

ISSN 0034-7116

VOL. 32
Nº 1
MARÇO
1986



11, ex 1

Revista Brasileira de Cancerologia

R
EX 1



Garamicina

Líder na preferência da classe médica no combate as infecções por gram-negativos

"Não ocorreu ototoxicidade em nenhum dos pacientes e nefrotoxicidade relacionada à droga foi relatada em 2% dos pacientes geriátricos."

Zaske D. et all

JAMA, Dec. 17, 1982 - Vol. 248, n° 23

"Todos os pacientes foram tratados com Gentamicina (Garamicina) de 10 a 26 dias (19,5 dias em média) e todos foram curados."

Itzhak Brook, M.D.

Chest, 79: 1981

"Uma única dose de Gentamicina (Garamicina) e Clindamicina administrada em pré-cirurgia, mostrou reduzir a incidência da infecção na ferida pós-operatória na cirurgia abdominal de emergência de 32,3% para 10,4%."

Richards, D.G. et all

J. R. Coll Surg Edinb 26:232-37, 1981

"Cura completa foi conseguida em 25 (64%)."

Eeckels, R. et all

Acta Paediatr Belg 33: 243-251, 1980

"Gentamicina mostrou ser ligeiramente superior a Tobramicina."

Melby K. et all

Chemotherapy, 25: 286-295, 1979

"Cerca de 66 pacientes queimados com função renal normal."

"... Não foi observada ototoxicidade. Em 2 pacientes foi observada nefrotoxicidade provavelmente relacionada com gentamicina."

Zaske, D. et all

Burns 7: 215-220

"Uma dosagem de 2,5 mg/kg dada a cada 8 horas como adequada para a maioria das crianças na ausência de insuficiência renal, mas é necessário o ajuste da dosagem de acordo com a concentração sérica de gentamicina."

Taylor M. et all

Dis Child - 51: 369 - 372, May 1976

Netromicina

Sulfato de netilmicina injetável

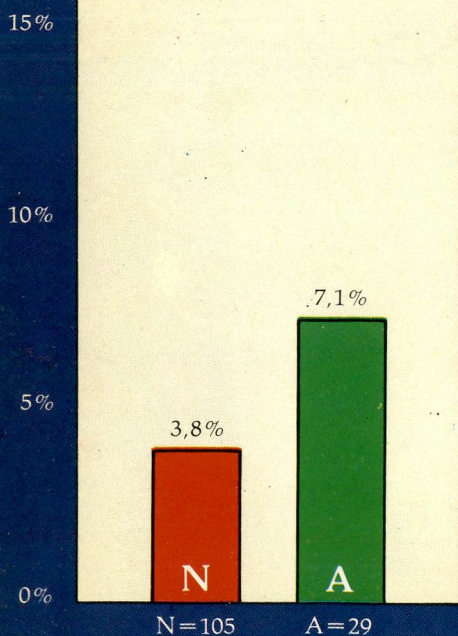
**Significativamente menos
nefro e ototóxico que
os demais aminoglicosídeos**

Estudo comparativo com Netromicina e amicacina

Infecção das Vias Urinárias

INCIDÊNCIA
DE NEFROTOXICIDADE
MEDICAMENTOSA

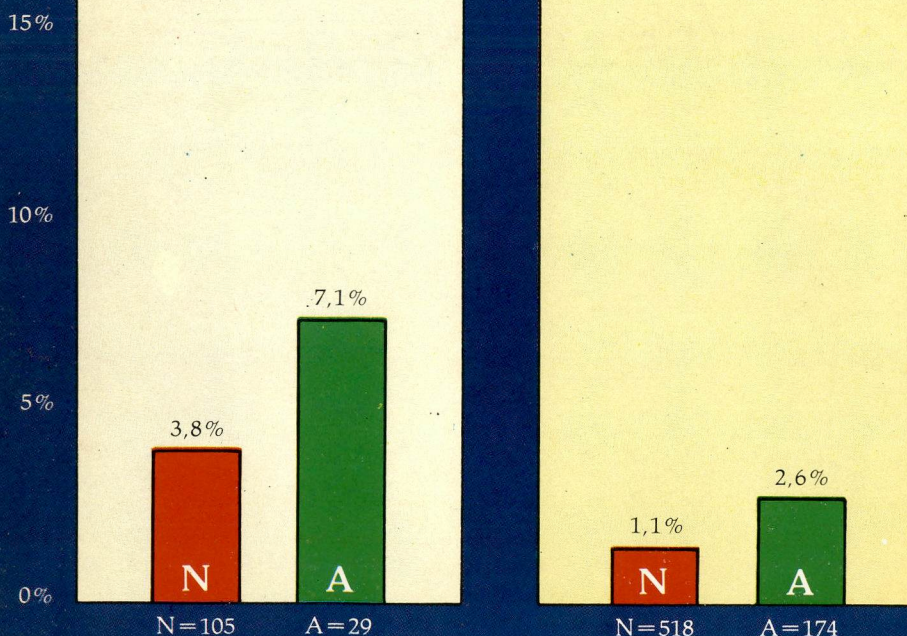
Reações Nefrotóxicas*



Infecção Sistêmica

INCIDÊNCIA DA DISFUNÇÃO
VESTIBULAR ALTERAÇÃO
AUDIOMÉTRICA

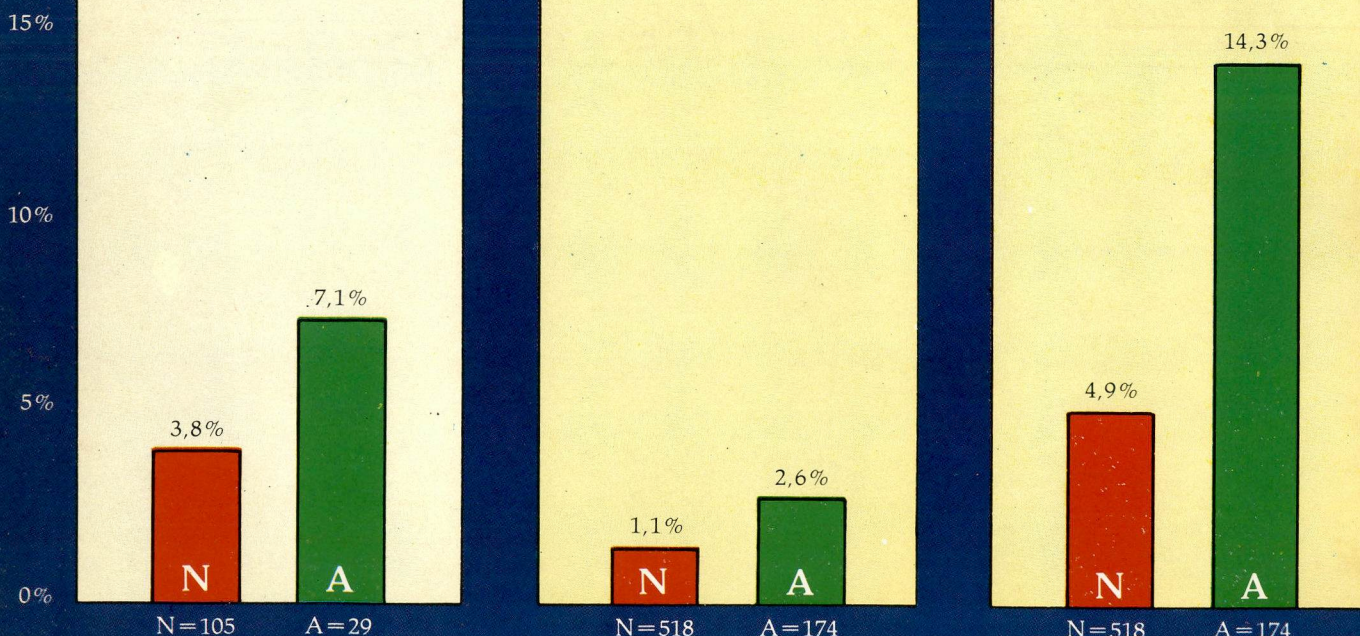
Reações Vestibulares**



Infecção Sistêmica

INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÃO
AUDIOMÉTRICA ASSOCIADA
A MEDICAMENTOS

Reações Audiométricas**



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

** Audiograma revelando perda auditiva ≥ 15 dB em 2 ou mais frequências.

* Inclui pacientes neutropênicos e não neutropênicos



Incidência de reações apresentadas.

N = NETROMICINA

A = AMICACINA

*Schering**

*Pioneira na pesquisa de
Interferon Recombinante*

* Subsidiária da Schering/Plough

Revista Brasileira de Cancerologia



Vol. 32

Nº 1

Março 1986

ÍNDICE

- 3 Editorial
- 5 Detecção imuno-histoquímica de antígenos de superfície ABH em carcinoma de células transicionais da bexiga — Descrição do método e comparação com a histologia clássica *Venâncio A. Ferreira Alves, Miguel Srougi, Raimunda T. de Macedo Santos, Luzia Umeda Yamamoto, Luiz Carlos da Costa Gayotto e Sami Arap*
- 13 Fatores prognósticos no carcinoma do colo de útero, estágio III *Luis Souhami e José Andrade C. Melo*
- 19 The treatment of non-Hodgkin's lymphomas *David. J. Straus*
- 31 Análise morfológica comparativa da carcinogênese química cutânea entre camundongo (*Mus musculus*) e gerbilho (*Meriones unguiculatus*) *Maria Angélica Guzmán Silva e Jorge S. P. Guimarães*
- 43 A questão do tabagismo em alguns hospitais do município do Rio de Janeiro *Vera Luiza da Costa e Silva, Hilton Augusto Koch e Geniberto de Paiva Campos*
- 47 Transplante de medula óssea *Mary Evelyn Dantas Flowers*
- 49 A review of current concepts in cancer chemotherapy *Laurie F. Smaldone e Stehen K. Carter*
- 63 Osteoartropatia hipertrófica associada a carcinoma mucoepidermóide da glândula parótida *Mario Alberto Dantas L. da Costa, Nilson Soares P. de Mendonça, Miguel J. Froimitchuk e Sérgio E. Allan*
- 67 Seminário de integração do setor Saúde para o Controle do Câncer Cérvico-Uterino

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 Juacaba
(Fortaleza, CE)
Hiram Silveira Lucas
(Rio de Janeiro, RJ)
Jacob Kligerman
(Rio de Janeiro, RJ)
José Aristodemo Pinotti
(Campinas, SP)
José Baptista da Silva Neto
(São Paulo, SP)
Juvenal Antunes de Oliveira Filho
(Campinas, SP)
Miguel Srougi
(São Paulo, SP)
Milton Rabinowits
(Rio de Janeiro, RJ)
Sergio Edgard Allan
(Rio de Janeiro, RJ)
Sergio Luiz Faria
(Campinas, SP)
Sergio Petrilli
(São Paulo, SP)
Walter Roriz de Carvalho
(Rio de Janeiro, RJ)

JORNALISTA RESPONSÁVEL:
Lêda Di Martino

SECRETÁRIA:
Rosylene Garcês Moreira Lima

SOCIEDADE BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA

DIRETORIA

PRESIDENTE:
Luiz Carlos Calmon Teixeira — BA

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

SECRETARIA PERMANENTE:

SECRETÁRIO-GERAL:
Josef Stangl — BA

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

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

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

© 1986 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 © 1986.
Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

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

Informações sobre o direito de cópia (Copyright). É condição para efeitos da publicação que os manuscritos enviados a esta Revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia sejam transferidos ao editor desde que aceite para publicação. Os direitos de cópia (Copyright) incluem os direitos exclusivos para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separata, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico, eletrostático, fita magnética, mecânico, por fotocópia, gravação ou qualquer 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

Para o ano de 86 a REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA optou por trazer algumas formas novas de textos, dentre os quais merece destaque imediato a área de **OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO**, que tem características especiais. É uma seção que pretende acolher depoimentos pessoais de especialistas credenciados a respeito de temas controversos, ou recentes, ou que estejam em evidência. Seu destinatário ideal será o oncologista não-especialista que, numa rápida incursão pelo assunto obterá informações úteis à sua prática ou seu conhecimento técnico.

Programou-se também um número especial dedicado aos tumores do testículo. Foram feitos convites a autores nacionais e de outros países para que enviem suas colaborações. Para tanto, a RBC entrou em contacto com os Drs. M. Srougi, M. Rabinowits, S. Simon, N. Javadpour, T. Greco, J. Holland, P.R. Exelby e G. Thomas, entre outros de experiência igualmente relevante no setor.

Serão também objeto de publicação pela RBC os trabalhos premiados no Concurso de traba-

lhos Científicos do 3º Simpósio de Oncologia da PUC do Rio Grande do Sul, de realização marcada para outubro de 86. A iniciativa representa — espera-se — estímulo aos autores e, ao mesmo tempo uma abertura promissora de pesquisas e publicações em nosso meio.

Finalmente, devemos salientar, no presente número, o TEMA DE REVISÃO referente aos aspectos atuais da quimioterapia, organizado por Laurie Smaldone e Stephen Carter.

A presteza com que ocorrem às páginas da RBC autores tão experientes atesta, para além de seu empenho em cooperar, a confiança numa publicação que mantém seu objetivo básico — o de ocupar com adequação seu espaço editorial entre revistas científicas no Brasil. O ano de 1986 trará, portanto, assim o esperamos, a reiteração desses propósitos.

Jorge Wanderley
Editor

DETECÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE ANTÍGENOS DE SUPERFÍCIE ABH EM CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONAIS DA BEXIGA

Descrição do método e comparação com a histologia clássica

VENÂNCIO A. FERREIRA ALVES¹, MIGUEL SROUGI², RAIMUNDA T. DE MACEDO SANTOS³,
LUZIA UMEDA YAMAMOTO⁴, LUIZ CARLOS DA COSTA GAYOTTO⁵, SAMI ARAP⁶

Instituto Adolfo Lutz e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP

RESUMO

Perda dos antígenos de superfície ABH é relatada em diversas neoplasias malignas, incluindo-se os carcinomas de bexiga.

Estudos empregando técnica de aderência de hemácias (SRCA) sugerem que esta perda é mais significativa nas neoplasias menos diferenciadas, com pior prognóstico. Entretanto, o impacto destes achados em termos práticos foi atenuado por limitações metodológicas do SRCA.

*Sabendo da elevada eficácia dos métodos imuno-histoquímicos mais modernos, recorremos à lectina do *Ulex europaeus* para a detecção dos antígenos ABH, mediante amplificação com o complexo avidina-biotina-peroxidase, pesquisando correlação com a graduação histológica, critério clássico na avaliação prognóstica.*

Dos 66 casos estudados, 39 (59,1%) apresentavam manutenção dos antígenos em suas membranas. Nos casos grau I a positividade atingiu 85,0%, sendo quantificada como "intensa" em 69,2%. Nos casos graus II a positividade foi 82,7%, mas só em 58,6% mostrou-se "intensa". No outro extremo, apenas 17,0% dos casos grau III mostraram positividade, que foi "intensa" em 12,5%.

Concluímos, então, que este método imuno-histoquímico é de fácil execução e aplicação a amostras fixadas em formol e incluídas em parafina, podendo vir a ser útil na rotina urológica com vistas à avaliação prognóstica.

UNITERMOS: *Carcinoma da bexiga; imuno-histoquímica; antígenos de superfície ABH.*

INTRODUÇÃO

Os carcinomas de células transicionais (CCT) de bexiga constituem a segunda neoplasia mais freqüente do trato urinário, sendo superados, em freqüência, apenas pelos adenocarcinomas de próstata¹. No Brasil, foram identificados 8.292 novos casos de câncer de bexiga no período de 1976 a 1980² e nos Estados Unidos da América estima-se que cerca de 40.000 novos casos tenham sido detectados em 1985³. Neste mesmo país, calcula-se que cerca de 10.800 pacientes terão ido a óbito pela doença em 1985³, o que atesta a importância do problema e justifica os esforços empreendidos no sentido de se melhor conhecer a história natural dos CCT de bexiga e com isto favorecer seu controle.

As neoplasias de bexiga são constituídas por clones celulares heterogêneos, de maior ou menor agressividade, o que confere a estes tumores

um comportamento biológico até certo ponto imprevisível^{4, 5}.

Isto estimulou a pesquisa de parâmetros que pudessem prever, de forma mais precisa, a tendência evolutiva da neoplasia em cada paciente, e neste sentido destacaram-se os estudos relativos ao valor prognóstico da graduação histológica da neoplasia, da extensão de envolvimento da parede vesical, das alterações histológicas da mucosa vesical aparentemente não-envolvida, da análise citogenética do tumor e, recentemente, da pesquisa dos antígenos de superfície ABH.

A importância dos antígenos de superfície ABH em patologia humana foi estabelecida a partir do trabalho pioneiro de Coombs e col., que, em 1956, demonstraram que a presença destes antígenos não se restringia às hemácias, mas distribuía-se por células de diferentes tecidos do organismo⁶. A confirmação deste achado por outros autores^{7, 8} serviu para firmar o con-

¹Diretor, Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, ²Professor Livre Docente do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), ³Biologista, Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, ⁴Professor Livre Docente, Departamento de Patologia (FMUSP), ⁵Professor Titular, Departamento de Urologia FMUSP. Endereço para correspondência: ¹Divisão de Patologia, Instituto Adolfo Lutz, Avenida Dr. Arnaldo, 355, Caixa Postal 7027, São Paulo, SP, CEP 1000.

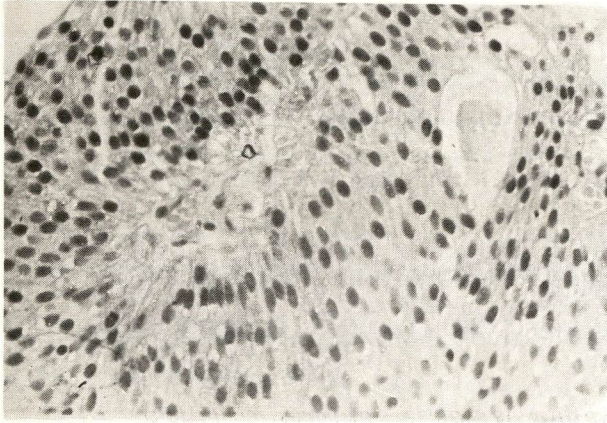


FIGURA 1 — Carcinoma de células transicionais Grau I. O pleomorfismo celular e as mitoses são escassos. HE x 500.

ceito de que os antígenos ABH são componentes normais da membrana celular de estruturas e órgãos tão diversos como endotélio, brônquios, trompa, pele, pâncreas, traquéia, esôfago, estômago, rim, epitélio transicional e outros.

Partindo de evidências que indicavam alterações na estrutura e composição da membrana celular nos processos de transformação maligna, Kay explorou, em 1957, possíveis alterações na expressão dos antígenos de superfície ABH em neoplasias vesicais⁹. Executou, para tanto, uma prova de hemaglutinação com suspensão de células obtidas de bexigas normais e de neoplasias vesicais. Enquanto as células normais evidenciaram preservação dos antígenos ABH em todas as amostras testadas, ausência de atividade antigênica foi observada em várias suspensões de células neoplásicas, principalmente naquelas provenientes de tumores mais indiferenciados e invasivos.

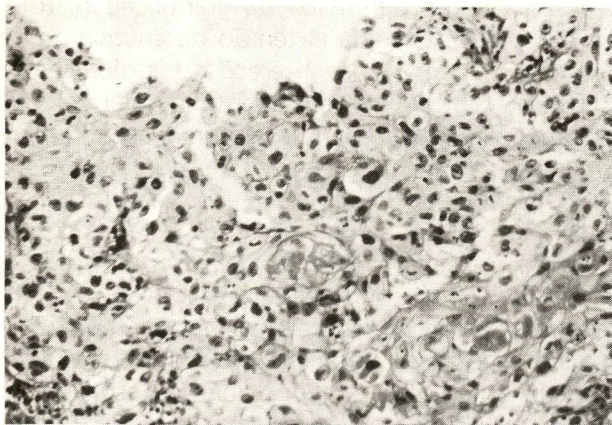


FIGURA 2 — Carcinoma de células transicionais Grau III. Acentuada anaplasia, freqüentes figuras de mitose bizarra e infiltração por neutrófilos. HE x 200.

Posteriormente, Davidsohn e seu grupo modificaram o método proposto por Kay, permitindo sua aplicação a cortes teciduais, técnica que passou a ser referida como "Teste de Aderência de Hemácias"^{10, 11}.

Utilizando esta metodologia, demonstrou-se que o desaparecimento dos antígenos de superfície ABH era observado em espécimens de CCT de bexiga, constatando-se perda dos antígenos em 45% das lesões diferenciadas, em 88% das lesões indiferenciadas e em 96% das lesões metastáticas¹⁰.

Conquanto as alterações na expressão dos antígenos ABH em neoplasias malignas da bexiga sejam um fato bem aceito e compreendido, algumas dificuldades têm sido relatadas com respeito à precisão do teste de aderência de hemácias (SRCA) no sentido de detectar este fenômeno: 1) O SRCA constitui um método de difícil padronização, de modo que pequenas diferenças de processamento podem alterar a aderência das hemácias na lâmina e falsear os resultados¹²⁻¹⁴; 2) os processos de fixação e desparafinização acarretam perda de antígenos da superfície celular^{14, 15}. Além disto, alguns dos antígenos ABH estão ligados a glicolipídeos da membrana e o emprego de etanol no processamento do material dissolve estes glicoconjugados, reduzindo sua expressão^{14, 15}. Desta forma, como o teste de Aderência de Hemácias não é extremamente sensível, alguns espécimens com antígenos ABH presentes apresentam resultado negativo após o processamento histológico; 3) a perda dos antígenos ABH não representa um fenômeno do tipo "tudo ou nada", mas se caracteriza por uma re-

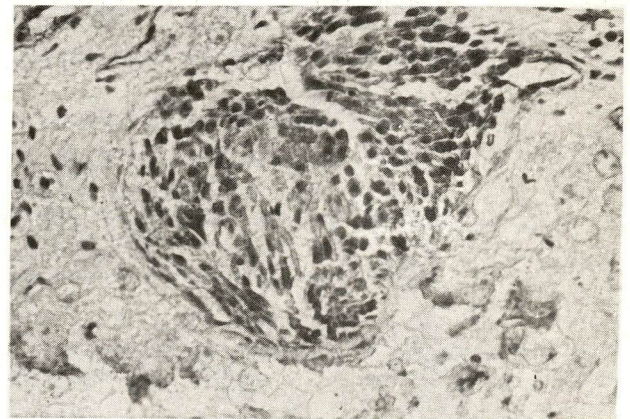


FIGURA 3 — Carcinoma de células transicionais Grau I. Intensa positividade para antígenos ABH mediante reação com UEA-ABC. Note-se a negatividade do tecido conjuntivo adjacente. UEA-ABC x 500.

dução quantitativa do número de determinantes antigênicos, variável de caso para caso^{1,2}. Desta forma, uma perda parcial dos antígenos ABH dentro do processo de transformação maligna às vezes não é detectada pelo SRCA, já que as hemácias indicadoras podem se fixar nos antígenos remanescentes e produzir resultados falso-positivos.

Vemos, então, que, apesar de seus resultados se mostrarem muito úteis na previsão da evolução de pacientes com neoplasias de bexiga, a pesquisa dos antígenos ABH através do teste de aderência de hemácias apresenta limitações que comprometem seu emprego rotineiro na prática clínica.

Por este motivo, tendo nosso grupo experiência prévia com aplicação de métodos imuno-histoquímicos em cortes teciduais^{16,17} resolvemos recorrer a uma técnica que utiliza a lectina do *Ulex europaeus* e o complexo avidina-biotina-peroxidase para a detecção de antígenos de superfície em CCT de bexiga, pesquisando uma correlação com a gradação histológica, critério clássico na avaliação prognóstica destes tumores.

MATERIAL E MÉTODOS

Sessenta e seis espécimens, obtidos por ressecção transuretral ou cistectomia em pacientes com carcinoma de células de transição de bexiga constituem o material do presente estudo. Em todos estes casos existiam informações sobre o

estado clínico e anatomopatológico da neoplasia.

De cada bloco foram preparadas lâminas para o estudo imuno-histoquímico de avaliação dos antígenos de superfície ABH e lâminas para o estudo histológico, incluindo avaliação do grau da neoplasia, coradas pela hematoxilina e eosina.

A pesquisa dos antígenos de superfície ABH foi feita através de técnica de imunoperoxidase envolvendo a utilização de lectina purificada do *Ulex europaeus*, anticorpo biotinado antilectina obtido em carneiro e o complexo avidina-biotina-peroxidase. Este procedimento, descrito para outras situações por Hsu e col.¹⁸, foi modificado e aplicado após a desparafinização de cortes dos espécimens neoplásicos. Os detalhes metodológicos são descritos na tabela I.

As lâminas submetidas ao estudo com UEA-ABC foram classificadas como "positivas" quando os plasmalemas das células epiteliais neoplásicas mostravam-se significativamente corados, podendo ser caracterizados 2 subgrupos mediante semiquantificação, um apresentando grau "intermediário" de positividade e o outro correspondente a coloração "intensa". Foram designadas "negativas" as lâminas cuja coloração foi mínima ou ausente.

As leituras das lâminas, tanto preparadas pela hematoxilina e eosina como pelo UEA-ABC, foram feitas separadamente e em código numérico, por um mesmo observador (V.A.F.A.) que não conhecia a relação entre ambas as lâminas

TABELA 1 — Técnica para detecção imuno-histoquímica de antígenos ABH utilizando lectina de *Ulex europaeus* e complexo avidina-biotina-peroxidase:

- 1) Remoção da parafina (xilol 2x10 min. etanol absoluto, 95%, 80% e 50%, 3 minutos cada).
- 2) Destruição das peroxidases endógenas (H₂O₂ 3% em metanol 20 minutos à temperatura ambiente).
- 3) Incubação com solução de lectina purificada do *Ulex europaeus*, diluído em PBS na concentração de 1 ug/ml*, durante 45 minutos a 37° C.
- 4) Incubação com imunoglobulina biotinilada anti-*Ulex*, obtida em carneiro** e diluída a 0,25 ug/ml em PBS, durante 30 minutos a 37° C.
- 5) Incubação com o complexo avidina-biotina-peroxidase, durante 30 minutos a 37° C. Esta solução é preparada no momento da sua utilização, através da mistura de 10 ug/ml de avidina-D com 2, 5 ug/ml de biotina conjugada à peroxidase***, em solução de PBS.
- 6) Revelação com substrato da peroxidase, recém-preparada (15 mg 3,3 Diaminobenzidina**** e 6 ml de H₂O₂ e 6% diluídos em 100 ml PBS 0,01 M, pH: 7,4). Esta incubação é feita durante 3 minutos a 37° C.
- 7) Contracoloração com hematoxilina de Mayer por 5 minutos.
- 8) Desidratação em álcoois, diafanização em xilol e montagem em Bálsamo do Canadá.

Obs.: Após as etapas números 2, 3, 4 e 5 efetua-se com tampão (PBS: 0,01M; pH 7,4), 3 x 5 minutos. Após a revelação (etapa número 6) efetua-se lavagem em água corrente por 5 minutos.

* Purified *Ulex europaeus* n° 1, Vector Laboratories (Burlingame, CA, USA).

** Biotin-labelled anti-*Ulex europaeus* n° 1, Vector Laboratories (Burlingame, CA, USA).

*** "Vectastain™ ABC Reagent", Vector Laboratories (Burlingame, CA, USA).

**** 3,3¹; 4,4¹ — Tetraaminobiphenyl tetrahydrochloride, grade II, Sigma Chemical Company (St. Louis, MO, USA).

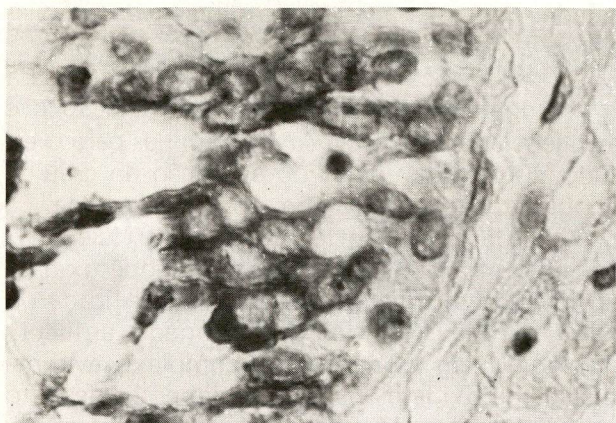


FIGURA 4 – Carcinoma de células transicionais Grau II. Intensa positividade para antígenos ABH é encontrada nas membranas nas células neoplásicas. UEA-ABC x 800.

e as características clínicas do paciente em questão. Desta forma, procurou-se evitar qualquer interferência tendenciosa do observador na interpretação das lâminas.

O controle de sensibilidade e de especificidade da reação imuno-histoquímica do UEA-ABC foi feito de 3 formas: 1) Controle positivo externo: consistiu no estudo do epitélio de espécimens de bexiga normal, obtidos em autópsias de indivíduos falecidos sem doença urológica. Estes espécimens foram processados pela técnica do UEA-ABC em concomitância com os espécimens neoplásicos em estudo; 2) Controle positivo interno: consistiu na análise do endotélio e das hemácias presentes nos vasos e capilares da parede vesical dos espécimens estudados. Outro controle positivo analisado foi o epitélio vesical normal adjacente à neoplasia;

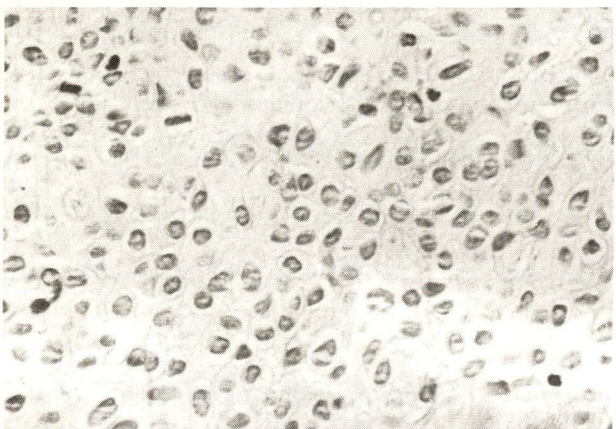


FIGURA 5 – Carcinoma de células transicionais Grau II. Negatividade para antígenos ABH. UEA-ABC x 625.

3) Controle negativo externo: consistiu no processamento de outra lâmina do mesmo bloco, omitindo-se a incubação com lectina do *Ulex europaeus*; 4) Controle negativo interno: consistiu no estudo dos tecidos muscular e conectivo da parede vesical não envolvida pela neoplasia, do espécimen em análise. A ausência de forte reatividade nos controles positivos, ou a ocorrência de qualquer reatividade nos controles negativos, indicavam processamento inadequado da lâmina e o procedimento era repetido em novo corte.

RESULTADOS

Dos 66 espécimens analisados, 27 (40,9%) apresentaram-se "negativos" e 39 (59,1%) positivos. Destes, 29 apresentaram positividade "intensa" e 10, "intermediária".

TABELA 2 – Correlação entre a Expressão dos Antígenos ABH e o Grau Histológico das Lesões Neoplásicas

Grau	Nº de Espécimens	Antígeno ABH	
		Positivo* N° (%)	Negativo N° (%)
I	13	11 (85%)	2 (15%)
II	29	24 (83%)	5 (17%)
III	24	4 (17%)	20 (83%)

* Abrange as lesões com reatividade forte e intermediária ao UEA-ABC.

A expressão dos antígenos de superfície ABH em cada grau está referida na tabela 2, observando-se presença destes antígenos em 11 dos 13 espécimens (85%) de grau I, em 24 dos 29 espécimens (83%) de grau II e em apenas 4 dos 24 espécimens (17%) de grau III.

TABELA 3 – Correlação entre Reatividade dos Espécimens Estudados Através do UEA-ABC e o Grau Histológico da Lesão Neoplásica

Grau	Nº de Espécimens	Reatividade ao UEA-ABC*		
		Forte	Intermediária	Ausente
I	13	9(69,2%)	2(15,4%)	2(15,4%)
II	29	17(58,6%)	7(24,1%)	5(17,3%)
III	24	3(12,5%)	1(4,2%)	20(83,3%)

* Teste de imunoperoxidase utilizando lectina do *Ulex europaeus* e o complexo avidina-biotina-peroxidase.

Como mostra a tabela 3, que correlaciona grau histológico com a reatividade ao UEA-ABC, as lesões de grau I e II evidenciam, com elevada frequência, forte reatividade, enquanto que as lesões de grau III demonstram, na maioria dos espécimens, reatividade ausente.

DISCUSSÃO

Um dos eventos que marcam o processo de transformação maligna das células normais é representado por alterações da estrutura da membrana celular, que sofre mudanças significativas do seu perfil glicoprotéico e glicolipídico^{19, 20}, dentre as quais destaca-se a expressão dos antígenos de superfície ABH. Em condições normais, a síntese dos antígenos ABH inicia-se a partir de um substrato protéico que, por interferência de uma glicosil transferase específica, incorpora uma molécula de α -L-fucose e se transforma no chamado antígeno H. Esta molécula, por sua vez, é precursora dos antígenos A e B, que resultam da adição de dois oligossacarídeos, respectivamente, a α -N-acetilgalactosamina e a α -D-galactose^{21, 22}. Nas células normais, estas reações são mediadas por glicosil-transferases específicas, e em células malignas surgem deficiências destas enzimas, o que explica a supressão ou a atenuação da expressão dos antígenos de superfície ABH em alguns destes casos¹⁹.

A compreensão destes fenômenos estimulou a realização de estudos sobre o comportamento dos antígenos ABH em diferentes neoplasias, inclusive vesicais, tendo ficado bem estabelecido o valor prognóstico deste parâmetro^{10, 23, 24}. Problemas metodológicos, contudo, têm interferido com a precisão da pesquisa dos antígenos de superfície ABH, razão pela qual diversas técnicas alternativas de avaliação dos mesmos têm sido testadas^{25, 26}.

O SRCA é um método de difícil padronização e reprodutibilidade, sua leitura é subjetiva e sujeita à influência de muitos artefatos técnicos e tem baixa sensibilidade para detectar os antígenos H^{12, 15}. As técnicas de imunofluorescência exigem material fresco e processamento especial; não permitem a observação concomitante de detalhes celulares; a leitura deve ser imediata, pois a fluorescência se esvaece com o tempo; e também não são eficientes para detectar os antígenos H²⁵. As técnicas de imunoperoxidase indireta e peroxidase-antiperoxidase contornaram alguns destes problemas, permitindo melhor reprodutibilidade e padronização da leitura, menor sujeição a artefatos técnicos, aplicação em blo-

cos parafinados, obtenção de coloração definitiva, que facilita reavaliações posteriores da mesma lâmina, e maior sensibilidade que os métodos anteriores na identificação dos antígenos de superfície ABH²⁴. Estudos comparativos entre o SRCA e as técnicas de imunofluorescência e de imunoperoxidase clássicas, em neoplasias vesicais, indicaram que SRCA e imunofluorescência equivalem-se em termos de eficiência e que as reações de imunoperoxidase são superiores a ambos^{25, 27}. Apesar da maior sensibilidade, as técnicas de imunoperoxidase clássicas também podem falhar na identificação dos antígenos H²⁷ em decorrência da menor antigenicidade do mesmo em relação aos antígenos A e B¹² e também em função de uma perda relativamente maior dos antígenos H durante os processos de fixação e desparafinação do espécimen a se ser estudado¹⁵.

O método ABC foi descrito por Hsu e col. em 1981⁸ e corresponde a uma reação imuno-histoquímica, cuja inovação é o acoplamento de anticorpos com a pequena molécula da vitamina biotina, de extraordinária afinidade pela avidina, uma glicoproteína extraída da clara do ovo. Este fato faz com que, quando se introduz o complexo avidina-biotina-peroxidase (ABC), as ligações covalentes avidina-biotina estabeleçam-se de forma virtualmente irreversível^{8, 28}. Além disso, a configuração estrutural deste complexo é tal que para cada determinante antigênico existente no tecido muitas moléculas de peroxidase sejam trazidas, implicando em sensibilidade muito elevada^{8, 28}. Este procedimento tem sido utilizado para a identificação de diferentes tipos de antígenos^{8, 28, 29}, mas só recentemente foi utilizado acoplado a reações bioquímicas envolvendo lectinas³⁰. A lectina purificada do **Ulex europaeus** liga-se firmemente aos resíduos terminais α -L-fucose dos antígenos H e de forma menos intensa aos resíduos terminais α -N-acetilgalactosamina e α -D-galactose, respectivamente, dos antígenos A e B^{31, 32}. Este fato não só aumenta a sensibilidade da técnica na identificação dos antígenos de superfície ABH, como também favorece a detecção dos antígenos H, reduzindo os elevados índices de resultados falso-negativos observados com os outros métodos. Ademais, torna desnecessário o conhecimento prévio do tipo sanguíneo do paciente, já que a lectina purificada do **Ulex** fixa-se em qualquer um dos 3 antígenos, diferente do que ocorre com as aglutininas anti-A e anti-B empregadas no SRCA³¹⁻³³.

O UEA-ABC tem todas as vantagens das técnicas clássicas de imunoperoxidase e as suplan-

ta em eficiência na identificação dos antígenos de superfície ABH²⁹, o que o torna atraente para ser empregado no estudo das neoplasias vesicais. Mesmo quando comparada com o emprego de anticorpos monoclonais anti-H, a reação da lectina do *Ulex europaeus* tem apresentado resultados favoráveis^{3,4}.

Alguns trabalhos têm apresentado a aplicação do UEA-ABC ao estudo de neoplasias^{3,3,4}, mas o único estudo comparativo empregando o UEA-ABC em epitélio de células de epitélio transicional foi realizado com espécimens normais de bexiga, pélvis renal e ureter³⁰. Neste trabalho, publicado em 1984 por McAlpine e col., foram correlacionados os índices de positividade do SRCA e do UEA-ABC em 43 espécimens não-neoplásicos e que deveriam, portanto, exprimir, sem exceção, reatividade positiva para os antígenos de superfície ABH. No material estudado pelo SRCA, os antígenos ABH foram identificados em 31 dos 43 espécimens (72%), e quando o mesmo material foi estudado pelo UEA-ABC, reação positiva foi observada em 42 dos 43 espécimens (98%). Esta diferença de comportamento deveu-se principalmente à maior precisão do UEA-ABC em detectar os antígenos H. Neste subgrupo, os índices de positividade das reações foram de, respectivamente, 46% e 94% no material avaliado pelo SRCA e pelo UEA-ABC. Este estudo, embora desenvolvido em tecido normal, demonstrou de maneira inquestionável a grande eficiência do UEA-ABC em detectar os antígenos de superfície ABH e sua superioridade sobre o SRCA.

Como bem resume Koss³⁵, a graduação de tumores malignos é uma tentativa de se expressar de modo semiquantitativo as diferenças histológicas e citológicas entre determinada neoplasia e o tecido normal correspondente. Com relação aos carcinomas de células transicionais da bexiga, há várias propostas de graduação histológica, sendo mais clássica a de Broders que subdivide as lesões de grau I até IV, com anaplasia crescente. Os graus I e II correspondem a lesões de prognóstico mais favorável enquanto os graus III e IV associam-se a comportamento biológico "desfavorável". Por motivos práticos, Koss³⁵ propõe que a divisão se faça em apenas 3 classes, com a fusão dos graus III e IV.

No presente estudo pudemos comprovar que este método pode ser executado em laboratório convencional de anatomia patológica, não requerendo equipamentos especiais para a feita das reações nem para a leitura dos resultados. Amostras fixadas rotineiramente em formol e incluída em parafina e seccionadas em micrótomo

comum mostraram-se perfeitamente adequadas para a análise. Efetuamos, retrospectivamente, uma comparação entre a reatividade dos espécimens ao UEA-ABC e o grau histológico segundo Koss.

Na tabela 2 fica evidente a tendência de redução da positividade à medida em que aumenta a anaplasia. Ainda que a diferença entre o grau I e II possa parecer pequena a esta análise, o estudo semiquantitativo apresentado na tabela 3 revela que a porcentagem de casos fortemente positivos atinge 69,2% no grau I, caindo para 58,6% no grau II, mostrando que a perda da ação enzimática se faz de modo gradativo, não sendo, na verdade, fenômeno do tipo "tudo-ou-nada". No outro extremo, os casos de grau III apresentaram apenas 17% de positividade.

Concluimos, a partir deste estudo, que o método UEA-ABC é de fácil execução e aplicação a amostras teciduais previamente fixadas em formol e incluídas em parafina e que sua utilização na análise de carcinomas de células transicionais da bexiga correlaciona-se muito bem com a graduação histológica. Devido a estas características, a técnica poderá ser introduzida na prática urológica, como mais um parâmetro de avaliação prognóstica. Restam, entretanto, questões acerca da correlação com a evolução dos pacientes. Passaremos, a seguir, a estudos clínicos de "follow-up" para avaliar a possibilidade de que, dentro de um grupo de pacientes com neoplasias de mesmo grau histológico, possam ser definidos subgrupos cuja diferente reatividade ao UEA-ABC possa corresponder a diversos comportamentos biológicos quanto à recidiva e/ou progressão da neoplasia.

SUMMARY:

Deletion of ABH surface antigens is associated with malignant cell transformation in a variety of human neoplasms, including bladder carcinomas.

Data from studies using the red cell adherence test (SRCA) suggested that loss of ABH antigens was associated with histologically high graded tumors, with a worse clinical outcome. However, the impact of these findings was attenuated due to the drawbacks of the technique.

*Based on the extraordinary accuracy of immunohistochemistry, the present study was performed using a *Ulex europaeus* lectin to detect ABH antigens, with amplification mediated by the avidin-biotin-peroxidase complex. The main goals were the evaluation of the applicability of this method and the correlation of the presence of antigens with histological grading.*

Thirty-nine (59,1%) out of 66 specimens evaluated were positive for ABH antigens. 85% of grade I tumors were positive, and "strong" staining was achieved in

69,2%. Grade II tumors showed 82,7% of positivity and this was "strong" only in 58,6%. On the other hand, only 17,0% high-graded lesions (grade III) were positive and, in this group "strong" staining was obtained only in 12,5%.

Our results showed that this new technique overcame the drawbacks of the red cell adherence test and its quite applicable to formalin-fixed paraffin embedded tissues. This technique, together with other prognostic parameters, can be very helpful in the elaboration of therapeutic strategy of patients with transitional cell carcinoma of the bladder.

UNITERMS: *Bladder carcinoma; imunohistochemistry; ABH surface antigens.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srougi M, Góes GM. — Câncer urológico. II — Câncer de bexiga. *J Bras Urol* 1984; 10:110-116.
2. Brumini R, Torloni H, Henson DE, Gotlieb SLD, Souza JMP. Câncer no Brasil. Dados histopatológicos 1976-1980. Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 1982; 231.
3. Silverberg E. — Cancer statistics, 1985. *Ca-A Cancer J* 1985; 35:19-35.
4. Hastings RJ, Franks LM. — Celular heterogeneity in a tissue culture cell line derived from a human bladder carcinoma. *BR J Cancer*, 1983; 47:233-244.
5. Slack NH, Prout GR, JR. — The heterogeneity of invasive bladder carcinoma and different responses to treatment. *J Urol* 1980; 123:644-652.
6. Coombs RRA, Belford D, Rouillard LM. — A and B blood-group antigens on human epidermal cells, demonstrated by mixed agglutination. *Lancet*, 1956; 1:461-463.
7. Glynn LE, Holborow EJ. — Distribution of blood-group substances in human tissues. *Br. Med Bull*, 1959; 15:150-153.
8. Szulman AE. — The histological distribution of blood group substances A and B in man. *J Exp Med* 1960; 11:785-799.
9. Kay HEM. — A and B antigens of normal and malignant cells. *Br J Cancer*, 1957; 11:409-414.
10. Davidsohn I, Stejskal R, Lill P. — The loss of isoantigens A, B, and H in carcinoma of urinary bladder. *Lab Invest*, 1973; 28:382.
11. Kovarik S, Davidsohn I, Stejskal R. — ABO antigens in cancer. Detection with the mixed cell agglutination reaction. *Arch Pathol*, 1968; 86:12-21.
12. Bishop MC. — Blood group antigens and bladder cancer. *Br Med J*, 1982; 284:1426-1427.
13. Gunter PA, Abela-Borg J, Pugh R.B.C. — Urothelium and specific red cell adherence test. *Br J Urol*, 1983; 55:10-16.
14. Lange PH, Limas C. — Tissue blood group antigen testing in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1980; 124:304.
15. Limas C, Lange P. — Altered reactivity for A, B, H antigens in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A study of the mechanisms involved. *Cancer*, 1980; 46:1366-1373.
16. Alves VAF, Moraes CF, Santos RTM, Takeda AK, Gayotto, L. C. C. Utilização da técnica de anticorpos não marcados (PAP) na detecção do antígeno de superfície da hepatite B em tecido hepático. *Rev Inst Adolfo Lutz*, 1980; 40 (2): 101-6.
17. Alves VAF, Boise W, Abbo AH, Mendonça BB, Bisi H. — Identificação da origem de metástases de carcinoma da tireóide através do método da imunoperoxidase. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1984; 28 (1):17-19.
18. Hsu SM, Raine LM, Fanger H. — The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am J Clin Pathol*, 1981; 75:816-821.
19. Kim YS, Isaacs R, Perdomo JM. — Alterations of membrane glycopeptides in human colonic adenocarcinoma (lectins/glycosyltransferases/glycosidases). *Proc nat Acad Sci USA*, 1974; 71:4869-4873.
20. Steele JG, Rowlatt C, Sandall JK, Franks LM. — Identification of exposed surface glycoproteins of human bladder carcinoma cell lines. *Biochim Biophys Acta*, 1983; 732:219-228.
21. Bali JP, Magous R, Lecou C, Mousseron-Canet M. — Presence of blood group H on a carcinoembryonic antigen, and its enzymatic modification into blood group A and B specificities. *Cancer Res*, 1976; 36:2124-2129.
22. Hakomori SI — Blood group ABH and Ii antigens of human erythrocytes: chemistry, polymorphism, and their developmental change. *Semin Hematol* 1981; 18:39-62, 1981.
23. Bergman S, Javadpour N. — The cell surface antigen A, B or O (H) as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma: preliminary report. *J Urol*, 1978; 119: 49-51.
24. Finan PJ, Anderson JR, Doyle PT, Lennox ES., Bleeheh, NM. — the prediction of invasive potential in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1982; 54:720-725.
25. Cooper HS, D'Elia FL. — Comparison between the methods of indirect immunofluorescence and specific red cell adherence test in detecting ABH isoantigens in bladder carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1982; 77:548-554.
26. Das G, Buxton NJC, Glashan RW. — Invasive potential of superficial bladder cancer. A study of the relative merits of predictive parameters *Br J Urol*, 1985; 57:32-36.
27. King CT, Clark TD, Lovett J, Cash JB, Primus FJ, McRoberts J, et al — A comparison of clinical course with blood group antigen testing by specific red cell adherence and immunoperoxidase in uretral and renal pelvic tumors. *J Urol*, 1983; 130:871-873.
28. Usu, SM, Raine L. — Versatility of biotin-labeled-lectins and avidin-biotin-peroxidase complex for localization of carbohydrate in tissue sections. *J Histochem Cytochem*, 1982; 30: 157-161.
29. Hsu, SM, Raine L, Fanger H. — Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem*, 1981; 29:577-580.
30. Mac Alpine RG, Javadpour N, Vafier JA, Worsham GF, O'Connell KJ. Immunoperoxidase versus specific red cell adherence in detection of ABO (H) antigens on normal urothelium. *Urology* 1984; 153-156.
31. Alroy J, Szoka FC, Heaney JA, Ucc, AA. — Lectins as a probe for carbohydrate residues in non-neoplastic urothelium of human urinary bladder. *J Urol* 1982; 128:189-193.
32. Fenton JW, II, Duggleby CR, Otten C, Stone WH. — Isolation and fluorescent labeling of Ulex europaeus anti-H lectin. *Vox Sang*, 1965; 10:208-211.
33. Lee AK, Rosen PP., DeLellis RA, Saigo PE, Groshen S, Bagin R., et al — Immunohistochemical tumor marker profile and survival in breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1985; 84:687-696.
34. Lee AK, De Lellis RA, Wolfe HJ. — Intramammary lymphatic invasion in breast carcinomas — Evaluation using ABH isoantigens as endothelial markers. *Am J Clin Pathol* in press.
35. Koss LG. — Tumors of urinary bladder. In *Atlas of tumor Pathology*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1975; 11:9-46.

FATORES PROGNÓSTICOS NO CARCINOMA DO COLO DE ÚTERO, ESTÁDIO III

LUIS SOUHAMI¹, JOSÉ ANDRADE C. MELO

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Um total de 148 pacientes com carcinoma do colo de útero, estágio III, encaminhadas ao Serviço de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer, no período de janeiro de 1975 a dezembro de 1979, foram avaliadas numa tentativa de se estabelecer possíveis fatores prognósticos no grupo. A extensão da invasão parametrial foi o fator prognóstico mais importante, com a sobrevida das pacientes com invasão unilateral sendo significativamente superior àquelas com invasão bilateral ($p < 0,005$). A presença de anemia também mostrou ser de importância prognóstica e todos os esforços devem ser feitos para manter a hemoglobina acima de 12gm. Apesar de que pacientes com mais de 50 anos de idade tenham tido uma sobrevida melhor, essa diferença não alcançou significado estatístico. A extensão da invasão parametrial parece ser o fator prognóstico mais importante e deve ser sempre levada em consideração quando da elaboração de novos estudos.

UNITERMOS: carcinoma do colo de útero, infiltração parametrial, anemia, fator prognóstico

INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo uterino é o tumor maligno do sexo feminino mais freqüente do Brasil, representando 23,7% dos tumores¹. É o mais freqüente nos países em desenvolvimento², constituindo um importante problema social e econômico, visto que mais de 50% das pacientes apresentam a patologia nos seus estádios mais avançados³. A influência do estágio na sobrevida está perfeitamente documentada, com os pacientes nos estádios III apresentando uma sobrevida de 5 anos entre 35 — 45%⁴⁻⁷.

Vários fatores têm sido relatados como de importância prognóstica nesses tumores: nível sócio-econômico⁸, uropatia obstrutiva⁹, anemia¹⁰, envolvimento parametrial^{4, 11}, idade¹¹, extensão da doença para o endométrio¹², hipertensão¹³, regressão tumoral pós-radioterapia¹⁴ etc. Este trabalho analisa um grupo de pacientes com carcinoma do colo uterino estágio III, tratadas numa única instituição e identifica fatores prognósticos que podem influenciar os resultados dos tratamentos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os prontuários de 365 pacientes com diagnóstico de carcinoma de colo de útero e encaminhados ao serviço de radioterapia do Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período de janeiro de 1975 a 1979 foram avaliados. Destes, 184 pacientes (50,5%) foram estadiadas como do estágio III, sendo que desse grupo um total de 36 pacientes foram excluídas da análise por vários motivos (abandono de tratamento, tratamento prévio fora do INCa e tratamento paliativo). Portanto, um total de 148 casos foram estudados. Todas as pacientes tiveram confirmação histopatológica de malignidade, com carcinoma epidermóide sendo diagnosticado em 96,5% dos casos. A idade mediana foi de 55 anos.

As pacientes foram estadiadas por exame físico completo, hemograma, bioquímica, teleradiografia de tórax, urografia excretora, cistoscopia e, num grande número de casos, retossigmoidoscopia. O estadiamento utilizado foi o recomendado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria—FIGO.

Apenas nove pacientes (6,0%) pertenciam ao estágio III A enquanto que as restantes (139 casos — 94%) eram do estágio III B. Numa tentativa de avaliar a influência do volume tumoral na sobrevida, as pacientes foram classificadas em estágio III A, quando a doença atingia o 1/3 inferior da vagina, mas os paramétrios, se comprometidos, não estavam fixos ao plano ósseo; estágio III AB, quando havia extensão tumoral da doença até o 1/3 inferior da vagina e invasão parametrial com fixação óssea; estágio III B, quando havia comprometimento parametrial unilateral até o plano ósseo, sem invasão vaginal; e estágio III BB, quando ambos os paramétrios se encontravam invadidos e fixos ao plano ósseo. A distribuição das pacientes pelas diferentes classificações encontra-se na Tabela 1.

Todas as pacientes foram tratadas com irradiação utilizando-se telecobaltoterapia e brachite-
rapia. Para irradiação externa, uma variedade de técnicas foram utilizadas (Figura 1). Uma dose tumoral de 5.000 cGy foi usualmente dada, com fracionamento diário de 180-200 cGy, 5 tratamentos semanais. Após a radioterapia externa,

TABELA 1 — Distribuição das pacientes pelas diferentes classificações*

Classificação	Nº de pacientes
III A	9 (6,0%)
III AB	3 (2,0%)
III B	79 (53,5%)
III BB	57 (38,5%)

* ver texto para definição

tratamento intracavitário era feito utilizando-se o sistema Manchester e uma dose de 4.000 cGy era geralmente prescrita no ponto A.

As sobrevidas foram calculadas pelo método atuarial de Kaplan-Meier¹⁵. O seguimento mínimo foi de 3 anos.

RESULTADOS

As variáveis estudadas como de possível influência prognóstica foram a idade, o envolvimento unilateral e bilateral do paramétrio e o nível de hemoglobina/hematócrito.

A sobrevida global atuarial em oito anos para

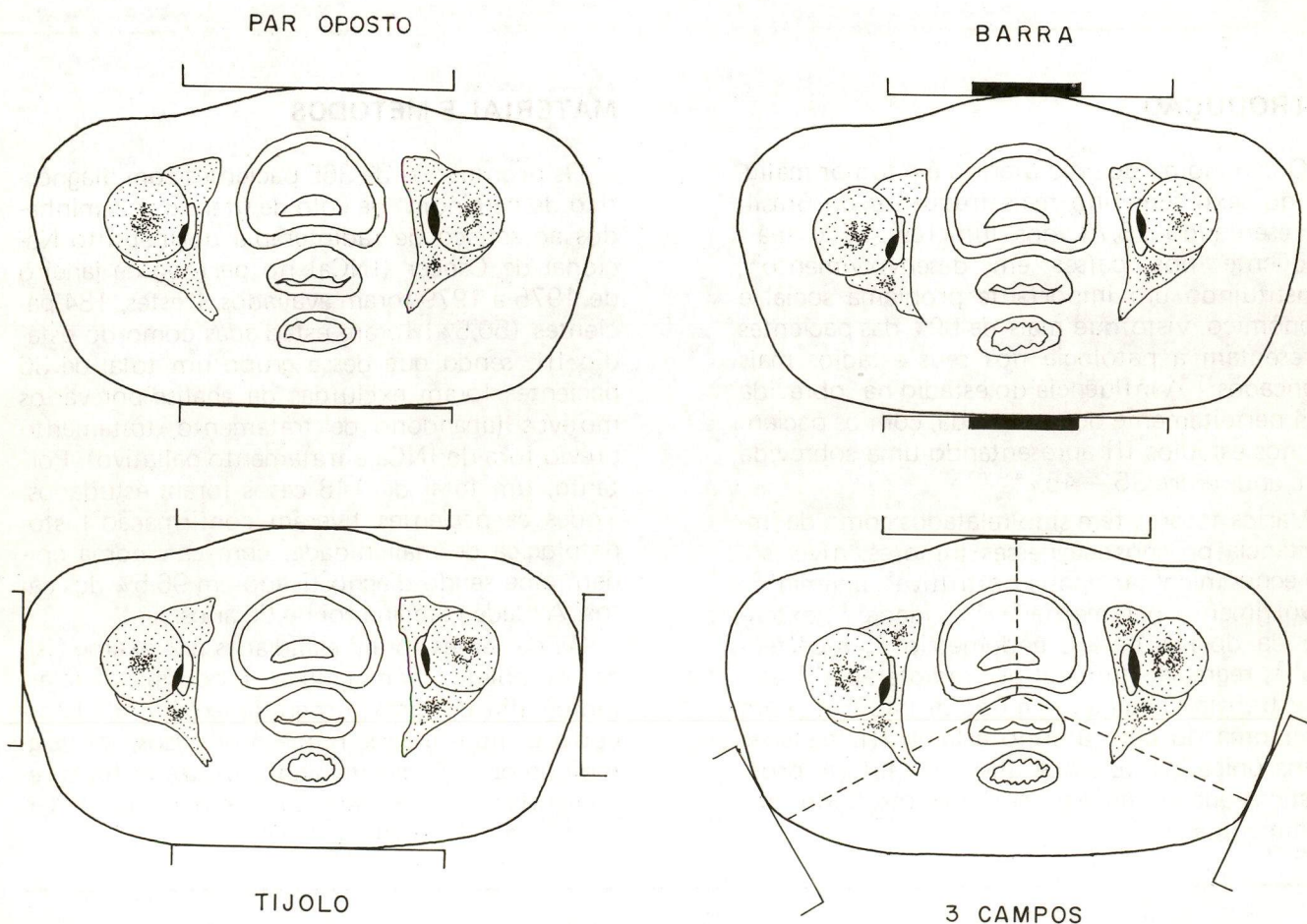


FIGURA 1 — Técnicas de tratamento empregado.

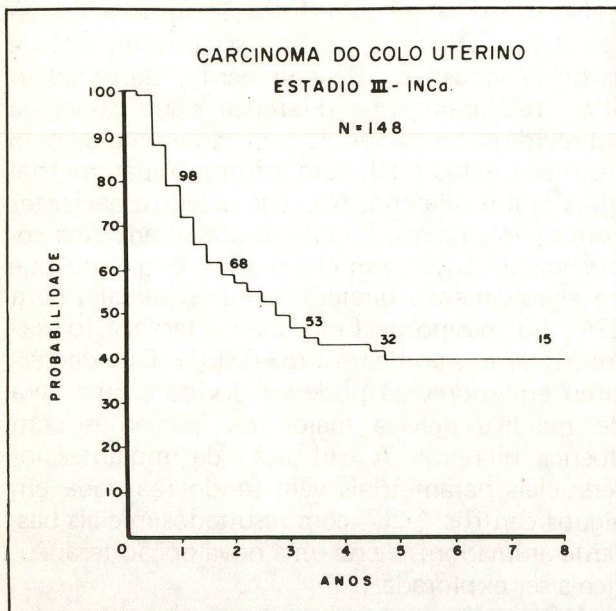


FIGURA 2 – Sobrevida global.

todas as pacientes foi de 41% (Figura 2). É importante observar que a grande maioria das pacientes morre da doença nos primeiros três anos pós-terapia. A sobrevivida mediana desse grupo foi de 39 meses. Devido ao pequeno número de pacientes classificadas como III A e III AB que permitisse uma análise mais consistente, nós não avaliamos essas pacientes isoladamente. No entanto, a sobrevivida atuarial em oito anos das pacientes com doença parametrial unilateral (IIIB) foi de 43%, enquanto que aquelas com doença parametrial bilateral (III BB) apresentavam uma sobrevivida de apenas 15% em oito anos. Essa di-

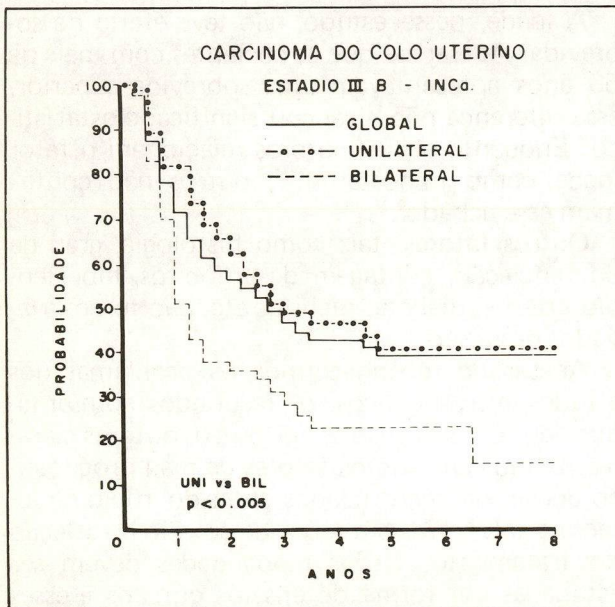


FIGURA 3 – Sobrevida das pacientes com infiltração parametrial unilateral e bilateral

ferença foi estatisticamente bastante significativa com $p < 0,005$ (Figura 3).

O nível de hemoglobina também se apresenta como uma variável de importância prognóstica. As pacientes cuja hemoglobina era mantida acima de 12gm apresentaram uma sobrevivida de 40% em oito anos. A sobrevivida no mesmo período para as pacientes com hemoglobina abaixo de 12gm foi de 21% (Figura 4), com essa diferença alcançando significado estatístico ($p=0,03$). Uma análise dos diferentes grupos revela que havia uma distribuição homogênea de pacientes

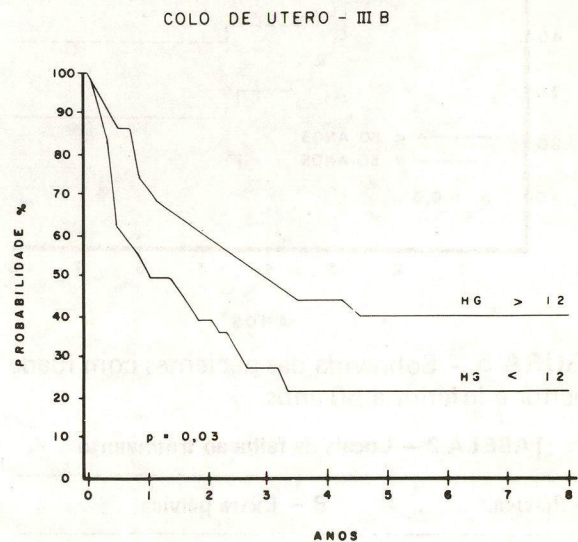


FIGURA 4 – Sobrevida das pacientes com hemoglobina acima e abaixo de 12gm.

com hemoglobina abaixo e acima de 12gm pelas classificações III B e III BB (Tabela 2).

As pacientes com idade superior a 50 anos tiveram uma sobrevivida atuarial de 39%, enquanto que ela foi apenas 24% para aquelas com idade abaixo de 50 anos (Figura 5). Essa diferença, no

TABELA 2 – Número de pacientes com hemoglobina abaixo e acima de 12gm distribuídas pelas classificações III B e III BB

Classificação	Nível de hemoglobina	
	< 12gm	> 12gm
III B	25	47
III BB	15	37

entanto, não alcançou significado estatístico ($p > 0,3$).

Os locais de falha ao tratamento estão delineados na Tabela 3. A grande maioria das pacientes falhou na pele (35%), enquanto que 11,5% vieram a apresentar doença metastática. Em 14 paci-

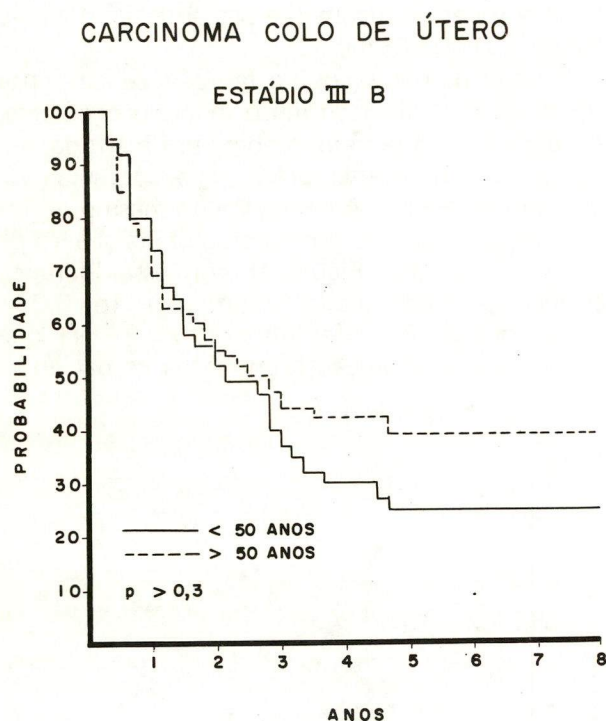


FIGURA 5 — Sobrevida das pacientes com idade superior e inferior a 50 anos.

TABELA 3 — Locais de falha ao tratamento

A — Pélvica	B — Extra pélvica
pelve, SOE — 7	para-aortico — 4
colo — 25	intestino — 2
endométrio — 1	fígado — 4
vagina — 5	baço — 2
paramétrio — 16	rim — 2
linfonodos — 6	pulmão — 6
reto — 3	linfonodo supraclavicular — 2
bexiga — 4	osso — 6
	tireóide — 1

SOE — Sem outra especificação

entes (9,5%) o local da falha não pôde ser determinado.

DISCUSSÃO

A radioterapia é o tratamento de escolha nos carcinomas avançados do colo do útero. No entanto, a taxa de sobrevivência em cinco anos permanece constante ao longo das últimas décadas apesar de todos os avanços tecnológicos e sofisticações dos equipamentos de radioterapia. A determinação de fatores prognósticos é de extrema importância, pois identifica grupos de pacientes que poderiam se beneficiar com modificações do planejamento da irradiação, ou com a combinação de outras modalidades terapêuticas.

No nosso estudo, a infiltração tumoral bilateral dos paramétrios mostrou ser um importante fator prognóstico. Recentemente, Benstead et al.¹¹ relataram uma diferença significativa na sobrevivência entre pacientes com carcinoma de colo do útero, estágio III, com infiltração parametrial unilateral e bilateral. Na série deles, os pacientes com envolvimento unilateral obtiveram uma sobrevivência de 51,5% em cinco anos, enquanto que no envolvimento bilateral a sobrevivência caiu para 27%, no mesmo período. Essa diferença foi extremamente significativa ($p=0,001$). Esse decréscimo em sobrevivência pode ser devido a uma taxa de recidiva pélvica maior nas pacientes com doença bilateral. A utilização de implantes intersticiais parametriais vem sendo realizada em alguns centros^{16, 17} com resultados iniciais bastante animadores e cria uma nova opção terapêutica a ser explorada.

A importância de manter o nível de hemoglobina acima de 12gm já foi relatada por vários autores.

Bush et al.¹⁰ demonstraram, num estudo randomizado e prospectivo, o peso desse fator em pacientes com doença volumosa. Kapp et al.²¹ acreditam que anemia *per se* ocasiona um efeito negativo na sobrevivência e controle loco-regional, mesmo naquelas pacientes que são transfundidas previamente à radioterapia. No nosso estudo, a anemia mostrou ser um fator prognóstico significativo.

A análise das variáveis infiltração parametrial e anemia indica que elas são independentes, apesar de existir a sugestão de que o envolvimento parametrial seja o fator mais importante.

A idade, nesse estudo, não teve efeito na sobrevivência. Apesar de que as pacientes com mais de 50 anos apresentavam uma sobrevivência superior, essa diferença não alcançou significado estatístico. Enquanto alguns autores relacionam o fator idade como importante¹¹, outros não confirmam esse achado²¹.

Outros fatores, tais como histologia, grau de diferenciação, contagem de linfócitos, hipertensão arterial, diabetes mellitus etc, não foram avaliados nessa série.

Apesar de reconhecermos os problemas dos estudos retrospectivos, os resultados apresentados aqui e confirmados por outros autores claramente indicam que os fatores de mau prognóstico devem ser identificados antes do início da terapia e talvez possam servir de auxílio na seleção do tratamento. Novas modalidades devem ser estudadas em forma de ensaios clínicos e esses fatores prognósticos têm que ser considerados quando da elaboração dos protocolos.

A significativa diferença entre sobrevida das pacientes com doença parametrial unilateral e bilateral mais uma vez vem demonstrar a necessidade de reavaliar o sistema de estadiamento atual.

A criação de subgrupos classificados de acordo com o volume tumoral deve ser estudada e os tratamentos mais agressivos reservados a essas pacientes de mau risco.

SUMMARY

A total of 148 patients with carcinoma of the cervix; stage III, referred to the Radiotherapy Department of the Instituto Nacional de Câncer, from January 1975 to December 1979 were evaluated in order to try to establish possible prognostic factors. The extent of parametrial infiltration was found to be the most important factor, patients with unilateral infiltration presenting a statistically superior survival rate over those with bilateral disease ($p < 0,005$). Anemia was also of prognostic value and the hemoglobin level must be kept above 12gm. Although patients over 50 year of age did have a better survival rate, the difference did not reach statistical significance. The extent of parametrial infiltration seems to be the most important prognostic factor and should be kept in mind when designing new studies.

UNITERMS: *cancer of the cervix, parametrial infiltration, anemia, prognostic factor.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brumini R. Câncer no Brasil — dados histológicos 1976 — 1980 Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
2. Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. Estimates of worldwide frequency of 12 major cancer. Bulletin of WHO. 1984;62(2).
3. Vera R. Reflections on the management of cancer of the cervix in developing countries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 953-955.
4. Souhami L, Melo JAC, Pareja GV. The treatment of stage III carcinoma of uterine cervix with telecobalt irradiation. Gynec Oncol (no prelo).
5. Fletcher GH. Cancer of the uterine cervix, Janeway lecture — 1970. Am J Roentgenol 1971; 111: 225-242.
6. Marcial VA. Carcinoma of the cervix. Present status and future. Cancer 1977; 39: 945-958.
7. Montana GS, Fowler WC, Varia MA, Walton LA, Marck Y, Shemanski L. Carcinoma of the cervix, stage III. Results of radiation therapy. Cancer 1986; 57: 148-154.
8. Isaacs JH. Variations in response to therapy for cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1971; 110: 390.
9. Bush RS. In: Malignancies of the Ovary, Uterus and Cervix. Edward Arnold, London. 1979: 171.
10. Bush RS, Jenkin RDT, Allt WEC, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. Br J Cancer (Supp) 1978; 37: 302-306.
11. Benstead K, Cowic VJ, Blair V, Hunter RD. Stage III carcinoma of cervix. The importance of increasing age and extent of parametrial infiltration. Radiat Oncol 1986; 5: 271-276.
12. Prempree T, Patanaphan V, Viravathana T, et al. Radiation treatment of carcinoma of the cervix with extension into the endometrium: a reappraisal of its significance. Cancer 1982; 49: 2015-2020.
13. Jenkin RDT, Stryker JA. The influence of blood pressure on survival in cancer of the cervix. Br J Radiol 1968; 41: 913-920.
14. Dische S, Bennett MH, Saunders MI, Anderson P. Tumour regression as a guide to prognosis: a clinical study. Br J Radiol 1979; 53: 454-461.
15. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457-481.
16. Aristizabal SA, Valencia A, Ocampo G, Surwit E. Interstitial parametrial irradiation in cancer of the cervix stage II B-III B. Endocurie Hypertherm Oncol 1985; 1: 41-48.
17. Prempree T. Parametrial implant in stage III B cancer of the cervix. III. A five-year study. Cancer 1983; 52: 748-750.
18. Evans JC, Bergsjö P. Influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. Radiol 1965; 84: 709-716.
19. Hierlihy P, Jenkin RDT, Stryker JA. Anemia as a prognostic factor in cancer of the cervix. Can Med Assoc J 1969; 100: 1100-1102.
20. Thomson JM, Spratt JS. Treatment policies affecting survival in patients with carcinoma of the cervix. Radiol 1979; 127: 771-774.
21. Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI, Schwartz PE. Pre treatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariate analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 445-455.

THE TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

DAVID J. STRAUS

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center — New York, U.S.A.

SUMMARY

The non-Hodgkin's lymphomas are a heterogeneous group of diseases. Cell marker studies over the past 10-15 years have demonstrated that the majority of adult B cell lymphomas are of B lymphocyte origin while a minority are of T lymphocyte origin. They vary in their prognosis according to histologic and clinical features.

UNITERMS: *Lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, chemotherapy, radiotherapy.*

HISTOLOGY

The Rappaport classification, which was introduced in 1966¹, divides the non-Hodgkin's lymphomas into two major categories (Table 1). In the nodular lymphomas, the follicular architecture of the lymph node is preserved. In the diffuse lymphomas the follicular architecture is obliterated by infiltration with malignant cells. Within each category there are several cell types: well-differentiated lymphocytic, poorly differentiated lymphocytic, histiocytic and mixed lymphocytic and histiocytic. The "histiocytic" cell are large with large nuclei, vesicular chromatin and nucleoli. They resemble tissue macrophages, but marker studies have shown that the majority of cases are actually of B lymphocyte origin, some of T lymphocyte origin, and a small minority are of monocyte-macrophage origin. The well-differentiated lymphocytic cases are virtually always diffuse, and clinically and by cell marker analysis, are probably part of the spectrum of the same disease as chronic lymphocytic leukemia. The poorly differentiated lymphocytic types are comprised of tumors with small lymphocytes with cleaved nuclei. The mixed types have a mixture of small lymphocytes with cleaved nuclei and large cells. The lymphoblastic subtype occurs most commonly in young adults, often with large mediastinal masses and either

TABLE 1 — Rappaport Classification¹

Nodular
Lymphocytic, well differentiated
Lymphocytic, poorly differentiated
Mixed, lymphocytic and histiocytic
Histiocytic
Diffuse
Lymphocytic, well differentiated without plasmacytoid features
Lymphocytic, well differentiated with plasmacytoid features
Lymphocytic, poorly differentiated without plasmacytoid features
Lymphocytic, poorly differentiated with plasmacytoid features
Lymphoblastic, convoluted
Lymphoblastic, non-convoluted
Mixed, lymphocytic and histiocytic
Histiocytic without sclerosis
Histiocytic with sclerosis
Burkitt's tumor
Undifferentiated
Malignant lymphoma, unclassified
Composite lymphoma

initial or eventual leukemic involvement and meningeal metastasis. Cell marker studies have shown that this type is very closely related to acute lymphoblastic leukemia and is of T cell or non B, non T cell origin. In most cases the cells

contain high levels of terminal deoxynucleotidyl transferase. The undifferentiated lymphomas are comprised of small primitive cells with non-cleaved nuclei. Often there are macrophages interspaced between the malignant cells which have phagocytized necrotic debris giving the so-called "starry sky" appearance. The latter morphology is typical for cases occurring in Africa, classically in young males with jaw tumors. This is the Burkitt's lymphoma which is associated with Epstein-Barr virus infection, and the translocations between chromosomes 8 and 14 or, more rarely, 8 and 22 or 2. The undifferentiated lymphomas have also been seen with increasing frequency in association with AIDS. The undifferentiated lymphomas are among the most rapidly growing malignancies in humans.

The separation of patients into nodular and diffuse categories has somewhat separated patients according to their prognosis. The survival of patients with nodular lymphomas has been longer than that of patients with diffuse histologies with minimal treatment^{2, 3, 4}. The survival of patients with nodular histologies with minimal treatment has differed in different centers. Jones from Stanford² reported median survivals of 8-9 years for the nodular poor-differentiated lymphocytic and nodular mixed varieties (NPDL, NML). The National Cancer Institute³ and Memorial Hospital⁴ found the median survival to be between 3 and 4 years. The differences are difficult to explain but may be due to differences in follow-up and in patient referral in the various centers. As described below, the different experiences of the different centers has influenced their current treatment philosophies.

There have been several newer histopathologic classifications suggested in recent years including the Lukes-Collins classification⁵ and the Kiel classification⁶. These both emphasize cell morphology correlated with surface marker studies over follicular or diffuse pattern. Recently the Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project compared the Rappaport, Lukes-Collins, Kiel, Dorfman, British National Lymphoma Investigation and WHO classifications. All were found to have prognostic utility⁷, a finding that we have confirmed⁸. A new Working Formulation was proposed by this group which divides the Non-Hodgkin's Lymphoma into 3 prognostic groups: low grade, intermediate grade and high grade lymphomas (Table 2). These subdivisions also have prognostic utility.

The Lukes-Collins, Kiel and Working Formulation classifications have added a few new categories not well recognized previously. One of

TABLE 2 — Working Formulation⁷

Low grade
A. Malignant lymphoma
Small lymphocytic
consistent with CLL
plasmacytoid
B. Malignant lymphoma, follicular
Predominantly small cleaved cell
diffuse areas
sclerosis
Intermediate grade
D. Malignant lymphoma, follicular
Predominantly large cell
diffuse areas
sclerosis
E. Malignant lymphoma, diffuse
Small cleaved cell
sclerosis
F. Malignant lymphoma, diffuse
Mixed, small and large cell
sclerosis
epithelioid cell component
G. Malignant lymphoma, diffuse
Large cell
cleaved cell
non-cleaved cell
sclerosis
High grade
H. Malignant lymphoma
Large cell, immunoblastic
plasmacytoid
clear cell
polymorphus
epithelioid cell component
I. Malignant lymphoma
Lymphoblastic
convoluted cell
non-convoluted cell
J. Malignant lymphoma
Small non-cleaved cell
Burkitt's
follicular areas
Miscellaneous
Composite
Mycosis fungoides
Histiocytic
Extramedullary plasmacytoma
Unclassifiable
Other

which were generally called diffuse well differentiated lymphocytic lymphoma with plasmacytic features in the Rappaport classification. these is the lymphoplasmacytic lymphomas

Lymphomatous lymph nodes from patients with the clinicopathologic diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia generally have this histologic appearance. Although monoclonal serum proteins are seen most frequently among patients with this type of lymphoma, they are not found in most patients. There is a high incidence of bone marrow and splenic involvement. Also a high proportion of patients presenting in the orbit, gastrointestinal tract and lung have this variety of lymphoma. It is included among the low grade lymphomas.

Another contribution of the newer classifications is the recognition of various subtypes of large cell lymphoma, diffuse histiocytic lymphoma in the Rappaport classification. One subtype, the immunoblastic large cell lymphoma, was included among the high grade lymphomas in the Working Formulation, while the others were placed among those of intermediate grade. We have confirmed a worse prognosis for this subgroup for minimal treatment⁸, although its prognostic importance for patients treated with current aggressive chemotherapy regimens is controversial.

STAGING

The Ann Arbor staging classification devised for Hodgkin's disease also has prognostic validity when applied, with some modifications, to the non-Hodgkin lymphomas^{4,9}. This classification divides the lymphomas into four stages: **Stage I** refers to disease in a single lymph node or lymph node group. **Stage II** refers to disease in two non-contiguous lymph node groups and/or spleen, either above or below the diaphragm. **Stage III** refers to disease in two or more lymph node groups and/or spleen on both sides of the diaphragm. **Stage IV** refers to disease in extranodal sites, usually lung, liver, bone or bone marrow, and more rarely other sites. Extranodal involvement by extension from lymph node disease to such sites as the lung, bone, pleura or skin may occur in Stages I-III and is not considered to increase the Stage to IV. Such disease is designated by a subscript E (IE, IIE, IIIE).

For each stage the absence of systemic symptoms is designated by the subscript "A," while the presence of unexplained fevers to 38°C or higher, night sweats and/or weight loss of greater than 10% over 6 months are designated by a "B" subscript. In general the prognosis worsens with higher stage, and, within each stage, the presence of B symptoms carries a worse prognosis than absence of such symptoms (A).

There have been some modifications of the Ann Arbor classification for the non-Hodgkin's lymphomas. Stage IE refers to a solitary extranodal presentation of non-Hodgkin lymphoma. This includes GI tract, most commonly stomach, skin, bone, thyroid gland and breast. Such solitary extranodal presentations are extremely rare in Hodgkin's disease. For gastric lymphomas, Musshoff¹⁰ has separated stage IIE into 2 subgroups. Stage IIE₁ refers to involvement of the gastric and regional perigastric lymph nodes. Staging IIE₂ refers to gastric involvement with distant abdominal node involvement, usually nodes in the celiac axis. Stage IIE₁ has a similar prognosis to stage IE, while stage IIE₂ has a similar prognosis to stage III.

Certain nodal sites are more common in non-Hodgkin's lymphoma than Hodgkin's disease. Waldeyer's ring involvement is seen in 5%-10% of patients with non-Hodgkin's lymphomas and is extremely rare in Hodgkin's disease. There is an association of Waldeyer's ring and GI tract involvement, usually in the stomach or small bowel. Mesenteric node involvement is quite common in the non-Hodgkin's lymphomas, but it is seen at presentation in Hodgkin's disease in less than 5% of the patients. Bone marrow involvement at presentation may be seen in from 15% to 40% of patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Bone marrow biopsy is generally more sensitive than bone marrow aspiration, since focal involvement may be detected on biopsy but missed on aspiration. In the well differentiated lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia and in lymphoblastic lymphoma, bone marrow aspiration may be more sensitive than biopsy. Bilateral posterior iliac crest bone marrow aspirations and biopsies may increase the yield by approximately 10% over unilateral aspirations and biopsies. Flow cytometry may detect a clonal excess of kappa or lambda light chains on the surface of lymphocytes in peripheral blood or bone marrow which are not morphologically involved with lymphoma¹¹. If the light chain is of the same type as those on the surface or tumor cells from other tissue, there may be lymphoma cells in the marrow or peripheral blood which cannot be detected morphologically. However, the clinical implications of these findings are still not completely clear.

The differences in the sites typically involved at presentation between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas has a number of implications for staging. Computerized tomography of the abdomen should be performed routinely in non-Hodgkin's lymphoma patients to

look for mesenteric as well as retroperitoneal node involvement. Lymphangiography is employed as secondary procedure to look for involved nodes in the retroperitoneum when the computerized tomogram is normal. As with Hodgkin's disease, an abnormal filling pattern in the nodes with lymphangiogram contrast may suggest nodal involvement by lymphoma even if the nodes are of normal size. Because of the association, mentioned above, of Waldeyer's ring involvement and GI tract involvement, patients with Waldeyer's ring involvement should have an upper GI series performed with a small bowel follow-through. Laparoscopically-directed liver biopsy is recommended, as in Hodgkin's disease, when liver biopsy is indicated.

Staging laparotomy with splenectomy, liver biopsy and retroperitoneal and mesenteric lymph node biopsies is not recommended routinely, since between 85%-95% of patients will have disease beyond stage I or IE with clinical staging. Staging laparotomy is only considered in relatively young stage I or IE patients where a positive finding would lead to systemic treatment with chemotherapy rather than localized radiotherapy.

TREATMENT

Stage I and IE: There are several ways in which these patients may be approached, and there is not sufficient data to recommend one approach over another. With regional treatment, radiotherapy (RT) with or without surgery, approximately 30%-50% of patients can be expected to recur, generally outside the RT portals¹². The local control rate with doses of RT of 4400 rads or greater is 80-90%¹³, and we

have seen few in-field relapses above a dose of 3500 rads. Our results have been similar for nodular and diffuse histologies and for nodal and extranodal presentations. For 17 pathologically staged I or IE patients, the group at the University of Chicago reported a 72% disease-free survival and a 70% overall survival at 10 years with extended field RT¹⁴. As in our own experience, the majority of PS II or IIE patients relapsed following RT only.

Our regional approach has included partial gastric resection in addition to abdominal RT for patients with limited gastric IE or IIE₁ disease. This approach has decreased the incidence of catastrophic bleeding and perforation¹⁰. Total gastrectomy should not be performed because of the nutritional morbidity of the procedure. Limited resection can also be useful in the management of localized colonic or rectal lymphoma. Lymphomas involving the small bowel are often more extensive making resection of large portions of the small bowel impractical because of short and long-term morbidity.

At Memorial Hospital we currently have a clinical trial which randomizes patients to 6 months of adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or observation (CHOP-see Table 3). The dose of cyclophosphamide was lowered to 600 mg/m² from 50 mg/m² and the dose of doxorubicin to 40 mg/m² from 50 mg/m² in the adjuvant protocol from the standard doses in CHOP. It is hoped that adjuvant chemotherapy might cure a portion of the 50% of patients destined to relapse following regional treatment, most of whom probably have occult systemic disease. Some support for the adjuvant approach can be

TABLE 3 – CHOP for large cell lymphoma

cyclophosphamide	750 mg/m ² IV	day 1
doxorubicin	50 mg/m ² IV	day 1
vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg IV)	day 1
prednisone	100 mg p.o.	days 1-5
Repeat every 3–4 weeks X 8 cycles		
<i>Attenuation of doses:</i>		
WBC (per mm ³)	Platelet count (per mm ³)	Doses
≥ 4000	≥ 150,000	Full Dose
3000-3999	100,000-149,000	100% vincristine and prednisone cyclophosphamide and adriamycin
2000-2999	50%	100% vincristine and prednisone cyclophosphamide and adriamycin
≥ 2000	≥ 50,000	Hold

found in 3 European studies randomizing patients to adjuvant chemotherapy following RT^{15, 16, 17}. All of these show an advantage for chemotherapy, but this is mostly among the stage II patients who should all probably be treated systemically with chemotherapy. It will take more patients and longer follow-up to determine whether or not adjuvant chemotherapy will be successful in curing an increased number of stage I patients as compared with those receiving regional treatment only.

Finally, promising early results have also been reported for the use of combination chemotherapy alone for stage I large cell lymphoma¹⁸ using cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP). The number of patients is too small and the follow-up too short to warrant any definitive conclusions about this approach.

STAGE II, III AND IV DIFFUSE NON-HODKIN'S LYMPHOMA

Major advances in the treatment of large cell lymphoma were the reports of DeVita et al¹⁹ and Berd et al²⁰ of the achievement of long-term survival in patients treated with combination chemotherapy. DeVita et al used cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone (C-MOPP) (Table 4) and achieved long-term unmaintained remissions and survival in approximately 40% of patients. The group at Yale and later the group at the University of Chicago²¹ employed a combination of cyclophosphamide, vincristine, intermediate-dose methotrexate with

leucovorin and cytosine arabinoside (COMLA). Forty to 50% of patients achieved a CR, and, overall, there were approximately 35% long-term survivors. The Southwest Oncology Group pioneered the use of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (Table 3) with or without bleomycin. These studies resulted in CR rates of approximately 50%. In common with the other programs mentioned above, the long-term survival rate has been approximately 30%. Most relapses from CR in all of these studies tended to occur within the first 3 years, but late relapses out to 6-7 years have been seen^{20, 22}. It is not clear that bleomycin added to the CHOP regimen increased its efficacy.

Our results at Memorial Hospital were similar to those mentioned above for similar regimens²³. We have recognized that certain prognostic features particularly predict a poor outcome. Patient with bulky mediastinal presentations of large cell lymphoma have generally done poorly with the type of regimen mentioned above. Bulky abdominal disease and multiple extranodal sites of involvement have also been associated with a poor prognosis although not as strongly as mediastinal presentation. The most important prognostic factor in large cell lymphoma with respect to both CR percentage and survival has been initial elevations of serum lactic acid dehydrogenase (LDH). There has been an inverse relationship of survival with the amount of elevation²³.

Recently several groups²⁴⁻²⁷ have reported an improvement in survival for patients with large cell lymphoma of from 30%-40% to 50%-60%.

TABLE 4 — MOPP and C-MOPP¹⁹

Day 1 and 8	HN ₂ (mustargen) 6 mg/m ² (cyclophosphamide 650 mg/m ² IV could be given instead, if nausea and vomiting are intolerable). Vincristine 1.4 mg/m ² IV (maximum 2 mg).	
Days 1-14:	Procarbazine 100 mg/m ² p.o. (maximum 150 mg). Prednisone: 40 mg/m ² p.o. (cycle 1 and 4).	
Repeat X 6 cycles		
<i>Attenuation of doses:</i>		
WBC ≥ 4000	Platelets 150,000	Doses Full Doses
3000-3900	100,000-149,000	100% VCR, Prednisone 50% HN ₂ , PRO
2000-2900	50,000-100,000	100% VCR, Prednisone 25% HN ₂ , PRO
1500-1999		50% VCR, 25% HN ₂ , PRO
< 1500	50,000	Hold therapy re-evaluate in 1 week

One of the simplest of these regimens is m-BACOD as reported by Skarin et al²⁴ from the Dana Farber Cancer Center. High dose methotrexate was added to CHOP and bleomycin. The initial dose of methotrexate was 3 gm per meter squared IV followed by Leucovorin rescue²⁴, but similar results have apparently been achieved with an intermediate dose of methotrexate of 200 mg per meter squared IV followed by Leucovorin with less toxicity²⁸. (m-BACOD-Table5).

Recently, excellent early results have been reported with an intensive weekly schedule of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, bleomycin, prednisone and intermediate dose methotrexate for 12 weeks by Klimo and Connors²⁷. (MACOP-B, see Table 6). Eight-four percent of patients achieved a CR and 76% of patients are surviving at a median follow-up of 2 years.

It is possible that the improved results re-

TABLE 5 – m-BACOD for large cell lymphoma²⁴

doxorubicin	45 mg/m ² IV	day 1
cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	day 1
vincristine	1 mg/m ² IV	day 1
bleomycin	4 mg/m ² IV	day 1
methotrexate	200 mg/m ² IV	day 8,15
leucovorin	25 mg p.o. q6hrs X 6 doses at 24 hours after methotrexate	
dexamethasone	6 mg/m ² p.o.	day 1–5
Repeat every 22 days X 10 cycles.		
Attenuation of doses:		
WBC (per mm ³)	PLT count (per mm ³)	Dose
> 3500	> 100,000	100%
2000-3500	50,000-100,000	50% cyclophosphamide, doxorubicin
< 200	< 50,000	Hold X 1 week

TABLE 6 – MACOP-B for large Cell lymphoma²⁷

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Adria	50/m ²	x	50/m ²	x	50/m ²	x	50/m ²	x	50/m ²	x	50/m ²	x
Cytosan	350/m ²	x	350/m ²	x	350/m ²	x	350/m ²	x	350/m ²	x	350/m ²	x
MTX+FA	x	400/m ²	x	x	x	400/m ²	x	x	x	400/m ²	x	x
Vincr.	x	2mg	x	2mg	x	2mg	x	2mg	x	2mg	x	2mg
Bleo	x	x	x	10/m ²	x	x	x	10/m ²	x	x	x	10/m ²
Pred.	75 mg/day continuously → → → → → → → → → → → →											TAPER
Septra	2 b.i.d. daily continuously → → → → → → → → → → → →											→

Prednisone tapering schedule: 60mg/day x 2, then – 5 mg/day till 0.

MTX: 100/m² i.v. push THEN 300/m² over 4 hours, THEN leucovorin rescue at 24 hours from the beginning of infusion - 15 mg.q.6.h. p.o. (or i.v.) x 6 doses

Attenuation of doses of adriamycin and cyclophosphamide would be based upon neutrophil counts derived within 24 hours of the next drug dose as shown in the table below:

If neutrophil count is:	over 1000/cmm	100 – 1000/cmm	under 100
then give:	100%	65%	0

cently reported for large cell lymphoma with more intensive chemotherapy regimens may be partly due to selection of patients with favorable prognostic features in some of the series. Our group has had promising results in large cell lymphoma patients with unfavorable prognostic features with the use of supralethal TBI and high dose cyclophosphamide followed by autologous bone marrow rescue in cases without initial bone marrow involvement²⁹. This procedure has also had some success as a "salvage" regimen in relapsed patients. Whether or not autologous bone marrow transplantation is superior to current intensive "conventional" chemotherapy for the large cell lymphoma patients with an unfavorable prognosis is currently under investigation in a randomized trial at Memorial Hospital.

The treatment of patients with diffuse poorly differentiated lymphocytic lymphoma and diffuse mixed lymphocytic-histiocytic lymphoma is still not satisfactory. With conventional combination chemotherapy the percentage of remissions has been high, but they have been of shorter duration than those of patients with large cell lymphoma³⁰. Whether or not an increase in durable CRs will be obtained with more intensive chemotherapy regimens is not known.

Lymphoblastic lymphoma is closely related to acute lymphoblastic leukemia by clinical behavior and by cell marker analysis, as mentioned above. At Memorial Hospital approximately 40-50% of these patients have achieved long-term survival using the same intensive approach that has been employed with the same results in adult acute lymphoblastic leukemia³¹. This approach involves a standard ALL-type induction with vincristine and prednisone with added pulses of cyclophosphamide and doxorubicin, an intensive, highly myelosuppressive consolidation and 2 1/2 years of a rotating schedule of drugs given on an out patient basis. Prophylactic intrathecal methotrexate is used throughout induction, consolidation and maintenance. The meningeal relapse rate has been low, and it seems that continuous prophylactic intrathecal chemotherapy combined with intensive systemic chemotherapy has made the use of prophylactic CNS irradiation, with its associated morbidity, unnecessary. The results achieved with this approach are among the best reported (figure 1). Cures have also been achieved with this approach for patients with undifferentiated lymphomas.

Diffuse well-differentiated lymphocytic lym-

phoma is probably part of a spectrum of the same disease as chronic lymphocytic leukemia (CLL), as mentioned above. With minimal treatment these patients had a median survival of 76 months in the Memorial Hospital experience⁴, a survival which is similar to that of patients with CLL. There is no evidence that combination chemotherapy prolongs survival in these patients. Good palliative results have been reported with low dose total body irradiation and with alkylating agents, often combined with prednisone. A randomized trial is in progress at Memorial Hospital comparing cyclophosphamide and prednisone alone and in combination with low dose TBI. The following is a convenient schedule for administering chlorambucil and prednisone: Chlorambucil 30 mg per meter squared p.o. over 1-2 days with prednisone 30 mg per meter squared p.o. daily for 4 days. This dose can be repeated every 2-3 weeks until remission is achieved or until myelosuppression occurs. I have often continued treatment after remission has been achieved to give a total treatment period of approximately 1 year even after remission has been achieved. Despite the use of a large dose of chlorambucil at once, nausea and vomiting do not occur or are minimal and are controllable with antiemetics. Obviously, a risk exists for the development of acute leukemia with the long-term use of alkylating agents in this disease, so treatment is generally started only if the clinical situation warrants it.

NODULAR OR FOLLICULAR LYMPHOMAS: STAGES II, III AND IV

The treatment of these lymphomas is controversial and is not entirely satisfactory. As with the diffuse poorly differentiated lymphocytic and the diffuse lymphocytic-histiocytic lymphomas, remissions are achievable in approximately 60% of patients with nodular poorly-differentiated lymphocytic and nodular mixed lymphomas (NPDL, NML) with combination chemotherapy. The National Cancer Institute has reported that the CRs in the NHL and NML groups may be more durable than those for the NPDL group^{32, 33}. The variability of the manner in which pathologists classify patients as to whether they have NML or NPDL has made it difficult to confirm these reports.

Another major difficulty in the interpretation of treatment results for the nodular lymphomas has been the difference in natural history reported at various centers as discussed above. The Stanford group has reported median survivals of

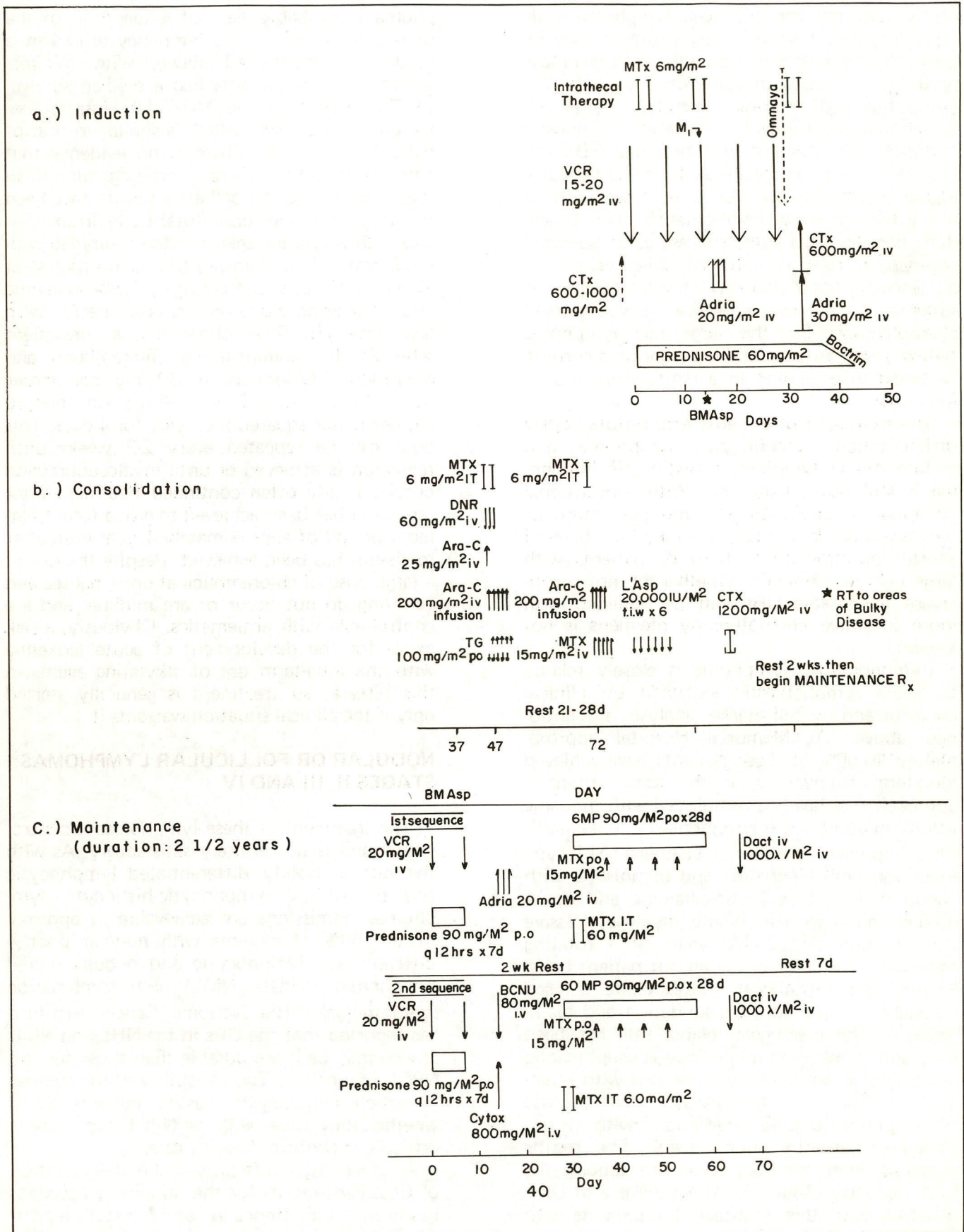


FIGURE 1 – L-17M Protocol for lymphoblastic lymphoma³¹

8-10 years for the NPD and NML groups with some spontaneous remissions^{2, 3, 4}. The groups at Memorial Hospital and the National Cancer Institute have reported median survivals of only 3-4 years from the conservative treatment era. Using TNI or low-dose TBI either alone or in combination with single alkylating agents, or cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP), the Stanford group was unable to demonstrate an improvement in survival³⁵. The one exception was a selected group of stage III patients who had an excellent survival following TNI³⁶. This has led the Stanford group to adopt a "watch and wait" approach for asymptomatic patients with nodular lymphomas, since they feel their survival would be long without treatment and that treatment will not prolong it^{34, 37}. Selected asymptomatic patients treated only when complications occurred had the same survival as symptomatic patients treated with the above modalities. It could be argued that this study shows advantage for treatment, since the survival of symptomatic patients was probably prolonged to that of asymptomatic patients by treatment.

Others have found that achievement of a CR has prolonged survival for patients with nodular lymphomas³⁸. Our results with the combination of thioTEPA, vincristine, chlorambucil and prednisone followed sequentially by cyclophosphamide, doxorubicin, melphalan and prednisone (NHL-4 protocol) has improved survival early on as compared with our previous results with minimal treatment³⁹. Although how many of these CRs will ultimately be durable is not yet certain, there certainly are some patients in remission remaining off treatment for a number of years. Of course historic comparisons are difficult because treatment results might improve with time due to an overall improvement in medical care and a change in patient population with time rather than to specific effects of treatment. The National Cancer Institute is currently conducting a randomized trial of "watching and waiting" vs aggressive initial chemotherapy (D. Longo, personal communication). Such randomized trials of an intensive chemotherapy approach vs a conservative approach are clearly needed.

Until these problems are resolved, the current recommendation for stage II, III and IV nodular lymphomas might be the following. For elderly patients who are asymptomatic a "watch and wait" and ultimately conservative approach with single alkylating agents such as chlorambucil or cyclophosphamide or mild combination chemo-

therapy such as with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) seems reasonable. Symptomatic elderly patients might be treated conservatively at time of diagnosis. Symptomatic younger patients should definitely be treated at time of diagnosis. Consideration could be given to one of the more aggressive combinations employed for large cell lymphoma, since it is possible that improving the likelihood for CR and the quality of CR might improve chances for disease-free survival. Such treatment might also be considered either initially or after a period of observation for young asymptomatic patients, since the natural history of their disease is uncertain.

COMBINED MODALITY TREATMENT FOR NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Addition of adjunctive RT for localized, particularly bulky, initial disease has been advocated, since these may be areas at particular risk as sites of relapse following combination chemotherapy. Whether or not such radiotherapy will improve results needs to be addressed in large-scale randomized trials.

TREATMENT OF MENINGEAL DISEASE

The role of prophylactic intrathecal methotrexate to prevent meningeal recurrence is unclear. Long-term survival is achievable with intrathecal or intraventricular treatment with or without whole brain irradiation in perhaps one fourth of patients presenting with meningeal disease⁴⁰. Patients who develop meningeal disease during their course virtually always die of their disease, although autopsies have showed control of meningeal disease following treatment in one half⁴⁰.

Our recommendation is for biweekly intrathecal methotrexate, 6 mg per meter squared, to be administered until the cerebrospinal fluid cytology becomes negative. Thereafter it is administered at gradually increasing intervals. A decision to eventually stop treatment has to be made only on an individualized basis after prolonged treatment. Patients with cranial nerve palsies should immediately be started on high dose dexamethasone to reduce edema and whole brain RT to a dose of 3500 rads in addition to intrathecal treatment. It is important to start as soon as possible to try to reverse the neurological deficits. For patients in whom active systemic treatment is planned and for whom reasonably long term survival is possible, placement of an Ommaya reservoir for direct intraventricular

treatment is recommended. The pharmacokinetics of CSF methotrexate is improved over intrathecal administration, and there is some suggestion that clinical results may be improved also⁴⁰.

CONCLUSION

Radiotherapy achieves excellent local control of non-Hodgkin's lymphomas. Approximately 50% of stage I and IE patients and a selected group of stage II and III patients have achieved long-term unmaintained remissions and are probably cured with RT. Total nodal irradiation has been the method employed most successfully for stage II and III patients. The role of adjuvant RT along with combination chemotherapy remains to be clarified. Intensive combination chemotherapy has also achieved long-term unmaintained remissions in between 30 and 70 percent of patients with stage II, III and IV large cell, undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. Further work is needed to further improve results for these patients and for patients with other types of non-Hodgkin's lymphoma.

RESUMO

Os linfomas não-Hodgkin são um grupo heterogêneo de doenças. Estudos com marcadores celulares nos últimos 15 anos demonstraram que a maioria dos linfomas de células B no adulto são originários dos linfócitos B, enquanto que a minoria tem a sua origem nos linfócitos T.

UNITERMOS: *Linfomas, linfomas não-Hodgkin, quimioterapia, radioterapia.*

REFERENCES

- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In Atlas of Tumor Pathology, Section 3, Fascicle 8, Washington, Doc., U.S. Armed Forces Institute of Pathology, 1986.
- Jones SE, Fuks Z, Bull M, et al. Non-Hodgkin's lymphomas IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. Cancer 1973;31: 806-823.
- Anderson T, DeVita VT, Simon RM, et al. Malignant lymphoma II Prognostic factors and response to treatment of 473 patients at the National Cancer Institute. Cancer 1982; 50: 2708-2721.
- Straus DJ, Filippa DA, Lieberman PH, Koziner B, Thaler HT, Clarkson BD. The non-Hodgkin's lymphomas I. A retrospective clinical and pathologic analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. Cancer 1983; 51: 101-109.
- Lukes RJ, Collins RD. New approaches to the classification of the lymphomata. Brit J Cancer (Suppl II) 1975; 31, 1-28.
- Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E, Muller-Hermelink HK. Malignant Lymphomas other than Hodgkin's Disease, Histology, Ultrastructure, Immunology. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Project: Writing Committee. National Cancer Institute sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's lymphoma. Summary and description of a working formulation for clinical usage Cancer 1982; 49: 2112-2135.
- Lieberman DH, Filippa DA, Straus DJ, Thaler HT, Cirrincione C, Clarkson BD. An evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the working Formulation based on 482 cases with a median follow-up of 11.9 years. Am J Med (In Press) 1986.
- Carbone PP, Kaplan HS, Mushoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease classification. Res Cancer 1971; 31: 1860-1861.
- Weingrad DN, DeCosse JJ, Sheralock P, Straus D, Lieberman PH, Filippa DA. Primary gastrointestinal lymphoma: A 30-year review. Cancer 1982; 49:1258-1265.
- Weinberg DS, Pinkus GS, Ault Ka. Cytofluorometric detection of B cell clonal excess: A new approach to the diagnosis of B cell lymphoma. Blood 1984; 63:1080-1087
- Lipton A, Lee BJ. Prognosis of stage I lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. New Engl J Med 1971; 284:230-233.
- Fuks Z, Kaplan HS. Recurrence rates following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphomas. Radiology 1973; 108:675-684.
- Vokes EE, Ultmann JE, Golomb HM, et al. Long-term survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. J Clin. Oncol 1985; 3:1309-1317.
- Landberg TG, Hakansson LG, Moller TR, et al. CVP-remission maintenance in stage I or II non-Hodgkin's lymphoma. Preliminary results of a randomized study. Cancer 1979; 44:831-838.
- Monfardini S, Bonfi A, Bonodonna G, et al. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 1980; 6:125-134.
- Nisse NI, Ersboll J, Hensen HS, et al. A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. Cancer; 52:1-7.
- Miller TP, Jones SE. Initial chemotherapy for clinically localized lymphomas of unfavorable histology. Blood 1983; 62:413.
- DeVita VT, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. Results with combination chemotherapy. Lancet 1975; 1:248-250.
- Berd D, Corneg J, DeConti RC, Levitt M, Bertino JR. Long-term remission in diffuse histiocytic lymphoma treated with combination sequential chemotherapy. Cancer 1975; 35:1050-1054.
- Gaynor ER, Ultmann JE, Golomb HM, Sweet DL. Treatment of diffuse histiocytic lymphoma (DHL) with COMLA (cyclophosphamide, Oncovin, methotrexate, recoverin, cytosine arabinoside): A 10-year experience in single Institution. J Clin Oncol 1985; 3: 1596-1604.
- Coltman CA, Dahlberg S, Jones SE, et al.: CHOP is curative in thirty percent of patients with diffuse large cell lymphoma: A twelve year Southwest Oncology Group follow-up. Proc Am Soc. Clin. Oncol. 1986; 5:197.
- Koziner B, Little C, Passe S, et al.: Treatment of advance diffuse histiocytic lymphoma: An analysis of prognostic variables. Cancer 1982; 49:1571-1586.
- Skarin AT, Canelos GP, Rosenthal DS., et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high-dose methotrexate alternating with standard agents (m-BACOD) J Clin Oncol 1983; 1:91-98.
- Fisher RI, DeVita VT, Hubbard SM, et al. Diffuse aggressive lymphomas: Increased survival after alternating flexible sequences of ProMACE an MOPP combination. Ann Intern Med. 1983; 98:304-309.
- Laurence J, Coleman M, Allen SL, Silver RT, Pasmantier M. Combination chemotherapy of advanced diffuse histio-

- cytic lymphoma with the six drug COP-BLAM regimen. *Ann Intern Med* 1982; 97:190-195.
27. Klimo D, Connor JM. MACOP-B Chemotherapy for treatment of diffuse large cell lymphoma. *Ann Intern. Med.* 1985; 102:596-602.
 28. Skarin A, Canellos G, Rosenthal D., et al. Moderate dose methotrexate (m) combined with bleomycin (B) Adriamycin (A), Cyclophosphamide (C), Oncovin (O) and Dexamethasone (D), m-BACOD in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Pro Am Soc. Clin Oncol* 1983; 2:220.
 29. Gulati S, Fredorciu B, Gopal A, et al. Autologous stem cell transplant for poor prognosis diffuse histiocytic lymphoma in *Autologous Bone Marrow Transplantation. Proceedings of the First International Symposium*. ed. by K.A. Dicke G, Spitzer A., Zander: The University of Texas, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston. 1985; 75-81.
 30. Al-Katib A, Koziner B, Kurland E, et al. Treatment of diffuse differentiated lymphocytic lymphoma: An analysis of prognostic variables. *Cancer* 1984; 53:2004-2411.
 31. Slater DE, Mertelsmann R, Koziner B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults. *J Clin. Oncol* 1986; 4:57-67.
 32. Longo DL, Young RC, Hubbard SM., et al. Prolonged initial remission in patients with nodular mixed lymphoma. *Ann Intern Med* 1984; 100:651-656.
 33. Osborne CK, Norton L, Young RC, et al. Nodular histiocytic lymphoma: An aggressive nodular lymphoma with potential for prolonged disease-free survival. *Blood* 1980; 56:98-103.
 34. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *New Engl J Med.* 1984; 311:1471-1475.
 35. Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA, Brow BW. The treatment of advanced stage favorable histology non-Hodgkin's lymphoma: A preliminary report of a randomized trial comparing single agent chemotherapy and whole body irradiation. *Blood* 1981; 58:592-598.
 36. Paryani SB, Hoppe RT, Cox Rs, Colby TV, Kaplan HS. The role of radiation therapy in the management on stage III follicular lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2:841-848.
 37. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med* 1979; 90:10-13.
 38. Diggs CH, Wiernik PH, Ostrow SS. Nodular lymphoma. Prolongation of survival by complete remission. *Cancer Clin Trials* 1981; 4:107-114.
 39. Kempf S, Cirrincione C, Myer J, et al. Combined modality therapy of advanced nodular lymphomas (NL): The role of non-specific immunotherapy (or BV) as an important determinant of response and survival. *Survival Proc Am Soc. Clin. Oncol* 1983; 2:56.
 40. Straus DJ, Recht L, Rodgers LO, Posner JB. Central Nervous system (CNS) involvement in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): analysis of clinical features and treatment in 96 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984. 3:247.

ANÁLISE MORFOLÓGICA COMPARATIVA DA CARCINOGENESE QUÍMICA CUTÂNEA ENTRE CAMUNDONGO (*Mus musculus*) E GERBILHO (*Meriones unguiculatus*)

MARIA ANGÉLICA GUZMÁN SILVA¹, JORGE S. P. GUIMARÃES²

Hospital Universitário Antônio Pedro – Niterói, RJ

RESUMO

Foi estudada a resposta da pele de gerbilho à indução química de tumores, comparando-se as alterações morfológicas iniciais com aquelas que ocorrem na pele do camundongo. Dois modelos de carcinogênese foram aplicados: o cumulativo, utilizando metilcolantreno e o bifásico, com metilcolantreno como iniciador e óleo de cróton como promotor. As alterações macroscópicas, tais como espessamento da pele e hiperemia, induzidas com os dois tratamentos mencionados, foram menos evidentes no gerbilho. A reação inflamatória e a hiperplasia, observadas microscopicamente, também foram de menor intensidade na pele de gerbilho, notando-se, durante os dois tratamentos, o paradoxo do estímulo permanente da proliferação celular, evidenciado pela elevação do índice mitótico, sem hiperplasia progressiva da epiderme. A nível ultra-estrutural, com o modelo cumulativo, na epiderme interfolicular do gerbilho, ocorreu dilatação do espaço intercelular menos evidente do que a registrada na do camundongo, e a indução de "células escuras" não foi observada até a 10ª semana de tratamento. Com o modelo bifásico, na epiderme interfolicular do gerbilho, não houve indução de "células escuras" e a dilatação do espaço intercelular foi, inicialmente, mínima, deixando de existir posteriormente, apesar da continuidade do tratamento. A pele do gerbilho, quando comparada com a de camundongo, mostrou-se relativamente resistente à carcinogênese química. Se no camundongo, com o modelo bifásico, após um período de latência de sete semanas, houve a formação de vários papilomas, no gerbilho não houve desenvolvimento de tumor até à 30ª semana. Com o modelo cumulativo, tanto no camundongo como no gerbilho, houve desenvolvimento de um papiloma; o período de latência no camundongo foi de dez semanas, enquanto que no gerbilho foi de quinze semanas. Os resultados obtidos sugerem que a relativa resistência da pele de gerbilho à carcinogênese química parece residir em um fenômeno de adaptação ao processo de promoção tumoral, particularmente com óleo de cróton.

Unitermos: carcinogênese química cutânea, modelo cumulativo, modelo bifásico, gerbilho.

INTRODUÇÃO

O modelo que utiliza a pele de camundongo tem sido um dos métodos de carcinogênese química mais estudados, identificando-se várias etapas no processo. Os tumores cutâneos podem ser induzidos experimentalmente através de dois procedimentos clássicos. Um deles, denominado

modelo cumulativo, consiste na aplicação repetida de pequenas doses de cancerígeno. O outro, chamado modelo bifásico, consiste de uma única aplicação de cancerígeno (etapa de iniciação), seguida de tratamentos repetidos com um promotor tumoral não cancerígeno (etapa de promoção). A iniciação, que requer uma única aplicação de cancerígeno, seja de ação direta

Trabalho extraído da tese de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Patologia Experimental. Trabalho realizado com auxílio de bolsa concedido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

¹ Professora Assistente do Departamento de Patologia e Apoio Clínico da Universidade Federal Fluminense. ² Professor Titular da Universidade Federal Fluminense; Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Patologia e Apoio Clínico, Universidade Federal Fluminense. Endereço para correspondência: ¹ Universidade Federal Fluminense. Departamento de Patologia e Apoio Clínico. Hospital Universitário Antônio Pedro. Rua Marquês do Paraná, 303. Niterói, RJ – CEP: 24030.

ou indireta, em dose subcancerígena, é uma etapa essencialmente irreversível. A promoção se desenvolve pelo tratamento repetido, após a iniciação, com substâncias ou procedimentos não cancerígenos, sendo que as alterações induzidas inicialmente são reversíveis e, mais tarde, tornam-se irreversíveis. Amplas revisões podem ser consultadas sobre a indução química de tumores cutâneos¹⁻¹¹.

A validade dos modelos referidos tem sido verificada em diversas espécies animais, como rato, coelho, hamster, além do camundongo^{10, 12-18}. Outrossim, observam-se variações na susceptibilidade à carcinogênese química cutânea, tanto entre as diversas espécies animais, como entre linhagens de camundongos "inbred", e tudo indica que a susceptibilidade parece residir na qualidade genética do indivíduo^{2, 14}.

Quanto à histogênese dos tumores quimicamente induzidos, os trabalhos anteriores a 1951¹⁹ relacionavam a hiperplasia ao processo de carcinogênese, mas Shubick¹⁶ demonstrou que nem todas as substâncias que são agentes hiperplásicos na pele de camundongo têm atividade promotora de tumores. Números autores também referiram que tanto os promotores como os agentes puramente hiperplásicos provocam reação inflamatória na pele^{2, 6-8, 20-26}.

Em 1954, Berenblum²⁷ propôs que a promoção tumoral envolve um estímulo da proliferação celular e uma inibição da maturação celular, o que foi posteriormente comprovado por vários autores.

Ultra-estruturalmente, as principais alterações descritas, na epiderme de camundongo, durante a carcinogênese cumulativa e bifásica, se referem a anormalidades da superfície de contato entre as células, devidas a distúrbios nas junções celulares, e ao desenvolvimento de novos padrões no citoplasma das células nucleadas²⁸. Raick e Ritchie²⁹, em 1971, denominaram "células escuras" aquelas que apresentavam características ultra-estruturais diferentes das de outras células epidérmicas durante a carcinogênese bifásica ou mesmo após uma única dose de promotor. As "células escuras" parecem ser células-tronco primitivas, isto é, indiferenciadas, que normalmente são numerosas na pele embrionária e do neonato, porém são raras na pele adulta^{8, 9, 30}.

Raick^{31, 32} sugeriu que os promotores atuam alterando a via de diferenciação normal, permitindo, dessa maneira, a expressão do fenótipo neoplásico; de fato, com a continuidade do

tratamento promotor, na pele previamente iniciada, grupos de "células escuras" crescem progressivamente, formando pequenos papilomas.

O gerbilho (*Meriones unguiculatus*) é um pequeno roedor originário da China e da Mongólia, adaptado como animal de laboratório nas últimas décadas³³. Há poucas referências na literatura sobre a utilização do gerbilho na pesquisa da carcinogênese cutânea; as existentes^{10, 34-37} relatam a indução de papilomas, carcinomas e alterações pigmentares na pele, com ambos os modelos experimentais.

O objetivo do presente trabalho foi estudar a resposta do gerbilho à indução química de tumores cutâneos, considerando-se especialmente os aspectos morfológicos, que por sua vez foram comparados com a resposta do camundongo, modelo clássico de carcinogênese cutânea. O exame compreendeu as alterações macroscópicas e histopatológicas iniciais envolvidas no processo, assim como as alterações ultra-estruturais relevantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi utilizado um total de 66 animais, "outbred", cuja distribuição por espécie e sexo encontra-se especificada na Tabela 1. Os camundongos, assim como os gerbilhos, provieram da criação do Biotério do Departamento de Patologia e Apoio Clínico da Universidade Federal Fluminense. Os animais foram distribuídos em seis grupos experimentais, três de camundongos e três de gerbilhos. Cada grupo era constituído de onze animais.

TABELA 1 — Espécie e sexo dos animais em estudo

ESPÉCIE ANIMAL	MACHO	FÊMEA	TOTAL
Camundongo	20	13	33
Gerbilho	21	12	33
TOTAL	41	25	66

Considerando-se que o desenvolvimento pós-natal do gerbilho é mais demorado que o do camundongo³⁸, o tratamento dos animais foi iniciado nos camundongos com oito semanas e nos gerbilhos com dez semanas, procurando-se assim manter fases de desenvolvimento comparáveis nos dois tipos de roedores estudados.

Após a depilação do dorso dos animais, aplicou-se na área interescapular o tratamento descrito na Tabela 2, durante dez semanas. As substâncias químicas utilizadas foram o cancerígeno completo metilcolantreno (MC) e como promo-

TABELA 2 — Tratamento e sexo dos camundongos (A) e gerbilhos (B) em cada grupo em estudo

Grupo	Sexo		Tratamento	
	Macho	Fêmea	Substância	Freqüência
I A	7	4	acetona	2 x semana
I B	6	5	acetona	2 x semana
II A	7	4	metilcolantreno	2 x semana
II B	9	2	metilcolantreno	2 x semana
III A	6	5	metilcolantreno	1 dose única
			óleo de cróton	2 x semana
III B	6	5	metilcolantreno	1 dose única
			óleo de cróton	2 x semana

I controle

II modelo cumulativo

III modelo bifásico

tor, o óleo de cróton (OC), ambos da Sigma Chemical Company. Cada reagente foi dissolvido em acetona na seguinte concentração: MC a 0,1% e OC a 0,5%. As doses aplicadas durante o experimento, nos diversos animais, foram sempre de 200 μ l de solução por cada vez, mediante pipeta automática. A quantidade total de substâncias, aplicadas em cada animal, encontra-se especificada na Tabela 3.

Durante o tratamento foram registradas as alterações ocorridas na pele, ou seja, espessamento e hiperemia, presença de neoplasia e suas características macroscópicas. A cada semana foi sacrificado um animal de cada grupo. Após a 10ª semana o tratamento foi suspenso e o último animal de cada grupo foi sacrificado na 14ª semana.

Como não ocorreu a formação de tumores nos gerbilhos durante as dez semanas de experimentação, dois desses animais, machos, com dez semanas de idade, foram tratados por período mais prolongado de tempo. O gerbilho, tratado com o modelo cumulativo, foi sacrificado

na 21ª semana, tendo recebido no total 8.400 μ g de MC. O gerbilho, tratado com o modelo bifásico, foi sacrificado na 30ª semana, tendo recebido 200 μ g de MC e no total 55.460 μ g de OC.

Para o estudo pela microscopia óptica, a pele do dorso dos animais foi fixada em formol a 10% tamponado e processada da forma rotineira. Realizaram-se as seguintes técnicas de coloração: hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson—Goldner³⁹, azul de toluidina a 0,5% para identificar mastócitos e Masson-Fontana para melanina⁴⁰, além da técnica de branqueamento da melanina⁴¹. Procurou-se estabelecer parâmetros que permitissem comparar a evolução da resposta de ambos os tipos de roedores aos diversos tratamentos aplicados. Assim, as observações referentes à vasodilatação e ao exsudato celular presentes na derme superficial foram registradas, considerando-se o grau de intensidade. Além disso, com a finalidade de avaliar o estímulo de proliferação celular e o grau de hiperplasia atingido pela epiderme interfolicular (EIF), em cada caso foi determinado o índice mitótico (IM), expresso como taxa, e o número de camadas celulares nucleadas (CCN), expresso como moda.

Para o estudo pela microscopia eletrônica, uma faixa estreita de pele foi retirada da linha média do dorso. O material foi fixado em glutaraldeído a 2,5% em tampão cacodilato de sódio 0,1M, pH 7,4 a 4°C, pós-fixado em tetróxido de ósmio a 1% em tampão cacodilato de sódio 0,1M, pH 7,4 a 4°C, e processado com a técnica de rotina da Microscopia Eletrônica do Departamento de Patologia e Apoio Clínico.

Foram realizados cortes semifinos, 1 μ m, no ultramicrotomo LKB 8800 II e corados pela técnica modificada de Humphrey—Pittman⁴², com a finalidade de verificar a orientação dos fragmentos e selecioná-los para o corte ultrafino, assim como para conferir, ainda, as altera-

TABELA 3 — Total de substâncias químicas aplicadas em cada animal, sacrificado nas diversas semanas do período em estudo

GRUPOS	SUBSTÂNCIAS	PERÍODO EM ESTUDO (SEMANAS)										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14
IA e IB	A (μ l)	400	800	1.200	1.600	2.000	2.400	2.800	3.200	3.600	4.000	4.200
IIA e IIB	MC (μ g)	400	800	1.200	1.600	2.000	2.400	2.800	3.200	3.600	4.000	4.200
IIIA e IIIB	MC (μ g)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
	OC (μ g)	940	2.820	4.700	6.580	8.460	10.430	12.220	14.100	15.980	17.860	18.800

A acetona

MC metilcolantreno

OC óleo de cróton

ções observadas na microscopia óptica comum. Os cortes ultrafinos foram obtidos no ultrami-crótomo referido e "corados" pela técnica de acetato de uranila e Reynolds^{4,3}. A observação do material foi feita no microscópio eletrônico de transmissão ZEISS EM 109.

RESULTADOS

Macroscopia

As alterações macroscópicas, hiperemia e espessamento da pele, induzidas com os diversos tratamentos, sempre foram menos intensas na pele de gerbilho.

Quanto à indução de tumores, verificou-se a formação de papiloma na pele de camundongo com ambos os modelos de carcinogênese. Com o modelo cumulativo, um camundongo desenvolveu um papiloma cônico, observando-se um período de latência de dez semanas. Com o modelo bifásico, dois camundongos desenvolveram tumores, atingindo o máximo de oito papilomas por animal; uns eram de forma cônica, outros em couve-flor; o período de latência foi de sete semanas. No gerbilho, só foi observada a indução de um papiloma em couve-flor, com o modelo cumulativo, após um período de latência de quinze semanas; com o modelo bifásico não houve desenvolvimento de tumor até a 30ª semana de tratamento (Tabela 4).

TABELA 4 — Período de latência e incidência de papilomas quimicamente induzidos em camundongos (A) e gerbilhos (B)

GRUPO	Período de latência (semanas)	Nº máximo de animais com papiloma	Nº máximo de papilomas por animal
IIA	10	1	1
IIB	15	1	1
IIIA	7	2*	8**
IIIB***	—	—	—

* observado na 10ª semana
 ** observado na 11ª semana
 *** até a 30ª semana de observação

II modelo cumulativo
 III modelo bifásico

Microscopia óptica

Na epiderme normal de camundongo, em todos os casos, registraram-se mais freqüentemente duas CCN e o IM variou entre 2,5 e 7,7 ($\bar{x}=5,5$) (Figura 1). A epiderme normal de gerbilho também exibiu mais freqüentemente duas CCN, e os valores de IM, determinados em cada

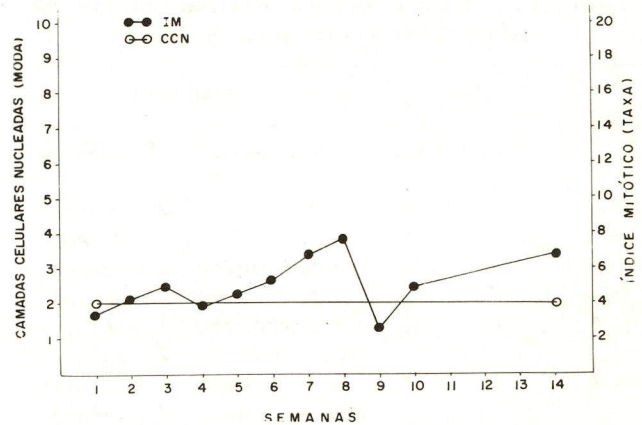


FIGURA 1 — Índice mitótico e camadas celulares nucleadas da EIF do grupo I A.

caso, foram em geral mais elevados que os do camundongo, variando entre 2,7 e 9,1 ($\bar{x}=6,6$) (Figura 2).

A epiderme de camundongo, tratada com o modelo cumulativo, mostrou um aumento gradativo do número de CCN, atingindo o máximo de seis na 8ª semana de tratamento, e verificou-se elevação do IM que variou entre 3,5 e 11,5 ($\bar{x}=9,3$). Após a suspensão do tratamento houve diminuição do IM, registrando 1,9 na 14ª semana, e o número de CCN foi semelhante aos valores do controle (Figura 3). Já a epiderme de gerbilho, submetida ao mesmo tratamento, mostrou também elevação do IM, variando entre 9,3 e 18,5 ($\bar{x}=13,3$), sem contudo apresentar aumento progressivo do número de CCN; houve até uma regressão das três camadas observadas na 1ª semana, para duas nas semanas subsequentes. Após a suspensão do tratamento, o IM diminuiu, mas na 14ª semana, o valor registrado, 9,9, ainda era semelhante aos obtidos durante o tratamento (Figura 4).

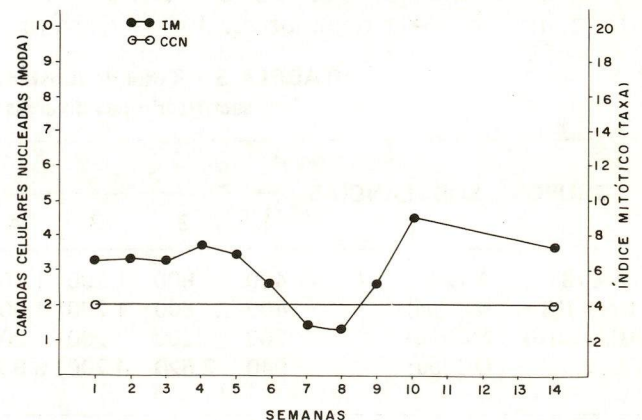


FIGURA 2 — Índice mitótico e camadas celulares nucleadas da EIF do grupo I B.

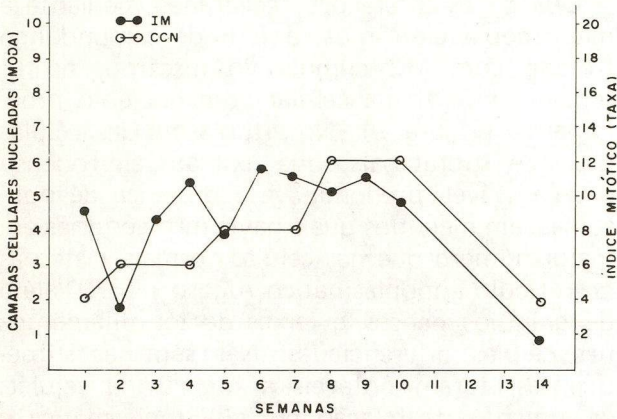


FIGURA 3 – Índice mitótico e camadas celulares nucleadas da EIF do grupo II A.

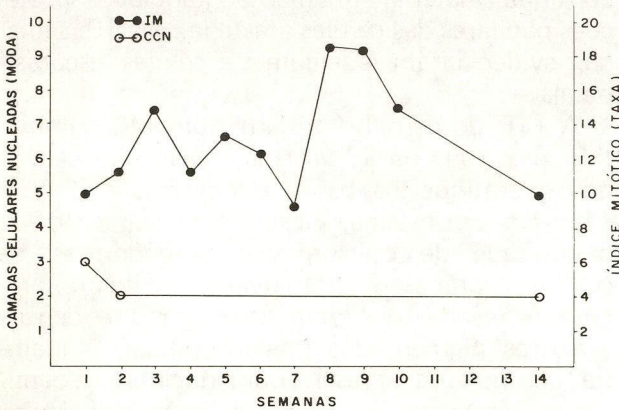


FIGURA 4 – Índice mitótico e camadas celulares nucleadas da EIF do grupo II B.

A epiderme de camundongo, tratada com o modelo bifásico, mostrou um aumento gradativo do número de CCN, atingindo o máximo de seis na 9ª semana de tratamento, e verificou-se elevação do IM que variava entre 7,8 e 20,5 ($\bar{x}=11,7$); os valores mais elevados, registrados na 9ª e 10ª semana, se devem à presença de micropapilomas; onde as mitoses eram frequentes. Após a suspensão do tratamento, houve diminuição do IM e na 14ª semana registraram-se, ainda, três CCN (Figura 5). A epiderme de gerbilho, submetida ao mesmo tratamento, mostrou elevação do IM, variando entre 7,3 e 14,3 ($\bar{x}=11,1$), mas o aumento do número de CCN que foi para três nas primeiras semanas e quatro nas últimas, não mostrou concordância com essa elevação do IM. Após a suspensão do tratamento, verificou-se diminuição do IM e do número de CCN que na 14ª semana eram semelhantes aos valores registrados no controle (Figura 6).

Em relação à indução de reação inflamatória com os diversos tratamentos, observou-se que o grau de exsudato celular presente na derme superficial dos gerbilhos de cada grupo experimental, nas diversas semanas de observação, foi a maioria das vezes menor que o registrado na derme dos camundongos. O grau de vasodilatação presente na derme superficial em todos os casos foi menos intenso na pele de gerbilho.

Alterações pigmentares na pele dos gerbilhos ocorreram com ambos os modelos de carcinogênese; caracterizaram-se por aumento inicial da frequência de células epidérmicas pigmentadas, ou seja, dos melanócitos e queratinócitos associados ou "unidades epidérmicas de melanina"^{14 4} e, mais tarde, por aumento dos melanóforos na derme. O animal tratado com MC cumulativo mostrou, na 21ª semana, vários focos de hiperplasia melanocítica atípica na junção dermo-epidérmica, além de intensa hiperpigmentação dérmica.

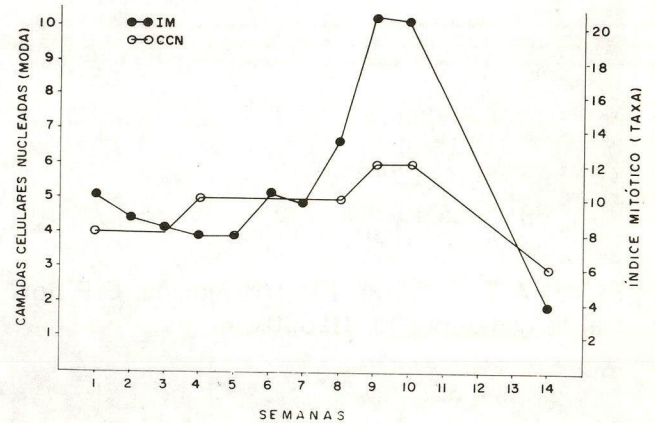


FIGURA 5 – Índice mitótico e camadas celulares nucleadas da EIF do grupo III A.

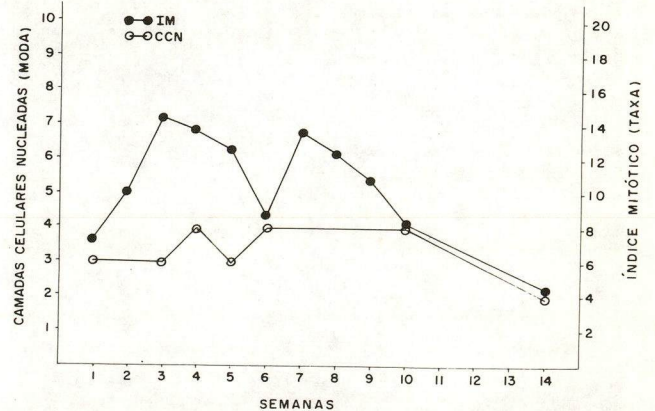


FIGURA 6 – Índice mitótico e camadas celulares nucleadas da EIF do grupo III B.

Microscopia eletrônica

As características ultra-estruturais da EIF do dorso dos gerbilhos foram semelhantes às do camundongo, exceto pela presença de células claras dentríticas (Figuras 7 e 8).



FIGURA 7 — Grupo IA. 10ª semana. EIF normal de camundongo. 10.500x.

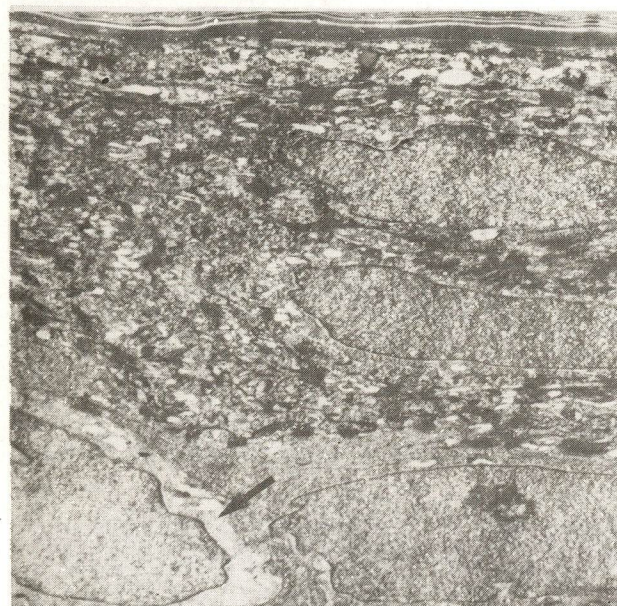


FIGURA 8 — Grupo IB. 6ª semana. EIF normal de gerbilho. Célula clara (seta). 10.500x.

Quanto às alterações registradas mediante a microscopia eletrônica, a EIF de camundongo tratada com MC cumulativo mostrou, na 1ª semana, hipertrofia celular com nucléolo proeminente (Figura 9). No citoplasma das células basais e suprabasais, que exibiam eletrodensidade variável, predominava a presença de polissomas, em meio dos quais havia mitocôndrias em maior número que nas células normais, cisternas de retículo endoplasmático rugoso (RER), além de grânulos densos e feixes de tonofilamentos nas células diferenciadas. Nas semanas subsequentes, foram notáveis a hipertrofia celular, o aumento da relação núcleo-citoplasmática e a maior eletrodensidade das células basais e suprabasais (Figura 10). Observou-se também dilatação acentuada do espaço intercelular, que continha material finamente granular e projeções papilares das células afastadas. Na 10ª semana, evidenciaram-se algumas "células escuras" basais.

A EIF de gerbilho tratada com MC cumulativo mostrou, na 1ª semana, hipertrofia celular dos queratinócitos basais e suprabasais (Figura 11). No citoplasma, observou-se aumento da quantidade de polissomas e mitocôndrias; as células suprabasais diferenciadas exibiam também feixes de tonofilamentos, grânulos densos e outros pigmentados (melanosomas). A maioria dos núcleos apresentavam nucléolo proeminente. Notou-se dilatação discreta do espaço intercelular entre as células basais e suprabasais, onde havia projeções papilares das células

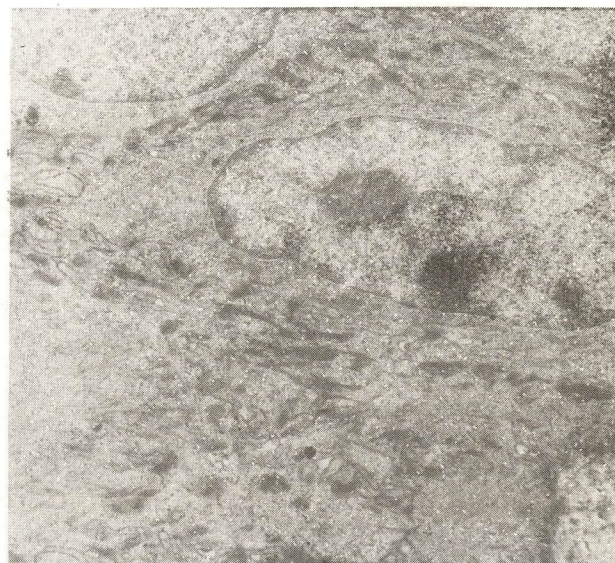


FIGURA 9 — Grupo IIA. 1ª semana. EIF hipertrofiada de camundongo. Queratinócito basal hipertrofiado, eletrodensidade moderada, nucléolo central. 10.500x.



FIGURA 10 — Grupo IIA. 3ª semana. EIF hiperplásica de camundongo. Queratinócitos hipertrofiados, eletrodensidade moderada, relação núcleo-citoplasmática aumentada, heterocromatina evidente. Espaço intercelular dilatado contendo material finamente granular. 10.500x.



FIGURA 11 — Grupo IIB. 1ª semana. EIF de gerbilho. Queratinócito basal hipertrofiado, eletrodensidade moderada, heterocromatina evidente. Espaço intercelular levemente dilatado, contendo material finamente granular. 10.500x.

afastadas e material finamente granular. Nas semanas seguintes, a EIF manteve a hipertrofia celular; a dilatação do espaço intercelular, embora discreta, ocorria entre as células basais (Figura 12). As "células escuras" caracterizadas pela presença de núcleos irregulares, heterocromatina bem evidente e macronúcleolos, além da eletrodensidade acentuada só foram observadas neste grupo no papiloma (Figura 13). O citoplasma dessas células era rico em polissomas e mitocôndrias.

Na EIF de camundongo, tratada com o modelo bifásico, observou-se, na 1ª semana, hipertrofia celular. O citoplasma das células basais era rico em polissomas e com numerosas mitocôndrias e cisternas de RER. Os núcleos exibiam nucléolo proeminente. As células suprabasais, também hipertrofiadas e eletrodensas, exibiam as características ultra-estruturais descritas acima, além de feixes de tonofilamentos e grânulos densos. Tanto na camada basal quanto nas suprabasais, observou-se dilatação do espaço intercelular; as células afastadas exibiam projeções papilares e se mantinham unidas por um ou outro desmosoma.

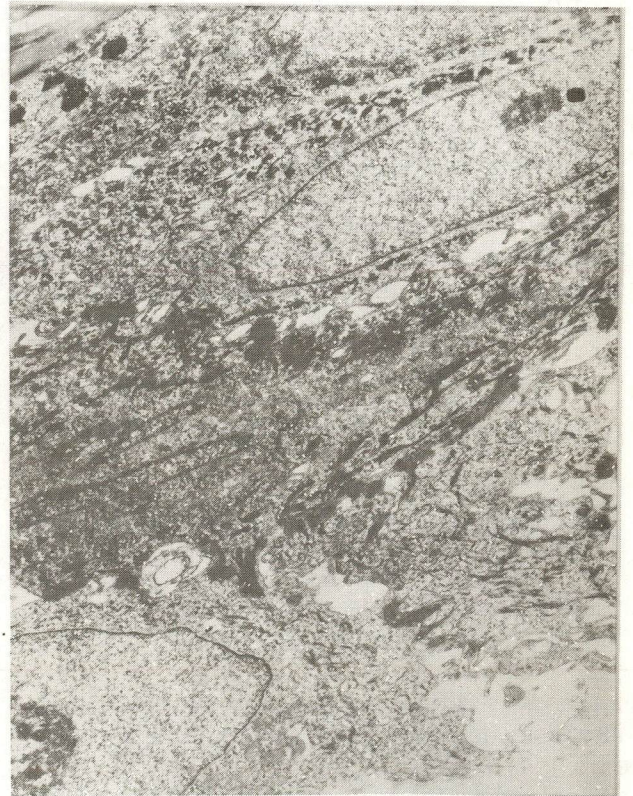


FIGURA 12 — Grupo IIB. 6ª semana. EIF de gerbilho. Queratinócitos hipertrofiados, eletrodensidade moderada. Espaço intercelular dilatado. 10.500x.

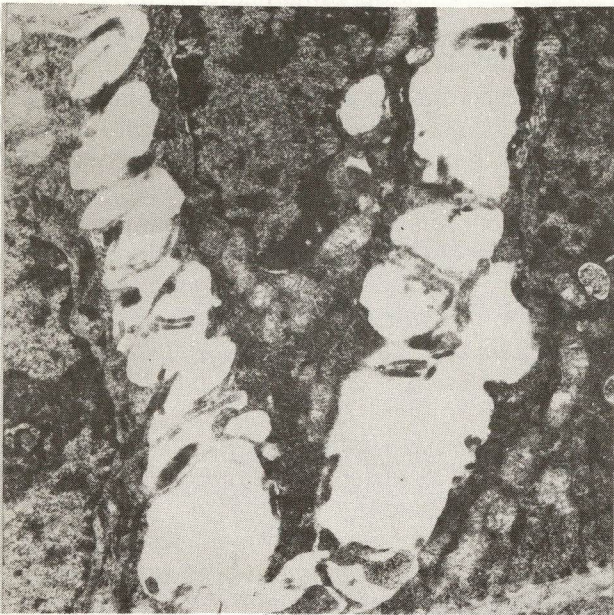


FIGURA 13 — Grupo IIB. 21^a semana. Papiloma de gerbilho. Queratinócitos basais "escuros". Espaço intercelular largamente dilatado e projeções papilares. 10.500x.

Dentro do espaço intercelular dilatado havia material finamente granular, de eletrodensidade variável. Já na 2^a semana, as células basais e suprabasais exibiram as características típicas de "células escuras", intensamente eletrodensas, com núcleos irregulares, heterocromatina bem evidente e nucléolo proeminente (Figura 14). O espaço intercelular entre elas apresentou-se largamente dilatado e continha material finamente granular, que também estava presente nas cisternas dilatadas de algumas "células escuras". Nas semanas subseqüentes, as células basais e suprabasais mantiveram as características ultra-estruturais descritas acima (Figura 15).

A EIF de gerbilho tratada com o modelo bifásico, mostrou na 1^a semana hipertrofia dos queratinócitos. O citoplasma das células basais, rico em polisomas e mitocôndrias, exibia também cisternas de RER. Os núcleos apresentavam nucléolo proeminente. Notou-se discreta dilatação do espaço intercelular, que continha projeções papilares das células afastadas. As células suprabasais diferenciadas apresentaram as características descritas referentes às células basais, exibindo feixes de tonofilamentos. Na 2^a semana, os queratinócitos hipertrofiados exibiam eletrodensidade variável e a maioria mostrava nucléolo proeminente (Figura 16). Ocasionalmente observou-se dilatação do espaço intercelular entre as células suprabasais. Nas sema-

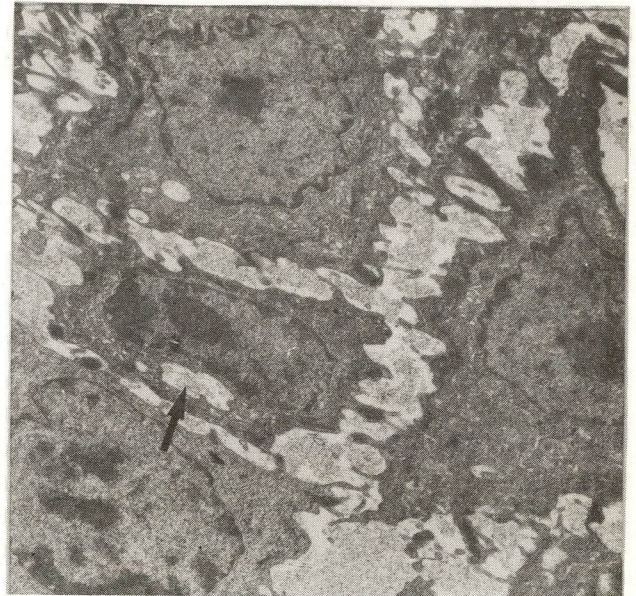


FIGURA 14 — Grupo IIIA. 2^a semana. EIF hiperplásica de camundongo. Queratinócitos "escuros". Cisterna de retículo endoplasmático dilatada (seta), contendo material finamente granular, semelhante ao do espaço intercelular largamente dilatado. 6.600x.

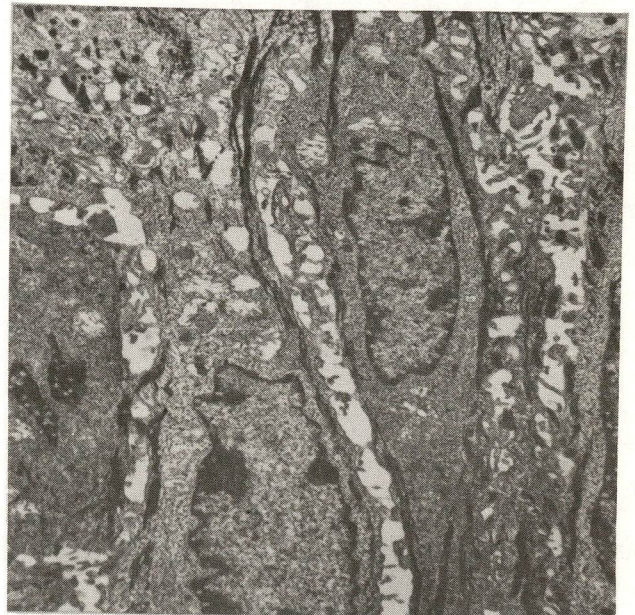


FIGURA 15 — Grupo IIIA. 6^a semana. EIF hiperplásica de camundongo. Queratinócitos basais hipertrofiados, eletrodensidade moderada. Espaço intercelular dilatado e projeções papilares. 4.500x.

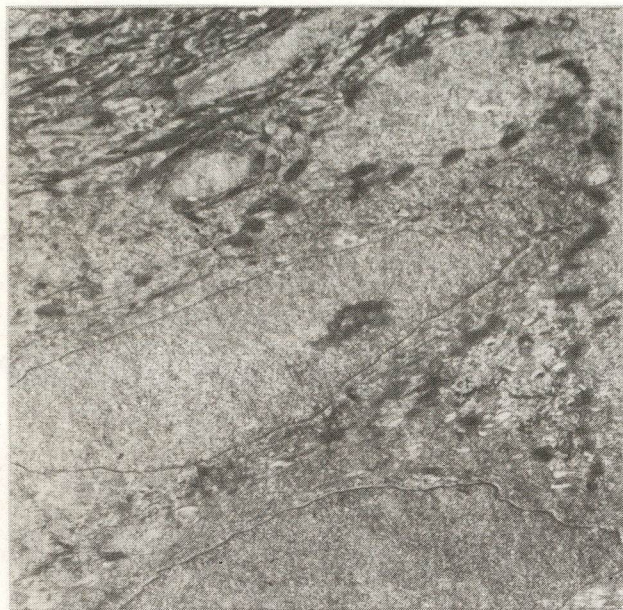


FIGURA 16 — Grupo IIIB. 2^a semana. EIF de gerbilho. Queratinócitos hipertrofiados, eletrodensidade moderada. 10.500x.

(Figura 17). Notaram-se, todavia, células claras, dendríticas, cujos prolongamentos podiam ser visualizados entre os queratinócitos.

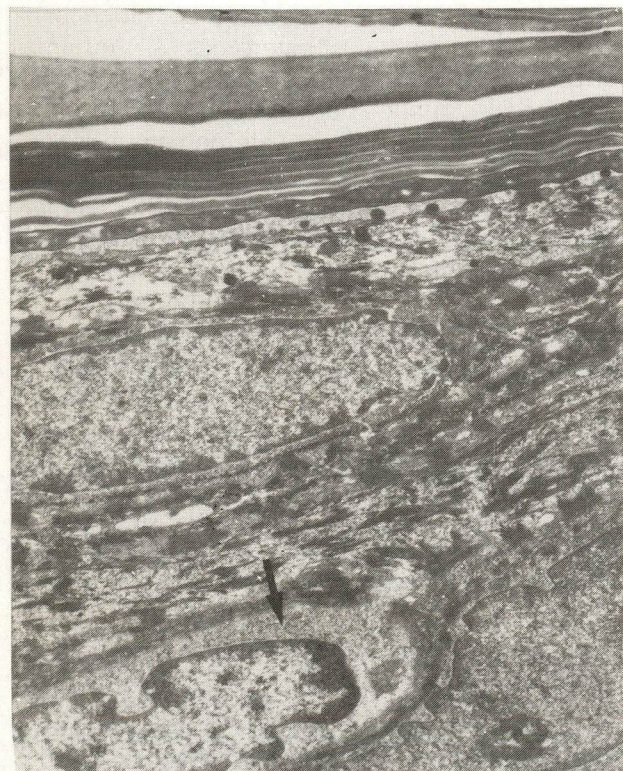


FIGURA 17 — Grupo IIIB. 10^a semana. EIF de gerbilho. Queratinócitos hipertrofiados, eletrodensidade moderada. Célula clara (seta). 10.500x.

DISCUSSÃO

O modelo de pele de camundongo tem sido um dos mais usados, revelando-se de grande utilidade na pesquisa da carcinogênese química.

No presente trabalho, os resultados referentes à resposta da pele dessa espécie animal aos dois modelos de carcinogênese aplicados corresponderam, em linhas gerais, aos dados existentes na literatura. Verificou-se, porém, que a pele de gerbilho responde aos mesmos tratamentos com menor intensidade, e sob alguns aspectos de forma paradoxal, mostrando relativa resistência à indução química de tumores de linhagem epidérmica.

Da mesma forma que diversos autores^{3 4 -3 6}, observou-se a indução de papiloma no gerbilho com o modelo cumulativo, verificando-se, todavia, um período de latência maior que o do camundongo.

Ao contrário de outros experimentos^{1 0, 3 5 -3 7}, não foi verificada indução tumoral com o modelo bifásico no gerbilho, mas não se pode deixar de considerar que o período de observação foi de trinta semanas, inferior ao citado por Van Duuren^{3 7}. A dose e a frequência de aplicação de OC também foram menores que as referidas na literatura^{3 6, 3 7}, e sabe-se que o período de latência e a efetividade da promoção são determinados por esses dois fatores relacionados ao promotor^{2, 4 5}.

Verificou-se que a estrutura da EIF do dorso do gerbilho é basicamente igual à do camundongo^{2 5, 4 6}. Entre os parâmetros de comparação estabelecidos, só o índice mitótico da EIF do gerbilho foi em geral mais elevado, refletindo talvez uma renovação celular mais rápida, inerente a essa espécie animal.

A ultra-estrutura da EIF do dorso do gerbilho mostrou-se semelhante à do camundongo^{3 1, 4 6, 4 7}, exceto pela presença de células claras dendríticas, que não puderam ser categoricamente identificadas, já que não apresentavam todas as características ultra-estruturais nem de melanócitos, nem de células de Langerhans^{4 8}.

De acordo com diversos autores^{2 5, 3 1, 4 9, 5 0} o espessamento da pele, e portanto da epiderme do camundongo, induzido pela aplicação de cancerígeno e promotor, associados ou não, ocorre inicialmente às custas de hipertrofia celular e retardamento da renovação celular e, mais tarde, de proliferação. Na pele de gerbilho, durante os dois tratamentos, observou-se o paradoxo de estímulo permanente da proliferação celular, evidenciado pela elevação do índice mitótico, sem hiperplasia progressiva da epider-

me. Este achado diferente sugere uma aceleração da renovação celular.

A correlação que existe entre a indução de hiperplasia permanente e a susceptibilidade à promoção¹⁷ também foi observada neste trabalho, porquanto no camundongo ocorreu potenciação da resposta ao tratamento contínuo com OC no modelo bifásico, resultando em hiperplasia progressiva, e no gerbilho verificou-se uma adaptação, sendo a hiperplasia muito discreta. Ambas as observações se correlacionam muito bem com os resultados obtidos nas duas espécies, com o modelo bifásico de indução de tumores.

Além da ausência de hiperplasia progressiva, outro achado que parece importante na resposta da pele do gerbilho ao modelo bifásico se refere à dilatação do espaço intercelular. Na EIF de camundongo, durante a carcinogênese cumulativa e bifásica, foi descrita dilatação do espaço intercelular a nível ultra-estrutural^{28, 32, 46}. No gerbilho, essa dilatação mostrou-se menos evidente no modelo cumulativo, e no modelo bifásico ocorria apenas inicialmente e de forma mínima, desaparecendo depois, apesar da continuidade do tratamento. Tal fenômeno também sugere uma adaptação da epiderme do gerbilho à promoção com OC.

Ainda a nível ultra-estrutural, foi descrita a indução de "células escuras" na EIF de camundongo durante a carcinogênese química²⁹, o que também foi observado em nosso material de camundongo. Por outro lado, no gerbilho só foi verificada a presença de "células escuras" características no papiloma induzido com o modelo cumulativo. A indução de "células escuras", refletindo desdiferenciação celular, se correlaciona com a capacidade promotora do agente utilizado³⁰, e portanto parece que o OC é relativamente incapaz de promover tumores na pele de gerbilho.

Notou-se ainda que a regressão das alterações após a suspensão dos diversos tratamentos foi sempre mais rápida na pele de gerbilho. No modelo bifásico, três semanas depois da última aplicação de OC, a pele de camundongo ainda apresentava discreta hiperplasia e reação inflamatória moderada, enquanto a pele de gerbilho era semelhante à normal. No modelo cumulativo, três semanas após a suspensão do MC, a pele de ambos os roedores era morfológica-mente semelhante à normal; contudo, no gerbilho persistia a elevação do índice mitótico — também registrada durante o tratamento — sem haver hiperplasia. Como foi dito, esse fenômeno sugere uma renovação celular acelerada que,

nesse caso, parece persistir após a suspensão do tratamento.

Observou-se também durante os diversos tratamentos na pele de gerbilho uma reação inflamatória menos intensa que a registrada na pele de camundongo, o que sugere a interferência de algum fator antiinflamatório endógeno.

Handler e colaboradores³⁴ referiram que no gerbilho as glândulas adrenais são grandes, em comparação às de outros roedores de tamanho corporal maior, fato que também foi notado ao serem realizadas as primeiras necrópsias. A proporção peso glandular/peso corporal revelou-se maior no gerbilho: o peso das glândulas adrenais do gerbilho (~0,06g) é o triplo das do camundongo (~0,02g) e o peso corporal do gerbilho (~60g) é o dobro do camundongo (~30g).

Essa observação é similar à de Slaga e colaboradores⁷, em relação a camundongos de linhagem C57BL/6, que apresentam glândulas adrenais maiores que as dos camundongos SENCAR. Os camundongos C57BL/6, do mesmo modo que o gerbilho, respondem bem à carcinogênese cumulativa e não à bifásica. Os autores também citaram que a adrenalectomia aumenta a promoção por OC, o que sugere a modulação da promoção por glucocorticóides endógenos. Os esteróides antiinflamatórios — cortisol, dexametasona, acetonafluocionolona — inibem por completo a promoção com ésteres de forbol em pele de camundongo, ao frustrar a indução de proliferação celular, enquanto que a dexametasona só reduz parcialmente o efeito do MC como cancerígeno completo^{2, 7, 8, 10, 26}.

Entretanto, deve-se levar em conta que no gerbilho o "stress" agudo, provocado pela exposição a um novo meio ambiente ou a vapor de éter, aumenta de forma significativa a concentração de glucocorticóides, quase quadruplicando os níveis plasmáticos normais⁵¹, uma vez que em nosso trabalho os animais foram sempre tratados sob anestesia com éter etílico.

Os achados referentes ao tamanho das glândulas adrenais, junto à baixa intensidade da reação inflamatória durante os diversos tratamentos na pele de gerbilho, associados às observações extraídas da literatura, sugerem uma relação entre esses aspectos e a relativa resistência do gerbilho à carcinogênese química cutânea.

Contudo, não podemos estabelecer categoricamente essa relação baseados em resultados exclusivamente morfológicos. Outros estudos deverão ser realizados para esclarecer a reação

da pele do gerbilho à indução química de tumores, particularmente em relação à promoção tumoral, procurando-se verificar a existência de uma dose e uma frequência de aplicação do promotor mais eficientes nessa espécie animal.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que a relativa resistência da epiderme do gerbilho à carcinogênese química poderia estar relacionada aos seguintes fenômenos isolados ou à interação deles:

- adaptação à promoção com OC em si;
- interferência de hormônio esteróide anti-inflamatório endógeno;
- manutenção do equilíbrio entre proliferação celular e maturação, através de aceleração da renovação celular.

Entre os achados deste trabalho devem ainda ser mencionadas as alterações pigmentares induzidas pelo tratamento com os modelos cumulativos e bifásico na pele de gerbilho. Assim como outros pesquisadores^{3,5,36,52}, observou-se um maior número de células pigmentadas, tanto de "unidades epidérmicas de melanina" quanto de melanóforos na derme perifolicular, o que sugere inicialmente um estímulo da síntese de melanina; já com o tratamento prolongado com MC cumulativo, observaram-se, além da hiperpigmentação dérmica progressiva, vários focos de hiperplasia melanocítica atípica na junção dermo-epidérmica.

SUMMARY

The reaction of the gerbil's skin to the chemical induction of tumors was studied, comparing the early morphologic alterations occurring in the gerbil to the ones we have also studied in the mouse. Two models of carcinogenesis were used: the cumulative with methylcholanthrene and the biphasic using methylcholanthrene as initiator, followed by croton oil as promoter. The gross findings, such as thickening of the skin and hyperemia induced by the various experiments above, were less evident in the gerbils. The microscopic findings of hyperplasia and inflammatory reaction, were also less intense in the gerbil's skin. The cellular proliferation was simulated, as shown by increased mitotic rate, without any recognizable progressive hyperplasia of the epidermis. With the cumulative model electron microscopy displayed a less evident dilatation of intercellular space in the interfollicular epidermis of gerbils than that observed in mice, and the induction of "dark cells" was not registered in gerbils, up to the 10th week of treatment. Gerbils did not show any "dark cell" with the biphasic model, and the initial minimal dilatation of the intercellular space disappeared despite the continuing treatment. It has been demonstrated that the skin of the gerbil is more resistant to chemical carcinogenesis than

that of the mouse. Gerbils did not develop any papilloma up to the 30th week of treatment with the biphasic model, while mice developed such tumors after a seven-week latency period. With the cumulative model, both gerbil and mouse each developed one papilloma, but the latter did so after ten weeks of treatment, while the former took fifteen weeks. The results suggest that the relative resistance of the gerbil's skin to chemical carcinogenesis is based upon and adaptation to the promotion process, specially with the croton oil.

Uniterms: chemical skin carcinogenesis, cumulative model, biphasic model, gerbil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker FF. Recent concepts of initiation and promotion in carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* 1981;105(1): 3-9.
2. Boutwell RK. Some biological aspects of skin carcinogenesis. *Prog. exp. Tumor Res.* 1964; 4:207-250.
3. Boutwell RK, Verma AK, Ashendel CL, Astrup E. Mouse skin: a useful model system for studying the mechanism of chemical carcinogenesis. *Carcinog. Compr. Surv.* 1982; 7:1-12.
4. Guzmán Silva MA, Guimarães JSP. Carcinogênese química cutânea. *Rev. Bras. Cancerol.* 1985;31:285-291.
5. Ryses HJP. Chemical carcinogenesis. *New Engl. J. Med.* 1971; 285 (13): 721-734.
6. Scribner JD, Süss R. Tumor initiation and promotion. *Int. Rev. exp. Pathol.* 1978; 18: 137-198.
7. Slaga TJ, Fischer SM, Weeks CE, Klein-Szanto AJP, Reiners J. Studies on the mechanism involved in multistage carcinogenesis in mouse skin. *J. cell. Biochem.* 1982;18(1):99-119.
8. Slaga TJ, Fischer SM, Weeks CE, Nelson K, Mammack M, Klein-Szanto AJP. Specificity and mechanism(s) of promoter inhibitors in multistage promotion. *Carcinog. Compr. Surv.* 1982;7:19-34.
9. Slaga TJ, Klein-Szanto AJP. Initiation-promotion versus complete skin carcinogenesis in mice: importance of dark basal Keratinocytes (stem cells). *Cancer Invest.* 1983;1(5): 425-436.
10. Weinstein IB, Troll W. National Cancer Institute workshop on tumor promotion and cofactors in carcinogenesis. *Cancer Res.* 1977; 37:3461-3463.
11. Yuspa SH, Hennings H, Saffiotti U. Cutaneous chemical carcinogenesis: past, present and future. *J. Invest. Dermatol.* 1976;67:199-208.
12. Ashman LK, Murray AW, Cook MG, Kotlarski I. Two-stage skin carcinogenesis in sensitive and resistant mouse strains. *Carcinogenesis* 1982; 3(1):99-102.
13. Di Giovanni J, Slaga TJ, Juchau MR. Comparative epidermal metabolism of mice with differing sensitivity to skin tumorigenesis by DMBA. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1979;20:134.
14. Hennings H, Devor D, Wenk ML, et al. Comparison of two-stage epidermal carcinogenesis initiated by 7-12-dimethylbenz(a) — anthracene of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in newborn and adult SENCAR and BALB/c mice. *Cancer Res.* 1981; 41:773-779.
15. Legraverend C, Mansour B, Nebert DW, Holland JM. Genetic differences in benzo(a)pyrene-initiated tumorigenesis in mouse skin. *Pharmacology* 1980;20(5):242-255.
16. Shubick P. Studies on the promoting phase in the stages of carcinogenesis in mice, rats, rabbits and guinea pigs. *Cancer Res.* 1950; 10:13-17.
17. Siskin EE, Gray T, Barrett JC. Correlation between sensitivity to tumor promotion and sustained epidermal hyperplasia of mice and rats treated with 12-O-tetradecanolyphorbol-13-acetate. *Carcinogenesis* 1982; 3(4):403-407.
18. Stenbäck F. Skin carcinogenesis as a model system: observations on species strain and tissue sensitivity to 7,12-dime-

- thylbenz (a) anthracene with or without promotion from croton oil. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1980; 46(2):89-97.
19. Salaman MH, Roe FJC. Cocarcinogenesis. *Br. med. Bull.* 1964; 20 (2):139-144.
 20. Fischer SM, Gleason, GL, Bohrman JS, Slaga TJ. Prostaglandin enhancement of skin tumor initiation and promotion. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 1980; 6:517-522.
 21. Frei JV, Stephens P. The correlation of promotion of tumor growth and of induction of hyperplasia in epidermal two-stage carcinogenesis. *Br. J. Cancer* 1968; 22:83-92.
 22. Fürstenberger G, Berry DL, Sorg B, Marks F. Skin tumor promotion by phorbol esters is a two-stage process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78(12):7722-7726.
 23. Fürstenberger G, Sorg B, Marks F. Tumor promotion by phorbol esters in skin: evidence for a memory effect. *Science* 1983; 220:89-91.
 24. Pound AW. Carcinogenesis and cell proliferation. *N.Z. med. J.* 1968; 67:88-99.
 25. Setälä K, Merenmies L, Stjernvall L, Aho Y, Kajanne P. Mechanism of experimental tumorigenesis. I. Epidermal hyperplasia in mouse caused by locally applied tumor initiator and dipole-type tumor promoter. *J. Natl. Cancer Inst.* 1959; 23:925-951.
 26. Slaga TJ, Fischer SM, Weeks CE, Klein-Szanto AJP. Multistage chemical carcinogenesis in mouse skin. *Curr. Probl. Dermatol.* 1980; 10:193-218.
 27. Berenblum I. A speculative review; the probable nature of promoting action and its significance in the understanding of the mechanism of carcinogenesis. *Cancer Res.* 1954; 14(7): 471-477.
 28. Setälä K, Merenmies L, Niskanen EE, Nyholm M, Stjernvall L. Mechanisms of experimental tumorigenesis. VI. Ultrastructural alterations in mouse epidermis caused by locally applied carcinogen and dipole-type tumor promoter. *J. Natl. Cancer Inst.* 1960; 25:1155-1189.
 29. Raick AN, Ritchie AC. The fine structural changes induced in the epidermis by croton oil fraction A₁ and two stage carcinogenesis in mouse skin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1971; 12:66.
 30. Klein-Szanto AJP, Slaga TJ. Numerical variation of dark cells in normal and chemically induced hyperplastic epidermis with age of animal and efficiency of tumor promoter. *Cancer Res.* 1981; 41 (11 Part1): 4437-4440.
 131. Raick AN. Ultrastructural, histological and biochemical alterations produced by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on mouse epidermis and their relevance to skin tumor promotion. *Cancer Res.* 1973; 33:269-286.
 32. Raick AN. Cell differentiation and tumor-promoting action in skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 1974; 34:2915-2925.
 33. Schwentker V. The gerbil. A new laboratory animal. *Illinois Vet.* 1963; 6:5-9.
 34. Handler AH, Magalini SI, Pav D. Oncogenic studies on the Mongolian gerbil. *Cancer Res.* 1966; 26:844-847.
 35. McDonald CJ, Quevedo Jr. WC, Bienieki TC, Fausto N. Role of melanocytes in responses of the skin of Mongolian gerbils to chemical carcinogens. *J. Invest. Dermatol.* 1970; 54:92.
 36. Quevedo Jr WC, Bienieki TC, Fausto N, Magalini SI. Induction of pigmentary changes in the skin of the Mongolian gerbil by chemical carcinogens. *Experientia* 1968; 24: 585-586.
 37. Van Duuren BL. Tumor promoting agents in two-stage carcinogenesis. *Prog. exp. Tumor Res.* 1969; 11:51-68.
 38. Burke TJ. Rats, mice, hamsters and gerbils. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 1979; 9(3):473-486.
 39. Behmer OA, Castro de Tolosa EM, Freitas Neto AG. Manual de técnicas para histologia normal e patológica. São Paulo: EDART-EDUSP, 1976:117.
 40. Pearse AGE. Histochemistry. Theoretical and applied 2nd ed. London: J & A. Churchill Ltd., 1960:919.
 41. Zugibe FT. Diagnostic histochemistry. Saint Louis: C. V. Mosby Company, 1970:257.
 42. Humphrey CD, Pittman FE. A simple methylene blue-azure II - basib fuchsin stain for epoxy-embedded tissue sections. *Stain Technol.* 1974;49(1):9-14.
 43. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* 1963; 17:208-212.
 44. Strauss JS, Matoltsy AG. Pele. In: Weiss L, Greep RO. Histologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981: 501.
 45. Berenblum I, Shubick P. A new, quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in mouse's skin. *Br. J. Cancer* 1947; 1:383-391.
 46. Tarin D. Sequential electron microscopical study of experimental mouse skin carcinogenesis. *Int. J. Cancer* 1967; 2:195-211.
 47. Setälä K, Merenmies L, Stjernvall L, Nyholm M. Mechanism of experimental tumorigenesis. IV. Ultrastructure of interfollicular epidermis of normal adult mouse. *J. Natl. Cancer Inst.* 1960; 24:329-353.
 48. Lever WF. Histopathology of the skin. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1975:9-45.
 49. Argyris TS. Epidermal growth following a single application of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mice. *Am J. Pathol.* 1980; 98(3):639-648.
 50. Raick AN, Thumm K, Chivers BR. Early effects of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on the incorporation of tritiated precursors into DNA and the thickness of the interfollicular epidermis, and their relation to tumor promotion in mouse skin. *Cancer Res.* 1972; 32:1562-1568.
 51. Fenske M. Production of steroids by in vitro superfusion from adrenals of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): effect of acute stress. *Comp. Biochem. Physiol.* 1983; 74(4):971-976.
 52. Quevedo Jr. WC, Fleischmann RD, Dyckman J, Jimbow K, Bienieki TC. Ultrastructural observations on DMBA-induced dermal hyperpigmentation and blue nevus-like tumors in the Mongolian gerbil. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1980; 163(4):461-468.

A QUESTÃO DO TABAGISMO EM ALGUNS HOSPITAIS DO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

VERA LUIZA DA COSTA E SILVA¹, HILTON AUGUSTO KOCH²,
GENIBERTO DE PAIVA CAMPOS³

Campanha Nacional de Combate ao Câncer — Brasília, DF

RESUMO:

Foram consulte os quatro hospitais de grande porte do Município do Rio de Janeiro quanto à questão do tabagismo dentro de cada uma destas instituições. As indagações foram: 1 — deve-se fumar livremente em todas as dependências do hospital? 2 — deve existir no Hospital uma área exclusiva para fumantes?

Dois mil trezentos e noventa e nove funcionários responderam a estas perguntas, obtendo-se na pergunta nº 1 um percentual de 92% de respostas favoráveis à restrição ao fumo em todas as dependências do Hospital, 7% contra e 1% nulos ou em branco. Na pergunta nº 2 houve uma divisão equitativa de opiniões, ficando 54% de respostas a favor e 45% contra a criação de uma área exclusiva para fumantes, com 1% de respostas nulas ou em branco.

Concluiu-se que a maioria absoluta das pessoas tem posições definidas quanto ao significado do tabagismo indiscriminado no hospital, não favorecendo a imagem da busca da saúde e do respeito à doença. Porém há necessidade de se criar livres espaços para os fumantes no ambiente de trabalho, com criação de áreas exclusivas para o uso do tabaco. Os desdobramentos destas conclusões são descritos no trabalho.

UNITERMOS: *Tabagismo, poluição ambiental, estratégias de controle do fumo, fumo e hospital.*

INTRODUÇÃO:

A questão do tabagismo enquanto endemia e como agente causal e associado a várias doenças, vem chamando cada vez mais a atenção das autoridades sanitárias, pelo seu alto grau de importância, como um dos maiores agentes evitáveis na gênese e agravamento de doenças crônico-degenerativas, que constituem a maior causa de morbidade e mortalidade atualmente em nosso país.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), na 39ª assembléia realizada em 1986¹, colocou como questão prioritária a luta contra o tabagismo, baseada em três fatos fundamentais:

1) que o uso do tabaco em todas as suas formas é uma pandemia que resulta na morte de pelo menos um milhão de pessoas por ano, e na doença e sofrimento de muitos mais, sendo incompatível com a **obtenção de saúde** como meta para o ano 2000.

2) que a presença de carcinógenos e outras substâncias tóxicas no tabaco é um fato conhe-

cido, como a relação causal entre o tabaco e uma gama de doenças fatais incapacitantes, o que é comprovado cientificamente.

3) que os fumantes passivos, forçados ou involuntários, sofrem violação do direito à saúde e que precisam ser protegidos contra esta forma nociva de poluição ambiental.

A partir destes fatos a OMS colocou como uma das estratégias de controle do fumo, medidas para permitir que um bom exemplo seja dado em todos os setores relacionados à saúde, bem como por todo o pessoal de saúde.

Os países em desenvolvimento, ao contrário dos países desenvolvidos, vêm tendo uma elevação na produção e consumo de cigarros (figura 1). O Brasil está entre os cinco maiores produtores e consumidores de tabaco no mundo, tendo-se fumado aproximadamente 135 bilhões de cigarros em 1981². As doenças relacionadas com o fumo ultrapassaram as doenças infecciosas como causa predominante de morte. Estima-se que no Brasil morrem anualmente 120 mil pessoas devido ao tabagismo³.

¹ Coordenadora do Projeto Tabagismo do Comitê Regional de Câncer/CNCC-RJ. Médica do Instituto Nacional de Câncer. ² Coordenador Regional da CNCC/RJ. ³ Superintendente da CNCC e Diretor da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas/MS. Endereço para correspondência: ¹ Instituto Nacional de Câncer. Praça Cruz Vermelha, 23. Rio de Janeiro, RJ. CEP: 20230.

TABELA 1: Resultados da pesquisa sobre o tabagismo realizada em Hospitais do Município do Rio de Janeiro.

	Hospital de Oncologia		Hospital dos Serv. do Estado		Hospital Universitário UFRJ		Instituto Nac. de Câncer	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Deve-se fumar livremente em todas as dependências do Hospital?	35(10,7%)	287(87,3%)	62(9,3%)	580(87,7%)	33(19,4%)	553(80,4%)	36(4,4%)	786(95,5%)
Deve existir no Hospital uma área exclusiva para fumantes?:	184(56,1%)	138(41,9%)	321(48,5%)	321(48,5%)	362(61,7%)	224(38,1%)	433(52,6%)	389(47,3%)
Nulos/Branco	6(2,0%)		19(3,0%)		1(0,2%)		1(0,1%)	
Amostra	328/600 (55%)		661/6000(11%)		587/2000 (29%)		823/1500 (55%)	

RESULTADOS:

Foram obtidas 2.399 respostas, considerando-se a somatória de resultados dos quatro hospitais, o que dá por média um percentual de 24% de respostas, considerando-se o total de 10.100 funcionários existentes nessas instituições.

Particularizando cada instituição, obtivemos 328 respostas em 600 funcionários (55%) no Hospital de Oncologia, 661 respostas em 6.000 funcionários (11%) no Hospital dos Servidores do Estado, 587 respostas em 2.000 funcionários (29%) do Hospital Universitário da UFRJ e 823 respostas em 1.500 funcionários (55%) do Instituto Nacional de Câncer (Tabela 1).

Se levarmos em conta apenas o hospital que tem o mais baixo número de respostas (H.S.E.), teremos um percentual de 11% de respostas, o que do ponto de vista estatístico é uma amostra representativa. O mesmo podemos concluir em relação aos demais hospitais e à somatória de respostas destes, baseados em igual raciocínio.

Na totalidade dos dados, obtivemos 166 respostas favoráveis ao uso do tabaco livremente nas dependências do hospital (7%) contra 2.206 respostas contrárias (92%).

Quanto à pergunta nº 2, obtivemos 1.300 respostas favoráveis à criação de áreas exclusivas para fumantes (54%) e 1.072 contrários à criação das mesmas (45%).

Houve 27 respostas nulas ou em branco (1%).

DISCUSSÃO:

Noventa e dois por cento dos indivíduos consultados são contrários ao uso indiscriminado do fumo dentro do hospital. Pode-se deduzir que as pessoas analisadas, de uma forma geral, têm noção de que o uso do tabaco faz mal à saúde, e que a utilização indiscriminada do mesmo dentro de hospitais não denotaria a promoção de saúde que intrinsecamente qualquer hospital traz. Vale a pena ser mencionado aqui, que várias pessoas escreveram no verso do questionário comentários variados sobre a questão do fumo, tendo sido solicitados maiores esclarecimentos, bem como ajuda para parar de fumar.

Quanto à questão nº 2, parece-nos que há uma divisão (54% favoráveis e 45% contrários) equitativa no que diz respeito à possibilidade de fumar ou não em locais determinados dentro dos hospitais. Mas parece que aí entram outras variáveis em jogo, como por exemplo, a necessidade de dar direitos a todos de terem uma saída para suas opções individuais (no caso, a de fumar no local de trabalho), respeitando o espaço dos não fumantes e o exemplo aos pacientes e familiares. Parece-nos interessante comentar não ter havido diferença significativa em relação à opinião de funcionários dos hospitais de oncologia e dos hospitais gerais, pois seria de se esperar que pela relação causal câncer X fumo, os hospitais de

oncologia tivessem maior restrição ao fumo do que os hospitais gerais.

Foi encaminhada correspondência oficial às diretorias dos quatro hospitais, sugerindo-se:

1. Que fosse constituída uma comissão de controle do tabagismo em cada um desses hospitais, para estudos das condições próprias dos mesmos, com determinação de áreas onde se permitisse fumar, áreas onde fosse proibido fumar, bem como formas de controle do cumprimento do regulamento e resolução de qualquer questão pertinente ao tabagismo em suas dependências.

2. Que fosse determinada uma área por andar para o uso do fumo.

3. Que fosse proibido fumar em refeitórios, áreas de circulação, enfermarias, ambulatórios, portaria, elevador, anfiteatro e quaisquer locais de atendimento ao público.

Que essa proibição incluísse funcionários, pacientes e quaisquer indivíduos em trânsito pelo hospital.

Dois hospitais criaram imediatamente tais comissões, o INCa e o Hospital de Oncologia, sendo que no INCa o processo de demarcação de áreas e avaliação mais aprofundada da questão do fumo através do questionário da OMS já se encontra em andamento.

SUMMARY

Four large hospitals in the city of Rio de Janeiro were surveyed in regards to the tobacco consumption within

*Examinar
Estudo em*

considerar

extincao

each institution. The following questions were posed: 1) should smoking be allowed in all places of the hospital? 2) should an exclusive area be allocated for smoking?

Two thousands, three hundred and ninety-nine employers answered those questions. A total of 92% were favorable to restriction of smoking in all parts of the hospital, 7% were against it and 1% did not answer. In question n^o 2, there was an equal division of opinions: 54% being in favor while 45% were against creating a special area for smokers. One per cent did not reply to question n^o 2.

One concludes that the majority of hospital employers have a well defined position against free smoking in hospital. However, the survey reveals that half of them believe that it is important to have areas where smoking should be allowed.

UNITERMS: *Tobacco smoking, environmental pollution, smoking control strategies, smoking and hospital.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Resolution of the executive board of the WHO – Genebra, 16 January/1986, Documento EB 77-R5
2. WHO Programme on Tobacco or Health – WHO/SMO/IEH/86. -4; 18/2/86
3. Informe do Grupo Assessor para o Controle do Tabagismo no Brasil – Conferência Nacional de Saúde – DNPS/DNDCD/SNEPS/MS – 4/86
4. Controle das doenças não transmissíveis no Brasil – Ministério da Saúde; DNDCD; SNEPS, 1986.

OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

MARY EVELYN DANTAS FLOWERS

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, R.J.

Os resultados obtidos com o transplante de medula óssea (TMO) certamente colocaram esta área de pesquisa clínica na vanguarda terapêutica em diversas patologias. O papel do TMO, contudo, varia de acordo com a doença em que é indicado. Na anemia aplástica severa (AAS) e em diversas patologias em que há defeito genético (talassemia, imunodeficiência combinada severa, Gaucher, osteopetrose etc. . .), o TMO tem como finalidade a substituição anatômica e funcional da(s) linhagem(s) defeituosa(s) ou inexistente(s). Com relação às doenças malignas (leucemias e tumores sólidos), o transplante é indicado para possibilitar a maximização do efeito quimioterápico e/ou radioterápico empregado pré-TMO, objetivando a erradicação das células neoplásicas.

O tratamento de escolha para os portadores de AAS abaixo de 40 anos é o TMO. A sobrevivência em 5 anos é em torno de 82% para os pacientes sem transfusões prévias e de 71% para os politransfundidos¹. Infelizmente nem todo paciente com anemia aplástica severa tem doador HLA compatível (apenas 25% dos irmãos são idênticos entre si). O transplante com outros doadores irmãos não HLA idênticos e em pacientes com mais de 40 anos não apresenta resultados satisfatórios e as alternativas terapêuticas com imunossuppressores (globulina antitimócitos, pulsoterapia com metilprednisolona) devem ser preferidos. Sempre que um diagnóstico de anemia aplástica seja firmado (biópsia óssea) as transfusões sanguíneas deverão, na medida do possível, ser evitadas e, quando indicadas, evitar sempre doadores familiares (irmãos e pais).

Nas leucemias mielóides (aguda e crônica) e linfoblástica de alto risco, o TMO vem sendo empregado em larga escala, uma vez que a quimioterapia convencional não tem dado grandes passos nestas últimas décadas. O transplante, seja ele autólogo, singeneico ou alogeneico, oferece a

grande vantagem de evitar a lesão medular irreversível e possibilita o emprego da radioquimioterapia em dose "supraletal", visando a destruição de uma fração muito maior de células malignas. Por outro lado, a medula transplantada poderá exercer uma atividade antitumoral, se a imunoterapia adotiva de fato possa existir¹⁰. Os esquemas utilizados visando este efeito tumoricida são variáveis. No Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea — CEMO, estamos utilizando o seguinte esquema para pacientes em 1ª Remissão Completa (RC) ou fase crônica da leucemia mielóide crônica (L.M.C.): Ciclofosfamida (120mg/kg) seguido da irradiação de corpo inteiro (ICI) (200cGy durante 6 dias), sendo a fonte de energia o acelerador linear. Os melhores resultados obtidos com o TMO nas leucemias estão na dependência de vários fatores: idade abaixo de 20 anos *versus* acima de 30 anos (vide figura 1)⁵, leucemias agudas em 1ª RC *versus* 2ª RC ou 1ª recaída^{2, 4}, L.M.C. em fase crônica *versus* acelerada⁹ e crise blástica^{2, 5}, tratamento profilático da doença enxerto-versus hospedeiro com ciclosporina associada ao methotrexate *versus* methotrexate sozinho⁷. A sobrevivência em 5 anos na L.M.C. com o TMO é de 58%, o que é bastante encorajador, visto que a doença quando entra na fase acelerada e na crise blástica tem sempre um curso fatal⁶. A curva de sobrevivência em 5 anos, contudo, cai para 28% e 16% se o transplante é realizado na fase acelerada ou blástica, respectivamente. Fica evidente que os melhores resultados com o transplante são sem dúvida na fase crônica da L.M.C.

Com relação à leucemia não linfoblástica aguda (L.N.L.A.) em 1ª RC, o transplante alogeneico tem revelado uma sobrevivência de 5 anos de 45%², variando de 30% (pacientes entre 30 e 50 anos) e de 70% (pacientes abaixo de 20 anos)³. Estes resultados podem ser significativamente superiores à quimioterapia convencional⁵ ou ser

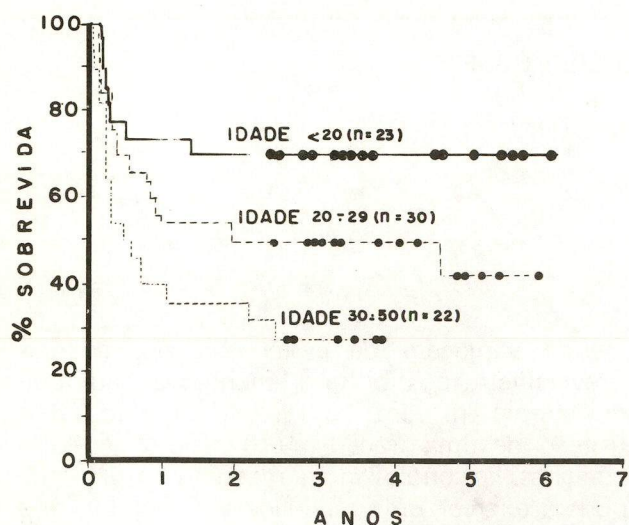


FIGURA 1 — Probabilidade de sobrevivência atuarial de 75 pacientes com LNLA, transplantados em 1ª RC, dividido segundo faixa de idade. Os pontos indicam pacientes vivos em RC⁵.

similares a estes, dependendo dos fatores de risco acima citados.

O "International Bone Marrow Transplantation Registry" recentemente mostrou seus resultados em leucemia linfoblástica aguda (L.L.A.). A sobrevivência longa (4 anos) foi de 43% para alto risco em 1ª RC, 35% para os pacientes em 2ª RC e 21% para as formas mais avançadas, sendo a probabilidade de permanecerem vivos sem doença de 70% *versus* 49% *versus* 36%, respectivamente ($P < 0,0001$)². Estamos empregando no CEMO um protocolo randomizado para pacientes com L.L.A. alto risco em 1ª RC, visando comparar os resultados com a quimioterapia convencional (BFM) *versus* o transplante. O nosso número é ainda bastante pequeno para análise.

O transplante autólogo tem sido empregado em diversos tumores sólidos (linfomas não Hodgkin e Hodgkin refratários a quimioterapia, Burkitt, neuroblastoma, glioblastoma multiforme, melanoma) e nos pacientes sem doadores portadores de leucemias^{8, 9}. Um dos grandes problemas com este tipo de transplante é a possível presença na medula de clones celulares malignos, apesar da aparente normalidade da medula óssea (mielograma e biópsias ósseas). Vários trabalhos vêm sendo realizados, após o advento dos anticorpos monoclonais e o surgimento de novas drogas⁸, objetivando a retirada dessas células, sem contudo lesar as células tronco da medula ("Stem Cell"). Os resultados em leucemias são ainda pobres, mostrando um índice de recaída elevado; contudo são encorajadores os resultados preliminares em linfoma de Burkitt e em linfomas refratários à quimioterapia convencional⁹.

As principais complicações pós-transplante alogeneico são: a doença enxerto-*versus*-hospedeiro (linfócitos do doador reagindo contra o hospedeiro), infecções oportunistas, pneumonia intersticial, doença veno-oclusiva, recaída e rejeição. Dentre todas, a doença enxerto-*versus*-hospedeiro, com uma incidência em torno de 50% nos transplantes alogeneicos, e a pneumonia intersticial são as causas mais frequentes de mortalidade no TMO.

O tratamento "in vitro" da medula óssea objetivando a depleção de células "T" tem sido amplamente divulgado nestes últimos anos¹¹. Este procedimento tem como finalidade diminuir a incidência da doença enxerto-*versus*-hospedeiro, bem como ampliar a indicação do transplante para pacientes sem doador HLA. Os resultados com este procedimento apresentam ainda alguns problemas; dentre eles um elevado índice de rejeição¹¹. Os constantes avanços nas pesquisas em transplante, certamente trarão muito em breve subsídios para melhorar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin Hematol*, 1984; 21 (1): 27-35.
2. Bortin MM, Gale RP. Current status of allogeneic bone marrow transplantation: a report from the international bone marrow transplantation registry. *Clinical Transplant 1986* — Terasaki, P.I. (ed) (in Press).
3. Thomas ED, Clift RA, Buckner CD. Marrow transplantation for patients with acute non lymphoblastic leukemia who achieve a first remission. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1463-1466.
4. Clift RA, Buckner CD, Appelbaun FR, Thomas ED. Strategies for the treatment of acute nonlymphoblastic leukemia with marrow transplantation. *Exp Hematol*, 1986; 14 (6): 486. (Abstract 411).
5. Thomas ED. Marrow transplantation for malignant disease. *J Clin Oncol*, 1983; 1 (9): 517-531.
6. Sokal JE. Evaluation of survival data for chronic myelocytic leukemia. *Am J Hematol*, 1976; 1: 493-500.
7. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*, 1986; 314 (12): 729-735.
8. Kaizer H, Yeager AM, Braine HC, et al. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in acute leukemia using ex vivo marrow treatment with 4-Hydroperoxycyclophosphamide (4HC). 1986: 218. (Abstract p. 27).
9. Dicke KA, Jagannath S, Spitzer G, et al. The role of autologous bone marrow transplantation in various malignancies. *Semin Hematol*, 1984; 21 (2): 109-122.
10. Weiden PL, Flournoy N, Sanders JE, et al. Anti-leukemia effect of graft-versus-host disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *Transplant Proc*, 1981; 13: 248-251.
11. Reisner Y, O'Reilly RJ, Kapoor N, et al. Allogeneic bone marrow transplantation using stem cells fractionated by lectins: VI, in vitro analysis of human and monkey bone marrow cells fractionated by sheep red blood cells and soy bean agglutinin. *Lancet*, 1980; 2: 1320-1324.

A REVIEW OF CURRENT CONCEPTS IN CANCER CHEMOTHERAPY

LAURIE F. SMALDONE¹, STEHEN K. CARTER²

Clinical Cancer Research — Bristol-Myers Company — N. York, U.S.A.

Chemotherapy today is a modality predominantly used to treat metastatic or disseminated malignant neoplastic disease. Depending upon the primary site and stage (extent) of disease, chemotherapy can be geared to be curative or palliative in its intent.

Chemotherapy can lead to prolonged disease-free survival in a percentage of patients with certain stages of eleven different malignancies (Table 1)¹. For some of these, chemotherapy can eradicate all malignancy by itself in advanced stages when macroscopic metastatic disease is present. For the three pediatric solid tumors on the list, chemotherapy is used as an adjuvant to surgery and/or irradiation to eradicate microscopic metastatic disease after the local modalities have removed or ablated the primary local and residual disease.

The roles of cancer chemotherapy in the treatment of metastatic tumor are manifold² with the diversity being dependent on:

1. whether the target is macroscopic (clinically evident) disease or microscopic disease;
2. the site of the primary tumor from which the metastases arose;
3. the clinical and pathologic stage of the disease at the time of treatment.

The intent of treatment can be curative or palliative depending upon the three factors just elucidated. Chemotherapy can be administered as single agent treatment, combination chemotherapy or within a combined modality setting with irradiation and/or surgery.

Cytotoxic cancer chemotherapy is an imperfect modality. Its imperfection rests in its inability to cause tumor regressions in all patients treated and its side effects. Some patients achieve dramatic benefits from cancer chemotherapy which more than offsets the toxicity risks associated with the drugs. Other patients

obtain little or no therapeutic benefit from the drugs and therefore receive the toxicity risks without the benefits. The chemotherapy situation is further complicated by the reality of the heterogeneity of multiple sites for neoplastic primary disease and the multiplicity of drugs available for usage. Each of the many different diseases called cancer has its own natural history, patterns of spread and responsiveness to therapy. The established anti-cancer drugs have their own pattern of sensitive and resistant primary tumor types. In addition, the use of combination of drugs makes for an enormous complexity of possible regimens.

The choice of drugs for usage against metastatic tumors is exquisitely dependent upon the primary site of origin. Over the years, a data base has been established which links specific primary tumor types with drugs which have demonstrated reproducible clinical activity. This data base is far from complete and is replete with examples of differences of opinion among clinical investigators. Few, if any, of the commercially available anti-cancer agents have an adequate data base in the relevant malignancies to determine their activity.

The most successful chemotherapy of clinically evident metastatic disease has been combination chemotherapy³. The choice of drugs to be included in a disease-specific combination regimen has generally followed some empirically developed guidelines:

1. the drugs should be active when used alone against the disease in question;
2. the drugs should have different postulated or known mechanisms of action;
3. the drugs should not have overlapping toxicity patterns to the degree possible.

Since most drugs cause myelosuppression, the last aspect cannot be perfectly followed.

¹Director, Clinical Cancer Research; ²Senior Vice-President Anti-Cancer Research. Endereço para correspondência (address for reprints):
¹5 Research Parkway. P.O. Box 5100. Wallingford, Connecticut. 06492-7660 — U.S.A.

This last aspect has made drugs which do not cause significant myelosuppression, e.g. vincristine and bleomycin, highly popular in combination regimens when even a hint of possible disease-specific activity can be found.

Activity against macroscopic metastatic disease is generally defined as some minimal rate of objective regression in a cohort of treated patients. An objective regression is either a

complete or partial regression of measurable or evaluable tumor masses by criteria which are generally accepted in only a broad sense and open to wide variations in interpretation. The wide variation in the interpretation of what is an objective regression has led to a great lack of consistency in the chemotherapy literature and a major interpretive challenge for a busy clinician of clinical investigator.

TABLE 1 – The Varying Roles of Cancer Chemotherapy

A. Tumors in Which Chemotherapy Used Alone has a Curative Potential			
Tumor	Stage	Representative Regimens	Comments
Acute Lymphocytic Leukemia	NA	<i>Induction:</i> Vincristine + Prednisone + Daunorubicin <i>CNS prophylaxis:</i> Intrathecal Methotrexate ± Craniospinal Irradiation <i>Maintenance:</i> Methotrexate and 6-Mercaptopurine with Periodic Re-induction	Curative potential in children under age 15. Complete remission induction about 90% but long-term maintenance required.
Hodgkin's Disease	III-IV	"MOPP" Nitrogen Mustard Oncovin (Vincristine) Procarbazine Prednisone or "ABVD" Doxorubicin Bleomycin Vinblastine Dacarbazine	Complete remission induction 65-80% Maintenance of no proven value. Important to pathologically restage.
Diffuse Histiocytic Lymphomas	III-IV	"CHOP" Cyclophosphamide Doxorubicin Oncovin (Vincristine) Prednisone or "BACOP" Bleomycin Doxorubicin Cyclophosphamide Oncovin Prednisone or "MACOP-B" Methotrexate (with rescue) Doxorubicin Cyclophosphamide Vincristine Prednisone Bleomycin	Complete remission 50-60%. Maintenance of no proven value. Important to pathologically restage complete remissions.

TABLE 1 (continued)

Testicular Carcinoma	III (disseminated disease)	"PVB" Cisplatin Vinblastine Bleomycin	Complete remission in about 75%. Can use surgery in patients with partial response to further induce complete remission. Long-term maintenance of no proven value. Data predominantly in non-seminomatous histologies.
Burkitt's Tumor	IV	Cyclophosphamide	
Uterine Choriocarcinoma	Metastatic	Single-agent Methotrexate or Actinomycin D + Methotrexate + Alkylating agent	Single agents give 95% cure in low-risk patients while combinations give 70-80% complete remission in high-risk patients.

B. Tumors in Which Chemotherapy Increases the Cure Rates When Used as Adjuvant to Surgery and/or X-ray Therapy

Tumor	Stage	Local Control Therapy	Representative Regimens	Comments
Breast Cancer	II	Surgery ± X-ray	"CMF" Cyclophosphamide Methotrexate 5-Fluorouracil "CMFVP" Above 3 drugs + Vincristine and Prednisone	Data most persuasive for premenopausal women and suggestive for postmenopausal women.
Osteogenic Sarcoma	Clinically Localized	Radical Amputation	High-Dose Methotrexate + Vincristine ± Doxorubicin	Data suggestive from historically controlled studies but not proven in prospectively randomized studies.
Wilms' Tumor	Local or Regional Spread	Surgery and X-ray	Actinomycin D + Vincristine	
Embryonal Rhabdomyosarcoma	Local or Regional Spread	Surgery and X-ray	Cyclophosphamide + Actinomycin D + Vincristine	
Ewing's Sarcoma	Localized Disease	X-ray	Cyclophosphamide + Vincristine ± Actinomycin D	

C. Tumors in Which Chemotherapy Can Achieve Complete Remissions in More Than One Quarter of Patients Treated with Resultant Significant Prolongation of Survival and Occasional Long-Term Disease-free Survival

Tumor	Representative Regimens	Comments
Small Cell Anaplastic Lung Cancer	Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine or Cyclophosphamide + Doxorubicin + Etoposide (VP-16) or Etoposide + Cisplatin	In "limited" disease, combination chemotherapy plus irradiation gives complete response in 50% with 2-year disease-free survival of about 20%.

TABLE 1 (continued)

Ovarian Cancer	Cisplatin + Cyclophosphamide ± Doxorubicin	High complete response rate in patients with minimal residual cancer after surgery. Cyto-reductive surgery may be helpful. Pathologic determination of complete response with surgery indicates those with long-term survival benefit.
Nodular Lymphomas	"CVP" Cyclophosphamide Vincristine Prednisone or Single-agent Chlorambucil or Cyclophosphamide	Aggressive chemotherapy may have curative potential in nodular mixed lymphomas. In nodular lymphocytic, conservative therapy with single agents may be preferable.
Acute Non-lymphocytic Leukemia	Arabinosyl Cytosine + either Daunorubicin or Doxorubicin ± Thioguanine or Vincristine + Prednisone	Complete remissions in more than half the patients treated. Bone marrow transplantation in remission may offer curative potential.

D. Tumors in Which Chemotherapy Can Give High Response Rates with Survival Prolongation and Significant Palliation

Tumor	Representative Regimens	Comments
Breast Cancer	CMF ± VP Cyclophosphamide Methotrexate 5-Fluorouracil Vincristine Prednisone or Doxorubicin + Cyclophosphamide ± 5-Fluorouracil	Objective response rate in 50-70% of patients with complete responses in 10-20%.
Multiple Myeloma	Melphalan + Prednisone ± Vincristine Cyclophosphamide or ± Vincristine Doxorubicin	Objective response rates in 50-60% of patients treated with median survival 2 years.
Chronic Lymphocytic Leukemia	Chlorambucil + Prednisone	High response rates in patients with active disease. In patients with indolent disease, supportive care is best.
Chronic Myelocytic Leukemia	Busulfan	Diminishment of leukemic cells observed in most patients. Median survival is about 3.3 years. Chemotherapy may not actually prolong survival but is significantly palliative.

E. Tumors in Which Chemotherapy Achieves Objective Regression in 30-50% of Patients Treated with Drugs for the First Time

Tumor	Representative Regimens	Comments
Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck	Cisplatin ± Bleomycin or 5-Fluorouracil or Methotrexate	Response rates nearly 50% with occasional complete response.

TABLE 1 (continued)

Soft Tissue and Bone Sarcomas	Doxorubicin ± Dacarbazine Vincristine	Response rates close to 50% with complete response in 10-20%
Gastric Cancer	5-Fluorouracil ± Doxorubicin + Mitomycin C	Response rates in about 40% of patients
Transitional Cell Bladder Cancer	Cisplatin ± Adriamycin Cyclophosphamide	Response rates in about 40% of patients.
Malignant Gliomas	Carmustine (BCNU)	Response rates in about 30% of patients.
Adrenocortical Carcinoma	Mitotane (Ortho para 'DDD)	Response rates in about 30% of patients.
Uterine Cervix Carcinoma	Cisplatin	Preliminary evidence of response rates in 40% range.
Islet Cell Tumors of the Pancreas	Streptozotocin ± 5-Fluorouracil	Objective response rates in about 50%. In functioning tumors, more than 50% have symptomatic improvement.
Prostate Cancer	Doxorubicin or Cisplatin or Estramustine	Symptomatic improvement and stability of disease in nearly 50%. Actual objective response lower but the majority of patients do not have measurable disease.
Neuroblastoma	Cyclophosphamide + Vincristine ± Dacarbazine and Doxorubicin	Response in about 40% with two drugs. More aggressive combinations may give higher response rates.
Endometrial Adenocarcinoma	Progestational Agents	Response rates in about 30%.

F. Tumors in Which Chemotherapy Gives Response Rates in only 10-25% of Patients with Minimal Survival Benefit

Tumor	Comments
Non-oat Cell Carcinoma of the Lung	Some combinations in adenocarcinoma give higher response rates, but survival benefit in large scale studies not yet shown.
Colorectal Adenocarcinoma	5-Fluorouracil will give about 20% response rate.
Malignant Melanoma	Dacarbazine will give about 20% response rate.
Pancreatic Adenocarcinoma	5-Fluorouracil will give about 10-20% response rates. Some combinations give higher response rates in small series.
Renal Cell Carcinoma	Progestational agents give 0-15% response rates. No active drugs to date.
Esophageal Cancer	Preliminary evidence that cisplatin may have activity. Further studies needed.

LUNG CANCER

Bronchogenic carcinomas, small cell (SCLC), and non-small cell (NSCLC), are aggressive

tumors with 75% of patients inoperable at presentation, >50% mortality within the first year of diagnosis (especially SCLC) and an essentially unchanged 5 year survival. Small

cell lung tumors present as a perihilar of mediastinal mass on chest x-ray. Bronchoscopy and biopsy usually determine the diagnosis, though mediastinoscopy may be necessary for tissue diagnosis if bronchoscopy is negative. Due to the systemic nature of this disease, staging workup is important. Routine tests should include bone scan, though some would screen by alkaline phosphatase elevation, bone marrow aspirate and biopsy, liver function tests (LFT's) and brain scan. Patients with hepatomegaly or elevation in LFT's should have a liver scan.

Patients with limited disease (LD) are those with disease confined to the hemithorax with or without supraclavicular nodes. These patients have an improved chance of response and survival over patients with extensive disease (ED). Surgery alone has been proven to be of no value as primary treatment for either limited or ED patients.

Treatment modalities for limited disease include radiotherapy (RT) + chemotherapy ± CNS prophylaxis. Moving from single agent to

combination and combined modality therapy response rates have risen to current values where approximately 80% responses are seen with complete remissions (CR) of 20-25% for unselected patients (see table 2). Active agents against SCLC include cyclophosphamide, adriamycin and VP-16. Representative combinations include CAV (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine), CAE (cyclophosphamide), EP (etoposide, cisDPP), and EP-CAV. Potential CR rates for limited disease patients is about 40% with less than half of these achieving a 2 year disease free survival. Alternating regimens have been shown to extend survival. In Osterlind's study comparing CCNU, cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, continuous to alternating with doxorubicin, VP-16, response rates were similar (68% and 72% respectively) however, median duration of response was significantly longer for the alternating regimen (28 wks. vs. 16 wks.)². Combined modality therapy, including mediastinal and prophylactic cranial irradiation has reduced

TABLE 2 – Treatment Regimens for SCLC

	Rx	Stage	CR (%)	Median Survival (A11)	1 year Survival
S.W. Oncology Group	Rad	L	41	52 wks	50%
	+	E	14	26 wks	
	VAC	Total	22	31 wks	
Indiana U.	Rad	L	—	78 wks	26% alive at 26-45 months
	+	E	—	36 wks	
	VAC	Total	41	51 wks	
Radiation Oncology Branch, NCI	Rad	L	79	2 yrs	
	+	E	48	105 mos.	
	VAC	Total	66		
NCI-VA Med. Onc. Branch Washington, D.C.	Hi-dose	L	50	13 mos.	
	CMC	E	26	8.5 mos.	
		Total	30	10.5 mos.	
Baltimore Cancer Research Prog. NCI	CAV +	L	57	11-12 mos.	
	Alternating	E	29	7.5 mos.	
	Non-cross resist. Rx.	Total	41		
Johns Hopkins	CAV	L	40	65 wks.	
	Radio Rx	E	18		
		Total	26		

TABLE 3 – SCLC – Treatment of ED Patients

Investigator	Regimen	No. of Pts.	Median survival mos.	CR (%)	CR+PR (%)	Comments
Zelen et al ⁵	Supportive care only	108	1.5	—	—	VA lung study gp.
Green et al ⁶	High dose intermittent cyclophosphamide	200	4	4	22	1 year survival 5%
Edmonson et al ⁷	CTX 700 mg/m ² q 3 wks CCNU 70 mg/m ² po q6 wks	106	4.5	12	43	Include 17% with LD
Hansen et al ⁸ Cohen et al ⁹	CTX 500 mg/m ² q 3 wks + CCNU 50 mg/m ² q 6 wks + MTX 10 mg/m ² x 2 wks	42	6.8	—	45-56	1 yr survival 10%
Hansen et al ¹⁰	CTX 700 mg/m ² q 3 wk + + CCNU 70 mg/m ² q 4 wk + + MTX 20 mg/m ² d18 and 21 q 4 wks vs CTX + CCNU + MTX + VCR weekly x4, then q 4 wk	47	65	—	75	randomized comparison p= 0.06 (one-test), 1 year survival 25%
		49	9	—	83	
Cohen et al ¹¹	CTX 1500 mg/m ² dl, then 1000 mg/m ² d21 CCNU 100 mg/m ² dl + MTV 15 mg /m ² x 2/wk for 5 wk – VCR 2 mg + ADR 60 mg/m ² on d 42 and 63 + PROC 100 mg/m ² d 10, days 42 and 63 – varied	42	13	40	90	CR in 6 wks, thymosin includes randomized in half of pts.
Livingston et al. ¹²	ADR 50 mg/m ² + CTX 750 mg/m ² – VCR 1 mg, repeat ADR + CTX at 3 wks, VCR weekly x12, XRT to 1 and whole brain, 3000 rad in 2 wk given at 6 wks, then resume ADR + CTX	250	6	14	56	CR in 18% of fully ambulatory 10% of others, MTX 8 vs 4.5 mo fully ambulatory vs other

incidence of local recurrence and CNS metastases. In one study, CNS metastases decreased as the initial manifestation of recurrence from 22% to 2%⁴.

Extensive disease patients have improved response rates with combination over single agent treatment although median survival rarely exceeds a year (Table 3). Patients may be treated with one of the aforementioned combinations with or without RT for local control. The CR rate for ED patients is reduced to approximately 15% with a 2 year disease-free survival (DFS) of 2%. Common side effects

associated with these drug combinations include leukopenia, thrombocytopenia and pulmonary fibrosis.

Other treatment modalities that are under investigation include intensive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation, immunotherapy plus chemotherapy, and debulking surgery. Although small cell lung cancer is very chemosensitive, the aggressive anti-leukemia-like protocols favor patients with limited disease and currently offer little to patients who relapse.

Diagnosis of NSCLC is usually made by chest

x-ray and bronchoscopy. Mediastinoscopy and exploratory thoracotomy may be necessary for a tissue diagnosis. CT scanning has also proven helpful in evaluating mediastinal involvement. Surgical resection is the treatment of choice for Stage 1 & 2 patients. Stage III patients with inoperable disease due to mediastinal involvement are divided into limited and extensive disease patients. Limited disease patients treated with RT alone achieve a 21% five year survival^{1,3}. They generally have an increased median survival and improved local control over non-treated patients. Stage 3 patients with ipsilateral lymph node involvement may qualify for combined modality surgery and RT. Other surgical approaches include en bloc resections for peripheral lesions and superior sulcus tumors. Combination chemotherapy \pm RT in NSCLC is considered in patients with distant metastases, mediastinal or pleural extension (extensive disease), paraneoplastic syndromes, or in patients medically inoperable due to severe chronic lung or heart disease. Response to chemotherapy largely depends upon performance status, disease extent, weight loss and history of prior treatment. In general, response is limited with low C.R. rates and short median survivals. Because of this low response rate, the decision to administer chemotherapy must be weighted by the significant toxicity associated with these treatments. Klastersky et al found significant hematologic toxicity in patients receiving cisDDP + VP-16, with severe grade III-IV granulocytopenia and leukopenia occurring in 23% and 12% of patients, respectively¹⁴. Diarrhea occurred in about 20%, and alopecia in 65% of patients receiving 60 mg/m² of cisDDP. Combinations producing responses of 35-45% include CAP (cyclophosphamide, adriamycin, cisDDP), MACC (methotrexate, adriamycin, methotrexate, CCNu), and CAMP (cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate, CCNu). Data from several studies indicate that increased response rate is associated with improved survival. Question concerning improved quality of life still need to be more systematically evaluated although there is data which demonstrates relief of pain, dyspnea and improved performance status^{14, 15} in these patients.

Tumors of this classification have a high propensity of micrometastasis and regional extension. Various groups have examined the use of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy in an adjuvant setting. The use of these modalities as adjuvant treatment for Stage I-II disease is still investigational.

LARGE BOWEL CANCER

Colorectal cancer has the highest incidence in North America and Northwestern Europe. Clinical presentations with acute obstructive symptoms or perforation are often the hallmark of advanced disease. Diagnosis is generally made, however, in the process of investigating constipation, abdominal pain or hemocult positive stool samples.

OPERABILITY

Operable candidates are those who demonstrate a lack of distant metastases by chest x-ray, liver function tests, and physical findings. Patients with large lesions on barium enema and evidence of metastatic disease may undergo surgery for palliation to prevent obstruction or bleeding. Typical pre-operative tests include barium enema, colonoscopy, LFT's, liver scan (when indicated) CEA and stool for occult blood. All operable patients without metastatic disease are then staged by Duke's classification. Dukes A lesions are confined to the mucous membrane. Duke's B, divided into B₁ B₂, demonstrate incomplete and complete penetration of the muscularis propria and penetration of the serosa by B₂ lesions. Duke's C also divided into C₁ and C₂, are lesions with regional lymph node involvement with incomplete and complete penetration of the entire bowel wall. Duke's D lesions are those with distant metastases of those which have adjacent organ invasion or are irremovable altogether.

Early stage lesions are potentially curable. Dukes A + B resectable lesions experience a 5 year survival of 65%. Patients with lymph node involvement, however, have a significantly decreased 5 year survival to the range of 30%.

TREATMENT

Adjuvant chemotherapy for colorectal cancer originated with the hopes of improving survival of patients with locally invasive tumors (Dukes B + C). 5-fluorouracil is the agent that has undergone most extensive testing. Randomized trials in the 1970's comparing 5-FU in various dose schedules vs. no chemotherapy revealed no significant difference in survival for adjuvantly treated patients. Studies that looked at 5FU + MeCCNU were equally disappointing. In 1982 the GITS (G) conducted a trial for B₂ and C lesions. Four groups were formed: surgery alone, surgery + FU and MeCCNU, surgery + MER,

**TABLE 4 – Randomized Trials of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer
(Taken from Carter S., et al, Principles of Cancer Treatment)**

Author	Regimen	No. Pts.	Survival
Higgins et al ¹⁷ (1971)	5FU IV 2wk and 8-10wk post op vs no chemo	308	No significant difference
Higgins (1976) ¹⁸	5FU IV q 6wk for 1 1/2 yr vs no chemo	522	No significant difference
Dwight et al ¹⁹ (1973)	FUDR IV and oral vs no chemo	548	No significant difference
Lawrence et al ²⁰ (1975 and 1978)	5FU intraluminal ± q 2 mos. (oral) for 1 year vs no chemo	203	No significant difference
Grage et al ^{21,22} (1977)	5FU IV weekly for 1 year vs no chemo	189	No significant difference
Grossi et al ²³ (1977)	5FU (intraluminal) vs no chemo	478	No significant difference

surgery + chemotherapy + immunotherapy. After 47 month follow-up, 29% of patients had tumor recurrence which correlated only to stage and not to treatment arm¹⁶. No adjuvant treatment has been shown to be successful (table 4). Treatment options for patients with metastatic or inoperable disease may be determined by the absence or presence of symptoms. Asymptomatic patients can be reasonably observed off treatment, or undergo treatment with single agent 5FU or intra-arterial drugs if applicable.

Symptomatic patients may be treated similarly with single agent 5FU or intra-arterial drug.^{24,25} Systemic chemotherapy with either single agent or combination treatment for metastatic disease produces minimal palliative results with almost no effect on survival. Commonly used single agents demonstrating activity against colon cancer include 5FU (21% response), mitomycin C (12-16% response), BCNU, CCNU and MeCCNU (10-15% response each). There is no data that demonstrates a significantly improved response rate with combination over single agent treatment. Methotrexate-5FU, for example, a combination with possible synergy *in vitro* has also demonstrated no significant benefit in clinical trials²⁶.

The most common site of metastases from colon cancer is the liver, usually resulting in rapid clinical deterioration. Hepatic artery infusion of chemotherapy selectively delivers drug to the liver. Continuous hepatic artery infusion of

5FU or FUDR takes advantage of the unique tumor blood supply arising from hepatic arterial circulation. The liver is also the main site of 5FU catabolism and, therefore, systemic toxicity should be markedly reduced while the tumor is directly bathed in cytotoxic drug. While a variety of investigators have explored this treatment modality, by far the most successful and currently irreproducible data comes from Einsminger's study. Here an 83% response was achieved in patients without extra hepatic metastases vs. 74% for those who had tumor outside the liver²⁷. Toxicity specific to this treatment is chemical hepatitis and gastritis. Systemic effects are minimal. COG compared IA vs IV 5FU in a randomized trial where IA 5FU was given 20 mg/kg/d x 14d followed by 10 mg/kg/d x 7 days. Systematically treated patients received a loading dose of 12 mg/kg/d x 4 days + 6 mg/kg/d qod x 4 doses. All then received weekly IV 5FU. Response rates were 34% and 23% for IA and IV administration, respectively, which was not significant²⁸. A recent prospective randomized trial of IA vs. IV FUDR yielded a 46% PR rate for those treated IA vs. a 23% PR rate for those treated by IV route. Toxicity for the intrahepatic route was confined to ulcer disease or gastritis in 21%, bilirubin > 3 mg/dl in 24% and biliary sclerosis in 9%. The systematically treated group experienced diarrhea in 66% of patients²⁹. Despite the difference in interim response rates, survival between the

two groups was identical. Intra-arterial treatment of hepatic metastases does not offer significant benefit to patients and is associated with a variety of toxicities. It is a modality that should be considered but not recommended for routine use.

At the current time chemotherapy for 5FU failures is disappointing. Agents with some activity include BCNU, CCNU, MeCCNU and streptozotocin.

BREAST CANCER

Breast cancer attacks 1/11 women, exhibiting high dissemination potential and likelihood of late-recurrence^{30, 31}. Diagnosis is usually made by physician's exam, breast self-exam and/or routine mammography. Pertinent information in evaluating disease stage include tumor size, palpable lymph nodes, bone scan, and LFT's. Clinical Stage 1+ 2 patients undergo surgery with axillary node dissection to determine presence or absence of nodal disease. Those who are node negative at this time are not routinely given adjuvant chemotherapy. Node (+) patients should be considered for adjuvant treatment.

According to modern theories of cancer spread, malignant breast cancer cells spread to draining lymph nodes and distant sites at approximately the same time. Therefore, regional treatment of lymph node involvement will only help decrease local recurrence without effecting micrometastasis.

Patients with nodes (+) for tumor will have local-regional recurrence within 3 years³². Those with 1-3 positive nodes have a 50% 5 year relapse rate which rises to 80% 5 year relapse with 4 positive nodes³³. Receptor status is an independent variable in terms of relapse potential. Patients with ER negative tumors have a higher likelihood of relapse³⁴. It is accepted that patients presenting with axillary node involvement benefit significantly from adjuvant chemotherapy. In the mid-seventies, cytoxan, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) proved to be significantly better than single agent L-PAM yielding 53% vs 22% response rate³⁵. The Milan NCI looked at adjuvant CMF vs no treatment, demonstrating a 5 year survival of 48% in controls vs 64% in the treated group³⁶. Notably, this treatment was most beneficial for pre-menopausal patient with 1-3 nodes positive. In addition, there was no difference in response when treated for 6 or 12 months. In terms of survival, in a review of 10,000 women in randomized trials presented by the UK Breast Cancer

Trials Coordinating Subcommittee and Project on controlled therapeutic trials of the UICC (October 1984) it was determined that adjuvant CMF significantly reduced short term mortality (1-5 years). In pre-menopausal patients decrease in mortality was twice as great as that in post-menopausal patients³⁷. In general, post menopausal patients are not benefitted by adjuvant chemotherapy. Those who are post-menopausal are usually treated with tamoxifen or other anti-estrogen compounds. A similar combination for pre-menopausal node (+) patients is CMFVP. A retrospective analysis of toxicity with this combination revealed significant toxicity associated with prednisone and perhaps enhanced by a prednisone-vincristine interaction. The list of prednisone related toxicities was extensive and included gastritis, hyperglycemia, cushingoid features, cataracts, osteoporosis and an unexpected increased frequency of subarachnoid hemorrhage and stroke³⁸. Since there is no significant advantage of CMFVP over CMF, the use of this combination should be weighed against its toxicity.

Treatment of Stage III or locally advanced breast cancer is as yet unrewarding. Surgical treatment alone for those tumors is inadequate when local recurrence is 50%. Clinical features which deem these tumors inoperable include extensive edema over the breast, satellite nodules, inflammatory carcinoma, parasternal or supraclavicular node mets or arm edema. In these cases pre-operative radiotherapy ± chemotherapy is helpful in local control. Adequate RT of 6000 rads as well may obviate the need for mastectomy to achieve local control. However, these patients have a very high likelihood of developing micrometastases and systemic treatment is a reasonable consideration. Trials have been ongoing to determine the place of chemotherapy in these patients.

In a Milan prospective trial of patients with T_{3b} or T₄ lesions, all were treated with 4 cycles of AV, adriamycin and vincristine, followed by super voltage RT, 6000 rads in 6 weeks + an additional 1000 rads to residual tumor. Those who achieved CR with this combination were then randomized to no further treatment or 6 more cycles of chemotherapy. Overall, 89% of patients responded to AV. After RT 83% who responded to AV were considered CR. However, 3 year survival was 53% which was not dissimilar to that seen when patients were treated with RT alone³⁹. Further studies are needed to determine better regimens to affect outcome in these patients.

Adjuvantly treated patients who relapse have similar patterns of relapse as those who were untreated or who have stage 4 disease at presentation. Fifty-sixty per cent of patients relapse in bone and lung. Relapsed patients after adjuvant therapy can be re-treated with the same regimen providing a 40-60% response rate.

The mainstay of treatment of metastatic breast cancer is combination chemotherapy^{4,0}. Combination treatments may be divided into non-adriamycin and adriamycin containing compounds. Comparable non-adriamycin containing combinations are CMF, CMFP, CMFVP and CFP. Adriamycin containing combinations include AC, FAC, FACVP, AV. The addition of adriamycin to combination treatment does not significantly alter response rates or increase toxicity. In trials comparing CAF to CMF or CMFVP, response rates for CAF were 82% and 65% compared to 62% and 32% respectively^{4,1, 4,2}. An improved response duration, however, was noted with CAF over CMFVP^{4,1}. A recent look at CAF vs CMFP yielded similar results with no combination having an advantage^{4,3}.

Hormonal treatment of breast cancer is a vast and exciting branch of cancer therapy. Estrogen receptors are found in about 50% of primary breast tumors. Fifty to sixty per cent of patients with ER positive tumors experience tumor shrinkage when treated with hormonally active drug. Those with ER (-) tumors have a 10% response to hormonal treatment^{4,4}. Pre-menopausal patients have a 30% incidence of ER + tumors compared to 60% in postmenopausal patients. Perimenopausal patients have the lowest incidence of ER (+) tumors at 20%^{4,5}. Standard hormonal treatment include oophorectomy, hypophysectomy, bilateral adrenalectomy, tamoxifen citrate, megestrol acetate, aminoglutethimide, and DES. Those exhibiting the least side effects are megace and tamoxifen. These agents recently evaluated in a phase 3 trial revealed similar results in a group of premenopausal ER (+) patients^{4,6}. Similar toxicities were also demonstrated including edema, nausea and vomiting, hot flashes, phlebitis, weight gain, and vaginal bleeding. As these agents are most appropriate for postmenopausal patients, the relative paucity of toxic effects are an important part of the therapeutic decision.

The challenge for systemic treatment for metastatic breast cancer is to affect survival. Currently, survival from first diagnosis of metastatic disease is unaffected by type of therapy received, menopausal status or treatment respon-

se^{4,7}. This is not to say, however, that quality of life is unaffected. Metastatic breast cancer is a chronic disease, especially in the postmenopausal population where it is often slow growing and positively affected by treatment producing symptomatic relief, i.e. decreased bone pain. At best, however, these patients live symbiotically with their tumors until disease acceleration or vital organ involvement.

PROSTATE CANCER

The basis of treatment for localized prostate cancer is surgery and radiation therapy. Disease extent is determined by rectal exam, serum prostatic acid phosphatase, bone scan, and pelvic CT scan with or without lymphangiogram. Patients who are thought to have localized disease may be further classified by their clinical and pathological categories to determine risk for lymph node involvement. Patients with nodal involvement are treated with either lymph node dissection or external beam RT.

Those who cannot undergo surgery or who have incomplete prostate resections are candidates for I¹²⁵ implants or external beam radiation. Management of metastatic disease is almost uniformly treated hormonally. This is based on the fact that prostatic tissue is androgen dependent and removal of this stimulus causes tumor regression. This manipulation can occur in one of several ways — surgical ablation of circulating androgens, removal or suppression of hypothalamic luteinizing hormone releasing factor, inhibition of androgen synthesis or blocking of androgen effect at the cellular level.

Bilateral orchiectomy reduces circulating androgens by 90%^{4,8}. Tumor recurrence is not associated with an increase in secondary circulating androgens. As a result, estrogen treatment after orchiectomy is unsuccessful in relapse patients.

Hypothalamic inhibition of luteinizing hormone releasing factor by estrogen which occupies the hypothalamic binding site of testosterone is a controversial area. Patients treated with 1 mg/day of DES experience similar antitumor effects to those treated with 5 mg/day, with less cardiovascular effects. Effective suppression of testosterone levels to that of castrate range does not occur uniformly until doses of 3 mg/day are reached. Many argue that orchiectomy is the treatment of choice for metastatic disease since the removal of testosterone source is complete, there is less cardiovascular risk, and the need for medical compliance is eliminated. Other agents

that interfere with androgen synthesis such as aminoglutethimide, cyproterone acetate, spiro-lactone, have not been proven to be more effective than estrogens. Survival data obtained by the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) revealed a 2 year median survival regardless of initial hormonal treatment^{4,9}. Response to hormonal treatment is measured in terms of improved quality of life and decreased pain. Recent clinical trials have tested the efficacy of leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone analogue, with presumably fewer side effects. The leuprolide study group compared DES 3mg daily to leuprolide 1 mg subcutaneously daily. Their results demonstrated equivalent efficacy in metastatic prostate cancer. The leuprolide treated group experienced less nausea, vomiting, gynecomastia and thromboembolism, all frequent side effects of DES. Patients on leuprolide did report more hot flushes^{5,9}.

Patients with hormonally resistant disease generally have soft tissue and nodal disease in addition to osteoblastic bone disease. Chemotherapy has not proven to be of benefit for the majority of these patients. Cytotoxic drugs with activity in prostate cancer include cyclophosphamide, adriamycin, DTIC, methotexate, and estramustine. Response rates with combination chemotherapy is in the 10-30% range. In one study, 62 patients treated with doxorubicin, 5-FU, and mitomycin C achieved a 48% response^{5,1}. Another study of active agents doxorubicin and cisplatin vs. doxorubicin alone revealed a 53 and 59% response rate respectively^{5,2}. Most of these patients, however, did not have measurable disease and response to treatment was determined by a reduction in alkaline phosphatase, improved performance status and decreased bone pain which may inflate responses somewhat. Despite some higher response rates, differences in median survival are not significant in any of the larger trials^{5,3}. Improved local control of large B₂ and C tumors are a challenge for the future. Consideration of adjuvant treatment for clinical stage C patients is also necessary since they have a higher incidence of lymph node involvement and bone metastases. Combination treatment including surgery, external beam RT, interstitial implants and chemotherapy may improve local control and prevent metastatic spread.

LYMPHOMA

With the advent of aggressive high dose chemotherapy, combined modality therapy

and non-cross resistant drugs, patients with Hodgkins and non-Hodgkins lymphoma may achieve complete remissions. Staging determines the course of treatment and prognosis for patients with Hodgkins disease and non-Hodgkins lymphomas. Important diagnostic tests in Hodgkins disease include CBC, LFT's, uric acid, chest x-ray, lymphangiogram, bone marrow biopsy and biopsy of accessible nodes. These tests are, of course, adjuncts to history and physical exam which will determine presence or absence of B symptoms, i.e., sweats, weight loss, fever and clinical extent of nodal and organ involvement. Staging laparotomy is important if the results will change the modality of treatment. In general, patients with suspicious lymphangiograms, splenomegaly, large mediastinal disease or anyone suspected of having disease below the diaphragm who would otherwise be treated with RT alone should undergo laparotomy.

Total nodal irradiation for stage I & II A disease produces long term disease-free survival of 80-90%^{5,4}. The presence of B symptoms increases the likelihood of relapse and these patients should be considered for combined modality treatment. Treatment should be as definitive as possible up front since the treatment of relapses are less successful. Stage III and IV Hodgkins disease is treated with combination chemotherapy ± RT to major areas of involvement. MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone) and AVBD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, DTIC) are considered comparable primary treatments for advanced disease with somewhat different side effects. Non-cross resistant combination for Hodgkins disease such as MOPP-ABVD further increases response rates especially in patients with bulky disease^{5,5}. Comparable results are achieved using 6 vs 12 cycles of the above alternating regimens. A similar combination without dacarbazine studied by Klimo and Connors demonstrated 96% Cr in 56 patients with 98% 3 year relapse-free survival. The 3 drug regimen was more tolerable due to less severe nausea and vomiting^{5,6}.

Patients who relapse within the first 12 months or who have not achieved CR are considered resistant. Salvage treatments that have been used include ABVD in MOPP resistant patients, yielding CR of 54% and PR of 14%^{5,7}. Median duration of CR was 34 months. Improved CR rates were related to absence of systemic symptoms (77% vs 41%) and nodal involvement alone (68 vs 42%). Another possible treatment

after relapse from MOPP-ABVD is CEP (CCNU, VP-16, Prednimustine) a totally oral combination. After 6 cycles, 40% achieved CR and 14% PR^{5,8}. Median relapse-free survival was 15 months. Other combinations for relapse patients include CAD and MIME (methyGAG, ifosfamide, methotrexate, VP-16) with response rates of 46% and 60%, respectively.

Common toxic side effects from combination chemotherapy for Hodgkin's disease include nausea and vomiting, vincristine neurotoxicity, sterility and leukogenesis. Combined modality treatment also increases the likelihood of pulmonary fibrosis. ABVD has been shown to have less germ cell toxicity than MOPP. In women over 30 years of age treated with MOPP, 6/14 had amenorrhea for 6 months. Out of 8 patients treated with ABVD, none had experienced this complication^{5,5}. Similarly, combined modality treated using MOPP-RT vs ABVD-RT revealed superior response and less significant toxic effects in the ABVD treated group.

Favorable histology non-Hodgkins lymphomas, nodular diffuse lymphocytic well differentiated, nodular lymphocytic poorly differentiated, nodular mixed lymphocytic and histocytic lymphomas are generally treated with radiation for Stage I + II disease. Total lymphoid irradiation may be considered for patients with Stage 1-3 disease. There is no clear treatment for Stage III + IV patients. Single alkylating agent, combination chemotherapy such as CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisone) or C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone), whole body RT, combined modality therapy, involved field irradiation or no treatment are all options. Complete responses in the range of 60-80% can be achieved with single agent therapy, combination therapy or whole body irradiation. In most studies 70-80% of patients are alive at 4 years. Asymptomatic patients may be observed until symptoms occur. Symptomatic patients may then undergo treatment with alkylating agents for RT for palliation.

Notable inroads have been made with aggressive treatment of the unfavorable histology diffuse large cell lymphomas—including diffuse large cell (Cleaved or non-cleaved), immunoblastic, lymphoblastic, and undifferentiated small cell, both Burkitt's and non-Burkitt's types. Factors associated with poor response include stage IV disease, bone marrow involvement, GI involvement and tumor mass >10 cm in a single location.

Regimens with highest responsiveness include those alternating non-cross resistant drugs such as Pro MACE-MOPP, MACOP-B programs designed to provide continuous treatment with alternating myelosuppressive and non-myelosuppressive agents^{5,9}. In general, there is no need to administer the same drug for >3 months since resistant growth will develop. Agents such as doxorubicin, VP-16, MTX and Ara-C in alternating schedules have improved survival. Patients who have achieved CR by 2 years have a minimal likelihood for relapse beyond this time. Those with Stage I and II disease can achieve CR with combined modality treatment achieving a relapse-free survival of >80%^{6,0}. In a comparison trial of CVP + RT vs BACOP + RT the adriamycin containing regimen had improved freedom from progression, relapse-free survival and overall survival (97 vs 94%, 77 vs 57%, 79 vs 62%, respectively)^{6,0}. Salvage regimens for non-Hodgkins lymphomas is presently less than satisfactory. Drugs such as VP 16, cisDDP and amsacrine have produced some of the more promising results with response duration of 3-13 months^{6,1,6,2}. Amsacrine containing regimens are particularly interesting since patients who responded to this therapy had failed all known active drugs in lymphoma^{6,1}.

Current non-Hodgkins lymphoma trials are aimed at delivering high drug doses with minimum toxicity utilizing non-cross resistant agents and reducing length of treatment.

REFERENCES

1. Carter SK, Bakowski M and Hellman K. *Chemotherapy of cancer*, second edition, John Wiley and Sons, New York, 1981:379.
2. Osterlind M et al: Continuous vs alternating combination chemotherapy for advanced small cell carcinoma of the lung. *Ca Res* 1983; 43:6685-6689.
3. Carter SK and Livingston RB. Principles of cancer chemotherapy. In Carter SK, Glatstein E and Livingston RB: *Principles of cancer treatment*. Mc Graw-Hill, New York, 1982; 95-111.
4. Bitran JD et al. Combined modality therapy for stage III non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Ca treat Rep* 1973; 62:327.
5. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4:31.
6. Green RA et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Ca Treat Rep* 1977; 61:347.
7. Edmonson JH et al. Cyclophosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Ca Treat Rep* 1976; 60:925.
8. Hansen H et al. A combination of 3 and 4 drug combination chemotherapy for advanced small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Proc AACM-ASCO* 1976; 17:129.
9. Cohen MH et al. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Ca Treat Rep* 1977; 61:349.
10. Hansen H et al. Treatment of small cell anaplastic carcinoma of the lung with an oral solution of VP16-213 (NSC 141540) a phase II trial. *Proc AACR-ASCO* 1976; 17:129.

11. Cohen H et al. Cyclic alternating combination chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. Proc AACR-ASCO 1978; 19:359.
12. Livingston RB et al. Small cell carcinoma of lung: combined chemotherapy and radiation. Ann Int Med 1978; 88:194.
13. Hilton G. The present position relating to cancer of the lung. Results with radiotherapy alone. Thorax 1960; 15: 17-18.
14. Klastersky J and Sculier JP. Chemotherapy of non-small cell lung cancer. Semin Onc 1985; 12: 38-48.
15. Gralle RJ et al. Cisplatin + Bindescribine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung: a randomized trial investigating two dosage schedules. Ann Int Med 1981; 95: 414-420.
16. Gastro intestinal Tumor Study Group. Adjuvant therapy of colon cancer. Results of a prospectively randomized trial. N Engl J Med 1984; 310: 737-743.
17. Higgins GA et al. Adjuvant to Surgery in carcinoma of the lung. Arch Surg 1971; 102:339.
18. Higgins GA. Chemotherapy adjuvant to surgery for advanced surgery for gastrointestinal cancer. Clin Gastrointest 1976; 5:785.
19. Dwight RW et al. FUDR as an adjuvant to surgery in cancer of the large bowel. J Surg Oncol 1973; 5:243.
20. Lawrence W et al. Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancers. A follow-up report. Arch Surg 1978; 113:164.
21. Grage TB et al. Adjuvant chemotherapy in large bowel cancer: demonstration of effectiveness of single agent chemotherapy in a prospectively controlled randomized trial. Recent Results Cancer Res 1979; 68:222.
22. Grage TB et al. Adjuvant chemotherapy with 5-Fluorouracil after surgical resection of colorectal carcinoma (C.O.G. protocol 7041), preliminary report. Am J Surg 1977; 133:59.
23. Grosse CE et al. Intraluminal 5-Fluorouracil chemotherapy adjuvant to surgical procedures for resectable carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1977; 145:549.
24. Machover D et al. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-Fu combined with high dose folic acid: a pilot study. Cancer treat Rep 1982; 66:1803-09.
25. Byrne P et al. 5-Fluorouracil and higher dose folic acid treatment of colorectal carcinoma patients. Proc Am Soc Clin Onc 1983; 2:121. Abst C-474.
26. Cantrell JE et al. Phase II study of sequential methotrexate 5-Fu therapy in advanced measurable colorectal cancer. Cancer Treat Rep 1982; 66:1563-65.
27. Ensminger W et al. Effective control of liver metastases from colon cancer with an implanted system for hepatic arterial chemotherapy. Proc Am S Clin Onc 1983; 2:123. Abst C-479.
28. Grage TB et al. Eur J Cancer 1979; 5:116.
29. Kemeny N et al. Update of randomized study of intrahepatic (H) vs systemic (S) infusion of Fluorodeoxyuridine (FUDR) in patients with liver metastases from colorectal carcinoma (CRC). ASCO 1986; 5: Abstract 251.
30. Brinkly DN et al. Long term survival of women with breast cancer. Lancet 1984; 1:1118.
31. Schottenfield D et al. Ten year results of the treatment of primary operable breast cancer. Cancer 1976; 38:1001-1007.
32. Valagussa P et al. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Cancer 1978; 41:1170-1178.
33. Diahwe V et al. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative chemical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg Gyn Obstet 1975; 140:528-534.
34. Cooke T et al. Oestrogen receptors in early breast cancer. Lancet 1979; VI:995-997.
35. Canellos GP et al. Combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 1976; 38: 1882-1886.
36. Rossi A et al. CMF adjuvant program for breast cancer. Five year results. Proc AACR and Asco 1980; 21: Abst 336-404.
37. UK Breast Cancer Trials. Review of mortality results in randomized trials in early breast cancer. Lancet 1984; 2:1204.
38. Hoffman K et al. CALGB retrospective analysis of toxicities in patients receiving adjuvant chemotherapy for stage II breast adenocarcinoma with either CMF or CMFVP. ASCO 1986; 65: 5. Abst 251.
39. Delena M et al. Combined chemotherapy radiotherapy approach in locally advanced (T_{3b}-T₄) breast cancer. Cancer Chemoth Pharmacol 1978; 1:53-59.
40. Mouroudson HT et al. Evaluation of single-drug versus multiple drug chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. Cancer Treat Rep 1977; 61:47-50.
41. Smalley AV et al. A comparison of Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-Fluorouracil (CAF) and Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Vincristine, Prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer. Cancer 1977; 40:625-632.
42. Bull JM et al. A randomized comparative trial of Adriamycin versus Methotrexate in combination drug therapy. Cancer 1978; 41:1649-1657.
43. Cummings F et al. Comparison of CAF versus CMFP in metastatic breast cancer; analysis of prognostic factors. J Clin Onc 1985; 16:932-940.
44. Allegra JC et al. Estrogen receptor Status. An important variable in predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. Eur J Ca 1980; 16:323-331.
45. Kiang DT et al. Factors affecting estrogen receptors in breast cancer. Cancer 1977; 40:1571-1576.
46. Allegra JC et al. Metastatic breast cancer. Preliminary results with oral hormonal therapy. Semin Onc 1985; 12:(4) 61-64.
47. Paterson HG et al. Response to treatment and its influence on survival in metastatic breast cancer. Am J Clin 1985; 8:283-292.
48. Young HH et al. Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. J Urol 1968; 99:788.
49. Blackard CE et al. Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. Urology 1973; 1:553-560.
50. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus Diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. New Engl Med 1984; 311:1281-1286.
51. Young HH et al. Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. J Urol 1968; 1:553-560.
52. Torti FM et al. A randomized study of Doxorubicin versus Doxorubicin plus Cisplatin in endocrine - unresponsive metastatic prostatic carcinoma. Cancer 1985; 56:2580-2586.
53. Tannock IA. Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate. J Clin Onc 1985; 3:1013-1021.
54. Glitstein E. Radiotherapy in Hodgkin's disease: achievements and future progress. Cancer 1977; 39:837-842.
55. Bonadonna G et al. Second International Conference on Malignant Lymphoma. Boston, Martins Nijhoff 1985.
56. Klino P and Connors JM. Proceedings of the Second Int Conf on Malignant Lymphoma, Lugano Switzerland. Boston, Martins Nijhoff 1985.
57. Santoro A et al. Salvage chemotherapy in relapsing Hodgkin's disease. Proc Am Soc Clin Oncol 1984; 3:995. Abst 995.
58. Bonadonna G et al. Third-time salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Semin Oncol 1985; 12:23-25. Supp 2.
59. Klino P and Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. Ann Int Med 1985; 102:596-602.
60. Bonadonna G. Lymphomas, Butterworth (in press).
61. Bonadonna G. Chemotherapy of malignant lymphomas. Semin Onc 1985; 12:(4) 14. Supp 6.
62. Cavalli F. VP-16 in the treatment of lymphomas. A report from the Swiss Group for Clinical Research (SAKK). Semin oncol 1985; 12:(1) 33-36. Supp 2.

RELATO DE CASO

OSTEOARTROPIA HIPERTRÓFICA ASSOCIADA A CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE DA GLÂNDULA PARÓTIDA

MARIO ALBERTO DANTAS L. DA COSTA¹, NILSON SOARES P. DE MENDONÇA¹,
MIGUEL J. FROIMTCHUK², SÉRGIO E. ALLAN³

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

A osteoartropatia hipertrófica tem sido mais freqüentemente associada a câncer de pulmão.

Raramente tem sido relacionada a doença metastática pulmonar, especialmente em osteossarcomas, sarcomas de partes moles, tumores do nasofaringe e uterinos. Os autores relatam o primeiro caso de uma síndrome de osteoartropatia relacionada a um carcinoma mucoepidermóide da glândula parótida metastático para pulmão. A evidência desta síndrome sugeriu a presença de patologia intratorácica.

A ressecção de múltiplos nódulos pulmonares trouxe alívio transitório dos sintomas.

UNITERMOS: Osteoartropatia hipertrófica, carcinoma de parótida, carcinoma mucoepidermóide metastático.

INTRODUÇÃO

A Osteoartropatia hipertrófica (OAH) foi inicialmente descrita por Von Bamberger em 1889, associada a lesões pulmonares de caráter inflamatório^{1, 2, 3}. Desde então, vem sendo relacionada a inúmeras patologias benignas e malignas. Vários exemplos de OAH secundárias a metástases pulmonares já foram descritos na literatura, sendo que o primeiro relato foi realizado por Virshov em 1895, em um paciente portador de condrossarcoma de úmero^{3, 4, 5}. Aqui apresentamos o primeiro caso de OAH associada a um carcinoma mucoepidermóide de parótida.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, de 28 anos, branco. Em dezembro de 1982, procurou o Instituto Nacional de Câncer/Rio de Janeiro, queixando-se de dor na região parotídea esquerda, otalgia esquerda e cefaléia. Em fevereiro de 1983, foi submetido a parotidectomia total esquerda com preservação do nervo facial. O laudo histopatológico mostrou tratar-se de um carcinoma mucoepidermóide de alto grau de malignidade (Figura 1). Fez-se tratamento radioterápico complementar (6.000 cGy) no leito tumoral. O paciente ficou sem evidência de doença até setembro de 84,

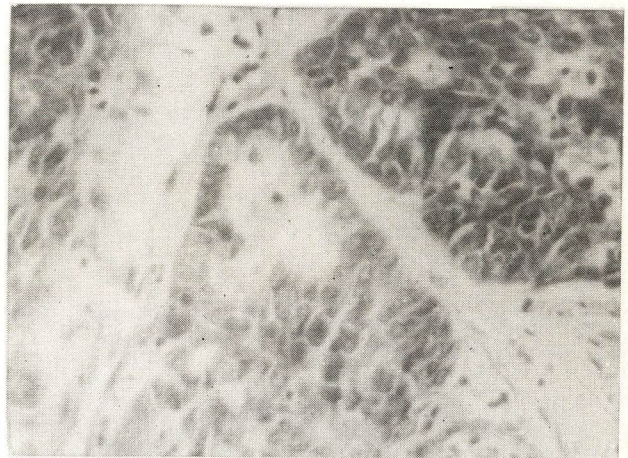


FIGURA 1 — Aspecto histológico da glândula parótida, típico de carcinoma mucoepidermóide.

quando surgiu quadro de poliartrite, edema de mãos e pés, baqueteamento digital (Figura 2), sendo feito diagnóstico clínico de OAH. A radiografia de tórax mostrou presença de múltiplos nódulos pulmonares. Na ocasião a cintilografia óssea e o estudo radiológico das extremidades estavam normais. Em janeiro de 85, foi levado a toracotomia direita com retirada de 5 nódulos pulmonares, cujo laudo histopatológico revelou carcinoma mucoepidermóide metastático (Figura 3), obtendo-se grande melhora dos sintomas



FIGURA 2 — Baqueteamento digital típico.

relacionados à OAH. Em março de 85, foi submetido a toracotomia esquerda com ressecção de 21 nódulos pulmonares. Ficou bem até novembro de 85, quando retornou com sinais e sintomas de OAH. Nova radiografia de tórax evidenciou reaparecimento de múltiplos nódulos me-

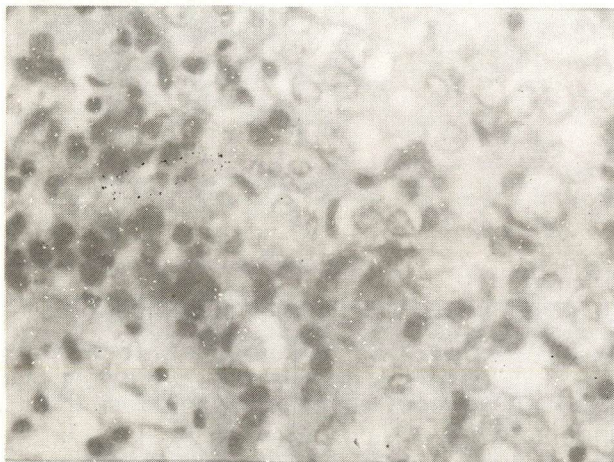


FIGURA 3 — Histologia do tecido pulmonar característica de carcinoma mucoepidermóide metastático.

tastáticos em ambos os pulmões (Figura 4). O estudo radiológico dos ossos longos e extremidades desta vez revelava nítida periostite (Figura 5). Não houve resposta subjetiva a quimioterapia com 5-Fluorouracil 1g/m² por 5 dias em infusão contínua a cada 3 semanas, havendo clara progressão da doença nos pulmões após 2 ciclos.

Até abril de 86, o paciente encontrava-se em seguimento ambulatorial, fazendo uso de medicamentos à base de antiinflamatórios, com doença controlada no sítio primário e em lenta progressão pulmonar.

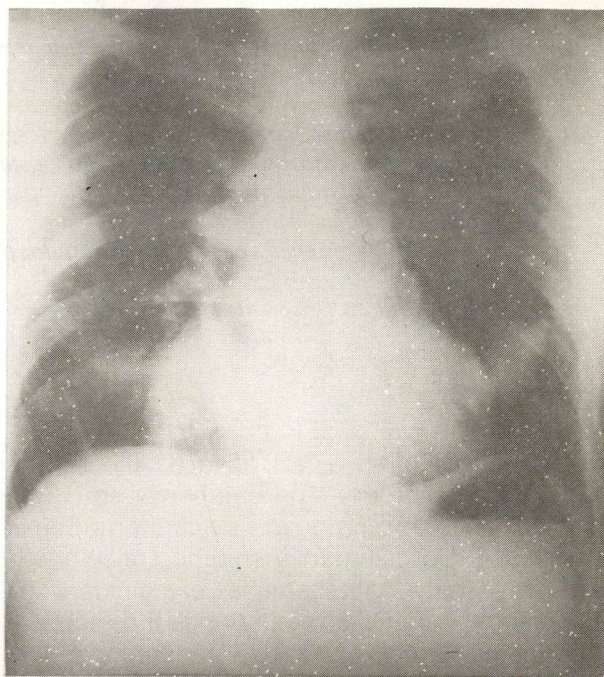


FIGURA 4 — Radiografia de tórax mostrando múltiplos nódulos metastáticos.

DISCUSSÃO

O carcinoma mucoepidermóide compreende 6 a 8% dos tumores de glândulas salivares e na maioria dos casos origina-se na parótida⁶. De acordo com o grau de diferenciação podemos classificá-lo como de alto grau de malignidade ou de baixo grau de malignidade⁷. Os tumores de alto grau de malignidade são de pior prognóstico, havendo maior incidência de recidiva local e metástases^{6, 7, 8}. Jakobson, em 63 pacientes portadores de carcinoma mucoepidermóide de parótida, relatou ocorrência de metástases em sete casos⁷. Está descrito comprometimento de linfonodos regionais e de órgãos a distância⁶.

A OAH é uma síndrome caracterizada por periostite proliferativa crônica de ossos longos, baqueteamento digital e oligo ou polissinovite^{2, 5}. A radiografia de ossos longos revela neoformação óssea periosteal simétrica. A cintilografia

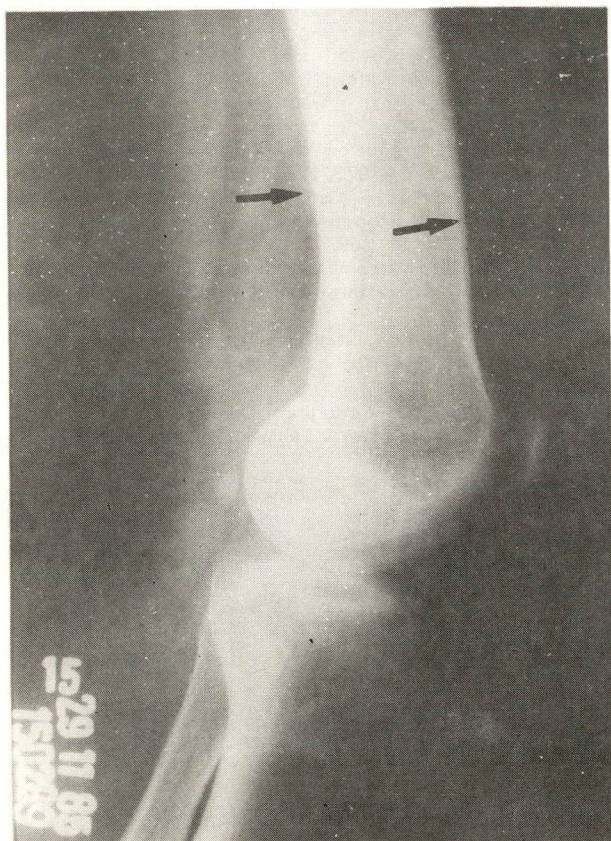


FIGURA 5 — Radiografia de ossos longos evidenciando periostite (setas).

óssea pode mostrar aumento da captação periosteal de ossos longos e periarticular^{2, 8}. Embora muitas hipóteses tenham sido formuladas para explicar a patogênese da OAH, nenhuma delas é definitiva e abrangente a todos os casos. A mais aceita relaciona-se a um mecanismo neural a partir de um estímulo aferente vagal de origem intratorácica^{2, 3, 4, 10, 11, 12}. A remoção da causa básica, quando possível, é o tratamento de escolha. Alívio sintomático aos pacientes pode ser obtido com uso de corticosteróides, anti-inflamatórios não hormonais e vagolíticos^{1, 2}.

O carcinoma broncogênico é responsável por 60% dos casos de OAH^{3, 15}. Tumores raros como mesotelioma de pleura e o neurilenoma de diafragma freqüentemente cursam com a síndrome^{5, 13, 16}. A associação com tumores metastáticos pulmonares é uma situação incomum, sendo na maioria das vezes relacionada a osteossarcomas, fibrossarcomas, tumores do

nasofaringe e uterinos^{2, 3, 4}. Diversas patologias não neoplásicas e tumores extratorácicos sem metástase pulmonar ou pleural também podem cursar com a OAH^{5, 12, 14}. Não há até o momento relato da OAH secundária a carcinoma mucoepidermóide de parótida, metastático.

O paciente do caso aqui relatado era portador de tumor histologicamente agressivo controlado localmente por cirurgia e radioterapia, manifestando-se, mais tarde, pelo aparecimento de uma síndrome de OAH. O desenvolvimento da última nos levou à procura de patologia intratorácica, sendo então evidenciados múltiplos nódulos pulmonares. A ressecção dos nódulos produziu efeito paliativo importante que perdurou por cerca de 10 meses. O tratamento com quimioterapia na recidiva dos sintomas não obteve qualquer tipo de resposta.

SUMMARY

Hypertrophic osteoarthropathy has been most frequently associated with lung cancer. Rarely, it has been reported with metastatic lung disease, particularly from osteogenic sarcomas, soft tissue sarcomas, nasopharyngeal tumors and uterine tumors. The authors report the first case of a syndrome of hypertrophic osteoarthropathy associated to a mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland metastatic to the lung. This syndrome suggested the presence of intrathoracic pathology.

Ressection of multiple lung nodes brought transitory relief of the symptoms.

UNITERMS: *hypertrophic osteoarthropathy, parotid gland carcinoma, metastatic mucoepidermoid carcinoma.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howell DS. Hypertrophic osteoarthropathy in arthritis and allied conditions, Philadelphia, Lea & Febiger, 1981; 76: 1195.
2. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy in Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: Textbook of Rheumatology, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1981; 103: 1647.
3. Yacoub MH, Simon G, Ohnsorge J. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in association with pulmonary metastases from extrathoracic Tumours. Thorax, 1967; 22: 22-231.
4. Goldstraw P, Walbaum PR. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and its occurrence with pulmonary metastases from renal carcinoma. Thorax 1976; 31: 205-211.

5. Golimbu C, Marchetta P, Firooznia H, Rafil M. Hypertrophic osteoarthropathy in metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 1983; 22: 669-672.
6. Eversole LR. Mucoepidermoid Carcinoma: Review of 815 reported cases. *Oral Surg* 1970; 28: 490-494.
7. Jakobson PA, Blanck C, Eneroth CM. Mucoepidermoid carcinoma of parotid gland. *Cancer* 1968, 22: 111-124.
8. Batsakis JG. Metastatic Patterns of salivary gland neoplasms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91: 465-466.
9. Lokich JJ. Pulmonary osteoarthropathy association with mesenchymal tumor metastases to the lungs. *Jama* 1977; 238: 37-39.
10. Howard CP, Telander RL, Hoffman AD, Burgert EO Jr. Hypertrophic osteoarthropathy in association with pulmonary metastasis from osteogenic sarcoma. *Mayo Clin Proc.* 1978; 53: 538-541.
11. Morgan AG, Walker WC, Mason MK, Herlinger H, Losowsky MS. A new syndrome associated with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1972; 63: 340-345.
12. Jao JY, Barlow JJ, Krant MJ. Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy, spider angiomas, and estrogen hyperexcretion in neoplasia. *Ann Intern Med* 1969; 70: 581-584.
13. Hollis WC. Hypertrophic osteoarthropathy secondary to upper gastrointestinal - tract neoplasm. *Ann Intern Med* 1967; 66: 125-130.
14. Ullal SR. Hypertrophic osteoarthropathy and leiomyoma of the esophagus. *Surg* 1972; 123: 356-358.
15. Firooznia H, Seliger G, Genieser NB, Barach E. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in pulmonary metastases. *Radiology* 1975; 11: 259.
16. Trived SA. Neurilemoma of the diaphragm causing severe hypertrophic osteoarthropathy. *Br J Tuberc Dis Chest* 1958; 52: 214.
17. Shapiro RF, Zvaifler N. Concurrent intrathoracic Hodgkin's disease and hypertrophic osteoarthropathy 1973; 63: 912-916.
18. Arthritis and allied Conditions, Daniel J. McCarty, tenth edition Philadelphia, Lea & Febiger 1983; 76-1195.

INFORMES

SEMINÁRIO DE INTEGRAÇÃO DO SETOR SAÚDE PARA O CONTROLE DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO

PROMOÇÃO:

- Divisão Nacional de Doenças Crônicas-Degenerativas/SNPES
- Campanha Nacional de Combate ao Câncer – CNCC

PATROCÍNIO:

Organização Pan-Americana de Saúde – OPS

DATA:

14 a 18 de abril de 1986

LOCAL:

Organização Pan-Americana de Saúde – OPS – Brasília - DF

COMISSÃO ORGANIZADORA:

Dr. Geniberto Paiva Campos

Dr. Romero Bezerra Barbosa

Dr. Armando Bañuellos

SECRETARIA EXECUTIVA:

Maria Eugênia Gonzaga Pires

Edith Rodrigues de Sousa Lima

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES:

- Organização Pan-Americana de Saúde/OPS
- Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher
- Divisão Nacional de Saúde Materno-Infantil/ DINSAMI
- Fundação Serviços Especiais de Saúde Pública/FSESP
- Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social/INAMPS (Superintendências Regionais)
- Secretarias Estaduais de Saúde
- Secretarias Municipais de Saúde
- Departamento de Tocoginecologia de Ciências Médicas da UNICAMP
- Liga Feminina de Combate ao Câncer do Rio Grande do Sul
- Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/FEBRASGO
- Colégio Brasileiro de Radiologia-Radioterapia

- Sociedade Brasileira de Anatomia Patológica
- Sociedade Brasileira de Citopatologia
- Sociedade Brasileira de Cancerologia/SBC
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica/SBOC
- Ministerio de Salud – Peru
- Universidad Nacional de Trujillo – Peru
- Ministerio de Provisión Social y Salud Pública – Bolívia
- Ministerio de Salud – Bolívia.

APRESENTAÇÃO:

A presente "Oficina de Trabalho" é resultante de uma ação conjunta da OPS e da DND/CD/SNPES com referência ao controle do Câncer Cérvico-Uterino.

Dentro deste enfoque pretendemos comentar alguns pontos e apresentar o porquê deste Seminário.

CÂNCER CÉRVICO-UTERINO, MAGNITUDE DO PROBLEMA:

O Câncer Cérvico-Uterino invasor é uma das causas mais freqüentes de morte na população feminina da América Latina e Caribe, cujas taxas de incidência na região se encontram entre as mais altas do mundo.

No Brasil, as neoplasias malignas corresponderam, em 1980, a cerca de 16,0% dos óbitos totais de mulheres.

Essa mudança no perfil da mortalidade, nas últimas décadas, está associada, em parte, às transformações ocorridas na estrutura econômico-social do país, caracterizadas pelo aumento da expectativa de vida, pelo processo de industrialização e pela urbanização acentuada.

O Câncer Cérvico-Uterino foi responsável por 8,2% das mortes por neoplasia maligna em mulheres.

O Registro Nacional de Patologia Tumoral, através dos Laboratórios de Anatomia Patológica distribuídos pelo Brasil, reuniu cerca de 400 mil exames histopatológicos realizados no período de 1976 a 1980, e revelou que o Câncer Cérvico-Uterino contribuiu com cerca de 28% de todos os diagnósticos realizados no sexo feminino.

Outro ponto importante a frisar refere-se ao levantamento realizado em 1983 pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer, o qual revelou que, das 10.684 unidades da rede básica das Secretarias Estaduais de Saúde, apenas 7% desenvolvem atividades de prevenção do Câncer Cérvico-Uterino, com cobertura situando-se um pouco acima de 1% das mulheres de 15 anos e mais.

No INAMPS, as consultas ginecológicas realizadas em 1982 indicavam uma cobertura de apenas 15% da população feminina, não dispondo de informações referentes à realização de exame citopatológico nessas consultas.

Convém assinalar que os avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas no Brasil, incorporando novos e poderosos recursos de diagnóstico e tratamento, não modificaram este quadro sanitário.

Torna-se necessário modificar a estratégia de abordagem, combinando ações preventivas com as medidas diagnósticas e terapêuticas disponíveis.

AÇÕES POSSÍVEIS DE SEREM DESENVOLVIDAS:

O conhecimento da história natural desta neoplasia maligna é de fundamental importância no seu planejamento e controle, incorporando-se os dados epidemiológicos.

O Câncer Cérvico-Uterino está intimamente ligado às precárias condições sócio-econômicas conseqüentes do subdesenvolvimento, podendo ser inclusive utilizado como indicador de progresso social e econômico.

Estando bem definidas as diversas fases de sua história natural, é possível atuar principalmente na prevenção e na detecção precoce.

A oportunidade do diagnóstico está relacionada com o nível de educação em saúde da população, qualidade dos serviços médicos, sua acessibilidade à população, o grau cultural da população em risco e sua atitude frente à doença.

No planejamento e programação das atividades de controle do Câncer Cérvico-Uterino é importante a existência de um eficaz sistema de informação como: Registro Hospitalar, Registro de Mortalidade, Registro de Câncer Base Popula-

cional, Registro Nacional de Patologia Tumoral e outros.

CUSTO FINANCEIRO E SOCIAL DO CÂNCER CÉRVICO-UTERINO:

Através de uma ótica humanística será impossível calcular o valor de uma vida. Porém, com o objetivo de se estimar o custo financeiro desta patologia, será possível quantificar alguns elementos.

Os custos econômicos podem ser diretos e indiretos. Os primeiros são gastos referentes a: Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, incluindo Despesas Hospitalares, Medicamentos, Treinamento de Pessoal, Construção de Instalações, Equipamentos, Pesquisas, etc.

Nos custos indiretos estão computados basicamente a morbidade/invalidade e mortalidade. Embutidos nestes pontos é que vamos identificar o custo social da doença com suas repercussões a nível da doença do paciente e com reflexos no emprego, em sua carreira, nas aspirações de crescimento profissional, na família e na qualidade de vida, incluindo dor, tensão psicossocial, etc.

Em 1985, os custos com internação por câncer, na Rede Hospitalar contratada do INAMPS, atingiram a cifra de cerca de 141 milhões de cruzados, isto sem computar os custos dos Hospitais Universitários e próprios do INAMPS.

O PORQUÊ DO SEMINÁRIO:

A Organização Pan-Americana de Saúde tem Projetos Regionais específicos para as Américas. Dentre as atividades destes Projetos inclui-se o Seminário de Integração do Setor Saúde para o Controle do Câncer Cérvico-Uterino. Esta atividade foi priorizada considerando-se a alta incidência desta neoplasia na América Latina e Caribe e a ausência de reversão destes indicadores, e considerando este tipo de tumor maligno como o mais adequado à prevenção.

Esta atuação da Organização Pan-Americana de Saúde coincide com a priorização da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas da Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde com referência ao Câncer Cérvico-Uterino.

Dentro deste princípio foi estabelecida a realização deste Seminário com os seguintes objetivos:

— Unificar critérios, estratégias e linhas de ação entre países da América do Sul, em especial no Brasil.

— Fortalecer a "Integração Docente-Assistencial" como trabalho para o controle do Câncer Cérvico-Uterino, supondo-se a participação interinstitucional e interdisciplinar.

— Apoiar os países para um trabalho colaborativo através do suporte técnico/Organização Pan-Americana de Saúde.

Dentro destes objetivos e congregando os Técnicos das Instituições que estão atuando na gerência dos programas, esperamos, como produto final deste Seminário, que as Instituições participantes estabeleçam um Plano de Ação Conjunta para o controle efetivo do Câncer Cérvico-Uterino.

Finalmente, gostaríamos de enfatizar alguns pontos discutidos durante o Evento:

— Inserção do problema no quadro geral de Saúde Pública em nível Nacional e Regional.

— Delegação de competência com supervisão para o pessoal de Nível Auxiliar.

— Uniformização de nomenclatura para os diagnósticos citopatológicos.

— Definir níveis de atendimento de acordo com o tipo e as peculiaridades locais.

— Controle de qualidade dos Laboratórios de Citopatologia.

— Treinamento e reciclagem da Equipe de Saúde.

— Sistema de referência e contra-referência,

— Integração interinstitucional e intersetorial.

Finalmente, desejamos registrar um agradecimento à Organização Pan-Americana de Saúde que viabilizou este Projeto e cujo trabalho de Assessoria Técnica tem proporcionado importantes insumos no estabelecimento das linhas de ação desta Divisão.

COMISSÃO DE COORDENAÇÃO DO SEMINÁRIO

DINÂMICA DO EVENTO:

O Seminário desenvolveu-se sob a forma de Conferências, Mesas-Redondas e de Grupos de Trabalho. Após discussão, os Grupos elaboraram relatórios, os quais consolidados serviram de base para a discussão do "Grande Grupo" em plenário.

Os temas apresentados nas Conferências e Mesas-Redondas abordaram:

a) Análise da situação do Câncer Cérvico-Uterino da América Latina;

— História natural e controle;

— Situação nos países: Bolívia, Peru e Brasil.

b) Sistema de Informática em Saúde, impor-

tância para o controle epidemiológico das doenças crônicas não transmissíveis.

c) Programa de detecção: componentes, estratégias, intervalos e identificação da população. Efeitos da detecção na mortalidade.

d) Papel dos laboratórios de citopatologia e anatomia patológica no controle do Câncer Cérvico-Uterino. Situação atual.

e) Papel dos Organismos não governamentais no controle.

f) Integração das atividades de controle do Câncer Cérvico-Uterino.

g) Recursos humanos, capacitação e treinamento.

h) Avaliação de Programas.

Aos participantes foi facilitada bibliografia para leitura, reflexão e discussão, a saber:

. Miller, A.B. **Effect of screening on incidence and mortality of cancer of the cervix risk groups and optimal screening schedules.** Geneva, OMS, 1985. 8p. (CAN/CCC/85/4 working paper 4.4.1).

. Miller, A.B. **Manual de normas y procedimientos para el control del cáncer de cuello uterino.** OPAS, 1985.

. Moss, S.M. e Day, N.E. **Screening intervals and identification of high risk groups for cervical cancer.** Geneva, OMS, 1985 8p. (CAN/CCC/85/4 working paper 4.4.5).

. Munoz, Nubia. **Epidemiological aspects of cervical cancer.** Geneva, OMS, 1985. 25p. (CAN/CCC/85/4 working paper 4.1.).

. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Draft report: primary prevention of cervical cancer.** Geneva, 1985. 15p.

. Restrepo, Helena E. et al. **Cáncer de cuello uterino en América Latina y el Caribe: epidemiología y control.** OPS. 19p.

. Zunzunegui, M.V. et al. Male influences on cervical cancer risk. **American Journal of Epidemiology.** V.123 (2): 302-307, fev. 1986.

. Zur Hausen, H. **Viral factors and the prevention of cervical cancer.** Geneva, OMS, 1985. 9p. (CAN/CCC/85/4 working paper 4.3.).

NÚMERO DE PARTICIPANTES:

114

CATEGORIA PROFISSIONAL:

— Médicos — 95

— Enfermeiros — 11

— Estudantes de Medicina e Enfermagem — 05

— Assistentes Sociais — 03

— Total — 114

REPRESENTANTES – DISTRIBUIÇÃO POR INSTITUIÇÕES E UNIDADES DA FEDERAÇÃO:

- HOSPITAIS – 08 Representantes
São Paulo, Pernambuco, Goiânia, Rio de Janeiro, Maranhão, Piauí e Brasília.
- INAMPS (Superintendências Regionais) – 20 Representantes
Rio Grande do Norte, Acre, Rio de Janeiro, São Paulo, Ceará, Paraná, Espírito Santo, Santa Catarina, Sergipe, Mato Grosso do Sul, Pernambuco, Rondônia, Alagoas, Amazonas, Mato Grosso.
- SECRETARIAS ESTADUAIS E MUNICIPAIS DE SAÚDE – 30 Representantes
Santa Catarina, Pará, São Paulo, Goiás, Piauí, Bahia, Mato Grosso, Amazonas, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Rondônia, Acre, Minas Gerais e Rio Grande do Norte.
- FUNDAÇÕES – 12 Representantes
Ceará, São Paulo, Bahia, Paraíba, Maranhão, Rio de Janeiro e Brasília.
- UNIVERSIDADES – 15 Representantes
Brasília, Pernambuco, São Paulo e Peru.
- DELEGACIAS FEDERAIS DE SAÚDE – 02 Representantes
Rio de Janeiro e Brasília
- OUTROS – 27 Representantes.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES:

Os relatórios dos grupos de trabalho foram consolidados e discutidos em plenário, permitindo as seguintes recomendações em relação a:

a) Controle do Câncer Cérvico-Uterino:

É uma atividade a ser desenvolvida conjuntamente com as demais das "Ações Básicas na Assistência Integral à Saúde da Mulher".

Deve ser incorporada em todos os níveis de atenção do Sistema de Saúde, de forma hierarquizada e regionalizada.

E tem como objetivos:

a diminuição das taxas de mortalidade por Câncer Cérvico-Uterino e da incidência dos processos invasivos;

expandir a cobertura da população de risco referente a esta patologia, considerando a epidemiologia do Câncer Cérvico-Uterino, fatores de risco e comportamento biológico das lesões, a fim de priorizar o grupo a ser beneficiado pela atividade.

b) Exame Citopatológico:

Este foi considerado pelos participantes como uma **técnica de exame de eleição** para o diagnóstico de "Massa".

A colposcopia, teste de Schiller, biópsia "orientada" e histopatologia representam as **técnicas de apoio** ao diagnóstico citopatológico.

O exame citopatológico preventivo deve contemplar:

Mulheres em atividade sexual, de nível sócio-econômico baixo, com promiscuidade sexual, feminina e masculina, história de doenças sexualmente transmissíveis (Papova vírus, herpes vírus), hábito de fumar, avitaminose A, entre outros.

Em relação à **idade** em que deve ser realizado o exame preventivo, não houve definição do grupo. Sugere-se que seja objeto de reflexão a escolha do grupo etário a ser beneficiado pela atividade. É importante considerar as informações epidemiológicas, tanto de nível nacional como regional, incidência das neoplasias invasivas, e da disponibilidade de recursos financeiros e humanos e de medicamentos, a fim de que possa ter uma cobertura expressiva da população feminina de maior risco.

c) Quanto à periodicidade dos exames:

Foi consenso admitir que:

duas citologias negativas, com intervalo de um ano, permitem espaçar para intervalos de 3 anos;

os resultados negativos, com alterações inflamatórias, merecem ser objeto de tratamento de acordo com a etiologia, e deve ser acompanhada a evolução do processo com atendimento **clínico ginecológico**.

d) Os Laboratórios de Citopatologia:

devem ser, sempre que possível, inseridos na Rede Nacional de Saúde Pública, com avaliações periódicas;

a leitura inicial é uma atribuição de pessoal de nível médio, citotécnico, devidamente formado, capacitado e habilitado;

o diagnóstico final é da total responsabilidade do citopatologista.

e) Controle de Qualidade:

Os Laboratórios de citopatologia devem dispor de um rigoroso "Sistema de Controle de Qualidade", o qual envolve todas as etapas, desde a colheita até a emissão dos resultados.

Recomenda-se a **centralização** dos recursos laboratoriais.

A regionalização somente é indicada quando esgotadas todas as possibilidades dos exames serem realizados a nível central. Cabe a este, nestes casos, a supervisão e centralização das informações.

Os resultados dos exames devem ser emitidos através de um **Sistema de Informação Padronizado**. O Seminário recomenda a adoção da nomen-

clatura preconizada pela OMS, 1972/1985. Para a microflora recomenda-se adotar a nomenclatura da Academia Internacional de Citologia.

. Recomenda-se, ainda, a utilização do documento "Avaliação da Rede Laboratorial das Secretarias Estaduais de Saúde".

f) Recursos Humanos:

Houve consenso sobre a necessidade de estimular o aperfeiçoamento, reciclagem, formação e qualificação em todos os níveis:

. Ao técnico de nível médio e citotécnico recomenda-se apoio aos cursos ora em funcionamento no país, bem como estudar outras formas de capacitação deste profissional, criando "pólos de formação", treinamento em serviço, em outros laboratórios que apresentem os critérios necessários à preparação deste profissional. Para tal, sugere-se a adoção dos critérios contidos no "Documento do Grupo de Expertos sobre la Formación e Utilización de Citotecnólogos en América Latina y el Caribe-Informe Final".

. Aos demais profissionais de saúde recomenda-se o treinamento específico no atendimento ao controle do Câncer Cérvico-Uterino conjuntamente aos demais treinamentos da Assistência Integral à Saúde da Mulher, utilizando "Larga Escala", a exemplo do que vem acontecendo para o pessoal de enfermagem.

. Para os citopatologistas, além de propiciar meios de atualização e aperfeiçoamento, é desejável também que seja enfatizado o papel deste profissional na saúde pública.

. Estudar mecanismos de integração com formação do pessoal nas Universidades.

g) Ações Educativas:

Estas devem ser desenvolvidas em todos os níveis, buscando técnicas pedagógicas adequadas. Os trabalhos educativos dirigidos à comunidade deverão ser elaborados por uma equipe multidisciplinar e que atenda:

. formas de identificação de conceitos, atitudes e comportamentos da população, dos grupos, instituições e lideranças comunitárias;

. formas de trabalhos com a população e equipe de saúde;

. identificação das informações básicas a serem divulgadas;

. adequada preparação e utilização do material educativo e informativo.

h) Informática:

. Foi firmado consenso sobre a padronização das informações permitindo estabelecer comparabilidade.

. Devem ser dinamizados os Registros de Câncer do país, o Registro Nacional de Patologia Tumoral e dos Hospitais com apoio técnico e financeiro.

. Recomenda-se a adoção de um fluxo funcional, de tal forma que garanta um eficaz Sistema de Referência e Contra-Referência, bem como de mecanismos para a preservação da informação.

i) Cargos e Salários:

Formulação da política salarial do profissional de saúde compatível com as respectivas funções, garantindo isonomia salarial.

j) Órgãos não governamentais:

É de fundamental importância a integração destes organismos no Sistema Nacional em todos os níveis de atendimento.

l) Comissões de Saúde:

Viabilização e/ou formação de Comissões Estaduais de Controle do Câncer (CECC) que definirão a política do controle do Câncer a nível estadual. Estas Comissões de caráter multi-institucional e multidisciplinar devem respaldar as CIS (Comissões Interinstitucionais de Saúde).

. Com estas considerações, conclui-se que deve haver:

. definição de prioridades para o atendimento;

. equacionamento e implementação das ações no atendimento à saúde de forma global;

. que estas recomendações sejam através da CIPLAN (Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação).

REGISTROS DE CÂNCER NO BRASIL

Reunião dos dias 03 e 04 de março de 1986

Local: Brasília, DF.

Patrocínio: Ministério da Saúde/DND/CD/CNCC

1. Definição:

Registro de Câncer é o processo de coleta contínua e sistemática de todos os casos novos de

câncer, pertencentes a uma população geograficamente definida.

2. Objetivos:

2.1. *Geral* — estudo do câncer na comunidade.

2.2. *Específicos*:

2.2.1. Determinação da magnitude do proble-

ma câncer: incidência e tendências.

2.2.2. Estudo da sobrevida através das declarações de óbitos.

2.2.3. Pesquisa:

– Proporcionar subsídios para pesquisas médicas.

– Auxiliar os estudos tipo coortes e de casos-controles (etiologia).

– Identificar grupos de alto e baixo risco.

2.2.4. Ensino:

– Contribuir para educação profissional e pública.

2.2.5. Serviços de Saúde:

– Auxiliar na avaliação da efetividade das medidas preventivas.

– Auxiliar a planificação de serviços para as áreas geográficas correspondentes.

3. Requisitos Para a Instalação de Um Registro.

3.1. Área geográfica bem delimitada.

3.2. População definida.

3.3. Informações demográficas e sociais.

3.4. Disponibilidade de diagnóstico dos casos de câncer.

3.5. Identificação de casos por todas as fontes.

3.6. Coleta de informações básicas e mínimas.

3.7. Recursos Humanos, materiais e equipamentos suficientes.

3.8. Relacionamento com os órgãos de saúde governamentais de ensino médico e odontológico, classe médica e outros registros.

3.9. Reconhecimento e credenciamento junto aos órgãos competentes do Ministério da Saúde.

4. Informações Básicas a Serem Coletadas

4.1. Padronização de fichas de notificação:

– Identificação do registro de câncer.

– Identificação da fonte dos casos (nome e número do registro do paciente).

– Número do paciente no registro de câncer.

– Nome do paciente.

– Endereço completo da residência permanente do paciente.

– Data da primeira consulta ou diagnóstico.

– Idade.

– Sexo.

– Cor (branca e não branca).

– Estado Civil (solteiro, casado, viúvo, divorciado, união livre).

– Ocupação.

– Nacionalidade.

– Sede primária do tumor e/ou das metástases.

– Meios diagnósticos: clínico, radiológico, cirúrgico, citológico, histológico, necroscópico e outros.

– Tipo histológico.

– Tumores múltiplos.

– Nome do Laboratório de Anatomia Patológica ou do Patologista.

– Data do óbito.

– Local do óbito.

– Nomenclatura CID.

4.2. Fontes de Dados:

– Hospitais.

– Clínicas.

– Abrigo para Idosos.

– Patologistas

– Laboratórios de Hematologia.

– Serviço de controle de entorpecentes.

– Serviço de verificação de óbitos.

– Declaração de óbitos.

4.3. Coleta de Dados:

Deve ser, preferentemente, ativa e através de coletadores, obedecendo a um cronograma de visitas às fontes de dados.

5. Pessoal

a) Número: dependente do número de casos da área a ser coletado e registrado.

Dois grupos: Técnico-Administrativo e Médico.

Técnico-Administrativo;

– Secretária Executiva: 1

– Escriturárias: 1 por 5000 a 8000 casos novos.

– Arquivistas: 1 por 8000 casos novos.

– Codificador: 1

– Coletadores: 1 por 4000 casos coletados ao ano.

– Epidemiologistas e Estatístico: 1

Médico:

– Diretor ou Coordenador — deve ser, preferentemente, médico (epidemiologista, oncologista, patologista, cirurgião ou sanitário).

– Consultores: em epidemiologia, estatística, patologia e análise de sistemas.

Ambos os grupos podem ter regime de trabalho em tempo integral ou parcial.

b) Qualificação: o pessoal administrativo deve ter no mínimo formação educacional de 1º grau completo.

c) Treinamento: todo o pessoal deve receber treinamento, com ênfase para sua área de atuação. Todos devem receber informações sobre o que é um registro de câncer, seus objetivos e sua importância.

6. Processamento de Dados

O volume e a diversidade de informações, recolhidas pelos registros de câncer, determinam a automação do processamento de dados, de maneira permanente e não conflitante. O registro deve dispor de área adequada ao pessoal e equipamentos necessários ao seu funcionamento.

7. Operacionalização:

Deve obedecer a técnicas internacionais já existentes:

MacLennan, R., Muir, C., Steinitz, R., Winkler, A. e Davis, W. Cancer Registration and its Techniques. IARE Scientific Publication n.º 21, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer e International Association of Cancer Registries. Lyon, França, 1978.

8. Publicações:

Os registros deverão gerar informes periódicos, preferentemente anuais, contendo um sumário das atividades e divulgando resultados das análises dos dados coletados.

9. Classificação e Codificação dos Tumores:

Será usada a Classificação Internacional de Doenças (CID), versão atual, e CID-O.

10. Classificação das Profissões:

Será utilizada a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) e respectivas atualizações.

11. Modelo de Custos de um Registro

Os recursos financeiros para a manutenção de um Registro de Câncer distribuem-se, de modo esquemático, dentro dos seguintes itens:

- a) Coordenação
- b) Consultoria
- c) Serviço Interno: Secretária Executiva, Classificação, Arquivo, Codificação, Computação, Epidemiologia e Estatística.
- d) Serviço de Campo: coleta.
- e) Publicações.
- f) Outras despesas.

Os recursos financeiros totais necessários podem ser obtidos, proporcionalmente, dos Governos Federal, Estaduais e Municipais e Universitários conforme a sua participação.

12. Recomendações

12.1 Os registros de câncer no país devem ter número limitado e representar, preferentemente, as regiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. As duas regiões Norte e

Centro Oeste devem sediar registros congêneres.

12.2. Os registros devem ser avaliados, periodicamente, através de indicadores de consistência de dados (conforme publicação citada no item 8).

12.3. Os informes a serem enviados ao Ministério da Saúde, anualmente, deverão conter dados referentes à distribuição dos cânceres, segundo os grupos etários de 5 anos (0-1; 1-4; 5-9; etc., até 70 + anos), sexo e localização topográfica; estes informes devem refletir os últimos dados trabalhados.

12.4. Atualização do credenciamento dos registros de câncer existentes junto ao Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Cancerologia.

12.5. Estudar a possibilidade de regularização jurídica dos registros de câncer existentes junto ao Ministério da Saúde.

12.6. Proporcionar dotação orçamentária adequada e de forma contínua para manutenção dos registros de câncer existentes.

12.7. Fazer um levantamento da legislação, porventura existente, sobre registros de câncer.

12.8. Propor junto ao INAMPS a participação do Sistema Integrado de Controle do Câncer — SICC, no financiamento dos custos operacionais dos registros de câncer.

12.9. Obter da DND/MS o apoio junto às agências financiadoras governamentais na aprovação de projetos de pesquisa oriundos dos registros de câncer.

12.10. Utilizar os registros de câncer para ministrar cursos de capacitação de pessoal técnico para os registros hospitalares e cursos de epidemiologia em doenças crônico-degenerativas, com a participação da OPAS e outras organizações nacionais e internacionais.

REUNIÃO DE REGISTRO DE CÂNCER**Participantes:**

Dagmar Motta Alves
INAMPS — Rua México, 128/1011
Tel.: 240-5545 — Rio de Janeiro

Luiz Pedro Pizzatto
Rua Dr. Ovande do Amaral s/nº
80000 — Curitiba — Tel.: 041-266-1533

Isidoro José Cestari
Rua Dr. Ovande do Amaral s/nº
80000 — Curitiba — Tel.: 041-266-1533

Manoel Ricardo da Costa Carvalho
Registro de Câncer de Pernambuco
Faculdade de Medicina — UFPE
Recife — Pernambuco

Carlos José Serapião
Centro Nac. Referência para Tumores da
Infância (CENARTI)
Rua 8 de dezembro, 717
Rio de Janeiro — 20550

Lucio Borges Barcelos
Registro de Câncer do Rio Grande do Sul
Av. Borges de Medeiros, 1501, 5º andar
Porto Alegre — Rio Grande do Sul

Dr. Humberto Torloni
Instituto Ludwig de Pesquisas sobre Câncer
Rua Professor Antonio Prudente, 109 — 4º and.
01509 — São Paulo — 011-270-4922

Antonio Franco Montoro
Praça Amadeu Amaral, 47 - 9º andar
01327 — São Paulo — 011-289-8805

José Maria Pacheco de Souza
Faculdade de Saúde Pública — Departamento de
Epidemiologia — Registro de Câncer
Av. Dr. Arnaldo, 715
01255 — São Paulo

Onofre Ferreira de Castro
Serviço de Anatomia Patológica
Instituto Nacional do Câncer
Praça da Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro — RJ

Eduardo L. F. Franco
Unidade de Epidemiologia e Bioestatística
Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer
Rua Professor Antonio Prudente, 109 - 4º andar
01509 — São Paulo — SP

Marcelo Gurgel Carlos da Silva
Instituto do Câncer do Ceará
Registro de Câncer do Ceará
Rua Papi Júnior, 1222 — Rodolfo Teófilo
60000 — Fortaleza — Ceará

Antonio Pedro Mirra
Registro de Câncer de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 715
01255 — São Paulo — SP

João Antonio Neto Caminha
Unidade de Informática
Secretaria da Saúde e do Meio-Ambiente
Av. Borges de Medeiros, 1501 - 5º andar
Porto Alegre — RS

Romero Bezerra Barbosa
Divisão Nacional de Doenças Crônico-
Degenerativas/SNPES
Ministério da Saúde — 7º andar - sala 712
Brasília — DF - Tel.: (061) 226-3192, 225-2425
ramal 271

Geniberto Paiva Campos
Divisão Nacional de Doenças Crônico-
Degenerativas/SNPES
Ministério da Saúde — 7º andar - sala 712
Brasília — DF - Tel.: (061) 226-3192, 225-2425
ramal 271

A REORGANIZAÇÃO DO REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL/RNPT: ESTADO ATUAL

O RNPT, órgão do Ministério da Saúde, Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas e Campanha Nacional de Combate ao Câncer, encontra-se em processo de ampla reorganização.

A partir de um projeto elaborado entre novembro/85 e março/86 abriu-se uma ampla discussão nacional acerca dos seus objetivos, funções e estrutura operacional. Este projeto foi discutido tanto em reuniões oficiais do Ministério da Saúde, como em reuniões com as Sociedades Médicas Brasileiras ligadas ao câncer, e com patologistas, citopatologistas e hematolo-

gistas de todo o Brasil, seja individual ou grupalmente. Foram realizados ajustes ao projeto original e hoje, além de continuar com sua análise crítica, está-se desenvolvendo uma discussão semelhante com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Depois da desaceleração sofrida pelo RNPT nos últimos anos, o atual projeto de análise e discussão tem conseguido pleno sucesso.

A inclusão no banco de dados dos diagnósticos citológicos e hematológicos foi muito bem recebida pela comunidade de patologistas, cito-

patologistas e hematologistas, tendo sido cadastrados 30 novos laboratórios em apenas um mês. Nossa meta é atingir a cifra de 600 laboratórios até o final do ano (hoje contamos com 385 laboratórios).

Tem-se procedido à atualização do cadastramento dos antigos laboratórios e proximamente será publicado o novo Diretório de Participantes do RNPT. A 2ª edição do Manual de Instruções aos Laboratórios Participantes do Programa do RNPT está já em impressão e foi divulgado no congresso de patologistas em LONDRI-NA, PR.

Em outubro será realizada a primeira reunião do Conselho Consultivo do RNPT, que ficou constituído por um representante de cada Sociedade Médica Brasileira ligada ao câncer e cinco representantes designados por esta coordenadoria, preferentemente ligados à Universidade. São eles: Dr. Fernando Medina da Cunha (Campinas, SP, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica); Prof. Sergio Santana Filho (Salvador, BA, S.B. de Cancerologia); Dra. Rosete Ramos de Carvalho (Brasília, DF, S.B. de Hematologia e Hemoterapia); Dr. Henrique Lenzi (Rio de Janeiro, RJ, S.B. de Patologistas); Dr. Antonio Celso Costa Pinto (Belo Horizonte, MG, Colégio Brasileiro de Radiologia, setor de Radioterapia); Dr. Onofre Ferreira de Castro (Rio de Janeiro, RJ, S.B. Citopatologia); Prof. Manoel Barreto Netto (Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro); Prof. Dr. Mario Montenegro (Universidade Estadual Paulista de Botucatu, SP); Prof. Dr. José Maria Pacheco de Souza (Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, SP); Profª Dra. Estela Leão de Áquino (Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Deptº de Epidemiologia, RJ) e o Prof. Dr. Osvaldo Giannotti Filho (Universidade Paulista de Medicina, SP).

Concomitantemente, estão sendo convidados para participar do Conselho Assessor do RNPT inúmeros patologistas, citopatologistas, hematologistas, e quase 60 profissionais de alto padrão técnico e científico. Com a colaboração destes,

foi criada a publicação "Cadernos Científicos e Técnicos" do RNPT, destinados a publicar dados relativos ao câncer, seu diagnóstico, prognósticos e problemas regionais; o volume 1 da série 1 (Lesões de Glândulas Salivares) será lançado brevemente. Ao mesmo tempo foi criado o Sistema Nacional de Consultoria de Casos, o qual conta também com a colaboração dos laboratórios de imunopatologia de Botucatu e São Paulo.

O RNPT representa a maior fonte de dados referidos sobre câncer e o Livro "Câncer no Brasil: Dados Histopatológicos 1976-80" é, sem dúvida, uma das maiores coleções de diagnósticos do mundo e uma enorme fonte de pesquisa em epidemiologia e anatomia patológica em câncer. Dada a prioridade que o Ministério da Saúde outorga na área de doenças crônico-degenerativas ao combate ao câncer, o RNPT deve desenvolver um papel de extrema importância no Programa Nacional de Controle do Câncer que o Ministério vem implementando.

Reiteramos o que nós colocamos na nossa circular 86/002, aos patologistas, citopatologistas e hematologistas: "...Nenhum esforço central dará resultado sem a ativa participação daqueles que são os verdadeiros produtores de informação: os profissionais que, frente ao microscópio, são capazes de traduzir as imagens em diagnósticos precisos. Vocês são os artífices e responsáveis pela existência do RNPT... Conclamamos os responsáveis de todos os laboratórios das áreas referidas do Brasil, seja qual for sua dependência administrativa, para se incorporar oficialmente ao RNPT, solicitando urgentemente sua inscrição ou atualizando seus dados em caso de já estarem cadastrados".

ROBERTO ALFONSO ARCURI
COORDENADOR DO REGISTRO NACIONAL
DE PATOLOGIA TUMORAL RNPT/MS/
DND/CD/CNCC

endereço para correspondência: Rua do Rezen-
de, 128/3º andar — 20231 — Rio de Janeiro —
RJ — Tel.: (021) 232-2020

AVISOS

III SIMPÓSIO DE ONCOLOGIA DA PUC Porto Alegre, 29 a 31 de outubro 1986

O Simpósio de Oncologia da PUC será realizado no período de 29 a 31 de outubro de 1986, em Porto Alegre.

Além dos convidados, participarão palestrantes escolhidos através de um Concurso de Trabalhos Científicos. Os 10 (dez) melhores trabalhos, selecionados pela Comissão Julgadora, constarão dos temas oficiais e serão apresentados no Simpósio. Ao autor (ou autor principal) de cada trabalho selecionado será fornecido transporte aéreo, hospedagem, inscrição no Simpósio e Certificado. Os trabalhos serão publicados na Revista Brasileira de Cancerologia.

Promoção:

Serviço de Oncologia da PUC
Hospital São Lucas da PUC
Faculdade de Medicina da PUC-RS

Coordenação:

Dr. Adalberto Broecker Neto

Comissão Organizadora:

Dr. Paulo S. Maciel
Dr. J. J. Menezes Martins
Dr. Samuel R. Constant
Dr. Carlos Alt Barcellos
Dr. Ivo Behle

Apoio:

Sociedade de Cancerologia do Rio Grande do Sul
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
Sociedade Brasileira de Cancerologia
Colégio Brasileiro de Radiologia — Setor de
Radioterapia

Colaboração:

Laborterápica Bristol

CONCURSO DE TRABALHOS CIENTÍFICOS — Regulamento —

- O Concurso é aberto e podem participar médicos de todo o Brasil.
- O tema do trabalho deve ser relacionado com Câncer, tanto na área básica como clínica.
- O trabalho deve ser redigido e apresentado de acordo com as normas de publicação da Revista Brasileira de Cancerologia. Informações com a coordenação do III Simpósio de Oncologia da PUC ou com a Revista Brasileira de Cancerologia, Praça Cruz Vermelha, 23 — Sala 320, 20230, Rio de Janeiro, RJ.
- Devem constar o nome do autor, local onde foi realizado o trabalho, endereço residencial e profissional, telefones. Se forem vários os autores, deve ser indicado o autor que apresentará o trabalho caso o mesmo seja selecionado.
- A data limite para o recebimento dos trabalhos é **15 de julho de 1986**.
- O trabalho deve ser enviado para:
III SIMPÓSIO DE ONCOLOGIA DA PUC
a/c Serviço de Oncologia da PUC
Av. Ipiranga, 6.690 — sala 321
90610 — PORTO ALEGRE — RS
- Serão selecionados, pela Comissão Julgadora, os 10 (dez) melhores trabalhos.
- A Comissão Julgadora é constituída por médicos da Comissão de Publicação da Revista Brasileira de Cancerologia.
- O resultado será publicado no dia 01 de agosto de 1986.
- Os trabalhos não selecionados serão devolvidos.
- Os trabalhos selecionados serão publicados na Revista Brasileira de Cancerologia.
- Os trabalhos selecionados constarão dos temas oficiais do III Simpósio de Oncologia da PUC e serão apresentados pelos próprios autores.
- Ao autor (ou autor indicado, no caso de haver vários autores) de cada trabalho selecionado será fornecido transporte aéreo, hospedagem e a inscrição no Simpósio.
- Será fornecido um Certificado ao(s) autor(es) de cada trabalho selecionado.

XVIII JORNADA DE RADIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO
IX ENCONTRO DE RESIDENTES EM RADIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Data: 19 a 22 de novembro de 1986

ORGANIZAÇÃO:

Sociedade Brasileira de Radiologia

PATROCÍNIO:

Colégio Brasileiro de Radiologia

TEMAS PRINCIPAIS:

Radiologia Óssea
Radiologia Pediátrica

GRUPOS DE TRABALHO:

Destinados a troca de experiência entre os profissionais interessados em *hipertensão porta e meios de contraste iodados*.

CURSOS DE ATUALIZAÇÃO:

Ultra-sonografia
Avanços em Radiologia do aparelho digestivo

TEMAS LIVRES:

Data limite para recebimento dos trabalhos até 15/08/86

INFORMAÇÕES:

Sociedade Brasileira de Radiologia
Rua Visconde Silva, 52 — sala 902
CEP 22281 — Rio de Janeiro — RJ.
Tel.: (021) 226-8990

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
NORMAS PARA ATRIBUIÇÃO DO "TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CANCEROLOGIA"

A Sociedade Brasileira de Cancerologia comunica as normas do Regulamento que norteará o exame para o TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CANCEROLOGIA a ser realizado no Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro, RJ., no dia 22 de novembro de 1986, sábado, das 08:00 às 11:00 horas.

1º REQUISITOS

A Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) em convênio com a Associação Médica Brasileira (AMB) concederá o Título de Especialista em Cancerologia (TECa) aos candidatos que façam prova de preencher os seguintes requisitos:

- 1.1. — Ser formado em Medicina;
- 1.2. — Estar inscrito e em pleno gozo dos seus direitos no Conselho Regional de Medicina de sua Jurisdição;
- 1.3. — Ser Membro Titular da SBC em pleno gozo de seus direitos há pelo menos 06 (seis) meses;
- 1.4. — Ser sócio da AMB e da sua Federada e estar em pleno gozo de seus direitos há pelo menos 01 (um) ano;
- 1.5. — Ter sido aprovado em exame de suficiência de acordo com as exigên-

cias do Regulamento específico estabelecido pela SBC.

- 1.6. — Os candidatos reprovados em exame de suficiência para TECa somente poderão pleitear nova inscrição decorrido o prazo mínimo de 01 (um) ano.

2º TRAMITAÇÃO

- 2.1. — O candidato solicitará à Federada local da AMB ou sua regional o impresso próprio referente ao Título de Especialista que devidamente preenchido e acompanhado da taxa de inscrição destinada à Federada local será encaminhado, pela mesma, mediante protocolo à AMB;
- 2.2. — A proposta de inscrição do candidato a avaliação será enviada pela Federada à AMB que, se a confirmar, a encaminhará a SBC;
- 2.3. — Será de competência da SBC o julgamento de preencher ou não o candidato os requisitos exigidos para a concessão do TECa, bem como a cobrança da taxa de avaliação;

- 2.4. — A SBC remeterá à AMB a relação dos candidatos aprovados acompanhada dos respectivos diplomas já assinados pelos seus dois dirigentes;
- 2.5. — Os diplomas, após assinados pela AMB, serão devolvidos à SBC para posterior entrega.

3º DOS CANDIDATOS

Os candidatos deverão preencher as seguintes condições:

- 3.1. — Ter, pelo menos, 03 (três) anos de prática pós-graduação em cancerologia e preencher os requisitos constantes do item (1º).

4º DAS INSCRIÇÕES

Após o cumprimento do disposto nos itens (1º) e (2º) deverão os candidatos encaminhar à sede de SBC, à Rua Humberto de Campos, nº 11 — Conj. 803 — Centro Médico da Graça — 40.000 — Salvador-BA. — tel. 247-1853 — impreterivelmente até o dia 1º de agosto de 1986, os seguintes documentos:

- 4.1. — Cópias que comprovem as condições enumeradas no item (1º);
- 4.2. — "Curriculum Vitae" com comprovação através de xerocópias;
- 4.3. — Cheque nominal à SBC, pagável em Salvador, no valor de Cz\$ 100,00 — (CEM CRUZADOS), correspondente à taxa de inscrição. Não haverá devolução por desistência do candidato;
- 4.4. — Não serão aceitas inscrições condicionais, nem **documentação incompleta**. Em relação ao Curriculum Vitae serão considerados, pela Banca Examinadora, unicamente os títulos comprovados.

5º DAS PROVAS

O exame para Especialista em Cancerologia constará das seguintes provas:

- 5.1. — **Prova de títulos** — abrangendo toda atividade profissional científica e didática do candidato, tanto em nível de graduação, como de pós-graduação;
- 5.2. — **Teste de múltipla escolha** — constará de uma prova com, pelo menos, 50 perguntas, cada uma delas com 5 respostas, das quais apenas 1 correta. Versarão sobre o programa do exame.

- 5.3. — **Prova de dissertação** — A Comissão Examinadora fornecerá aos candidatos, no início da prova, uma lista de temas versando sobre assuntos das subespecialidades em Oncologia, da qual o candidato selecionará uma de sua escolha para a dissertação;

- 5.4. — **Peso das provas** — Os pesos das provas serão os seguintes:

- prova de títulos : peso 4
- teste de múltipla escolha : peso 3
- prova de dissertação : peso 3

- 5.5. — Serão aprovados os candidatos que obtiverem média igual ou superior a 7 (sete).

6º DISPOSIÇÕES GERAIS

- 6.1. — Não haverá revisão de prova;
- 6.2. — Os candidatos serão informados, em tempo hábil, sobre o local, o horário das provas, às quais deverão comparecer com 30 (trinta) minutos de antecedência;
- 6.3. — A SBC não se obriga a devolver os documentos a ela enviados;
- 6.4. — Os candidatos serão informados, por escrito, sobre o resultado dos exames, sendo a eles fornecida uma declaração provisória antecedendo o recebimento do diploma.

7º PROGRAMA DO EXAME

- 7.1. — Conceito de neoplasia, hiperplasia, hipertrofia e metaplasia;
- 7.2. — Bases da classificação histológica das neoplasias;
- 7.3. — Carcinogênese: etapas, carcinogênese física, química e biológica. Fatores genéticos e familiares;
- 7.4. — Evolução das neoplasias. Carcinoma in situ. Invasão e metastização. Vias de metastização;
- 7.5. — Diagnóstico precoce do câncer; prevenção e detecção; lesões pré-cancerosas;
- 7.6. — Bases do estadiamento clínico;
- 7.7. — Bases gerais do tratamento radioterápico: efeitos das radiações ionizantes; modalidades de radiação ionizante em terapia; radiosensibilidade e radioresistência dos tumores;
- 7.8. — Bases gerais do tratamento quimioterápico: ciclo celular, principais agentes antitumorais e sua classificação; tratamentos combinados;

- 7.9. — Bases gerais do tratamento cirúrgico: cirurgia paliativa, cirurgia radical. Tratamentos combinados;
- 7.10. — Bases gerais de imunoterapia: avaliação do estado imunológico do paciente; métodos de imunoterapia em câncer.

8º AVALIAÇÃO CURRICULAR

- 8.1. — Conceitos (ou notas) nas Disciplinas.
 Maior número de
 "REGULAR" 1
 "BOM" 3
 "EXCELENTE" 5
- 8.2. — Conceito no internato:
 "REGULAR" 1
 "BOM" 3
 "EXCELENTE" 5 10
- 8.3. — **ATIVIDADES EXTRACURRICULARES:**
 - Monitoria 2
 - Trabalho Publicado, 1 por cada até. 3
 - Trabalho Apresentado 0,2 por cada até. 3

- Cursos 0,2 por cada até 1
- Presença em Congressos 0,2 por cada até 1
- Outras Atividades até . 10 20

8.4. — PÓS-GRADUAÇÃO — 70 PONTOS

- Residência — 5 pontos para cada ano 10
- Mestrado ou Doutorado 10
- Estágios — 2 por cada até 10
- Cursos de pequena duração — 1 por cada até 5
- Trabalhos Publicados — 1 por cada até. 5
- Presença em Congressos 0,5 por cada até. 2
- Trabalho Apresentado em Congresso:
 - a) Tema Oficial — 1 por cada 6
 - b) Tema Livre — 0,2 por cada até 2
- Outras Atividades 20 70
- TOTAL GERAL 100**

NATIONAL MEDICAL RESEARCHER MATCHING PROGRAM

The National Medical Research Matching Program (NMRMP) is an information service that attempts to match professional opportunities in postdoctoral medical research, in the United States and Canada, with eligible individuals worldwide. These individuals can be M.D.'s and Ph.D.'s who are interested in conducting research in the United States or Canada.

By operating a computerized information network which maintains direct contact with over 80,000 medical research directors in the United States and Canada, the NMRMP is able to provide the eligible individuals with information regarding at least ten research opportunities each

time for four times per year, according to the individual's preferred specialization.

For detailed information, prospective applicants may contact;

NATIONAL MEDICAL RESEARCHER
 MATCHING PROGRAM
 1109 Main Street, Suite C
 Boise, Idaho 83702 USA
 Telephone: (208) 336-7387, 336-7397
 Toll Free: (800) 245-1886
 Cable: NMRMP
 Telex: 3717411 NMRMP
 Telecopier: (208) 336-1471 NMRMP



The European School of Oncology offers postgraduate specialization courses covering most aspects of Clinical Oncology, and is open to Doctors already experienced in Oncology.

Lectures are given by highly qualified and carefully selected specialists from the foremost Cancer Centres, Universities & Medical Institutions throughout Europe.

- THE OFFICIAL LANGUAGE IS ENGLISH
- REGISTRATION FEE:
FOR THE COURSES, FROM 300 TO 500 ECU. FOR THE SEMINARS, 300 ECU OR THE EQUIVALENT IN YOUR NATIONAL CURRENCY

All applications to:

SECRETARIAT

E.S.O. European School of Oncology

Via Venezian, 1 – 20133 MILANO – Italy

Tel. 02/294662-2364279 – Telex 333290

TUMIST I

COURSES IN 1986

- 10th-14th March, 1986
PAEDIATRIC ONCOLOGY
Chairman: P.A. Voûte (Amsterdam)
- 21st-25th April, 1986
CANCER NURSING
Chairman: R. Tiffany (London)
- 9th-13th June, 1986
PRINCIPLES AND PRACTICE OF
RADIOTHERAPY
Chairman: M. Peckham (London)
- 30th June – 5th July, 1986
MEDICAL ONCOLOGY
Chairman: H.M. Pinedo
- 18th-20th August, 1986
NUTRITION AND CANCER
Chairman: F. Bozzetti (Milan)
Budapest, in conjunction with UICC World Congress

- 18th-21st August, 1986
OESOPHAGEAL CANCER
Chairman: R. Giuli (Paris)
Budapest, in conjunction with UICC World Congress
- 8th-12th September, 1986
LEUKAEMIA
Chairman: R. Zittoun (Paris)
- 6th-10th October, 1986
BREAST CANCER
Chairman: U. Veronesi (Milan)

SEMINARS IN 1986

- 24th-25th March, 1986
BIOLOGIC RESPONSE MODIFIERS IN THE
TREATMENT OF CANCER
Chairman: R. W. Baldwin (Nottingham)
- 7th-9th April, 1986
CONSERVATIVE TREATMENTS IN
BREAST CANCER
Chairman: U. Veronesi (Milan)
- 15th-17th May, 1986
MALIGNANT MELANOMA
Chairman: A. Levene (London)
- 26th-27th May, 1986
HUMAN TUMOUR XENOGRAPTS IN AN-
TICANCER DRUG DEVELOPMENT
Chairman: H. M. Pinedo (Amsterdam)
M. Peckham (London)
- 22nd-23rd September, 1986
CONTROVERSIES IN THE MANAGEMENT
OF EARLY STAGE HODGKIN'S DISEASE
Chairman: M. Peckham (London)
- THE COURSES WILL BE HELD AT
POMERIO CASTLE, NR. COMO, ITALY.
- ALL SEMINARS WILL BE HELD AT THE
STELLINE PALACE, MILAN.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER RESIDÊNCIA MÉDICA

O INCa. oferece Residência Médica nas seguintes especialidades para o ano de 1986:

- Oncologia Clínica
- Oncologia Cirúrgica
- Cirurgia de Cabeça e Pescoço
- Cirurgia Plástica
- Radioterapia
- Anatomia Patológica
- Radiodiagnóstico
- Anestesiologia

As inscrições nas especialidades de Oncologia Cirúrgica e Cabeça e Pescoço exigem 1 ano de Residência Médica em Cirurgia Geral, enquanto o programa de Cirurgia Plástica exige 2 anos. Para o programa de Oncologia Clínica é necessário 1 ano de Clínica Médica. As demais especialidades não têm pré-requisito.

Para Maiores informações, por favor contactar:

**CENTRO DE ESTUDOS E ENSINO
AMADEU FIALHO**

**INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER
COORDENADORIA DE RESIDÊNCIA
MÉDICA ou SECRETARIA**

**PRAÇA CRUZ VERMELHA, 23 — 4.º andar
20230 — RIO DE JANEIRO — RJ
Telefones: 232-2079 ou 292-4110 R: 242**

RESIDÊNCIA EM ONCOLOGIA CLÍNICA 1987

O Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul oferece duas vagas para Residência em Oncologia Clínica (Serviço de Oncologia da PUC/RS), tendo como pré-requisito um ano (no mínimo) de Residência em Clínica Médica, em programa credenciado pela CNRM. O programa de Residência em Oncologia Clínica tem duração de 2 anos e é credenciada pelo CNRM.

Documentos para Inscrição:

- xerox da carteira de identidade
- duas fotos 3x4
- certificado do pré-requisito
- pagamento da taxa de inscrição

Seleção dos candidatos:

- mediante prova escrita, versando sobre conhecimentos de Medicina Geral, nas cinco áreas básicas
- mediante prova prático-oral, para os candidatos classificados na prova escrita.

As inscrições serão recebidas na Secretaria de Cursos do Hospital São Lucas, no período de 01 a 05 de dezembro de 1986, no horário das 09 às 12 e das 14 às 16 horas.

Início da Residência Médica: 02 de janeiro de 1987.

Informações:

Secretaria de Cursos
Hospital São Lucas da PUC
Av. Ipiranga, 6690 — 2.º andar
90610 — Porto Alegre, RS
Fone: (0512) 36-9444 ramal 302

V CONGRESSO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA CLÍNICA

Sob a Presidência do Dr. JUVENAL ANTUNES DE OLIVEIRA FILHO, será realizado no Centro de Convenções da UNICAMP, em Campinas, SP, o V CONGRESSO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA CLÍNICA, no período de 6 a 9 de junho de 1987.

Contará com a participação de renomados especialistas estrangeiros, dentre eles: Dr. F. ANTHONY GRECO, Dr. HERBERT M. PINEDO e Dr. RALPH C. MARCOVE, que, juntamente com os seus colegas brasileiros, promoverão cursos, conferências, mesas-redondas onde serão discutidos os mais modernos conceitos da atualidade, na área de Oncologia.

Para maiores informações, entre em contato com a Srta. Sandra, pelo telefone (0192) 39-1225.

*Schering**

*Pioneira na pesquisa de
Interferon Recombinante*

* Subsidiária da Schering/Plough

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.

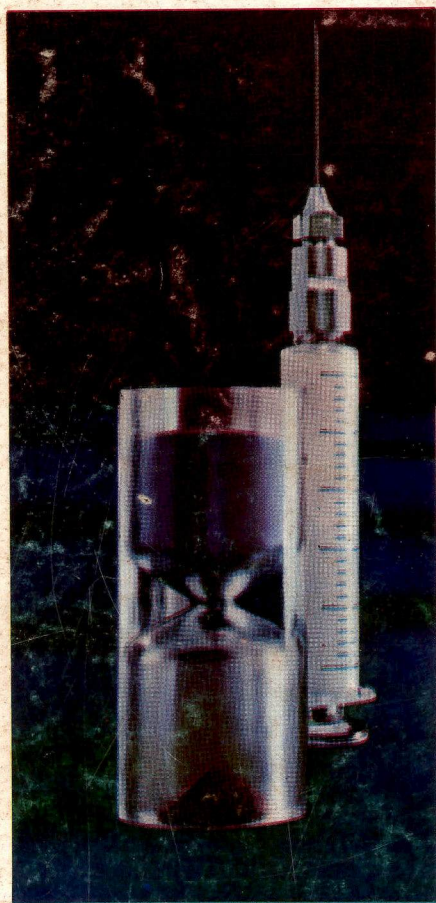
Planejamento visual, gráfico e editorial
ECN – Editora Científica Nacional Ltda.
Av. Almirante Barroso, 97 – Grupo 701/703
Tels.: (021) 262-2825 – 262-2149 e 262-2247

diprospan

INJETÁVEL

2 mg de fosfato de
betametasona

5 mg de dipropionato
de betametasona



**Dupla ação
corticóide
com 95%
de eficácia
comprovada**

- 2 mg de fosfato de betametasona para alívio imediato

- 5 mg de dipropionato de betametasona para efeito prolongado por até 4 semanas

Pesquisa e Qualidade *Schering* Segurança Terapêutica