

ISSN 0034-7116

VOL. 33  
Nº 3  
SETEMBRO  
1987



✓ Ex 2 R

# 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 3

SETEMBRO 1987

## ÍNDICE

- 203 Cartas ao Editor
- 23 207 Intraoperative Radiation Therapy *R.R. Dobelbower, Jr*
- 24 227 Carcinomas Gástricos com Hemorragia ou Perfuração: Uma Retrospecção com 44 casos *Clóvis Massayuki Kobata, Nelson Yukitoshi Sato, Mário da Silva Monteiro, Jesus Pan Chacon*
- 25 231 Avaliação do Uso Profilático de Antibióticos em um Hospital de Câncer *Luiz Eduardo M. Bermudez, Anne Marie Medeiros Vaz, Eduardo Velasco, Carlos Alberto de Souza Martins, Eraldo Vidal, Mario Panza*
- 26 235 Tumores Malignos do Intestino Delgado *Antonio Ziliotto Júnior, José Antonio Mansur Mendes, Johann Eugen Kunzle, Ovídio Delphini Júnior*
- 27 241 Estabelecimento de um Método "In Vitro" de Controle Biológico de Agentes Antineoplásicos em Uso no Instituto Nacional de Câncer *Vera Maria Marques Silva, Roberto Alfonso Arcuri, Vivian M. Rumjanek*
- 28 249 Primary Malignant Mucosal Melanoma of the Esophagus — A Case Report *Cosimo Lequaglie, Marco Alloisio, Mauro Ongari, Claudio Luiz Viegas, Salvatore Andreola, Gianluigi Ravasi*
- 29 255 Resumos do Segundo Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer, Instituto Nacional de Câncer, Novembro 1987
- 277 Informes

REVISTA BRASILEIRA DE  
CANCEROLOGIA

EDITOR CHEFE:

Jorge Wanderley

EDITORES ASSOCIADOS:

Celso Werneck Ribeiro

Josélio Martins Franco

Luis Souhami

Roberto Alfonso Arcuri

COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO:

Adalberto Broecker Neto

(Porto Alegre, RS)

Alfredo Daura Jorge

(Florianópolis, SC)

Antonio Geraldo Nascimento

(Rio de Janeiro, RJ)

Emilio Mitidieri

(Rio de Janeiro, RJ)

Haroldo Godim Juaçaba

(Fortaleza, CE)

Hiram Silveira Lucas

(Rio de Janeiro, RJ)

Jacob Kligerman

(Rio de Janeiro, RJ)

José Aristodemo Pinotti

(Campinas, SP)

José Baptista da Silva Neto

(São Paulo, SP)

Juvenal Antunes de Oliveira Filho

(Campinas, SP)

Miguel Srougi

(São Paulo, SP)

Milton Rabinowits

(Rio de Janeiro, RJ)

Sergio Edgard Allan

(Rio de Janeiro, RJ)

Sergio Luiz Faria

(Campinas, SP)

Sergio Petrilli

(São Paulo, SP)

Walter Roriz de Carvalho

(Rio de Janeiro, RJ)

JORNALISTA RESPONSÁVEL:

Lêda Di Martino

SECRETÁRIA:

Rosylene Garcês Moreira Lima

SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
CANCEROLOGIA

DIRETORIA

PRESIDENTE:

Luiz Carlos Calmon Teixeira — BA

VICE-PRESIDENTES:

Hiram Silveira Lucas — RJ

Alfredo Abrão — SP

Simão Grossmann — RS

Jean Chicre Miguel Bitar — PA

João Batista Ribeiro Simões —

PB

SECRETARIA PERMANENTE:

SECRETÁRIO-GERAL:

Josef Stangl — BA

SECRETÁRIOS ADJUNTOS:

Dilson José Fernandes — BA

Jairo Poggi de Carvalho — PE

TESOURARIA:

Regina Stella C. T. Dias Lima —

BA

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

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

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

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

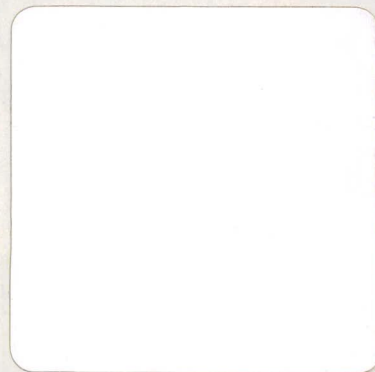
**Endereço editorial:** Revista Brasileira de Cancerologia  
Praça Cruz Vermelha, 23, sala 320  
20230 — Rio de Janeiro — RJ  
Brasil

**Informações sobre o direito de cópia (Copyright).** É condição para efeitos da publicação que os manuscritos enviados a esta Revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia sejam transferidos ao editor desde que 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

O presente número da RBC traz os resumos do *Segundo Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer*, o que dá seguimento ao programa que se vem mantendo, de publicar, sempre que possível, o material obtido de Congressos, Reuniões, Simpósios etc. na área de Cancerologia e conhecimentos afins.

Este é um espaço de publicação que pode ser incrementado, tornando-se mais frequente esta apresentação dos resumos, que vem sendo apenas eventual.

Não será, portanto, descabido sugerir que tais publicações ou mesmo textos ainda inéditos procurem os caminhos editoriais para divulgação mais ampla. A REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA estará a postos para ajudar neste sentido, pronta a publicar, uma vez aprovados os textos por sua Comissão de Publicação e editores.

O que orientará esta disposição é o ponto de vista de que — sem prejuízo da qualidade científica dos textos — cabe abrir mais e mais espaço ao oncologista de centros mais distantes, menos favorecido por reciclagens periódicas, e também aos clínicos e cirurgiões não especializados em oncologia, que assim obterão informações rápidas e eficientes, indicadoras de caminhos a seguir.

*Jorge Wanderley*  
Editor-chefe

## CARTAS AO EDITOR

### Aspectos morfológicos da punção aspirativa de mama

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de mama tem sido amplamente utilizada pela facilidade da técnica que, além de não dispendiosa, fornece resultados rápidos com boa acuidade diagnóstica (Cornillot & cols., Franzén & Zajicek, Zajdela & cols., Rajcic, Stravic & cols., Augusto & cols., Marques & cols.).

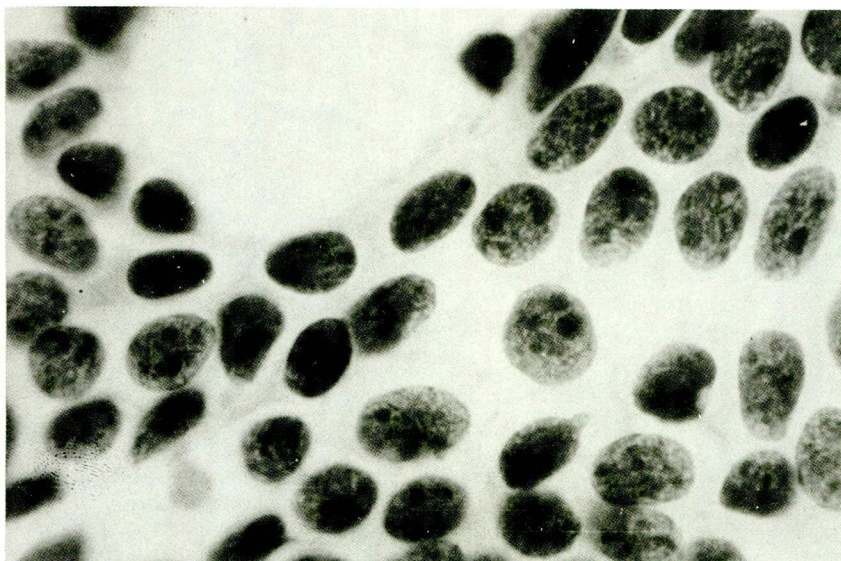
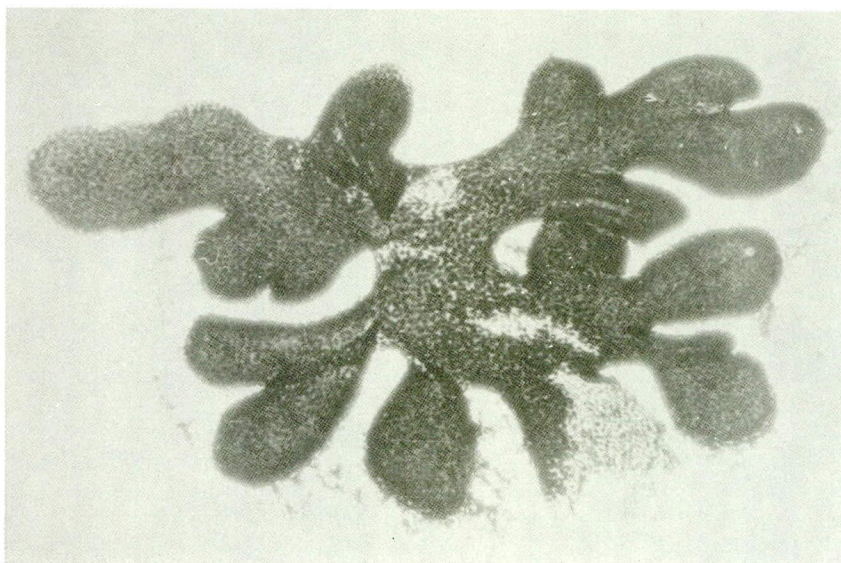
A análise de nosso material de punção aspirativa de mama permitiu a caracterização de alguns aspectos morfológicos importantes para o diagnóstico das lesões mais freqüentes.

De 68 pacientes com nódulo mamário submetidas a PAAF foram feitas 56 biópsias. Verificamos que a correlação cito-histológica nas lesões benignas foi de

62,5%, sendo que a maior porcentagem de correlação foi para o diagnóstico de fibroadenomas (73,0%). Nas lesões malignas a correlação foi de 86,3%, sendo 81,8% para carcinoma ductal infiltrativo, havendo possibilidade de se sugerir o diagnóstico de comedocarcinoma (Schmitt & cols., 1987).

Queremos salientar os aspectos morfológicos que caracterizam estas lesões mamárias e que facilitaram a orientação para o diagnóstico durante o exame rotineiro dos esfregaços resultantes de punção aspirativa.

A relação dos casos examinados e sua análise foram anteriormente comentadas (Schmitt & cols., 1987). Resta-nos acrescentar que se deve aplicar a técnica com rigor, sendo que um dos itens mais importantes é o procedimento correto do esfregaço, onde mesmo com pe-



**Figura 1** — Punção aspirativa de mama  
Fibroadenoma — Shorr 250x e 1000x.

quenas quantidades de material é perfeitamente possível obter células bem preservadas e características para o diagnóstico.

As principais lesões diagnosticadas pela técnica da punção aspirativa apresentavam as seguintes características:

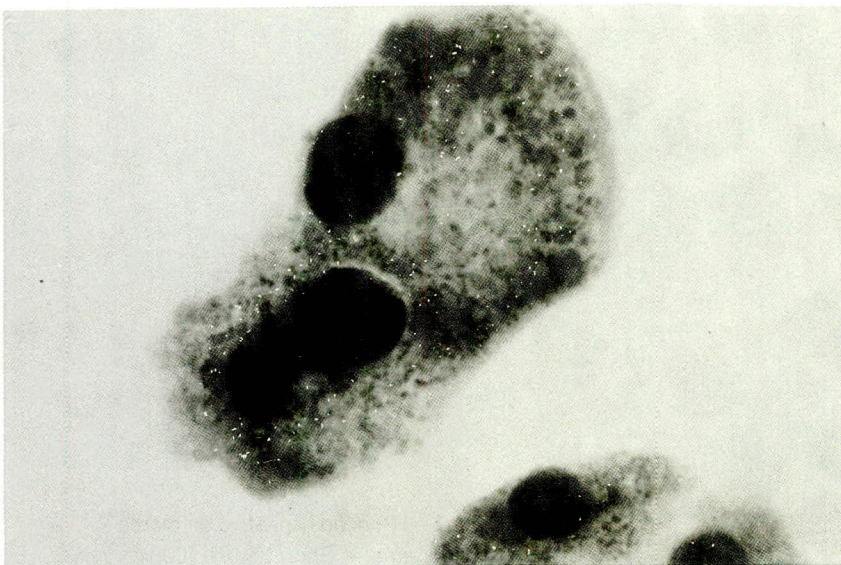
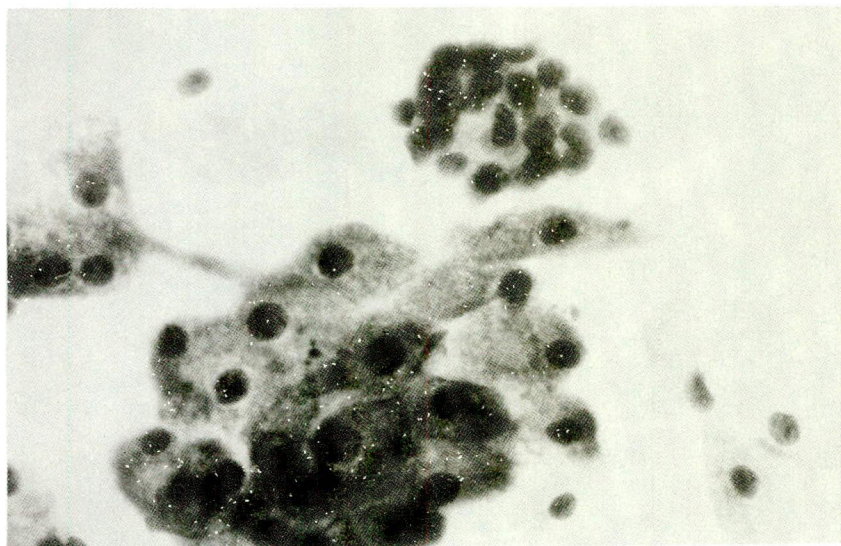
**Figura 1 — FIBROADENOMA:** O encontro de células ductais agrupadas sob a forma de lençóis e com projeções tipo clava e células estromais são características importantes no diagnóstico dos fibroadenomas. Notam-se núcleos nus e a cromatina é discretamente granulosa, com nucléolo pequeno. Notam-se, ainda, células de núcleos hiper-cromáticos e alongados na periferia dos agrupamentos, que são as células mioepiteliais.

**Figura 2 — DISPLASIA:** A presença de células com metaplasia apócrina, facilmente distinguíveis por seu citoplasma amplo e granular, constitui-se em elemento fundamental no diagnóstico das displa-

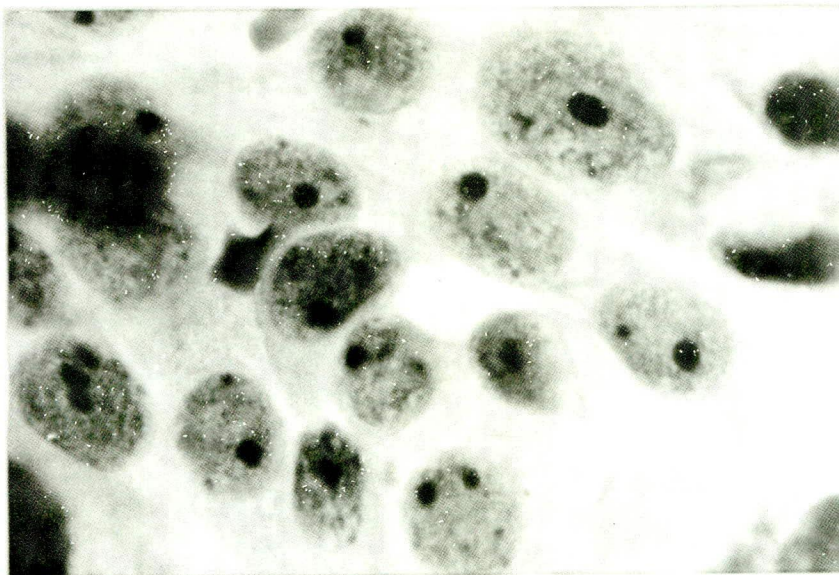
sias. Podemos encontrar ainda células espumosas e restos celulares quando se puncionam cistos, e fibroblastos quando se puncionam áreas fibrosadas.

**Figura 3 — CARCINOMA DUCTAL:** Nos carcinomas os esfregaços são hipercelulares, sendo que as células se distribuem isoladamente ou em grupos, com anisocariose, anisocitose, núcleos de cromatina grosseira, irregular, e nucléolos proeminentes e acidófilos. A presença de material necrótico no fundo do esfregaço reforça o diagnóstico de neoplasia infiltrativa.

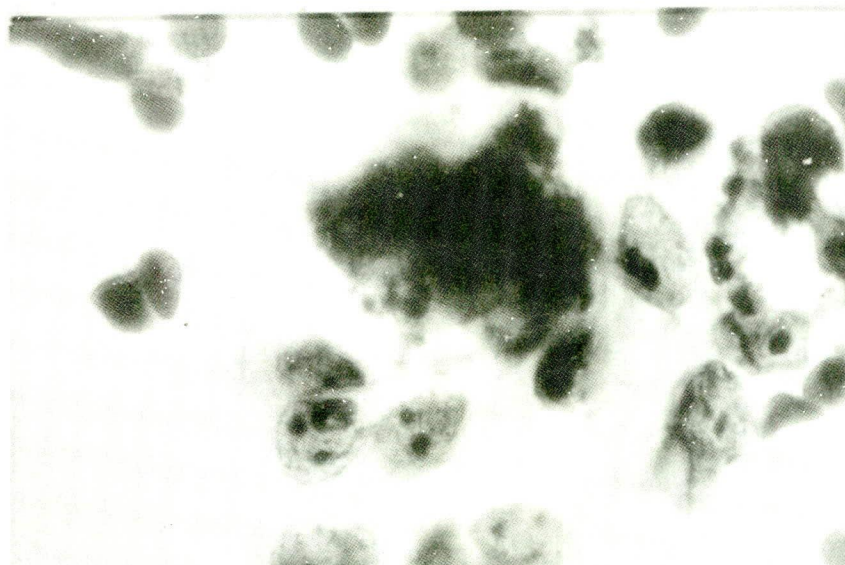
**Figura 4 — COMEDOCARCINOMA:** Basicamente as células são semelhantes às do carcinoma ductal. Chamou-nos a atenção, neste tipo de tumor, a presença de grande quantidade de material necrótico, em grumos grosseiros e basofílicos, que se dispunham na porção central de arranjos acinares de células ductais malignas.



**Figura 2 —** Displasia mamária: Células ductais, células da metaplasia apócrina, células espumosas — Shorr 400x  
Célula da metaplasia apócrina — Shorr 1000x



**Figura 3** — Punção aspirativa de mama: Carcinoma ductal — Shorr 1000x



**Figura 4** — Punção aspirativa de mama: Comedocarcinoma — Shorr 1000x

### Comentários

O reconhecimento dos diferentes aspectos morfológicos dos vários tipos de lesões mamárias permitirá ao citopatologista, no contexto moderno de interação e cooperação com os achados clínicos, um diagnóstico mais seguro com conseqüentes medidas terapêuticas mais rápidas e eficazes.

### Referências Bibliográficas

1. Cornillot M, Verhaeghe M, Cappelaere P, Clay A — Place de la cytologie par ponction dans le diagnostic des tumeurs du sein (2267 examens cytologiques). *Lille Med.* 1971; 16: 1027-31.
2. Franzén S, Zajicek J — Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesion of the breast. *Acta Radiol.* 1968; 7: 241-62.
3. Zajdela A, Pilleron JT, Emmyer A — Cytodiagnosis des tumeurs mammaires par ponction à aiguille fine. In: Tenth International Cancer Congress Houston, 1970, p. 60.
4. Rajcic V — Cytologic studies of aspiration biopsy of the breast. Critical review of 2890 consecutive biopsies. *Minerva Ginecol.* 1971; 23: 417-419.

5. Stavric GD, Toucev DT, Kaftanoijev DR, Novak JJ — Aspiration biopsy cytologic method in diagnosis of breast lesions. A critical review of 250 cases. *Acta Cytol.* 1974; 17: 188-190.
6. Augusto N, Urbanetz AA, Di Siervi, Velludo MASL — Microbiopsia no carcinoma da mama. *J bras Ginec.* 1985; 95 (9): 421-424.
7. Marques LA, Soares FA, Silva GN, Iwama de Mattos MCF, De Vita DG, Saba LMB — Citologia por punção aspirativa com agulha fina. Estudo morfológico em peças cirúrgicas. *Acta Oncol Bras.* 1986; 5: 5-15.
8. Schmitt F, Oliveira MLCS, Alves VL, Gobetti SMP, Iwama de Mattos MCF, de Lucca LA — *J bras Ginec.* 1987; 97 (1/2): 15-17.

FERNANDO CARLOS LANDER SCHMITT — Médico Patologista  
 MARIA LUIZA COTRIM SARTOR DE OLIVEIRA — Biologista  
 VERA LUCIA ALVES — Citotécnica  
 SILVIA MARIA PEREIRA GOBETTI — Citotécnica  
 MARIA CRISTINA FUMIE IWAMA DE MATTOS — Prof. Assistente Doutor  
 Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina — UNESP — Campus de Botucatu



23

# Intraoperative Radiation Therapy

R.R. DOBELBOWER, JR., M.D., Ph.D.  
 Medical College of Ohio, U.S.A.

## Summary

*Intraoperative radiation therapy is a developing technology that is being explored at least 60 centers around the world. It is not a procedure to be undertaken lightly because of high initial start-up costs (shielding, modification/adaptation of machine head, operating table modifications, remote monitoring equipment, etc.). It demands close cooperation between surgeons, physicists, anesthesiologists, radiotherapists, nurses, and other personnel<sup>76</sup>. IORT is not without its complications<sup>77</sup>. Only recently has the ROTG begun to collect data in a prospective fashion for patients treated with IORT. Much investigative work remains to be done, and, at this time, IORT is a modality best suited for facilities that not only have the technological capacity to embark on such a program, but that also can cooperatively collect meaningful data in a prospective fashion and interpret same.*

Uniterms: *intraoperative radiation*

## Introduction

In many clinical situations a major obstacle to cancer cure by irradiation is an unfavorable therapeutic ratio. This ratio is defined as follows:

$$\text{Therapeutic Ratio} = \frac{\text{Normal Tissue Complication Dose}}{\text{Cancericidal Dose}}$$

This fraction expresses relative radiocurability (without complication) in any given clinical situation. Obviously, if the dose required to produce normal tissue complications is small in comparison to the dose necessary to eradicate a tumor, then the therapeutic ratio will be less than unity, and tumor cure without complication cannot be accomplished. Conversely, if the cancericidal dose is less than the normal tissue complication dose, then cure without complication will be possible. Happily, the therapeutic ratio is greater than one in a number of clinical situations: early stage Hodgkin's disease, most non-melanoma skin cancers, early cancers of vocal cord or intact uterine cervix.

Unfortunately, the therapeutic ratio appears to be less than one in a number of other clinical situations: glioblastoma multiforme, unresectable adenocarcinoma of the pancreas, malignant mesothelioma, and cancer of the biliary tree, to name a few. In such situations radiation oncologists continually strive to improve the therapeutic ratio by various manipulations: fractionation and protraction of radiation dose; the use of radiosensitiz-

ers; adjuvants such as chemotherapy, immunotherapy and hyperthermia; rotational therapy; field shaping; use of multiple fields; intracavitary and interstitial placement of radioisotopes; shrinking field techniques, and so on. The most successful of these techniques aim at putting the radiation dose on the disease and sparing adjacent normal tissues from irradiation.

Complications of therapeutic irradiation generally do not come from irradiation of tumors per se; rather, they are the result of irradiation of transit tissues (Figure 1)

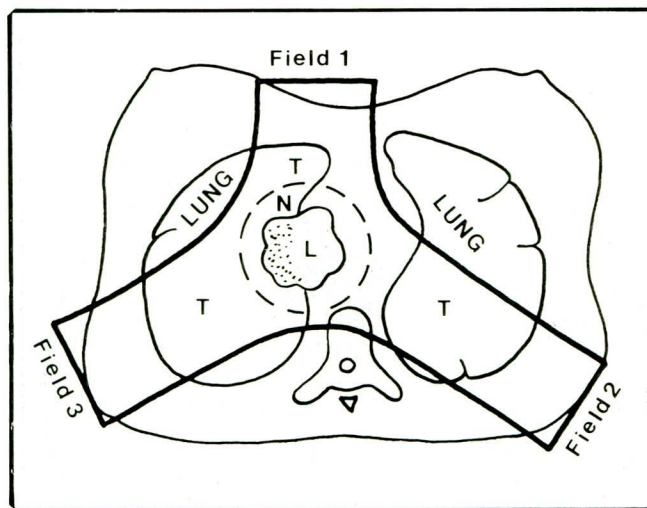


Figure 1 — Schematic of 3-field treatment plan for hilar lesion (L) illustrating pulmonary tissue as matrix tissue (stippled), normal tissue (N) within the target volume (broken line) and transit tissue (T).

through which the radiation beams must pass in order to reach the tumor. Only uncommonly do radiation complications arise from damage to benign matrix tissues within a tumor. One practical way to deliver the dose of radiation directly to the tumor while avoiding irradiation of anatomically adjacent structures is with intraoperative radiation therapy (IORT). With this combination of surgery and irradiation, one can direct a beam of radiation directly to a surgically exposed unresectable neoplasm or to the bed of a resected tumor (Figure 2). After surgically displacing adjacent critical structures from the path of the beam, one can, by choosing an electron beam of appropriate energy (Figure 3), avoid irradiation of structures deep to the target volume as well. As the volume to be irradiated is relatively small under such circumstances, and as the tissue to be irradiated is largely tumor, not normal tissue, massive doses of the order of 10 to 50Gy can be administered. Yet another advantage of this combination of therapeutic modalities is that surgery is not delayed as it is with preoperative fractionated external beam irradiation.

The disadvantages of IORT are primarily radiobiological and practical. Generally speaking, it is not practical to significantly fractionate or protract a dose of radiation administered through a surgical incision. Consequently, there is no opportunity for malignant cells to redistribute throughout the cell cycle between fractions, nor is there opportunity for hypoxic fractions to be reoxygenated. Additionally, the combination of the two modalities necessitates locating an expensive piece of radiation therapy equipment in a surgical suite, or modifying a radiation therapy room to meet operating room standards, or transporting anesthetized patients

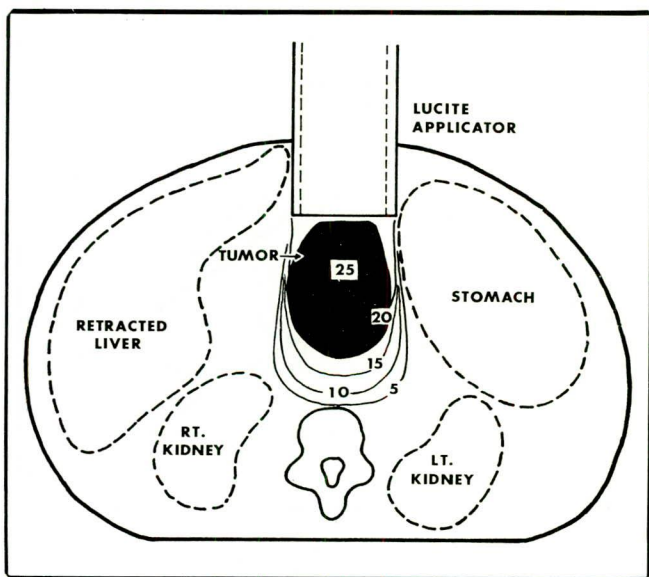


Figure 2 — Diagrammatic representation of intraoperative electron beam radiation therapy directed to an unresectable upper abdominal tumor (shaded area) via a surgical incision. The tumor receives a dose of 20 to 25Gy while the surrounding radioresponsive normal structures receive minimal radiation dose.

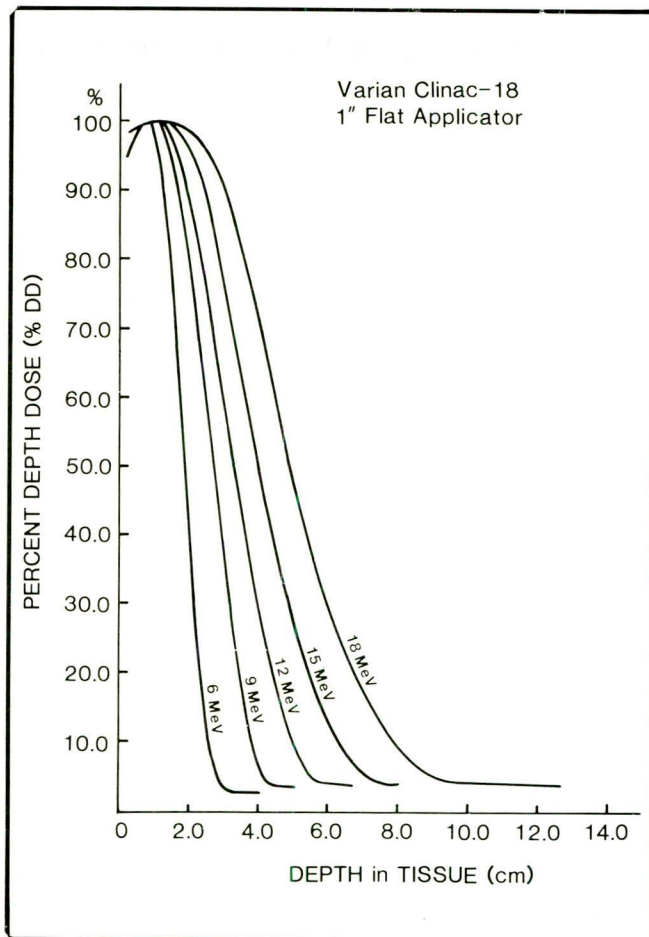


Figure 3

with open surgical wounds from the surgery department to radiation therapy department and vice-versa. Each of these alternatives has its advantages and disadvantages.

Locating a radiation therapy device in an operating room, of course, requires special radiation shielding of floor, walls and ceiling. The cost and/or weight of the shielding and the equipment may be prohibitive, especially if a machine capable of producing megavoltage electron beams is selected. Except in the very busiest of surgical suites, such equipment will be used only infrequently, and even then only a few times a day, probably not frequently enough to economically justify its location.

Modifying a radiation therapy room to comply with accepted operating room standards is neither simple nor inexpensive. Anesthetic gases must be provided, as well as multiple independent vacuum lines. Electrical isolation panels are required as well as improving the room ventilation (25 air changes per hour). Further difficulties attendant to this approach include the circumstances that most existing radiotherapy rooms are actually too small to accommodate major surgical procedures and that anesthesiologists and surgeons may be hesitant to undertake major procedures outside

their normal working environment in the main operating amphitheater.

Problems associated with transporting patients from the main operating room to the radiotherapy department have been extensively discussed elsewhere and may be largely self-evident. Not so obvious, however, is the circumstance that standard anesthesia equipment is not designed to be used while in motion and that processes which proceed predictably while the equipment is stationary (such as volatilization of anesthetic gases) may well become erratic and unpredictable during transport. Furthermore, it is well-known that even relatively minor moving or repositioning of patients with open wounds under anesthesia can produce measurable changes in vital functions. Even though there have been no reported misadventures while transporting patients to and from radiation therapy departments for IORT to date, we feel that such therapy is best carried out in a specially constructed IORT suite where patient transport can be minimized.

### History of intraoperative radiation therapy

Beck<sup>1</sup> was the first to use radiation therapy intraoperatively. In 1907 he treated a patient with advanced pyloric cancer and, over the course of the next two years, treated seven additional patients with inoperable gastric and colon cancers by irradiating them directly through abdominal wounds. In 1915 Finsterer<sup>2</sup> reported another series of patients with gastric and colon carcinoma treated in similar fashion. Eloesser<sup>3</sup> used 200 kVp orthovoltage X-rays to treat six patients with advanced gastric and rectal cancers. Bladder cancers were treated intraoperatively by Pack and Livingston<sup>4</sup> and Goin and Hoffman<sup>5</sup>. Their reports appeared in 1940 and 1941, respectively. The Henschkes<sup>6</sup> described "operative irradiation" in 1944 using a scanning technique with contact X-irradiation. Fairchild and Shorter<sup>7</sup> used a 200 kVp orthovoltage beam to irradiate unresectable gastric cancers in 15 patients. During the 1950's Barth<sup>8</sup> and Barth and Meinel<sup>9</sup> used a 150 kVp X-ray beam for intraoperative contact therapy in tumors of the lung, esophagus, and brain. Lutterbeck<sup>10</sup> also treated bladder cancers intraoperatively with direct contact X-irradiation. Before the megavoltage era, intraoperative technique were, in general, applied to advanced, nonresectable neoplasms primarily as a palliative maneuver. In most instances, the long-term results of treatment were not reported.

Abe et al<sup>11,12</sup> pioneered the use of megavoltage beams for IORT beginning in 1964. Initially, a Cobalt-60 beam was employed, but posterior skin reactions from the exit dose prompted the introduction of electron beam therapy. In the subsequent 23 years, Abe has extensively studied the use of intraoperative electron beam therapy in the treatment of many deep-seated

malignancies. Results have been particularly encouraging in gastric cancer. As of this writing, approximately 38 facilities in Japan have a capability for IORT.

Goldson et al<sup>13</sup> pioneered the use of IORT in the United States in 1975. At Howard University, he and his colleagues constructed a dedicated IORT therapy facility where the entire surgical procedure could be carried out in the same room as the irradiation. By 1983, IORT was being conducted at the Massachusetts General Hospital, the National Cancer Institute, the Mayo Clinic, New England Deaconess Hospital, the Medical College of Ohio and a few other facilities, mainly in the midwest. At present, there are approximately 30 facilities with IORT capability in the United States.

A few European institutions are also exploring IORT as a treatment modality. Fromhold and Glaser<sup>14,15</sup> have treated approximately 25 patients with pancreatic and rectal cancers with IORT combined with external beam irradiation and surgery since 1984. Calvo<sup>16</sup>, at the Clínica Universitaria de Navarra in Pamplona, Spain has treated over 200 patients with IORT techniques and DuBois<sup>17</sup> at Montpellier University in France has also treated a few patients with IORT. In China, Huang<sup>18</sup> has treated 153 patients with gastric cancer using intraoperative radiotherapy techniques.

Worldwide interest in this combined modality technique is increasing. Over 300 physicians and scientists from 18 countries attended a two-day symposium dedicated to intraoperative radiation therapy at the Medical College of Ohio in May, 1986. The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) currently has six active protocols aimed at determining the effectiveness of IORT at the following disease sites: stomach (Figure 4), bile duct (Figure 5), pancreas (Figure 6), rectum (Figure 7), uterine cervix (Figure 8) and retroperitoneal sarcoma (Figure 9). A two-day national IORT meeting was held in conjunction with the July, 1987 meeting of the RTOG in Philadelphia. Attending were approximately one hundred physicians and scientists representing a dozen nations. A second international symposium dedicated to IORT is being planned for Innsbruck, Austria, September 11-13, 1988.

### Equipment for IORT

The use of superficial and orthovoltage radiation beams for IORT has been largely of historical interest, however, some have found compelling reasons to utilize these modalities even in the megavoltage era. High cost, bulk, and weight are the major disadvantages of megavoltage machines used for IORT. Superficial or orthovoltage equipment is much less expensive than megavoltage equipment and requires much less shielding. As well, these machines are easier and less expensive to use and maintain. Major disadvantages of the lower energy beams include low dose rates with resul-

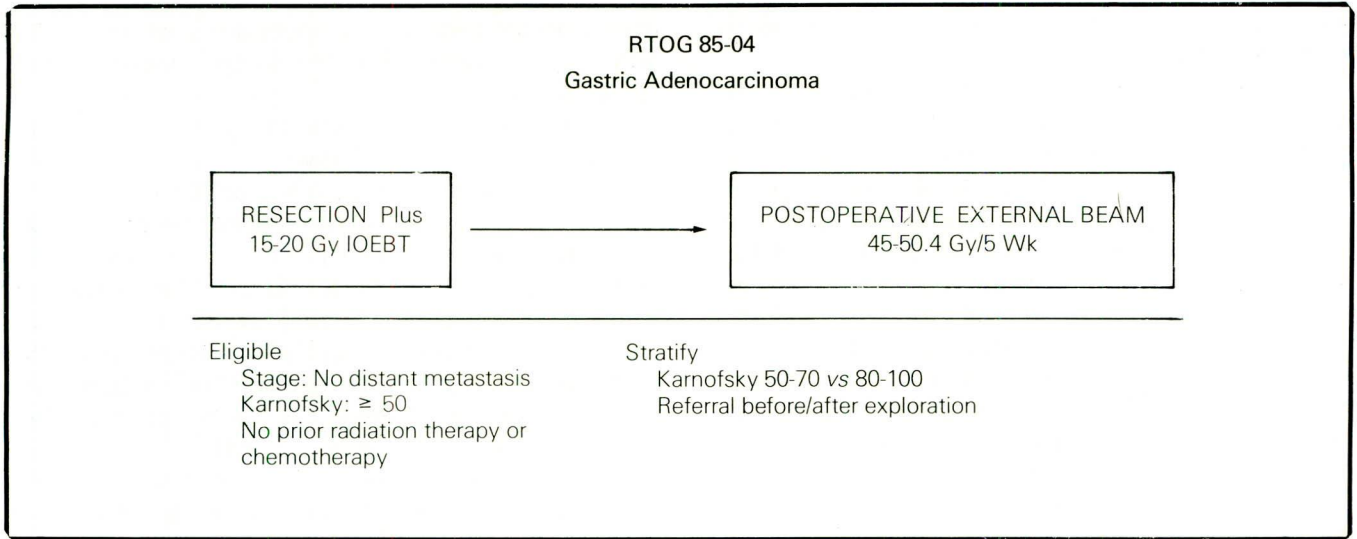


Figure 4 — Schema for RTOG Study 85-04, gastric adenocarcinoma.

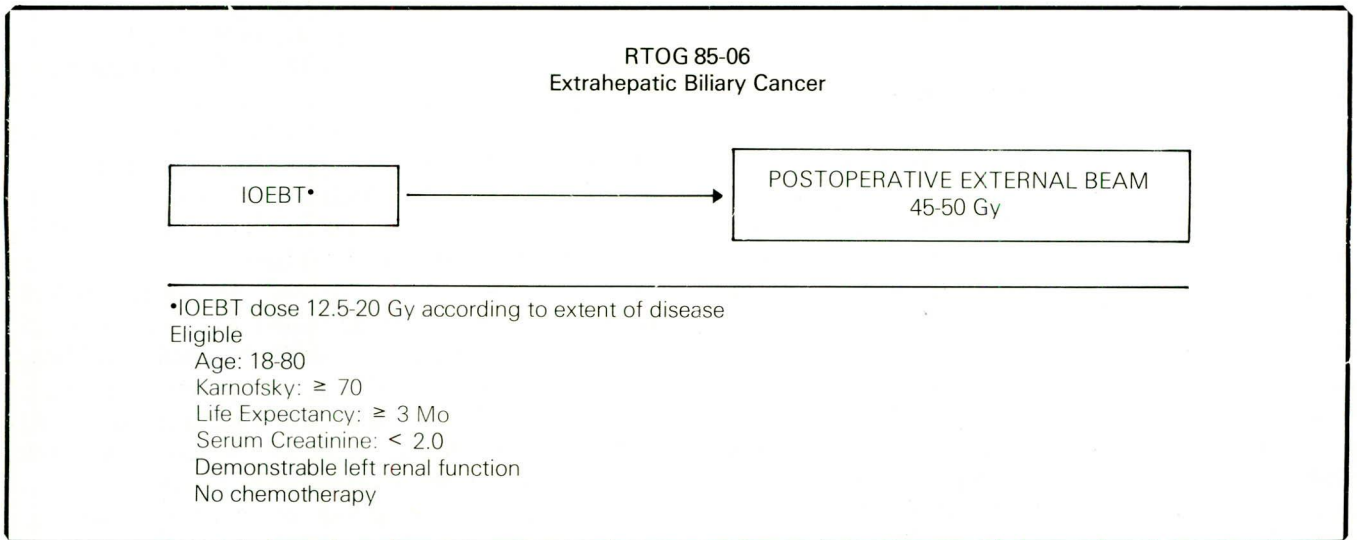


Figure 5 — Schema for RTOG Study 85-06, extrahepatic biliary cancer.

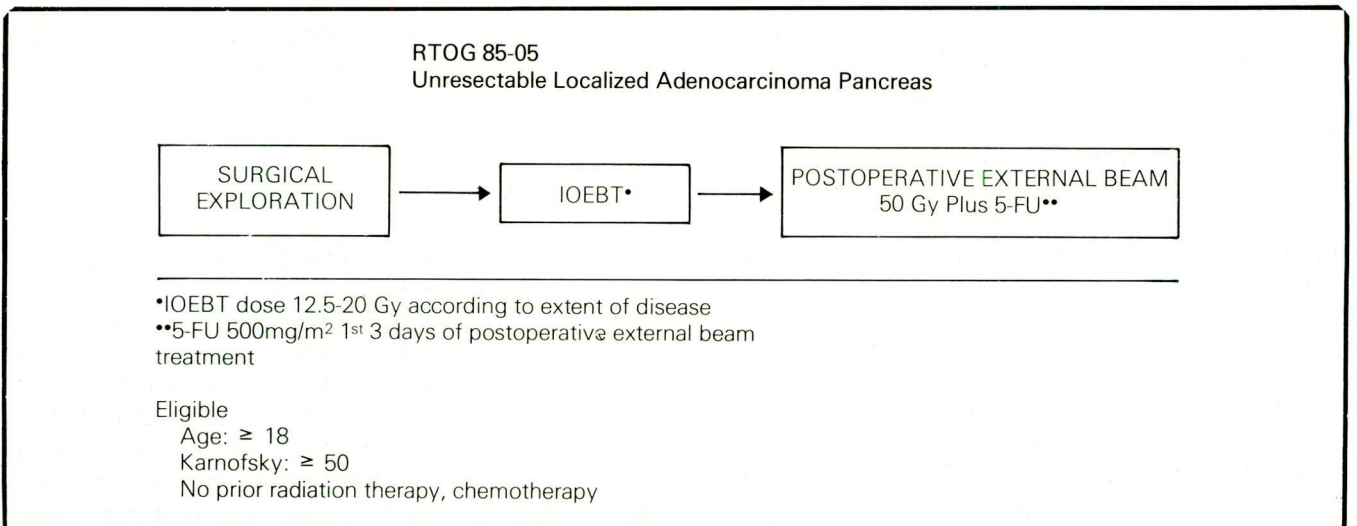


Figure 6 — Schema for RTOG Study 85-05, unresectable localized adenocarcinoma of the pancreas.

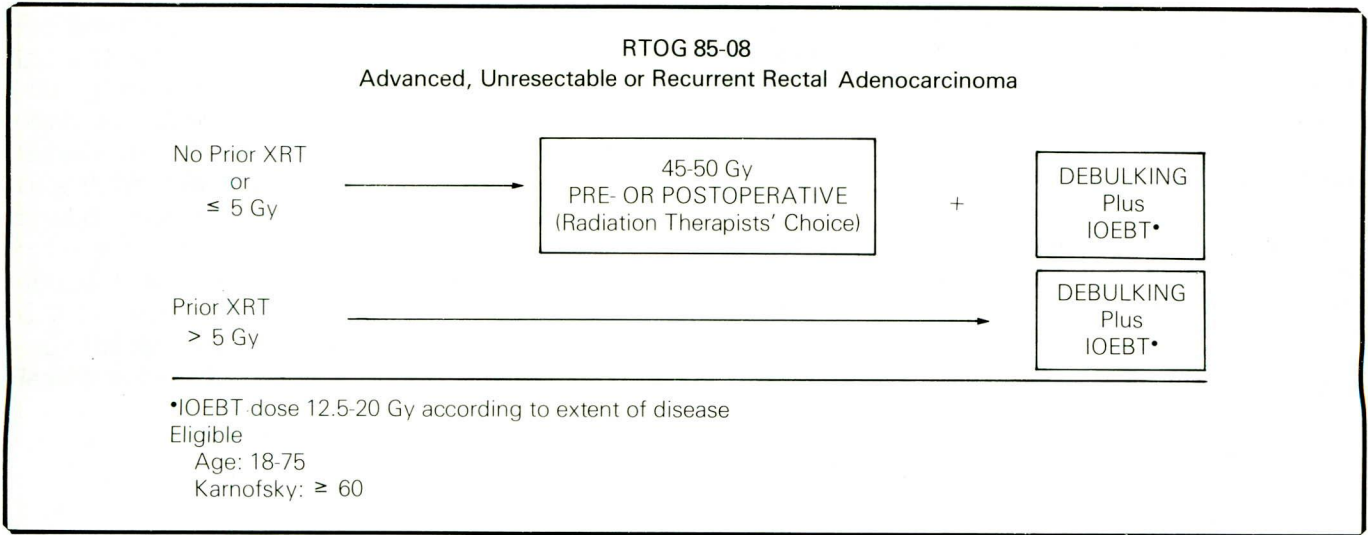


Figure 7 — Schema for RTOG Study 85-08, advanced unresectable or recurrent rectal adenocarcinoma.

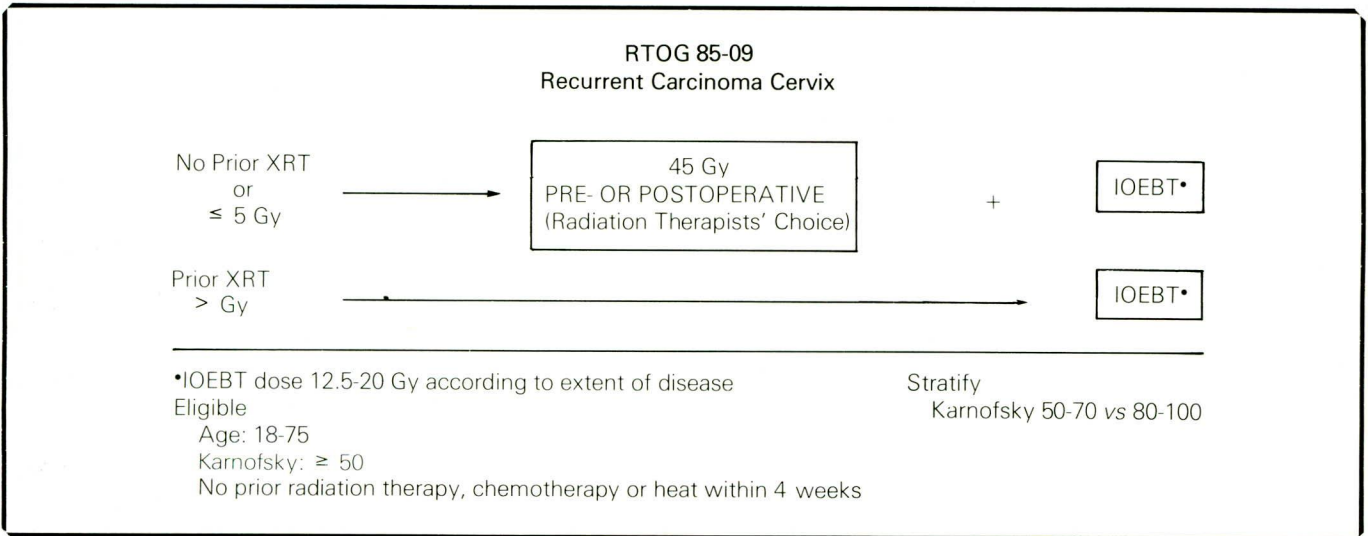


Figure 8 — Schema for RTOG Study 85-09, recurrent carcinoma of uterine cervix.

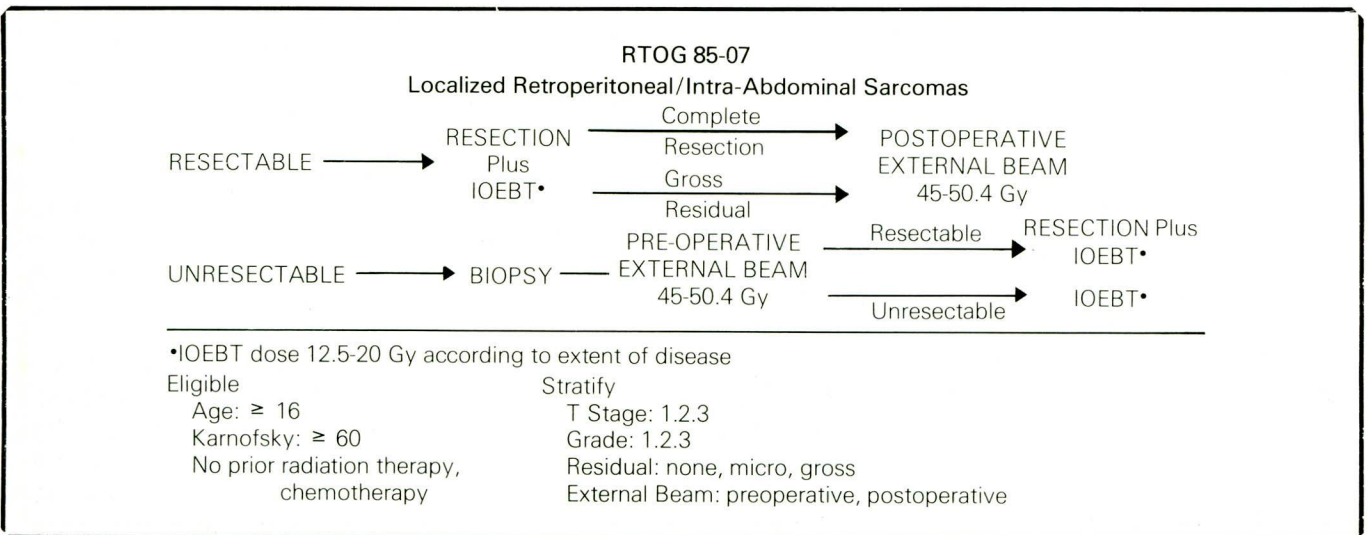


Figure 9 — Schema for RTOG Study 85-07, localized retroperitoneal intra-abdominal sarcomas.

tant longer treatment times, higher exit doses posteriorly, increased bone absorption, and perhaps most importantly, marked dose inhomogeneity throughout the target volume.

### **Superficial X-ray beams for IORT**

Krishnamsetty et al<sup>19</sup> treated 35 patients with a superficial X-ray beam intraoperatively at Roswell Park Memorial and while Gilbert<sup>20</sup> has adapted a mobile superficial X-ray therapy unit for IORT.

### **Orthovoltage X-ray beams for IORT**

Orthovoltage X-ray units have been adapted for IORT<sup>21</sup>. The largest experience with orthovoltage IORT is that at the New England Deaconess Hospital where a Phillips 305 X-ray machine was permanently suspended from ceiling tracks in an operating room with a counter-balanced telescopic suspension arm. The unit is operated at 300 kVp and the beam is filtered by 3.2mm tumor, and in one patient who underwent urinary diversion because of a contracted bladder and progressive bilateral hydronephrosis. For T1 cases the one-, three-, and five-year survival rates were 100 percent, 100 percent and 96.3 percent, respectively, and 100 percent, 87.2 percent, and 61.6 percent, respectively, for T2 cases. Heterotopic recurrences were seen in the bladders of 5.3 percent of patients within one year, 9.4 percent in two years, and 19.3 percent in five years. Solitary lesions were controlled in 94.3 percent of patients, and multiple bladder lesions were controlled in 76.9 percent of patients. As expected, the local recurrence rate increased with increasing grade of tumor: 3.6 percent recurrences in Grade I lesions, 6.1 percent recurrences in Grade II lesions and 16.7 percent increase in Grade III lesions. These excellent results appear to be superior to those achieved with other bladder-preserving techniques<sup>64</sup> in terms of local control and patients survival but require confirmation by other investigators.

### **Sarcomas**

At the National Cancer Institute, Kinsella et al<sup>65</sup> evaluated 87 patients with sarcomas for inclusion in a prospective, randomized, controlled IORT study (Figure 21), the first of its kind. Fifty-six patients were found suitable for protocol therapy. Eight refused study, and 48 were randomly assigned to receive either resection and external beam therapy (50 – 55Gy) or resection, moderate dose external beam therapy (35 – 40Gy) and IORT with misonidazole, a radiation sensitizer (3.5Gm/m<sup>2</sup>) (Figure 9). Because of patient refusal, ineligibility, the finding of diffuse disease at laparotomy and other factors, 15 patients received IORT and 20 pa-

tients received standard therapy. The investigators observed no differences in disease-free survival (20 months) or local recurrence between the two groups of patients, but did observe three patients who developed neuropathy as a result of nerves being included of copper. Between 1982 and 1984, Rich and associates<sup>22</sup> treated 44 patients with orthovoltage IORT. Eighty-five percent of patients had unresectable disease. Tumor sites included pancreas, bile duct, colon, rectum, sarcomas and other tumors. Doses of 12.5 or 17.5Gy were administered. In 18 patients with unresected disease, 78 percent failed locally. Only one local failure was observed in nine patients in whom all gross disease was resected before orthovoltage IORT. One patient developed collapse of the first through third lumbar vertebrae after periaortic orthovoltage IORT. Other complications included ureteric obstruction, pelvic abscess, porta hepatis fibrosis, neuropathy, and small bowel obstruction. This clinical study of the feasibility of orthovoltage IORT continues.

### **Megavoltage electron beam IORT equipment**

Any type of megavoltage radiation therapy equipment capable of generating high energy electron beams can be modified for use in IORT. Betatrons, microtrons, and particularly linear accelerators have been so used. In all cases, it is necessary to construct or purchase special treatment applicators and make provisions for adapting them to the treatment head of the therapy machine. Various such devices have been described<sup>23,24,25,26,27,28</sup>. Figure 10 shows one such device.

Most investigators prefer transparent applicators to facilitate field set-up, however, Abe and others have used metallic circular, rectangular, and pentangular applicators with success. Abe's adapter for the applicators employs a right-angle telescope, as well as a light source (Figure 11). Kinsella and co-workers have developed applicators that are rounded on one side and squared off on the other (so-called "squircels") to facilitate field matching<sup>25</sup>. They have also developed a television system for verification and documentation of treatment fields during intraoperative radiation therapy<sup>29</sup>. Nakamura and Hiraoka<sup>30</sup> have developed a metal pentangular applicator that can be varied in cephalocaudal dimension to accommodate irradiation of the periaortic region in conjunction with the celiac axis in various sized patients.

At the Medical College of Ohio, we have constructed a device to adapt the treatment head of our 18 million volt linear accelerator for IORT (Figure 12). The device is constructed mainly of anodized aluminum and Lucite®. The main assembly (Figure 13) attaches to the treatment head of the linear accelerator with three thumb screws, much as a standard electron applicator

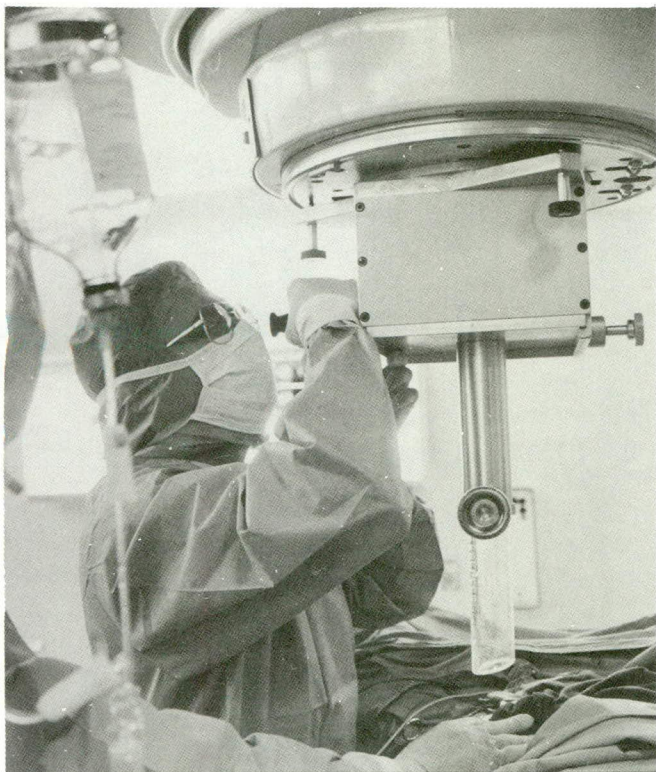


Figure 10 — The treatment head of a Varian Clinac 18 linear accelerator is adapted for IORT with a specially constructed device.

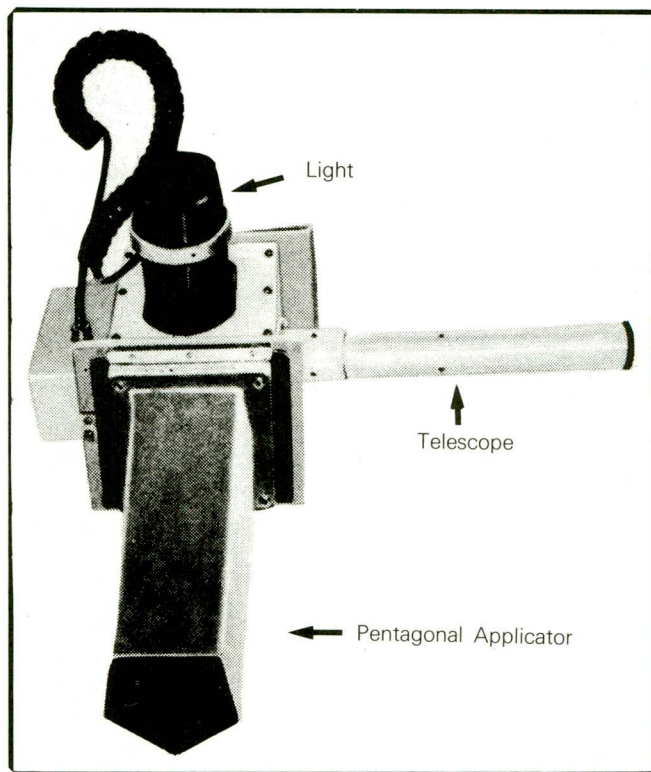


Figure 11 — Kyoto University treatment head adapter with light source, telescope, and pentagonal applicator. Modified from Abe<sup>53</sup>.

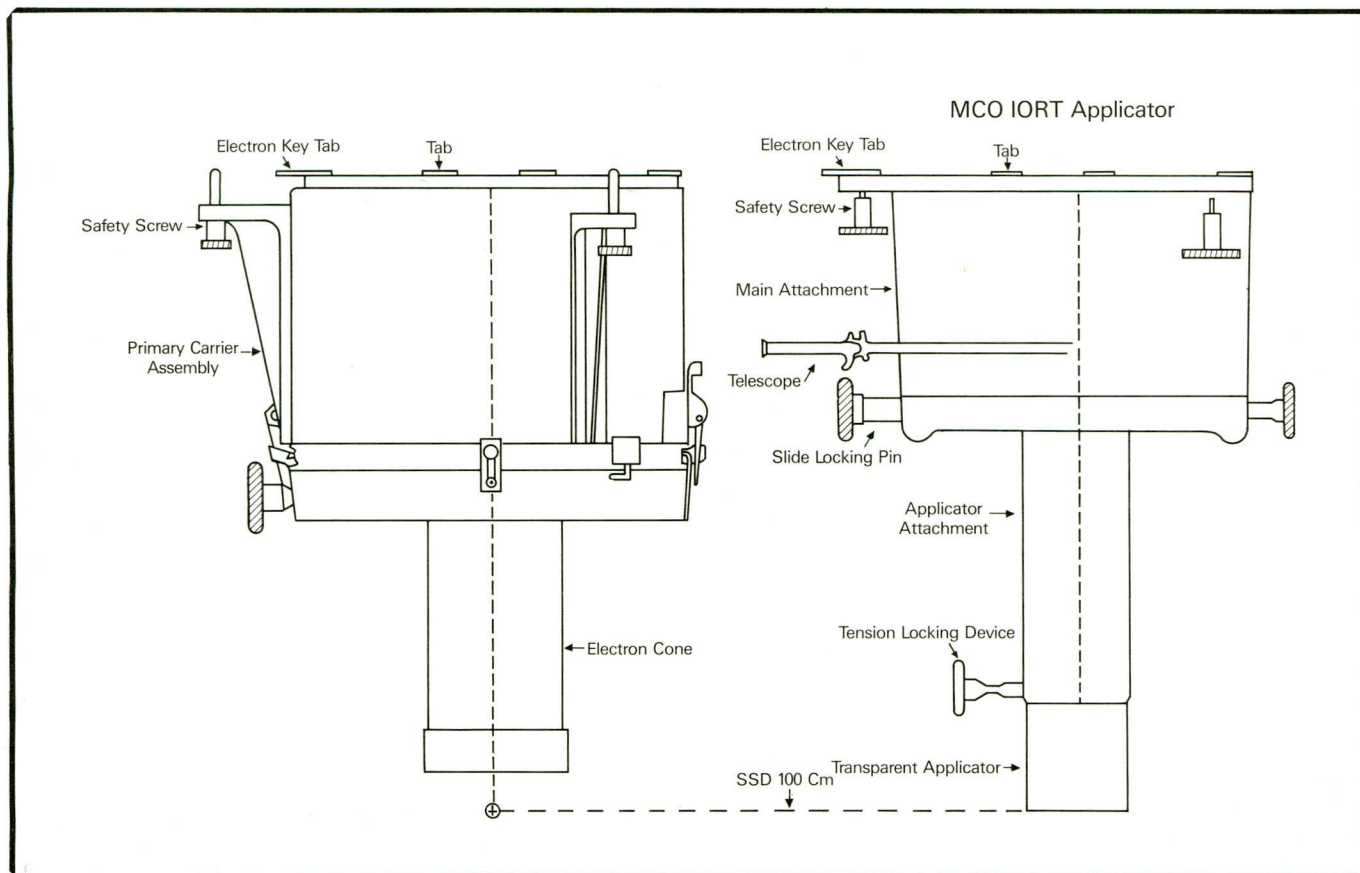
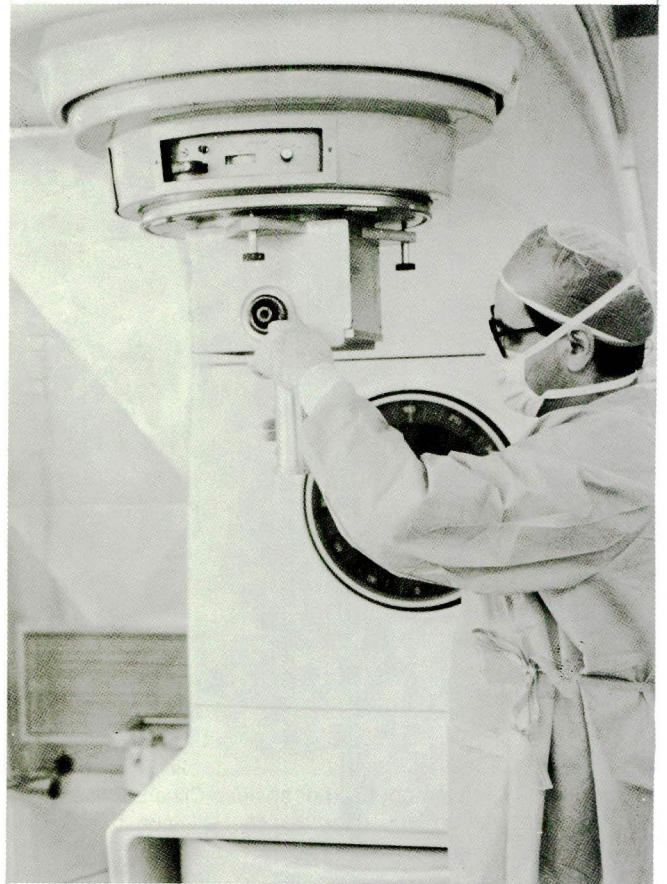


Figure 12 — Two view schematic representation of Medical College of Ohio intraoperative radiation therapy device.

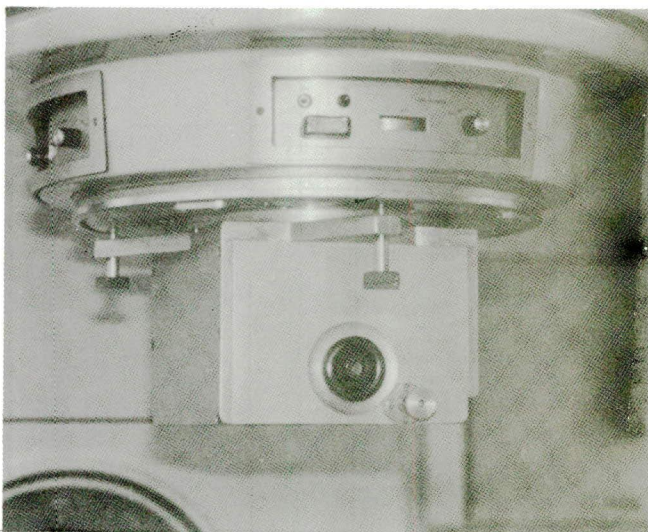
adapter. A right-angle telescope placed at eye level not only permits a "machine's eye" view of the application, but also provides illumination of the field via a built-in fiberoptic light cable. An aluminum baseplate (Figure 14) slides into the bottom of the main attachment and is double-locked in place. Each baseplate is rigidly attached to an aluminum sleeve, into which a Lucite® applicator slides. The applicators (and sleeves) are available in 1/4 inch increments from one to four inches internal diameter.

Graduated etchings on one side of each applicator permit reading of the focus-surface distance at the end of the aluminum sleeve (Figure 15). The ends of the applicators are rounded so as to be relatively atraumatic. The ends of the applicators are either flat or beveled to 15° or 30°. The Lucite® applicators can be locked in the sleeve by slightly turning the knob at the end of each aluminum sleeve. The sleeves, baseplates and main attachment are steam-sterilized while the Lucite® applicators, the right-angle telescope, and the fiberoptic light cable are cold-gas-sterilized.

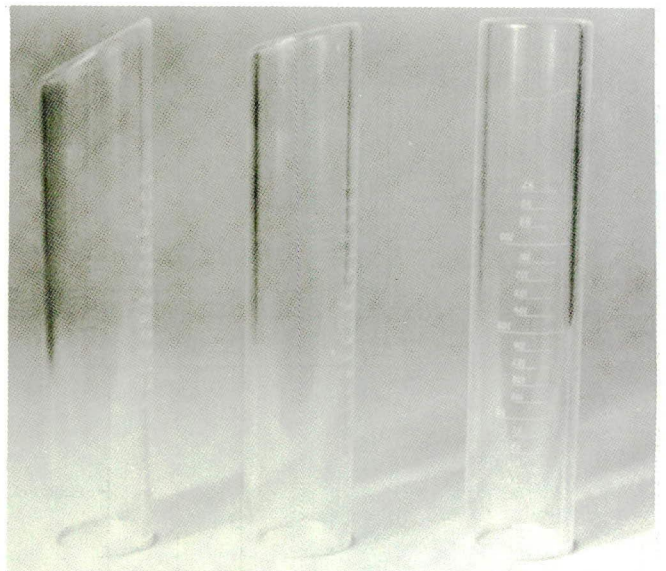
Once the tumor or tumor bed has been adequately exposed and excellent hemostasis has been obtained, we find it preferable to position the patient under the head of the linear accelerator with the IORT device in place and then slide the applicator out of the sleeve to achieve the desired application (Figures 16, 17) rather than to attempt to "dock" the applicator to the linear accelerator. Docking procedures, used at many institutions, must be done very carefully, as the patient is actually impaled upon the applicator through the surgical wound. The applicator is in contact with delicate internal structures so that even minor movements of the linear accelerator gantry or the table could produce serious injury. It is our procedural policy that under no cir-



**Figure 14** — Aluminum baseplate with attached aluminum cylinder slides into slots in main attachment of Medical College of Ohio intraoperative radiotherapy device.



**Figure 13** — The main attachment of the Medical College of Ohio intraoperative radiation therapy device attached to the head of a Varian Clinac 18 accelerator with thumb screws.



**Figure 15** — Graduated etchings on one side of each applicator permit reading of focus-surface distance at end of aluminum sleeve (See Figures 14, 16 and 17). Applicators are available in 1/4" increments from 1" to 4" internal diameter. Applicator ends are either flat or beveled to 15° or 30°. The rounded applicator ends are relatively atraumatic.





**Figure 16** — The lucite applicator slides out of the aluminum sleeve after the patient has been appropriately positioned beneath the linear accelerator.

cumstances shall the gantry or the O.R. table be moved with the applicator tip in contact with the patient.

The need for docking is also obviated by several other IORT systems, including one developed at Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center in Chicago, which holds the applicator (actually a combination beam-stopper and retractor) rigidly in place by attachment to the side rails of the operating room table. The electron beam is then directed through the applicator to the volume of interest without actually docking the accelerator to the applicator. In order to facilitate accurate beam alignment with the applicator and to insure correct focus-tumor distances, a laser alignment system is being developed commercially.

Even though IORT applicator systems are now commercially available, it is critical that the physical characteristics of the beams exiting the treatment applicator be thoroughly characterized for each conceivable clinical application before use in patients. The beam output must be measured for each applicator and each electron beam energy at various focus-surface distance settings. One cannot simply assume that inverse square relationships apply, because it is clear that this is not the case<sup>31</sup>. Beam profiles at various depths must also be measured for each applicator as such characteristics will, undoubtedly, be different from those of standard electron beam applicators supplied by radiotherapy machine manufacturers. Radiotherapists cannot be cavalier in these regards.



**Figure 17** — The lucite applicator slides out of the aluminum cylinder into position through an abdominal wound.

Moving and re-positioning the patient lying on the operating room table with attached anesthetic gear is a clumsy process, not well-suited to the fine movement necessary for accurate positioning for precision irradiation. To circumvent this problem, various modifications of standard operating room tables have been described<sup>25</sup>.

### Effect of IORT on normal tissues

The effect of large doses of electrons delivered intraoperatively has been studied principally by Tepper et al<sup>32</sup>, Sindelar et al<sup>33-36</sup>, Kinsella et al<sup>37</sup>, Gillette<sup>38</sup> and Hoopes<sup>39</sup>. The radiotolerance of intact organs (or portions thereof) as well as critical anastomoses have been determined in the dog or rabbit as models of the human clinical situation (Table I). Clinical studies<sup>33,34,37</sup> have documented the need to respect the tolerance of certain key structures (ureter, bile duct, intestine, major nerve, etc.) during IORT. The single-dose radiotolerance of tissues in other sites (brain, for instance) has not been completely determined and will require additional investigative effort.

### Clinical use of IORT

Fewer than 3000 patients have been treated with IORT worldwide to date. Fewer than 2000 patients have been treated in Japan, and fewer than 1000 in the United States. A wide variety of tumors in many anatomic sites has been treated with this modality.

### Cancer of the pancreas

Cancer of the pancreas is the disease that has been most often treated with IORT with at least 320 cases being documented in the scientific literature. For unresectable lesions, the IORT doses employed range from 15 to 50Gy in conjunction with preoperative doses ranging from 0 to 50Gy and postoperative doses up to 50Gy (Table 2). Matsuda<sup>40</sup> reported data from 12 patients with locally unresectable pancreatic cancer treated with 18 to 30Gy IORT followed by 9 to 41Gy delivered by "conformation" external beam therapy. Median patient survival time was 12.5 months. Abe and Takahashi<sup>41</sup> reported data from 100 patients treated at 14 Japanese facilities. Thirty-nine percent of patients received IORT alone plus large field external beam radiotherapy. Only five patients survived more than one year. The average survival time was 5.8 months. The IORT dose ranged from 15 to 40Gy. Eight percent of patients with severe abdominal pain reported relief of same within one week after an IORT dose of more than 20Gy. Thirty percent of patients developed diarrhea, 20 percent bloody stool. Two gastric ulcers and one duodenal ulcer were documented 2 to 40 weeks after IORT.

Shiple et al<sup>42,43</sup> and Wood et al<sup>44</sup> reported clinical data from 29 patients with locally unresectable cancer of the pancreas treated with IORT doses escalating from 15 to 20Gy while breathing 100 percent Oxygen. Since 1982 misonidazole was administered prior to the IORT dose with no apparent improvement in survival<sup>45</sup>. In addition, patients received 10 to 20Gy fractionated external beam therapy directed to the primary tumor and the adjacent node-bearing areas prior to IORT and 27 patients received an additional 30 to 40Gy fractionated external beam therapy with a four-field technique after IORT. Twenty patients received 5-FU (500mg/m<sup>2</sup>) on the first three days of postoperative irradiation and 15 patients received maintenance chemotherapy with 5-FU (500mg/m<sup>2</sup>) on the first three days of postoperative irradiation and 15 patients received maintenance chemotherapy with 5-FU, doxorubicin and mitomycin-C. Three significant operative complications were observed: A suture line leak at the gastric antrum, a Candida pancreatic abscess, and delayed gastric emptying that required five weeks to resolve. Seventeen delayed complications were observed: Four injuries of the pylorus or duodenum included in the IORT field (one obstruction, three hemorrhage), three cases of retroperitoneal fibrosis with obstruction, and ten cases of pancreatic insufficiency. Pain was relieved or significantly improved in all 16 patients presenting with same. Median survival time was reported as 16.5 months, but as the data matured, this decreased to 13.5 months<sup>46</sup>.

Delayed gastric emptying appears to be a common sequel of IORT for pancreas cancer. Goldson<sup>47</sup> was the first to observe this. In a group of 23 pancreatic cancer patients receiving 10 to 20Gy via IORT in addition to 45 to 50Gy external beam radiation therapy, Gundersen et al<sup>48</sup> observed 9 complications: 2 cases of delayed gastric emptying, 2 hemorrhage, 2 symptomatic fibrosis and 3 severe nutritional problems. An analysis performed with 52 patients on study showed patient survival no better than that of patients treated with precision high dose external beam therapy alone, but local in-field failure was reduced to 7 percent<sup>49</sup>.

Sindelar and Kinsella<sup>50</sup> conducted a prospective randomized trial of IORT in the management of patients with unresectable Stage III (locally infiltrating tumor with nodal involvement) or Stage IV (visceral or peritoneal metastasis) adenocarcinoma of the pancreas. During 1984 and 1985, 37 patients were evaluated for this study and 27 were found to be eligible. Some refused protocol treatment, and 22 patients were randomly allocated to receive experimental therapy, consisting of surgical biliary and gastric diversion, IORT (25Gy with 18 to 22 MeV electrons) and postoperative external beam irradiation (15Gy with 6 to 8 MeVp photons in 1.5 to 1.75Gy increments over 5 to 6 weeks) or conventional treatment consisting of biliary and gastric bypass and postoperative external beam radiation therapy to a dose

**Table 1** — Maximum tolerable IORT doses: animal studies

Organ	Animal	Maximum tolerance dose (Gy)	Comments
Aorta, intact	Dog	50	Patency and structural integrity preserved; dose-related subintimal and medial fibrosis at $\geq 30$ Gy.
Aorta, end-to-end anastomosis	Dog	20	Dose-related fibrosis and stenosis at $\geq 20$ Gy, sometimes producing occlusion; no clinical signs of arterial insufficiency and no anastomotic disruption to 45 Gy.
Vena cava, intact	Dog	50	Patency and structural integrity preserved; dose-related fibrosis at $\geq 30$ Gy
Small intestine, intact	Dog	< 20	Dose-related mucosal atrophy, mucosal ulceration, muscularis fibrosis, and luminal stenosis at $\geq 20$ Gy. Functional small-bowel segments obstruct or perforate at $\geq 30$ Gy but defunctionalized bypassed segments maintain structural integrity
Small Intestine closure of defunctionalized intestinal loop	Dog	45	Dose-related fibrosis and stenosis at $\geq 20$ Gy no suture line disruption to 45 Gy
Colon, intact	Dog	< 20	Dose-related mucosal atrophy, mucosal ulceration, muscularis fibrosis, and luminal stenosis at 20 Gy. Obstruction can develop at $\geq 20$ Gy. Perforation expected at $\geq 40$ Gy.
Liver, intact	Rabbit	30	Parenchymal atrophy, fibrosis, necrosis at $\geq 30$ Gy.
Bile duct, intact	Dog	20	Dose-related fibrosis and stenosis at $\geq 20$ Gy, can lead to biliary cirrhosis
Bile duct, end-to-end at biliary enteric anastomosis	Dog	20	Anastomotic disruption $\geq 20$ Gy
Kidney, intact	Dog	< 20	Parenchymal atrophy at $\geq 20$ Gy
Ureter, intact	Dog	30	Dose-related fibrosis and stenosis at $\geq 30$ Gy can lead to obstructive uropathy
Bladder, intact	Dog	30	Structural integrity preserved; dose-related contraction and ureterovesical narrowing at $\geq 30$ Gy.
Bladder, closure cystotomy	Dog	30	Dose-related contraction at $\geq 30$ Gy; no suture line disruption to 45 Gy.

**Tabela 2** — IORT — Unresectable pancreas cancer

**320 patients worldwide**

- Doses
  - Preoperative 0 — 50 Gy
  - IORT 15 — 50 Gy
  - Postoperative 0 — 50 Gy
- Complications
  - Death, 6
  - Bleed, Obstruction, Perforation. — to 30%
- Pain Relief 50 — 100%
- Median Survival 5.8 — 13.5 Months

of 60Gy in double-split course fashion (20Gy over two weeks x 3). Patients in both IORT and control groups received 5-FU (500mg per square meter) IV daily x 3 concomitant with the external beam radiotherapy and repeated in cycles every four weeks. Ten patients entered the experimental arm and 12 entered the control arm of the study.

Hepatic metastases were observed in ten of the IORT patients and eight of the control group. One early death from respiratory failure occurred in the IORT group. Significant complications of treatment were seen in approximately 40 percent of patients in each treatment group. The IORT patients had no acute toxicity, but three de-

veloped late (more than six months) duodenal hemorrhage. Dose-limiting acute radiation enteritis occurred in five patients, late enteritis in three patients. Median survival was 8.7 months in the IORT group, as compared to 8.1 months in the control group. All patients in the control group died within 18 months and in the IORT group with 24 months. The time to disease progression was longer in the IORT group. For patients with local disease only (Stage III) at the beginning of treatment, the time to disease progression and the survival was superior in the IORT group compared to the control group.

IORT has occasionally been used as an adjuvant to surgical resection for cancer of the pancreas. Two of the twenty-six pancreas cancer patients reported by Gunderson et al<sup>48</sup> were treated for gross residual disease after resection. Shipley et al<sup>42</sup> treated four pancreas cancer patients with IORT after radical resection. Hiroaka et al<sup>51</sup> treated the tumor beds (celiac axis, superior mesenteric artery, portal vein, inferior vena cava, aorta, etc.) of 12 patients to 30Gy using 8 meV electrons immediately after pancreaticoduodenectomy. They compared data from this group of 12 patients to that of a comparable group of patients treated with pancreaticoduodenectomy alone. At one year, survival seemed improved in the IORT group, but at two years there was no appreciable difference.

Sindelar and Kinsella<sup>52</sup> conducted the first randomized, prospective, controlled trial of IORT used as an adjunct to surgery in the treatment of resectable cancer of the pancreas. They evaluated 132 patients referred for protocol treatment and found 63 eligible. Seven patients refused protocol therapy, and 56 were randomly allocated to receive surgical resection plus 20Gy IORT with 9 to 12 meV electrons, or surgical resection alone (for disease confined to the pancreas) plus postoperative external beam radiation therapy (50Gy at 1.5 to 1.75Gy per fraction) for lesions extending beyond the pancreatic capsule or with modal involvement. Sixteen of twenty-nine patients randomized to receive IORT were disqualified because of metastatic disease found at surgery, as were 15 of 27 patients allocated to receive routine therapy. Thus, 13 patients were treated with resection and IORT and compared to 12 patients treated with routine treatment.

Five of the thirteen patients on the experimental arm (38 percent) died postoperatively compared to 2 of 12 (17 percent) of patients treated conventionally. Significant complications were observed in approximately half of each group of patients. Between the two groups, no difference was observed in disease-free survival or time to recurrence. When operative deaths were excluded from analysis, the disease-free interval was increased in patients treated with IORT (18.4 months) as compared to the control group (12 months). Survival of the IORT patients tended to be longer than control patients,

although statistical significance was not achieved. The local disease control rate was significantly superior in the IORT group. All control group patients failed locally within 12 months compared to 80 percent local control at 12 months in the IORT group.

Given the wide range of IORT doses and the varying combinations of preoperative and postoperative irradiation, it is not surprising that the results of treatment are quite varied. Reported patient survival time ranges from a few months to 13.5 months. Complications have been seen in 10 to 30 percent of patients. Seven treatment-related deaths have been observed. The most common complications reported include gastrointestinal bleeding and/or obstruction, biliary obstruction, peritonitis, perforation of the gut, anastomosis dehiscence, and venous thrombosis.

Interpretation of the rather sketchy available data is confounded by the circumstance that the IORT has been delivered with adjuvant misonidazole, oxygen, 5-FU and other chemotherapeutic agents. The preoperative and postoperative radiation has been also occasionally combined with chemotherapy and even intraperitoneal <sup>32</sup>P installation.

One common thread that runs through reports of IORT for unresectable pancreatic is pain relief. This has been observed in 50 to 92 percent of patients presenting with pain and treated with IORT.

### **Cancer of the stomach**

Abe has repeatedly emphasized that in order to cure gastric cancer the primary tumor must be removed surgically. This is because large doses are required to eradicate large tumors, and, in the upper abdomen, radiation tolerance decreases rapidly with increasing volume of tissue irradiated. He has pointed out that for IORT of inoperable gastric cancer, a large volume dose is required making it impossible to sterilize the tumor in one exposure within the tolerance limits of normal structures supporting or surrounding the tumor. Abe has had more experience with intraoperative radiation therapy for gastric cancer than any other investigator, and, over the course of the last 23 years, he has developed certain criteria for intraoperative radiation treatment for such patients (Table III).

**Table 3** — Indications for intraoperative irradiation gastric adenocarcinoma

- 
1. Primary Tumor in Fundus or Antrum
  2. Primary Tumor Resected
  3. No Peritoneal Metastasis
  4. No Liver Metastasis  
(except direct invasion from primary lesion)
  5. All Lymph Node Metastases Encompassed in one IOEBT Field
-

Abe<sup>41,53</sup> has reported clinical results from the treatment of 84 patients whose disease met the criteria listed in Table III. A single dose of 28 to 30Gy was delivered for suspected microscopic foci of residual disease, while 30 to 40Gy was used for gross residual cancer. The pentagonal fields included the lymph node groups around the celiac axis as well as a major portion of the head and body of the pancreas (Figure 18). Abe compared the survival of patients so treated to that of 110 patients treated concurrently by operation alone. Patients admitted to Kyoto University Hospital on Tuesdays received operation alone, while those admitted on Friday also received adjuvant IORT. Although this method of assignment of treatment is open to criticism, the improvement in survival (especially for patients with Stages II through IV gastric cancer) is very encouraging (Table IV). The results for Stage IV disease are particularly im-

pressive as all patients treated with surgery alone were dead by two years, while approximately 15 percent of the patients treated with adjuvant IORT were alive at five-year. It is also noteworthy that three of the five-year survivals came from a group of 19 patients that had incomplete resection of disease at the time of surgery. Abe observed no significant immediate or delayed complications of IORT.

**Cancer of the Rectum**

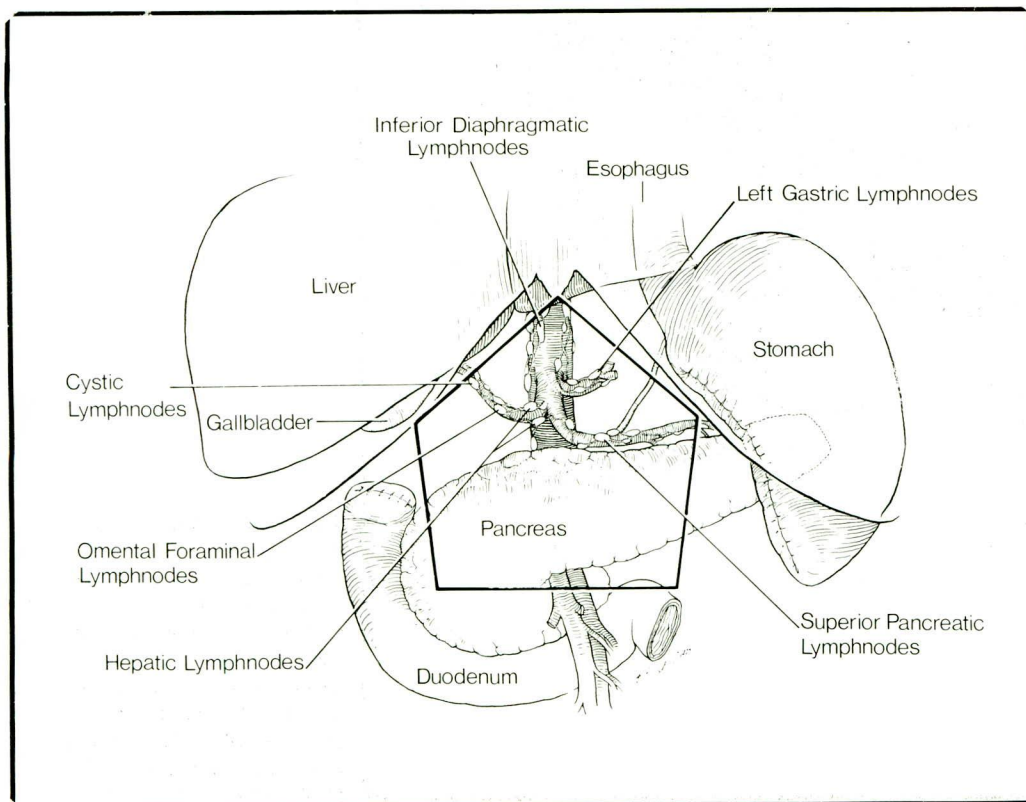
The American Cancer Society estimates that in the United States approximately 8,500 patients will die of rectal cancer this year<sup>54</sup>. This is a disease in which surgery often fails because of occult residual disease. This is understandable in light of the pelvic anatomy (Figure 19). It is usually possible to get good surgical margins along the bowel, but anteriorly and posteriorly this can be quite difficult because of the intimately related pelvic structures. An adequate posterior margin is often difficult to achieve because of the proximity of the bony sacrum and the presacral neurovascular plexus. In the male, the bladder and the prostate lie just anterior to the rectum and often preclude an adequate anterior margin without extensive debilitating surgery. This is a situation in which IORT has been shown to be effective.

In a joint study, 52 patients with rectal cancer were treated at Massachusetts General Hospital or Mayo

**Table 4** — Adjuvant IORT resectable gastric cancer

Stage	Survival	
	Resection	IORT + resection
I	93%	87%
II	62%	84%
III	37%	62%
IV	0%	15%

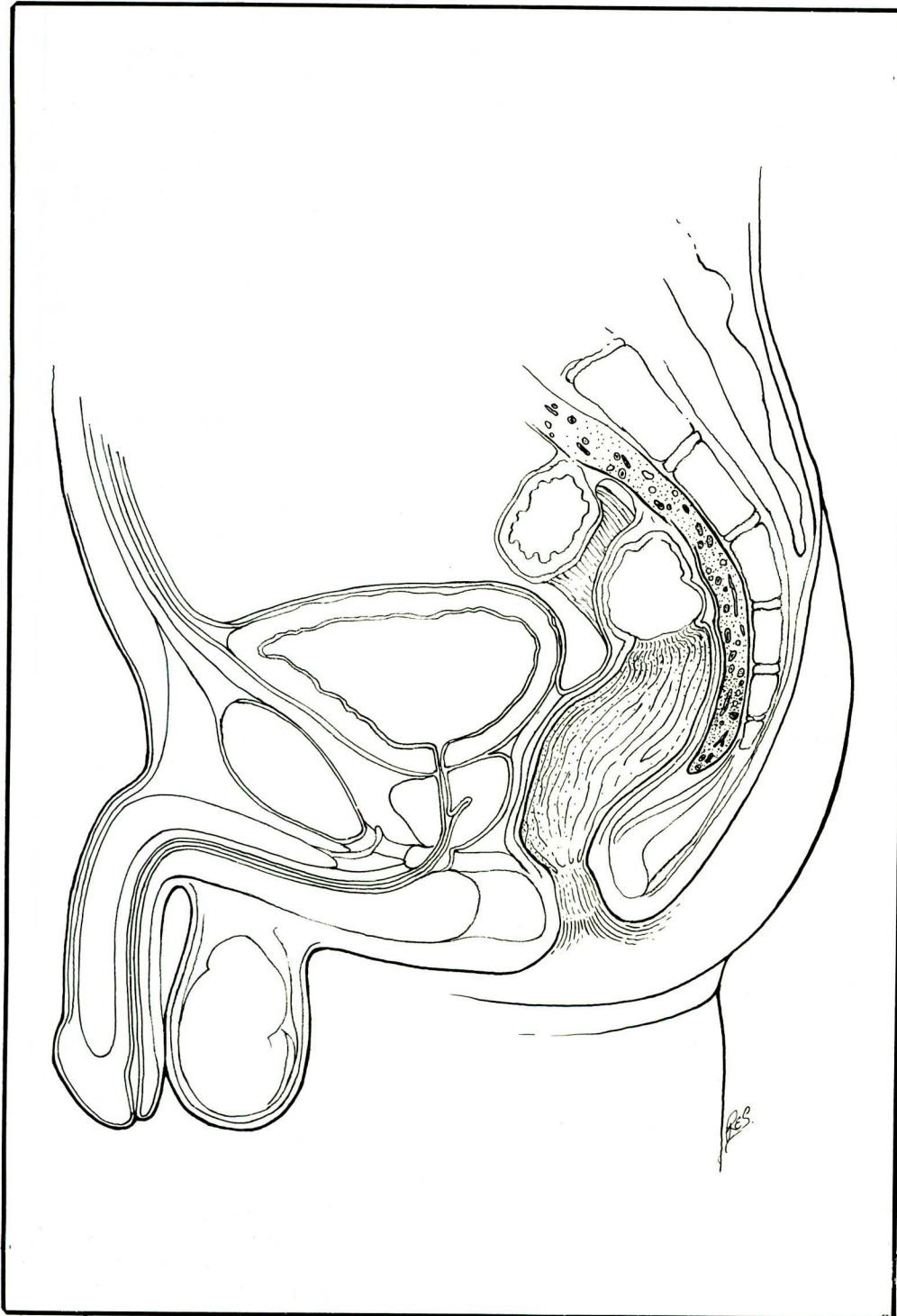
Abe, Kyoto



**Figure 18** — Pentangular IORT field for irradiation of gastric bed after distal gastrectomy. Modified from Abe<sup>53</sup>.

Clinic<sup>55</sup>. These patients received external beam radiation therapy in addition to IORT delivered through the perineal incision of an abdominoperineal procedure. Preoperatively, patients received 50.4Gy external beam radiation therapy at 1.8Gy per fraction. Patients with disease that responded satisfactorily underwent abdominoperineal resection with IORT doses of 10 to 20Gy. For those patients in whom complete resection

of gross disease was possible, the local failure rate was reduced to nearly zero and three-year survival rate was nearly double in comparison to historic controls. The expected local failure rate in such patients without IORT is approximately 50 percent and the expected long term survival without IORT is approximately 30 percent. Obviously, such improvements shown in initial studies deserve confirmation in other centers,



**Figure 19** — Sagittal view of male pelvic anatomy. It is difficult to obtain adequate surgical margins anteriorly and posteriorly because of the structures intimately related anatomically to the rectum: bladder and prostate anteriorly; presacral neurovascular plexus posteriorly.

or perhaps in a prospective cooperative clinical trial such as the RTOG study (vide supra).

### Cancer of the prostate

Takahashi et al<sup>41,56,57</sup> treated 29 patients with prostatic cancer with IORT. Half of their first 14 patients with disease staged A2 through D2 had failed prior treatment (mostly hormonal manipulation) while the other seven patients received IORT as the initial primary treatment. All patients had biopsy-proven disease and all patients were thoroughly evaluated before treatment. The IORT was conducted with the patient in an exaggerated dorsal lithotomy position under general (occasionally spinal) anesthesia through a U-shaped perineal incision (Figure 20). Positioning of the prostate within the treatment applicator was aided with a Young's tractor.

Doses of 20 to 35Gy were administered with 10 to 14 MeV electrons. Of patients treated by IORT alone, four who received single doses of 30 to 35Gy achieved local control, but one who received 30Gy had a local recurrence six years after IORT. A single patient treated with 28Gy also failed. A single dose of 20 to 25Gy was delivered intraoperatively to nine patients as a boost dose in conjunction with 50Gy external beam therapy with 10 MeV X-rays at 1.8 to 2Gy per fraction and all nine achieved local control. No serious complications were observed in bladder, urethra, or rectum. The authors suggested that 33Gy delivered by IORT alone, or 25Gy as a boost in conjunction with 50Gy external beam therapy, could be curative for prostatic cancer with minimal morbidity. Clearly additional work must be done to establish the minimal necessary dose of IORT, and the optimal combination of IORT with full-pelvic radiotherapy for prostate cancer. It seems logical that Gleason's

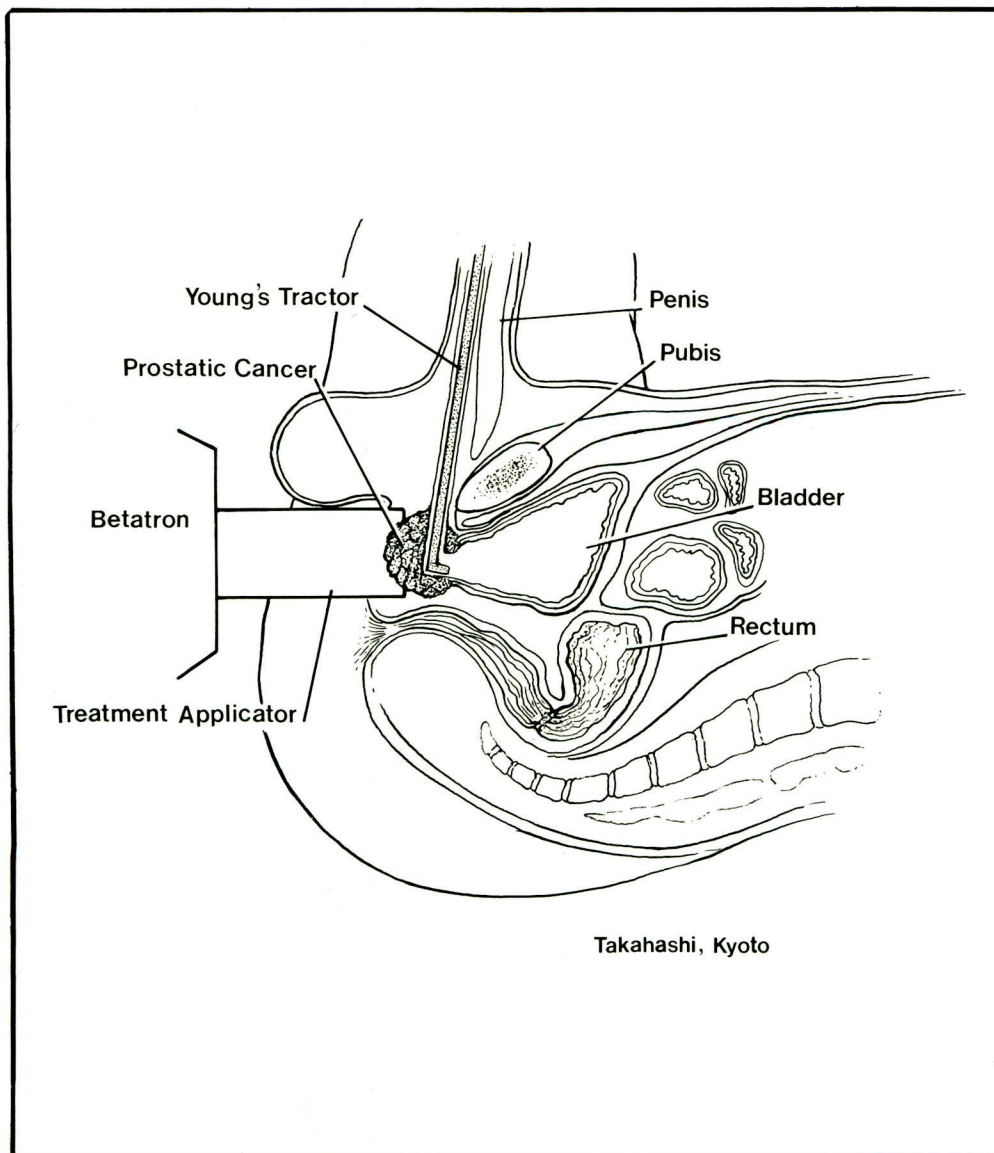


Figure 20 — Diagrammatic representation of IORT for prostate cancer. Modified from Takahashi, et al.<sup>56</sup>

scoring system<sup>58</sup> could be used to aid selection of patients for adjuvant full-pelvic irradiation versus IORT alone.

**Cancer of the urinary bladder**

Local recurrence of bladder cancer after transurethral resection occurs as often as 80 percent of the time<sup>59,60</sup>. Prophylactic intravesicle installation of chemotherapeutic agents (principally Thiotepa<sup>61</sup> or doxorubicin<sup>62</sup>) have not been completely satisfactory. Matsumoto et al<sup>63</sup> reported clinical results from 116 patients with superficial bladder cancer treated to doses of 25 to 30Gy with 4 to 6 meV electrons followed by 30 to 40Gy whole-bladder external beam irradiation in 15 to 20 days. Normal bladder function was well-preserved except in five patients who underwent total cystectomy because of subsequent multiple recurrences of tumor, and in one patient who underwent urinary diversion because of a contracted bladder and progressive bilateral hydronephrosis. For T1 cases the one-, three-, and five-year survival rates were 100 percent, 100 percent and 96.3 percent, respectively, and 100 percent, 87.2 percent, and 61.6 percent, respectively, for T2 cases. Heterotopic recurrences were seen in the bladders of 5.3 percent of patients within one year, 9.4 percent in two years, and 19.3 percent in five year. Solitary lesions were controlled in 94.3 percent of patients, and multiple bladder lesions were controlled in 76.9 percent of patients. As expected, the local recurrence rate increased with increasing grade of tumor: 3.6 percent recurrences in Grade I lesions, 6.1 percent recurrence in Grade II lesions and 16.7 percent increase in Grade III lesions. These excellent results appear to be superior to those achieved

with other bladder-preserving techniques<sup>64</sup> in terms of local control and patient survival but require confirmation by other investigators.

**Sarcomas**

At the National Cancer Institute, Kinsella et al<sup>65</sup> evaluated 87 patients with sarcomas for inclusion in a prospective, randomized, controlled IORT study (Figure 21), the first of its kind. Fifty-six patients were found suitable for protocol therapy. Eight refused study, and 48 were randomly assigned to receive either resection and external beam therapy (50-55Gy) or resection, moderate dose external beam therapy (35-40Gy) and IORT with misonidazole, a radiation sensitizer (3.5 Gm/m<sup>2</sup>) (Figure 9). Because of patient refusal, ineligibility, the finding of diffuse disease at laparotomy and other factors, 15 patients received IORT and 20 patients received standard therapy. The investigators observed no differences in disease-free survival (20 mo) or local recurrence between the two groups of patients, but did observe three patients who developed neuropathy as a result of nerves being included in the IORT field. Seven of twenty patients that received standard treatment developed disabling radiation enteritis as compared to one of 15 receiving IORT. It seems clear that the optimum combination of surgery, IORT, external beam therapy, radiosensitizers and chemotherapy remains elusive as regards the treatment of sarcomas.

**Cancer of the Breast**

Cancer of the breast is still the most common malignant tumor in the female. Over the past ten years there

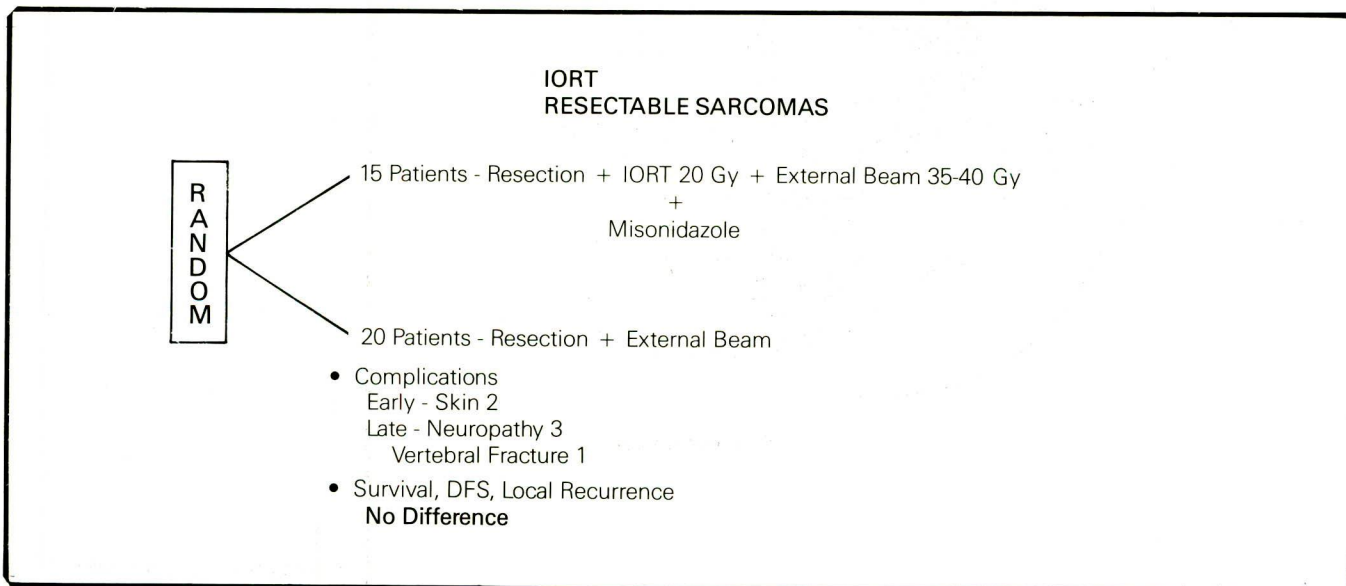


Figure 21 — Schema and results for NCI randomized study of IORT with misonidazole versus conventional treatment for resectable sarcomas. From Kinsella, et al.<sup>65</sup>



has been a growing trend to manage such patients with local excision of the lesion followed by radiation therapy, rather than surgical amputation of the breast. After the breast lump is removed, the breast and adjacent node-bearing regions are treated with external beam radiation therapy; then the dose to the tumor bed is boosted by implantation of radioisotope or by external beam techniques, including electron beam therapy. At the Medical College of Ohio we have begun to employ IORT as the modality for delivering a boost dose to the tumor bed. This is done at the time of axillary node dissection after lumpectomy.

In comparison to standard treatment the procedure described above has several advantages (Figure 22). The patient is spared one hospitalization and one anesthetic for the boost dose. The overall treatment time is shortened, as the radiation boost dose is delivered at the time of axillary node dissection. The overall cost is less because of savings in physicians fees, hospitalization, and in purchase of radioisotope. Radiation exposure to hospital personnel occasioned by radioisotope implant is eliminated. The dose to the skin is minimized because radiation is delivered through the surgical incision. The lung is protected by choosing an appropriate electron energy. As well, one can probably deliver a radiobiologically higher dose to the tumor bed with this procedure, and the chances of a geographic miss are minimized because of direct surgical exposure of the tumor bed at the time of IORT.

We feel that this approach to the definitive radiotherapeutic management of mammary carcinoma deserves further investigation. Obviously, it will require many years to assess the long term effects of such breast conservation treatment.

**Brain tumors**

The prognosis for patients with malignant brain tumors is dismal. With conventional surgical and radiotherapeutic techniques essentially all patients expire within 18 months. From a radiation therapy point of view, of course, the problem is one of being unable to deliver sufficient dose to the tumor while sparing the surrounding normal brain, the scalp, the skull, etc. Here again, IORT can be employed to enhance the therapeutic ratio.

At the Medical College of Ohio craniotomy is planned and executed in the radiation oncology amphitheater. Recent CT and MRI scans and other studies are used to select the proper position of the head for surgery, plan the procedure and to choose the appropriate electron energy. IORT is employed in conjunction with surgical resection and planned standard preoperative and/or postoperative external beam radiation therapy.

Goldson et al<sup>66</sup> treated 12 patients (10 with astrocytoma, 2 recurrent meningioma) with 15Gy IORT using 9 to 12 meV electron beams in conjunction with 30 to 50Gy conventional external beam irradiation. The patients with meningiomas did well. Three patients with astrocytoma died within 3 months of IORT of causes that may have been related to the IORT.

Abe and Takahashi<sup>41</sup> reported 36 patients with brain tumors treated with IORT doses of 10 to 25Gy in addition to 30 to 40Gy external beam therapy. Survival was generally poor and complications of therapy was not well addressed.

In a pilot study from Tokyo, Matsutani<sup>67</sup> treated 15 patients with glioblastoma multiforme with an aggressive combined modality protocol as follows: 1) surgi-

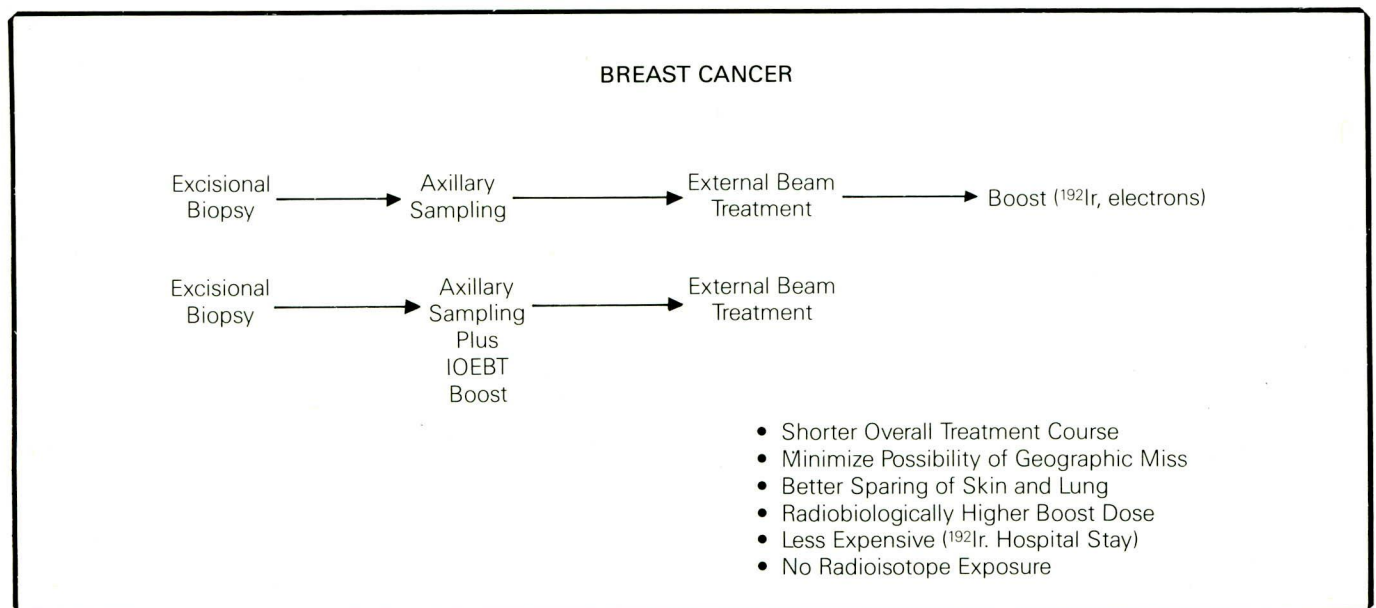


Figure 22 — Comparison of conventional breast conservation treatment with IOEBT.

cal excision of tumor, 2) conventional external beam therapy, 35 to 60Gy, 3) wide re-resection and IORT, 10 to 20Gy with 8 to 20 meV electrons, and 4) additional external beam therapy as necessary to bring the total external beam radiation dose to 60Gy (Figure 23). At the first international symposium on IORT, Matsutani reported a median time of 80 weeks from first operation to tumor progression, as well one- and two-year survival rates of 100 and 62 percent, respectively. Again, these spectacular initial results require confirmation by other investigators.

### Cancer of the head and neck

Garrett et al<sup>68</sup> have treated 28 patients suffering from a variety of advanced or recurrent head and neck tumors with IORT in conjunction with external beam radiation therapy. They have employed doses ranging from 10 to 100Gy. The single patient treated with the 100Gy dose had disease involving the mandible and received 60Gy external beam radiation therapy following IORT. Within 2 months a fistula developed and the mandible became exposed requiring resection. Two additional patients died of carotid rupture after IORT doses of 15 to 20Gy in addition to high dose external beam therapy and extensive surgery. Local recurrence of cancer was observed in 13 percent of patients with "close" surgical margins, 25 percent of those with microscopic residual disease and 100 percent of those with gross residual disease, suggesting that IORT with 4 to 11 meV electron beams is an effective treatment for advanced or recurrent head and neck cancer when all gross disease has been resected.

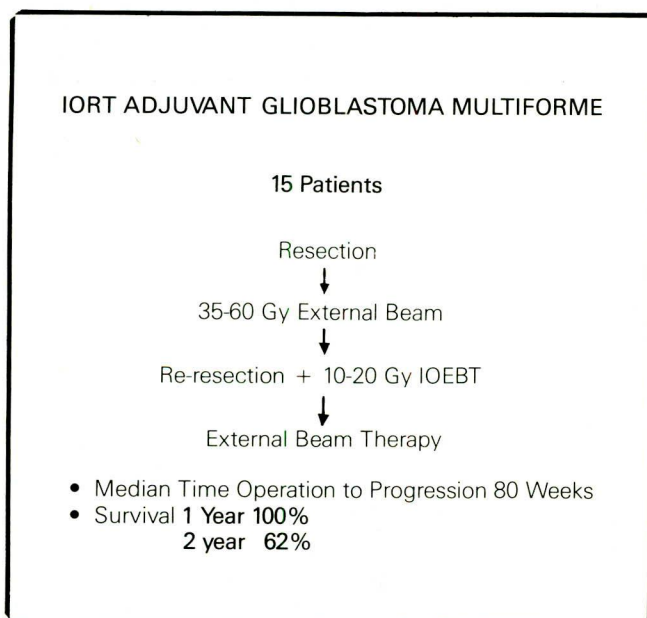


Figure 23 — Schema and results for aggressive protocol employing surgery, IOEBT, and external beam therapy for glioblastoma multiforme. From Matsutani<sup>67</sup>.

### Other tumors

Intraoperative radiation therapy can be applied to practically any unresectable malignant neoplasm, or to the bed of any tumor where there is a high likelihood of local recurrence. It can be also be used as an alternative to surgical removal in certain situations, such as limited superficial bladder cancers. For other pelvic malignancies, such as carcinoma of the uterine cervix or carcinoma of the ovary, IORT can be used to deliver a boost dose of radiation after standard surgical or radiotherapeutic management, or in patients with recurrent disease who have previously been irradiated to levels of tissue tolerance<sup>69</sup>.

The overall survival of patients with cancers of the biliary tree is dismally low and local failure is the rule. Abe and Takahashi<sup>41</sup> reported 27 percent survival at 10.2 months in a group of 59 patients treated with IORT. Gunderson<sup>70</sup> has treated a small group of biliary cancer patients with IORT as a boost treatment in addition to external beam therapy and observed a trend toward increased local control and improved survival in comparison to historical controls.

Surprisingly, few patients with tumors of the chest wall, lung, and mediastinal structures have been treated with IORT<sup>71,72,73</sup>. Initial clinical experience indicates that the radiotolerance of mediastinal structures, specifically the esophagus, must always be respected<sup>73</sup>. These anatomical areas seem a fertile field for further clinical investigation as many tumors of lung, esophagus and mediastinum frequently recur locally.

Certain tumors common to the pediatric group of patients may be eminently suitable for IORT by virtue of the circumstance that irradiation of growing tissues is associated with the risk of serious long term sequelae in terms of local hypoplasia of tissues and organs as well as delayed radiation carcinogenesis. The use of IORT conceivably could reduce these effects by reducing the volume of normal tissues irradiated. Scattered reports of the use of IORT in pediatric tumors [Wilms Tumor<sup>22</sup>, retroperitoneal ganglioneuroblastoma and rhabdomyosarcoma<sup>74</sup>, and brain tumors<sup>75</sup>] are beginning to appear in the periodic literature. The list of indications and contraindications for IORT is incomplete and will certainly require much additional investigation.

### Resumo

*A terapêutica por irradiação intra-operatória é uma técnica em processo de desenvolvimento que vem sendo usada em pelo menos 60 centros especializados no mundo. Não é um processo que se inicie sem bases sólidas, porque implica em altos custos (blindagem, modificação e adaptação da mesa e demais elementos de material, equipamento de monitoração à distância, etc.). O*

*processo exige íntima cooperação entre cirurgiões, físicos, anestesistas, radioterapeutas, enfermeiras, etc.*<sup>76</sup>. *O IORT não está livre de complicações*<sup>77</sup>. *Só recentemente o RTOG começou a coletar dados prospectivamente para pacientes tratados com IORT. Há muita pesquisa a ser feita e, no momento, o IORT é uma técnica que só deve ser iniciada quando houver real capacidade para a sua prática e capacidade para coletar dados significativos e operar sua interpretação.*

**Unitermos:** *irradiação intra-operatória*

## Acknowledgement

*The author expresses his gratitude to Sandra K. Price for her clerical preparation of this manuscript.*

## References

- Beck C — On external Roentgen treatment of internal structures (eventration treatment). *NY Med J*, 1909; 89: 621-622.
- Finsterer H — Zur Therapie inoperable Magen- und Darmkarzinome mit Freilegung und nachfolgender Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie*, 1915; 6: 205-213.
- Eloesser I — The treatment of some abdominal cancers by irradiation through the open abdomen combined with cautery excision. *Ann Surg*, 1937; 106: 645-652.
- Pack G, Livingston E — Treatment of Cancer and Allied Diseases. Vol. 1. New York, Hoeber, 1940; pp. 253-257.
- Goin LS, Hoffman EF — The use of intravesical low voltage contact Roentgen irradiation in cancer of the bladder. *Radiology*, 1941; 37: 545-549.
- Henschke U, Henschke G — Zur Technik der Operations-Strahlung. *Strahlentherapie*, 1944; 74: 223-239.
- Fairchild GC, Shorter A — Irradiation of gastric cancer. *Br J Radiol*, 1947; 20: 511-522.
- Barth G — Erfahrungen und Ergebnisse mit der Nahbestrahlung operative freigelegter Tumoren. *Strahlentherapie*, 1959; 91: 481-527.
- Barth G, Meinel F — Intraoperative kontaktherapie in den grossen Körperhöhlen. *Strahlentherapie*, 1959; 109: 386-395.
- Lutterbeck EF — Contact Roentgen radiation of bladder tumors. *J Urol*, 1959; 82: 90-91.
- Abe M — Intraoperative Radiotherapy — Past, Present, and Future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 1987-1990.
- Abe M, Fukuda M, Yamona, K, Matsuda S, Handa H — Intra-operative irradiation in abdominal and cerebral tumours. *Acta Radiol*, 1971; 10: 408-416.
- Goldson AL — Update on 5 years of pioneering experience with intraoperative electron irradiation. In: Proceedings of the 9<sup>th</sup> Varian Clinac Users Meeting. Session II: Intraoperative electron therapy. Palo Alto, Varian, 1982; pp. 21-27.
- Bodner E, Glaser K, Aufschneider M, Kohle W, Uhl M et al. — Intraoperative strahlenbehandlung beim pankreaskarzinom. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1986; 23: 892-896.
- Glaser K, Frommhold H — Personal Communication, September, 1986.
- Calvo F — Personal Communication, February, 1987.
- DuBois J — Personal Communication, June, 1987.
- Huang H — Intraoperative Radiation in China. Paper presented at the First International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy, Dana Center, Medical College of Ohio, Toledo, Ohio, May 15-16, 1986.
- Krishnamsetty RM, Khalil M, Pearce JI — The use of superficial X-ray equipment for intraoperative radiotherapy. In: Intraoperative Radiotherapy (eds) R. Dobelbower and M. Abe. CRC Press, Boca Raton, Florida. In Press.
- Gilbert H — Personal Communication, January, 1987.
- Gilbert H — Personal Communication, January, 1987.
- Pointek RW, Kase KR — Design and dosimetric properties of an Intraoperative Radiation Therapy system using an orthovoltage X-ray unit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 255-259.
- Pointek RW, Kase KR — Design and dosimetric properties of an Intraoperative Radiation Therapy system using an orthovoltage X-ray unit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 255-259.
- Biggs PJ, Epp ER, Ling CL, Novack DH, Michaels HB — Dosimetry, field shaping, and other considerations for intra-operative electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981; 7: 875-884.
- McCullough EC, Anderson JA — The dosimetric properties of an applicator system for intra-operative electron-beam therapy utilizing a Clinac-18 accelerator. *Med Phys*, 1982; 9: 261-268.
- Fraass BA, Miller RW, Kinsella TJ, Sindelar WF, Harrington FS et al. — Intraoperative radiation therapy at the National Cancer Institute: Technical innovations and dosimetry.
- Wilson DL, Sharma SC, Jose B — An intracavitary cone system for electron beam therapy using a Therac 20 linear accelerator, 1986; 12: 1007-1011.
- Dobelbower Jr RR, Eltaki A, Bagne F, Ajlouni MI, Milligan AJ — Intraoperative electron beam therapy for unresectable cancer of the pancreas. *Radiotherapy and Oncol*. Submitted, 1987.
- Dobelbower RR, Howard JM, Bagne F, Eltaki A, Milligan AJ et al. — Treatment of cancer of the pancreas by external beam irradiation and intraoperative electron beam therapy. In: *New Trends in Gastroenterology*, 1987. (ed.) K. Sugahara. Japanese Society of Gastroenterology, Kofu, Japan, 1987; pp. 223-259.
- Fraass BA, Harrington FS, Kinsella TJ, Sindelar WF — Television system for verification and documentation of treatment fields during intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9: 1409-1411.
- Hiraoka T — Pancreatic Cancer, Japan. Paper presented at the First International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy, Dana Center, Medical College of Ohio, May 15-16, 1986.
- Bagne FB, Dobelbower Jr. RR — Source-tumor distance (STD) correction in intraoperative electron therapy. *Med Phys*, 1986; 13: 521.
- Tepper JE, Sindelar W, Travis EL, Terrill R, Padikal T — Tolerance of canine anastomoses to intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1983; 9: 987-992.
- Sindelar WF, Hoekstra H, Restrepo C, Kinsella TJ — Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Am J Clin Oncol*, 1986; 9: 504-509.
- Sindelar WF, Kinsella T, Tepper J, Travis EL, Rosenberg SA et al. — Experimental and clinical studies with intraoperative radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet*, 1983; 157: 205-219.
- Sindelar WF, Morrow BM, Travis EL, Tepper J, Merkel AB et al. — Effects of intraoperative electron irradiation in the dog on cell turnover in intact and surgically-anastomosed aorta and intestine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9: 523-532.
- Sindelar WF, Tepper J, Travis EL, Terrill R — Tolerance of retroperitoneal structures to intraoperative radiation. *Ann of Surg*, 1982; 196: 601-607.
- Kinsella TJ, Sindelar WF, DeLuca AM, Pezeshkpour G, Smith R et al. — Tolerance of peripheral nerve to intraoperative radiotherapy (IORT): Clinical and experimental studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 11: 1579-1585.
- Gillette E — Normal tissue response to large single doses. Paper presented at the First International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy, Dana Center, Medical College of Ohio, May 15-16, 1986.
- Hoopes P — Pathogenesis of intraoperative radiation therapy tissue damage. Paper presented at the First International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy, Dana Center, Medical College of Ohio, May 15-16, 1986.
- Matsuda T — Radiotherapy for pancreatic carcinoma combined with intraoperative radiotherapy and conformation radiotherapy. Paper presented at the High LET particle Irradiation and Other Approaches to Increasing Effectiveness of Radiation Therapy for Cancer Seminar Kyoto University Club House, Kyoto, Japan, Oct 2-5, 1982.
- Abe M, Takahashi M — Intraoperative Radiotherapy: The Japanese Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981; 7: 863-868.
- Shiple WU, Wood WC, Tepper JE, Warshaw AL, Orlow EL et al. — Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg*, 1984; 200: 289-296.
- Shiple WU, Tepper JE, Warshaw AL, Orlow EL — Intraoperative radiation therapy for patients with pancreatic carcinoma. *World J Surg*, 1984; 929-934.
- Wood WC, Shiple WU, Gunderson LL, Cohen AM, Nardi GL — Intraoperative Irradiation for Unresectable Pancreatic Carcinoma. *Cancer*, 1982; 49: 1272-1275.
- Tepper JE, Shiple WU, Warshaw AL, Nardi GL, Wood WC, Orlow EL — The role of Misonidazole combined with intraoperative radiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol*, 5: April, 1987.
- Tepper JE — Pancreatic cancer, United States. Paper presented at the First International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy, Dana Center, Medical College of Ohio, Toledo, Ohio, May 15-16, 1986.
- Goldson A — Personal Communication, 1979.
- Gunderson LL, Martin JK, Earle JD, Byer DE, Voss M et al. — Intraoperative and external beam irradiation with or without resection: Mayo pilot experience. *Mayo Clin Proc*, 1984; 59: 691-699.
- Gunderson LL, Martin JK, Kvols LK, Nagorney DMN, Fieck JM et al. — Intraoperative and external beam irradiation +/5-FU for locally advanced pancreatic cancer. ICRDB, Cancergram. *Clinical Treatment of Cancer, Radiation Therapy*. September, 1987.
- Sindelar WF, Kinsella WT — Randomized trial of intraoperative radiotherapy in unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 148-149, (Suppl. 1).
- Hiraoka T, Watanabe E, Mochinaga M, Tashiro S, Miyauchi Y et al. — Intraoperative irradiation combined with radical resection for cancer of the head of the pancreas. *World J Surg*, 1984; 8: 766-771.
- Sindelar WF, Kinsella TJ — Randomized trial of intraoperative radiotherapy in resected carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 148 (Suppl. 1).
- Abe M — Intraoperative radiation therapy for gastrointestinal malignancy. In: *Clinical Management of Gastrointestinal Cancer*. DeCosse, JJ and Sherlock P (eds), Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1984; pp. 327-349.
- Silverberg E, Lubera J — Cancer statistics, 1987. *CA-A Journal for Clinicians*, 1987; 37: 2-19.
- Gunderson L — Colorectal cancer. Paper presented at the First International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy, Dana Center, Medical College of Ohio, May 15-16, 1986.

56. Takahashi M, Okada K, Shibamoto Y, Abe M, Yoshida O — Intraoperative radiotherapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 11: 147-151.
57. Takahashi M — Personal Communication, July, 1985.
58. Gleason DF, Mellinger FT — Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 1974; 111: 58-64.
59. Althasen AF, Prout Jr. GR, Daly JJ — Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma *in situ*. *J Urol*, 1976; 116: 575-580.
60. Greene LF, Hanash KA, Farrow GM — Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder? *J Urol*, 1973; 110: 205-207.
61. Veenema RJ, Dean Jr. AL, Uson AC, Roberts M, Longo F — Thiotepa bladder instillations: Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J Urol*, 1969; 101: 711-715.
62. Pavone-Macaluso M — Intravesical treatment of superficial (T1) urinary bladder tumors. A review of a 15-year experience. In: *Diagnosis and Treatment of Superficial Urinary Bladder Tumors*. Stockholm: Montedison Lakemedel A.B., 1978; 21-36.
63. Matsumoto K, Kakizoe T, Mikuriya S, Tanaka T, Kondo I et al. — Clinical evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1981; 47: 509-513.
64. Shipley WU, Kaufman SD, Prout Jr. GR — Intraoperative radiation therapy in patients with bladder cancer: A review of techniques allowing improved tumor doses and providing high cure rates without loss of bladder function. *Cancer*, 1987; 60: 1485-1488.
65. Kinsella T, Sindelar W, Glatstein E, Rosenberg S — Preliminary results of a prospective randomized trial of intraoperative (IORT) and low dose external beam radiotherapy vs. high dose external beam radiotherapy as adjunctive therapy in resectable soft tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 183 (Suppl. 1).
66. Goldson AL, Streeter Jr. OE, Ashayeri E, Collier-Manning J, Barber JB et al. — Intraoperative radiotherapy for intracranial malignancies. *Cancer*, 1984; 54: 2807-2813.
67. Matsutani M — Brain tumors. Paper presented at the First International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy, Dana Center, Medical College of Ohio, Toledo, Ohio, May 15-16, 1986.
68. Garrett P, Pugh N, Ross D, Hamaker R, Singer M — Intraoperative radiation therapy for advanced or recurrent head and neck malignancies. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 785-788.
69. Goldson AL, Delgado G, Hill LT — Intraoperative radiation of the para-aortic nodes in cancer of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*, 1978; 52: 713-717.
70. Gunderson L — Personal Communication, Oct. 1986.
71. Abe M, Onoyama Y, Yabumoto E, Hishidai T — Studies on the improvement of radiotherapy of lung cancer. *Nippon Acta Radiol*, 1977; 37: 325-334.
72. Amino S, Aben K, Nishio H, Saito, Okamoto S — Experience with intraoperative irradiation for progressive carcinoma of the lung. *Nippon Acta Radiol*, 1975; 35: 304-312.
73. Goldson AL — Past, present, and future prospects of intraoperative radiotherapy (IORT). *Semin Oncol*, 1981; 8: 59-64.
74. Kaufman BH, Gunderson LL, Evans RG, Burgert Jr. EO, Gilchrist GS, Smithson WA — Intraoperative irradiation: A new technique in pediatric oncology. *J Pediatr Surg*, 1984; 19: 861-862.
75. Rana SR, Haddy TB, Ashayeri E, Goldson AL — Intraoperative radiotherapy in childhood malignant astrocytoma. *J Natl Med Assoc*, 1984; 76: 409-410.
76. Hollon DA — Intraoperative radiotherapy: An overview. *Radiol Technol*, 1985; 56: 424-428.
77. Tepper JE, Gunderson LL, Orlow E, Cohen AM, Jørgensen SE et al. — Complications of intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 10: 1831-1839.
78. Kinsella TJ, Sindelar WF — Intraoperative radiotherapy, in *Cancer. Principles and Practices of Oncology*, Vol. 2, 2<sup>nd</sup> ed., DeVita VT, Hellman J, Rosenberg JA, Eds., JP Lippincott Co., Philadelphia, pp. 2293-2304, 1982.

29

## Carcinomas Gástricos com Hemorragia ou Perfuração: Uma Retrospecção com 44 casos

CLÓVIS MASSAYUKI KOBATA<sup>1</sup>, NELSON YUKITOSHI SATO<sup>2</sup>, MÁRIO DA SILVA MONTEIRO<sup>1</sup>, JESUS PAN CHACON<sup>3</sup>

Escola Paulista de Medicina, São Paulo-SP

### Resumo

*Da análise retrospectiva de 44 doentes com carcinoma gástrico complicado com hemorragia e/ou perfuração, resultou a mortalidade global de 25,0% (11/44). Em sangramentos, a mortalidade em cirurgias realizadas em caráter de urgência foi de 27,3% e, em perfurações, de 44,4%. O índice de ressecabilidade foi de 68,3% (gastrectomia total — sete doentes; gastrectomia subtotal — 21 doentes). A sobrevida, mesmo em doentes ressecados, tem-se mostrado semelhante à observada entre aqueles operados sem estas complicações.*

**Unitermos:** carcinoma gástrico; carcinoma gástrico complicado; carcinoma gástrico hemorrágico; carcinoma gástrico perfurado.

### Introdução

As complicações não estenosantes da neoplasia maligna gástrica não são freqüentes<sup>11,13,15,21,24,27</sup>. Entretanto, apesar de infreqüentes, a hemorragia e a perfuração determinam condutas que, muitas vezes, por terem sido tomadas em regime de urgência e em situações locais e/ou gerais nem sempre favoráveis, podem resultar em índices de morbidade e mortalidade não desprezíveis<sup>23</sup>. Ainda mais, as operações, quando indicadas em função de complicações agudas, obrigam o cirurgião a executar procedimentos mais radicais pelo fato de, freqüentemente, aqueles mais conservadores (suturas, por exemplo) que visam exclusivamente o tratamento da complicação, serem seguidos de altos índices de mortalidade pós-operatória<sup>11,21,27</sup>. Desta maneira, às condições locais e/ou gerais desfavoráveis, acrescentam-se os riscos de procedimentos de maior porte, explicando aqueles elevados índices de morbi-mortalidade.

Entre 328 doentes com neoplasias malignas gástricas internados no período de 1971 a 1986, selecionaram-se 44 prontuários considerados satisfatórios, correspondentes a doentes com complicações não estenosantes (13,4%) e que servem de base a esta apresentação com finalidade de cotejar, com os da literatura, os dados clínicos e terapêuticos observados.

### Casuística e resultados

Foram submetidos a análise retrospectiva 44 casos de neoplasia maligna do estômago, diagnosticada em virtude de uma complicação (hemorragia e/ou perfuração), atendidos pela Disciplina de Gastreenterologia Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina.

Todos os doentes haviam sido internados em regime de urgência por terem apresentado sangramento digestivo (hematêmese e/ou melena: 35 doentes) ou abdome agudo perfurativo (9 doentes). Entre os doentes com perfuração, computou-se um paciente que havia sido internado com sangramento digestivo e que, enquanto era submetido a exames diagnósticos, apresentou quadro de perfuração. Nesta casuística observou-se a predominância do sexo masculino e da faixa etária entre 61 e 70 anos de idade (Tabela 1). Os doentes com sangramento representaram 2,8% sobre o total de exames endoscópicos de urgência realizados neste Serviço no mesmo período.

O tempo decorrido entre o presumível início da neoplasia (anamnese) e a internação por complicação foi menor que 6 meses em 24 doentes (54,5%). A complicação foi considerada a primeira manifestação clínica da neoplasia em 7 doentes (15,9%) (Tabela 2).

Entre aqueles que apresentaram sangramento (36 doentes), o grau de hemorragia, baseado em critérios

**Tabela 1** — Incidência quanto ao sexo, à idade e ao tipo de complicação

		hemorragia				perfuração		TOTAL	
sexo	masculino	27/35	77,1	8/9	88,9	35/44	79,5		
	feminino	8/35	22,9	1/9	11,1	9/44	20,5		
TOTAL		35/44	79,5	9/44	20,5	44	100,0		
idade	até 40	3	8,6	0	—	3	6,8		
	41 a 50	1	2,8	4	44,4	5	11,4		
	51 a 60	9	25,7	2	22,2	11	25,0		
	61 a 70	14	40,0	1	11,1	15	34,1		
	acima de 70	8	22,9	2	22,2	10	22,7		

**Tabela 2** — Tempo de história de neoplasia

tempo (meses)	hemorragia	perfuração	TOTAL	
até 6	19	5	24	54,5%
7 a 12	6	2	8	18,2%
> 12	2	1	3	6,8%
impreciso	2	—	2	4,5%
ausente	6	1	7	15,9%

clínicos indicativos de hipovolemia<sup>12</sup>, foi considerado moderado ou grave em 28 doentes (77,8%) (Tabela 3).

Foram submetidos a tratamento cirúrgico de urgência 20 doentes (hemorragia = 11; perfuração = 9) (Tabela 4). Foram 3 os doentes que não chegaram a ser operados por terem falecido durante a fase de prope-dêutica diagnóstica, todos por recidiva do sangramento. De um total de 7 doentes submetidos à sutura (hemorragia = 1; perfuração = 6) foram reoperados 4, tendo sido submetidos à ressecção apenas 2 dos doentes; três doentes não foram reoperados por terem falecido no pós-operatório da primeira intervenção. Em 13 casos operados (13/41 = 31,7%) as lesões foram consideradas irrissecáveis (em hemorragia: 9/32 = 28,1% e em perfuração: 4/9 = 44,4%).

Foram anotadas complicações em 19 doentes operados (19/41 = 46,3%), destacando-se, entre outras, as fístulas (6/41 = 14,6%) e as complicações pulmonares (7/41 = 17,1%) (Tabela 5).

A mortalidade global (11/44 = 25,0%) foi constituída por 3 óbitos em doentes internados por sangramento e que não chegaram a ser operados e por outros 7, provenientes dentre aqueles submetidos a tratamento cirúrgico (7/41 = 17,1%) (Tabela 6). Um outro doente faleceu durante o pós-operatório da reoperação executada ainda na mesma internação, quando foi submetido à ressecção gástrica, após ter-se recuperado da cirurgia inicial por sangramento, ocasião na qual havia sido realizada apenas a sutura da lesão hemorrágica. A mortalidade em perfurações (44,4%) foi discretamen-

**Tabela 3** — Intensidade da hemorragia

leve	8	22,2%
moderada	18*	50,0%
grave	10**	27,8%
TOTAL	36	100,0%

\* 1 doente com hemorragia + perfuração

1 doente não operado

\*\* 2 doentes não operados

**Tabela 4** — Tratamento cirúrgico realizado

		hemorragia		perfuração	TOTAL	
		urg.	elet.		n	%
ressecção	GT	1	4	1	6	14,6
	GST	8	10	2	20	48,8
sutura		1	—	6	7	17,1
derivação		1	7	—	8	19,5
TOTAL	n	11	21	9	41	
	%	26,8	51,2	21,9	100,0	

GT = gastrectomia total; GST = gastrectomia subtotal

**Tabela 5** — Evolução hospitalar pós-operatória

evolução	hemorragia		perfuração	TOTAL
complic. abdominais	incisão	5	1	6
	fístulas	5	1	6
complic. gerais	pulmonares	5	2	7
	cardíacas	2	2	4
	outras	3	1	4
doentes sem complicação		18/32 (56,2%)	4/9 (44,4%)	22/41 (53,6%)

**Tabela 6** — Mortalidade operatória (decorrente da primeira operação)

		hemorragia		perfuração	TOTAL	
		urg.	elet.			
ressecção	GT	0/1	0/4	0/1	0/6	zero
	GST	2/8	0/10	1/2	3/20	15,0%
sutura		0/1	—	3/6	3/7	42,8%
derivação		1/1	0/7	—	1/8	12,5%
TOTAL		3/11 27,3	0/21 zero	4/9 44,4	7/41	17,1%

GT = gastrectomia total; GST = gastrectomia subtotal

Tabela 7 — Mortalidade em hemorragia

	operados		TOTAL	
	urg.	elet.		
leve	—	0/8	0/8	zero
moderado	1/3	0/13	1/16	6,2%
grave	2/8	—	2/8	25,0%
TOTAL	3/11	0/21	3/32	9,4%

te mais elevada em relação à observada em operações de urgência por sangramento (27,3%).

Considerados apenas os doentes submetidos a tratamento cirúrgico por hemorragia (32 doentes), a mortalidade ocorreu apenas entre aqueles operados em regime de urgência (27,3%), entre os quais os índices foram semelhantes quando se considerou o grau de hemorragia (moderado = 1/3 ou grave = 2/8). Em cirurgias eletivas, por outro lado, a mortalidade foi nula, independentemente do grau de sangramento, por terem sido realizadas após melhor preparo pré-operatório (Tabela 7). Todos os doentes (total de 3) internados com sangramentos de intensidade moderada (1 paciente) ou grave (2 pacientes), submetidos a tratamento clínico, apresentaram recidiva do sangramento, falecendo em decorrência de choque hipovolêmico.

De um total de 33 doentes que receberam alta hospitalar, retornaram ao ambulatório 22 doentes (66,7%), dos quais 9 (40,9%) faleceram num prazo médio de 14,4 meses de pós-operatório. Em relação aos demais, apenas 1 doente (submetido à gastrectomia total) encontrava-se em período de pós-operatório superior a 12 meses (20 meses) evoluindo aparentemente sem qualquer recidiva.

## Discussão

As complicações agudas não estenosantes do câncer gástrico (hemorragia ou perfuração) não são freqüentes<sup>11,13,15,21,24,25,27</sup>.

A incidência de complicações hemorrágicas, caracterizadas por hematêmese e/ou melena, tem sido referida, em relação ao total de hemorragias digestivas altas, entre 0,27 e 7,1%<sup>1,4-9,11,16,18,19</sup>, ou em 13,0% sobre o total de lesões ulceradas gástricas submetidas a operações de urgência por sangramento<sup>11</sup>.

As perfurações têm sido observadas entre 0,9 e 4,0% em relação ao total de neoplasias malignas gástricas<sup>3,10,13,14,24,27</sup>, ou em 8,3% em relação ao total de perfurações gástricas<sup>13</sup>.

Tem sido constatada a predominância do sexo masculino sobre o feminino em taxas variáveis entre 66,7 e 87,5%<sup>3,13,14,24,27</sup>, o que, eventualmente, pode dever-se, apenas, à maior incidência de câncer gástrico em homens<sup>24</sup>.

Apesar de não se poder afirmar a existência de da-

dos anamnéticos típicos de neoplasia gástrica<sup>2</sup>, têm sido anotadas queixas compatíveis com esta doença e de duração inferior a 12 meses, em índices variáveis entre 68,4 e 80,0%<sup>3,13</sup>. É, também, interessante observar que, por vezes, tenham-se referido taxas de até 85,0% de ausência de sintomatologia prévia, constituindo-se a própria complicação a manifestação clínica inicial da neoplasia gástrica<sup>3</sup>.

Em relação à intensidade do sangramento, apesar da informação de que raramente são mortais<sup>17</sup>, deve-se atentar para o fato de ter sido considerada grave (27,8%) ou moderada (50,0%), na casuística apresentada, em 77,8% do total de doentes com complicação hemorrágica.

Por outro lado, frente a perfurações, o quadro clínico sugestivo de abdome agudo perfurativo tem sido a regra; entretanto, em taxas variáveis entre 15,0 e 48,2%, os dados anamnéticos e os de exame físico foram considerados atípicos<sup>3,13,14,22,27</sup>. Nestas situações a existência de ascite, provavelmente, é um dos fatores a ser considerado como causa de menor grau de irritação peritoneal pela diluição do suco digestivo extravasado através da perfuração, minimizando seus efeitos irritativos.

Quanto à indicação cirúrgica, frente à perfuração, o tratamento a ser instituído é realizado, obviamente, em regime de urgência (abdome agudo perfurativo); em sangramentos, também, prevalece a idéia de que, uma vez concluído o diagnóstico, e na medida do possível, estabelecido o equilíbrio hemodinâmico, os doentes tenham que ser operados com a brevidade adequada, uma vez que, freqüentemente, recidivam ou persistem os sangramentos que, "por todas as características inerentes a estes doentes, revestem-se de gravidade toda peculiar"<sup>11,17,21</sup>.

Ao se realizar a laparotomia, em regime de urgência, apesar da intenção de, preferencialmente, ressecar-se a neoplasia<sup>17,21,24</sup> em função das condições locais e/ou gerais, têm sido realizadas simples suturas (hemostáticas ou oclusivas)<sup>13,21,27</sup>, ao que se segue uma evolução nem sempre satisfatória, caracterizada por recidivas da hemorragia e/ ou fístulas<sup>11,21,27</sup>.

Embora se tenha consciência da necessidade de realizar ressecções em operações realizadas na urgência, e na presença de complicações, estes procedimentos sofrem influência, outrossim, do estadiamento intra-operatório da própria neoplasia. Desta maneira, nem sempre é possível realizar a exérese do tumor e os índices de ressecabilidade não têm sido maiores que os citados para operações eletivas<sup>20,26</sup>.

Além dos índices elevados de morbidade e de mortalidade pós-operatórios (respectivamente, de 46,4 e de 17,1%, nesta casuística), também o tempo de sobrevivência não tem sido animador, relatando-se como referência máxima 18 meses<sup>24</sup>, 3,5 anos<sup>27</sup> ou até 4 anos

em 50,0% dos doentes<sup>11</sup> e nenhuma cura quando se trata de neoplasia perfurada<sup>24</sup>.

Finalmente, frente a um doente com carcinoma gástrico, há que se lembrar a necessidade de realizar a ressecção gástrica, mesmo que paliativa, a fim de se evitar o possível aparecimento de complicações como as apresentadas, situações nas quais, certamente, a gastrectomia, além de muitas vezes não ser possível, terá de ser realizada em condições menos favoráveis.

## Summary

*The overall mortality rate was 25.0% for 44 complicated gastric carcinoma (haemorrhage or perforation). The operative mortality was 27.3% related to haemorrhagic complications and 44.4% to perforations. Total gastrectomies were performed in 7 patients and subtotal resections in another 21 patients. The resectability was 68.3%. These uncommon complications of gastric carcinoma are discussed and the literature data prove the poor surviving prediction even if resections were realized.*

**Uniterms:** *gastric carcinoma; complications of gastric carcinoma; haemorrhagic gastric carcinoma; perforated gastric carcinoma*

## Referências Bibliográficas

- Ballesteros JA, Gaya J, Company J, Obrador A, Fe A, Benet J, Velasco J — Hemorragia digestiva alta. Análisis de 1000 casos. Rev Clin Esp, 1984;173: 37-40.
- Chacon JP, Kobata CM, Goldenberg A, Lourenço LG — Câncer gástrico: lesões e condições pré-malignas. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR do — Atualização terapêutica. São Paulo: Artes Médicas, 1985: 237-240.
- Cortese AF, Zahn D, Cornell GN — Perforation in gastric malignancy. J Surg Oncol, 1972; 4: 190-206.
- Dolmans WMV, Mbaga IM, Mwakyusa DH — Diagnostic yield of endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. Trop Geogr Med, 1983; 35: 173-178.
- Dombal FT, Clarke JR, Clamp SE, Malizia G, Kotwal MR, Morgan AG — Prognostic factors in upper G.I. bleeding. Endoscopy, 1986; 18: 6-10.
- Domschke W, Lederer P, Lux G — The value of emergency endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: review and analysis of 2014 cases. Endoscopy, 1983; 15: 126-131.
- Farges O, Champault G, Trinchet JC, Boutelier PR — Qu'attendre de l'endoscopie dans les hémorragies digestives hautes? Chirurgie, 1985; 111: 480-487.
- Gajo R, Castell E, Puig-Lacalle J — Massive upper gastrointestinal bleeding. Data on 369 surgically treated patients. Am J Surg, 1980; 140: 639-641.
- Gilbert DA, Silverstein PE, Tedesco FJ — National ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: complications of endoscopy. Dig Dis Sci, 1981; 26: 55s-59s.
- Heimlich HJ — The treatment of perforated cancer of the stomach. Am J Gastroenterol, 1963; 39: 243-251.
- Hunt PS, Hansky J, Korman M — Bleeding carcinomatous ulcer of the stomach. Med J Aust, 1982; 1: 494.
- Kobata CM, Chacon JP, Herani Filho B, Sato NY, Camporini MG — Hemorragia digestiva alta. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR do — Atualização terapêutica. São Paulo: Artes Médicas, 1985: 243-246.
- Larmi TKI — Perforation of gastric carcinoma. Acta Chir Scand, 1962; 123: 222-227.
- McNealy RW, Hedin RF — Perforation in gastric carcinoma: a study and report of 133 cases. Surg Gynecol Obstet, 1938; 67: 818-823.
- Montero VF, Lisbona RG — Gastrorragia grave por carcinoma gástrico "in situ". Rev Esp Ap Dig, 1971; 34: 405-412.
- Morissey JF — Clinical approach to diagnostic endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci, 1981; 26: 6s-11s.
- Otero JP — Hemorragia gástrica por câncer. Bol Soc Cir Uruguay, 1961; 32: 503-513.
- Papaevangelou EJ, Sapkas AM — A twelve-year review of treatment of massive gastroduodenal bleeding. World J Surg, 1980; 4: 353-356.
- Paredes JG, Aguilar JG, Varela AP, Palacios JS, Cruz FG, Sanchez JRLY — Utilidad de la endoscopia de urgencia en el diagnóstico de la hemorragia digestiva alta. Rev Clin Esp, 1982; 165: 113-116.
- Rosenberg D, Chacon JP, Saraiva JAM, Vianna PC, Faria PAJ — Resultados do tratamento cirúrgico do carcinoma do estômago. J Bras Med, 1965; 9: 843-900.
- Roux M, Jost JL — Les complications des cancers de l'estomac. Min Chir, 1981; 36: 1713-1714.
- Sage M, Ghouti A, Delallande JP, Alexandre JH, Champault G, Patel JC — Notre expérience clinique de dix cas de péritonite par perforation de cancer gastrique au cours de la dernière décennie. Ann Chirurgie, 1983; 37: 355-359.
- Sato NY, Kobata CM, Camporini MG, Nakagawa Jr M, Chacon JP — Neoplasias malignas do estômago: tratamento cirúrgico das complicações. Anais do XIII Congresso Nacional do Colégio Internacional de Cirurgiões. Tema-livre, São Paulo, 1983.
- Siegert TA, Donegan WL — Acute perforation of gastric carcinoma. Wisconsin Med J, 1982; 81: 17-21.
- Souza JAG, Batista Filho GA, Ciarlini Am — Câncer gástrico complicado. Anais do XVII Congresso Brasileiro de Cirurgia do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Tema-livre, Rio de Janeiro, 1985.
- Waitzberg DL, Souza Jr AHS, Bresciani CJC et al — Câncer gástrico. Análise da casuística diante do achado cirúrgico. In: Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ, Betarello A — Câncer do estômago e do intestino grosso. Prevenção e detecção. São Paulo: EPU, EDUSP, 1980.
- Wilson TS — Free perforation in malignancies of the stomach. Canad J Surg, 1966; 9: 357-364.



## Avaliação do Uso Profilático de Antibióticos em um Hospital de Câncer

LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ<sup>1</sup>, ANNE MARIE MEDEIROS VAZ, EDUARDO VELASCO, CARLOS ALBERTO DE SOUZA MARTINS, ERALDO VIDAL, MARIO PANZA  
Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro — RJ

### Resumo

*O trabalho mostra e discute os padrões de uso de antibióticos de forma profilática em 6129 altas e óbitos durante 19 meses em um hospital de câncer. Foram encontradas altas frequências de uso em cirurgias limpas. Os antibióticos mais utilizados foram as cefalosporinas, seguidas pelas benzil-penicilinas e cloranfenicol.*

**Unitermos:** antibiótico profilático; cirurgia em pacientes com câncer; infecção.

### Introdução

O principal objetivo da antibioticoterapia profilática em cirurgia é erradicar ou inibir o crescimento da flora bacteriana existente no tecido durante o período da cirurgia, isto é, no momento da contaminação. A escolha do antimicrobiano depende não somente da atividade da droga contra o possível agente infectante, mas também de sua habilidade em alcançar e manter concentrações efetivas no local da contaminação.

O uso relativamente comum de drogas antimicrobianas com finalidade profilática, na atual prática médica, exige uma análise constante, detalhada, das indicações de profilaxia, das drogas mais utilizadas, da duração da profilaxia, além de outros fatores<sup>1,2</sup>, já que essas indicações assim como a utilização de novas técnicas cirúrgicas, capazes de diminuir a incidência de infecção, devem corresponder a um processo dinâmico e suas recomendações não podem ser escritas em pedras.

A proposta deste estudo foi rever o uso de drogas antimicrobianas, de forma profilática, em um hospital de câncer.

### Métodos

Foram analisados os prontuários de todas as altas e óbitos ocorridos durante 19 meses. Ênfase maior foi dada à frequência do uso de drogas antimicrobianas, ao diagnóstico estabelecido por médicos dos diversos Serviços do hospital e ao processo cirúrgico realizado.

A disponibilidade assim como a quantidade de dados obtidos foram altas.

Durante a análise dos dados sobre profilaxia, tornou-se claro que a mesma foi freqüentemente prolongada, e às vezes envolveu mais de uma droga. Todos os cursos de profilaxia foram encerrados durante a hospitalização, de forma que a sua duração foi precisamente conhecida. O uso foi dividido em clínico e cirúrgico. Quando o antibiótico usado como profilático foi suspenso durante o curso de profilaxia e substituído por outro, o novo antibiótico foi considerado de uso terapêutico.

Foi considerado profilático todo uso de antibióticos sem comprovação clínica ou laboratorial de infecção. Com base nestes critérios, 359 prontuários foram selecionados para o estudo.

### Resultados

Dos 6.139 pacientes com alta ou óbito, dos quais os prontuários foram revistos, 359 (5,8%) receberam antibiótico profilático durante a internação, sendo que 337 (93,9%) por processo cirúrgico e 22 (6,1%) por patologia clínica. Mais de 80% das profilaxias envolveram o uso de uma única droga, enquanto em 19,2% dos casos duas ou mais drogas foram utilizadas. O uso profilático de duas ou mais drogas foi comum em cirurgias abdominais e ginecológicas, e em antibioticoterapia em pacientes neutropênicos. Antibioticoterapia profilática foi aplicada mais freqüentemente em cirurgia plástica,

sendo esta responsável por 28% do uso global no hospital, e por 35% dos casos, se levado em conta o uso de somente uma droga. Os antibióticos mais utilizados neste tipo de cirurgia foram as cefalosporinas (88% dos casos).

Operações e procedimentos envolvendo a cavidade oral e o trato respiratório alto foram os seguintes em frequência. Correspondem a 27% dos casos no total e 33% dos casos em que se usou apenas um antibiótico. Penicilina foi o antibiótico mais empregado, correspondendo a 62% do total.

Cirurgias abdominais e urológicas são encontradas a seguir, correspondendo a 14% e 10% do total. Porém as cirurgias abdominais correspondem a aproximadamente 70% dos casos nos quais foram utilizados mais de um antibiótico em esquema profilático. As drogas mais empregadas em cirurgias abdominais foram, em ordem decrescente, cefalotina, gentamicina, metronidazole e cloranfenicol, enquanto em cirurgias ou manuseios das vias urinárias uma cefalosporina foi utilizada em 74% dos casos.

A duração da profilaxia foi maior nas cirurgias de cabeça e pescoço e trato respiratório alto, cirurgias abdominais e cirurgias das vias urinárias, com uma média de 5,3 dias de duração. Pacientes submetidos a cirurgias limpas tiveram uma alta frequência de uso de antibioticoterapia profilática, sendo as cefalosporinas as drogas mais frequentemente utilizadas nestes casos. Os pacientes submetidos a cirurgias potencialmente contaminadas e contaminadas tiveram antibioticoterapia profilática por períodos mais prolongados do que os pacientes submetidos a cirurgias limpas.

**Tabela 1** — Número de pacientes que fizeram uso de antibioticoterapia profilática por clínica. INCA 1982-1984

Clínica	Total de pacientes internados	Pacientes sob antibiótico profilático	%
Plástica	314	102	32,4
Cir. torácica	154	29	18,8
Urologia	269	35	13,0
Cir. abdominal	490	50	10,0
Cabeça/pescoço	985	96	9,8
Microcirurgia	55	3	5,4
Neurocirurgia	182	10	5,4
Pediatria	215	7	3,2
Ginecologia	588	11	1,8
Tecido conjuntivo	198	3	1,5
Hematologia	166	2	1,2
Cl. médica	154	1	0,6
Oncologia	1020	6	0,5
Mastologia	424	2	0,5
Radioterapia	925	2	0,2
Total	6139	359	5,8

A ampicilina, um antibiótico com pequeno espectro de atuação no hospital, foi utilizada como antibiótico profilático em 25 casos, isto é, 7% dos casos, tendo sido empregada na profilaxia das cirurgias urológicas, abdominais, cabeça e pescoço e trato respiratório alto. A Tabela 1 mostra o número de pacientes e a porcentagem do total a que correspondem, por seção do hospital, os quais fizeram uso de antibioticoterapia profilática nos 19 meses do estudo.

A Tabela 2 mostra a porcentagem do uso dos principais antimicrobianos em relação ao local da cirurgia.

**Tabela 2** — Uso dos principais antimicrobianos em relação ao local da cirurgia

Droga	Cav. oral		Cólon estômago (%)	Trato genital fem. (%)	Pele subcutâneo (%)
	Trato urinário (%)	trato resp. (%)			
Cefalosporinas	37 (75)	22 (30)	22 (37)	9 (64)	71 (84)
Penicilina	1 (2)	38 (51)	—	—	1 (1)
Ampicilina	5 (10)	5 (7)	5 (8)	—	2 (2)
Aminoglicosídeos	4 (8)	3 (4)	14 (23)	—	3 (4)
Sulfas	—	—	1 (2)	—	2 (2)
Cloranfenicol	1 (2)	6 (8)	7 (12)	5 (36)	5 (6)
Metronidazol	1 (2)	—	11 (18)	—	—
Total	49(100)	74(100)	60(100)	14(100)	84(100)

## Discussão

Agentes antimicrobianos são administrados a uma grande porcentagem de pacientes internados em hospitais gerais<sup>1, 3</sup>. Em nosso hospital, especializado no tratamento do câncer, e primordialmente cirúrgico, o uso de antimicrobianos atinge aproximadamente 75% dos pacientes internados. Parte do uso de antibióticos, principalmente nas enfermarias cirúrgicas, tem finalidade profilática.

O American College of Surgeons tem dividido os processos cirúrgicos em 4 classes, baseadas no risco relativo de infecção. A classe I de procedimentos cirúrgicos são as cirurgias limpas, nas quais o campo cirúrgico não contém bactérias. Esta classe possui a frequência mais baixa de infecções, geralmente 1 a 3% quando nenhum antibiótico é utilizado profilaticamente. Eventualmente, isto é, em cirurgias com tempo de duração superior a 4 horas, ou ainda quando uma quebra na técnica estéril ocorre, a frequência de infecção pode aumentar consideravelmente. Nesses casos, o uso profilático de antibióticos é indicado e parece exercer algum papel benéfico<sup>4, 5, 6</sup>.

A classe II de procedimentos cirúrgicos é definida como cirurgia potencialmente contaminada. A maio-

ria envolve incisões através de membranas mucosas que contêm grande flora bacteriana, como histerectomias e cirurgia intestinal eletiva. A freqüência de infecções sem uso de antibióticos é alta e, neste caso, parece não haver dúvida quanto ao valor do uso profilático de antibióticos<sup>7</sup>.

Nos grupos III e IV, isto é, cirurgias contaminadas e infectadas, o uso de antibióticos é terapêutico e não profilático. Mesmo assim a infecção cirúrgica nesses grupos freqüentemente excede 20 a 30% dos casos.

No caso de cirurgias limpas, com implante de próteses, o uso profilático de antibióticos é recomendável, já que a infecção nesses casos é devastadora.

Estudos recentes têm mostrado que o fator mais importante no sucesso da antibioticoterapia profilática em cirurgia é a presença de níveis inibitórios do antibiótico nos tecidos, no momento da contaminação<sup>8,9</sup>. Curtos períodos de administração da droga têm-se mostrado tão efetivos quanto longos períodos, com a vantagem de menos efeitos colaterais decorrentes das drogas empregadas e menor chance de superinfecções por germes resistentes. A falha de antibióticos em obter concentrações inibitórias no tecido cirúrgico pode levar à infecção da ferida. Isto pode ocorrer relativo ao momento da aplicação da dose ou pode ser secundário às propriedades da droga. Por exemplo, cefazolina mantém níveis mais altos e por tempo mais prolongado em tecidos cirúrgicos do que cefalotina. A ação inibitória sobre o crescimento bacteriano, na presença de mecanismos de defesa intactos, é tudo o que é requerido. Porém, grandes inóculos bacterianos podem superar a habilidade do antibiótico para prevenir infecções. Portanto, a habilidade, cuidado e técnica do cirurgião representam provavelmente os fatores mais importantes na contaminação cirúrgica e infecção subsequente. Este fator é responsável pelos achados de taxas diferentes de infecção entre diversos cirurgiões realizando a mesma cirurgia.

Dois importantes achados deste estudo foram o uso em demasia de antibióticos em cirurgias limpas, principalmente em cirurgias plásticas e cirurgias torácicas, apesar de muitas vezes isto se dever ao prolongado tempo de cirurgia, e à média de tempo de uso de antibioticoterapia profilática em cirurgias de vias urinárias, abdominais e de cabeça e pescoço, que chegou a 6,3 dias. Outro achado importante foi o uso de ampicilina, como forma profilática, em 7% dos casos, quando aproximadamente 99% das bactérias isoladas em nosso hospital são resistentes à droga.

Infecção é freqüentemente a causa imediata de morte em pacientes com câncer<sup>10</sup>. A impressão de que pacientes com câncer submetidos a cirurgias parecem possuir uma susceptibilidade aumentada a infecções foi sugerida pelo estudo de Cohen, Fekety e Cluff, que reviram infecções cirúrgicas em um hospital geral, mostrando alta incidência de infecção em doentes com

câncer<sup>11</sup>. Se existe uma associação entre doença maligna e infecção pós-operatória, muitos fatores podem contribuir para tal. É conhecido que idade, tempo e extensão de cirurgia e estado nutricional precário predis põem à infecção, e esses certamente são fatores característicos dos pacientes com câncer. Apesar de diversos estudos mostrando deficiências nos mecanismos de defesa dos pacientes com câncer, isto é mais freqüentemente demonstrado em neoplasias para as quais o tratamento, na maioria das vezes, não é cirúrgico. Para aquelas neoplasias cuja melhor forma de tratamento é cirurgia, não existem evidências concretas demonstrando maior propensão à infecção pós-operatória, diretamente relacionada ao tipo histológico do tumor. Sabe-se, porém, que processos tumorais obstructivos para vias biliares, urinárias e cólon são associados com maior freqüência de infecções pós-operatórias. Nossa opinião, portanto, é de que pacientes com câncer, quando submetidos a cirurgia, devem seguir, no que diz respeito à antibioticoterapia profilática, os mesmos critérios empregados para indivíduos operados por outras causas.

Permanece sem definição se há qualquer valor em estender a profilaxia além de 24-48 horas, até mesmo em situações nas quais a profilaxia é sabidamente útil na prevenção de infecções. Diversos trabalhos<sup>12, 13</sup> mostram que existem organismos sensíveis às drogas utilizadas profilaticamente, e que esses mesmos organismos diminuem em número durante a terapia antibiótica pós-operatória. Outros organismos, principalmente bacilos gram-negativos, os quais muitas vezes exigem altas concentrações locais de antibiótico, aumentam em número. As mudanças observadas são mínimas quando o paciente recebe uma droga por 1 ou 2 dias. Esses resultados sugerem que o uso prolongado de antibióticos, sem razão específica, pode induzir à seleção de uma flora bacteriana resistente às drogas utilizadas.

Portanto, limitar o uso do antimicrobiano, de forma profilática, às primeiras 24-48 horas deverá sem dúvida reduzir as chances de superinfecções, número de reações alérgicas às drogas e os custos hospitalares.

Nosso trabalho deve ser ampliado, no que diz respeito ao risco de superinfecção durante o uso de antibioticoterapia profilática nos pacientes com neoplasias malignas. Mesmo o uso de uma associação de drogas, na qual uma das drogas é um aminoglicosídeo, teria valor limitado na tentativa de evitar uma superinfecção, já que infecções em locais com grande quantidade de restos celulares ou abscessos não permitem grandes concentrações de aminoglicosídeos.

## Summary

*The patterns of prophylactic use of antimicrobial drugs were reviewed in 6129 charts. About 5.8% of the*

*patients received antimicrobial drugs for prophylaxis in surgical and non-surgical procedures. Cephalosporins were the most frequently used group of antibiotics in these patients. A large number of individuals underwent clean surgeries received antimicrobial prophylaxis for an average of 5.3 days.*

**Uniterms:** antimicrobial, prophylaxis; surgery in cancer patients; infection

#### Referências Bibliográficas

1. Townsend TR, Shapiro M, Rosner B et al. — Use of antimicrobial drugs in general hospitals. *J Infect Dis*, 1979; 13: 688.
2. Bagley DH, McLowry J, Beazley RM — Antibiotic concentration in human wound fluid after intravenous administration. *Annals Surgery*, 1978; 188: 202.
3. Bermudez LE, Vidal E, Panza M et al. — Controle de Infecção Hospitalar. Experiência de dois anos. *Rev Bras Cancerol*, 1984; 30 (2): 6.
4. Ledger WJ, Sweet RI, Headington JT — Prophylactic cephaloridine in the prevention of postoperative pelvic infections in premenopausal women undergoing vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 1973; 115: 766.
5. Pavel A, Smith RL, Ballard A et al. — Prophylactic antibiotics in clean orthopedic surgery. *J Bone Joint Surg*, 1974; 56: 777.
6. Conte JE, Conte JE Jr, Cohen SN et al. — Antibiotic prophylaxis and cardiac surgery. *Ann Intern Med*, 1972; 76: 943.
7. Washington JA, Dearing WH, Judd ES — Effect of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery. *Ann Surg*, 1974; 180: 567.
8. Alexander JW, Altemaier WA — Penicillin prophylaxis of experimental staphylococcal wound infections. *Surg Gynecol Obstet*, 1965; 120: 243.
9. Burke JF — The effective period of preventative antibiotic action in experimental incision and dermal lesions. *Surgery*, 1961; 50: 161.
10. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP — Causes of death in cancer patients. *Cancer*, 1974; 33: 568.
11. Cohen LS, Fekety FR, Cluff LE — Studies of the epidemiology of staphylococcal infections in surgical patients. *Ann Surg*, 1964; 159: 321.
12. Johanson WG, Pierce AK, Standford JP — Changing pharyngeal flora of hospitalized patients. *N Engl J Med*, 1969; 281: 1137.
13. Rahal JS — Upper respiratory tract carriage of gram-negative bacilli by hospital personnel. *JAMA*, 1970; 214: 754.

26

## Tumores Malignos do Intestino Delgado

ANTONIO ZILLOTTO JÚNIOR<sup>1,4</sup>, JOSÉ ANTONIO MANSUR MENDES<sup>1</sup>, JOHANN EUGEN KUNZLE<sup>2</sup>, OVÍDIO DELPHINI JÚNIOR<sup>3</sup>

Serviço de Cirurgia de Ribeirão Preto, São Paulo

### Resumo

*Os tumores malignos primários do intestino delgado são raros e freqüentemente diagnosticados em estádios avançados. Num período de 27 anos (1960-1987) foram atendidos no Serviço de Cirurgia de Ribeirão Preto, 17 pacientes com neoplasia maligna de delgado.*

*A maior parte das lesões se assentavam no íleo, com freqüência decrescente a montante. Havia tumores sincrônicos em 35,29% dos casos. Os sinais e sintomas clínicos mais freqüentes foram: dor abdominal (94,12%), náuseas e vômitos (52,94%), perda de peso (52,94%) e anorexia (35,29%). Por ocasião do primeiro atendimento, 3 pacientes tinham peritonite por perfuração do tumor, uma delas subsequente à radioterapia. Dos exames complementares, o de maior valor foi o estudo radiológico contrastado do delgado.*

*O tratamento consistiu na ressecção do segmento comprometido e do mesentério, incluindo outros órgãos eventualmente envolvidos. Em um caso, apenas a biópsia pôde ser realizada. O tipo histológico mais freqüente foi o linfoma, seguido pelo leiomiossarcoma e adenocarcinoma. Tivemos a lamentar 4 óbitos operatórios (23,53%), 3 por choque séptico (2 operados na vigência de peritonite e 1 por deiscência de anastomose) e 1 por acidente anestésico. Foi empregada a quimio e/ou radioterapia adjuvante em todos os pacientes que sobreviveram o pós-operatório, à exceção de um paciente que se negou a recebê-los. Todos os 3 pacientes com leiomiossarcoma apresentaram recidiva e foram reoperados.*

*Quatro pacientes estavam vivos por ocasião do último seguimento, com sobrevida entre 2 e 15 anos. A sobrevida de 5 anos foi de 25% para os linfomas (38% quando excluídos os óbitos operatórios) e de 100% para os adenocarcinomas, embora se trate de apenas 2 casos.*

*Desde que os sinais e sintomas nos tumores de delgado são vagos e mal definidos, é necessário que esse diagnóstico seja cogitado para que o diagnóstico mais precoce seja estabelecido e conseqüentemente se tenha um melhor prognóstico.*

**Unitermos:** tumores do delgado; câncer do intestino delgado

### Introdução

O intestino delgado ocupa 75% da extensão do tubo digestivo e mais de 90% de sua superfície mucosa. Entretanto, as neoplasias que o acometem o fazem com muito pouca freqüência, em comparação com os demais segmentos<sup>7,14</sup>. Albergam de 1,5 a 5% de todos os tumores malignos do trato gastrintestinal<sup>5, 7, 14, 19</sup>. Além de raros, esses tumores apresentam sintomas quase sempre vagos, contribuindo desta forma para um diagnóstico tardio, estabelecido não raramente na vigência de quadro obstrutivo, pela palpação de massa abdominal ou em função de queixas não específicas como febre, anemia, perda de peso, dor abdominal difusa, diarreia, fenômenos hemorrágicos ou dispépticos<sup>14, 19, 20, 32</sup>.

Além de a clínica ser pouco exuberante, a semiologia armada está alicerçada, até hoje, no estudo radio-

lógico contrastado<sup>19</sup>. Outros exames vieram fazer parte do arsenal semiótico como a endoscopia digestiva alta, a angiografia seletiva mesentérica, a cintilografia, a ultra-sonografia, a tomografia axial computadorizada, mas tais procedimentos, à exceção da endoscopia para os tumores do duodeno, ou não se mostraram eficazes ou são pouco aplicáveis à clínica corrente<sup>14</sup>, sendo reservados para casos excepcionais.

O tipo histológico mais freqüente, na maior parte das casuísticas publicadas, parece ser o adenocarcinoma<sup>19</sup>, mas há relatos de maior prevalência de linfomas<sup>13</sup>, principalmente na região do Mediterrâneo<sup>14, 23</sup>. Além da possível diferença na distribuição regional dos tumores de delgado, essas divergências podem estar relacionadas à inclusão dos adenocarcinomas periampulares<sup>19</sup>.

No presente trabalho, nos propusemos a apresentar nossa experiência com neoplasia maligna de intes-

tino delgado, discutindo aspectos relacionados ao seu diagnóstico, tratamento e sobrevida.

### Casuística e Métodos

Num período de 27 anos, entre 1960 e 1987, foram atendidos em nosso serviço 17 pacientes com neoplasia maligna de intestino delgado, excluídos os tumores metastáticos ou que envolviam a região da papila de Vater.

Eram 10 mulheres (58,82%) e 7 homens (41,18%), todos brancos, com idades entre 4 e 70 anos (média de 36 anos e 6 meses).

Foram analisados os sintomas clínicos, inclusive o tempo decorrido desde seu início até o diagnóstico, tipo e localização das neoplasias, tratamento procedido, evolução e sobrevida dos pacientes.

Quanto à classificação das neoplasias, em se tratando de linfomas, fornecemos os dados do exame histopatológico, que seguiram os critérios vigentes na ocasião do exame, procurando enquadrá-los, desde que existissem dados para tal, nas proposições atuais.

Consideramos como óbito pós-operatório (P. O.) aqueles que ocorreram até os 30 dias, ou com qualquer tempo desde que o paciente permanecesse internado. O acompanhamento tardio abrangeu todos os 17 pacientes (100%), os falecidos seguidos até o óbito e os vivos até outubro de 1987, época do levantamento da presente casuística.

### Resultados

Analisando o quadro clínico, notamos que a dor abdominal foi o sintoma predominante, referida por 16 doentes (94,12%), seguida por náuseas e vômitos em 9 (52,94%), anorexia em 6 (35,29%), diarreia em 5 (29,41%), constipação intestinal em 4 (23,52%). Quatro apresentavam febre (23,52%) e a perda de peso corporal foi observada em 9 (52,94%). A hemorragia digestiva fazia parte do quadro em 3 pacientes (17,65%), representada por melena. Em 6 oportunidades (35,29%), foi palpada massa abdominal durante o exame físico e 3 doentes (17,64%) foram atendidos na vigência de obstrução intestinal. Quatro lesões (23,53%) estavam perfuradas, uma bloqueada por alça e as outras três em peritônio livre com peritonite (Tabela 1).

O tempo decorrido desde o início dos sintomas até o nosso atendimento variou desde 3 dias até 5 anos, com média de 1 ano e mediana de 4 meses. Enquanto 7 pacientes (41,17%) apresentaram quadro mais agudo, até 40 dias, 4 (23,52%) tinham história longa, de mais de 1 ano.

Histologicamente eram 2 adenocarcinomas (11,76%), um deles com polipose de estômago, duodeno e jejuno, com degeneração carcinomatosa, 3 leiomiiossarcomas (17,65%) e 12 linfomas (70,59%), divididos segundo os critérios possíveis em: linfossarcoma linfoblásti-

**Tabela 1** — Principais dados do exame clínico encontrados nos 17 pacientes com neoplasia maligna de intestino delgado.

Dados clínicos	Nº pacientes	%
— dor abdominal	16	94,12
— náuseas e vômitos	9	52,94
— perda de peso corporal	9	52,94
— anorexia	6	35,29
— massa abdominal palpável	6	35,29
— diarreia	5	29,41
— constipação intestinal	4	23,52
— febre	4	23,52
— hemorragia digestiva	3	17,65
— obstrução intestinal	3	17,65
— peritonite	3	17,65

**Tabela 2** — Distribuição da localização dos tumores no tubo digestivo.

Localização dos tumores	Nº	%
íleo*	7	58,33
jejuno	3	17,65
jejuno-íleo	3	17,65
duodeno + cólon*	1	5,88
duodeno + estômago*	1	5,88
duodeno + jejuno + estômago*	1	5,88
duodeno + jejuno + íleo + estômago*	1	5,88

\* sincrônicos

co (3), linfoma linfocítico pouco diferenciado difuso (4), linfoma linfocítico bem diferenciado difuso (2), linfoma histiocítico difuso (2) e linfoma pouco diferenciado difuso, tipo linfoma imunoblástico plasmocitário (1).

Quanto à localização, as neoplasias se assestavam em 7 casos (58,33%) no íleo (5 linfomas, 1 leiomiiossarcoma e 1 adenocarcinoma), em 3 (17,65%) no jejuno (2 linfomas e 1 leiomiiossarcoma), em 3 (17,65%) na transição jejuno-ileal (2 linfomas e 1 leiomiiossarcoma), em 1 (5,88%) no duodeno e cólon (linfoma), em 1 (5,88%) no estômago e duodeno (adenocarcinoma), em 1 (5,88%) no estômago, duodeno e jejuno (linfoma) e em 1 (5,88%) havia lesões desde o estômago até o íleo terminal (linfoma). Foram encontrados tumores sincrônicos em 6 pacientes (35,29%): além dos quatro com lesões também no estômago ou cólon, em um doente havia dois tumores isolados no íleo e em outro, três, todos no íleo (Tabela 2).

O tratamento instituído envolveu cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A quimioterapia seguiu sistematização pautada na linhagem celular dos tumores e de acordo com as drogas e esquemas vigentes na época do tratamento. No início da experiência, empregamos a metil-oxiamina (ossiclorin) em uma oportunidade e a onco-tiotepa em outra, esta última na dose total de 100mg (20mg/dia) em cada série. A seguir, passamos a padronizar o tratamento usando o esquema com a si-

gla CHOP, com enduxan (ciclofosfamida) na dose de 800mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, adriamicina (farmorubicina) na dose de 50mg/m<sup>2</sup>, oncovin (vincristina) na dose total de 2mg, todos por um dia, e ainda, a prednisona (120mg/dia) por 5 dias. Em um adenocarcinoma com comprometimento ganglionar e em dois leiomiiossarcomas, usamos o esquema FEM, com 5-fluorouracil (550mg/m<sup>2</sup>) e methotrexate (5,5mg/m<sup>2</sup>) por 5 dias, e enduxan (80mg/m<sup>2</sup>) por um dia. A quimio e radioterapia estão apresentadas na Tabela 3, assim como as respectivas sobrevidas dos pacientes. Só não receberam algum tipo de tratamento adjuvante os 4 pacientes que não sobreviveram tempo suficiente para tal e um que se negou a recebê-lo.

O tratamento cirúrgico foi norteado tanto pela localização como pela extensão da lesão (Tabela 4). Assim, em 4 pacientes procedemos a ilectomia parcial (2 por linfoma, 1 por leiomiiossarcoma e 1 por adenocarcinoma), em 3 a jejunectomia parcial (2 por linfoma e 1 por

leiomiiossarcoma) e em 2 a jejuno-ilectomia (1 por linfoma e 1 por leiomiiossarcoma), todos com anastomose imediata término-terminal. Em um doente, operado por linfoma, com perfuração intestinal e peritonite generalizada, não foi realizada anastomose após a ressecção, procedendo-se uma dupla ileostomia. Em um linfoma de íleo invadindo sigmóide, útero e anexos, foi associada à ilectomia, uma sigmoidectomia e uma pan-histerectomia, com instituição de colostomia. Nas lesões que envolviam também o estômago, uma por duplo linfoma e uma por adenocarcinoma, foi realizada gastrectomia total, no primeiro caso aliada à ressecção parcial de jejuno e no outro apenas à excisão local da lesão jejunal. Dois linfomas envolviam o íleo terminal, procedendo-se neles uma ileocelectomia direita. Em um caso havia lesão linfomatosa duodenal e em cólon, realizando-se uma gastroduodenopancreatectomia cefálica e colectomia direita. No último caso, o linfoma ocupava desde o estômago até o íleo, sendo inviável

**Tabela 3** — Distribuição da sobrevida dos 17 pacientes com neoplasia maligna de delgado, em relação ao tratamento recebido.

Sc n°	Tratamento adjuvante		Sobrevida
<b>Linfomas</b>			
22.870	Sem tratamento		Óbito P.O.
30.040	Sem tratamento		Óbito P.O.
30.280	Sem tratamento		Óbito P.O.
38.321	Sem tratamento		Óbito P.O.
14.635	6.400 rads		1 ano 3 meses
842	Ossiclorin		2 anos 8 meses
38.294	6.000 rads + CHOP (9 séries)		1 ano 1 mês
37.180	3.300 rads + CHOP (6 séries)		2 anos
37.793	2.800 rads + CHOP (6 séries)	Vivo	2 anos 4 meses
25.862	CHOP (11 séries)	Vivo	8 anos 6 meses
20.548	4.000 rads + CHOP (3 séries)	Vivo	11 anos 5 meses
13.225	6.400 rads + tio-tepa (9 séries)	Vivo	15 anos 1 mês
<b>Adenocarcinomas</b>			
31.154	FEM (3 séries)		5 anos 2 meses
13.199	Tio-tepa (8 séries)		6 anos 7 meses
<b>Leiomiiossarcomas</b>			
36.151	Sem tratamento		3 anos 6 meses
36.134	FEM (3 séries)		1 ano 5 meses
17.791	12.000 rads + tio-tepa (2 séries) + FEM (2 séries)		2 anos

**Tabela 4** — Distribuição do tratamento cirúrgico realizado nos pacientes com neoplasia maligna do intestino delgado.

Tratamento	N° de pacientes	%
ilectomia (anastomose TT)	4	23,53
jejunectomia (anastomose TT)	3	17,65
jejuno-ilectomia (anastomose TT)	2	11,76
ilectomia (ileostomia dupla)	1	5,88
ilectomia + sigmoidectomia + pan-histerectomia (anastomose TT e colostomia)	1	5,88
gastrectomia total + jejunectomia (anastomose T-L e TT)	2	11,76
íleo-colectomia (anastomose T-L)	2	11,76
Whipple + colectomia (BII, pâncreas TT, biliar T-L e cólon TT)	1	5,88
biópsia	1	5,88

TT = término-terminal

T-L = término-lateral

a ressecção e sendo procedida apenas a biópsia para comprovação histopatológica.

Ocorreram quatro óbitos no pós-operatório imediato (23,53%). Um paciente com linfoma de íleo havia sido submetido a quimio e radioterapia, após a qual apresentou peritonite generalizada, sendo submetido a ilectomia e evoluindo com choque toxêmico, falência de múltiplos órgãos e falecendo no 13.º dia. Um segundo paciente, também com perfuração do linfoma, atendido após 48 horas de instalada a peritonite, foi submetido a ilectomia e dupla ileostomia, falecendo no mesmo dia da operação. O terceiro doente, com linfoma de duodeno e de cólon, foi submetido ao procedimento de Whipple e colectomia direita, evoluiu com deiscência de anastomose pancreato-jejunal e fístula pancreática, falecendo no 32.º dia. A última paciente desta série, com linfoma tipo Burkitt, faleceu no intra-operatório por acidente anestésico.

Na evolução pós-operatória imediata, um paciente que havia sido submetido a ilectomia e colectomia por linfoma, apresentou abscessos abdominais, deiscência de sutura da parede e evisceração. Durante sua reoperação identificou-se deiscência de sutura da anastomose do cólon, a qual evoluiu para fístula, fechando-se espontaneamente. Na evolução tardia observamos que os três pacientes com leiomiossarcoma apresentaram recidiva, com 2 anos, 2 anos e 2 meses e com 11 meses após a cirurgia, todos submetidos a reoperação e nova ressecção. O primeiro faleceu no pós-operatório imediato desta intervenção. Os demais sobreviveram, respectivamente, mais 1 ano e 4 meses e mais 6 meses.

## Comentários

À primeira vista parece paradoxal que o intestino delgado, tendo uma extensão tão mais longa quando comparada aos outros segmentos do tubo digestivo, tenha uma incidência relativamente pequena de neoplasias malignas<sup>4, 7, 14</sup>. Mas têm-se formulado explicações para esse fato. Dentre elas, incluem-se o rápido tempo de passagem do bolo alimentar pelo intestino delgado, que reduz o tempo de exposição da mucosa a carcinógenos em potencial<sup>17</sup>, a natureza fluida e a relativamente baixa concentração bacteriana do conteúdo do delgado<sup>24</sup>, a rápida proliferação das células mucosas, com uma inibição competitiva dos clones malignos, e a alta concentração intraluminal de benzopireno-hidroxilase que detoxifica certos carcinógenos potenciais<sup>29, 30</sup>. Ultimamente tem recebido especial destaque o papel das imunoglobulinas A no delgado, que têm potencial neutralizante sobre os agentes carcinógenos<sup>9, 26</sup>. A falha nesse mecanismo de imunovigilância implicaria não só no aparecimento de tumores no delgado mas explicaria a incidência relativamente alta de tumores sincrônicos que oscila entre 14 e 25%<sup>15, 31</sup>.

Tem sido ressaltado de modo mais ou menos uniforme que os sintomas promovidos pelos tumores de delgado são vagos e não específicos, o que contribui para um diagnóstico tardio<sup>14, 19, 20, 32</sup>. Esse aspecto merece ser comentado, pois, analisando nossa casuística quanto aos sintomas e tempo de história, verificamos que 7 pacientes (41,17%) apresentaram quadro mais agudo, com até 40 dias desde o início dos sintomas e justamente nesses indivíduos as complicações ocorreram com maior frequência: dois casos com perfuração não bloqueada do tumor e peritonite, um com hemorragia e um com obstrução. Esses casos ilustram sem dúvida o curso insidioso de algumas neoplasias que, quando diagnosticadas, já se encontram em fase avançada. Por outro lado, um contingente grande de doentes teve sintomas que se arrastaram por tempo prolongado, sem que o diagnóstico tivesse sido estabelecido. Pode-se atribuir ao próprio doente parte da responsabilidade pelo atraso na detecção da neoplasia, por menosprezar seus sintomas e com muita frequência se automedicar, até que um quadro mais exuberante o leve à procura de socorro. Tais argumentos são baseados, na presente casuística, em quatro pacientes (23,52%) que apresentavam quadro principalmente de dor abdominal há mais de um ano. Mas outras vezes a falta recai sobre o médico quando é este quem não investiga adequadamente os sintomas que, por serem vagos e não específicos, merecem exatamente por isso maior atenção. Para ilustrar esse fato, dois pacientes foram submetidos a colecistectomia por colelitíase, sem que se atentasse para a possibilidade de existir outra afecção responsável pelas queixas, sem um inventário adequado da cavidade abdominal durante a laparotomia e, pela persistência dos sintomas no pós-operatório, agora uma melhor investigação demonstrou em ambos, tumor de delgado suboclusivo. Nos dados da história, vimos que alguns doentes procuraram insistentemente atendimento médico, sempre tratados sintomaticamente sem uma pesquisa voltada para o esclarecimento do problema. Tudo isso vem reforçar a necessidade de se valorizar sempre as queixas do paciente, de um exame clínico completo, e de se ter em mente o diagnóstico de tumor de delgado, para que ele possa ser feito.

Quanto à localização, a distribuição das neoplasias é semelhante no duodeno e no jejuno, sendo mais frequente no íleo, que alberga cerca da metade delas<sup>14, 19, 32</sup>. Nossa casuística diferiu da literatura por termos encontrado percentual menor de tumores duodenais. Deve ser ressaltado, contudo, que excluímos os tumores periampulares por se tratar de tumores que, por vezes, dificilmente podem ser distinguidos das lesões originárias do sistema bílio-pancreático. Não apenas quanto à localização mas também quanto ao tipo histológico do tumor, observamos diferença. Enquanto o adenocarcinoma tem sido o mais frequentemente encontrado<sup>19</sup>, 70,59% das lesões de nossos pacientes



eram da linhagem dos linfomas. Estatísticas brasileiras contêm 42,5% de adenocarcinomas, 7,7% de leiomiiossarcomas e 33,8% de linfomas, onde são incluídos todos os tumores de duodeno<sup>8</sup>. Para a inclusão dos tumores da linhagem linfóide, por vezes é difícil decidir se são de origem primária ou secundária, se representam uma entidade isolada ou são partes de uma doença sistêmica<sup>28</sup>. Para caracterizar as lesões aqui apresentadas como primárias, incluímos aquelas que seguiram os critérios de Dawson e col.<sup>10</sup>, quais sejam: a) inexistência de linfadenomegalia periférica; b) inexistência de linfadenomegalia intratorácica; c) hemograma normal e d) lesões abdominais restritas ao intestino e linfonodos regionais, sem envolvimento de baço ou fígado.

Interessante o fato de as neoplasias malignas do delgado estarem ligadas a uma elevada percentagem de tumores sincrônicos, tanto no próprio delgado, como nos outros segmentos do tubo digestivo. Essa incidência tem oscilado na literatura entre 14 e 25%<sup>3, 14, 15, 20, 31</sup> e foi observada por nós em seis pacientes (35,29%), quatro com linfomas, um com leiomiiossarcoma e um com adenocarcinoma. Alguns autores<sup>15, 31</sup> atribuem essa multiplicidade à falha na imunovigilância, diretamente relacionada à diminuição das imunoglobulinas A no tubo digestivo, que teriam papel fundamental na neutralização de substâncias potencialmente carcinogênicas. Não houve predominância, que pudesse ser julgada significativa, num ou noutro tipo histológico, aparecendo em 4 dentre os 12 linfomas (33,33%), em um dentre os três leiomiiossarcomas (33,33%) e em um dos dois adenocarcinomas (50%).

No tratamento cirúrgico, devem-se sempre procurar obedecer os princípios oncológicos, ressecando o segmento intestinal acometido, com margem de segurança, e os eventuais sítios de metástases. A disseminação metastática tem sido encontrada à cirurgia numa proporção elevada, entre 51 e 69%<sup>12, 14, 18</sup>. Em nossos casos encontramos disseminação loco-regional, com invasão de outros órgãos em 6 linfomas (50%), nenhum dos adenocarcinomas e em 2 leiomiiossarcomas (66,66%). Havia gânglios comprometidos pela neoplasia em 4 linfomas (33,33%), um adenocarcinoma (50%) e em nenhum dos leiomiiossarcomas.

Nossa mortalidade operatória foi elevada (23,53%), embora possa ser justificada em 2 doentes pelas péssimas condições gerais, com importante alteração metabólica, aliadas a grave quadro de peritonite, num deles instalada há cerca de 48 horas e no outro seguindo-se à radioterapia. Num paciente com linfoma tipo Burkitt ocorreu parada cardíaca irreversível durante a cirurgia por algum acidente não estabelecido, possivelmente relacionado à anestesia, uma vez que nenhuma intercorrência cirúrgica pudesse justificá-lo. O último óbito pode ser atribuído diretamente à cirurgia, ocorrendo por peritonite e choque toxêmico em decorrência de deiscência de anastomose pancreato-jejunal. Fica

desses óbitos a importante evidência de que a radioterapia pode promover a necrose e perfuração do tumor, transformando-se em caso de extrema gravidade, pois além das alterações metabólicas próprias da doença, somadas àquelas promovidas pela irradiação, temos instalada peritonite em um paciente sem as mínimas condições de defesa.

Como tratamento adjuvante para os linfomas a quimioterapia e a radioterapia são medidas complementares consideradas hoje indispensáveis<sup>4</sup>, isolada ou associadamente, e nós as empregamos em todos aqueles doentes que sobreviveram tempo suficiente para isso. As doses de irradiação por beta-terapia convencional ou por acelerador linear foram estabelecidas segundo a localização da neoplasia e seu estágio, doses estas que variaram de 2.800 até 6.400 rads. A quimioterapia aplicada foi norteadada pelos critérios vigentes por ocasião do tratamento, notando-se que um paciente recebeu apenas ossiclorin que era o medicamento de que dispúnhamos. Ulteriormente passamos a empregar o esquema com ciclofosfamida, oncovin e prednisona. Nos leiomiiossarcomas e nos adenocarcinomas, a radioterapia não proporciona resultados satisfatórios<sup>1, 16</sup>, embora a tenhamos empregado em um paciente com leiomiiossarcoma com finalidade antiálgica. Também a quimioterapia nesses tumores é motivo de discussão, não havendo consenso sobre seu uso. Dentro de nossa sistematização para a quimioterapia nos adenocarcinomas, usamos nos 2 casos apresentados o esquema tríplice com 5-fluorouracil, methotrexate e enduxan quando existiu comprometimento ganglionar, e a tio-tepa em sua ausência.

Tem sido relatado que os leiomiiossarcomas são neoplasias que raramente dão metástases em gânglios, e que são potencialmente curáveis por simples excisão local da lesão e do meso adjacente<sup>11, 14, 21, 22, 27, 32</sup>. De fato, nenhum de nossos 3 casos apresentava comprometimento ganglionar. Contudo, todos eles recidivaram depois de um tempo variável entre 11 e 26 meses. A nova ressecção promoveu aumento da sobrevivência em 2 deles, mas um veio a falecer no pós-operatório imediato desta reintervenção. E a sobrevida desses pacientes variou de 1 ano e 5 meses até 3 anos e 6 meses, com média de 2 anos e 3 meses, não sendo portanto curativa nenhuma das vezes.

Pelas características diferentes dos três tipos de neoplasia que foram incluídas em nosso estudo, a sobrevida deve ser considerada separadamente. Nos linfomas, o prognóstico é melhor, encontrando-se sobrevida de 5 anos de 40% no global e que chega a 75% quando não há metástases ganglionares<sup>14</sup>. Dentre nossos 8 linfomas que sobreviveram o período pós-operatório, 4 faleceram entre 1 ano e 1 mês e 2 anos e 8 meses, fornecendo uma média de sobrevida de 1 ano e 9 meses. Quatro pacientes estão vivos e deles, 3 ultrapassaram os 5 anos. Nos adenocarcinomas tem sido mostrada sobrevida mais modesta, de 11% quan-

do se analisam todas as neoplasias do delgado<sup>14</sup> e de 28% em se tratando apenas dos adenocarcinomas<sup>6</sup>. Em nossos casos, conquanto sejam apenas dois, ambos ultrapassaram os 5 anos.

## Summary

*Primary malignant tumours of the small intestine are uncommon and are often diagnosed at an advanced stage. Seventeen cases of malignant tumours of the small intestine were encountered over a 27-year period in the Serviço de Cirurgia from Ribeirão Preto.*

*The ileum was the most common location, with a decreasing frequency proximally. Synchronous tumours were found in 35.29% of the patients. Presenting signs and symptoms were vague and related mainly to abdominal pain (94.12%), nausea and vomiting (52.94%), weight loss (52.94%), and anorexia (35.29%). An abdominal tumour was evident in 35.29% of patients. Three patients presented with perforation of the tumour, one of them after radiotherapy. Barium contrast examination was the primary complementary diagnostic modality.*

*The treatment was wide resection of bowel and mesentery, whenever possible, for jejunal and ileal tumours, together with resection of other involved organs. In one case only biopsy could be performed. Lymphoma was the most common malignancy, followed by leiomyosarcoma and adenocarcinoma. The operative mortality was 23.53% (4 patients), 3 from sepsis (two operated on with peritonitis) and one from anesthetic problem. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy was used in the patients who survived surgery except in one. All leiomyosarcoma recurred and the patients were operated on again with a new resection.*

*Four patients are alive from 2 to 15 years after surgery. The 5-year survival rate for the lymphomas is 25% (38% if the operative deaths are excluded), and for the adenocarcinoma is 100% (only 2 cases).*

*Whereas the symptoms are vague, the diagnostic of small bowel tumour must be cogitated if the prognosis is to be improved.*

**Uniterms:** *intestinal tumours; cancer of the small bowel.*

## Referências Bibliográficas

1. Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, Beahrs OH — Leiomyosarcoma of the Small and Large Bowel. *Cancer*, 1978; 42:1375-1384.
2. Anschutz JA, Torres RH, Longo CA, Sanguineri HEM, Pesca MA — Tumores del intestino delgado. *Prensa Méd. Argent.*, 1984; 71:449-451.
3. Arthaud JB, Guinee VF — Jejunal and ileal Adenocarcinoma. *Epidemiological Considerations. Am. J. Gastroenterol*, 1979; 72:638-646.
4. Awrich AE, Irish CE, Vetto RM, Fletcher WS — A Twenty-Five Year Experience with Primary Malignant Tumours of the Small Intestine. *Surg Gynecol Obstet*, 1980; 151:9-14.
5. Braasch JW, Denbo HE — Tumours of the Small Intestine. *Surg Clin North Am*, 1964; 44:791-809.
6. Bridge MF, Perzin KH — Primary Adenocarcinoma of the Jejunum and Ileum. A Clinicopathologic Study. *Cancer*, 1975; 36:1873-1887.
7. Brookes JS, Waterhouse JAH, Powell DJ — Malignant Lesions of the Small Intestine. A 10-Year Survey. *Br J Surg*, 1968; 55:405-410.
8. Brumini R, Torloni H, Henson DE, Glotlieb SLD, Souza JMP — Câncer no Brasil. Dados histológicos 1976-1980. *Ed DATAPREV, Rio de Janeiro*, 1982.
9. Calman KC — Why are Small Bowel Tumours Rare? An Experimental Model. *Gut*, 1974; 15:552-554.
10. Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC — Primary Malignant Lymphoid Tumours of the Intestinal Tract. *Br J Surg*, 1961; 49:80-83.
11. Deck KB, Silberman H — Leiomyosarcomas of the Small Intestine. *Cancer*, 1979; 44:323-325.
12. Ebert PA, Zuidema GD — Primary Tumours of the Small Intestine. *Arch Surg*, 1965; 91:452-456.
13. Freund H, Lavi A, Pfeffermann R, Durst A — Primary Neoplasms of the Small Bowel. *Am J Surg*, 1978; 135:757-759.
14. Giuliani A, Caporale A, Teneriello F, Alessi G, Serpieri S, Sammartino P — Primary Tumours of the Small Intestine. *Int Surg*, 1985; 70:331-334.
15. Goel IP, Didolkar MS, Elias EG — Primary Malignant Tumours of the Small Intestine. *Surg Gynecol Obstet*, 1976; 143:717-719.
16. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR — Chemotherapy for Primary Adenocarcinoma of the Small Bowel. *Cancer*, 1984; 53:23-25.
17. Lowenfels AB — Why are small bowel tumours so rare? *Lancet*, 1973; 1:24-26.
18. Miles RM, Crawford D, Duras S — The Small Bowel Tumor Problem. *Ann Surg*, 1979; 189:732-740.
19. Mittal VK, Bodzin JH — Primary Malignant Tumours of the Small Bowel. *Am J Surg*, 1980; 140:396-399.
20. Ouriel K, Adams JT — Adenocarcinoma of the Small Intestine. *Am J Surg*, 1984; 147:66-71.
21. Pagtalunan RJG, Mayo CW, Dockerty MB — Primary Malignant Tumours of the Small Intestine. *Am J Surg*, 1964; 108:13-18.
22. Ranchod M, Kempson RL — Smooth Muscle Tumours of the gastrointestinal Tract and Retroperitoneum. A Pathologic Analysis of 100 Cases. *Cancer*, 1977; 39:255-262.
23. Ramot B, Shahin N, Bubus JJ — Malabsorption Syndrome in Lymphoma of Small Intestine. A study of 13 Cases. *Isr J Med Sci*, 1965; 2:221-226.
24. River L, Silverstein J, Tope JW — Collective Review: Benign Neoplasms of the Small Intestine. A Comprehensive Review with Report of 20 New Cases. *Int Abstr Surg*, 1956; 102:1-38.
25. Sandoval MGD, Padilha FA, Chianale JB, Accatino LL, Duarte IG, Garcia C — Tumores del intestino delgado. *Rev Méd Chile*, 1984; 112:1220-1224.
26. Samson RR, Mc Clelland DBL, Shearman DJC — Studies on the Quantitation of Immunoglobulin in Human Intestinal Secretion. *Gut*, 1973; 14:616-626.
27. Starr GF — Pathologic Features of Smooth Muscle Tumours. *JAMA*, 1974; 229:1219-1220.
28. Todeschini LR, Zilio PV, Furtado APA, Todeschini LA — Linfoma linfo-histiocítico do intestino delgado. *Relato de um caso. Rev Imagem*, 1984; 6:89-92.
29. Wattenberg LW — Carcinogen-Detoxifying Mechanisms in the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology*, 1966; 51:932-937.
30. Wattenberg LW — Studies of Polycyclic Hydrocarbon hydroxylases of the Intestine Possibly Related to Cancer. *Cancer*, 1971; 28:99-102.
31. Williamson RCN, Welch CE, Malt RA — Adenocarcinoma and Lymphoma of the Small Intestine. Distribution and Etiologic Associations. *Ann Surg*, 1983; 197:172-178.
32. Wilson JM, Melvin DB, Gray GF, Thorbjarnarson B — Primary Malignancies of the Small Bowel. A Report of 96 Cases and Review of the Literature. *Ann Surg*, 1974; 180:175-179.

## Estabelecimento de um Método "In Vitro" de Controle Biológico de Agentes Antineoplásicos em Uso no Instituto Nacional de Câncer

VERA MARIA MARQUES SILVA<sup>1</sup>, ROBERTO ALFONSO ARCURI<sup>2</sup>, VIVIAN M. RUMJANEK<sup>3</sup>

Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

### Resumo

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver um método capaz de verificar a eficácia, a nível biológico, das drogas antineoplásicas, que não necessitem de metabolismo prévio para sua ação e que atualmente estão sendo usadas no Instituto Nacional de Câncer (INCa). O princípio do ensaio foi baseado na medida de inibição da proliferação celular da linhagem K562 e de células ativadas por fitohemaglutinina (PHA), usando-se como marcador a incorporação no DNA de timidina tritiada.

Conclui-se que esse ensaio não é adequado para testar a atividade antitumoral do Methotrexate, mas pode ser extremamente sensível para os estudos com derivados da Vinca.

**Unitermos:** vincristina, methotrexate, quimioterápicos antineoplásicos, drogas, alcalóides da vinca, análogos do ácido fólico

### Introdução

Com o advento da aplicação de técnicas de cultura de tecidos, em meados de 1950, muitos investigadores têm tentado desenvolver testes "in vitro", a fim de prever a resposta tumoral à quimioterapia, visto que pacientes com o mesmo tipo histológico de câncer não respondem uniformemente aos agentes antineoplásicos<sup>1, 2, 3</sup>.

Embora a metodologia mais comum seja a da eficácia da droga em relação a tumor animal "in vivo", o teste "in vitro" é simples, flexível e pode utilizar as próprias células do paciente, o que permite verificar com certo grau de precisão, a resistência e/ou a sensibilidade dessas células aos quimioterápicos utilizados no mesmo indivíduo<sup>4, 5, 6</sup>.

Numerosos critérios têm sido utilizados para evidenciar a ação dos agentes antitumorais<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17</sup>, sendo encontrado um grau de correlação entre atividade "in vivo" e "in vitro"<sup>2, 18, 19</sup>. Vantagens e desvantagens têm sido associadas a cada um dos tipos de ensaios, existindo muita controvérsia na escolha da metodologia mais apropriada<sup>2, 20, 21</sup>.

Procurou-se no presente trabalho desenvolver um método capaz de verificar a eficácia, a nível biológico, das drogas antineoplásicas que não necessitam ser metabolizadas para serem ativas. O nosso grupo optou pe-

lo teste "in vitro" de incorporação de timidina tritiada no DNA, que está diretamente ligado a multiplicação celular, usando-se a linhagem celular K562 (derivada de paciente com leucemia mielóide crônica) e células mononucleares normais ativadas por fitohemaglutinina (PHA).

### Materiais e métodos

#### — Linhagem celular

A linhagem celular K562 foi mantida em cultura, usando-se meio RPMI 1640, suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado, penicilina G potássica (60mg/l), estreptomina (100mg/l), ácido pirúvico (100mg/l), L-asparagina (300mg/l) e beta-mercaptoetanol ( $10^{-2}$  M/l). As células foram repicadas e usadas somente em fase exponencial numa concentração de  $1 \times 10^5$  cel/ml. Todos os reagentes acima descritos foram obtidos de Sigma Chemical Company, com exceção do soro fetal bovino (Cultilab).

#### — Cultura de linfócitos

Células mononucleares humanas de sangue periférico, obtidas de doadores sãos, do Banco de Sangue do Instituto Nacional de Câncer (INCa), foram separadas por gradientes de Ficoll Hypaque e cultivadas no mesmo meio acima descrito, no qual foi adicionado fi-

tohemaglutinina (PHA-Sigma) na concentração final de  $10\mu\text{g/ml}$ .

As células foram cultivadas numa concentração de  $1 \times 10^6$  cel/ml durante 72 horas a  $37^\circ\text{C}$ , numa atmosfera de 5% de  $\text{CO}_2$ . A viabilidade foi constatada através de microscopia com contraste de fase.

### Drogas

As drogas foram fornecidas pelo setor de Farmácia do INCa e preparadas imediatamente antes do ensaio nos diluentes correspondentes, sendo que as diluições finais foram feitas em RPMI. Numa primeira fase foram testadas as seguintes: Vincristina (CEME), Oncovin (Eli Lilly Toronto, Canadá) e Methotrexate (Cyanamid), usadas no tratamento de doenças malignas de acordo com os protocolos dos Serviços de Hematologia e Centro de Transplantes de Medula Óssea (CEMO) do INCa. As concentrações finais das drogas foram escolhidas de acordo com as correspondentes usadas "in vivo" (Tabela 1).

### Ensaio

Após lavar três vezes, as células K562 e/ou linfócitos ativados, numa concentração de  $1 \times 10^5$  cel/ml, foram incubadas durante vinte e quatro horas com as drogas, usando-se triplicatas. Após o tempo de incubação foram lavadas e centrifugadas três vezes, durante 10 min a 150g e expostas a  $2,5\mu\text{Ci/ml}$  de timidina tritiada (New England Nuclear, Mass. Boston), por mais vinte e quatro horas.

Controles foram realizados, também em triplicata, usando-se células não tratadas com os quimioterápicos.

Após o tempo de incubação o material foi recolhido em papel de filtro. Os papéis foram lavados três vezes, secados e a quantidade de radioatividade incorporada no DNA foi determinada num cintilador líquido (Beckman LS-100c).

A fim de acompanhar o ensaio foram feitas observações através de microscopia de contraste de fase, que propicia um resultado imediato das características morfológicas das células, sem necessidade de coloração

prévia, e com uso de citrocentrifugação e coloração, possibilitando maiores detalhes morfológicos das células.

### Resultados

Comparando-se dois sulfatos de Vincristina (Oncovin, Lilly e Vincristina, CEME) verificou-se que a análise da curva-resposta de células K562, em relação ao Oncovin, mostrou um aspecto trifásico (Figura 1), havendo queda acelerada na dose  $0,5\mu\text{g/ml}$  (30% de inibição), um "plateau" entre  $0,5\mu\text{g/ml}$  e  $15\mu\text{g/ml}$  e nova queda acelerada entre 15 e  $25\mu\text{g/ml}$  (83% de inibição). Uma curva semelhante foi observada com Vincristina em células K562, com inibição de 33% na dose  $0,5\mu\text{g/ml}$  e 87% na dose de  $25\mu\text{g/ml}$ , num total de 5 ensaios em triplicatas (Figura 2).

A análise da curva-resposta utilizando-se linfócitos periféricos ativados com PHA mostrou uma sensibilidade muito mais acentuada, com uma inibição de 93%, a partir da dose  $0,5\mu\text{g/ml}$  (Figura 3). Quando diluições maiores foram testadas, a dose de  $0,005\mu\text{g/ml}$  causou uma inibição de 83% (Figura 4).

Esta grande sensibilidade ao Oncovin dos linfócitos ativados com PHA não se compara com os resultados obtidos com a linhagem celular K562. No entanto é interessante observar que no ensaio com linhagem K562, a inibição de 30%, na concentração  $0,5\mu\text{g/ml}$  é mantida, mesmo utilizando-se uma quantidade de quimioterápico 10 vezes maior ( $5\mu\text{g/ml}$ -pico plasmático).

Com relação ao Methotrexate, o uso de incorporação de timidina como medida da ação do quimioterápico, não obteve resultados de sensibilidade comparáveis aos obtidos com Oncovin/Vincristina.

A análise da curva-resposta de células K562 evidenciou uma redução de 22% na dose  $500\mu\text{g/ml}$  (pico plasmático) (Figura 5). Com a utilização de linfócitos ativados com PHA, a redução foi de 42% (Figura 6).

Em relação ao aspecto morfológico das células da linhagem K562 observado com uso de microscopia óptica, os seguintes tipos de alterações puderam ser visualizados: formação de agregados celulares com membranas bem delineadas nos frascos controles (Figura 7); formas alongadas após tratamento com Oncovin ( $5\mu\text{g/ml}$ ) (Figura 8); e células arrebatadas com membranas mal delineadas na concentração de  $50\mu\text{g/ml}$  (Figura 9).

### Discussão

No presente trabalho a inibição de incorporação de timidina tritiada no DNA de células em divisão foi utilizada como critério para medir a eficácia da ação de quimioterápicos. A escolha desse método baseou-se no princípio de que a quimioterapia antitumoral é orien-

Tabela 1 — Concentrações das drogas

Drogas	Concentrações ( $\mu\text{g/ml}$ )								
Vincristina	50	30	25	15	10	5	1	0,5	
Oncovin	50	30	25	15	10	5	0,5	0,05	0,005
Methotrexate	50	500	1000	2000	2500				

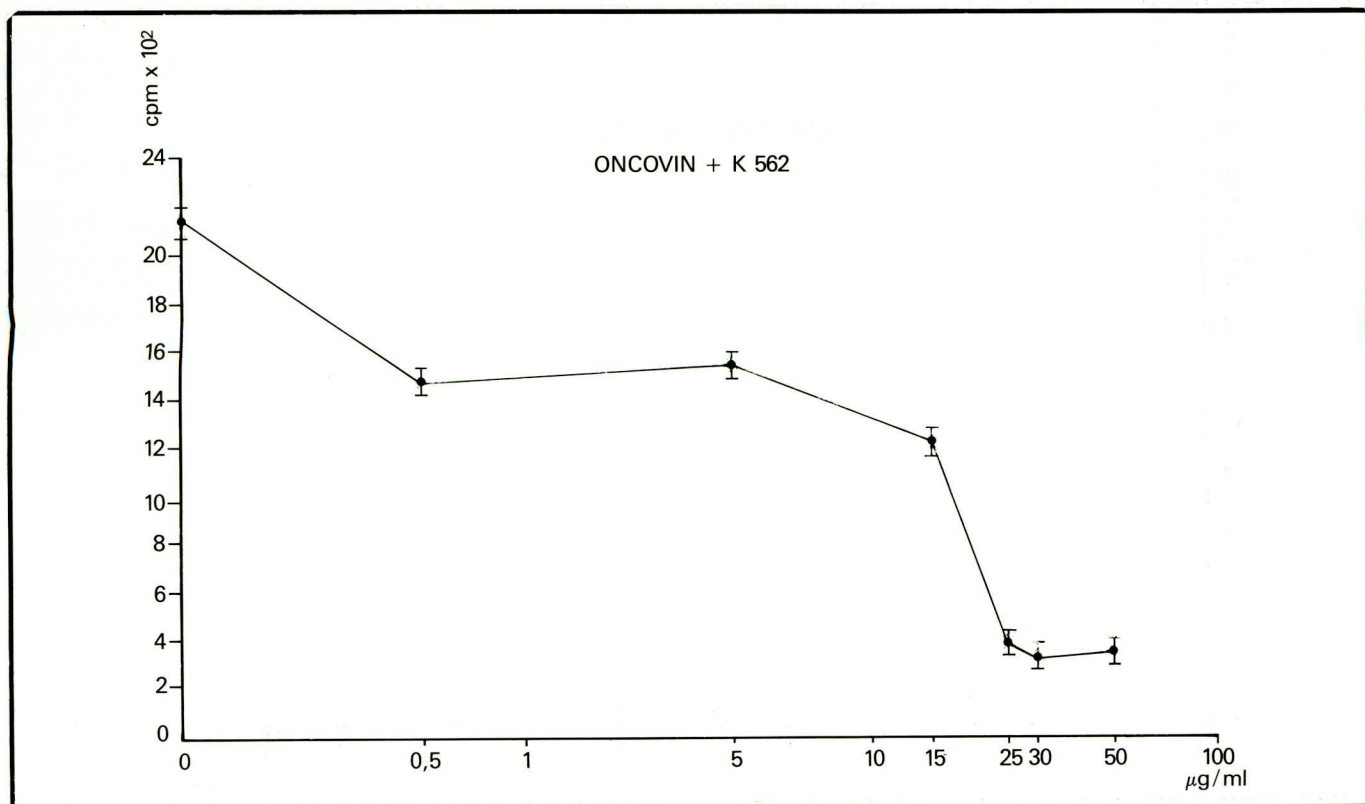


Figura 1 — Curva dose-resposta de células da linhagem K562 ( $1 \times 10^5$  cel/ml) expostas por 24 horas ao Oncovin e pulsadas nas 24 horas seguintes com timidina tritiada. Cada ponto representa a média  $\pm$  média do desvio-padrão de no mínimo 12 avaliações.

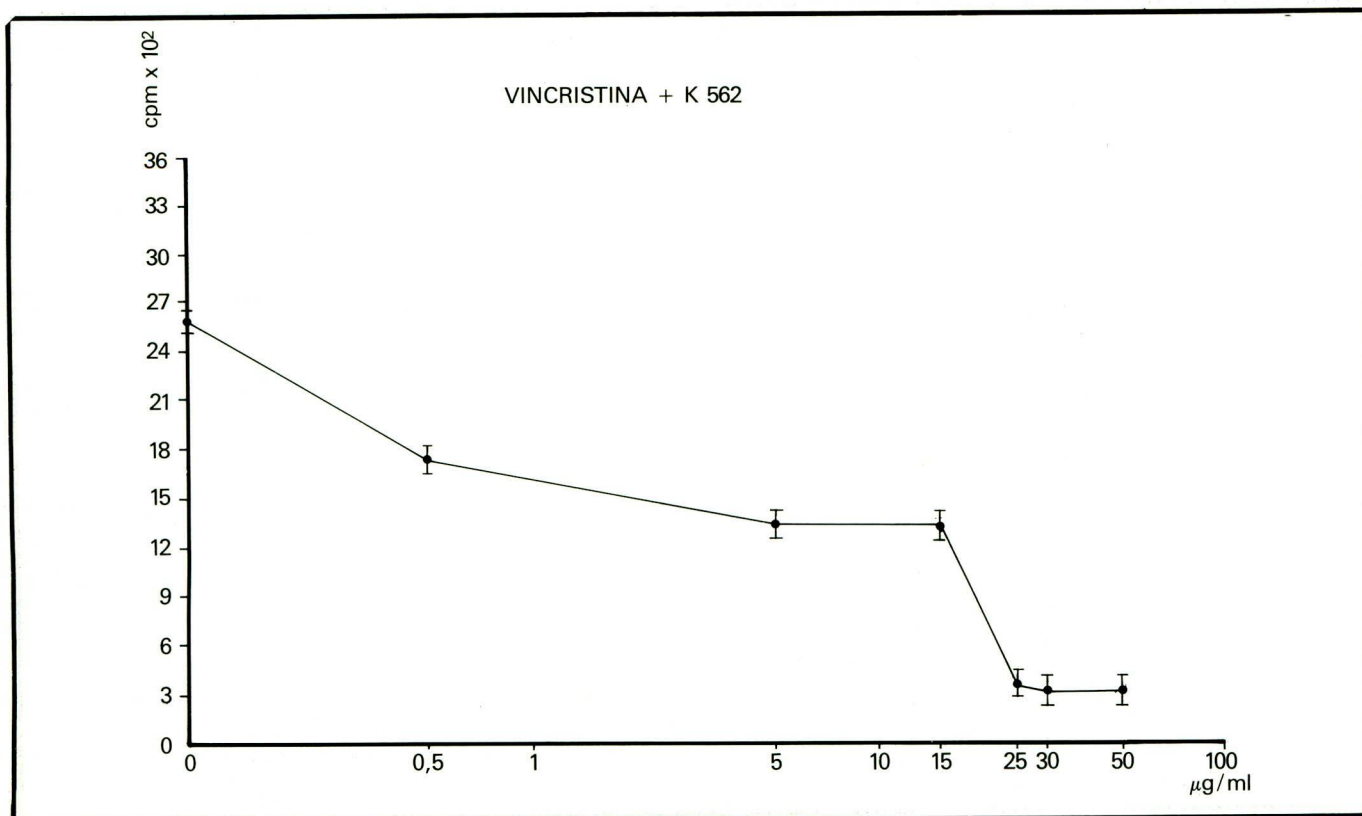


Figura 2 — Curva dose-resposta de células de linhagem K562 ( $1 \times 10^5$  cel/ml) expostas por 24 horas à Vincristina e pulsadas nas 24 horas seguintes com timidina tritiada. Cada ponto representa a média  $\pm$  média do desvio-padrão de no mínimo 12 avaliações.

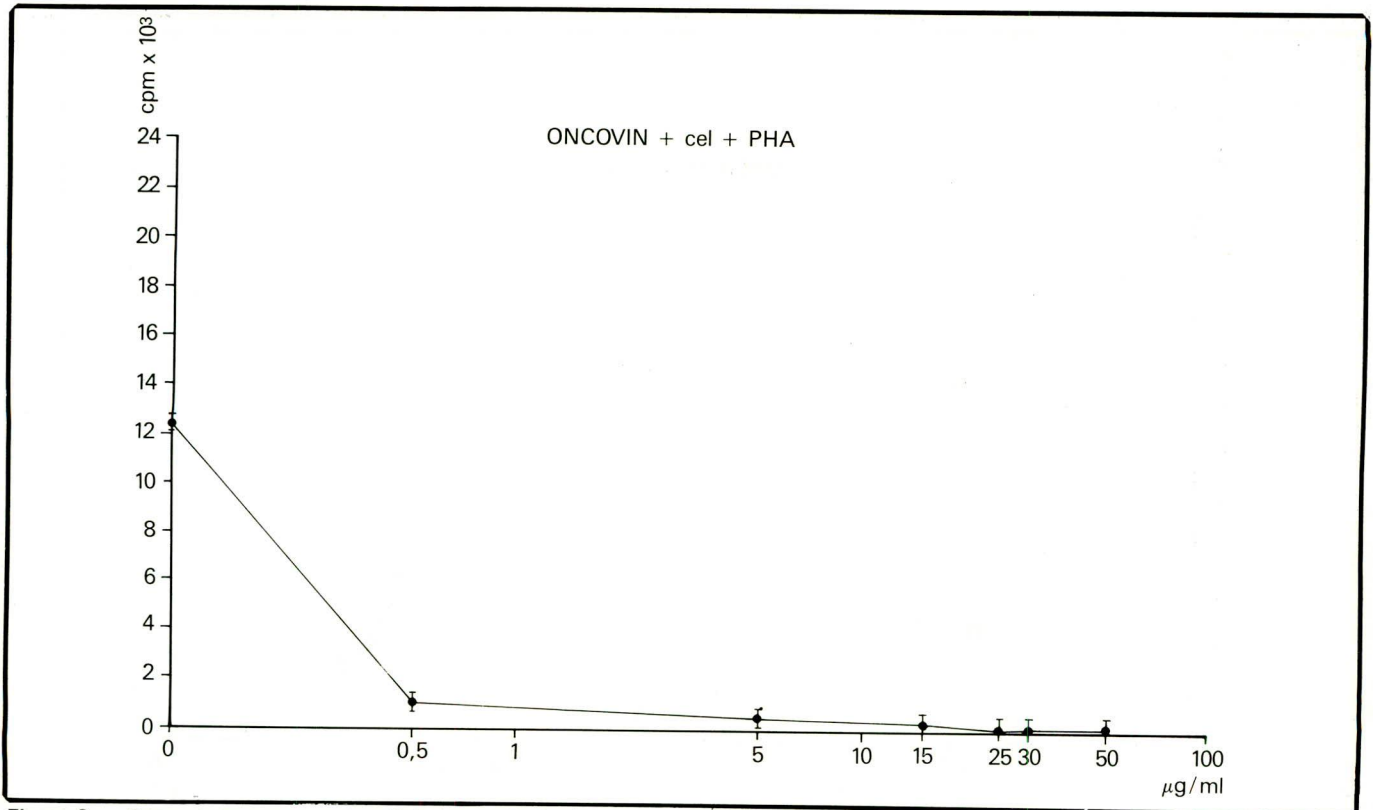


Figura 3 — Curva dose-resposta de células mononucleares humanas ( $1 \times 10^5$  cel/ml) ativadas com PHA expostas por 24 horas ao Oncovin e pulsadas nas 24 horas seguintes com timidina tritiada. Cada ponto representa a média  $\pm$  média do desvio-padrão de no mínimo 12 avaliações.

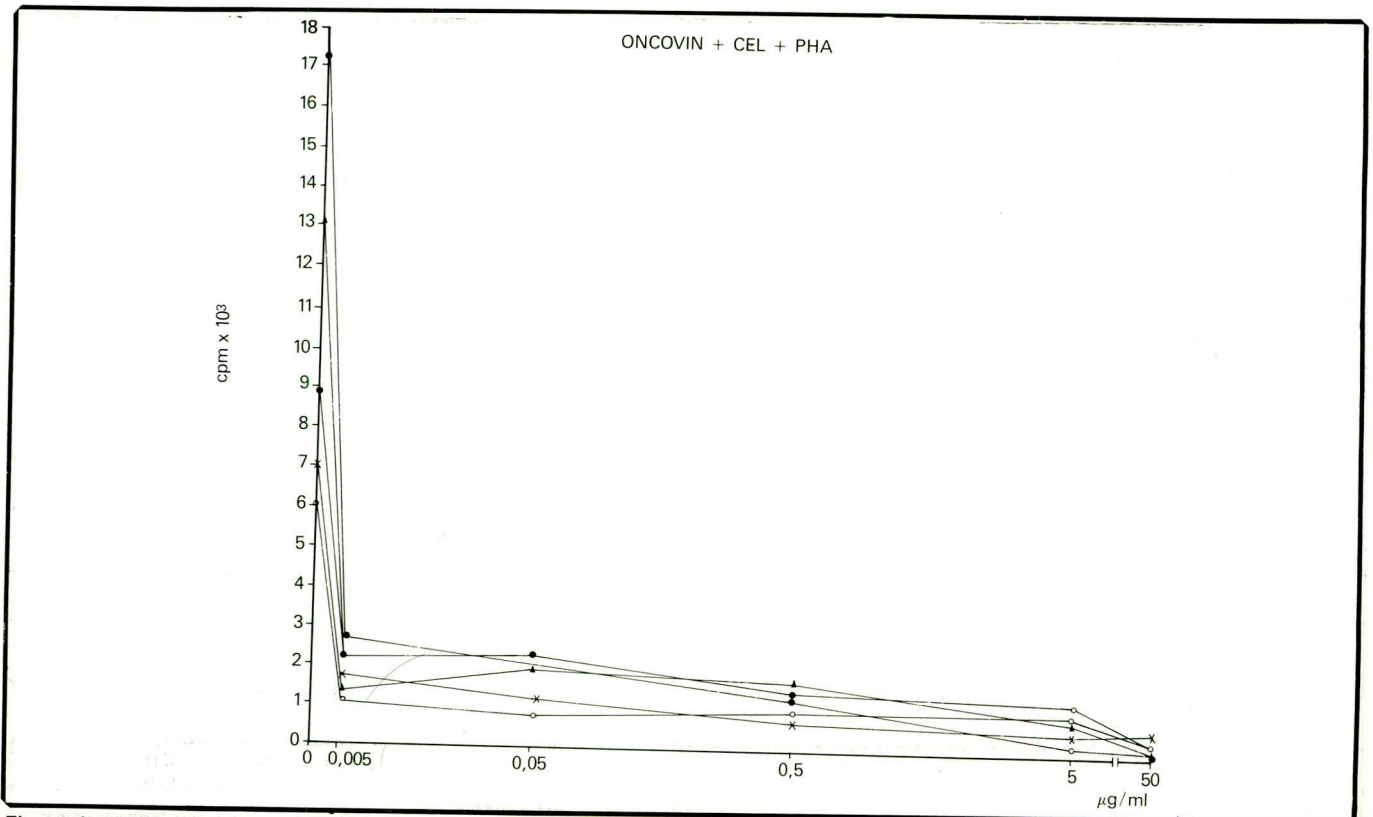


Figura 4 — Curva dose-resposta de células mononucleares humanas ( $1 \times 10^5$  cel/ml) ativadas com PHA expostas por 24 horas ao Oncovin (diluições maiores da Figura 3), e pulsadas nas 24 horas seguintes com timidina tritiada. Cada ponto representa a média  $\pm$  média do desvio-padrão de no mínimo 12 avaliações.

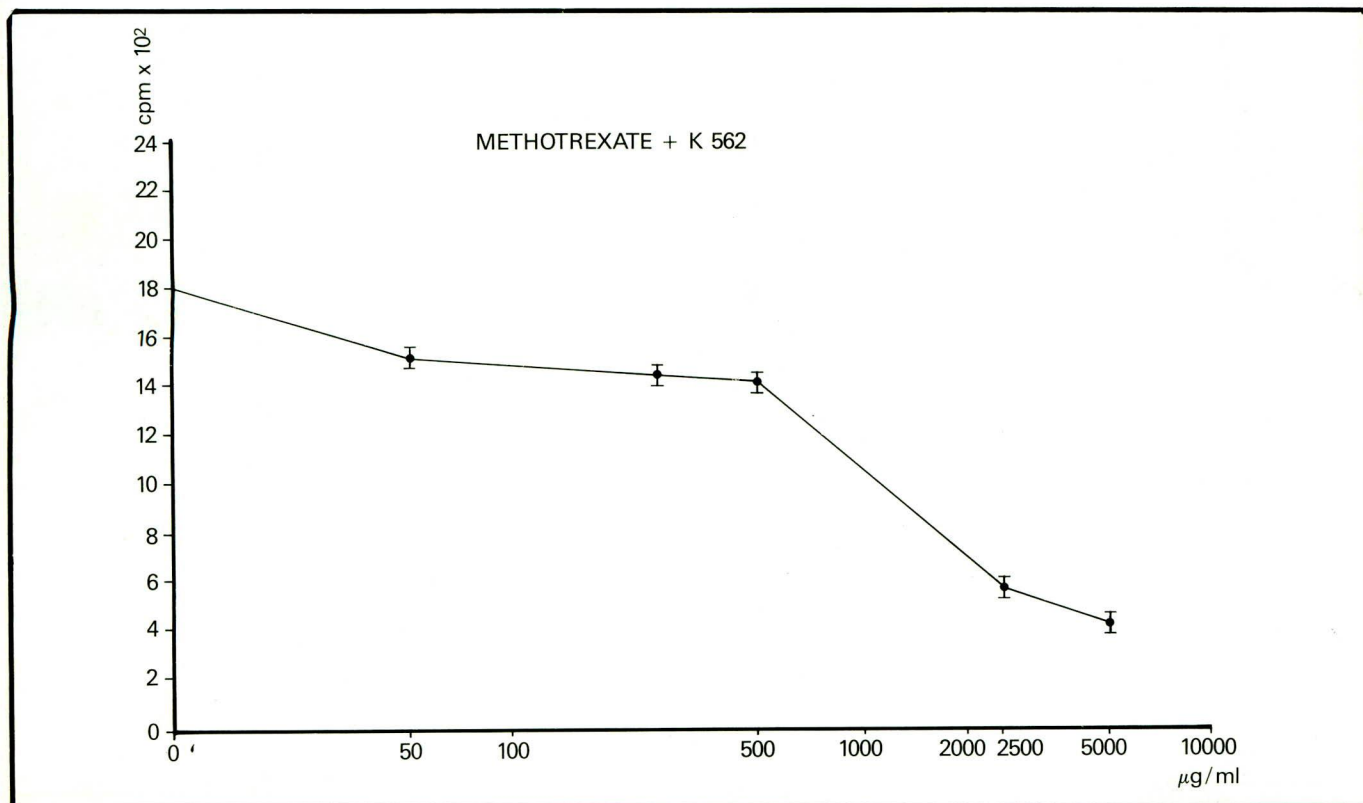


Figura 5 — Curva dose-resposta de células de linhagem K562 ( $1 \times 10^5$  cel/ml) expostas por 24 horas ao Methotrexate e pulsadas nas 24 horas seguintes com timidina tritiada. Cada ponto representa a média  $\pm$  média do desvio-padrão de no mínimo 12 avaliações.

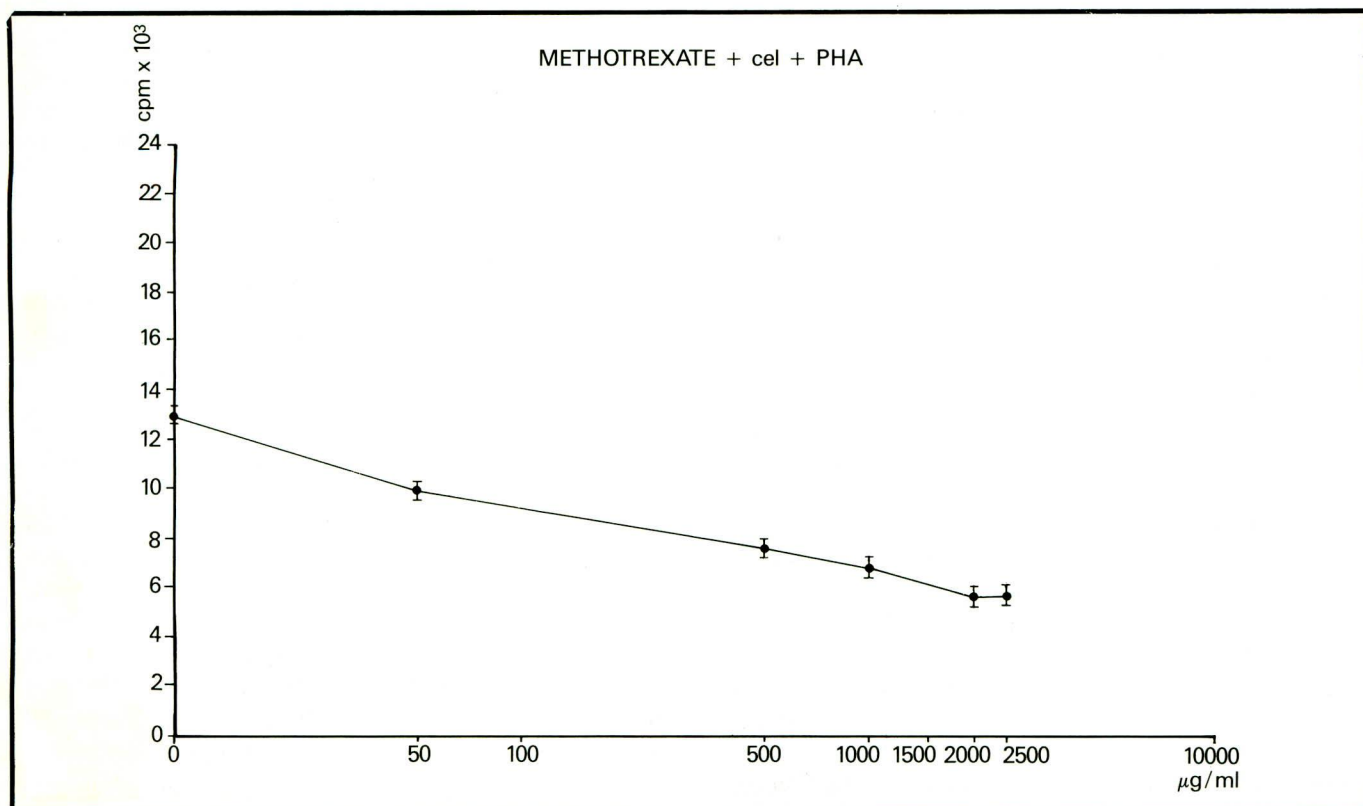


Figura 6 — Curva dose-resposta de células mononucleares humanas ( $1 \times 10^5$  cel/ml) ativadas com PHA expostas por 24 horas ao Methotrexate e pulsadas nas 24 horas seguintes com timidina tritiada. Cada ponto representa a média  $\pm$  média do desvio-padrão de no mínimo 12 avaliações.

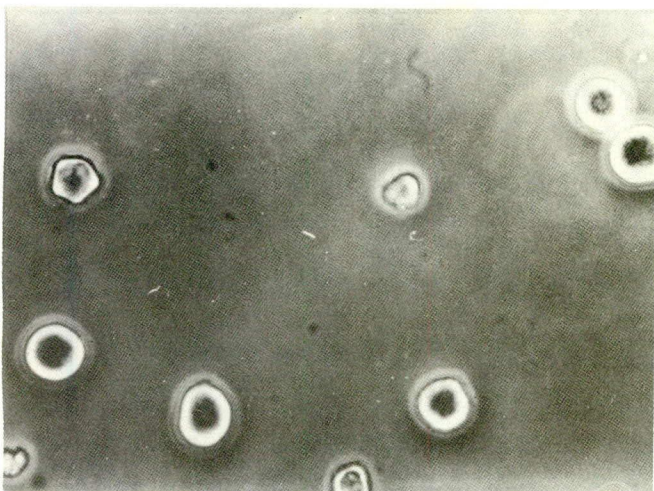


Figura 7

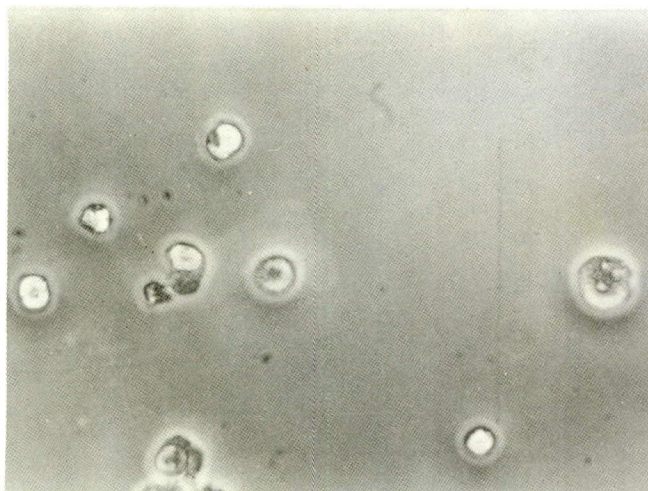


Figura 9

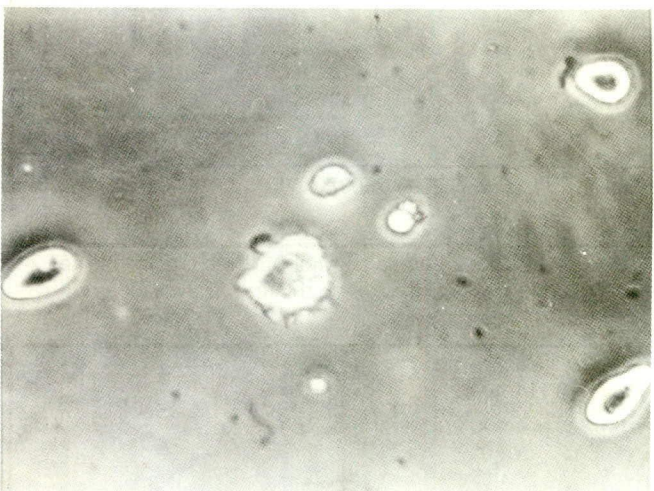


Figura 8

tada para destruir ou inibir células que estão proliferando de forma desordenada<sup>1, 2, 6, 22, 23, 24, 25</sup> e que o outro método que leva esse fator em consideração (estudo da inibição de formação de colônias em agar semi-sólido), tem apresentado certas dificuldades<sup>15, 16, 19</sup>. O questionamento do ensaio clonogênico, que se baseia na inabilidade de células normais para crescerem em agar, é devido ao insucesso na repetição de achados originais, à existência de tumores que não produzem colônias em agar, à dificuldade de produzir desagregação celular de certos tumores sólidos por técnicas mecânicas ou enzimáticas e ao consumo de muito tempo no desenvolvimento da técnica (7 a 10 dias de incubação)<sup>26, 27</sup>.

Além desses testes outras metodologias menos usuais também foram descritas na literatura<sup>28, 29, 30, 31, 32</sup>.

Comparou-se a utilização de células mononucleares normais ativadas por PHA e a linhagem celular K562. Essa seleção baseou-se no fato de que as células mononucleares, de certa forma, se assemelhariam ao ti-

po celular que seria utilizado nos testes de resistência ou não aos quimioterápicos, em pacientes com leucemias, linfomas etc. A linhagem K562, por outro lado, por ser uma linhagem transformada, se assemelharia à situação clínica em que as células-alvo à ação do quimioterápico são células tumorais. Ambos os tipos celulares permitiram estabelecer testes de rotina para estudar a atividade de quimioterápicos derivados da Vinca, sendo que a linhagem celular K562 apresentou sensibilidade extremamente reprodutível nos vários experimentos, ao passo que a resposta das células de diversos indivíduos a PHA, em dias diferentes, apresentou, como era de se esperar, maiores variações. No entanto, apesar de envolver maior trabalho e comportamento menos semelhante dia após dia, as células ativadas com PHA mostraram que o teste pode ser feito a qualquer momento e com qualquer doador, além de ser extremamente sensível à ação quimioterápica. A linhagem K562, surpreendentemente, apresentou uma sensibilidade mediana, ainda que reprodutível, o que talvez seja resultado de resistência adquirida devido a modificações ocorridas durante as passagens seriadas necessárias à manutenção da linhagem.

Apesar dessa menor sensibilidade, quando comparada a células ativadas por PHA, um tipo de curva similar ao obtido no presente trabalho ("plateau" entre 0,5µg/ml e 15µg/ml, queda acelerada após 15µg/ml) foi obtido em um trabalho recente em que a citotoxicidade por Vinca foi medida em células K562 utilizando-se um corante vital<sup>33</sup>. Esses resultados demonstram que os níveis plasmáticos encontrados durante terapia com derivados da Vinca<sup>13, 34</sup> mostraram-se satisfatórios quando utilizados no ensaio "in vitro". O mesmo não pode ser dito em relação ao Methotrexate, que só apresentou atividade "in vitro" com doses bem mais elevadas que as usadas na terapêutica, podendo isso ser resultado da reversão parcial do efeito do Methotrexate pelo uso de timidina<sup>35, 36</sup>.



# diprospon

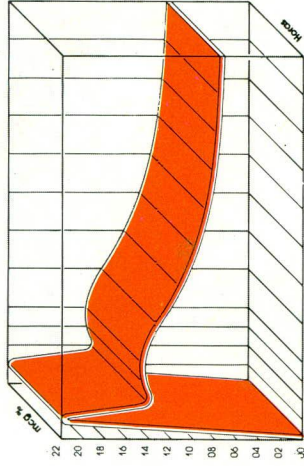
Apenas 1 injeção de Diprospon assegura ao seu paciente um pronto alívio, que perdura por 4 semanas.

## Ação imediata.

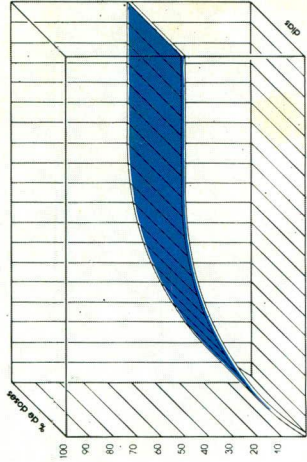
Proporcionado pelo Fosfato Dissódico de Betametasona, sal solúvel, imediatamente absorvido, dando início à sua ação.

## Efeito prolongado.

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



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



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

### Vantagens

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

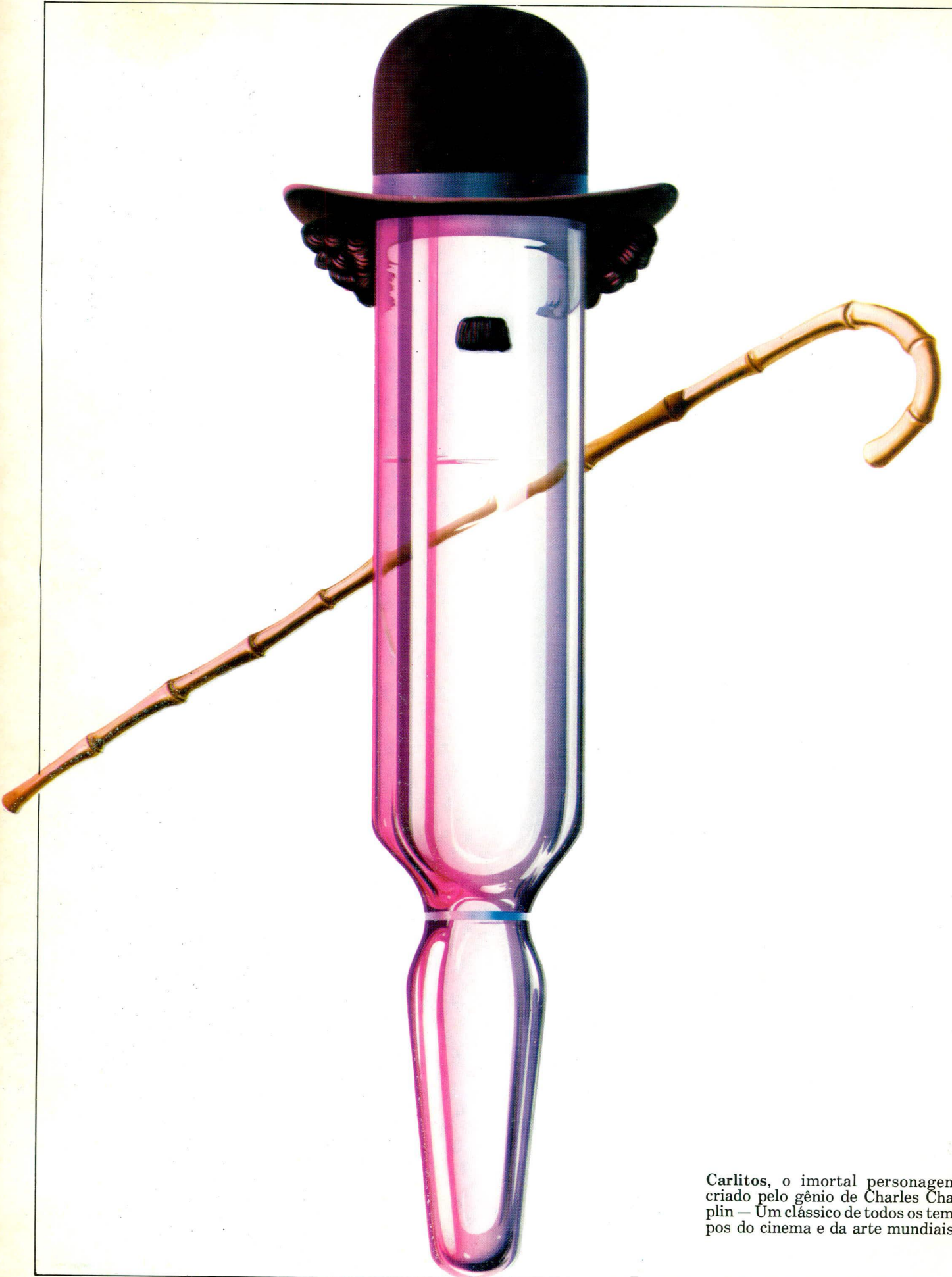
**Apresentação**  
Estojo com 1 ampola de 1 ml e seringa descartável.



## Um novo tempo de tratamento

**Schering**

Pesquisa e Qualidade  
Segurança Terapêutica



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\*

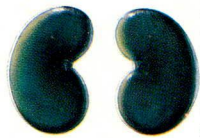
O aminoglicosídeo clássico. E atual.



Schering

# Netromicina

A terapia das infecções gram-negativas sem sustos.



Mesmo quando, em certos casos, o quadro é assustador, como nos casos de infecções urinárias, respiratórias, pulmonares graves, gastrintestinais, piodérmicas, oftalmológicas e otológicas, o médico não precisa se preocupar com efeitos adversos.

Netromicina\* Schering é o aminoglicosídeo de primeira escolha com segurança comprovada em milhares de trabalhos clínicos já realizados.

Sua eficácia em infecções graves e casos de pneumonia causados por bactérias gram-negativas é confirmada pelas maiores autoridades em infecções, em mais de 560 congressos, simpósios e conferências internacionais.

Com uma posologia cômoda e simples - duas aplicações diárias - Netromicina\* Schering quase não apresenta efeitos adversos renais e efeitos adversos auditivos/vestibulares.

Netromicina\* Schering pode ser prescrita sem sustos.

Crianças em 3 tomadas ou critério médico	6-7,5 mg/kg/dia
Recém-nascidos e Lactentes com mais de 1 semana de vida em 3 tomadas ou critério médico	7,5-9 mg/kg/dia
Prematuros ou Neonatos com 1 semana ou menos de vida em 2 tomadas	6 mg/kg/dia

**Apresentação:** Estojo com 2 ampolas de 1,5 ml para 15 mg e 1 ml para 25 e 50 mg.

Schering

Concluiu-se, com os resultados obtidos no presente trabalho, que o método mais sensível para testar derivados da Vinca utilizando-se incorporação de  $^3\text{H-T}$  seria o que usa células ativadas por PHA, como células-alvo da ação do quimioterápico. É possível que o mesmo tipo de ensaio possa ser estendido a outros quimioterápicos, ao passo que outras metodologias deverão ser elaboradas para estudar o teste ideal para o Methotrexate.

## Summary

*The aim of the present work was to develop an "in vitro" system capable of evaluating, at biological level, the efficacy of antineoplastic drugs that depend of previous metabolism for their action and are employed as part of treatment at the Instituto Nacional de Câncer.*

*The assay was based on inhibition of cellular proliferation (cultured cell line K562 and PHA-stimulated lymphocytes), measured using [ $^3\text{H}$ ] thymidine uptake into cellular DNA.*

*This kind of assay proved not to be adequate to test the action of Methotrexate but could be extremely sensitive when used with Vinca derivatives such as Vincristine.*

**Uniterms:** vincristine; methotrexate; cancer chemotherapy; drugs; catharanthus roseus alkaloides; folic acid analogues

## Referências Bibliográficas

- Group for Sensitivity Testing of Tumors (KSST) — "In vitro" short-term test to determine the resistance of human tumors to chemotherapy. *Cancer*, 1981; 48: 2127-2135.
- Hamburger AW — Use of "in vitro" tests in predictive cancer chemotherapy. *JNCI*, 1981; 66 (6): 981-988.
- Sobrero AF, Marsh JC — Chemosensitivity of human tumor clonogenic cells simultaneously assayed in agar diffusion chambers and in a two-layer agar culture system. *Cancer Treat Rep*, 1984; 68: 615-624.
- Holmes HL, Little JM — Tissue-culture microtest for predicting response of human cancer to chemotherapy. *Lancet*, 1974; 26: 985-987.
- Wilson AP, Ford CHJ, Newman CE, Howell A — A comparison of three assays used for the "in vitro" chemosensitivity testing of human tumours. *Br J Cancer*, 1984; 49: 57-63.
- Raich PC — Prediction of therapeutic response in acute leukemia. *Lancet*, 1978; 14: 74-76.
- Weisenthal LM, Marsden JA, Dill PL, Macaluso CK — A novel dye exclusion method for testing "in vitro" chemosensitivity of human tumors. *Cancer Res*, 1983; 43: 749-757.
- Bosanquet AG, Bird MC, Price WJP, Gilby ED — An assessment of a short-term tumor chemosensitivity assay in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer*, 1983; 47: 781-789.
- Phillips BJ — A simple, small scale cytotoxicity test, and its uses in drug metabolism studies. *Biochem Pharmacol*, 1974; 23: 131-138.
- Buskirk HH, Crim GA, Van Giessen GJ, Paterling HG — Rapid "in vitro" method for determining cytotoxicity of antitumor agents. *JNCI*, 1973; 51: 135-138.
- Bhuyan BK, Loughman BE, Fraser TJ, Day KJ — Comparison of different methods of determining cell viability after exposure to cytotoxic compounds. *Exp Cell Res*, 1976; 97: 275-280.
- Livingston RB, Titus GA, Heilbrun LK — "In vitro" effects on DNA synthesis as a predictor of biological effect from chemotherapy. *Cancer Res*, 1980; 40: 2209-2212.
- Ferguson PJ, Phillips RJ, Selner M, Cass CE — Differential activity of Vincristine and Vinblastine against cultured cells. *Cancer Res*, 1984; 44: 3307-3312.
- Lengsfel AM, Dietrich J, Schultze Maurer B — Accumulation and release of Vinblastine and Vincristine by HeLa cells: light microscopic, cinematographic and biochemical study. *Cancer Res*, 1982; 42: 3798-3805.
- Von Hoff DD, Clark GM, Stogdill BJ et al. — Prospective clinical trial of a human tumor cloning system. *Cancer Res*, 1983; 43: 1926-1931.
- Von Hoff DD, Casper J, Bradley E et al. — Direct cloning of human neuroblastoma cells in soft agar culture. *Cancer Res*, 1980; 40: 3591-3597.
- Bech-Hansen NT, Sarangi F, Sutherland DJ, Ling V — Rapid assays for evaluating the drug sensitivity of tumor cells. *JNCI*, 1977; 59: 21-27.
- Volm M, Wayss K, Kaufmann M, Mattern J — Pretherapeutic detection of tumor resistance and the results of tumor chemotherapy. *Eur J Cancer*, 1979; 15:983-993.
- Park CH, Amare M, Savin MA, Goodwin JW, Newcomb MM, Hoogstraten B — Prediction of chemotherapy response in human leukemia using an "in vitro" chemotherapy sensitivity test on the leukemic colony-forming cells. *Blood*, 1980; 55: 595-601.
- Tsukeda H, Mizuno S, Nitta K — Susceptibilities of normal and malignant human lung cells in culture to the cytotoxic action of antitumor agents. *Cancer Res*, 1978; 38: 2529-2532.
- Roper PR — Cell survival following treatment with antitumor drugs. *Cancer Res*, 1979; 39: 1428-1430.
- Roper PR, Drewinko B — Comparison of "in vitro" methods to determine drug-induced cell lethality. *Cancer Res*, 1976; 36: 2182-2188.
- Shrivastav S, Bonar RA, Stone KR, Paulsin DF — An "in vitro" assay procedure to test chemotherapeutic drugs on cells from human solid tumors. *Cancer Res*, 1980; 40: 4438-4442.
- Rozinkowa D, Stepień J, Rumpniewska Z — Different Methotrexate effects in cultures normal and leukaemic human leukocytes. *Experientia*, 1982; 38: 704-705.
- Mordoh J, Chacon RD, Filmus J — Isolation of tumor cells from patients with osteosarcoma and analysis of their sensitivity to Methotrexate. *Cancer Res*, 1981; 41: 3621-3626.
- Alley MC, Lieber MM — Improved optical detection of colony enlargement and drug cytotoxicity in primary soft agar cultures of human solid tumor cells. *Br J Cancer*, 1984; 49: 225-233.
- Von Hoff DD, Casper J, Bradley E, Sandbach J, Jones D, Makuch R — Association between human colony-forming assay results and response of an individual patient's tumor to chemotherapy. *Am J Med*, 1981; 70: 1027-1032.
- Yataganas X, Strife A, Perez A, Clarkson BD — Microfluorimetric evaluation of cell kill kinetics with 1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl cytosine. *Cancer Res*, 1974; 34: 2795-2806.
- Waters RL, Hofer KG — The "in vivo" reproductive potential of density separated cells. *Exp Cell Res*, 1974; 87: 143-151.
- Yuhás JM, Toya RE, Ramiño NH — Neuraminidase and cell viability: failure to detect cytotoxic effects with dye-exclusion techniques. *JNCI*, 1974; 53: 465-468.
- Black MM, Speer FD — Further observations on the effects of cancer chemotherapeutic agents on the "in vitro" dehydrogenase activity of cancer tissue. *JNCI*, 1954; 14: 1147-1158.
- Gaffen JD, Bennett A, Barer MR — A new method for studying cell growth in suspension, and its use to show that indomethacin enhances cell killing by Methotrexate. *J Pharm Pharmacol*, 1985; 37: 261-263.
- Bird MC, Godwin VA Jr, Antrobis YH, Bosanquet AO — Comparison of "in vitro" drug sensitivity by the differential staining cytotoxicity (DiSC) and colony-forming assays. *By Cancer*, 1987; 55: 429-431.
- Mujagic H, Chen SS, Geist R et al. — Effects of Vincristine on cell survival, cell cycle progression and mitotic accumulation in asynchronously growing sarcoma 180 cells. *Cancer Res*, 1983; 43: 3591-3597.
- Schornagel JH, McVie JG — The clinical pharmacology of methotrexate. *Cancer Treat Rev*, 1983; 10: 53-75.
- Tattersall MHN, Brown B, Frei E — The reversal of Methotrexate toxicity by thymidine with maintenance of antitumor effects. *Nature*, 1975; 253: 198-200.

27

## Primary Malignant Mucosal Melanoma of the Esophagus. A Case Report\*

COSIMO LEQUAGLIE<sup>1</sup>, MARCO ALLOISIO<sup>1</sup>, MAURO ONGARI<sup>1</sup>, CLAUDIO LUIZ VIEGAS<sup>2</sup>,  
SALVATORE ANDREOLA<sup>3</sup>, GIANLUIGI RAVASI<sup>4</sup>,

### Summary

*Primary malignant melanoma is a rare lesion, that accounts for only 0.1% of primary esophageal malignant neoplasms.*

*The tumor is polypoid, pedunculated and sometimes ulcerated. Symptoms are similar to those of squamous cell carcinoma and the preoperative differential diagnosis is important. Surgical resection is the treatment of choice. Intracavitary radiotherapy may be a useful form of adjuvant therapy in selected patients.*

*Here we record the case of a 67 years old man with a primary malignant melanoma of the esophagus. He underwent an esophagectomy, and is still alive 5 months after the procedure.*

**Uniterms:** primary malignant melanoma, esophagus.

### Introduction

Primary malignant melanoma of the esophagus is a rare malignant lesion, accounting for 0.1% of primary malignant neoplasms<sup>13</sup>. In 1906 Baur gave the first report about this<sup>3</sup>; since this period no more than 115 cases have been found in the world literature<sup>1, 4, 7, 8, 12</sup>.

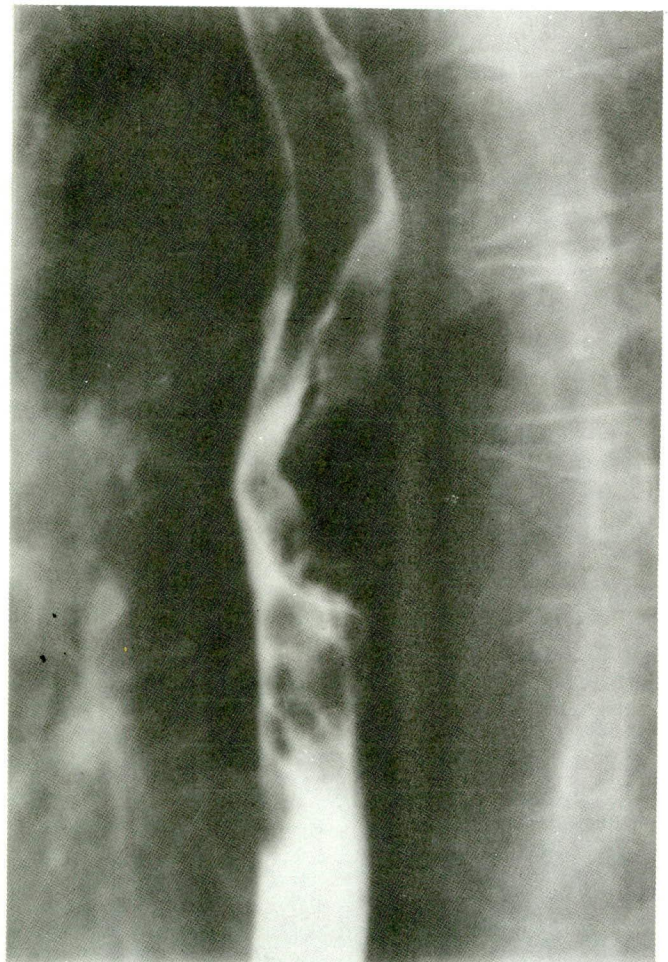
We have recently been able to add a case of our own which is now presented in the following report. Moreover, we have collected updated information about clinical features, diagnosis, management and natural history of this unfrequent esophageal tumor.

### Case report

A 62-year-old white man, manager, smoking 25 cigarettes a day since he was 17, no alcoholic history, was initially admitted to a peripheric hospital. His complaint was that for 2 months he had had difficulty in swallowing solid food (sometimes also in swallowing fluids), but he had not suffered weight loss neither odinophagia or retrosternal pain.

Forty years before the patient had had an appendicectomy and 30 years before a gastric resection sec. Billroth II for peptic ulcer. One year before he had his left eye cataract removed.

A barium swallow esophagram revealed a 5cm polypoid and ulcerated mass, in the middle esophagus (Figure 1). Fiberoptic endoscopy also revealed the presence of a polypoid, necrotic, ulcerated mass 30cm from the incisor teeth and extending to 35cm.



**Figure 1** — Esophagram shows a polypoid and ulcerated mass in the mid-esophagus.

\*From the Department of Thoracic Surgery, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, via Venezian 1, 20133 Milan, Italy. <sup>1</sup>Assistant of Surgery, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy. <sup>2</sup>Scholar sponsored by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), Brasil. <sup>3</sup>Assistant Pathologist, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy. <sup>4</sup>Chief of Thoracic Surgery, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy.

Biopsies of the neoplasm were interpreted as showing an anaplastic malignant tumor involving the submucosa of the esophagus. Brushings showed a +++ for presence of malignant tumoral cells.

Hematology and liver-function tests showed normal indexes. Liver scan and chest x-ray did not reveal images of metastases or other diseases. The patient was referred, on July 22, 1986, to our Division of Oncologic Thoracic Surgery.

Results of physical examination on admission revealed a well developed and nourished man. A more careful examination did not show lesions that suggested melanoma of the skin or in other sites (eyes, ears, nose, anal mucosa).

Bronchoscopy revealed a normal tracheobronchial tree. A CT scan from the jugulum to the lower hepatic border showed no local spread, nor metastases in the lungs and in nodes, neither in the upper abdominal and retroperitoneal regions; it only revealed a thickening of the esophageal wall and a round polypoid mass endoluminal back located in the mid-esophagus (Figure 2).

The cardio-respiratory status was well-examined and did not reveal abnormalities.

Operation was performed on July 28, 1986. The abdomen was explored through a midline supra-umbilical incision. No metastases were detected. It was a hydrocholecystitis with many little stones, so a cholecystectomy was performed. The transverse colon was mobilized and resected. The mid-colon artery was preserved. The left gastric artery was cut and a nodes dissection was made. The esophagus was mobilized sec. Oringer by blunt dissection without thoracotomy, cutting the phrenoesophageal ligament. Afterwards a cervicotomy on the right side was performed. An end-to-end anastomosis colo-colic was performed by ILS 29 disposable + LS 30. The stapler device was strengthened by Maxon 000. The esophagus was resected by GIA x 1 at cardia level and by scissors at cervical level under pharyngeal constrictor. An end-to-lateral anastomosis colo-gastric was performed by ILS 29 + LS 30 on the jejunotomy and made stronger by Maxon 000. The transverse colon was located in esophageal site in antiperistaltic version. And finally, an end-to-lateral anastomosis pharyngo-colic was performed by ILS 21 and Maxon 000 in double layer. There were no problems. Two drainages were positioned: one of them, near anas-

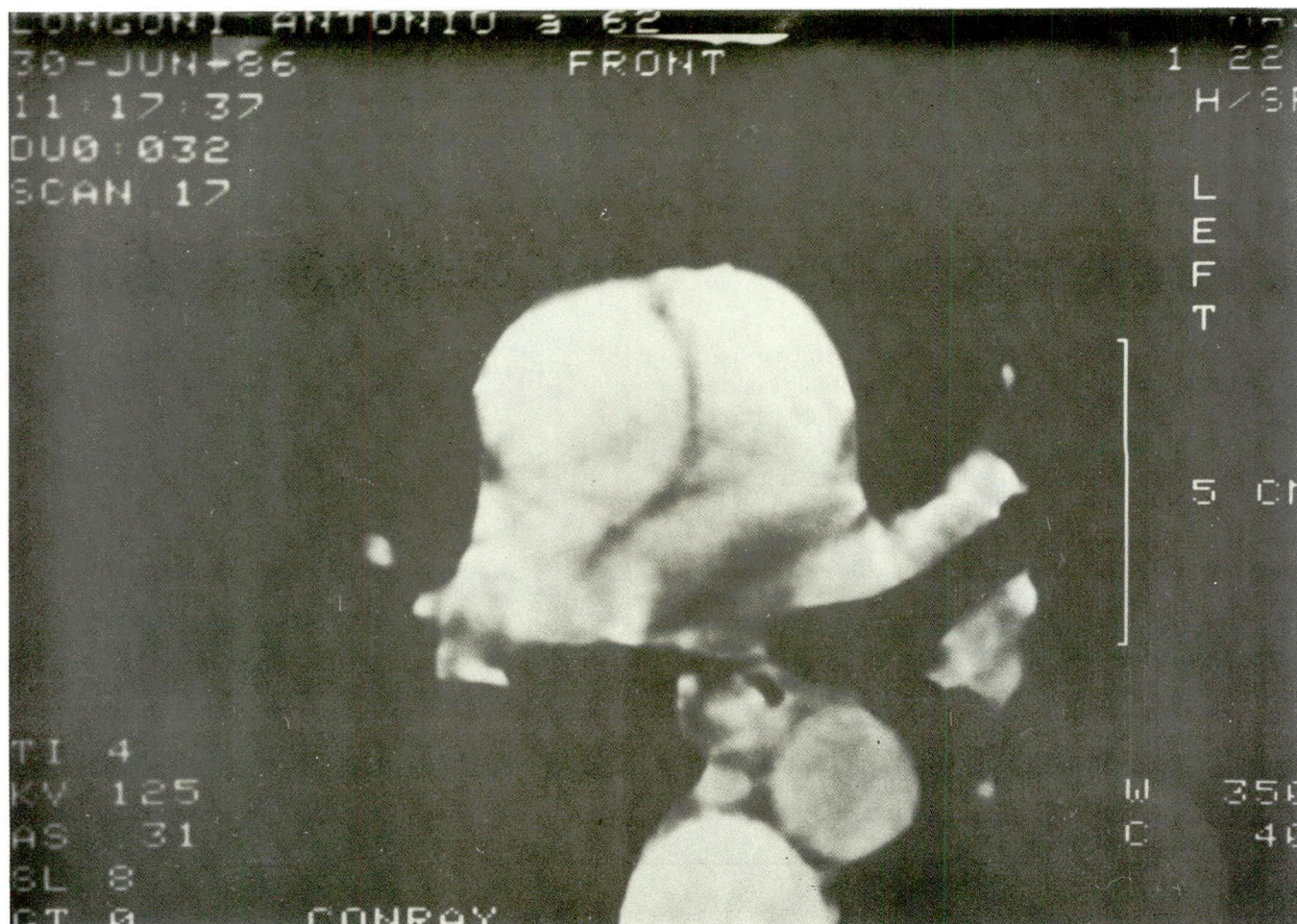


Figure 2 — CT scan reveals a thickening of the esophageal wall and a round polypoid mass endoluminal back located in the mid-esophagus.

tomosis, at cervical level, the other one abdominal crossing the hiatus oesophageus up to left pleural cavity.

Surgical palpation revealed two tumors of the esophagus and no evidence of tearings of the esophageal wall.

Numerous specimens from the two neoplasms were fixed in 10% formalin and paraffin embedded. Sections were cut at 5 microns stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemically with an anti-S100 protein serum (Dakopatts, Santa Barbara, CA, USA), dilution 1:400, using the avidin-biotin complex immunoperoxidase technique (ABC).

The specimen consisted of 15cm of the esophagus with two distinct neoplasms (Figure 3). The first tumor was located at 5cm from the nearest margin of resection and was a polypoid, ulcerated, soft mass measuring 5 x 3.5cm. The cut surface was grayish-white with no evidence of necrosis and hemorrhage. The second tumor was 1.5cm distant from the first; it measured 1.2cm in diameter and had macroscopic features similar to the larger one. Microscopically the tumors were similar. They were composed of large, polygonal cells. The cytoplasm was moderate to abundant in amount

and intensely eosinophilic. Nuclei were large, ovoid with irregular clumps of chromatin peripherally located and prominent eosinophilic nucleoli. The majority of the cells were no-pigmented and only a few intracytoplasmic melanin granules were found in the cells of the smaller tumor. In the esophageal epidermal-connective tissue junction overlying the larger tumor there was a conspicuous atypical melanocytic proliferation (Figure 4). This was made up of either single cells or large nests of atypical melanocytes which protruded through the surface epithelium. The upper surface of the small tumor was totally ulcerated and no junctional activity could be demonstrated. Neoplastic cells were focally but intensely reactive with the anti-S100 protein serum (Figure 5). The histology of the recurrent right lymph node was similar to the esophageal tumor and was considered metastatic. The margins of resection were free of tumor.

Contrast radiography postoperatively showed free passage through the cologastric anastomosis (Figure 6).

A bilateral pneumonia complicated the postoperative course. The patient left the hospital on the 20<sup>th</sup> day after surgery.



**Figure 3** — Surgical specimen of the esophagus shows two polypoid, ulcerated and soft masses. Microscopically they were malignant melanoma.



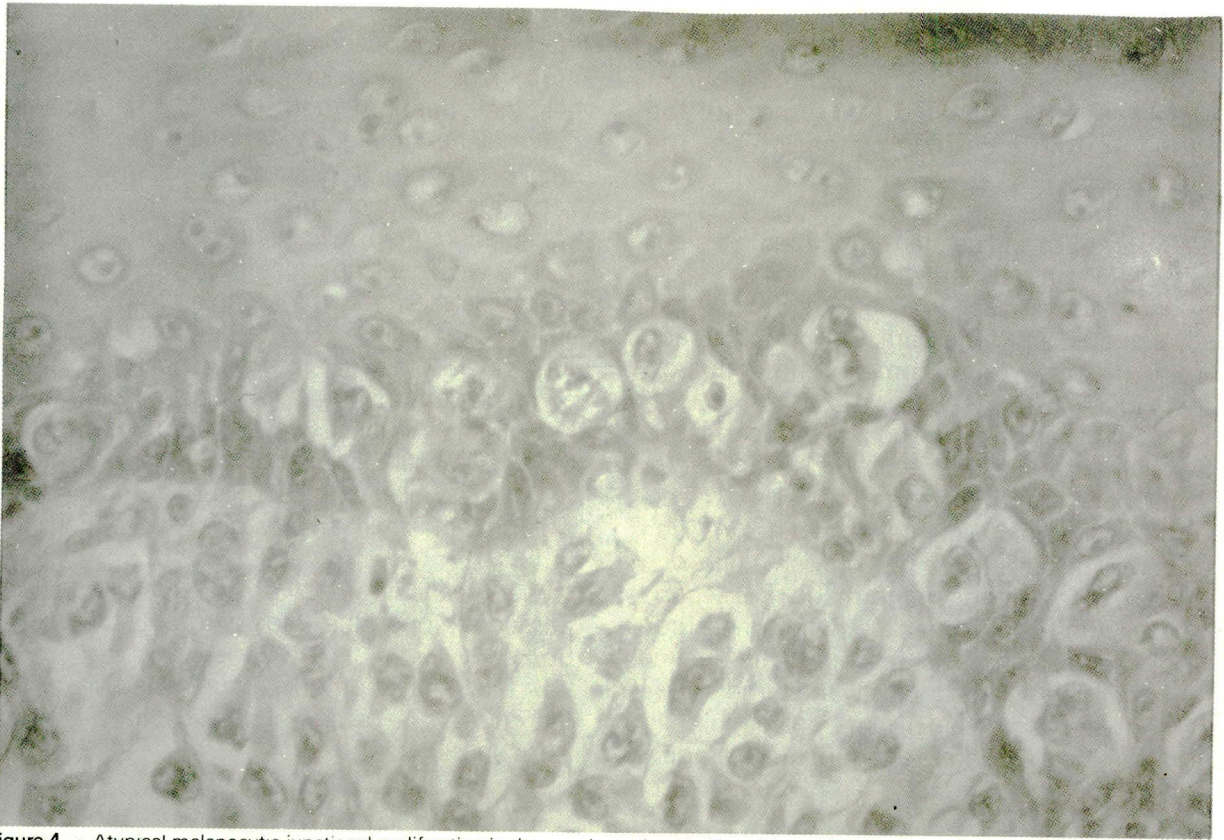


Figure 4 – Atypical melanocytic junctional proliferation in the esophageal epithelium. (H. and E. 400x).

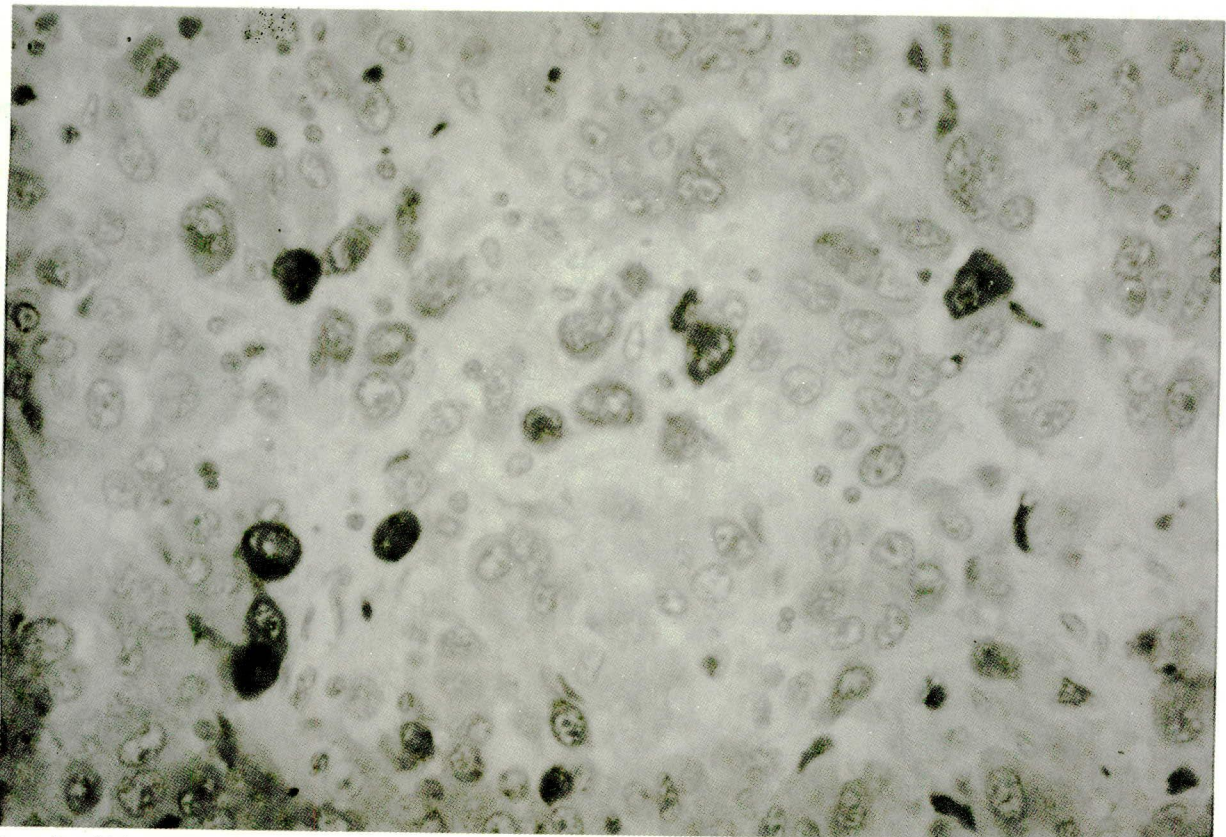


Figure 5 – Melanoma cells intensely reactive with the anti-S100 protein serum. (400x).



**Figure 6** — Contrast radiography postoperatively shows free passage through the cologastric anastomosis.

Regurgitation appeared 3 months later: contrast radiography showed a benign stenosis of the cologastric anastomosis (5mm), confirmed also by endoscopy. The biopsies of the stenotic area did not show a neoplastic recurrence. The liver scan was normal. A control CT scan (thorax, upper abdomen) revealed only a dolichocolon in thorax but no nodes or metastasis in other sites.

On November 6, 1986, the abdomen was explored. A cicatricial stricture of the esophageal hiatus was seen and so a new latero-lateral anastomosis cologastric was performed by hand.

No morbidity or morbidity was related to the second procedure.

Five months after removal of the melanoma the patient has no clinical or roentgenographic signs of metastasis.

## Discussion

Malignant mucosal melanoma of the esophagus is a rare tumor representing less than 0.1% of all esophageal malignancies in world literature (0.06% of our own cases).

The existence of a primary malignant melanoma was doubted until the demonstration by De la Pava of melanocytes in esophageal mucosa in 4 of 100 non-selected autopsies<sup>5</sup>.

The diagnosis of primary malignant melanoma should be based on the diagnostic criteria set up by Allen and Spitz: 1) characteristic structure of melanoma containing melanin, 2) the adjacent epithelium contains melanocytes, 3) the tumor is polypoid, and 4) it arises from an area of junctional changes in the squamous epithelium<sup>2</sup>. However, the epithelium over the tumor may be ulcerated (like our case) and so a direct origin from junction epithelium may not be detectable<sup>6, 11</sup>. We believe that our case represents a true primary malignant mucosal melanoma of the esophagus.

Grossly the tumor appears like a polypoid, large, necrotic and sometimes focally ulcerated mass, but it is mostly covered by normal squamous mucosa. It may be pigmented or not<sup>4, 6, 9, 10, 11, 14</sup>.

The male to female ratio is 2:1. The youngest patient was 7 years old, and the oldest was 82 years old<sup>14</sup>.

Its more frequent site is the lower third of the esophagus, the symptoms are common at the squamous cell carcinoma: dysphagia, retrosternal pain, weight loss, regurgitation, and so on.

The barium swallow esophagram is helpful but often not specific: it shows a large filling defect in the esophagus, and so a polypoid and irregular intraluminal mass. Esophagoscopy reveals a polypoid, sometimes ulcerated, not always pigmented mass. Biopsy may be ineffective and misleading; Kyösala suggests fine-needle aspiration biopsies in preference to conventional biopsies<sup>7</sup>.

The CT and MNR should help to define the regional spread of the tumor and the metastatic nodes.

Hematogenic and lymphogenic metastasis is common. Metastasis to the liver is frequent, 31% of 115 cases in literature, to the mediastinum and mediastinal lymph nodes, 29%, to the lungs, 18%; in 22.3% of patients no metastasis was found<sup>1, 6, 8, 14</sup>.

Many patients in the literature only received a symptomatic treatment (31%).

Bingham was the first surgeon who performed a colon transplant in malignant melanoma of the esophagus<sup>9</sup>. Some authors suggest lymph node dissection in addition to such procedure<sup>9</sup>.

Postoperative radiation and chemotherapy were used in 8% and 1.5% respectively<sup>6, 9, 14</sup>. Postoperative radiation may be an adjunctive therapy in patients at high risk for recurrence<sup>13</sup>.

According to reports in the literature<sup>9, 10</sup>, the prognosis is poor without surgical treatment and so resection of the tumor with an anastomotic procedure is the best treatment in operable patients with primary malignant melanoma of the esophagus.

## Resumo

*O melanoma maligno primário é uma rara lesão que só compreende cerca de 0,1% das neoplasias malignas primárias de esôfago.*

*O tumor é polipóide, pedunculado, e algumas vezes ulcerado. Os sintomas se assemelham aos de portadores de carcinomas de células escamosas, tornando-se importante o diagnóstico diferencial pré-operatório. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha. Radioterapia intracavitária pode ser uma forma útil de tratamento em pacientes selecionados.*

*Relatamos o caso de um homem de 67 anos, portador de melanoma maligno primário de esôfago, que sobreviveu ainda cinco meses após submeter-se à esofagectomia.*

**Unitermos:** melanoma maligno primário; esôfago

## Bibliographic References

1. Aldovini D, Detassis C, Pisciolli F — Primary malignant melanoma of the esophagus. Brush cytology and histogenesis. Acta Cytol (Baltimore) 1983; 27:65-68.
2. Allen AC, Spitz S — Malignant melanoma, a clinicopathologic analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 1953; 6:1-45.
3. Baur E — Ein fall von primären melanom des oesophagus. Arb Geb Path Anat Inst. zu Tübingen 1906; 5:343-354.
4. Chalkiadakis G, Wihlm JM, Morand G, Weill-Bousson M, Witz JP — Primary malignant melanoma of the esophagus. Ann Thorac Surg 1985; 472-475.
5. De la Pava S, Nigogosyan G, Pickren JW, Cabrera A — Melanosis of the esophagus. Cancer 1963; 16:48-50.
6. Jawalekar K, Treter P — Primary malignant melanoma of the esophagus: Report of two cases. J Surg Oncol 1979; 12:19-25.
7. Kyösola K, Harjula A, Heikkinen L, Timonen T, Miettinen M — Primary malignant melanoma of the esophagus, a case report. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1984; 18:267-270.
8. Lautz HU, Schmidt FW, Cullen P — Primary malignant melanoma of the esophagus. Endoscopy 1986; 18:240-242.
9. Ludwig ME, Shaw R, de Suto-Nagy G — Primary malignant melanoma of the esophagus. Cancer 1981; 48:2528-2534.
10. Piccone VA, Klopstock R, Le Veen HH, Sika J — Primary malignant melanoma of the esophagus associated with melanosis of the entire esophagus. First case report. J Thorac Cardiovasc Surg 1970; 59:864-870.
11. Raven RW, Dawson I — Malignant melanoma of the esophagus. Brit J Surg 1964; 51:551-555.
12. Roesch W, Rohener HG — Primary malignant melanoma of the esophagus. Endoscopy 1984; 16:186-188.
13. Turnbull AD, Rosen P, Goodner JT, Beattie EJ — Primary malignant tumors of the esophagus other than typical epidermoid carcinoma. Ann Thorac Surg 1973; 15:463-473.
14. Urbano U, Fornaciari G — Caratteri del melanoma maligno primitivo dell'esofago con presentazione di un caso. Tumori 1975; 61:163-172.

28

RESUMOS DO SEGUNDO ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA  
EM CÂNCER. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, NOVEMBRO,  
1987

---

---

## RESUMO I

### FATORES DE CRESCIMENTO AUTÓCRINOS E ONCOGÊNESE

Hugo A. Armelin, Eico Kimura, Karla Kovary, Angelo Gambarini e Paulo Lee Ho

Dept.º de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 20780, São Paulo-SP.

Admite-se há anos que a secreção de fatores auto-estimulatórios seja um mecanismo pelo qual células neoplásicas ganham autonomia de crescimento. Este fenômeno foi denominado controle autócrino em analogia a endócrino e parácrino e nos anos recentes acumularam-se dados sugerindo sua relevância na oncogênese. Nós examinamos a ocorrência de fatores autócrinos e células tumorogênicas associada a oncogenes da família ras: a) células adrenocorticais de camundongo (Y-1), neoplásicas e portadoras do oncogene c-Ki-ras amplificado, cuja eliminação correlaciona com reversão para fenotipo normal; b) células 3T3 de embrião de camundongo Balb/c tornadas tumorogênicas pela transfeção com o oncogene humano EJ-c-Ha-ras-1. Fatores autócrinos foram buscados no meio de cultura destas células transformadas, usando-se células Balb 3T3 normais como indicadores de atividade biológica. Os fatores ativos foram classificados por afinidade em colunas de heparina-sepharose, procurando-se distinguir fatores tipo EGF, PDGF ou FGF. Verificou-se que células Y-1 secretam ativamente um fator tipo PDGF, enquanto seus revertentes normais não exibem essa propriedade. Portanto, a reversão do fenotipo neoplásico para normal correlaciona-se com a eliminação de ambos: c-Ki-ras amplificado e secreção autócrina. Já nas células Balb 3T3 transformadas neoplasicamente com EJ-c-Ha-ras-1 não se achou nenhuma atividade biológica de fator secretado autocrinamente.

Auxílio financeiro: FAPESP, FINEP e CNPq

## RESUMO 2

### INDEPENDÊNCIA REFERENTE A FATORES DE CRESCIMENTO É PRÉ-REQUISITO PARA A MALIGNIDADE INDUZIDA PELO ONCOGENE EJ-ras?

K. Kovary, M.C.S. Armelin e H.A. Armelin

Dept.º Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 20780, São Paulo-SP

A passagem de uma condição de crescimento normal para uma condição de crescimento neoplásico tem sido extensamente estudada a fim de se entender quais os mecanismos

envolvidos na transformação neoplásica. Em nosso laboratório foram derivados diversos clones de células transformadas pelo oncogene ras via transfecção do oncogene c-Ha-EJ-ras em células Balb/c 131. Dois desses clones, B61 e EJ-A, que são tumorogênicos quando injetados em camundongos isogênicos, têm sido analisados cuidadosamente quanto a características de crescimento *in vitro*. Um resumo de resultados até agora obtidos e apresentados em comunicações anteriores mostra que:

1º — EJ-ras é tumorogênico em células Balb/c 313.

2º — No entanto, o oncogene EJ-ras, por si só, não ocasiona transformação celular total. Enquanto o clone B61 é independente de fatores de crescimento exógenos, o clone EJ-A é altamente dependente desses fatores, principalmente do tipo competência. Nessa comunicação, relatamos os resultados da análise realizada em cinco clones isolados de tumores independentes, induzidos pelo clone EJ-A em camundongos. Essa análise revelou que, embora as células de origem EJ-A sejam independentes de fatores de crescimento existentes no soro, os clones tumorogênicos derivados dessas células perdem essa dependência, passando a ter um comportamento de crescimento *in vitro* semelhante ao observado para as células B 61. Ou seja, células EJ-A são potencialmente tumorogênicas, adquirindo malignidade somente quando da passagem pelo animal. Na tentativa de se identificar como o oncogene EJ-ras ocasiona transformação neoplásica, verificamos que hormônios do tipo glucocorticóide completam a transformação de célula EJ-A pré-neoplásicas.

Auxílio financeiro: FAPESP, FINEP e CNPq

### RESUMO 3

#### BIOLOGIA DA CÉLULA TUMORAL E ONCOGÊNESE

Gláucia M. Machado-Santelli  
Fund. Oncocentro de São Paulo-SP

O estudo de fatores biológicos que possibilitem a melhor compreensão do processo da oncogênese levará seguramente ao refinamento da determinação do prognóstico ao nível individual do paciente. Considerando-se principalmente o câncer de mama humana, os fatores prognósticos usuais refletem mais a idade do tumor do que seu potencial de agressividade. Além dos fatores epigenéticos que podem influenciar seu desenvolvimento, o câncer de mama humana tem alta incidência em certas famílias, o que sugere estar sujeito também a uma predisposição hereditária. Entretanto, ainda há pouca informação disponível sobre a natureza das alterações genéticas que contribuem para o desenvolvimento e progressão do tumor primário. Oncogenes ativados devem desempenhar papel importante neste processo, embora este tipo de tumor constitua um grupo heterogêneo em relação aos genes envolvidos em rearranjos ou amplificação. Por outro lado, alterações do conteúdo total de DNA nuclear estão associadas a lesões malignas, e a porcentagem de tumores aneuplóides aumenta nos estádios mais avançados da doença. Nossos dados sugerem que a aneuploidia está associada a comportamento mais agressivo do carcinoma da mama em mulheres pós-menopáusicas, mas é difícil entender como este fenômeno global poderia desencadear um efeito promotor de crescimento. A aneuploidia, envolvendo uma grande variedade de possíveis aberrações cromossômicas, deve estar associada a alta instabilidade

genética, determinando, além do efeito de desequilíbrio de dose gênica, ativação de oncogenes por rearranjo ou amplificação, ou, ainda, por perda de genes repressores. Linhagens celulares estabelecidas em nosso laboratório, a partir de tumores primários de mama, foram utilizadas para o estudo da capacidade de diferenciação celular, marcadores cromossômicos e presença ou não de oncogenes amplificados.

(Apoio CNPq)

#### RESUMO 4

### ESTUDO DA RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA NO PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

M.H.F. Ornelas, H.R. Diamond e D.G. Tabak

Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro-RJ

O trabalho teve como objetivo analisar o desenvolvimento de um novo sistema imune numa quimera humana através da monitorização imunológica nos pacientes (pts.) pós-TMO. Foram estudados 24 pts., sendo que 14 receberam como regime de condicionamento pré-TMO methotrexate (MTX) e 10 pts. MTX e Ciclosporina (CPS). Por ocasião do transplante os pts. apresentavam as seguintes patologias: no primeiro grupo havia 9 pts. com anemia aplásica severa (AAS), 2 pts. com leucemia linfoblástica aguda (LLA), 2 pts. com leucemia mieloblástica aguda (LMA) e 1 pt. com leucemia mielóide crônica (LMC); no segundo grupo havia 5 pts. com AAS, 2 com LLA, 3 com LMC. A análise laboratorial constituiu-se de: linfócitos totais, células T (Roseta E) e subpopulações (anticorpos monoclonais (AcMo) anti CD4 e anti CD8), células B (SIg) e em alguns casos foram estudados linfócitos T ativados (AcMo anti HLA Dr) e função NK (citotoxicidade espontânea com liberação de Cr<sup>51</sup> contra células K562).

Em nossa análise foi observado que os pacientes tratados com CPS apresentaram a recuperação de linfócitos totais mais rápida que o primeiro grupo devido à subpopulação T CD8+. Dois pacientes incluídos no primeiro grupo foram infectados por HIV no pós-TMO e apresentaram número total de linfócitos muito diminuído nos dois primeiros meses em relação aos demais. Após seis meses e um ano apresentaram os menores índices CD4/CD8. Com relação aos índices CD4/CD8 os pacientes tratados com MTX apresentaram os seguintes índices medianos nos dois primeiros meses, respectivamente 0,9 e 0,6, e os pts. tratados com CPS e MTX 0,6 e 0,3. Estas diferenças foram estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ). Após o terceiro mês os dois grupos pareceram ter comportamento semelhante.

Encontraram-se células T ativadas em ambos os grupos nos indivíduos portadores ou não de DE VH. Não houve diferença nos grupos estudados quanto ao número absoluto de células B, que estiveram igualmente diminuídas.

A função NK esteve diminuída em ambos os grupos, embora mais acentuada no grupo submetido ao regime de MTX.

Apesar do número ainda reduzido de casos, concluímos que a população de células CD8+ são as primeiras a se reconstituir. A função NK esteve diminuída no pós-TMO e foi progressivamente aumentando com o decorrer da maturidade do sistema imune. As células T ativadas parecem não desempenhar papel importante na DE VH.

## RESUMO 5

## ESTUDOS CITOGENÉTICOS EM 19 PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)

M.L.M Silva, S.A.P Pellegrini, P.S.F. Gomes e D.G. Tabak

Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro-RJ

A análise citogenética no acompanhamento clínico dos pacientes submetidos a TMO alogênico tem sido utilizada para demonstrar a origem das células hematopoiéticas na pega do enxerto. No período de junho de 1986 a setembro de 1987 foram realizados estudos cromossômicos em pacientes submetidos ao TMO, no Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO/INCa), de doadores HLA idênticos. Nossa amostra foi constituída de 19 pacientes: 5 pacientes portadores de anemia aplástica severa, 9 pacientes de leucemia mielóide crônica, 3 pacientes portadores de leucemia mieloblástica aguda e 2 pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda. A análise citogenética foi efetuada em células da medula óssea: 1) antes do início do regime de condicionamento; 2) no 28.º dia após o transplante e 3) a vários intervalos subseqüentes. Para identificação cromossômica foi utilizada a técnica de bandeamento G e/ou coloração convencional. O quimerismo hematológico foi evidenciado através da mudança do sexo cromossômico e/ou desaparecimento das anomalias nas culturas de medula óssea pós-transplante. Foi possível documentar: a eficácia do regime de condicionamento nos pacientes com leucemias que mostraram anomalias cromossômicas pré-transplante; a eliminação de uma recuperação medular autóloga em um paciente que apresentou disfunção do enxerto pós-transplante; e a recaída medular em células hematopoiéticas do doador em um paciente com leucemia linfoblástica aguda. Assim, o acompanhamento citogenético nestes pacientes será importante para reconhecer sinais precoces de recaída nas hemopatias malignas e disfunção do enxerto, principalmente em portadores de anemia aplástica severa.

## RESUMO 6

## OS GLIOMAS HUMANOS E SUA EXPRESSÃO CITOGENÉTICA

S.R. Rogatto \*, E.M.F. Azevedo \*\*, J.A. Assirati Jr. \*\*, C. Casartelli \*\*\*

\* Dept.º de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina-PR, \*\* Dept.º de Cirurgia (Neurocirurgia), \*\*\* Dept.º de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP São Paulo-SP

Anormalidades cromossômicas específicas têm sido descritas em vários tumores do sistema nervoso incluindo gliomas, neurilemomas e meningiomas. O presente estudo caracteriza as alterações cariotípicas em 12 gliomas na tentativa de demonstrar se as aberrações mais consistentes são compatíveis com as descritas recentemente na literatura (ganhos do cromossomo 7; perdas dos cromossomos 10, 22 e gonossomos; presença de "double minutes" e alterações afetando o cromossomo 9). Gliomas humanos primários e não tratados foram colocados em cultura de tecidos a curto prazo. Foram analisados 12 gliomas: 1 astrocitoma grau I, 4 astrocitomas grau II; 3 glioblastomas multiformes; 1 apendimoma grau III; 1 oligodendroglioma e 2 meduloblastomas. Em 6 casos os pontos de quebra 2q24-2q32 participaram de rearranjos cromossômicos em freqüências variáveis. Três tumores continham alterações no cromossomo 9 (com pontos de quebra variáveis). Outros cromossomos participavam de alterações estruturais, incluindo os cromossomos números: 1 (4 casos); 4 (3 casos); 5 (4 casos); 6 (3 casos); 10 (monossomia total: 1 caso, monossomia parcial: 2 casos); 22 (monossomia total: 2 casos, monossomia parcial: 1 caso) e perda do cromossomo Y (1 caso). Estas descobertas dão um suporte adicional à idéia de que as alterações cromossômicas em gliomas parecem ser não ao acaso, acrescentando o segmento



cromossômico 2q24-2q32 (50% dos casos analisados) como possível localização de um gene ou grupo de genes importantes para a evolução dos gliomas.

Este trabalho foi realizado no Departamento de Genética e Matemática Aplicada à Biologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(FAPESP, CAPES, CNPq, FINEP)

## RESUMO 7

### ANÁLISE CARIOTÍPICA DE MENINGIOMAS HUMANOS: OUTROS PASSOS EVOLUCIONÁRIOS

S.R. Rogatto \*, N. Martelli \*\*, S.V. Forjaz \*\* e C. Casartelli \*\*\*

\* Dept.º de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina-PR, \*\* Dept.º de Cirurgia (Neurocirurgia), \*\*\* Dept.º de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP São Paulo-SP

Meningiomas humanos são tumores cerebrais e surgem das meninges freqüentemente em associação com a membrana aracnóide. Com a utilização de técnicas de bandeamento cromossômico foi possível demonstrar que a alteração inicial em meningiomas era uma monossomia total ou parcial do cromossomo 22, além de possíveis alterações estruturais nesse cromossomo, com envolvimento posterior dos cromossomos dos grupos C (8 e 9), D (14 e 15) e do cromossomo 1. Preparações cromossômicas de meningiomas humanos não tratados foram obtidas após cultura das células tumorais a curto prazo. Seis meningiomas humanos foram analisados: 3 meningiomas meningoendoteliomatosos (1 fronto-orbitário à D, 1 de fossa posterior à D, 1 parieto-occipital à E), 2 meningiomas fibroblásticos (1 parieto-occipital à E e 1 para-sagital frontal à E) e 1 meningioma transicional (lobo frontal direito). Em 5 casos o cromossomo 22 estava em monossomia, em freqüências variáveis. Foram encontrados marcadores em todos os casos, não sendo possível determinar a origem cromossômica de alguns deles. Cromossomos em anel foram observados em 3 casos (de origem não determinada), muito semelhantes morfológicamente em 2 meningiomas meningoendoteliomatosos. Em meningiomas parece haver um padrão de evolução clonal em etapas, onde à medida que o tumor evolui ocorrem alterações adicionais, com aumento das anormalidades cromossômicas em estágios mais tardios do tumor. Os resultados sugerem que as neoplasias avaliadas estavam num estágio mais avançado que os descritos na literatura, dados estes extremamente úteis para o entendimento dos passos subseqüentes da evolução cromossômica.

Este trabalho foi desenvolvido junto ao Departamento de Genética e Matemática Aplicada à Biologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(FAPESP, CAPES, CNPq, FINEP)

## RESUMO 8

### EXPLORAÇÃO DA LIGAÇÃO ENTRE O GENE DA ESTERASE D E O ANTIONCOGENE Rb NO ESTUDO DO RETINOBLASTOMA HEREDITÁRIO

E. Costanzi, M.E. Silva-Fernandes e C.M. Erwenne.

Laboratório de Genética-Bioquímica da Disciplina de Genética do Departamento de Morfologia da Escola Paulista de Medicina CP 20363 — São Paulo-SP

O gene da predisposição ao retinoblastoma (gene Rb), um dos tumores infantis mais comuns, é um protótipo de uma classe de genes de cânceres humanos recessivos em que a perda da atividade de ambos alelos normais está associada com a tumorigênese. Recentemente o gene Rb

foi classificado como um antioncogene (Knudson A.G. *Can. Res.* 45(4): 1437, 1985). O gene Rb está mapeado na sub-banda q14.1 do cromossomo 13 e ligado ao gene da isoenzima esterase D (ESD). Trata-se de uma enzima polimórfica codificada por 2 alelos autossômicos codominantes ESD<sup>1</sup> e ESD<sup>2</sup>. Portadores de R cromossômico apresentam apenas 50% da atividade normal da ESD, resultado da monossomia da banda 13q14. Nas famílias com casos hereditários a segregação do gene Rb pode ser seguida através do fenótipo da ESD (Sparkes R.S. *Biochim. Biophys. Acta.* 780:95, 1985). Em nosso laboratório investigamos a utilização da ESD como possível marcador genético-bioquímico do gene Rb. Analisamos a expressão do gene da ESD pelo método fluorimétrico (Sparkes, R.S e col. *Hum. Genet.* 52:179, 1979) e o fenótipo enzimático por eletroforese em gel de agarose (Silva M.E. e col. *J. Cell Biol.* 95(2):3003, 1982) e focalização isoelétrica (Silva M.E. e col. *J. Cell Biol.* 103(5):26a, 1986) em hemolisados de 6 famílias com R hereditário. O estudo do efeito gene-dose revelou 1 paciente com monossomia e 1 ancestral com trissomia (sem R) para o gene da ESD. O perfil eletroforético possibilitou a análise da segregação do gene Rb em 2 famílias. Concluimos que a utilização da análise da ESD em famílias com portadores de R é um teste discriminativo para o gene Rb e de grande utilidade no tratamento, diagnóstico precoce e pré-natal e até mesmo no aconselhamento genético destes casos. Acreditamos também que a proximidade do **locus** da ESD com o **locus** do gene Rb é uma oportunidade importante para o estudo do papel da região 13q14 e do antioncogene Rb no processo carcinogênico, não apenas do R.

FAPESP/CNPq-PIG.

## RESUMO 9

### CARACTERIZAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE NEOPLASIAS DE PLEXO CORÓIDE

M.B.S. Lopes, P.C.C. Almeida, S. Rosemberg e C.B. Pestana

Departamento de Patologia da FMUSP  
Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz  
São Paulo-SP

Os tumores de plexo coróide são extremamente raros. Embora apresentem características morfológicas de neoplasias epiteliais, estudos no sentido de determinar a natureza de suas células apresentam resultados inconclusivos. Nosso objetivo foi estudar essas neoplasias utilizando métodos imuno-histoquímicos.

Cortes histológicos de cinco papilomas e cinco carcinomas de plexo coróide foram testados pelo método de imunoperoxidase utilizando-se dois anticorpos contra antígenos epiteliais (antiqueratina policlonal Z622, Dako e antiqueratina AE1 e AE3 monoclonal, Hybritech) e um contra diferenciação glial (antiproteína ácida glial fibrilar (GFAP), Dako). GFAP resultou positivo em dois dos cinco papilomas (30%) e em um dos carcinomas (20%). Queratina resultou positiva em três dos cinco papilomas (60%) e duvidosa em dois (30%). Nos carcinomas foi positiva em dois (30%) e duvidosa em um dos cinco casos (20%). Os resultados obtidos com AE1 e AE3 foram semelhantes aos da queratina, com exceção de três casos (um papiloma e dois carcinomas) que foram negativos.

Os dados acima sugerem uma heterogeneidade dos tumores de plexo coróide, que parecem apresentar diferenciação glial ou epitelial com intensidade e freqüências variáveis. A importância desses fatos no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes portadores desse tipo de neoplasia deve ser objeto de investigações posteriores.

(Apoio CNPq)

## RESUMO 10

## ESTUDO IMUNOCITOQUÍMICO E CITOGENÉTICO DE UMA LINHAGEM CELULAR DERIVADA DA LESÃO SARCOMATOSA DE MAMA HUMANA

C.B. Pestana<sup>1</sup>, C.M. Ribeiro<sup>2</sup>, L. Mori<sup>3</sup>, A.R. de Oliveira<sup>3</sup>, P.C.C. Almeida<sup>4</sup>, M.F. Bonaldo<sup>3</sup> e G.M. Machado-Santelli<sup>3</sup><sup>1</sup> Instituto Adolfo Lutz, <sup>2</sup> Escola Paulista de Medicina, <sup>3</sup> Fundação Oncocentro de São Paulo, <sup>4</sup> Faculdade de Medicina da USP. São Paulo-SP

Cortes histológicos de uma lesão sarcomatosa de mama foram analisados pelo método da imunoperoxidase para antígenos característicos de células mesênquimais (vimentina), epiteliais (queratina e EMA) e de diferenciação mamária ( $\alpha$ -lactoalbumina e caseína). Enquanto os antígenos de diferenciação mesenquimal resultaram positivos nas células neoplásicas, os de diferenciação epitelial apresentaram-se positivos apenas nos ductos mamários normais. Os resultados com os antígenos de diferenciação mamária foram negativos.

A partir de fragmentos deste tumor foi possível estabelecer uma linhagem celular "in vitro" M3, que nos mostrava características de células transformadas. Estas células, ao contrário das do tumor de origem, mostraram-se positivas para os antígenos epiteliais e de diferenciação mamária.

A determinação do conteúdo de DNA nuclear por citofotometria mostrou que, embora as células do tumor original fossem basicamente diplóides, nas de linhagem M3 a mediana é igual a 3,2 C, com número cromossômico variando entre 69 e 71. Foram observados 14 cromossomos marcadores, similares aos observados em linhagens celulares derivadas de carcinomas ductais invasivos. Os cromossomos não rearranjados variam em número.

Os resultados sugerem que em lesões sarcomatosas podem coexistir células carcinomatosas com maior capacidade de crescimento "in vitro" ou que lesões carcinomatosas podem expressar fenótipo sarcomatoso.

(Apoio CNPq)

## RESUMO 11

## DISPLASIA MAMÁRIA COM MARCADORES CITOGENÉTICOS DE CÂNCER

C. Casartelli \*, P.M.P. Philbert \*\* e J. Barbieri Neto \*\*\*

\* Dept.º de Genética, \*\* Dept.º de Ginecologia e Obstetrícia, \*\*\* Dept.º de Patologia — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP. São Paulo-SP

Paciente com 50 anos, com história de nódulo mamário há 4 meses na mama esquerda, foi atendida em junho de 1985. O exame clínico revelou retração do mamilo E e descarga papilar serossanguinolenta bilateral. A biópsia teve como diagnóstico doença fibrocística. A análise citogenética revelou um número modal de 46 cromossomos (29,7% das células), com variação de 22 a 52 cromossomos. O cromossomo 1 apresentou deleções terminais no braço longo, com diferentes pontos de quebra. Menos freqüentemente havia alterações do braço curto do cromossomo 1. O cromossomo 6 apresentou a seguinte alteração: del(6)(q23→qter); o cromossomo 11 apresentou del(11)(q13→qter) e o cromossomo 15, del(15)(q22→qter). Monossomias dos cromossomos 7, 19 e X foram freqüentes; trissomias e cromossomos dicêntricos também foram encontrados, porém de maneira inconsistente. A alteração dos cromossomos 1, 6, 7 e 11 nesta displasia são comuns com os marcadores mais freqüentemente envolvidos em câncer mamário. Com base nestas alterações as lâminas foram revisadas. O diagnóstico histopatológico mais completo foi: displasia mamária do tipo fibrocístico com área de hiperplasia do epitélio ductal associada a processo inflamatório crônico inespecífico com focos de abscedação e de extensa necrose adiposa. De acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio

Americano de Patologistas para a doença fibrocística, este caso foi incluído na classe de maior risco: moderadamente aumentado, ou seja, 5 vezes maior risco de adquirir um carcinoma invasivo de mama do que mulheres que nunca tiveram uma biópsia de mama. A paciente tem sido seguida e recentemente a mamografia revelou presença de nódulo compatível com neoplasia no local do nódulo anterior e a termografia revelou assimetria vascular com aumento no número e calibre dos vasos. A biópsia está sendo aguardada. (FAPESP, CNPq, CAPES, FINEP)

## RESUMO 12

### CARCINOMA INFILTRATIVO DE DUCTO MAMÁRIO: RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA EM RELAÇÃO AO CONTEÚDO DE DNA NUCLEAR, NO ESTÁDIO II

G.M. Machado-Santelli, L. Mori e C.T. de Oliveira

Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo-SP

A biologia pouco conhecida e o comportamento heterogêneo dos tumores de mama dificultam a definição de um prognóstico seguro com base nos parâmetros usuais. Considerando que o conteúdo aneuplóide de DNA é um importante marcador da malignidade em tumores sólidos, nos propusemos a avaliar o seu possível significado em um grupo de pacientes cujos tumores (carcinomas infiltrativos de ducto) foram diagnosticados em estágio II.

O conteúdo de DNA foi quantificado por citofotometria de varredura em esfregaços de fragmentos do tumor, após coloração por Feulgen. Os 36 carcinomas analisados foram divididos em três grupos: a) aqueles que não tinham metástases ganglionares, não foram submetidos a quimioterapia adjuvante e apresentaram boa evolução (n=14). O valor médio das medianas de DNA nuclear neste grupo foi de 3,5C; b) positivos quanto a metástases ganglionares que foram submetidos a quimioterapia adjuvante e apresentaram boa evolução (n=13). Nestes observamos um valor médio da mediana de DNA igual a 2,8C; c) positivos quanto a metástases ganglionares, submetidos a quimioterapia adjuvante e que tiveram má evolução (n=9). O valor médio da mediana de DNA neste grupo foi de 3,2C.

A avaliação das medidas de DNA nuclear em relação aos aspectos clínicos e desenvolvimento da doença sugere a associação de valores anormais (ao redor de 4C) com maior agressividade nas pacientes pós-menopáusicas.

(Apoio CNPq-PIG V)

## RESUMO 13

### RECEPTORES ESTERÓIDICOS EM FIBROADENOMAS.

Z.C. Machado, M.M. Pacheco, C.T.F. Oshima e M.M. Brentani

Lab. Oncologia. Dept.º Clínica Médica, Faculdade de Medicina da USP. São Paulo-SP

As concentrações de receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR), andrógeno (AR) e glicocorticóides (GR) foram determinadas em 28 biópsias de fibroadenomas. A presença destes receptores foi correlacionada com celularidade do estroma e do epitélio.

Os receptores foram determinados pela incubação do citosol com hormônio tritiado, em concentrações crescentes e subsequente remoção, pelo carvão dextrana, do hormônio marcado que não se ligou ao receptor específico.

Foram encontrados ER+ em 21%, PR em 64%, GR em 50% e AR em 43% dos casos. O fenótipo ER- PR+ parece ser característico de fibroadenomas. A presença de ER em tumores com alta celularidade epitelial sugere que ER está localizado no epitélio. PR+ e AR+ localizam-se tanto no epitélio como no estroma. GR+ correlaciona-se fracamente com celularidade do estroma.

## RESUMO 14

### CYSTOSARCOMA PHYLLODES — UM ESTUDO CLÍNICO

P.M.P. Philbert \*, C. Casartelli \*\*, J. Barbieri Neto \*\*\*, S. Bighetti \*

\* Dept.º de Ginecologia e Obstetrícia, \*\* Dept.º de Genética, \*\*\* Dept.º de Patologia — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP. São Paulo-SP

Entre as alterações patológicas da mama, o *cystosarcoma phyllodes* (CP) é uma neoplasia rara, de comportamento biológico incomum. Cinquenta e seis casos foram revisados, avaliando-se suas características clínicas. A idade das pacientes variou de 11 a 70 anos (média = 29,5 anos); 89,1% destas estavam na menacme. A queixa principal foi a percepção de um nódulo, associado ou não a dor local. O tempo de evolução variou de 1 semana a 40 anos (média = 34 meses); 16% das pacientes referiram a remoção prévia de pelo menos 1 nódulo mamário (em geral fibroadenomas). A mama mais afetada foi a esquerda e o quadrante súpero-lateral, o mais freqüentemente envolvido. Em alguns casos a pele estava alterada e 2 pacientes apresentaram ulceração. Em 3 pacientes coexistiam fibroadenomas na mesma mama e em uma, na mama oposta. Nenhuma paciente apresentou descarga papilar. Treze pacientes apresentavam adenopatia na axila homolateral. Quatorze pacientes foram submetidas à mamografia e em apenas 4 o diagnóstico foi de CP. Punção aspirativa do tumor foi realizada em 12 casos, com um único diagnóstico correto. Biópsia de congelação foi feita em 16 pacientes, com diagnóstico correto em 14. O tratamento de 45 pacientes foi excisão do tumor; 7 foram submetidas à mastectomia simples com remoção da fáschia do peitoral maior; 1 recebeu radioterapia locorregional seguida da cirurgia anterior; 1 recebeu radiotratamento poliquimioterápico e 1 foi submetida à mastectomia radical à Halsted. Apenas um caso apresentou comportamento maligno (metástases pulmonares). A gênese do CP e os fatores que o influenciam ainda são desconhecidos. Podem atingir grande volume mas em geral não têm natureza invasiva, podendo recidivar várias vezes, mas raramente metastatizar. O fato de que muitas pacientes perceberam 1 nódulo pequeno, que permaneceu inalterado por períodos variáveis de tempo e depois cresceu rapidamente, e o fato de que muitas vezes sua análise histológica revela remanescentes de um fibroadenoma sugerem sua origem a partir do mesmo. O tratamento mais recomendado é a exérese com margem de segurança.

(CNPq, FAPESP)

## RESUMO 15

### EFEITOS DA CICLOFOSFAMIDA, METHOTREXATE E 5-FLUORURACIL SOBRE LINFÓCITOS DE PACIENTES COM CARCINOMA DE MAMA

F.B. Luiz, R.C.B. Pisani

Laboratório de Cultura de Tecidos. Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp-Campinas-SP

Um grupo de 13 pacientes, portadoras de carcinoma de mama, sem tratamento oncológico anterior foi analisado, com o objetivo de avaliar os efeitos dos quimioterápicos empregados no tratamento adjuvante, considerando a ação dessas drogas sobre a transformação blástica, o índice mitótico e as aberrações cromossômicas, numéricas ou estruturais. Dessas mulheres, colheram-se amostras de 10ml de sangue periférico em quatro ocasiões: antes do 1.º ciclo de quimioterápicos

(1.<sup>a</sup> amostra), 30 minutos após a administração destes, antes do 4.<sup>o</sup> e 6 meses após o último ciclo. Do grupo-controle, constituído por 30 indivíduos sadios, colheram-se amostras únicas de 10ml de sangue periférico para, do mesmo modo que com as pacientes, obter-se a cultura de linfócitos e posterior análise.

O Índice de Transformação Blástica (ITB) não sofreu alterações significativas nas culturas provenientes de todas as amostras, sendo, inclusive, semelhante ao do grupo-controle. Entretanto, nas culturas correspondentes à segunda amostra, o número total de células diminuiu drasticamente, embora o ITB permanecesse o mesmo. A análise das metáfases da primeira amostra revelou que o grupo de pacientes apresentava um índice de aberrações numéricas significativamente superior ao do grupo-controle, não diferindo esses grupos quanto às aberrações estruturais. Essa situação alterou-se apenas com relação à segunda amostra, na qual o índice de aberrações estruturais elevou-se, enquanto o de numéricas permaneceu inalterado. Com relação ao Índice Mitótico, o grupo de pacientes mostrou valores inferiores aos do grupo-controle, na primeira amostra. Essa diferença acentuou-se na segunda amostra, tendo, porém, nas culturas correspondentes às amostras seguintes, ultrapassado os seus valores iniciais, aproximando-se do Índice Mitótico obtido no grupo-controle.

A metodologia utilizada permitiu demonstrar que as drogas analisadas deprimiram acentuadamente a multiplicação dos linfoblastos. As pacientes que constituíram esse grupo parecem diferir da população normal, a julgar pela alta incidência de aberrações numéricas encontradas nas amostras iniciais das mesmas. As aberrações estruturais, embora aumentadas com a aplicação do primeiro ciclo, não se estabilizaram ao longo do tratamento.

## RESUMO 16

### DEMONSTRAÇÃO DE ANTÍGENOS DE SUPERFÍCIE EM CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PELOS MÉTODOS DE IMUNOFLORESCÊNCIA (IF) E IMUNOPEROXIDASE (PAP): ESTUDO CRÍTICO DOS MÉTODOS E DADOS PRELIMINARES

T.F. Lorenzi, G. Genter, M.E. Ferraz e M. Jamra

Fundação Maria Cecília Souto Vidigal, Instituto de Hematologia. São Paulo-SP

O objetivo foi usar esfregaços de sangue para detecção de mononucleares com anticorpos monoclonais pela imunoperoxidase. A imunofluorescência é técnica rápida, enquanto a imunoperoxidase é mais trabalhosa, porém permite reavaliações posteriores. As células podem ser morfológicamente identificadas, ao contrário do que ocorre com a imunofluorescência. Elimina-se a separação em gradiente de Ficoll-Hypaque e a necessidade de microscópio de fluorescência. As células mononucleares do sangue de 53 doadores de sangue do Hemocentro de São Paulo foram coradas pelas técnicas de imunofluorescência (IF) e da imunoperoxidase (PAP) em esfregaços.

Para a IF as células mononucleares foram isoladas de sangue heparinizado em gradiente de Ficoll-Hypaque. O método usado foi o convencional: incubação da suspensão celular com o anticorpo monoclonal em banho de gelo. Incubação com o anticorpo conjugado (anti-IgG/fluoresceína) em banho de gelo. Antes, após e entre as incubações as células foram lavadas por centrifugação com RPMI 1640. Após a última lavagem foram colocadas entre lâmina e lamínula e observadas ao microscópio de fluorescência. Foram contadas 200 células e determinada a porcentagem positiva (células fluorescentes). Para a IF foram usados os seguintes anticorpos monoclonais: OKT3, OKIa, anti-Igs, anti-Kappa e anti-Lambda.

Na reação de PAP foram usados esfregaços de sangue preparados a partir de "buffy-coat" de sangue heparinizado. A técnica seguiu o seguinte esquema: incubação das lâminas com o anticorpo monoclonal; incubação com o 2.<sup>o</sup> anticorpo (anti-IgG); incubação com o PAP (peroxidase-antiperoxidase); coloração com substrato de diaminobenzidina e coloração dos núcleos com hematoxilina. As incubações foram realizadas em temperatura ambiente. Lavagem das lâminas entre as incubações com PBS. Ao microscópio foram contadas 200 células e calculada

a porcentagem corada pela diaminobenzidina. Foram usados os seguintes anticorpos monoclonais na reação de PAP: Leu 1, DR, anti-IgS, anti-Kappa e anti-Lambda.

A análise comparativa dos resultados mostra que: 1.º — as médias de positividade das células linfocitárias T (monoclonais OKT3 e Leu 1) foram muito próximas: IF = 55.1% ±10.0; PAP = 55.7% ±12.5. 2.º — as médias dos linfócitos B (anticorpos anti-IgS, anti-Kappa e anti-Lambda) também foram próximas, embora os coeficientes de correlação de 12 casos que tiveram determinação concomitante tenham fornecido valores negativos. Anti-IgS: IF = 13,8% ±2,9; PAP = 17,4% ±9,5; anti-Kappa: IF = 9,2% ±4,4; PAP = 9,2% ±6,7; anti-Lambda: IF = 8,1% ±3,7; PAP = 7,9% ±4,6.

## RESUMO 17

### ESTUDO CROMOSSÔMICO EM MACRÓFAGOS PERITONEAIS E CÉLULAS DA MEDULA ÓSSEA DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A OVARIETOMIA

Z.G.M. Lacava, H.L. Ferreira, M.J.P. Fonseca e C.A.M. Borges

Lab. de Genética, Dept.º de Biologia Animal, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

Estudos cromossômicos em camundongos segundo sexo e idade revelaram aumento da frequência de alterações cromossômicas nos macrófagos peritoneais, como também de células com associações cromossômicas na medula óssea, sugerindo envolvimento hormonal no estabelecimento dessas modificações. Dados da literatura permitem vincular associações e alterações cromossômicas, neoplasia, idade, resposta imune e ovariectomia. Considerando estes dados, pretendemos verificar o efeito da ovariectomia nas células citadas acima e estabelecer um possível relacionamento entre associações e aberrações cromossômicas. Com este objetivo, submetemos vários grupos de camundongos jovens à ovariectomia e estudamos os cariótipos destas células em tempos que variaram de zero a 180 dias após a cirurgia. Os resultados revelam que após 30 dias de ovariectomia a frequência de aberrações cromossômicas estruturais nos macrófagos aumentou três vezes em relação aos grupos-controles, tendo voltado a níveis praticamente normais após 60 dias. Por outro lado, a frequência de aberrações numéricas aumenta progressivamente a partir de 60 dias de ovariectomia, atingindo seu valor máximo (38%) aos 150 dias após a cirurgia. Entre essas aberrações é constante a trissomia do cromossomo 15, uma característica da leucemia de células T desenvolvida em camundongos. A análise citogenética mostrou também que, enquanto a frequência de células da medula com associações cromossômicas é igual a 20,9% nos jovens, se eleva a 61% em animais velhos e a 45% em jovens ovariectomizados, atingindo seu maior valor após 30 dias de ovariectomia. Os resultados permitem concluir que após ovariectomia as associações cromossômicas e alterações estruturais precedem as alterações numéricas e reforçam a idéia de que as modificações hormonais ocasionadas pela ovariectomia ou pela idade são responsáveis pelo aumento da frequência de associações e aberrações cromossômicas observadas, aberrações estas que, como evidenciado pela literatura, antecedem muitos dos processos neoplásicos.

(CNPq)

## RESUMO 18

**CÂNCER DE PULMÃO "NÃO PEQUENAS CÉLULAS", TRATADO PELAS IRRADIAÇÕES —  
RESULTADOS PRELIMINARES DE ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**

M.I.S. Pinel<sup>1</sup>, L.M.B. Linhares<sup>1</sup>, M.M. Zamboni<sup>2</sup>, P. de B. Cordeiro<sup>2</sup>, W.R. de Carvalho<sup>2</sup>, M.C.R. Barbosa<sup>2</sup>, H.P. Caramuru<sup>3</sup>.

Serviços de Radioterapia<sup>1</sup>, Tórax<sup>2</sup>, e Patologia<sup>3</sup> do Instituto Nacional de Câncer (INCa), Rio de Janeiro-RJ.

Em novembro de 1985, foi criado no Instituto Nacional de Câncer (INCa) o Grupo de Câncer de Pulmão, e o Serviço de Radioterapia participa do mesmo com um protocolo de tratamento radical, em que os pacientes (pts) são randomizados conforme a histologia e a idade, em radioterapia convencional ou esquema de hiperfracionamento. Todos os pts admitidos nesse estudo têm "Performance Status"  $\geq$  60% (escala Karnofsky)

Entre dezembro de 1985 e abril de 1987, 44 pts foram tratados segundo esse protocolo. Foram quarenta e dois pts do sexo masculino e dois pts do sexo feminino, com a idade variando de 38 a 69 anos, a idade mediana de 60 anos e a idade média 59 anos. Tabagismo foi um fator etiológico importante, ocorrendo em 95,5% dos pts. Segundo a histologia, 27 pts eram "carcinoma epidermóide", 12 "adenocarcinoma" e 5 "carcinoma indiferenciado de grandes células". Sete pts eram do estágio I, 5 do estágio II, 13 do estágio IIIa e 19 do estágio IIIb. Os sintomas e sinais mais freqüentes foram dor torácica (32 pts), tosse (28 pts), emagrecimento (28 pts), dispnéia (19 pts), escarros sangüíneos (19 pts), rouquidão (7 pts) e linfonodo supraclavicular (7 pts).

Vinte e dois pts receberam radioterapia convencional e 22 radioterapia com o esquema de hiperfracionamento. O seguimento mediano foi de 7 meses, variando de 2 a 18 meses.

A sobrevida global atuarial em 16 meses foi de 28% para todos os pts, de 0,8% para os que receberam radioterapia convencional e de 59% para os pts que receberam o esquema de hiperfracionamento. ( $p = 0,005$  pelo Teste Gehan's — Wilcoxon). O "Performance Status" 80, 90 e 100 foi significativa ( $p = 0,003$ ), na análise da sobrevida nos pacientes tratados com radioterapia hiperfracionada.

## RESUMO 19

**IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO USANDO-SE UMA UNIDADE DE TELECOBALTOTERAPIA  
COM SEUS COLIMADORES REMOVIDOS**

J.F. Gonçalves, P.P. Pereira Jr, S.G.P. Cecatti, M.P. Silva e L.M.A. Guedes

Serviço de Física Médica, Instituto Nacional de Câncer, Praça Cruz Vermelha, 23. 20230 — Rio de Janeiro-RJ

A técnica de irradiação de corpo inteiro requer campos suficientemente grandes a fim de englobar todo o paciente.

Existem vários métodos que podem ser utilizados para a obtenção dos campos requeridos por essa técnica de tratamento; eles podem variar, desde a construção de uma unidade dedicada ao tratamento, deslocar o paciente ao longo de uma unidade fixa, modificação de uma unidade construída para o tratamento convencional, etc.

No INCa/RJ o problema foi resolvido através da remoção dos colimadores de uma unidade construída para o tratamento convencional; possibilita ela a obtenção de um campo circular de



2,25m de diâmetro a 147cm da fonte. O processo de remoção e reposição dos colimadores é extremamente rápido e não interfere no funcionamento normal do aparelho.

A homogeneidade do campo foi conseguida com a confecção de um filtro achatador de simples construção e de fácil colocação.

Os parâmetros dosimétricos e relevantes foram medidos nas condições geométricas de tratamento.

## RESUMO 20

### DETERMINAÇÃO DAS ISOENZIMAS DA CREATINAQUINASE EM TECIDOS GÁSTRICOS COM ADENOCARCINOMA

R.D.C. Hirata \*, M.H. Hirata \*, B. Strufaldi \*, A. Abrão \*\*, R.A. Possik \*\* e M. Asai \*\*

\* Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, SP. \*\* Departamento de Cirurgia Abdominal, Hospital A.C. Camargo, Fundação Antonio Prudente, São Paulo-SP

Com o objetivo de demonstrar alterações bioquímicas em tecidos neoplásicos, estudou-se o perfil isoenzimático da creatinaquinase (E.C. 2.7.3.2, CK) em homogenatos obtidos de pacientes com adenocarcinoma de estômago submetidos à gastrectomia. Os tecidos neoplásicos apresentaram atividade da CK inferior àquela observada nos tecidos da margem de ressecção correspondente ( $p < 0,05$ ). A separação eletroforética das isoenzimas da CK revelou a predominância da CK BB nos dois tipos de tecido gástrico, entretanto, a proporção relativa dessa isoenzima foi significativamente maior no tecido neoplásico ( $p < 0,05$ ). Duas formas variantes da CK, macro CK-1 e macro CK-2, foram detectadas nos tecidos neoplásicos, enquanto os tecidos da margem de ressecção apresentaram apenas a forma atípica macro CK-2. As características do perfil isoenzimático da CK nos tecidos gástricos com adenocarcinoma possivelmente estão relacionadas com as alterações do metabolismo das células tumorais que acompanham a transformação neoplásica.

## RESUMO 21

### CERULOPLASMINA SÉRICA E REGENERAÇÃO HEPÁTICA

L.A. Abreu e R.R. Abreu

Serviço de Bioquímica, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro-RJ

A regeneração hepática após hepatectomia parcial (HP) tem sido estudada, há longo tempo, na tentativa de elucidar os mecanismos que controlam a proliferação celular. Apesar de diversas evidências considerarem a ceruloplasmina (CP) plasmática como uma enzima sintetizada no hepatócito, não existem informações na literatura concernentes aos efeitos da HP nos níveis séricos daquela proteína.

Foram usadas nas experiências 72 ratos machos da linhagem isogênica R com peso médio de 240g. A HP foi efetuada pela técnica de Higgins, G.M. e Anderson, R.M. (*Arch. Path.* 12:186, 1931), correspondente a cerca de 70% de hepatectomia. Nos animais-controles foi seguido o mesmo método cirúrgico com a exceção de não se proceder à extirpação de tecido hepático. As colheitas de sangue foram feitas por punção intracardíaca, sob anestesia pelo éter etílico, nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 15, 20 e 25 pós-HP e nos respectivos controles. Os soros foram separados e a CP determinada pelo método enzimático espectrofotométrico (Ravin, H.A., *J. Lab. Clin. Med.* 58:161, 1961), sendo os resultados expressos em mg de CP por 100ml de soro (médias  $\pm$  desvios padrões). A análise

estatística dos resultados foi efetuada pelo teste t de Student. No 1.º dia após a HP observamos níveis séricos de CP de  $37.8 \pm 4.5$  ( $n = 5$ ), enquanto que nos animais-controles a taxa encontrada foi  $49.4 \pm 3.4$  ( $n = 5$ ). A hipoceruloplasminemia detectada no 1.º dia foi estatisticamente significativa ( $p < 0.01$ ). Por outro lado não foram achadas diferenças significativas em todos os dias subseqüentemente estudados. As experiências parecem indicar que a proliferação de cerca de 30% de tecido hepático não extirpado na HP é suficiente para normalizar os níveis séricos de CP já no 2.º dia após a cirurgia.

BOLSAS DE PESQUISA DO CNPq.

## RESUMO 22

### SUPERÓXIDO-DISMUTASE (SOD) EM HEMÁCIAS DE RATOS COM SARCOMA INDUZIDO POR 20-METILCOLANTRENO

J.K. Kwee, A.S.R. Souza, O.R. Affonso e E. Mitidieri

Centro de Pesquisa Básica — Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro-RJ

No decorrer de nosso estudo sobre a superóxido-dismutase (SOD) (E.C. 1.15.1.1.) em ratos normais e portadores de tumor detivemo-nos em estudar a enzima purificada de hemácias.

A atividade enzimática foi estabelecida em função de sua capacidade de inibir a fotorredução do iodonitrotetrazol, em condições aeróbicas numa mistura reagente contendo riboflavina, tetrametiletilenodiamina, iodonitrotetrazol e tampão fostafo pH 7,8.

Resultados preliminares demonstraram que a atividade da CuZn-SOD nas hemácias de animais com sarcoma, no 30.º dia após o transplante, aparece diminuída em relação à atividade encontrada em animais normais.

Ao ser estudada a estabilidade da enzima ao calor, foi verificado que quando aquecida a 70°C por uma hora a SOD de animais normais não apresentava atividade detectável, enquanto a de animais com tumor mantinha uma atividade mensurável.

Auxílio n.º 402257/86 do CNPq

## RESUMO 23

### AValiação de imunogenicidade do Carcinossarcoma 256 de Walker do Rato

E.L. Gonçalves, D.L. Waitzberg, L.R. Bevilacqua, M.B.T. Aurichio, E.H. Yamashiro-Kanashiro e A.J.S. Duarte

Lab. de Imunogenética e Transplante Experimental e Lab. de Metabologia Cirúrgica da Disciplina de Técnica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP — São Paulo-SP

A influência da antigenicidade do tumor sobre seu crescimento, assim com a capacidade de resposta imunológica anticélula tumoral, vem sendo objeto de estudo há vários anos. Entretanto, pouco se sabe sobre estas propriedades no que diz respeito ao carcinossarcoma 256 de Walker do rato. Este tumor parece ser um bom modelo para este tipo de estudo, considerando seu crescimento rápido uniforme e pouco susceptível de regressão espontânea. Desta forma, decidimos analisar a resposta de anticorpos antitumor em ratos Wistar machos pesando cerca de 250g. O importante foi realizado subcutaneamente na região do flanco direito, utilizando  $2,5 \times 10^5$  células viáveis. Soro destes animais ( $N = 12$ ) foram obtidos nos dias 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 e 32 pós-inoculação. Os animais em estudo apresentaram crescimento constante do tumor até sua morte. Para os ensaios de imunofluorescência indireta com o soro dos animais, anticorpo antiimunoglobulina de rato fluoresceinado, foram obtidas células tumorais por punção do líquido

ascítico de animais que tinham recebido 7 dias antes um inóculo de  $0,5 \times 10^6$  células/ml, intraperitonealmente. Nossos resultados revelaram a presença de anticorpos anticélula tumoral a partir do 12.º dia ( $4-5 \log_2$ ), que se mantiveram elevados até o 16.º dia ( $5 \log_2$ ) mas que decaíram ( $3-4 \log_2$ ) no 31.º dia, ocasião da morte dos animais. O estudo das classes de imunoglobulinas após tratamento dos soros com 2-Mercaptoethanol revelou ser este anticorpo fundamentalmente da classe IgG. A capacidade protetora ou "enhancing" destes anticorpos encontra-se no momento em estudo.

Trabalho subsidiado pelo CNPq, LIM-HC — FMUSP

## RESUMO 24

### ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CÂNCER, GESTAÇÃO E ADOLESCÊNCIA EM RATAS JOVENS E ADULTAS

M.C. Cintra Gomes \*, L. Cury \*\*, M.R. Parreira \* e C.F. Elias \*

\* Dept.º de Fisiologia e Biofísica — UNICAMP, e \*\* Dept.º de Fisiologia e Biofísica — USP São Paulo-SP

São poucos os estudos sobre câncer em fêmeas, principalmente grávidas e em fase de crescimento. Em trabalhos anteriores verificamos que o desenvolvimento neoplásico requer suprimento adequado de nutrientes, exógeno e principalmente endógeno. Tivemos por objetivo observar o crescimento do carcinossarcoma de Walker 256, (W) em ratas jovens e adultas grávidas (G) e os possíveis efeitos do tumor sobre o desenvolvimento fetal e também da gestação sobre a evolução do câncer. Utilizamos 110 ratos Wistar fêmeas com 45-55 dias (J) e 90-100 dias de idade (A). As ratas foram acasaladas ou não, divididas em grupos que receberam 250.000 células do W, no subcutâneo do flanco, no 2.º dia (2), no 7.º dia (7) ou no 14.º dia (14) após o início do experimento. Foram avaliados peso corpóreo, da carcaça e tumor e, após o parto, o peso dos filhotes e evolução das ratas. Os resultados mostram que as ratas JG, com e sem câncer, tiveram incremento de peso semelhante ao das adultas. As JW2 e AW2 sem gravidez apresentaram menor peso da carcaça em relação aos outros grupos. As mães JGW2 tiveram o menor peso corpóreo e de carcaça (pré e pós-parto) que os demais grupos; as mães inoculadas no 7.º ou no 14.º dia tiveram evolução de peso corpóreo pré-parto semelhante às grávidas sem câncer. As ratas JGW14 e AGW14 mostraram redução do peso da carcaça pós-parto até o final do 42.º dia. Nas JGW2, JGW14 e AGW2 o período de evolução do câncer foi maior que nos outros grupos; e o menor crescimento neoplásico foi observado nas mães JGW7 e AGW7. A mortalidade foi maior entre as JGW2 (66%) seguidas das AGW2 com 33,3% de morte, JGW7 com 75% e AGW7 com 66,6% após 7 dias do parto. A maioria das JGW14 morreram no 42.º dia de experimento. Na autópsia das JGW2 e AGW2 verificamos morte fetal ocorrendo em diferentes fases do desenvolvimento; nos demais grupos observaram-se metástases regionais e nos nódulos linfáticos. O peso dos filhotes ao nascer foi menor nas mães JGW2, e a evolução do peso pós-parto foi menor nas AGW2. Os resultados sugerem que se o câncer se desenvolve durante a gestação (implante no 2.º dia) os efeitos provocados, pela associação entre gravidez, câncer e idade são mais deletérios sobre as mães e sua prole em relação aos outros grupos experimentais.

## RESUMO 25

## CARACTERIZAÇÃO DOS MEDIADORES ENDÓGENOS DA CAQUEXIA NEOPLÁSICA

J.E. Belizário, M. Katz e I. Raw.

Centro de Biotecnologia, Instituto Butantan, CP 65, São Paulo-SP

A caquexia neoplásica é caracterizada por uma significativa perda de proteínas e gordura corpórea, anemia, aumento da taxa metabólica e consumo de energia na maioria dos portadores de tumores malignos. O mecanismo pelo qual o câncer induz a caquexia ainda não está definido e tem sido o nosso objeto de estudo. Nossos experimentos mostraram que a incubação do músculo hemidiafragma de ratos na presença de soros de doadores com câncer provoca um aumento na liberação de tirosina (taxa de proteólise) em relação ao ensaio-controle com o músculo contralateral do mesmo rato, incubado na ausência do soro. Este acréscimo de gradação de proteínas pode ser bloqueado pela indometacina, um inibidor da síntese de prostaglandinas, pelos agentes bloqueadores de cálcio, verapamil e quin-s e pelos inibidores de proteases lisossomais e citoplasmáticas, cloroquina e leupeptina. Interleucina I (IL1) e fator necrosante de tumores (TNF) são imunorreguladores que alteram o metabolismo de proteínas para exercer suas atividades. A presença destas proteínas está sendo analisada no soro de cancerosos pelos ensaios de neutralização com anticorpos específicos e as atividades biológicas, respectivamente, proliferação de timócitos e citotoxicidade de células L929. Outros fatores além dos citados podem estar envolvidos no mecanismo de indução de proteólise e poderão ser caracterizados no futuro.

FAPESP, FINEP e FUNDAP

## RESUMO 26

## EVOLUÇÃO DA CAQUEXIA PRODUZIDA PELO TUMOR Sp4 (ADENOCARCINOMA DE MAMA) NOS RATOS WAB/NOT

A.N. Vieira Matos e O. Rettori

C.A.I.S.M., UNICAMP, Campinas-SP, e Dept.º de Ciências Fisiológicas, UDO, Cd. Bolivar, Venezuela

O Sp4 inoculado sc. é capaz de produzir caquexia (Cx) antes do aparecimento de metástases. A Cx inicia-se repentinamente (dia "0") e pode progredir ininterruptamente até a morte ou ser interrompida por repentinamente e espontâneos ciclos de melhoria clínica (CMC) que prolongam a sobrevivência. O estudo detalhado da evolução da Cx foi feito em 11 ratos com tumor (c/t) e 10 controles (s/t), em gaiolas metabólicas individuais, medindo-se: peso corporal, consumo de alimento e água, volume (V) e densidade (D) da urina, diâmetro tumoral e, subjetivamente, comportamento. Até o dia "0" não há diferenças entre ratos s/t e c/t. Logo, os ratos c/t começam uma fase hipofágica: diminuição lenta do apetite, sede, peso e D, enquanto V aumenta e o comportamento se altera. Dois a quatro dias após se produz um *agravamento agudo*, (início da fase anoréxica): anorexia total, consumo de água quase nulo (alternando-se com picos de ingestão de curta duração), V diminuído mas claramente superior à ingestão de água, diminuição de D, apetite exagerado por sódio e desintegração progressiva do comportamento (urina e fezes no alimento), incontinência de urina. Os CMC foram sempre precedidos por um grande pico de ingestão hídrica (bem acima dos valores-controles), o apetite voltando a níveis normais ou hiperfágicos em 2-3 dias e o peso voltando às vezes a valores quase normais. Estes CMC só duram de 8 a 10 dias; alguns ratos mostraram até 2 ou 3 CMC. Os repentinamente e interrupções da Cx e as características dos sintomas sugerem que alterações no funcionamento do sistema nervoso central (principalmente hipotálamo e sistema límbico) seria um dos primeiros passos na cadeia de eventos. Os peptídeos produzidos pela enfermidade (caquexinas) teriam afinidade pelo

SNC e, ao alcançarem os umbrais dos centros nervosos, induziriam o aparecimento repentino dos sintomas. Ao diminuírem as caquexinas, os sintomas desapareceriam. A Cx resultaria principalmente do caos produzido pelas caquexinas nos centros que controlam os sistemas homeostáticos hipotalâmicos e límbicos.

## RESUMO 27

### MECANISMOS QUE INICIAM E REVERTEM, ESPONTÂNEA E EXPERIMENTALMENTE, A CAQUEXIA INDUZIDA PELO TUMOR Sp4 NOS RATOS WAB/NOT

O. Rettori e A.N. Vieira Matos.

C.A.I.S.M., UNICAMP, Campinas-SP, e Dept.º de Ciências Fisiológicas, UDO, Cd. Bolivar, Venezuela

No trabalho anterior foram demonstrados dois momentos de modificação repentina dos parâmetros fisiológicos durante a evolução da caquexia (Cx): a) passagem da fase hipofágica (FH) à anoréxica (FA); b) reversão da Cx (ou começo do ciclo de melhoria clínica, CMC). Os CMC sempre foram precedidos por grandes aumentos na ingestão de água. Portanto, decidimos testar nos ratos caquéticos o efeito do aumento experimental do volume extracelular (VEC), induzido por solução salina v.o. (o exagerado apetite por sódio nestes ratos produz um rápido aumento do VEC). O teste foi feito em 9 ratos caquéticos, observando-se em todos os casos: começo imediato de um CMC ou, caso se encontravam num CMC espontâneo, um aumento adicional da ingestão de alimento (nos ratos sãos a salina reduz o apetite). Concluiu-se que os CMC seriam induzidos por rápidos e marcados aumentos do VEC. Esta conclusão deu lugar à suspeita de que a passagem da FH à FA também estaria associada com alterações (no sentido inverso) do VEC e/ou depleção de sódio. Esta hipótese foi testada em ratos alojados em gaiolas metabólicas individuais. Tentou-se "induzir" experimentalmente a FA em 12 ratos preanoréxicos "provocando" desidratação aguda (por supressão da água) e depleção de sódio (manitol i.p.), ambos com resultados negativos. Por outro lado, a aparição do aumento exagerado do apetite por sódio (10 ratos) coincidiu sempre com o começo da FA, sugerindo uma relação causa-efeito entre os dois fenômenos. Uma hipótese unificadora seria: o tumor produziria ou induziria o aparecimento de peptídios (caquexinas), fisiologicamente bioinativados pelos rins e com afinidade pelo SNC. Níveis apropriados de caquexinas originariam a FH e posteriormente estimulariam o centro do apetite por sódio. A vasoconstrição renal que acompanha os aumentos fisiológicos do apetite por sódio desencadearia um ciclo de retroalimentação positiva (menor filtração glomerular → menor inativação das caquexinas → aumento das caquexinas plasmáticas, etc.), que originaria o início da FA. Repentinos aumentos do VEC produziram intensa vasodilatação renal (pela liberação do fator natriurético atrial e reflexos neurais originados nos receptores auriculares de volume), aumentando a inativação renal das caquexinas e iniciando-se, assim, os CMC.

## RESUMO 28

## AÇÃO DE AGENTES ESTIMULADORES DA EOSINOFILIA NO CONTROLE DO CRESCIMENTO DE UM FIBROSSARCOMA DE CAMUNDONGO

M.A.L. Loures

Centro de Pesquisa Básica, Dept.º de Imunologia, Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro-RJ

Com o intuito de estudar o efeito de substâncias estimuladoras da eosinofilia utilizamos camundongos machos B10A com 8 semanas de idade. Vermes adultos de *S. mansoni* foram obtidos de camundongos SW55 com 45 dias de infecção através de perfusão portal. Os vermes foram homogeneizados e a concentração de proteína ajustada. Os animais foram distribuídos em 6 grupos de 5 animais e tratados da seguinte maneira: A — sem tratamento; B — recebeu 100mg de Ciclofosfamida (CY) IP por kg de peso no dia -2; C — recebeu antígeno de *S. mansoni* (SMA) (100µg de PTN) ao redor do tumor 2 vezes por semana; D — recebeu SMA 2 vezes por semana e CY no dia -2; E — verme adulto de *S. mansoni* foi implantado no dorso 5 dias antes e os animais foram tratados com SMA e CY como os grupos anteriores; F — controle normal. No dia 0  $1 \times 10^6$  células de fibrossarcoma MECII foram inoculadas no dorso. Os tumores foram medidos 3 vezes por semana e a área calculada. Sangue foi coletado pelo plexo retroorbicular 3 vezes por semana e o número de eosinófilos contado.

A administração apenas de CY teve um menor papel protetor no crescimento do tumor ( $q_B = 0,49$ ) em relação aos animais não tratados ( $q_A = 0,61$ ). Animais do grupo C e D não apresentaram diferença no crescimento entre si ( $q_C = q_D = 0,26$ ). Os animais do grupo A tiveram uma taxa de crescimento do tumor igual a zero ( $q_A = 0$ ).

A contagem de eosinófilos periféricos não mostrou diferenças significativas entre os grupos; porém, quando foi feito o exame histopatológico dos tumores, observou-se uma reação granulomatosa ao redor do tumor dos animais dos grupos C, D e E com maior predominância de eosinófilos nos tumores do grupo E. Também foi observado um grande depósito de colágeno tipo I ao redor dos tumores do grupo E, e estando praticamente ausente nos tumores não tratados ou tratados apenas com CY.

Apoio financeiro CNCC e CNPq

Agradecemos a Dra. Mírian C. Jourdan, do Dept.º de Parasitologia, CCS, UFRJ.

## RESUMO 29

## SÍNTESE E ATIVIDADE ANTITUMORAL DE NOVOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS DA CLASSE 1,3,4-TRIAZÓLIO-5-TIOLATOS

A. Echevarria \*, N.F. Grynberg \*\*, T.O. Shinzato \*\* e R.M. Gomes \*\*

\* Departamento de Química/UFRJ — Itaguaí-RJ, \*\* Centro de Pesquisa Básica do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro-RJ

Este trabalho tem como objetivo a síntese e estudo estrutural de novos compostos mesoiônicos, especificamente da classe dos 1,3,4-triazólio-5-tiolatos, tendo em vista a obtenção de novos derivados com atividade antitumoral. Foram sintetizados os compostos cloreto de 1,3-difenil-2-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,3,4-triazólio-5-tiolato (MI-1) e 1,3-difenil-2-[4-(1-amino-2-dietil aminoetano)-3-nitrofenil]-1,3,4-triazólio-5-tiolato (MI-2), a partir da 1,4-difenil-tiosemicarbazida e cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla, sendo que para o MI-2 o átomo de cloro foi deslocado por uma reação de substituição nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar) pelo nucleófilo 1-amino-2-dietilaminoetano. Os compostos foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, de massa e de infravermelho.

A atividade antitumoral destes compostos foi verificada em camundongos SW aos quais foram inoculados por via intraperitoneal (i.p.)  $5 \times 10^5$  células ascíticas de Ehrlich: Os compostos MI-1 ou MI-2 foram injetados por via i.p. nas doses: 8,5,17 ou 35mg/kg de peso do animal, 48 e 120 horas após a administração das células tumorais. A verificação da eficácia do tratamento foi determinada pelo crescimento tumoral e o tempo de sobrevivência dos animais. Os resultados indicam que o composto MI-1 na dose mais elevada apresentou um efeito inibidor do crescimento do tumor, refletido no prolongamento da sobrevivência de 80% dos animais, de 3 a 15 dias em relação ao grupo-controle, o que justifica o emprego de outros esquemas de tratamento com estes e novos compostos da mesma classe.

Apoio financeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer/CNPq

### RESUMO 30

#### METABOLISMO DO PIRUVATO EM LINFÓCITOS DE RATO

R. Curi e E.A. Newsholme

Departamento de Fisiologia e Biofísica-ICB-USP — São Paulo. Department of Biochemistry — Oxford

O linfócito caracteriza-se por ser ao mesmo tempo uma célula secretória e de divisão rápida. Em incubação, esta célula apresenta elevado consumo de glicose e de glutamina, mas estes são apenas parcialmente oxidados. O piruvato é produto comum desses substratos e importante fonte energética na maioria dos tecidos de mamífero (como fornecedor de acetil-CoA para iniciar o ciclo de Krebs). Por este motivo, o metabolismo de piruvato foi sistematicamente estudado em linfócitos obtidos de linfonodo mesentérico do rato. Para isso, utilizou-se piruvato marcado ( $C^{14}$ ) no carbono-1 e 3 e realizaram-se incubações de células e de mitocôndrias. Os linfócitos e mitocôndrias de linfócitos apresentaram taxas muito baixas de descarboxilação de piruvato ( $C^{14}$ )-3; em células incubadas estas taxas foram de 15% e em mitocôndrias de 4% daquelas de piruvato ( $C^{14}$ )-1. Estes dados demonstram que o piruvato (proveniente de glicose ou glutamina) não é fonte energética importante para o linfócito e que a acetil-CoA formada deve seguir outra via metabólica que não seja a oxidação através do ciclo de Krebs. A observação de que o linfócito apresenta significativa atividade da acetil-CoA hidrolase (1 nmol/min/mg de proteína) e da ATP-citrato liase (1.4 nmol/min/mg de proteína) sugere que a acetil-CoA pode ser hidrolisada, produzindo acetato, ou formar citrato através da citrato sintase, para lipogênese. Essas duas enzimas explicam pelo menos em parte o resultado observado. Por sua vez, é muito provável que elevadas taxas da oxidação parcial de glicose e glutamina sejam suficientes para manter o suprimento adequado de energia a estas células.

R. Curi foi bolsista da FAPESP e do CNPq.

### RESUMO 31

#### EFEITO DA OUABAÍNA NA ATIVIDADE LINFOCITÁRIA

V.L.G. Moraes \*, B. Olej, L. de La Roque e V.M. Rumjanek

Dept.º de Bioquímica, ICB-CCS-UFRJ, Serviço de Imunologia, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro-RJ

A ativação celular resulta da interação de ligantes a receptores de superfície localizados na membrana plasmática. Os eventos desencadeados por esta interação aumentam o fluxo de cátions através da membrana, mantido por proteínas transportadoras, tal como a (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) ATPase.

A participação desta enzima nestes eventos tem sido evidenciada pelo efeito da adição de ouabaína, seu inibidor específico, a culturas de linfócitos, fibroblastos, etc.

O presente trabalho tem como objetivo verificar o efeito da ouabaína nos processos de ativação linfocitária que resultam na atividade citotóxica "natural killer" (NK) e na proliferação de linfócitos.

A atividade NK foi medida contra células K562 no ensaio de liberação de  $^{51}\text{Cr}$  com 4 e 18 horas de incubação em presença ou não de ouabaína. A proliferação celular foi medida em cultura de 120h de sangue total ou de células mononucleares por 96h, estimuladas por PHA, através da incorporação de  $^3\text{H}$  Timidina com ouabaína desde o momento zero ou adicionada em diferentes estágios da cultura.

Os resultados mostraram que o efeito citotóxico da atividade NK foi pouco sensível à ouabaína. Do mesmo modo, o processo de ativação das células NK induzido pelo tratamento com TPA também foi pouco afetado na presença do inibidor, comparando com o seu efeito sobre outros sistemas celulares. A proliferação linfocitária foi totalmente inibida em cultura de sangue total ou de células mononucleares, em concentrações de ouabaína na faixa nanomolar. Tal efeito inibidor foi independente do estágio da cultura no qual a droga foi adicionada e pôde ser parcialmente revertido pela adição de  $\text{K}^+$

Os resultados obtidos sugerem que a  $(\text{Na} + \text{K})\text{ATPase}$  tem papel importante na proliferação linfocitária, porém outro tipo de ativação celular, como a atividade NK, parece independe de sua função.

Apoio: Campanha Nacional de Combate ao Câncer e CNPq.

## RESUMO 32

### GASTOS NÃO-MÉDICOS DE PACIENTES COM CÂNCER

E.C. Mauad \*, MSc., G. Mucillo \*\*, Phd, G.F. Colli \*, J.C. Zapardi \* e M.A. Gonçalves \*

\* Fundação Pio XII — Hospital São Judas Tadeu, Barretos-SP, Universidade de São Paulo —  
Ribeirão Preto — Departamento de Matemática. São Paulo-SP

O diagnóstico e o tratamento dos pacientes com câncer levam a estes e a seus familiares consideráveis alterações psíquicas, sociais e financeiras. Cerca de 68% dos pacientes tratados neste hospital ganham até 3 salários mínimos. Preocupados com gastos não-médicos (transporte, alimentação, etc.) destes pacientes com câncer, nos seus deslocamentos até este hospital, resolvemos fazer o primeiro trabalho sobre esse tema no Brasil.

Foram entrevistados pelos autores, com um questionário estruturado, 114 pacientes com câncer, que procuraram o ambulatório deste hospital de janeiro a maio de 1985.

Os maiores gastos encontrados foram com transporte (27% de 1 salário mínimo), perda do dia de trabalho (8% de 1 salário) e alimentação (5% de 1 salário). Resultado semelhante foi encontrado por Lansky<sup>1</sup>. Os fatores que influenciaram estes gastos foram diferentes distâncias da residência dos pacientes ao hospital e diferentes meios de transportes (carro, ônibus, etc.).

Não foi encontrada diferença significativa nos gastos se compararmos o grupo de pacientes que ganhavam até 1 salário mínimo com qualquer outro grupo de maior renda mensal; isto significa que o ônus financeiro é maior na população que ganha menos.

Segundo Tucker<sup>2</sup>, uma doença é considerada catastrófica se apresentar gastos de mais de 15% da renda familiar. Foram encontrados 33 pacientes (29%) apresentando gastos maiores do que o considerado catastrófico.

Considerando-se o sofrimento dos pacientes com câncer, acrescido da alta significância dos gastos encontrados, a situação requer mais atenção dos Órgãos governamentais.

1 — Lansky S.B. *Cancer* **43**:403-408, 1979.

2 — Tucker, M.A. *Public Health. Rep.* **85**:419-425, 1970



## INFORMES

---

### Seminário Nacional de Organização e Avaliação dos Laboratórios de Saúde Pública: Cito-histopatologia 30 e 31 de julho de 1987

---

Realizou-se em Brasília, DF — 30 e 31 de julho de 1987 — o Seminário Nacional de Organização e Avaliação dos Laboratórios de Saúde Pública: Cito-histopatologia, promovido pelas: Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas (DND/MS), Campanha Nacional de Combate ao Câncer (CNCC/MS), Divisão de Saúde Materno-Infantil (DINSAMI/MS) e Divisão Nacional de Laboratórios de Saúde Pública/Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública.

Participaram técnicos das Secretarias de Saúde dos Estados, do INAMPS, da área laboratorial de saúde pública e técnicos específicos de cito-histopatologia, num total de 37 profissionais.

#### Relatório final

As recomendações resultantes das discussões do plenário foram agrupadas quanto ao:

##### a) Laboratório

- Os Laboratórios vinculados aos de Saúde Pública devem funcionar integrados às demais atividades como um Setor ou divisão do Laboratório Central;
- devem receber o apoio necessário ao funcionamento pleno de sua capacidade;
- e o responsável pelas atividades da cito-histopatologia deverá ser um técnico específico da área: cito-histopatologia.
- Quanto àqueles outros Laboratórios, que funcionam desvinculados do Laboratório de Saúde Pública, recomenda-se que seja estudado mecanismo de articulação entre os dois Laboratórios: de Saúde Pública e o de Cito-histopatologia.
- A regionalização dos Laboratórios satélites só deve acontecer quando forem esgotadas todas as possibilidades dos exames serem processados a nível central;
- as informações dos diagnósticos, gerados por estes Laboratórios, devem ser trabalhadas por um Sistema de Informação Único.
- Os Laboratórios devem funcionar articulados com o Sistema de Vigilância Epidemiológica.

- Em relação à supervisão, esta deverá ser exercida de forma integrada com as demais atividades laboratoriais.

- A expansão das ações de controle do Câncer deve ocorrer de forma harmônica entre o laboratório prestador de serviços, sua capacidade operacional e o planejamento da expansão.

##### b) Exame citopatológico

- Este é visto como a *técnica de exame de eleição* para rastreio em Saúde Pública;
- Deve ser desvinculado do exame clínico e deve contemplar prioritariamente a mulher que nunca realizou exame preventivo;
- A periodicidade dos exames deve ser definida de acordo com as normas do Ministério da Saúde;
- duas citologias negativas, com intervalo de um ano, permitem espaçar para intervalos de 3 anos. Acresce que devem ser consideradas as peculiaridades regionais, disponibilidade de recursos, etc;
- Não deve o exame citológico ser utilizado como técnica de diagnóstico específico para os processos inflamatórios; para tal utilizam-se outros meios de diagnóstico, como pesquisa a fresco.
- Os resultados dos exames devem ser emitidos de forma padronizada, utilizada a nomenclatura recomendada pela OPS, 1985;
- o diagnóstico de microflora deve ser sempre que possível referido por ocasião do exame citológico. Recomenda-se que seja referido de acordo com a nomenclatura da Academia Internacional de Citologia.
- O diagnóstico citológico é da responsabilidade do citopatologista, sendo vedado ao citotécnico emitir parecer ou diagnóstico microscópico. Cabe ao citotécnico exclusivamente a função de:
- realizar a leitura de todas as preparações citopatológicas e encaminhar os casos positivos, NIC, Ca. "in situ" e invasivo ao citopatologista, com os campos devidamente assinalados;
- participar ativamente da rotina do Laboratório: re-

cepção, processamento, arquivo, escrutínio e documentação;

- solicitar, sempre que se fizer necessário, a orientação do citopatologista;
- o citotécnico deverá estar capacitado para a leitura de, no mínimo, 50 preparações em sua jornada de trabalho, 6 horas.

### c) Recursos Humanos

— Foi consenso do grupo: o aperfeiçoamento, a reciclagem, a formação e a qualificação dos profissionais envolvidos na cito-histopatologia, em todos os níveis;

— Quanto à formação do técnico de nível médio, citotécnico, o grupo recomenda que:

- os cursos ora em funcionamento no país sejam apoiados, supervisionados e acompanhados;

- que outras formas de capacitação sejam pensadas, por exemplo, reativação de outros cursos que tenham sido desativados (FBCC/São Paulo). Entretanto, é imprescindível a supervisão e adoção do "Documento do Ministério da Saúde sobre a Formação dos Cursos de Citotécnicos", a fim de garantir o padrão de qualidade unificado.

— Ao citopatologista deve oferecer cursos de atualização na área, estimular o desempenho do profissional enquanto profissional da área de Saúde Pública.

- Política de Saúde;
- admissão do profissional por qualificação das funções que irá desempenhar;
- reconhecimento do citotécnico, enquanto técnico de laboratório, com uma política salarial definida, a fim de garantir a isonomia salarial.

## Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Medicina

Maria Inez Pordeus Gadelha

Campanha Nacional de Combate ao Câncer — Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas, MS

Antônio André Magoulas Perdicaris

Comissão de Ensino — Sociedade Brasileira de Cancerologia

Núbia Mendonça

Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

Adalberto Broecker Neto

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

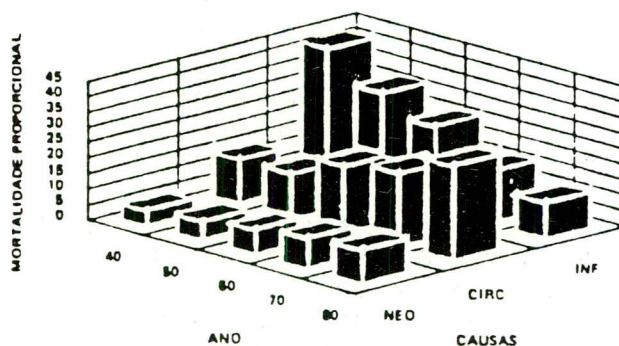
**Agradecimento** — À Professora Sílvia Regina Brandalise, pela colaboração.

### 1. Fundamentos

A análise de dados nosológicos e de mortalidade tem alertado para o problema que representa o câncer no Brasil. A par das transformações ocorridas no âmbito social, tecnológico e industrial, com aumento da sobrevivência média do brasileiro, mudanças de hábitos e atitudes e controle de doenças antes prevalentes, observa-se um aumento relativo da mortalidade por câncer no País, conforme demonstra a figura abaixo. Caso não sejam tomadas providências efetivas para a prevenção e controle das neoplasias malignas, o perfil de mortalidade por câncer não será modificado.

A incorporação de métodos científicos e de tecnologia avançada ao diagnóstico e terapêutica do câncer em nada modificou o coeficiente de mortalidade por esta patologia, nos últimos 40 anos<sup>1</sup>. Experiências de países desenvolvidos têm demonstrado que o contro-

**MORTALIDADE PROPORCIONAL, POR ALGUMAS CAUSAS, EM CAPITAIS BRASILEIRAS, 1940-1980**



le do câncer pode ser obtido através de medidas de promoção da saúde, de prevenção e/ou de diagnóstico precoce, obtendo-se, neste último caso, alto grau de resolubilidade dos recursos terapêuticos.

Já se encontram bem definidas medidas para o controle dos fatores de risco e das lesões pré-malignas de tumores prevalentes no País e, no entanto, são elas inadequadamente utilizadas. Métodos de execução simples e pouco onerosos podem ser suficientes para o diagnóstico precoce de determinadas neoplasias, cuja lesão inicial é passível de controle pela cirurgia e/ou radioterapia. Entretanto, os recursos atualmente disponíveis para o diagnóstico e terapêutica do câncer são utilizados, em grande parte, na doença em fase incurável, visando a sobrevida maior com melhor qualidade, benefício muitas vezes questionável, pela agressividade e custos dos procedimentos.

Estima-se que mais de 500.000 novos casos de câncer sejam diagnosticados no Brasil, no período de 1985 a 1990, e, considerando que o padrão atual de diagnóstico seja mantido, 350.000 destes casos serão tratados não com o objetivo da cura, mas da palição<sup>2</sup>, visto o grande número de casos avançados e sem chances terapêuticas que chegam aos centros de referência para tratamento especializado. Esta realidade expressa a ineficiência dos programas de controle do câncer no Brasil, pois as populações de risco não recebem os cuidados da prevenção e do diagnóstico precoce. Isto ocorre, em parte, porque médicos desconhecem que a maioria dos tumores malignos que incidem na população pode ser previsível, prevenida ou potencialmente curável e desconhecem, também, a relação benefício/custo da terapêutica oncológica aplicada nos casos iniciais e avançados.

Pesquisas efetuadas demonstram que os profissionais da saúde e alunos manifestam opiniões sobre o câncer que não são muito diferentes das expressas pelo público leigo, principalmente quanto à incurabilidade e indicação de terapêutica agressiva<sup>3,4,5</sup>. As opiniões colhidas dos estudantes podem se modificar, quando o contato com pacientes em ambulatório é iniciado nos primeiros anos do curso médico. Atitudes positivas são menos observadas nos estudantes que não frequentam os cursos de Cancerologia, o que é explicável pela ausência de contato com os "modelos de identificação".

Investir na educação em Cancerologia é estratégia fundamental para o controle do câncer. Compete às escolas médicas desenvolver mecanismos que superem os obstáculos ao ensino desta especialidade, procurando alcançar os objetivos de:

- 1) apresentar o câncer como um problema de saúde pública;
- 2) alertar para a necessidade da prevenção e diagnóstico precoce; e
- 3) criar no futuro médico as atitudes necessárias ao

bom desempenho profissional na assistência ao paciente oncológico.

## 2. Ensino da cancerologia nas escolas médicas brasileiras

Desde os anos trinta que o ensino da Cancerologia no Brasil é alvo da preocupação de profissionais ligados a esta área. Muitos foram os que desenvolveram esforços no sentido de melhor preparar os médicos para a prevenção e o diagnóstico precoce do câncer, como estratégia fundamental para se conseguir o controle da doença no País. Apesar de continuados durante décadas, esses esforços não conseguiram melhorar efetivamente o padrão médico da assistência, como atestam os dados de mortalidade por câncer referidos anteriormente.

Em 1976, reuniram-se em São Paulo, para a I Conferência Internacional sobre o Ensino da Oncologia nas Escolas Médicas da América Latina, representantes de várias instituições nacionais e internacionais ligadas à atividade assistencial e ao ensino médico, objetivando estabelecer diretrizes para o ensino da Cancerologia, respeitadas as particularidades dos programas educacionais de cada País. Nesta ocasião, 86,8% de 23 escolas médicas brasileiras que participaram da Conferência manifestaram-se favoravelmente ao ensino da Cancerologia na graduação, sendo que 78,8% (18/23) defenderam a criação de uma disciplina específica e 8,6% (2/23) entendiam que um enfoque multidisciplinar seria a melhor estratégia para o ensino neste nível. A Conferência recomendou, entre outros pontos, a definição de um programa mínimo que capacitasse o futuro médico para o exercício adequado da Cancerologia, através do ensino obrigatório, organizado, centralizado e adaptado às características das instituições educacionais e ao perfil epidemiológico regional<sup>6</sup>.

Somente em 1985 o tema voltou a ser discutido em nível nacional. A Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Campanha Nacional de Combate ao Câncer se empenharam na reavaliação do ensino da Cancerologia no Brasil, verificando que pouca modificação ocorrera, comparativamente ao levantamento efetuado por ocasião da Conferência referida. Foram consultadas as 76 escolas médicas do País, obtendo-se respostas de 42 delas. Falta de sistematização do ensino, informações conflitantes, conteúdo programático incompleto, treinamento inadequado e integração disciplinar insuficiente continuavam a ser os problemas freqüentes nas 42 escolas que se incluíram na reavaliação. Ressalte-se que 58,5% das respostas favoreceram o ensino da Cancerologia de forma multidisciplinar, revelando-se tendência contrária à que fora manifestada 9 anos antes<sup>2</sup>.

Neste mesmo ano, a Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Campanha Nacional de Combate ao Câncer, com o assessoramento da

Associação Brasileira de Educação Médica, divulgaram diretrizes para o ensino da Cancerologia na graduação em Medicina, com atividades distribuídas nos ciclos básico e clínico e no internato<sup>2</sup>.

Conforme essas diretrizes, não se deve criar uma disciplina específica, mas que o conteúdo programático faça parte do programa de disciplinas como Patologia Geral ou Mecanismos Básicos da Saúde e Doença, para o ciclo básico, e, no clínico, tenha abordagem multidisciplinar, a cargo de um Comitê de Tumores, formado por representantes das disciplinas ou departamentos envolvidos, com prerrogativas de coordenação do ensino, da pesquisa e da assistência. Quanto ao internato, o treinamento deve ser de caráter opcional, com atividades selecionadas e de curta duração, em Hospitais de Ensino ou em Instituições Especializadas.

Apesar das iniciativas descritas, o ensino da Cancerologia continua inadaptado à realidade epidemiológica do Brasil. Quando incluído nos currículos das escolas médicas, é apresentado como disciplina isolada, sem integração com as demais áreas do conhecimento médico.

As informações sobre câncer transmitidas no decorrer dos cursos de graduação em Medicina só podem ser analisadas parcialmente, com base nos dados atualmente disponíveis<sup>7</sup>. Elas são referidas nos currículos plenos de 19 das 76 escolas médicas e, dos 57 currículos restantes, nada se pode concluir sobre o estudo dos tumores como parte do programa de outras disciplinas.

Nos 19 currículos que incluem a matéria, observa-se grande variação na distribuição, na carga horária e na denominação da disciplina. Esta é alocada desde o 4.º até o 10.º período letivo e como estágio na fase do internato, possui carga horária que varia de 15 a 120 horas e sua denominação não é uniforme, englobando designações como Fundamentos de Oncologia, Cancerologia, Radioterapia, Quimioterapia Oncológica, Radioterapia Oncológica, Oncologia Clínica e Onco-hematologia, sendo que Oncologia é a predominante, citada no currículo pleno de nove escolas.

Vale discutir a multiplicidade de nomenclaturas para referência à matéria, obedecendo à prática médica, que se faz pelo concurso de subespecialidades. Etimologicamente, oncologia refere-se a tumor, sem especificação do caráter benigno, maligno, ou metastático do mesmo. Cancerologia é termo relativo ao estudo dos tumores malignos, possuindo o sentido implícito da sua capacidade de disseminação. Como o câncer tem indicação de tratamento multidisciplinar, a Cancerologia torna-se, por isto, a especialidade que engloba a Cirurgia Oncológica, a Radioterapia e a Oncologia Clínica como subespecialidades. No Brasil, verifica-se o uso formalizado do termo oncologia para expressar o estudo referente à abordagem clínica do câncer. Porém, já se consideram Oncologia e Cancerologia sinônimos

nos modernos dicionários da língua portuguesa.

Apontam-se como os principais empecilhos ao ensino da Cancerologia nas escolas médicas<sup>2,3,6,8</sup>.

- a) inadequação dos programas no que respeita à prevenção, epidemiologia e saúde comunitária;
- b) maior preocupação com a abrangência e não com a aplicação do conhecimento;
- c) dificuldade em dispor o ensino da Cancerologia no Currículo, dado o caráter multidisciplinar do seu conteúdo programático;
- d) organização administrativa da escola que não permite a integração disciplinar;
- e) falta de articulação do ensino com o serviço, pois os Hospitais de Ensino não costumam manter serviço especializado e nem se associar a instituições de referência para o câncer; e
- f) despreparo dos professores para o ensino da matéria.

### 3. Preparação geral do médico em cancerologia

Como parte integrante de um programa nacional de expansão da prevenção e controle do câncer, cujo objetivo principal é reduzir a morbidade e mortalidade por esta patologia, a educação médica, ao nível da graduação, deve participar com uma melhor formação geral do médico, uma vez que mais de 70% dos primeiros atendimentos ao paciente oncológico são exercidos por médicos não cancerologista. Para tanto, é necessário dotar o futuro médico dos conhecimentos, habilidades e atitudes indispensáveis à prática da Cancerologia e orientá-lo para encaminhar o paciente ao centro especializado regional, quando alcançado o limite de sua competência.

Desde o início dos anos setenta, a educação médica ao nível da graduação vem sofrendo revisão crítica, em termos de currículos, estratégias educacionais, qualificação do produto final do ensino médico, articulação do ensino com o serviço, ressaltando-se a necessidade de se avaliar o desempenho dos formandos, dos professores e da escola.

A educação médica evolui no sentido de melhor qualificar a relação ensino-aprendizado através do binômio competência-desempenho. E as competências que um médico deve possuir ao término do curso são definidas a partir de perfis epidemiológicos que, por sua vez, orientarão as necessidades ocupacionais dos médicos gerais e especialistas, nos vários níveis de assistência<sup>9</sup>.

É com esse pensamento que a comissão de Especialistas do Ensino Médico do Ministério da Educação e a Associação Brasileira de Educação Médica têm procurado delinear a educação médica, em consonância com as necessidades do País e com os preceitos da Reforma Sanitária e da VIII Conferência Nacional de Saúde<sup>9,10</sup>.

Os estudiosos preocupam-se com duas indagações fundamentais: que tipo de médico deve ser formado

e que tipo de médico as escolas podem formar? É recomendado que o ensino médico seja voltado para as necessidades e realidades regionais, podendo-se, assim, considerar a alternativa de se produzir vários perfis de profissionais.

Na formação geral do médico, a escola deve assegurar um produto final competente em Clínica Médica, Tocoginecologia, Pediatria e pequena cirurgia, e imbuído de mentalidade preventiva. Esta proposta não é definitiva e vem sofrendo revisões, inclusive com reforços em Psiquiatria e Medicina Social.

Se o câncer já representa a terceira causa isolada de morte no Brasil e a segunda em alguns Estados, é imperativo reconhecer-se que o ensino da Cancerologia deve ser incluído na preparação geral do médico. Capacitar o futuro médico para a abordagem adequada do adulto, da mulher e da criança, na área oncológica, e proporcionar bases educacionais para o planejamento e implantação de programas de prevenção e controle de neoplasias malignas prevalentes são os objetivos finais que a educação em câncer deve atingir ao término do curso de graduação em Medicina.

O presente trabalho visa a programar o ensino da Cancerologia nas escolas médicas brasileiras numa proposta que se julga consonante com as diretrizes atuais para a educação médica. Também leva em consideração as recomendações do I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia, que incluem o ensino obrigatório e multidisciplinar da matéria<sup>11</sup>.

As estratégias educacionais são estabelecidas quanto à definição de competências, seleção do conteúdo programático e respectiva distribuição curricular, métodos de ensino e avaliação do rendimento acadêmico e do programa educativo.

### 3.1. Competências

São habilidades e atitudes exigidas de um *médico geral ou especialista*, com relação ao câncer:

- Identificação de situações e grupos de risco.
- Adoção de medidas preventivas.
- Identificação dos pacientes que requeiram avaliação diagnóstica de lesões pré-malignas e neoplásicas.
- Utilização adequada dos meios complementares de diagnóstico do câncer.
- Indicação de procedimentos de diagnóstico e de estadiamento dos tumores mais frequentes no Brasil.
- Discernimento das indicações de terapêuticas multidisciplinares.
- Capacidade de prognosticar.
- Seguimento de pacientes com ou sem doença em atividade, previamente tratados ou não.
- Avaliação da relação benefício/custo do diagnóstico e da terapêutica dos casos iniciais e avançados.

- Capacidade de comunicação para redigir relatórios médicos e expor situações e opções aos pacientes, familiares e à comunidade.
- Envergadura psicológica para o contato com o paciente e a morte.
- Atitudes positivas que expressem o valor das medidas preventivas, que combatam a descrença na cura da doença e que desestimulem hábitos e vícios identificados como fatores de risco.

### 3.2. Conteúdo programático

Vários modelos de conteúdo programático podem ser elaborados. No presente trabalho, propõe-se a divisão em quatro módulos didáticos:

#### – *Biologia e epidemiologia do câncer*

- Morfologia e nomenclatura das alterações celulares tumorais e não tumorais. Neoplasias benigna e maligna. Graus de diferenciação tumoral.
- Características biológicas e bioquímicas da célula tumoral. Cinética tumoral.
- Relação tumor-hospedeiro. Carcinoma in situ, micro-invasão, invasão e metástases. Mecanismos de disseminação.
- Etiologia e epidemiologia do câncer. Carcinogênese física, química e biológica. Câncer e meio ambiente.
- Programas de prevenção e controle do câncer em vigência no Brasil. Centros regionais de referência.

#### – *Bases da oncologia médica*

- Sistemas de Estadiamento.
- Princípios da Oncologia Clínica.
- Princípios da Cirurgia Oncológica.
- Princípios da Radioterapia.
- Princípios da Quimioterapia Antineoplásica.
- Hormonioterapia do Câncer.
- Imunologia Tumoral e Imunoterapia do Câncer.
- Diagnóstico e Tratamento das Complicações Associadas ao Câncer. Síndromes Paraneoplásicas.
- Reabilitação Física e Psicossocial do Paciente Oncológico.
- O Paciente fora de Possibilidades Terapêuticas Atuais.
- O Paciente Terminal.
- Investigação de Metástases de Origem Desconhecida.

#### – *Estudo clínico das neoplasias malignas prevalentes no adulto\**

Etiologia, fatores de risco, epidemiologia, meios de prevenção e detecção, comportamento biológico, quadro clínico, diagnóstico, estadiamento,

(\*) Faz-se necessário adaptar o conteúdo programático ao perfil epidemiológico regional.

modalidades terapêuticas e fatores prognósticos dos tumores de pele, colo uterino, mama, estômago, boca, cólons e reto, próstata, tireóide, esôfago, de origem hemolinfopoiética, laringe, bexiga, brônquios e pulmões, corpo uterino, ovários e pênis.

- *Estudo clínico das neoplasias malignas prevalentes na infância e adolescência*

Etiologia, fatores de risco, epidemiologia, quadro clínico, história natural, diagnóstico, estadiamento, princípios terapêuticos, efeitos tardios do tratamento, e prognóstico de leucemias, linfomas, Tumor de Wilms, neuroblastoma, rabdomiossarcoma, tumores ósseos, retinoblastoma e dos tumores do sistema nervoso central.

### 3.3. Distribuição curricular

O conteúdo programático deve servir de base para a orientação do treinamento e não apenas como fonte de tópicos para aulas expositivas.

Em nível curricular, as atividades de treinamento e os conhecimentos básicos sobre a biologia e epidemiologia do câncer devem se inserir nos programas do ensino dos Mecanismos Básicos da Saúde e Doença, da Patologia Geral e da Saúde Pública.

As atividades relacionadas com o diagnóstico diferencial das neoplasias malignas, os exames complementares e suas finalidades de diagnóstico e estadiamento e as complicações do câncer são compatíveis com o ensino de Medicina Interna ou Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Tocoginecologia e Pediatria. A disposição do estudo dos tumores por estas áreas obedecerá à distribuição topográfica e por faixa etária da lesão primária e sempre deverá incluir todos os aspectos relacionados no conteúdo programático, desde os epidemiológicos aos terapêuticos e prognósticos.

Certamente que, por sua natureza multidisciplinar, o ensino da Cancerologia necessita de um mecanismo integrador e assessor que pode ser uma Comissão de Oncologia ou Comitê de Tumores, como referido anteriormente. Esta Comissão pode ser composta de docentes e profissionais das áreas de Patologia Geral, Epidemiologia e Saúde Pública, Pediatria, Tocoginecologia, Cirurgia Geral e Medicina Interna, cabendo-lhe a coordenação do ensino da Cancerologia de forma ordenada, harmônica e sem hiatos, repetições nem conflitos de informações entre as várias áreas. Nesta Comissão, devem-se incluir todos os cancerologistas integrantes do corpo docente da escola, que serão responsáveis pelo ensino das Bases da Oncologia Médica. Estas, por sua vez, podem ser dispostas no programa de Medicina Interna.

A referida Comissão, além de coordenar o ensino, deve atuar nas áreas da assistência médica e da pesquisa.

Ao internato caberá complementar a educação dos alunos desejosos de conhecimentos e habilidades mais específicos quanto à terapêutica e reabilitação. Estes poderão ser adquiridos, de forma opcional, em serviços especializados, comprometidos com a escola médica, dos quais esta exigirá qualidade do padrão educativo e assistencial.

### 3.4. Métodos de ensino

O ensino da Cancerologia integrado às demais áreas do conhecimento médico é imprescindível, visto a natureza multidisciplinar da especialidade, tanto em termos dos conhecimentos básicos como da prática médica. Ademais, é inadmissível que este ensino seja da responsabilidade de um único docente, numa disciplina isolada, pois isso resulta em simples transmissão de informações fragmentadas. Assinale-se, ainda, a necessidade de focar o câncer como um problema de saúde pública e de promover a atividade prática do estudante no decorrer do curso.

A qualificação geral do médico em Cancerologia representa um importante pré-requisito para que as ações de prevenção e diagnóstico precoce do câncer tornem-se viáveis e para que a terapêutica seja aplicada aos casos iniciais. O envolvimento de serviços especializados e docentes capacitados influi consideravelmente na qualidade do ensino e da aprendizagem e no desempenho do futuro médico. Assim, para o ensino da Cancerologia efetuar-se de forma adequada e efetiva, é necessário, em resumo: atividade didática interdisciplinar, articulação da escola médica com os serviços e educação continuada de professores e do pessoal dos serviços.

Da concorrência destes três aspectos pode resultar um ensino aliado à prática e adequado ao perfil epidemiológico regional. Ensinar o conhecimento médico praticando-se o ato médico tem, na Cancerologia, excelente modelo, que pode ser aplicado e realizável em todos os níveis da assistência, desde as unidades periféricas (prevenção e detecção) até os serviços especializados (tratamento, reabilitação e pesquisa) e, de permeio, os níveis que executam apenas o diagnóstico e referem os pacientes aos centros especializados, realidade encontrada na grande maioria dos hospitais de ensino do Brasil.

O treinamento em serviço deve constituir o método educativo de escolha. A ênfase deve ser dada ao câncer como um problema de saúde pública e aos meios pelos quais a prevenção e o diagnóstico precoce podem ser obtidos. Assim, a rede básica de serviços deve ser o local de treinamento preferencial, na qual sejam desenvolvidos programas de prevenção e detecção do câncer que utilizem os estudantes como agentes operacionais, sob a devida supervisão docente.

Dever-se-á manter a observância de carga horária maior dedicada às atividades práticas, que serão com-

plementadas pelas informações dispostas no Conteúdo Programático.

O treinamento em Centros de Saúde deve incluir a pesquisa de dados clínico-epidemiológicos e a participação na implantação e avaliação dos programas de controle do câncer. As etapas de diagnóstico, estadiamento e terapêutica e o seguimento ambulatorial de pacientes devem ser desenvolvidos em centros oncológicos (hospitais especializados ou serviços de oncologia de hospitais gerais), com os quais os Centros de Saúde se integrem no sistema de referência e contra-referência.

Insiste-se que o treinamento em serviço deve ter como base a vivência e análise de situações reais que releve a importância da prevenção e do diagnóstico precoce para o controle do câncer e que ressaltem a limitação da terapêutica dos casos avançados e os fatores prognósticos conforme a época do diagnóstico e o tratamento efetuado.

### 3.5. Avaliação do rendimento acadêmico e do programa educativo

A avaliação do rendimento acadêmico, seja dos conhecimentos básicos adquiridos, seja do desempenho em serviço, compete às áreas pelas quais se distribuiu o ensino da Cancerologia, não devendo se restringir aos procedimentos tradicionais de avaliação. As condições e os níveis de desempenho devem ser rigorosamente ajuizados.

Métodos criteriosos devem ser desenvolvidos também para a avaliação do programa e recomenda-se a utilização de parâmetros qualitativos e quantitativos.

Os dados obtidos devem ser utilizados como indicadores de qualidade dos parâmetros avaliados, apontando ou não a necessidade de intervenção nas estratégias educacionais aplicadas.

### Referências Bibliográficas

1. Brasil — Ministério da Saúde, SNPES/DNDCO. Controle das Doenças não Transmissíveis no Brasil. Brasília, 1986, p. 7.
2. Campanha Nacional de Combate ao Câncer e Sociedade Brasileira de Cancerologia. Ensino da Cancerologia no Curso de Graduação em Medicina. Revista Brasileira de Cancerologia, 1985; 31 (2): 174-176.
3. World Health Organization. Undergraduate Education in Cancer in the European Region — Report on a UICC/WHO Meeting, Geneve, 6-8 April, 1981. EURO Reports and Studies 49. Copenhagen, World Health Organization, 1981, pp 3-7.
4. Madden RE, Dornbush RL — Attitudes of Medical Students and Faculty Toward Cancer. Journal of Cancer Education, 1986; 1 (3): 177-181.
5. Lebovits AH, Croen LG, Goetzel RZ — Attitudes Toward Cancer. Cancer, 1984; 54 (6): 1124-1129.
6. Estévez RA, Goes JS e Álvarez CA — Manual para el Control del Cáncer en América latina. 14: Enseñanza de la oncología en las escuelas médicas de América latina. Buenos Aires. Editora Médica Panamericana, 1978, pp 202-208.
7. Associação Brasileira de Educação Médica. Currículos Plenos dos Cursos de Graduação em Medicina. Rio de Janeiro, 1986.
8. Shibata HR — Undergraduate Teaching of Oncology in Canadian Medical Schools. Journal of Cancer Education, 1986; 1 (3): 205-206.
9. Associação Brasileira de Educação Médica; Comissão do Ensino Médico do MEC — Preparação do Médico Geral — Reexame e Perspectivas. Rio de Janeiro, 1986, 45 p (mimeo).
10. Brasil — Ministério da Educação/Secretaria da Educação Superior/CEEM. Ensino Médico — Bases e Diretrizes para sua Reformulação. Documento n.º 6. Brasília, 1986, 16 p (mimeo).
11. Brasil — Ministério da Saúde, SNPES/DNDCO. Anais do I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia, realizado em Brasília — DF, de 16 a 18 de setembro de 1987.

---

## I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia

---

Realizou-se em Brasília, DF, de 16 a 18 de setembro de 1987, o I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia.

Os resultados do evento nas áreas médica, odontológica e de enfermagem são aqui apresentados:

### Resultados do I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia

O Câncer constitui, por sua natureza multifatorial e seu comportamento diversificado e complexo, um grupo de afecções, que tem como elemento comum a alteração do equilíbrio celular, num processo biológico anárquico, acompanhado de drásticas mudanças morfofuncionais do hospedeiro.

Alterações de natureza cultural, social e econômica, nas últimas décadas, mudaram consideravelmente os padrões e os indicadores de morbi-mortalidade no Brasil, levando a gritantes contrastes, próprios de um país

emergente. A crescente industrialização, o êxodo rural e a urbanização desordenada introduzindo modificações de hábitos e costumes, assim como o declínio das doenças infecto-contagiosas, o desrespeito e as agressões ao meio ambiente com exposições crescentes a situações e fatores de risco e o aumento da expectativa de vida da população, favorecem a manifestação e a prevalência de Doenças Crônicas-Degenerativas, entre as quais o CÂNCER, levando a que se constituam sério problema de saúde pública.

De uma forma geral, o que foi observado na área de Saúde, em relação ao ensino da cancerologia, a nível de graduação, na maioria das escolas, é que há uma falta de dimensionamento do problema, com desarticulações que levam a uma visão distorcida, pouco competente e dissociada da realidade comunitária. Assim, o produto final da maioria de nossas escolas não se apresenta capacitado para participar de atividades de pro-

moção, prevenção e controle nessa área.

Diante desta realidade, o I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia tem como objetivo a discussão dos seguintes tópicos:

- a) objetivos e metas do ensino da cancerologia na graduação;
- b) níveis de informação e competência;
- c) organização e metodologia do ensino (enfoque multidisciplinar);
- d) avaliação dos resultados de treinamento;
- e) discussão sobre material didático;

Nessa perspectiva, a Divisão Nacional de Doenças Crônicas-Degenerativas organizou, juntamente com outras Instituições, este Seminário.

### Relatório do Grupo Médico

O grupo reconheceu que o problema de ensino da cancerologia na área médica contém no seu bojo variantes que são específicas de cada entidade de ensino a ser considerada.

De uma forma geral, o que foi observado a nível da graduação na maioria das escolas médicas, foi que há uma falta de dimensionamento do problema, com desarticulações que levam a uma visão distorcida e dissociada da realidade comunitária. Assim, o produto final da maioria de nossas escolas não se apresenta capacitado para participar de atividades de promoção, prevenção e controle nesta área.

Estima-se que entre 1985 e 1990 serão diagnosticados 500.000 novos casos de câncer no Brasil. Apesar dos avanços tecnológicos nas áreas do diagnóstico e tratamento não houve alterações nos coeficientes de mortalidade, nos últimos 40 anos, constatadas pelos profissionais da cancerologia.

Neste contexto concluímos que o *Ensino da Cancerologia na Graduação do Curso de Medicina deve ser obrigatório*.

Fica reconhecido que somente com a integração entre as diversas disciplinas médicas, a oncologia poderá atingir os objetivos necessários para consolidação de uma atitude ética e competente do recém-graduado. Isto significa que o problema câncer não deve estar dissociado do conjunto sócio-econômico-político-cultural da sociedade brasileira.

Assim, ao nível da graduação, o ensino da cancerologia deve enfatizar a prevenção e a detecção precoce.

Para alcançar estes *objetivos* o grupo recomenda o seguinte:

- a) conteúdo programático básico, constituído de:
  1. valorização epidemiológica;
  2. noções básicas de biologia tumoral;
  3. introdução aos métodos de detecção, prevenção e ação comunitária;
  4. apoio geral ao paciente com doença avançada;
  5. noções básicas de tratamento e reabilitação.

- b) fortalecimento das atuais estruturas de ensino em câncer;
- c) enfatizar a necessidade de treinamento em serviço;
- d) formação de comissões multidisciplinares e/ou interinstitucionais.

Deve-se, pois, desenvolver em toda plenitude o tripé universitário: ensino, pesquisa e assistência, com o objetivo primordial de contribuir para o controle do *câncer, como Problema de Saúde Pública*.

### 1. Grupo de odontologia

No estudo da situação do câncer bucal no Brasil verificamos que os índices da Divisão Nacional de Doenças Crônicas-Degenerativas atribuíam ao câncer bucal, em média, o terceiro lugar em ocorrência dentre todos os cânceres do corpo humano. Destes, o carcinoma epidermóide ou espino-celular é o mais ocorrente, atingindo entre 90% e 95% dos casos. Estes dados justificam a importância que deve ser dada ao processo de ensino-aprendizagem referente ao câncer bucal na formação do cirurgião-dentista.

A XXI Reunião da Associação Brasileira de Ensino Odontológico e o XII Encontro Nacional de Dirigentes de Faculdades de Odontologia, realizados na Universidade de São Paulo, de 31 de agosto a 4 de setembro de 1985, fixaram os objetivos do ensino do câncer bucal em:

#### 1. Área de conhecimentos

Informar ao aluno os aspectos histopatológicos, radiográficos e clínicos do câncer bucal, a epidemiologia e o tratamento, enfatizando a necessidade do diagnóstico precoce.

#### 2. Área de habilidades

Desenvolvimento da capacidade de reconhecer as manifestações do câncer bucal, através da prática clínica em ambulatórios, ou serviços especializados.

#### 3. Área de atitudes

Promover mudança de comportamento através do entendimento de que o câncer bucal é um problema de saúde muito sério e que precisa ser prevenido.

Ficou estabelecida a matéria programática para este ensino que seria:

*Matéria programática para o ensino de câncer bucal*

1. O cirurgião-dentista e seu papel frente à luta contra o câncer bucal.
  - Aspectos legais.
2. *Metodologia do exame clínico*
  - 2.1 — Anamnese
  - 2.2 — Exame físico



- 2.3 — Exames complementares
- 2.3.1 — Radiográficos
- 2.3.2 — Hematológicos
- 2.3.3 — Citologia esfoliativa
- 2.3.4 — Biópsia
- 2.3.5 — Anatomopatológico
- 2.3.6 — Outros exames

### 3. *Lesões Fundamentais*

O cirurgião-dentista deve conhecer um pouco de estomatologia para poder colaborar com a cancerologia bucal.

### 4. *Epidemiologia*

- 4.1 — Índices: Incidência  
Prevalência  
Morbidade  
Mortalidade

- 4.2. — Fatores de risco

### 5. *Considerações acerca da Etiopatogenia*

- 5.1 — Teorias

### 6. *Lesões cancerizáveis*

### 7. *Classificação de tumores*

### 8. *Manifestações clínicas do câncer bucal*

- 8.1 — Classificação dos principais aspectos clínicos
- 8.2 — Descrição topográfica

### 9. *Diagnóstico diferencial do câncer bucal e tumores benignos*

- 9.1 — Diferenças microscópicas
- 9.2 — Diferenças macroscópicas

### 10. *Tratamento do câncer bucal*

- 10.1 — O trabalho em equipe
- 10.2 — Opções simples
- 10.3 — Opções combinadas

### 11. *Cuidados especiais para o tratamento odontológico de pacientes cancerosos irradiados*

- 11.1 — Efeitos biológicos das irradiações
- 11.1.1 — Cáries de irradiação
- 11.1.2 — Osteorradionecrose

### 12. *Reabilitação do paciente canceroso*

- 12.1 — Reabilitação psicológica
- 12.2 — Prótese buco-maxilo-facial

Utilizar-se-ia a metodologia de ensino adaptada aos objetivos propostos. A temática deve ser abordada, no mínimo, em 15/horas aluno, principalmente na disciplina de Semiologia e/ou diagnóstico bucal mas, também, referenciada nas disciplinas de: Patologia, Radiologia, Cirurgia/Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Odontopediatria e outras que o currículo próprio de cada Faculdade indicasse como a melhor locação para o tema.

Na metodologia de ensino usar-se-iam as seguintes estratégias:

1. Aulas Teóricas — Expositivas e outras;
2. Aulas Práticas em Ambulatório;
3. Estudo dirigido e/ou orientado. Discussão de casos clínicos (se possível, reuniões anatomoclínicas).

Nesta Reunião da ABENO clareou-se o relacionamento médico-odontológico que deve manter um elo íntimo em todos os níveis, principalmente o hospitalar.

Refixaram-se os limites de atuação do cirurgião-dentista, desde que especialista e integrado em equipe médica, no direito do tratamento das neoplasias malignas que acometem o segmento maxilo-buco-facial, de acordo com a Resolução do CFO n.º 155, de 25/10/84, que deliberou sobre a matéria, em conjunto com o Conselho Federal de Medicina.

Neste I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia acrescentaram-se alguns tópicos na abordagem do problema na área da odontologia, tanto a nível de graduação como a nível de cursos de pós-graduação, ou educação continuada.

No que tange aos cursos de graduação, foi sugerido pelos presentes, a necessidade de serem estabelecidas formas de melhoria da capacitação docente (formação, treinamento e reciclagem) e de serviços de apoio. Também com subvenção e verba do MEC devem ser criados em todas as Faculdades e Cursos de Odontologia do Brasil, pelo menos laboratórios de anatomia patológica adequados à capacidade da entidade e levando em consideração a relação custo-benefício. Estes laboratórios devem poder servir como centros de formação de novos docentes e devem estar abertos para a formação de profissionais da área de saúde ou de pessoal de apoio (técnicos, etc.).

Quanto aos cursos de pós-graduação ou de educação continuada para o profissional, deve existir uma integração com o Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde (SUDS), com a criação de Centros de Referência ou retaguarda, que ajam como verdadeiros centros de apoio e criados de forma organizacional, localizados dentro de uma complexidade crescente, e que obrigatoriamente assegurem o envio da contra-referência dos casos recebidos.

Reafirmou-se a necessidade e importância da efetiva integração do profissional cirurgião-dentista nas equipes de saúde e a garantia da real participação do odontólogo nos estágios e residências hospitalares.

Embora neste I Simpósio Brasileiro sobre Educação em Cancerologia os estudos tenham-se limitado às profissões das áreas de medicina, odontologia e enfermagem, recomenda-se uma macrovisão extensiva a outras áreas envolvidas com o câncer, tais como Psicologia, Assistência Social, Sociologia, Fonoaudiologia, etc.

Finalmente, destacou-se o conceito de educação em cancerologia, que deve ser bem amplo e também extensível à dimensão de educação da comunidade.

### Adendo

Recomendou-se que, da mesma maneira como está sendo elaborado para a área da medicina, seja extensível à área de odontologia, material didático-pedagógico e manual de orientação para diagnóstico e prevenção do câncer bucal. Este material deve ser distribuído às faculdades, serviços e congêneres.

### Enfermagem

1. Não há preparo satisfatório da equipe de enfermagem para prestação de cuidados em cancerologia.

Conteúdos referentes à cancerologia estão dispersos por várias disciplinas nos currículos de graduação, com exceção de 1 escola (Sergipe), que tem uma disciplina específica com 90 horas.

Há referência a esses conteúdos, referendado pelo grupo, mas estes parecem não ser suficientes para proporcionar a competência no cuidado ao paciente.

2. Inexiste o enfoque epidemiológico, enquanto eixo norteador dos currículos de graduação em Enfermagem, gerando dificuldades na atuação do profissional recém-graduado, na realidade dos serviços.

3. O câncer é uma doença que traz um estigma social importante, de "doença que mata". Isto determina uma atitude de negação por parte dos profissionais de saúde e da própria população, dificultando a implementação de programas de prevenção e detecção precoce.

4. Não deve haver dicotomia entre aspectos preventivos e curativos. Os dois se revestem de igual importância.

O objetivo da enfermagem é o cuidado, e cuidado subentende atividades de prevenção, de tratamento e de reabilitação. Neste sentido, os currículos de graduação em enfermagem devem preparar o profissional para atuar nos três níveis de atenção.

Propõem-se como conteúdos a serem desenvolvidos, a nível de graduação em Enfermagem:

- a) Ênfase à prevenção primária, focalizando o cliente e também a equipe prestadora de serviço:
  - identificação dos fatores e grupos de risco;
  - conhecimento das medidas de proteção para indivíduos expostos aos fatores de risco.
- b) Prevenção secundária:
  - detecção precoce; reconhecimento de sinais de perigo, atuação em programa de detecção

precoce de câncer de colo uterino e de mama;

- cuidados ao paciente portador de câncer em tratamento.

c) Prevenção terciária:

- reabilitação

Esses conteúdos poderão ser abordados em uma disciplina específica ou não, de acordo com a realidade de cada escola.

5. As ações de coordenação de Educação em Cancerologia deverão ser realizadas pelo Ministério da Saúde, com a participação do Ministério da Educação, do Ministério da Previdência e Assistência Social, incluindo profissionais que atuam na área da cancerologia (medicina, enfermagem, odontologia, fisioterapia, psicologia, fonoaudiologia, serviço social), a fim de garantir a continuidade das discussões iniciadas neste seminário e ampliá-las em termos de educação continuada, residência, especialização e educação comunitária em cancerologia.

6. Visando à realização de trabalhos de conscientização da enfermagem e o estudo de questões relativas à oncologia, os enfermeiros docentes e assistenciais, que participaram deste simpósio, devem trabalhar na estruturação do GRUPO DE INTERESSE CLÍNICO EM ONCOLOGIA, da Associação Brasileira de Enfermagem, a nível local, regional e nacional.

7. Considerando a necessidade de dados epidemiológicos para o planejamento na área educacional e assistencial deve ser reforçado o papel do Ministério da Saúde, na informação em cancerologia, através da dinamização de informes junto às faculdades e instituições assistenciais.

8. O processo de reformulação do currículo mínimo do curso de Graduação em Enfermagem, ora em curso, deve adotar como eixos norteadores o enfoque epidemiológico e a integração ensino-serviço, evitando a dicotomia entre aspectos preventivos e curativos.

9. A Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, através da Campanha Nacional de Combate ao Câncer — Programa de Educação em Cancerologia, deve criar um Subprograma de Educação em Enfermagem para Cancerologia estipulando as competências a serem atingidas, a nível de graduação.

10. Tendo em vista o despreparo do enfermeiro docente e assistencial para atuação na área de cancerologia, o Ministério da Saúde e o da Educação devem criar mecanismos para agilização e divulgação de programas de capacitação técnica, pedagógica e de pesquisa, e de intercâmbio entre instituições nacionais e estrangeiras.

## AVISOS

---

---

### PRÊMIO CYANAMID — PRODUTOS ONCOLÓGICOS/LEDERLE

---

1988

---

#### — REGULAMENTO —

---

Trata-se de um Prêmio que tem o patrocínio da CYANAMID — Produtos Oncológicos/Lederle, sob os auspícios da AMB (Associação Médica Brasileira), SBC (Sociedade Brasileira de Cancerologia) e SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica).

O tema de 1988 é: LINFOMAS — Tratamento Quimioterápico.

Ao autor do melhor trabalho, clínico ou experimental, será conferido um Diploma e um Prêmio em dinheiro, no valor de Cz\$ 60.000,00 (sessenta mil cruzados), na última semana de novembro de 1988, em local a ser anunciado antecipadamente pela imprensa leiga e pelas revistas médicas.

Durante a solenidade, o 2.º e o 3.º colocados receberão Diploma de Menção Honrosa.

Os três primeiros trabalhos serão publicados, sob forma de livro.

O julgamento dos trabalhos será feito por Comissão integrada por Membros escolhidos pela AMB, SBC e SBOC.

Os prêmios serão entregues, em caso de o trabalho ter mais de um autor, ao primeiro colocado na lista dos autores.

Os trabalhos deverão ser entregues, *impreterivelmente*, até o dia 30 de agosto de 1988, devendo ser enviados em 6 vias, datilografados em espaço 2, em envelope lacrado, sobrescrito com o pseudônimo, contendo no seu interior o nome e o endereço do(s) concorrente(s).

Os trabalhos deverão ser enviados para a Sociedade coordenadora do Prêmio CYANAMID — Produtos Oncológicos/Lederle — 1988:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

Av. Ipiranga, 6.690, sala 320

90610 — Porto Alegre — RS

Atenção: Sr. Presidente da SBOC

tendo no envelope a indicação "PRÊMIO CYANAMID — PRODUTOS ONCOLÓGICOS/LEDERLE — 1988".

---

DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGY  
FOR PATHOLOGISTS  
1988 POSTGRADUATE INSTITUTE

---

The Johns Hopkins University School of Medicine offers the

**29TH ANNUAL POSTGRADUATE  
INSTITUTE FOR PATHOLOGISTS  
IN CLINICAL CYTOPATHOLOGY.**

---

This is designed as a Subspecialty Residency in *Clinical Cytopathology*. It is then highly compressed for the busy Pathologist into 152 AMA Category I credit hours in two courses, both of which must be taken:

- *February through April 1988, Home Study Course A* is provided each registrant for personal reading and microscopic study at their own laboratory in preparation for Course B; and
- *April 25 to May 6, 1988, In-Residence Course B* is an extremely concentrated *lecture series* with intensive *laboratory studies* and vital *clinical experience* at the Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, U.S.A.

This Institute, Course A and Course B, is designed *solely for pathologists* who are Certified (or qualified for certification) by the American Board of Pathology or its international equivalent. An intensive refresher in all aspects of *Clinical Cytopathology* will be provided with time devoted to newer developments and techniques, special problems, and recent applications including *immunodiagnosis* and *needle aspiration*. Topics are covered in lectures, explored in small informal conferences, and discussed over the

microscope with the Faculty. Abundant self-instructional material is available to maximize learning at each individual's pace.

The Institute begins in February 1988. The Home Study Course A must be successfully completed before starting Course B on April 25<sup>th</sup> in Baltimore. The loan set of slides with texts (Course A) will be sent to each participant within the United States and Canada for home-study during February through April. Participants *outside* of the United States and Canada *must make prior* special arrangements to study Course A in adequate time before Course B.

*Application and completed pre-registration* is advised at the *earliest* date possible, to assure an opening. Completed pre-registration, however, *must* be accomplished *before March 25, 1988*, unless by *special arrangement*.

For details, write: John K. Frost, M.D., 604 Pathology Building, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD 21205, U.S.A.

The entire Course is given in *English*.

# INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

A Revista Brasileira de Cancerologia tem por finalidade 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.

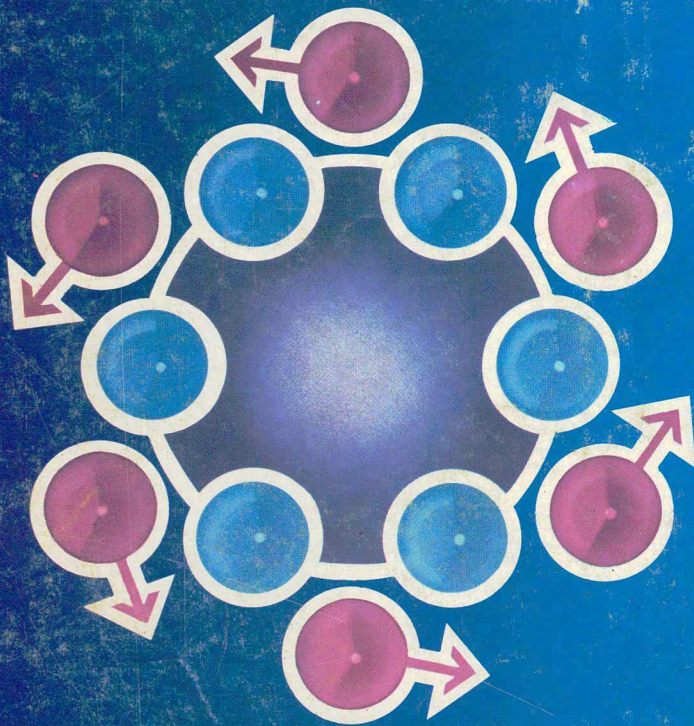




Clássico, mas... atual **METICORTEN**  
**PADRÃO EM CORTICOTERAPIA**

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.

