paciente foi iniciada no Protocolo Brasileiro Risco Básico. Entrou em remissão no 28º dia de tratamento, tendo recebido profilaxia do SNC com MTX — I.T. e 1.800cGy de irradiação craniana. A

terapia de manutenção foi suspensa em setembro de 1985. Em agosto de 1986 surgiram dores ósseas e palidez e o mielograma revelou 76% de linfoblastos. A paciente entrou em 2ª remissão com pulsos de ARA-C e VM-26, tendo sido mantida com 6 MP/MTX até 30 dias antes do TMO. A paciente recebeu a medula óssea de seu irmão HLA idêntico. Não foram identificadas alterações citogenéticas pré-TMO.

Resultados

Toxicidade do regime de condicionamento:

Os três pacientes toleraram relativamente bem o regime de condicionamento tendo recebido alta nos primeiros 50 dias pós-transplante (+47, +50, +37) (Tabela 2). Apesar de febre e calafrios serem ocasionalmente descritos com a infusão de VP-16, tal não ocorreu com os nossos pacientes. Náusea e vômitos surgiram mas foram relacionados à infusão de Ciclofosfamida e irradiação. Hipotensão ou reações anafiláticas não ocorreram. Acidose metabólica ocorreu em um paciente (CEMO 027/86) com queda de bicarbonato sérico para 15mM/L no dia seguinte à infusão do VP-16. Houve queda discreta do pH para 7,34 com correção das anormalidades nos quatro dias que se seguiram. O solvente utilizado na preparação do VP-16 e que consiste de polietilnoglicol, ácido cítrico, tween 80 e etanol, provavelmente contribuiu para a anormalidade metabólica. Esta não foi associada a nenhum sintoma ou sinal, tendo revertido espontaneamente. Nenhum paciente demonstrou desorientação apesar do grande volume de etanol incluído na quimioterapia.

O principal efeito tóxico associado ao regime de condicionamento foi a mucosite (Tabela 3). O quadro foi variável tendo sido moderado em um paciente e severo nos dois últimos. Ocorreu, entretanto, em grau extremamente importante no paciente CEMO 035/87 que inadvertidamente vinha ainda em uso de MTX/6 MP

Tabela 2 — Toxicidade associada ao regime de condicionamento nos primeiros 30 dias pós-TMO

— Náuseas, vômitos	3/3
— Mucosite	3/3
— Acidose metabólica	1/3
— Hipotensão	0/3
— Reação anafilática	0/3
— Alterações ECG	3/3
— Alterações função hepática	1/3
— Outras: — convulsões	1/3
— SARA	1/3

até o dia que antecedeu o início de quimioterapia. O paciente apresentou diarreia hemorrágica em volume superior a 2 l/d. O paciente seguinte (CEMO 036/87) recebeu apenas 10mg/m² de MTX no dia 1 pós-TMO e o grau de mucosite foi menos intenso, não tendo ocorrido diarreia em volume significativo.

Tabela 3 — Mucosite associada ao regime de condicionamento

	Grau de mucosite		
	Leve	Moderada	Severa
CEMO 027/86		XXX	
CEMO 035/86			XXX
CEMO 036/87			XXX

Leve: Dor, sem ulcerações; paciente capaz de comer e beber.

Moderada: Ulcerações dolorosas, controladas com medidas locais; paciente capaz de deglutir líquidos.

Severa: Ulcerações dolorosas com duração superior a uma semana, necessitando de narcóticos.

Todos os pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas, caracterizadas por alterações não-específicas de ondas T e segmento ST. Entretanto, o paciente CEMO 027/86 apresentou alterações importantes da repolarização ventricular, com inversão de onda T na parede anterior, logo após o término da Ciclofosfamida. Não surgiu nenhuma repercussão clínica tendo o quadro eletrocardiográfico revertido por completo no dia +5 pós-TMO. Um paciente (CEMO 035/87) apresentou elevação transitória das provas de função hepática. Nenhum paciente demonstrou sinais de doença veno-oclusiva hepática. Todos os pacientes demonstraram sinais de retenção hídrica com ganho de peso e edema. A síndrome foi mais dramática no paciente CEMO 036/87, que desenvolveu infiltrados pulmonares bilaterais. O quadro se resolveu totalmente após a introdução de altas doses de diuréticos.

Pega do enxerto:

Nos três pacientes foi observada evidência de pega de enxerto nos primeiros 21 dias pós-TMO. Um paciente ainda requer transfusões semanais no dia +60 pós-TMO. Os outros dois pacientes ficaram livres de transfusões de plaquetas nos dias +29 e +31. Nos pacientes transplantados a partir de doadores do sexo oposto houve documentação da pega do enxerto por análise de cariótipo. No paciente CEMO 027/86 o quimerismo foi documentado pela ocorrência de DEVH.

Eficácia antileucêmica inicial:

O paciente transplantado em recaída encontra-se em remissão no dia +210 pós-TMO, tendo sido o último mielograma realizado no dia +100. No paciente portador de LMC em 2.^a fase crônica houve documentação citogenética da eliminação do clone Ph¹. No dia 28 pós-TMO todas as células analisadas (> 30 metáfases) são XX/Ph¹.

Incidência de DEVH:

Dois pacientes apresentaram DEVH aguda grau II, tendo sido controlada com corticosteróides. O paciente com sobrevida superior a 100 dias não apresentou sinais de DEVH crônica.

Sobrevida:

Todos os pacientes estão vivos sem sinais de doença (Tabela 4).

Tabela 4 — Sobrevida livre de doença

Pacientes	Dias
CEMO 026/86	+ 210
CEMO 035/87	+ 63
CEMO 036/87	+ 50

Discussão

Existe evidência experimental conclusiva de que a eficácia dos agentes antineoplásicos está relacionada à dose¹⁰. Para a linhagem murina L 1210 existe uma relação logarítmica linear entre a dose de vários agentes quimioterápicos e a citorredução tumoral¹¹. A utilização de agentes antitumorais no tratamento de determinadas neoplasias é limitada pela toxicidade das drogas, principalmente ao sistema hematopoiético.

O transplante de medula óssea permite a utilização de doses maciças de químio-radioterapia no tratamento de certas neoplasias, uma vez que não existe a preocupação com a mielotoxicidade associada. No entanto, a agressividade dos regimes de condicionamento pré-transplante de medula óssea (TMO) passa a ser limitada pela toxicidade determinada em outros sistemas que não o hematopoiético.

O transplante alogeneico de medula óssea mostrou-se eficaz no tratamento de leucemias refratárias ao tratamento convencional como demonstrado por Thomas¹². Treze entre 110 pacientes que receberam

um transplante alogeneico e seis entre 16 pacientes que receberam um transplante singeneico estão vivos, livres de doença seis — 11 anos após o procedimento. O regime de condicionamento inicial nos primeiros 10 pacientes consistiu apenas de irradiação corpórea total, em dose única de 1.000cGy. Nos 100 pacientes que se seguiram, a irradiação de corpo total foi precedida por Ciclofosfamida na dose de 60mg/kg/d em dois dias na tentativa de eliminar um maior número de células leucêmicas. Muitos destes pacientes faleceram devido à doença avançada, à toxicidade do regime e a complicações infecciosas. Além destas mortes precoces, muitos pacientes vieram ao óbito nos primeiros 100 dias após o transplante devido a doença enxerto *versus* hospedeiro. No entanto, recaída leucêmica ocorreu na maioria dos pacientes que resolveram as complicações.

No sentido de tentar reduzir a recidiva de doença pós-transplante, vários regimes de condicionamento têm sido testados nos diversos Centros de Transplante de Medula Óssea. Estes regimes incluem a utilização de irradiação corpórea total hiperfracionada associada a Ciclofosfamida¹³, a doses elevadas de etoposide¹⁴ ou a doses elevadas de Citosina arabinosídeo¹⁵.

Os princípios gerais da correlação tempo/dose em radioterapia já vêm sendo estudados há vários anos¹⁶. Estudos radiobiológicos demonstraram que nos regimes fracionados uma maior dose diária pode ser administrada permitindo a reparação dos tecidos normais, enquanto que células com capacidade limitada de reparação, como as células leucêmicas, seriam preferencialmente destruídas¹⁷.

O grupo do MSKCC apresentou recentemente os resultados de um regime de condicionamento utilizando 11 frações de 120cGy em três dias seguido de Ciclofosfamida 60mg/kg/d em dois dias¹³. Oitenta e cinco pacientes portadores de LMA foram tratados em 1.^a, 2.^a, 3.^a remissão ou recaída.

Nos pacientes em 2.^a remissão com idade inferior a 20 anos, a sobrevida livre de doença no período de acompanhamento de 60 meses foi de 75%, embora os resultados em pacientes em 1.^a remissão não tenham sido superiores ao regime convencional de Seattle¹². No entanto, em pacientes acima de 20 anos a incidência de pneumonia intersticial foi a principal causa de morte, determinando uma sobrevida livre de doença de apenas 17%.

Dos 77 pacientes portadores de LLA tratados em 2.^a ou 3.^a remissão ou fases mais avançadas de doença, o regime também mostrou-se eficaz nos indivíduos com idade inferior a 20 anos em 2.^a remissão. A sobrevida livre de doença em 60 meses foi de 63%.

O regime, portanto, mostrou-se eficaz em indivíduos portadores de leucemia, em fases mais avançadas de doença, mas foi limitado pela incidência de toxicida-

de pulmonar, principalmente em pacientes com idade superior a 20 anos.

Blume *et al* descreveram o uso de um esquema idêntico de radioterapia fracionada em 36 pacientes portadores de neoplasias hematológicas avançadas¹⁴. Este regime foi seguido de VP-16 que foi escalonado até a dose de 70mg/kg. Nesta dose os autores descrevem toxicidade severa caracterizada por mucosite importante. Os autores definem a dose de 60mg/kg como a dose máxima tolerada de VP-16 quando associada a irradiação corpórea total. Nos pacientes portadores de LMA ou LLA a sobrevida livre de doença foi de 46% para um período mediano de acompanhamento de 10 meses.

O VP-16 é uma droga ideal para se incorporar a um regime de condicionamento, já que em doses habituais a droga produz toxicidade moderada e estudos preliminares no laboratório sugerem uma relação importante entre dose e efeito¹⁸. O seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido mas depende em parte da formação de radicais livres que causariam dano ao DNA¹⁹. Este efeito seria potencializado pela inibição da enzima topoisomerase II envolvida nos processos de reparação do DNA²⁰. Paralelamente, para um outro derivado de podofilotoxina-teniposide (VM-26) um dos mecanismos de resistência parece estar relacionado à diminuição do influxo celular da droga²¹. É possível que este processo seja devido a amplificação genética com alterações secundárias da membrana celular e que ele possa ser contornado pelo uso de concentrações mais altas da droga.

O sinergismo apresentado pelo VP-16 e a Ciclofosfamida contra células L 1210 já foi demonstrado²². Outro fenômeno interessante é que em leucemias refratárias e neuroblastomas, a sensibilidade ao teniposide pode ser restaurada pelo aumento da dose e da duração de infusão²³. Com base nestes princípios, a associação de altas doses de Ciclofosfamida e VP-16 administrado sob infusão contínua foi escolhida para este estudo.

Wolff *et al* utilizaram doses crescentes de VP-16 para o tratamento de neoplasias refratárias¹⁸. Naquele estudo a dose de VP-16 foi escalada a 2.700mg/m², dividida em três infusões diárias. Nesta dose, mucosite severa ocorreu em 100% dos pacientes. Na dose de 1.800mg/m² o regime foi bem tolerado em 75% dos pacientes.

Postmus *et al*²⁴ utilizaram em 22 pacientes com neoplasias refratárias doses de VP-16 até 3.500mg/m². A droga foi administrada em seis infusões num período de três dias. Mucosite orofaríngea foi o fator limitante, embora tenha ocorrido grande variação entre os indivíduos. Em ambos os estudos acima citados a droga foi utilizada isoladamente.

O nosso estudo foi baseado na experiência inicial da

Washington University, St. Louis, EUA*

Embora o número de pacientes seja pequeno, o regime foi tão bem tolerado quanto o nosso regime convencional, que utiliza Ciclofosfamida na dose de 60mg/kg/d em dois dias seguida de 1.200cGy de irradiação corpórea total em seis dias. É difícil comparar os efeitos tóxicos sobre a mucosa orofaríngea causados pelos dois regimes. Atualmente estamos investigando a possibilidade do efeito tóxico ter sido agravado pelo Methotrexate. Todos os pacientes receberão apenas 10mg/m² no dia 1 pós-TMO.

Outro aspecto interessante é que recentemente foi demonstrado que o VP-16 é rapidamente secretado na saliva²⁵. O último paciente tratado foi orientado para lavar a cavidade oral continuamente durante a infusão de VP-16 com solução salina. Este paciente praticamente não apresentou ulcerações orais embora tenha desenvolvido esofagite importante.

Ainda é cedo para avaliar o principal efeito tóxico em potencial associado ao regime. Nenhum paciente desenvolveu pneumonia intersticial, mas dois deles ainda se encontram no período de risco. O quadro pulmonar desenvolvido por um dos pacientes (036/87) parece estar relacionado aos efeitos já descritos com a Ciclosporina causando retenção hídrica e dano endotelial²⁶. No nosso paciente houve resolução completa do quadro com a restrição de líquidos e o uso de diuréticos. É importante ressaltar que a Ciclosporina não deve ser colocada como único agente responsável por esta síndrome. Postmus *et al*²⁷ descreveram um quadro semelhante em dois pacientes portadores de tumores sólidos refratários a tratamento quimioterápico convencional e que foram submetidos a transplante autólogo de medula óssea após receberem Ciclofosfamida 7g/m² e VP-16 na dose de 2g/m². O dano endotelial provavelmente foi causado pelos quimioterápicos, embora não se possa excluir um agente infeccioso.

Da mesma forma, as crises convulsivas desenvolvidas pelo paciente CEMO 027/87 foram relacionadas ao uso concomitante de altas doses de CSA e Metilprednisolona²⁸. Este fenômeno ocorre mais frequentemente em crianças e não parece estar relacionado ao regime de condicionamento. A penetração do VP-16 no líquido é variável. No entanto, em tumores sensíveis, como o carcinoma de pulmão indiferenciado de pequenas células, a droga parece se concentrar preferencialmente em metástases cerebrais²⁹. Este dado se correlaciona com a regressão de lesões cerebrais após o uso de VP-16 para o tratamento daquele tipo de tumor³⁰.

A acidose metabólica, como já mencionada, é se-

cundária aos solventes utilizados na preparação do etoposídeo. A ocorrência de acidose importante requer a utilização de bicarbonato, principalmente considerando a utilização de doses elevadas de Ciclofosfamida. Nenhum dos pacientes, entretanto, desenvolveu cistite hemorrágica.

Apesar de não haver casos descritos de cardiotoxicidade em crianças³¹, a nossa paciente de quatro anos desenvolveu alterações eletrocardiográficas bastante significativas. É possível que o VP-16 tenha potencializado o efeito da Ciclofosfamida³².

Embora seja precoce para uma análise da eficácia do regime, este se mostrou ativo no paciente portador de LLA refratária ao tratamento convencional.

O CEMO pretende utilizar este regime para o tratamento de pacientes portadores de neoplasias hematológicas de mau prognóstico. Em uma fase inicial procuraremos incluir os pacientes em que a morbidade, naturalmente associada ao transplante, esteja reduzida, isto é, pacientes com idade inferior a 20 anos em que o risco de DEVH é menor.

Summary

From August 1986 to February 1987, three patients were treated with VP-16 — 1,800mg/m², continuous infusion over 26h on day -6, followed by Cyclophosphamide (EDX) 50mg/kg/d on days -5, -4 and -3 and total body irradiation (TBI) — 1.000cGy in 5/200cGy fractions on days -2, -1 and day 0. Bone marrow transplantation was performed on day 0 utilizing HLA compatible donors.

The study included 3 patients: 1 patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 1st marrow relapse; 1 patient with chronic myelogenous leukemia (CML) in 2nd chronic phase and 1 patient with ALL in 2nd remission. The age varied between 4 and 29 years. The most significant toxicity of this regimen was severe mucositis that occurred in all 3 patients. They all developed mouth ulcerations and one patient developed hemorrhagic diarrhea with a volume greater than 2 l/d. The picture resolved in three weeks in all patients. One patient had significant electrocardiographic changes but no signs of cardiotoxicity. The efficacy of the regimen could be evaluated in the patient transplanted in relapse that remains in remission 210 days after transplantation. The Ph¹ chromosome disappeared in the patient with CML. We conclude that VP-16/EDX/TBI is an effective regimen and well tolerated in the treatment of hematological malignancies.

*Herzig G. — Comunicação pessoal

Uniterms: high dose chemotherapy; bone marrow transplantation; mucositis; leukemia.

Referências Bibliográficas

1. Weiden PL, Flournoy N, Sanders J, et al — Antileukemia effect of Graft versus Host Disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *Transplant Proc*, 1981; 13:248.
2. Mitsuyasu RT, Champlin RE, Gale RP, et al — Treatment of donor bone marrow with monoclonal anti T cell antibody and complement for the prevention of versus Host Disease after marrow transplantation for leukemia. *Ann Int Med*, 1986; 105:20.
3. Badger C, Buckner CD, Thomas ED, et al — Allogeneic marrow transplantation for acute leukemia in relapse. *Leuk Res*, 1982; 6:383.
4. Gale RP, Kai HEM, Rim AA, et al — Bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission. *Lancet*, 1982; 2:1006.
5. Gale RP, Kersey JH, Bortin MM, et al — Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1983; 2:663.
6. Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al — Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Int Med*, 1986; 104:155.
7. Bortin MM, Gale RP — Current status of allogeneic bone marrow transplantation: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Clinical Transplant*, 1986.
8. Weiss RB — Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy. *Semin Oncol*, 1982; 9:5.
9. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and Cyclosporine compared with Cyclosporine alone for prophylaxis of acute Graft versus Host Disease after marrow transplantation for leukemia. *New Eng J Med*, 1986; 314:729.
10. Frei E III, Canellos GP — Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med*, 1980; 69:585.
11. Steel GG — Growth and survival of tumor stem cells in: *Growth Kinetics of Tumors*. Oxford Clarindon Press, 1977; 244-267.
12. Thomas ED — The use and potential of bone marrow allograft and whole body irradiation in the treatment of leukemia. *Cancer*, 1982; 50:1449.
13. Brochstein JA, Kernan N, Emanuel D, et al — Marrow transplantation for acute leukemia after hyperfractionated total body irradiation and cyclophosphamide. *Blood*, 1986; 68:271.
14. Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR et al — Total body irradiation and high dose VP-16: An effective preparatory regimen for bone marrow transplantation of patients with advanced hematological malignancies. *Blood*, 1985; 66:249.
15. Coccia PF, Strandjord SE, Gordon EM, et al — High dose cytosine arabinoside and fractionated total body irradiation: An improved preparative regimen for bone marrow transplantation of children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood*, 1984; 64:213.
16. Wiernik G — The significance of the time-dose relationship in radiotherapy. *Br Med Bull*, 1973; 29:39.
17. Peters LJ, Withers HR, Cunoiff JH, Dicke KA — Radiological considerations in the use of total body irradiation for bone marrow transplantation. *Radiology*, 1979; 131:243.
18. Wolff SN, Fer MF, McWay CM, et al — High dose VP-16213 and autologous bone marrow transplantation for refractory malignancies. A phase I study. *J Clin Onc*, 1983; 1:701.
19. Wozniak AJ, Lisson BS, Hande KR, Ross WE — Inhibition of etoposide induced DNA damage and cytotoxicity in L 1210 cells by dehydrogenase inhibitors and other agents. *Cancer Res*, 1984; 44:626.
20. Ross W, Rowe T, Glisson B, Yalowich J, Lin L — Role of topoisomeras II in mediating epidophyllotoxin induced DNA cleavage. *Cancer Res*, 1984; 44:5857.
21. Lee T, Roberts D — Flux of teniposide across the plasma membrane of teniposide resistant sublines of L 1210 cells. *Cancer Res*, 1984; 44:2986.
22. Dombrowsky P, Nissen NI — Combination chemotherapy with 4' — demethylpodophyllotoxin 9 — (4,6-O-ethylidene- -D-gencopyranoside VP-16-213 (NSC 141540), in L 1210 leukemia. *Eur J Cancer*, 1976; 12:181.
23. Abromowitch M, Surkule JA, Hayes FA, Rivera G — Continuous infusion teniposide (VM-26): a new effective schedule of administration in refractory leukemia (AL) and neuroblastoma (NB). *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1984; 25:162.
24. Postmus PE, Mulder NH, Sleiffer DT, et al — High dose etoposide for refractory malignancies: a phase I study. *Cancer Treat Rep*, 1984; 68:1471.
25. Holthuis JJM, Postmus PE, Vanoort WJ, et al — Pharmacokinetics of high dose etoposide. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1986; 22:1149.
26. Barrett AJ, Kendra JR, Lucas CP, et al — Cycloporine A as prophylaxis against Graft versus Host Disease in 36 patients. *Brit Med J*, 1982; 285:162.
27. Postmus PE, de Vries EGE, Devries-Hospers HG, et al — Ciclofosfamida and VP-15 213 with autologous bone marrow transplantation. A dose escalation study. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1984; 20:777.
28. Durrant S, Chipping PM, Palmers S, Gordon-Smith EC — Cyclosporin A, Methylprednisolone and convulsions. *Lancet*, 1982; 2:829.
29. Stewart DJ, Richard MT, Hugenholtz H, et al — Penetration of VP-16 (etoposide) into human intracerebral and extracerebral tumors. *J Neuro Oncol*, 1984; 2:133.
30. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Veneken LM, et al — Remission of brain metastases from small cell lung cancer after high dose chemotherapy. *Ann Int Med*, 1984; 101:717.
31. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rappefort JN — Ciclofosfamida cardiotoxicity: An analysis of dosing as a risk factor. *Blood*, 1986; 68:1114.
32. Appelbaum FR, Strauchen JA, Graw JR RG, et al — Acute lethal carditis caused by high dose combination chemotherapy. *Lancet*, 1976; 1:58.

Biópsia Percutânea nas Lesões Neoplásicas do Esqueleto

REYNALDO JESUS GARCIA FILHO

Escola Paulista de Medicina — São Paulo, SP

Resumo

O autor discute novos conceitos a respeito das biópsias ósseas. Propõe a utilização das biópsias percutâneas nas lesões neoplásicas primárias ou secundárias do esqueleto. Apresenta a técnica do método fechado através de agulhas de diferentes calibres e formas, em 209 pacientes, em regime ambulatorial e sob controle radiográfico. O método mostrou-se seguro, econômico e relativamente indolor, fornecendo amostras de tecido suficientes para o diagnóstico histológico, citológico e bacterioscópico, com uma precisão de 85%. O método não impede a realização posterior de biópsias abertas e contribuiu sobremaneira para aumentar as indicações de cirurgias conservadoras que evitam a amputação.

Unitermos: *biópsia óssea; biópsia em lesões neoplásicas ósseas*

Introdução

A biópsia percutânea com agulha foi utilizada inicialmente para a aspiração dos elementos da medula óssea e representou a área de maior interesse até a década de 1930, quando se iniciaram as experiências com biópsias aspirativas das neoplasias do esqueleto^{2,3}. Este método de obtenção de tecido ganhou na atualidade uma larga aceitação e constitui um procedimento fundamental nos principais centros médico-oncológicos nos EUA.

A biópsia percutânea com agulha, também conhecida como biópsia fechada, apresenta uma série de vantagens em relação à biópsia cirúrgica ou aberta, visto que a rádio e a quimioterapia podem ser instituídas imediatamente após a biópsia, sem a necessidade de se esperar a cura da cicatriz cirúrgica, como ocorre na biópsia aberta. A ressecção do trajeto da agulha é mais fácil do que na biópsia incisional. Cumpre-nos salientar que a técnica percutânea oferece um menor risco de disseminação do tumor, da mesma maneira que o risco de fratura patológica também é menor devido ao pequeno calibre das agulhas.

As complicações relacionadas com os procedimentos cirúrgicos e com a anestesia geral são evitadas e os custos deste procedimento são consideravelmente menores do que aqueles de uma biópsia a céu aberto.

A utilização de um intensificador de imagens e o desenvolvimento de vários instrumentos para a aquisição de tecido têm proporcionado uma alta eficiência da técnica. Cumpre-nos entretanto salientar a importância de

um anatomopatologista experiente no diagnóstico destas lesões tumorais.

Instrumental

Uma variedade de instrumentos com calibre e tipo de ponta diversos é necessária para a biópsia do esqueleto (Figura 1). Sua escolha será determinada pela experiência do cirurgião, a necessidade do espécime (exame citológico ou histológico), a localização da lesão e a integridade da cortical. A forma de estilete ou trocar é comum nas agulhas utilizadas para biópsia percutânea. As agulhas finas, com calibre variando de 18-23G, são úteis na colheita de material para exame citológico ou sua aspiração². As agulhas com um bisel de ângulo mais agudo e aquelas tipo trefina permitirão a colheita das melhores amostras (Figura 2). A agulha tipo "TRU-CUT" (Figura 3) é utilizada para a biópsia de tecidos moles e permite a colheita de uma amostra aproximadamente de 2 x 20mm, adequada para o estudo histológico. Em nossa experiência, essa agulha proporciona os melhores espécimes histológicos e é a mais freqüentemente usada nas lesões primárias do esqueleto.

As agulhas tipo trefina de largo calibre são utilizadas para a perfuração do osso cortical e obtenção de tecido. Essas agulhas são constituídas de uma cânula externa ajustada a um trocar pontiagudo e uma agulha com ponta tipo trefina (Figura 4).

As agulhas mais utilizadas são as de Ackermann (25mm no ϕ externo)¹, a de Turkel (4,0mm no ϕ exter-

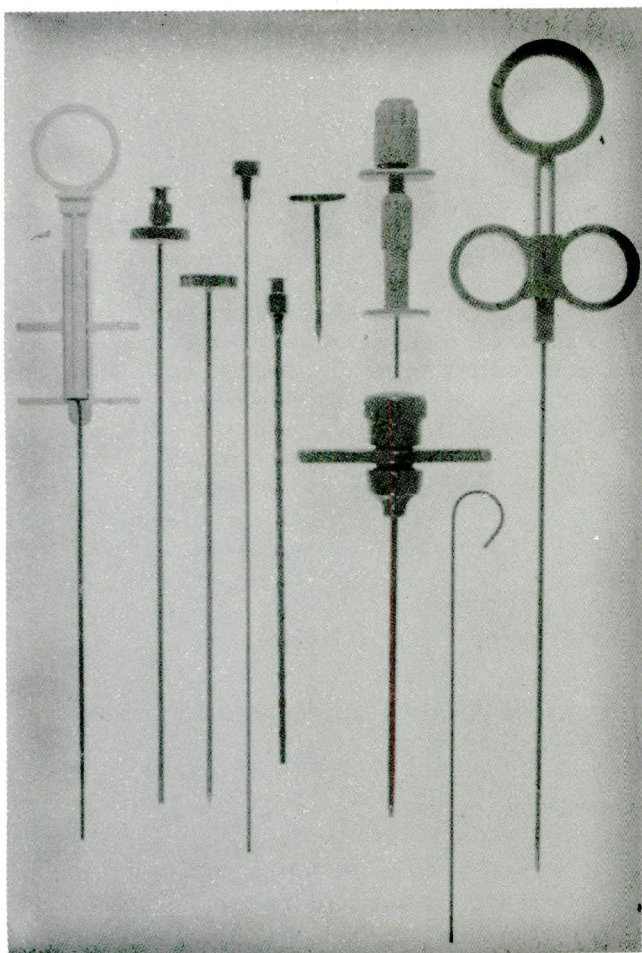


Figura 1

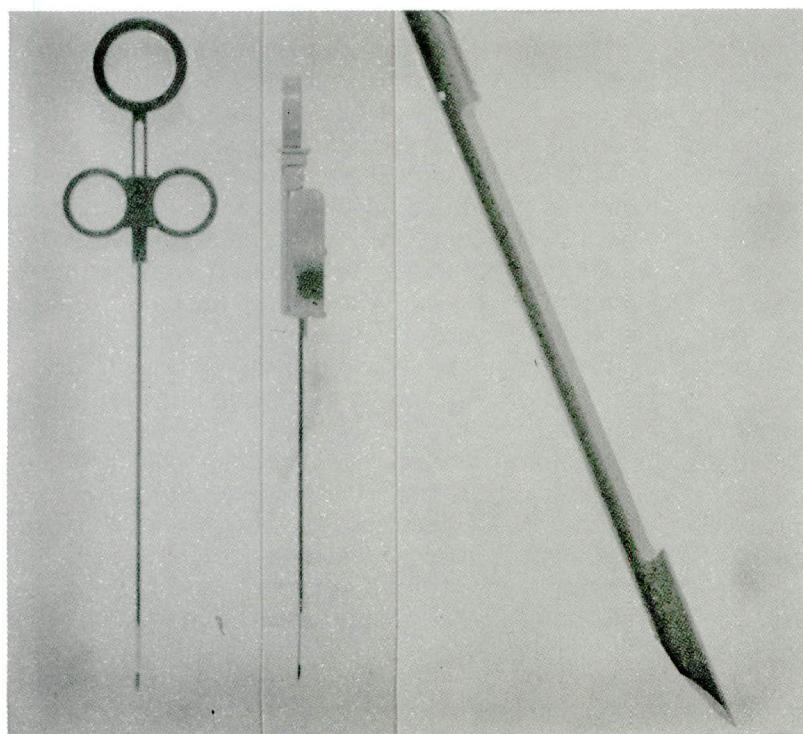


Figura 3

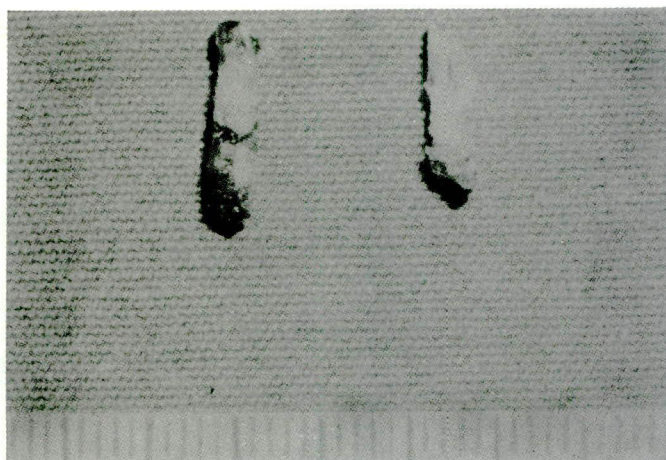


Figura 2

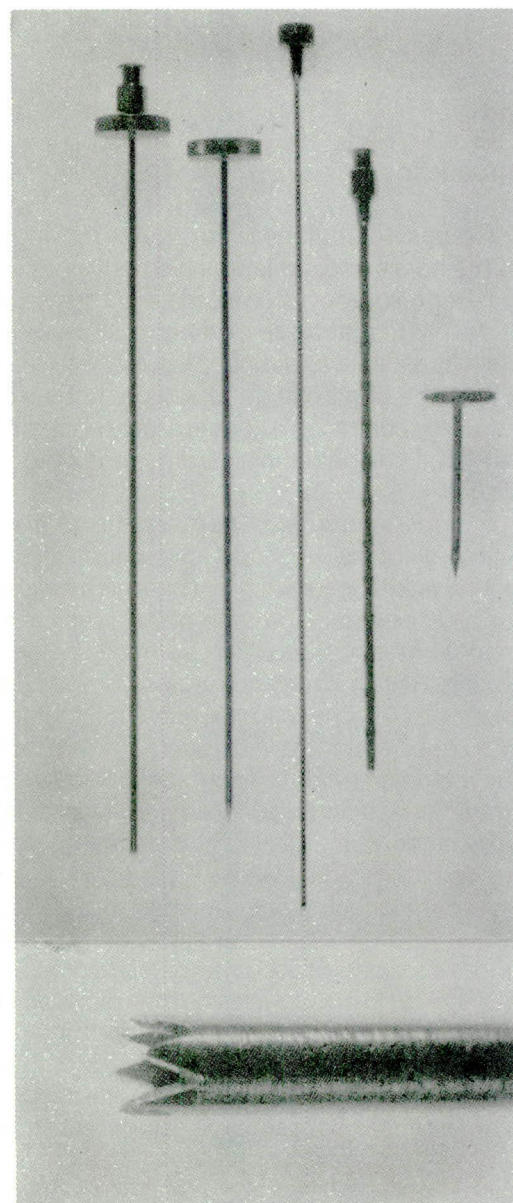


Figura 4

no, a de Craig (5,0mm no ϕ externo) e a de Coombs, que são similares no desenho^{7, 18}. São utilizadas em lesões osteoblásticas ou para a abertura do osso cortical, com a finalidade de atingir a cavidade medular.

A agulha de Jamshidi (Figura 5) é a mais freqüentemente utilizada para a biópsia da medula óssea, mas pode ser eficiente para se obter um cilindro de biópsia de um osso chato ou de uma lesão relativamente lítica¹⁰. A agulha de Illinois (Figura 6) foi desenvolvida para as punções do esterno e atualmente é utilizada para as biópsias de costelas e clavícula. Tem um comprimento controlável e permite o encaixe de uma seringa para aspiração de material líquido. A agulha de Rutner (Figura 3) foi desenvolvida para a biópsia de tecidos moles, tem perfil em baioneta e é útil para a colheita de material do interior de cistos, cavidades e lesões líticas.

A agulha de Ottolenghi foi desenvolvida para biópsias vertebrais. A utilização de um localizador facilita a escolha do ponto de introdução e de angulação necessária para se chegar ao corpo vertebral. Atualmente tem sido substituída pela agulha de Ackermann¹⁵.

Técnica

A biópsia é realizada com anestesia local, exceto em crianças e em adultos submetidos à biópsia de coluna cervical alta. Um sedativo em combinação com um analgésico devem ser ministrados. A cateterização venosa servirá para a administração de medicamentos que se fizerem necessários durante a biópsia.

Radiografias convencionais do local a ser biopsiado serão adequadas para a localização e eleição da melhor abordagem. A tomografia computadorizada é superior em definir a extensão intramedular e extra-óssea da lesão e será de utilidade quando esta não for adequadamente demonstrada em radiografias convencionais, particularmente em ossos chatos e coluna. O ultra-som ajudará a definir o componente extra-ósseo da lesão mas é raramente necessário para a biópsia de lesões esqueléticas. A cintilografia do esqueleto constitui um exame fundamental no diagnóstico precoce auxiliando na localização de lesões ainda não detectadas em radiografias simples⁶.

As relações anatômicas devem ser consideradas cuidadosamente para evitar danos às estruturas vasculares, nervosas e viscerais adjacentes. Os ossos longos são freqüentemente abordados anterior ou lateralmente evitando-se a localização dos grandes feixes vaso-nervosos. Na pélvis se utiliza a abordagem anterior para o púbis e posterior para as asas do ílio, ísquio e sacro. Nos corpos vertebrais, processos transversos e pedículos, se utiliza a abordagem posterior lateral, enquanto que para processo espinhoso e lâmina se utiliza abordagem posterior.

A agulha deve ser introduzida ao longo do maior eixo do osso para obter uma maior quantidade de tecidos.

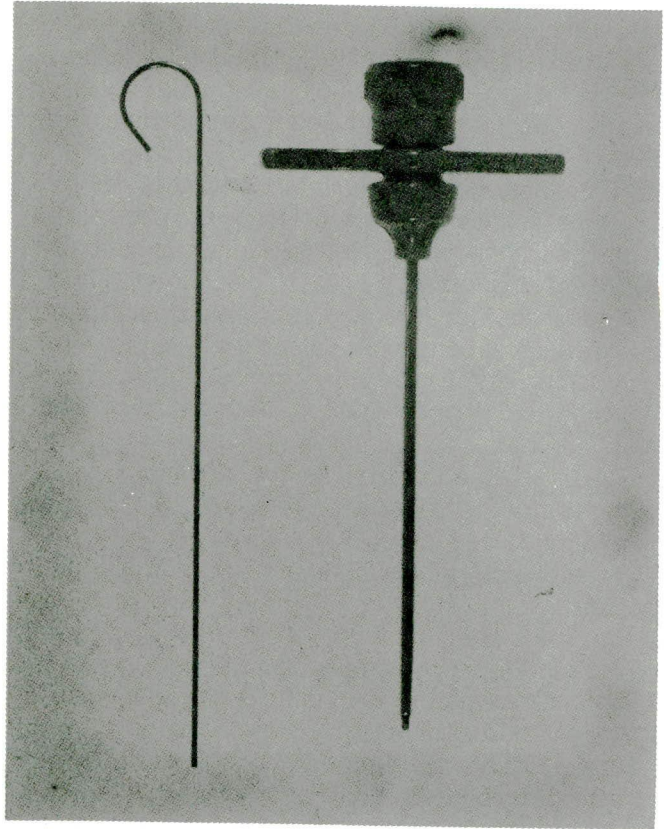


Figura 5

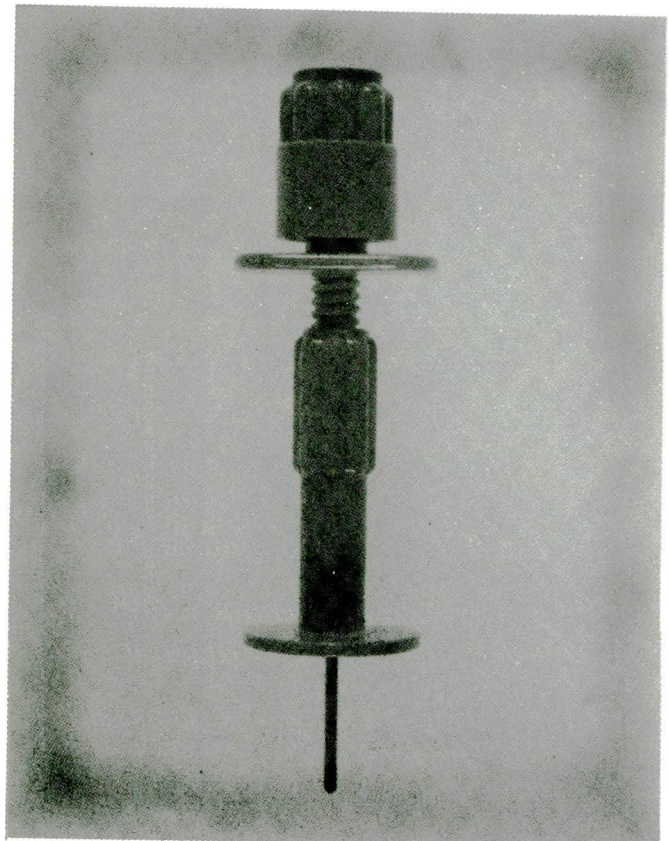


Figura 6

do e deve seguir o caminho mais curto da superfície da pele à lesão, permanecendo paralela ao feixe de raios-X. Quanto mais a agulha for angulada em relação ao feixe de raios-X, mais difícil será manter o controle da ponta. Se houver possibilidade de angular a unidade de fluoroscopia, será mais fácil o controle da agulha. Entretanto, como na maioria das vezes não possuímos uma unidade de radioscopia móvel, o paciente pode ser posicionado de tal forma que os requisitos acima sejam alcançados.

Após o posicionamento do paciente a pele sobre a lesão é marcada com tinta indelével à anti-sepsia. A área é preparada e protegida com campos cirúrgicos estéreis. O anestésico local é infiltrado através do caminho planejado para a agulha, incluindo o periósteo. Uma anestesia adequada irá resultar em uma biópsia relativamente indolor, facilitando sua realização e sua repetição quando necessária.

A maioria das lesões do esqueleto para as quais a biópsia está indicada tem origem na cavidade medular, de onde podem destruir o córtex e se tornarem extra-ósseas (Figura 7). Sempre devemos procurar obter amostras dos tecidos moles extra-ósseos quando a lesão se estende além do córtex. Lesões completamente intra-ósseas requerem perfuração do córtex para a biópsia da área citada.

Nos processos osteoblásticos o tecido deve ser obtido da área de menor densidade da lesão³. O osso compacto, devido a sua hipocelularidade, é de pequeno valor no diagnóstico das doenças neoplásicas, visto que mesmo um bom cilindro ósseo pode não auxiliar no diagnóstico histológico.

O córtex intacto pode ser perfurado com uma das

grandes agulhas tipo trefina ou com uma broca.

Quando uma agulha tipo trefina é utilizada, uma cânula externa deve avançar e ser fixada ao osso. Uma vez que a lesão tenha sido alcançada, uma agulha "TRU-CUT" pode ser utilizada para a aquisição de amostras do componente lítico e dos tecidos moles. Alternativamente, uma broca montada em um perfurador manual pode ser útil para perfurar o córtex⁴. Sob visão de intensificador de imagens, a broca avança através do córtex e a perfuração é realizada, enquanto se mantém uma pressão constante. Uma súbita perda na resistência, frequentemente acompanhada de dor, indica a entrada na lesão ou na cavidade medular. O orifício cortical deve ser de suficiente calibre para permitir a passagem fácil da agulha de biópsia. Deve-se manter pressão firme para evitar deslizamento da broca no momento da perfuração, evitando-se, assim, o enroscamento de bandas músculo-fibrosas em seus sulcos.

Nos casos em que a cortical estiver reduzida a uma fina camada, a perfuração com broca será desnecessária, uma vez que uma leve pressão permitirá na maioria das vezes a penetração da agulha na lesão.

Nós utilizamos e preferimos a agulha "TRU-CUT" para a aquisição de espécimes de tecido mole, uma vez que conseguimos com ela as melhores amostras, boas em qualidade e quantidade, comparadas com agulhas similares do mesmo calibre (Figura 3).

Sob visão de intensificador de imagens a agulha é introduzida após a perfuração da cortical o mais distante possível da periferia da lesão. O espécime é obtido empurrando-se a parte central da agulha, que contém a "baioneta", enquanto se mantém a cânula externa estacionária. Com a finalidade de evitar repetidas passa-

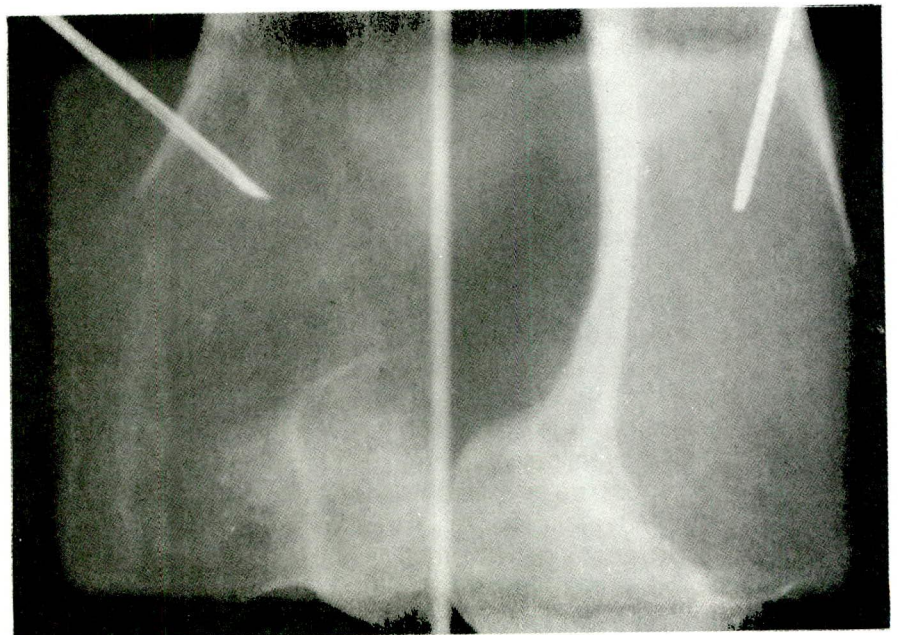


Figura 7

gens da agulha através dos tecidos vizinhos o componente interno é desmontado do externo, deixando assim a cânula externa em posição, evitando-se a contaminação dos tecidos vizinhos. Subseqüentes amostras são obtidas reintroduzindo-se o componente interno e repetindo o procedimento. Agulhas finas com calibres de 18 a 23G são utilizadas com a finalidade de obter amostras para o estudo citológico.

Algumas vezes estruturas entre o local de punção na pele e a lesão "alvo" podem tornar difícil a obtenção da amostra. Muitas vezes o ato de curvar a ponta da agulha pode ser utilizado para circundar tais estruturas interpostas e assim ganhar acesso à lesão.

Indicações e contra-indicações

A principal indicação para a biópsia percutânea do esqueleto é a lesão metastática onde a maior parte pode ser diagnosticada, com boa margem de segurança, com base somente no aspecto radiográfico. No entanto, o diagnóstico histológico é necessário nas metástases que estão em desacordo com o estado clínico da doença ou naqueles que apresentam cintilografia positiva, com exames radiográficos e tomográficos normais; nos casos com apresentação radiográfica atípica, como ocorre por exemplo nos pacientes com lesões líticas, portadores de carcinoma de próstata. Além disso, nas lesões radiograficamente estáveis, na tentativa de determinar a presença de células viáveis. Outra indicação de biópsia em lesão metastática está relacionada com o fato de poder estabelecer de forma segura a origem do tumor primário.

A biópsia percutânea com agulha nas lesões primárias do esqueleto tem-se mostrado como o método de escolha para o diagnóstico. A quantidade de osso obtida por punção é suficiente para o diagnóstico histológico correto. Alguns tumores primários do esqueleto são tratados com quimioterapia pré-operatória, com a finalidade de realizar um tratamento conservador, não amputando o membro. Além disso pode-se determinar com o estudo histológico do tumor no pós-operatório, a eficácia do tratamento quimioterápico. A biópsia percutânea nesses pacientes permite o início da terapia sem o atraso de até um mês, como ocorre em pacientes submetidos à biópsia a céu aberto. Acreditamos também que a determinação da ferida com células neoplásicas é muito menor na biópsia por punção quando comparada à biópsia aberta.

Como regra geral as lesões que são obviamente benignas ao exame radiográfico não requerem biópsia. Tais lesões, como um defeito cortical metafísário, têm características típicas que tranquilizam quanto ao diagnóstico. Outras lesões benignas como a osteopatia osteóide, freqüentemente possuem um quadro radiográfico típico que exclui a necessidade da biópsia antes de sua excisão.

As lesões cartilaginosas são dificilmente graduadas histologicamente, tanto nas amostras obtidas por biópsia aberta, como naquelas obtidas nas biópsias por punção. Desta forma, quando seu diagnóstico é suspeito radiograficamente, elas devem ser ressecadas completamente. A ressecção costuma ser o tratamento definitivo para os tumores cartilaginosos benignos e adequado, se entendido como biópsia, para aqueles que posteriormente se mostram malignos ao exame histopatológico.¹

A biópsia percutânea por punção é também de valor no diagnóstico de lesões inflamatórias incluindo a suspeita de osteomielite.

Exceto nas lesões obviamente benignas, que não requerem terapia, não há contra-indicação para a biópsia. Uma contra-indicação relativa é a presença de uma diátese hemorrágica. Vale a pena lembrar que tal distúrbio é contra-indicação absoluta para a biópsia aberta⁹.

Discussão

Em nossa experiência, a precisão diagnóstica em uma série de 209 pacientes submetidos a biópsias por punção do esqueleto foi de 85%.

Acreditamos que se trata de método seguro, preciso, econômico e relativamente indolor, quando se necessita obter material para exame citológico, bacterioscópico ou histológico de lesões ósseas.

Existem poucas complicações associadas às biópsias por punção do esqueleto. Dor é o efeito colateral mais freqüente e é geralmente decorrente de uma anestesia local inadequada. Danos neurológicos severos e paraplegia estão entre as complicações mais sérias relatadas. O pneumotórax pode ocorrer em biópsias envolvendo estruturas adjacentes ao pulmão. As hemorragias podem acontecer em pacientes portadores de coagulopatias ou quando grandes vasos são lacerados pela agulha. A contaminação do trajeto da biópsia pode ocorrer, mas em porcentagem muitas vezes menor do que na biópsia aberta^{8, 12, 16}.

Salientamos, também, que os bons resultados da biópsia por punção estão diretamente relacionados a uma série de fatos. Entre eles a avaliação inicial do paciente com suspeita de neoplasia. Uma equipe multidisciplinar composta por ortopedistas, patologistas, oncologistas, radiologistas e outros especialistas familiarizados com este tipo de patologia, deve fazer esta avaliação. O encaminhamento do paciente para o serviço que cuidará da patologia de maneira global deve ser feito antes da realização da biópsia. Uma vez levantada a suspeita de lesão neoplásica o encaminhamento deve ser feito¹².

É de extrema importância enfatizar que a precisão do método depende grandemente da experiência do cirurgião e do patologista, assim como da qualidade

e variedade dos instrumentos utilizados. Para cada tipo de lesão existe um tipo diferente de agulha, com indicações precisas de uso.

A possibilidade de repetir as punções com mínima morbidade para o paciente e a possibilidade de se realizar a biópsia aberta na eventualidade de não obtenção de boas amostras, valoriza o método.

Summary

Some recent aspects of bone biopsy are discussed. Primary or secondary neoplastic bone lesions should be submitted to percutaneous biopsies. Outpatient techniques of biopsy are considered after 209 cases with different types of needles. Good results were shown as to accuracy, absence of pain, and amount of tissue materials obtained by percutaneous technique. The method was particularly useful in reducing the indication of surgical amputations.

Uniterms: *percutaneous bone biopsies; bone lesion biopsies*

Referências Bibliográficas

1. Ackermann M, Berg NO, Person BM — Fine needle aspiration biopsy in the evaluation of tumour like lesions of bone. *Acta. Orthopaed. Scan.*, 1976; 47: 129-36.
2. Anriole JG, Haaga JR, Adams RB, Nunez C — Biopsy needle characteristics assessed in the laboratory. *Radiology*, 1983; 148: 659-62.
3. Ayala AG, Zornosa J — Primary bone tumours: Percutaneous needle biopsy. *Radiology*, 1983; 149: 675-79.
4. Cohen MA, Zornosa J, Finkenstein JB — Percutaneous needle biopsy of long-bone lesions facilitated by the use of a hand drill. *Radiology*, 1981; 139: 750-1.
5. Coley BL, Sharp GS — Diagnosis of bone tumours by aspirations. *AM. J. Surg.*, 1931; 13: 215-24.
6. Collins JD, Basset L, Main GD, Kagan C — Percutaneous biopsy following positive bone scans. *Radiology*, 1979, 132: 439-442.
7. Fornasier VL, Vilaghy MI — The results of bone biopsy with a new instrument. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1973, 60: 570-73.
8. Gladstein MO, Grantham SA — Closed skeletal biopsy. *Clin. Orthopaed.*, 1974; 103: 75-79.
9. Goodrich JA, Difiori RJ, Tippens JK — Analysis of bone biopsies. *Am Surg.*, 1983; 49: 594-98.
10. Jamshidi K, Swaim WR — Bone marrow biopsy with unaltered architecture a new biopsy device. *J. Lab. Clin.*, 1971; 77: 335-42.
11. Kattapuram SV, Rosenthal DI, Phillips WC — Trephine biopsy of the skeleton with the aid of a hand drill. *Radiology*, 1984; 152: 231.
12. Mankin HL, Lange TA, Spanier SS — The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumours. *J. Bone. Joint. Surg.*, 1982; 64 (A): 1121-27.
13. Martin HE, Ellis EB — Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann. Surg.*, 1930; 92: 169-81.
14. Moore TM, Meyers MH, Patzakis MJ — Closed biopsy of musculoskeletal lesions. *J. Bone. Joint. Surg.*, 1982; 61 (A): 375-80.
15. Ottolenghi CE — Diagnosis of orthopedic lesions by aspiration biopsy: results of 1061 punctures. *J. Bone Joint Surg.*, 1955; 37: 443-64.
16. Ramgopal V, Geller M — Iatrogenic Klebsiella meningitis following closed needle biopsy of the lumbar spine: report of a case and review of literature. *Wiss. Med. J.*, 1977; 76: 41-2.
17. De Santos LA, Zornosa J — Bone and soft tissue, in Zornosa J (ed): *Percutaneous Needle Biopsy*. Baltimore/London, William and Wilkins, 1981; 141-178.
18. Smirnov AN, Baranov AE — Trephine for iliac crest biopsy. *Lancet*, 1971; 1: 1353-54.
19. Valls J, Ottolenghi CE, Schajowicz F — Aspiration biopsy in diagnosis of lesions of vertebral bodies. *J. Am. Med. Assoc.*, 1948; 136: 376-83.

Glucagonoma Metastático Cerebral

NUNJO FINKEL¹, MILTON RABINOWITS², FRANCISCO DUARTE³

Resumo

Glucagonomas e a síndrome relacionada a esta patologia são criticamente revistos e atualizados. Os autores apresentam um caso de síndrome de glucagonoma com primário pancreático metastático para fígado, e com uma única metástase cerebral, na qual estudos imuno-histoquímicos confirmaram a presença de glucagon, e cuja ressecção levou à regressão da doença por período superior a quinze meses. Este relato pode ser o primeiro com um caso bem documentado de glucagonoma com metástase cerebral, já que a revisão de literatura não demonstrou outro semelhante.

Unitermos: glucagonoma cerebral

Introdução

Neoplasias insulares pancreáticas das células alfa (NIPCA), isto é, os glucagonomas (GA), embora infreqüentes, têm alta capacidade metastatizante, com 62% dos casos com disseminação para linfonodos regionais e fígado¹, não havendo, contudo, sido registradas metástases cerebrais, creditando-se o levantamento promovido pelos autores deste trabalho. Por esta razão julgamos oportuna a comunicação do caso aqui transcrito, onde o diagnóstico de confirmação do GA metastático por técnicas imuno-histoquímicas pelo método peroxidase-antiperoxidase foi estabelecido em seguida à craniotomia e exérese de nódulo metastático único.

Relato do caso

Um homem branco de 50 anos, com história de epigastralgia e dispepsia desde os 18 anos, com endoscopia prévia demonstrando "gastrite e úlcera", apresentou a partir de janeiro de 1985 piora da sintomatologia, com melhora após vômitos e acompanhado de emagrecimento de cerca de 10kg durante um ano. Neste período teria sido observado o aparecimento de área eritematosa com eczematização e prurido na região perineal, além de hepatomegalia nodular, a 6cm da reborda costal direita, de consistência aumentada. Apesar de negar história familiar de diabetes mellitus, suas glicemias oscilaram entre 140 e 250mg%. As provas de função hepática eram normais e o antígeno carcinoembrionário (ACE) era anormal, situando-se em 16,6ng/ml.

Investigação ulterior (ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdômen) revelou fígado com características metastáticas, aumento do volume do baço e presença de massa na topografia da cauda e porção distal do corpo do pâncreas (Figura 1).

Em 11 de abril de 1985, laparotomia confirmou os achados tomográficos e ultra-sonográficos, tendo sido realizada biópsia hepática que demonstrou, à microscopia ótica, tratar-se de um apudoma. No pós-operatório registrou-se hiperglicemia de 246mg%, iniciando então o uso de insulina NPH.

Em julho de 1985, em avaliação oncológica por um dos autores, identificou-se retrospectivamente uma síndrome do glucagonoma (SG), em vista da hiperglicemia sem história familiar de diabetes, perda de peso significativa, eritema perineal compatível com eritema necrolítico migratório (ENM), os achados operatórios e a histopatologia de apudoma. Instituiu-se, então, tratamento com decarbazina (DTIC) e 5 Fluorouracil (5FU), tendo recebido dois cursos separados por quatro semanas. Houve regressão da ENM e pequena diminuição da hepatimetria, mas houve perda de cerca de 5% do peso corporal.

Cerca de oito dias após o segundo ciclo, o paciente começou a queixar-se de "dormências" na região dorsal do pé esquerdo e logo em seguida de "peso" no membro superior esquerdo. O exame neurológico realizado por um dos autores, em julho de 1985, revelou um paciente com dominância hemisférica esquerda, com fundoscopia normal, demais nervos cranianos sem alterações; força muscular, tono e coordenação nor-

¹Serviço de Neurologia do Hospital dos Servidores do Estado. ²Serviço de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer. ³Professor Titular de Patologia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Endereço para correspondência: ¹Rua Tonelero, 203/1001. Copacabana. Rio de Janeiro, RJ.

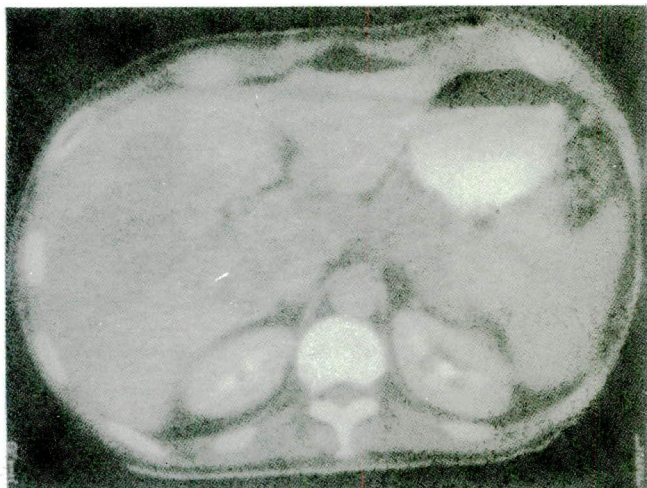


Figura 1 — Múltiplas metástases hepáticas, aumento do volume do baço e massa em cauda e porção distal do corpo do pâncreas.

mais; reflexos musculares 1 a 2+, simétricos, e plantares em flexão, sensibilidade íntegra a todas as modalidades e restante do exame inexpressivo. Punção lombar mostrou pressão inicial de 12cm de água, líquido límpido e incolor, duas células/mm³, glicose 90mg% e proteínas totais de 91mg%. Tomografia computadorizada do crânio mostrou massa frontoparietal direita que se reforça com contraste, medindo 3cm de diâmetro, junto à calota, sem edema periférico; ventrículos cerebrais de volume normal, com mínimo desvio para a esquerda (Figura2).

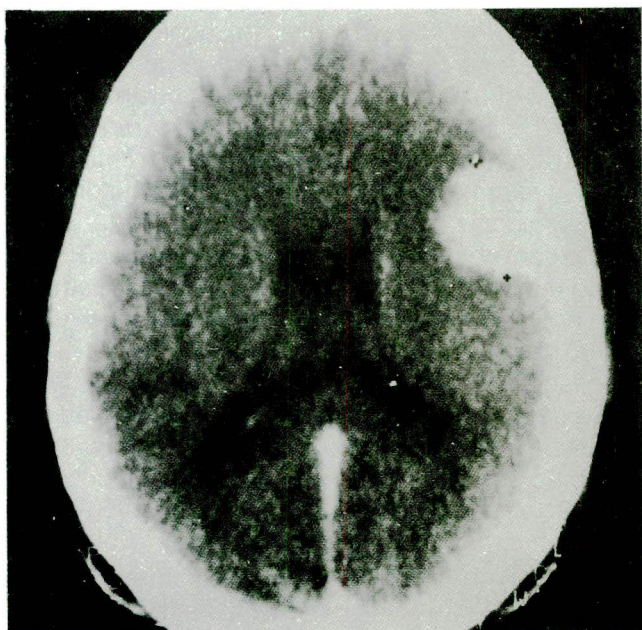


Figura 2 — Massa frontoparietal direita de 3cm de diâmetro, junto à calota craniana, com reforço pós-contraste, sem edema periférico e ventrículos cerebrais normais com mínimo desvio para a esquerda.

Em agosto de 1985 foi submetido à craniotomia direita com ressecção completa da massa frontoparietal. O material foi submetido a técnicas histológicas de hematóxilina-eosina, hematoxilina-ácido fosfotúngstico de Mallory (Figura 3), e impregnação argêntica para grânulos celulares APUD segundo Grimelius, sendo também aplicada a técnica imuno-histoquímica da peroxidase-antiperoxidase com anticorpos antiglucagon (Figura 4). A análise microscópica dos diversos cortes evidenciou neoplasia constituída por cordões sólidos limitados por estroma hipervascularizado formados por células monotonicamente regulares, poligonais, de núcleos arredondados, hipercoreados, com raras mitoses e citoplasma contendo finos grânulos anfófilos corados em azul escuro pela hematoxilina fosfotúngstica de Mallory e impregnados pelo método de Grimelius para células APUD. Tais elementos granulares revela-

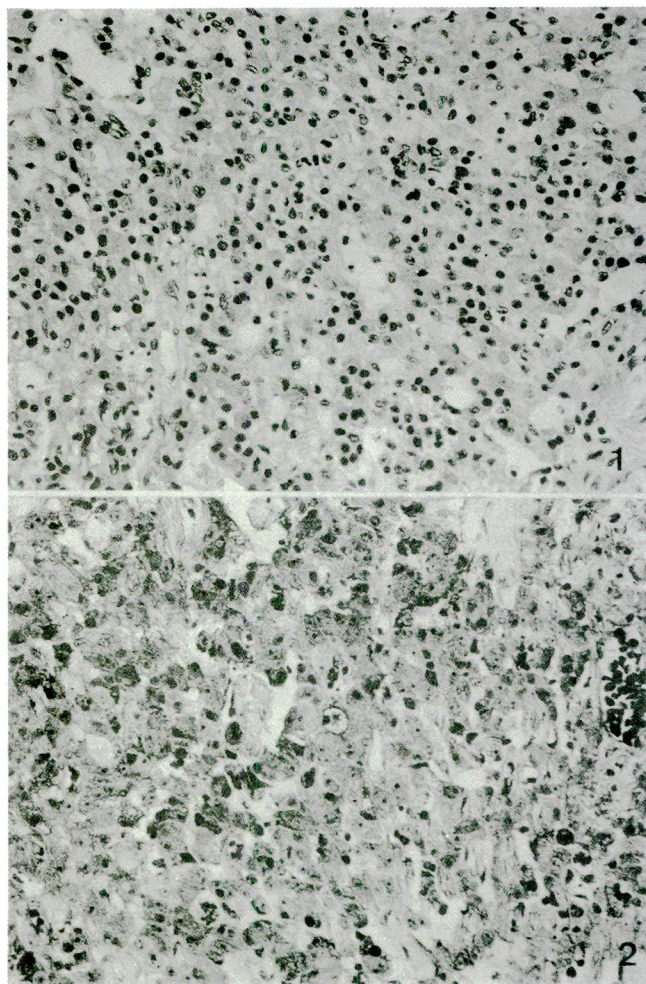


Figura 3 — [1] Visão panorâmica do tecido neoplásico evidenciando cordões sólidos constituídos por células poligonais com citoplasma desenvolvido e núcleos redondos, hipercoreados, limitados por estroma bem vascularizado (H-E, 200X). [2] Cordões de células neoplásicas com citoplasma ricamente granuloso corado em azul escuro (H-ácido fosfotúngstico, 250X).

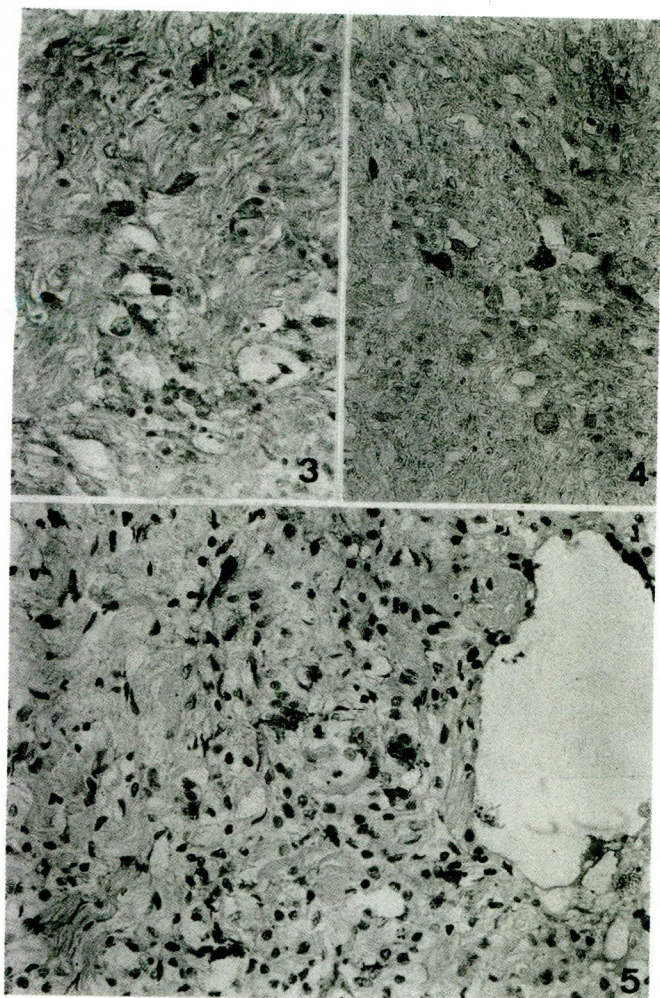


Figura 4 — [3] e [4] Pormenor focalizando células neoplásicas com citoplasma contendo grânulos intensamente argêntofílos (impregnação argêntica segundo Grimelius, 450X). [5] Células neoplásicas com grânulos citoplasmáticos positivos para glucagon (peroxidase-antiperoxidase, 450X).

ram-se positivos para glucagon pela técnica da peroxidase-antiperoxidase, confirmando tratar-se de glucagonoma metastático.

Após a craniotomia observou-se uma involução espontânea e gradual da hepatomegalia, a custa da diminuição dos nódulos hepáticos. Simultaneamente normalizaram-se a glicemia e o ACE. O paciente ganhou 9,5kg e na sua última avaliação em outubro de 1986 seu estado geral mostrava-se excelente e estava assintomático 15 meses após a craniotomia, sem quimioterapia ou outro tratamento desde julho de 1985, não havendo recorrência do ENM ou da hiperglicemia.

Discussão

Em 1942, Becker e cols.², pela primeira vez, descreveram a dermatose de topografia peculiar, ocupando regiões glúteas, perineal e proximal dos membros in-

feriores, que tornou-se virtualmente patognomônica, ou mesmo um "marcador cutâneo" da condição que se convencionou denominar "síndrome do glucagonoma" (SG). Estes AA teriam sido também os primeiros a publicar um caso de uma neoplasia insular do pâncreas (NIP) comprovada à necrópsia, associada à dermatite. McGavran e cols.³, por seu turno, reportaram em 1966 o primeiro caso identificado como NIPCA, ou seja GA.

Células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas produzem glucagon, polipeptídeo de cadeia longa, de 29 aminoácidos. Uma hiperglucagonemia leve pode ser observada na cetoacidose diabética⁴, uremia⁵, cirrose hepática⁶, síndrome de Cushing⁷, acromegalia, feocromocitoma e pancreatite aguda⁸. Não obstante, hiperglucagonemia significativa seria exclusiva dos GA. McGavran e cols.³ demonstraram que a hiperglucagonemia na NIPCA seria própria da SG. No caso que publicaram, uma paciente de 42 anos inaugurou sua doença com uma dermatose que ulteriormente provou ser o marcador cutâneo dos GA. Nesta paciente a laparotomia, em seguida à cintilografia hepática e angiografia celíaca, demonstrou uma neoplasia pancreática com metástases hepáticas, sendo que a histoquímica e a microscopia eletrônica revelaram características de células alfa com alto conteúdo de glucagon ao radioimunoensaio. Esta paciente continuava ativa depois de dois anos e meio da identificação da doença metastática e sem quimioterapia antineoplásica.

Em 1967 Church e Crane⁹ apresentaram um caso com uma dermatite com as mesmas características da descrita por Becker e cols.², especulando que a mesma poderia ser expressão de neoplasia insular pancreática confirmada à necrópsia. Em 1973 Wilkinson¹⁰ cunhou a denominação "eritema necrótico migratório" (ENM), para designar a dermatose da SG, enquanto Sweet¹¹, no ano subsequente, propôs a nomenclatura "necrólise epidérmica superficial", para a mesma condição, usando critérios histopatológicos.

Em 1974, Mallison e cols.¹² publicaram um trabalho reunindo nove pacientes de várias regiões da Inglaterra com ENM, estomatite e perda de peso, e sete com diabetes mellitus (DM), tendo demonstrado neoplasia insular pancreática (NIP) em todos, postulando então, a julgar pela monotonia da composição dos sintomas, que se tratava de uma síndrome produzida especificamente pela hipersecreção do glucagon. Interessante assinalar que no término de sua apresentação os autores agradecem aos vários dermatologistas, que teriam fornecido seus pacientes para a investigação, que redundou na confecção de um trabalho ora visto como um clássico e citado por todos que versam sobre a temática de GA. Infere-se então que os pacientes tabulados por Mallinson teriam começado a SG com a dermatose característica (ENM), pois todos freqüentavam inicialmente consultórios dermatológicos. Nesta

série, de nove pacientes, quatro apresentavam hipoaminoacidemia, a qual na atualidade se visualiza como fator operacional prevalente do ENM, sendo que em cinco se evidenciou metástases hepáticas, em um raquiana, e em nenhum cerebral.

Em 1976 Soler e cols.¹³ adicionaram mais um paciente de GA com 38 anos de idade à casuística internacional e, ao promoverem o levantamento da literatura correlata, qualificaram o seu paciente como sendo o primeiro do sexo masculino com investigação completa, como também o mais jovem, excetuando-se uma paciente de 26 anos, reportada em 1966 por Yoshinga e cols.¹⁴. Naquele caso o glucagon plasmático (GP) situava-se em 1268 pmol/l, observando-se seu aumento significativo com a infusão de arginina e que uma injeção venosa de 1mg de glucagon não teria ocasionado aumento da glicemia. Ainda neste paciente, a laparotomia, após angiografia celiaca, patenteou uma massa de 5x4cm na cauda do pâncreas, cujo estudo histopatológico com imunofluorescência foi positivo para glucagon; interessante consignar, neste caso em particular, o registro de um DM leve, controlado exclusivamente com dieta adequada, não obstante os níveis manifestamente altos de glucagon. Na visão dos autores, isto seria uma prova evidente de que o glucagon não seria importante na precipitação da cetoacidose diabética, como querem Gerich e cols.¹⁵, pois nenhum dos pacientes consignados na literatura evoluiu para esta complicação, independente de níveis consistentemente altos de glucagon, típicos da SG.

Em 1977 Binnick e cols.¹⁶ publicaram mais dois casos de GA e promoveram a revisão da literatura pertinente arrolando o total de 21 casos, sublinhando particularmente a dermatite da SG. A biópsia de pele em dois casos evidenciou tão-somente "dermatite inespecífica". No segundo caso destes autores a arteriografia celiaca revelou uma neoplasia de 10cm na cauda do pâncreas, a qual, uma vez radicalmente extirpada, resultou no desaparecimento da dermatite nas semanas subsequentes. No que diz respeito ao diagnóstico diferencial da dermatite da SG per se, os autores ao rever a literatura, assinalaram as seguintes condições nosológicas: doença de Hailey-Hailey, pênfigo foliáceo, necrólise epidérmica tóxica, psoríase pustulosa, pustulose subcórnea e acrodermatite enteropática. Cumpre ressaltar que nesta revisão da literatura por parte destes autores, nenhum dos casos vistoriados tinha história familiar de DM ou apresentou as complicações tradicionais diabéticas. Nesta mesma revisão, no atinente à capacidade metastatizante, foram assinaladas metástases hepáticas em mais da metade dos casos, de linfonodos regionais e raquiana em dois, e supra-renal unilateral em um paciente, não se registrando nenhum caso de metástase cerebral. Outros aspectos, não menos importantes, originários desta revisão devem ser consignados, tais como: ausência conspícua de icterícia pe-

la infreqüência de localização dos GA na cabeça do pâncreas, e incidência preponderante na população feminina (4:1) e idade variando entre 40 e 60 anos em 16 pacientes.

Swenson e cols.¹⁷, em 1978, voltam a valorizar o ENM como um marcador cutâneo específico, desde que corretamente diagnosticado e corroboram seu ponto de vista com uma paciente de 19 anos de idade, com GA e metástases hepáticas, que abriu a SG com uma erupção polimorfa de distribuição predominantemente perioral e paragenital. Nesta paciente o diagnóstico diferencial dermatológico demandou a exclusão de eritema multiforme, pitiríase liquenóide, lupus eritematoso sistêmico, pênfigo eritematoso, ceratose folicular, dermatite herpetiforme, vasculite cutânea e dermatite de contato. Estes autores observaram ainda que no tocante à morfologia do ENM, algumas condições metabólicas podem se exteriorizar por dermatoses ENM símeles, como por exemplo a acrodermatite enteropática associada à hipozincoemia e responsiva à zincoterapia, a deficiência de zinco relacionada à hiperalimentação, a dermatose do Kwashiorkor, e as manifestações dermatológicas das síndromes disabsortivas; todas estas condições reconhecendo como denominador comum, uma aparente deficiência nutricional.

Em 1974 Sweet¹¹ chama a atenção para a "cura cirúrgica" do ENM, uma vez que a excisão radical de um GA promoveu o desaparecimento daquela dermatose. Rabello¹⁸ na sua "Nomenclatura Dermatológica", a reputa como sendo uma provável variante da "necrólise epidérmica" e caracteriza ectoscopicamente transcrevendo a descrição de Kahan e cols.¹⁹ como uma erupção cutâneo-mucosa importante, que poderá ter caráter intermitente e que se inaugura por máculas que, aumentando e formando bolhas, acabam erosivas e superficiais, por vezes como áreas exsudativas...; "... as erosões podem assumir configuração anular ou serpiginosa, seja por extensão ou por confluência. As áreas mais secas podem mostrar orla escamosa ou uma só escama recobrimdo toda uma placa eritematosa e daí uma aparência psoriasiforme. As erosões, conquanto desapareçam sem cicatriz, deixam conspícua hiperpigmentação". Esta dermatose se localiza predominantemente no terço central da face, porção inferior do tronco e mais particularmente nas regiões glúteas, coxas e períneo.

Em 1979, Norton e cols.²⁰, objetivando demonstrar a tese de que a hipoaminoacidemia, observada anteriormente por Malinson e cols.¹² na SG, seria a causa exclusiva do ENM, promoveram uma suplementação parenteral de aminoácidos em um paciente com GA irressecável com metástases nodais regionais e que apresentava uma diminuição plasmática apreciável de 17 aminoácidos titulados, com desaparecimento pronto da dermatose. Neste paciente os aminoácidos plasmáticos estavam 46% abaixo do normal e, em seguida,

à reposição 14 dos 17 aminoácidos voltaram à normalidade. No curso da investigação deste paciente interrompeu-se a nutrição parenteral em duas ocasiões, com recidiva imediata do ENM. Anteriormente, Aoki e cols.²¹ já haviam mostrado que a infusão de glucagon em indivíduos normais promoveria uma queda de níveis plasmáticos de alanina e glutamina. Assim, Norton e cols.²⁰ acreditam que o ENM não seria subproduto da deficiência de zinco, como julgam Tasman-Jones e Kay²², uma vez que a dermatose do seu paciente desapareceu sem a suplementação de zinco; da mesma forma o glucagon não seria o responsável direto do ENM, pois os seus níveis plasmáticos aumentaram durante a nutrição parenteral, enquanto ocorria o desaparecimento paralelo da dermatose. Neste paciente os níveis de vitamina A e ácidos graxos essenciais eram normais. Finalizando, propõem que o ENM seria produzido pela hipoaminoacidemia, e esta induzida pela hiperglucagonemia.

Conforme já se referiu anteriormente, Mallinson e cols.¹² descreveram pormenorizadamente a SG em associação com NIPCA e hiperglucagonemia; esta síndrome se exterioriza a par do ENM, por alguns parâmetros clínicos e laboratoriais, entre os quais sobressaem hiperglicemia ou curva glicêmica diabética, sem evolução para cetoacidose ou história familiar, hiperglucagonemia e hipoaminoacidemia, particularmente com deficiência de alanina, anemia normocrômica normocítica, hipocolesterolemia e velocidade de hemossedimentação aumentada, além de glossodínia, estomatite, queilose angular, distrofia ungueal, diarreia e perda de peso. Análise da literatura promovida por Bhatena e cols.²³, com 52 casos e por Stacpoole²⁴ com 84 casos, em 1981, deixam transparecer, no entanto, que apenas um número reduzido de GA se exprime pela totalidade dos sinais e sintomas da SG, o que ocorreu em apenas 20 pacientes na revisão mais extensa.

Em 1979 Khandekar e cols.²⁵ apresentaram um caso de SG, de aspectos altamente doutrinários, pela associação com uma síndrome neurológica complexa, evocativa de uma neuroendocrinopatia paraneoplásica, que teria se beneficiado com uma associação quimioterápica de 5 fluorouracil (FU) e estreptozotocina (EZ). Tratava-se de um professor de 34 anos de idade, com evidência clínico-laboratorial de SG acoplada a uma síndrome neurológica traduzida por história de fadigabilidade fácil, lentidão da palavra e da ideação, queda da capacidade de concentração, incontinência urinária e fecal episódica, escotomas bilaterais e alterações de marcha; havia uma demência leve expressa por bradifrenia, discalculia e defeitos de memória imediata além de atrofia óptica bilateral, nistagmo nas miradas laterais, disartria, ataxia apendicular e paraparesia crural espástica hiper-reflexica com sinal de Babinski bilateral, deixando transparecer provável disfunção hemisférica bilateral, de tronco cerebral, cerebelo e de medula. A

biópsia hepática neste paciente revelou neoplasia metastática com microscopia eletrônica indicando células tumorais de linhagem alfa-pancreática. Após receber dois ciclos de EZ e FU, observou-se o desaparecimento gradual dos sinais neurológicos com exceção da espasticidade dos membros inferiores e da atrofia óptica, tendo o paciente voltado à sua atividade profissional, com virtual regressão das metástases hepáticas e retorno do GP a títulos normais, concluindo os autores que seu caso tipificaria uma nova síndrome paraneoplásica, provavelmente subordinada a hiperglucagonemia e suas repercussões no neuroeixo, já que a investigação convencional promovida não teria evidenciado metástases que justificassem a síndrome neurológica.

Domen e cols.²⁶, em 1980, publicaram mais um caso de GA, num homem de 73 anos, com diagnóstico histológico intermediado por biópsia de metástases hepáticas, onde o ENM, evoluindo por muitos anos, com remissões e exacerbações, teria sido o aspecto mais importante a par de uma complicação incomum do DM da SG, qual seja a cetoacidose.

Fujita e cols.²⁷, em publicação recente, promoveram uma investigação endócrina completa de um GA, demonstrado por técnicas imuno-histoquímicas, com uma típica SG, observando-se hipoalbuminemia e hipoaminoacidemia, com todos os aminoácidos plasmáticos diminuídos, em pelo menos 50% dos seus títulos normais, e elevação importante da glucagonemia. Neste paciente, com uma neoplasia da cauda do pâncreas com metástases hepáticas e ganglionares regionais, os níveis de GP continuaram altos após a pancreatectomia parcial, mas houve melhora do ENM com a infusão venosa diária de aminoácidos. Tratamento com dacarbazina (DTIC) produziu desaparecimento do ENM, diminuição das metástases hepáticas e queda dos níveis de GP.

Prinz e cols.²⁸ apresentaram dois casos de GA, onde obtiveram palição importante com a conduta combinada de tumorectomia e uso posterior de DTIC. Em um dos casos assinalou-se o escotoma central bilateral, sintoma incomum, reportado anteriormente por Khandekar e cols.²⁵, e que desapareceu no pós-operatório de uma pancreatectomia distal e excisão de três metástases hepáticas, sendo proposta destes autores a inclusão deste sintoma na SG, o qual poderia ter passado despercebido em outros casos, especulando-se ser esta manifestação produto de uma deficiência nutricional embutida na SG, a exemplo do que ocorre, por analogia, com o escotoma de Strachan, que seria uma forma particular de polineuropatia associada à dermatite orogenital²⁹. Além desta, várias síndromes nutricionais se identificam pela similitude de sintomas, corroborando uma origem comum³⁰⁻³⁶.

Benefício transitório com palição sintomática importante da SG poderia ser obtida com a excisão sub-

total do GA, se possível com um risco mínimo tanto de mortalidade quanto de morbidade, ou com o uso de SZ e de DTIC, que constituem as drogas citostáticas mais utilizadas nesta rara neoplasia^{28, 37, 38, 39}.

Recentemente Boden e cols.⁴⁰, levando em consideração a relativa ineficácia, além da toxicidade da quimioterapia preconizada na atualidade, fundamentados nos sucessos com um agente análogo à somatostatina (SMS 201-995), no tratamento de vipomas e tumores carcinóides, advogam o seu uso no GA.

No caso atual, a presença de metástase cerebral constitui um comportamento não anteriormente descrito nos GA, o que foi confirmado em correspondência de Boden a um dos autores. Neste paciente pode-se observar variações do título de ACE correspondendo à diminuição tumoral, constituindo-se neste paciente, um marcador tumoral. A diminuição da doença metastática intra-abdominal após ressecção da lesão metastática cerebral fica sem esclarecimento, ressaltando porém a natureza indolente deste tumor, que pode permanecer por longo tempo sem necessitar de terapêutica citostática.

Summary

Glucagonoma and its related syndrome are critically reviewed and up-dated. The authors present a case of glucagonoma syndrome with a pancreatic primary metastatic to the liver and a single cerebral metastasis with the presence of glucagon confirmed by immunohistochemical studies. There was disease regression for at least 15 months after brain metastasis resection. This report could be the first one of a well-documented case of a glucagonoma with cerebral metastasis, inasmuch review of the literature did not disclose a similar one.

Uniterms: *glucagonoma cerebral*

Referências Bibliográficas

1. Broder SE, Carter SK — Pancreatic islet cell carcinoma II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Int Med*, 1973; 79: 109-118.
2. Becker SW, Kahb D, Rothman S — Cutaneous manifestation of internal malignant tumors. *Arch Dermatol*, 1942; 42: 1069-1080.
3. McGavran MH, Unger RH, Recant L, Polk HC, Kilo C, Levin ME — A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med*, 1966; 274: 1408-1413.
4. Muller WA, Falcona GR, Unger RH — Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis. Its prevalence and significance. *Am J Med*, 1973; 54: 52-57.
5. Bilbrey GL, Falcona GR, White MG, Knoche JP, Borretto J — Hyperglucagonemia of renal failure. *J Clin Invest*, 1974; 53: 841-847.
6. Marco J, Javier D, Villanueva ML, Diaz-Fierros M, Valverde I, Segovia JM — Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N Eng J Med* 1973; 289, 1107-1111.
7. Wise JK, Hendler R, Felig P — Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest*, 1973; 52: 2774-2782.
8. Sherwin RS, Fisher M, Hendler R, Felig P — Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subjects. *N Eng J Med*, 1976; 294: 445-461.
9. Church RE, Crane WAJ — A cutaneous syndrome associated with islet-cell carcinoma of the pancreas. *Br J Dermatol*, 1967; 79: 284-286.
10. Wilkinson DS — Necrolytic migratory erythema with pancreatic carcinoma. *Proc R Soc Med*, 1971; 64: 1197-1198.
11. Sweet RE — A dermatosis specifically associated with a tumor of pancreatic alpha cells. *Br J Dermatol*, 1974; 301-308.
12. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B — A glucagonoma syndrome. *Lancet*, 1974; 2: 1-5.
13. Soler NG, Oates GD, Mallins JM — Glucagonoma syndrome in a young man. *Proc Roy Soc*, 1976; 69: 429-431.
14. Yoshinaga T, Okuno G, Shinji Y, Tsujii T, Nishikawa M — Pancreatic A-cell tumor associated with severe diabetes mellitus. *Diabetes*, 1966; 15: 709-713.
15. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM et al. — Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: evidence for an essential role of glucagon. *N Eng J Med*, 1975; 292: 985-989.
16. Binnick AN, Spencer SK, Dennison GR Jr, Horton ES — Glucagonoma Syndrome. Report of two cases and literature review. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 749-754.
17. Swenson KH, Amon RB, Hanifin JM — The glucagonoma syndrome. A distinctive cutaneous marker of systemic disease. *Arch Dermatol*, 1978; 114: 224-228.
18. Rabbello FE — Nomenclatura dermatológica. *Rio de Janeiro*, 1980; 288-289.
19. Kahan RS, Perez-Figaredo RA, Neimanis A — Necrolytic migratory erythema: distinctive dermatosis of the glucagonoma syndrome. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 792-797.
20. Norton JA, Kahn CR, Schebinger R, Gorschboth BS, Brennan MF — Aminoacid deficiency in the skin rash associated with glucagonoma. *Ann Int Med*, 1979; 91: 213-215.
21. Aoki TT, Muller WA, Brennan MF, Cahill Jr GF — Effect of glucagon on aminoacid and nitrogen metabolism in fasting man. *Metabolism*, 1974; 23: 805-814.
22. Tasman-Jones C, Kay RG — Zinc deficiency and skin lesions. *N Eng J Med*, 1975; 293: 830.
23. Bhathena SJ, Higgins JA, Recant L — Glucagonoma and glucagonoma syndrome. In: Unger RH, Wrsi L, eds. *Glucagon* New York: Elsevier, 1981; 413-439.
24. Stapoole PW — The glucagonoma syndrome: Clinical features, diagnosis and treatment. *Endoc Rev*, 1981; 3: 347-361.
25. Khandekar JD, Oyer D, Miller HJ, Vick NA — Neurologic involvement in glucagonoma syndrome. Response to combination chemotherapy with 5-fluorouracil and streptozotocin. *Cancer*, 1979; 44: 2014-2016.
26. Domen RE, Shaffer Jr MB, Finks J, Sterin VK, Hurst CB — The glucagonoma syndrome. Report of a case. *Arch Intern Med*, 1980; 140: 262-263.
27. Fujita J, Seino Y, Ishida H et al. — A functional study of a case of glucagonoma exhibiting typical glucagonoma syndrome. *Cancer*, 1986; 57: 860-865.
28. Prinz RA, Badrinath K, Banerji M, Sparagana M, Dorsch TR, Laurence AM — Operative and chemotherapeutic management of malignant glucagon producing tumors. *Surgery*, 1981; 90: 713-719.
29. Victor M — Diseases of peripheral nervous system. Philadelphia: WB Saunders, 1975, vol. II: 1030-1066.
30. Cruickshank EK — Neuromuscular disease in relation to nutrition. *Fed Proc*, 1961; 20: suppl. 7: 345-360.
31. Peralta M — Deficiency neuropathies observed in Madrid during the civil war (1936-1939). *Br Med J*, 1946; 2: 784.
32. Simpson J — "Burning feet" in british prisoners-of-war in the far east. *Lancet*, 1946; 1: 959-961.
33. Spillane JD — Nutritional disorders of the nervous system. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1947.
34. Whitfield RGS — Anomalous manifestations of malnutrition in Japanese prison camps. *Br Med J*, 1947; 2: 164-168.
35. Denny-Brown DE — Neurological conditions resulting from prolonged and severe dietary restriction. *Medicine*, 1947; 26: 41-113.
36. Henington VM, Caroe E, Derbes V, Kennedy B, Ksashikior — Report of four cases from Louisiana. *Arch Dermatol*, 1958; 58: 157-170.
37. Kessinger A, Lemon HM, Foley JF — The glucagonoma syndrome and its management. *J Surg Oncol*, 1977; 9: 419-424.
38. Kurose T, Seino T, Ishida H et al. — Successful treatment of metastatic glucagonoma with dacarbazine. *Lancet*, 1984; 17: 621-622.
39. Marynick SP, Fagadau WR, Duncan LA — Malignant glucagonoma syndrome: response to chemotherapy. *Ann Int Med*, 1980; 93: 453-454.
40. Boden G, Ryan IG, Eisenschmidt BL, Shelmet JJ, Owen OE — Treatment of inoperable glucagonoma with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. *N Eng J Med*, 1986; 314: 1686-1689.

Opinião/Atualização

Quimioterapia Tópica Intravesical

MIGUEL SROUGI

Faculdade de Medicina da USP — São Paulo, SP

Cerca de 80% dos pacientes com neoplasias vesicais apresentam-se inicialmente com lesões superficiais, que têm baixa tendência à progressão e acompanham-se de prognóstico mais favorável. O comportamento menos agressivo destas lesões permite que as mesmas sejam controladas de forma relativamente segura, através da ressecção transuretral, o que elimina os inconvenientes da cistectomia radical e/ou radioterapia, indicadas em pacientes com tumores infiltrativos.

Conquanto as neoplasias superficiais tenham menor tendência à progressão, que ocorre em cerca de 15% dos pacientes, estas lesões têm grande propensão a recidivar localmente, o que é observado em 30% a 80% dos casos tratados através de ressecção transuretral. Este fenômeno deu ensejo a que se explorassem métodos alternativos de tratamento adjuvante, com o objetivo de se atenuar o número de recorrências vesicais. Radioterapia e quimioterapia sistêmica mostraram-se ineficientes neste sentido, ao passo que terapêutica tópica intravesical, com alguns agentes quimioterápicos, ou com BCG (Bacilo Calmette-Guerin), apresenta atuação objetiva neste sentido.

Após os trabalhos pioneiros de Veenema com a tiotepa, outros estudos demonstraram que a adriamicina, a mitomicina-C e o epodyl também eram eficientes no controle dos tumores superficiais de bexiga, servindo tanto para *erradicar* lesões residuais como para *prevenir* novas recorrências locais. A atuação destas drogas é comprovada pelo fato de que entre 30% e 50% de lesões superficiais são eliminadas de forma completa com o emprego das mesmas e de que os riscos de recidiva vesical reduzem-se de duas a três vezes após

tratamento prolongado com estes agentes. Mais recentemente, foi preconizado o emprego do BCG como agente tópico vesical e os resultados clínicos obtidos com o mesmo parecem superar os observados com as drogas quimioterápicas. Ao contrário destas últimas, que agem apenas promovendo descamação e erosão do epitélio vesical e do tumor, o BCG exerce sua ação favorecendo o afluxo local de mononucleares, com ação citotóxica direta destes elementos sobre o tumor.

A experiência acumulada com o emprego de agentes tópicos vesicais serviu para estabelecer alguns conceitos que merecem ser enfatizados:

1) Indicações: Quimioterapia tópica intravesical não tem qualquer ação terapêutica em tumores com infiltração muscular. Seu uso deve se restringir aos pacientes com tumores superficiais que não podem ser totalmente removidos através de ressecção transuretral ou aos casos com maior risco de apresentar recorrência da lesão. Aqui incluem-se pacientes com lesões múltiplas (≥ 3) ou com mais de 3cm de diâmetro, nos casos com mais de duas recidivas em curto espaço de tempo, quando existe carcinoma "in situ" da bexiga, nas lesões de alto grau (graus III e IV) e nos pacientes com neoplasia que infiltra a lâmina própria. Em tumores superficiais sem as características acima citadas os riscos de recorrência vesical são reduzidos, de modo que a simples ressecção transuretral do tumor e o acompanhamento cuidadoso do paciente são suficientes para controlar a doença.

2) Escolha do agente: Na seleção do agente tópico deve prevalecer a relação entre eficiência e custos do tratamento. A meu ver a adriamicina tópica não age bem no controle destas lesões, a tiotepa tem uma atua-

ção melhor e a mitomicina-C é a mais eficiente destas três drogas quimioterápicas. Contudo, o tratamento com este último agente é extremamente oneroso, de modo que aqui em nosso meio, quando necessário, devemos optar inicialmente pela tiotepa e nos casos de falência recorrer à mitomicina-C. Esta orientação deve prevalecer nos locais onde o BCG não for disponível, já que este último, além de mais barato, parece ser o agente mais eficiente dentre os estudados até o momento, tanto para erradicação como para prevenção de novas lesões vesicais. Convém enfatizar que a atividade do BCG varia de acordo com a origem do mesmo, existindo cepas mais atuantes, como aquelas produzidas pelo Instituto Pasteur de Paris ou Laboratórios Connaught e Tice (EUA), e outras menos ativas, como as produzidas pelo laboratório Glaxo (EUA). Aqui em nosso meio testamos, num grupo selecionado de pacientes com recidivas vesicais, o BCG preparado pelo Instituto Butantã de São Paulo ("Onco-BCG", flaconetes de 500mg). Após um curso de BCG semanal, pudemos constatar desaparecimento completo da lesão vesical em cerca de 50% dos pacientes, confirmando a atividade das cepas preparadas nesta Instituição.

3) Dose: Com o objetivo de erradicar lesões residuais a tiotepa deve ser empregada na dose de 60mg diluídos em 60ml e aplicados semanalmente por quatro a seis semanas; a mitomicina-C deve ser fornecida na dose de 40mg diluídos em 40ml e aplicados semanalmente por oito semanas; e o BCG deve ser administrado na dose de 150mg diluídos em 40ml e aplicados semanalmente por 10 a 12 semanas. Como tratamento profilático, estes agentes devem ser utilizados mensalmente por dois anos, nas doses acima referidas. No sentido de tentar aumentar a eficiência profilática do

BCG, temos testado um outro esquema, com quatro aplicações semanais consecutivas seguidas de intervalos de três meses sem tratamento. No momento, nossa impressão subjetiva é de que este esquema é mais eficiente do que aquele que envolve aplicações mensais.

4) Efeitos colaterais: A tiotepa, por ter uma molécula de pequenas dimensões, pode ser absorvida pela mucosa vesical, acompanhando-se ocasionalmente de fenômenos mielotóxicos. A mitomicina-C, cujo peso molecular é três vezes maior que o da tiotepa, não atravessa a mucosa vesical, de modo que seus efeitos colaterais restringem-se a fenômenos locais, como cistite, ou "rash" cutâneo, principalmente nas mãos e, provavelmente, relacionado com contacto direto com a droga. A utilização de BCG associa-se invariavelmente com cistite e hematúria, que duram 24 a 48 horas e surgem após a 2.^a ou 3.^a aplicação e, ocasionalmente, com quadros parecidos com estado gripal ou mesmo bacteriemia, talvez como resultado da ação antigênica de proteínas do BCG. Alguns casos de tuberculose miliar foram também observados, o que demonstra que a utilização do BCG não é totalmente isenta de riscos.

Convém novamente enfatizar que quimioterapia tópica intravesical profilática não deve ser utilizada indiscriminadamente em todos os casos de tumores superficiais da bexiga mas, apenas, nos pacientes com riscos mais elevados de recorrência. Ademais, o emprego de radioterapia externa, por vezes indicada nestes casos, é absolutamente indesejável, pois além de não controlar a doença, produz distorções vesicais que quase sempre dificultam eventuais tratamentos posteriores, em casos de recorrência ou progressão da neoplasia.

AVISOS

O National Medical Researcher Matching Program está oferecendo bolsas para pesquisa a médicos e pessoal da área de saúde nos EUA e Canadá. Maiores informações no seguinte endereço:

National Medical Researcher Matching Program
1109 Main Street, Suite C

Boise, Idaho 83702 USA

Telephone (208) 336-7378, 336-7397

Toll Free: (800) 245-1886

Cable: NMRMP

Telex: 3717411 NMRMP

Telecopier: (208) 336-1471 NMRMP

XI Congresso Brasileiro de Cancerologia

Tratando de tema "Controvérsias", será realizado no Centro Integrado de Cultura de Florianópolis, Santa Catarina, o XI Congresso Brasileiro de Cancerologia, no período de 8 a 12 de novembro de 1987.

A Sociedade Brasileira de Cancerologia — promotora do evento — espera reunir o maior número possível de

oncologistas brasileiros para debater questões controversas do tratamento da patologia do câncer de mama e quimioterapia, entre outras.

Com vistas à produção científica brasileira, o evento abrirá espaço para apresentação dos trabalhos; o prazo de inscrição se encerra em 30 de julho/87.

I Seminário Internacional de Hematopatologia VII Reunião do Grupo Latino-americano de Hematopatologia

Rio de Janeiro — Brasil
de 28 a 30 de setembro de 1987

Com o apoio do Instituto Nacional de Câncer, da Campanha Nacional de Combate ao Câncer, da Sociedade Brasileira de Citopatologia, Sociedade Brasileira de Patologistas/RJ e da Sociedade de Hematologia e Hemoterapia, serão realizados no Instituto Nacional de Câncer, Praça da Cruz Vermelha, 23, Rio de Janeiro, RJ, de 28 a 30 de setembro de 1987, o I Seminário Internacio-

nal de Hematopatologia e a VII Reunião do Grupo Latino-Americano de Hematopatologia.

Local: Centro de Estudos e Ensino Amadeu Fialho
Instituto Nacional de Câncer
Praça da Cruz Vermelha, 23
20230 — Rio de Janeiro, RJ — Brasil

PROGRAMA

Dia 28 de setembro de 1987

8h — 8h30min — Anfiteatro do Oitavo Andar

Sessão solene de Abertura

8h30min — 9h — Saguão do Anfiteatro do Oitavo Andar

Encontro de Confraternização dos Participantes

9h — 11h — Anfiteatro do Oitavo Andar

MÓDULO I — BASES HISTOFISIOLÓGICAS DA RESPOSTA IMUNE

Presidente: Luiz Franco

Coordenador: Euzenir Nunes
Sarno

Secretário: Ana Lucia Pombo do
Amaral

Ontogenia dos linfonodos: H Lenzi
Derivação das células linfóides T e B: L C
Famadas
Células acessórias da imunidade: H Lenzi
Cooperação mononuclear na resposta imune: S
D Arroyo

11h15min — 13h15min — Anfiteatro do Oitavo Andar

MÓDULO II — PROCESSOS REACIONAIS DO
SISTEMA LINFÓIDE
Presidente: Augusto Luiz
Gonzaga
Coordenador: Paulo Roberto
Lacerda
Secretário: Therezinha Carvalho
da Fonseca

Linfadenite de Kikuchi: I Rohmann
Patologia da AIDS: F Fialho
Doença de Castleman: PA Rolon
Lesões pseudolinfomatosas na infância: C J
Serapião
Adenites que simulam linfomas no adulto: A
Rosas-Uribe

14h — 16h — Sala 9 do Quarto Andar

SEMINÁRIO I — TIPOS E SUBTIPOS DE
DOENÇA DE HODGKIN
Coordenador: Celso Vieira e Silva

Dia 29 de Setembro de 1987

8h — 10h — Anfiteatro do Oitavo Andar

MÓDULO III — PATOLOGIA DA DOENÇA DE
HODGKIN (DH)
Presidente: Luiz Carlos de Brito
Lyra
Coordenador: Wilhermo Torres
Secretário: Consuelo Lozoya
Lopes

DH — Esclerose nodular e Depleção linfocitária:
S Besuschio
DH, tipo Poppema-Lennert: J Diebold
Diagnóstico diferencial de linfomas T com a DH:
S Besuschio

10h — 12h15min — Anfiteatro do Oitavo Andar

MÓDULO IV — PATOLOGIA DOS LINFOMAS
NÃO-HODGKIN
Presidente: Harley Pacheco

Coordenador: Domingos de
Paola
Secretário: Guadalupe Rivero
Bellon

Linfomas não-Hodgkin de células B: M A
Marchevsky
Linfomas não-Hodgkin de células T: J Diebold
Linfomas de grandes células anaplásicas Ki1+: S
Besuschio e Onofre de Castro

14h — 16h — Sala 9 do Quarto Andar

SEMINÁRIO DE LÂMINAS II — CITOLOGIA DOS
LINFONODOS

Coordenadores: Onofre de Castro,
Washington S Nogueira e Tereza
Cristina F Silva

Dia 30 de setembro de 1987

8h — 10h — Anfiteatro do Oitavo Andar

MÓDULO V — LESÕES LINFOMATOSAS
EXTRANODAIS E METÁSTASES
Presidente: Maria Tereza Atten
Coordenador: José Maria
Barcellos
Secretário: Rita Cassia Lauria
Silva

Imunopatologia dos linfomas cutâneos: H
Navarrete
Localizações medulares dos linfomas malignos: J
Diebold
Patologia das metástases nos linfonodos: A
Spinoza
Classificação das metástases por
imuno-histoquímica:
Onofre de Castro, W Nogueira, TC Silva

10h15min — 12h15min — Anfiteatro do Oitavo Andar

MÓDULO VI — ESTRATÉGIAS DO
TRATAMENTO DAS
HEMOPATIAS MALIGNAS
Presidente: Herbert Praxedes
Coordenador: Manoel Barreto
Netto
Secretário: Lídia Maria Cordeiro

Bases do tratamento quimioterápico dos
Linfomas: R Gil

Bases do tratamento radioterápico dos Linfomas:
A Tadeu
Feixe de elétrons no tratamento da Micose
Fungóide: LH Pinto
Transplante de medula óssea nas hemopatias
malignas: D Tabak

14h — 16h — Sala 9 do Quarto Andar

SEMINÁRIO DE LÂMINAS III — PATOLOGIA DE
LINFONODOS

Coordenador: J Diebold

16h — 17h — Sala 9 do Quarto Andar
ASSEMBLÉIA DO GRUPO LATINO-AMERICANO
DE HEMATOPATOLOGIA

21h — Marina Barra Clube
Jantar de Confraternização

XVIII Congresso Brasileiro de Cirurgia
Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Palácio das Convenções — Parque Anhembi
Centro de Convenções do Maksoud Plaza Hotel
24 a 29 de julho de 1988

Será realizado em São Paulo, de 24 a 29 de julho de 1988, o XVIII Congresso Brasileiro de Cirurgia. A taxa de inscrição para membros do Colégio Brasileiro de Cirurgiões é de 4,5 OTNs; para não-membros, de 6,0 OTNs e para residentes e estudantes de 3,5 OTNs. Para remessa de inscrições, temas livres e pedidos de informação dirija-se a:

Secretaria do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 500
05403 — São Paulo — SP — Brasil
Fone: (011) 853-5640 — 12h — 15h30min
Perfecta Planejamento — Fone: (011) 211-4232 — 8h — 12h

INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

A Revista Brasileira de Cancerologia tem por finalidade de publicar artigos originais que contribuam para o conhecimento sobre o câncer e ciências afins. Publica também artigos para as seções de Atualização, de Revisão e de Notas e Informações. Aceitam-se também matérias encaminhadas como Cartas ao Editor.

Os textos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente à Revista Brasileira de Cancerologia, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da Revista e da decisão do corpo Editorial. Os manuscritos não aceitos serão devolvidos. Os trabalhos aceitos e publicados são de propriedade da Revista, vedada tanto a reprodução, mesmo que parcial em outros periódicos, como a tradução para outro idioma, sem a autorização da Comissão de Publicações.

Os trabalhos aceitos para publicação poderão sofrer pequenas modificações redatoriais no seu texto, para adequação do estilo editorial da Revista. No caso do trabalho incluir informações previamente publicadas (tabelas, figuras, etc.) é da responsabilidade do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos responsáveis pelo *copyright*.

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

EDITOR
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
PRAÇA CRUZ VERMELHA, 23 – sala 320
20230 – RIO DE JANEIRO – RJ – BRASIL

Devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas datilografadas em uma só face, com máquina de tipo "standard", com espaço duplo, em folha de papel tamanho ofício, mantendo margens laterais de 3cm. Na página de rosto devem constar o título, nome(s) do(s) autor(es), qualificação profissional e docente de cada um, o local de realização do trabalho e seu endereço. Se o trabalho tiver sido apresentado em reunião científica, isto deve ser indicado no rodapé da página; se for subvencionado, indicar o patrocinador e o número do processo.

Cada componente do trabalho deve ser iniciado numa nova página, na seguinte seqüência:

- Página de Rosto
- Sumário com Unitermos
- Texto
- Agradecimentos
- Referências Bibliográficas
- Tabela – Cada tabela completa com título e legenda numa folha separada

Legendas para figuras

Cada página deverá incluir um cabeçalho com título em forma reduzida de não mais de 40 caracteres (incluindo letras e espaços) e o sobrenome do autor responsável.

Numerar as páginas consecutivamente começando pela página de rosto.

RESUMOS – Devem ser apresentados dois resumos, um em português e o outro em inglês, no máximo com 300 palavras. Unitermos devem acompanhar os resumos, até o máximo de 10.

TEXTO – O texto dos artigos originais deverá ser, se possível, dividido nas seguintes seções: Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – Devem ser apresentadas de acordo com os exemplos abaixo:

– *Artigos de Revista* (listar todos os autores quando sejam seis ou menos; se forem sete ou mais, listar somente os três primeiros e acrescentar *et al.*).

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

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

– *Livros*

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

– *Capítulo de livro*

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-72.

Numerar as referências consecutivamente na ordem nas quais elas são citadas no texto. Use o estilo dos exemplos acima. Os títulos dos jornais deverão ser abreviados de acordo com o estilo utilizado no Index Medicus. A exatidão das referências bibliográficas é da responsabilidade dos autores.

Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em nota de rodapé.

TABELAS – Deverão ser datilografadas em espaço duplo e em folhas separadas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos seguidas de um título específico. As informações contidas devem ser suficientemente claras e devem suplementar, e não duplicar, o texto.

FIGURAS – Devem ser remetidos os originais e não fotocópias. As fotografias devem ser em preto e branco e em papel brilhante, de pelo menos, 12 x 9cm suficientemente claras para permitir uma boa reprodução. Os desenhos devem ser feitos a nanquim preto e as letras traçadas por normógrafo. As legendas para as figuras deverão ser datilografadas em espaço duplo em folhas separadas.

SEPARATA – De cada trabalho são tiradas 15 separatas, entregues ao autor responsável.

A RBC segue as orientações elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicadas sob o nome Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Annals of Internal Medicine 1982; 96 (part. 1): 766-771) e sugere aos autores sua consulta em caso de dúvida.

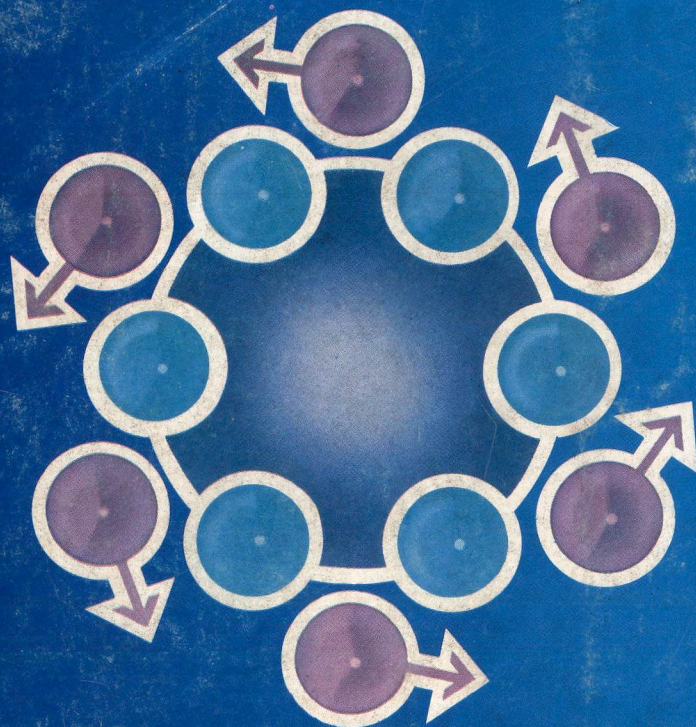
Este periódico deve ser devolvido
na última data carimbada

[illegible]

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