

Ex2

ISSN 0034-7116

VOL. 32
Nº 2
JUNHO
1986

Revista Brasileira de Cancerologia



Neste número:

- Trabalhos do 3º Simpósio da PUC — Porto Alegre — RS
- Resumos do Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer — Rio de Janeiro — RJ

*Schering**

*Pioneira na pesquisa de
Interferon Recombinante*

* Subsidiária da Schering/Plough

Revista Brasileira de Cancerologia



Vol. 32

N.º 2

Junho 1986

ÍNDICE

- 79 Editorial
- 81 Quimioterapia com cisplatino, vinblastina e bleomicina (PVB) em pacientes portadores de tumores germinativos avançados do testículo *Wagner Brant Moreira, Eduardo Carvalho Brandão, Eduardo Nascimento, Eugênio Baumgratz Lopes, João Augusto M. Teixeira, Maria do Carmo L. R. Vieira, Maria Nunes Alvares, e Sebastião Cabral Filho*
- × 89 Estadiamento cirúrgico no câncer do ovário *A. Frasson, R. Fontanelli, E. di RE Jr. e M. A. G. Gonçalves*
- × 95 Doença de Hodgkin: resultados de tratamentos de 61 pacientes *Sérgio Luis Faria e Regina Maciel Murtinho*
- 101 Fenretinide: prevenção em pacientes tratadas de carcinoma de mama *A. Costa, M. A. G. Gonçalves, A. Frasson, C. Andreoli, F. Buranelli, T. Campa, F. Formelli, A. Magni e M. Pizzichetta*
- 107 Profilaxia da síndrome da toxicidade precoce por quimioterapia pelo uso de antiprostaglandínicos: corticosteróides ou cetoprofeno *Gilson L. Delgado e Walter Stefanuto*
- 111 Profilaxia da síndrome da toxicidade precoce induzida por quimioterapia utilizando metoclopramida e corticosteróide associados à sedação com diazepam e prometazina *Gilson L. Delgado, Walter Stefanuto e Neil F. Novo*
- × 115 Valor do antígeno carcinoembrionário no acompanhamento das neoplasias malignas do trato gastrointestinal *Léa Mirian Barbosa da Fonseca, Rossana Corbo, Heloisa Helena Correa e Neusa Prado R. da Silveira*
- 121 Meduloblastoma: resultados de tratamento de 17 pacientes *Victor Manoel Lacôrte e Silva*
- 127 Xeroderma pigmentosum: Relato de dois casos *Liliane D. Herter, Nilton T. Herter, Paulo Roberto Ferreira Godoy, Nelson Heller, Nívio Steffen, Rosaura Hartmann e Milton Luis Wanberg*
- 133 Opinião/Atualização — "Screening" em câncer *Eduardo Faerstein*
- 137 Temas de Revisão — Lung Cancer — 1986 *Ronald Feld*
- 145 Resumos do encontro nacional de pesquisa em câncer
- 191 Informes — A Reorganização do Registro Nacional de Patologia Tumoral/RNPT: Estado Atual

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 aceito para publicação. Os direitos de cópia (Copyright) incluem os direitos exclusivos para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separata, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer forma 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

O presente número da Revista Brasileira de Cancerologia está constituído de matérias de três origens diversas: um bloco de textos representa o contingente de trabalhos premiados no 3º Simpósio de Oncologia da PUC do Rio Grande do Sul; um segundo consta dos resumos do Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer (26, 27 e 28 de novembro — Instituto Nacional de Câncer — RJ) e finalmente apresentamos o artigo de Feld, que constituirá o nosso **Tema de Revisão**.

Os textos do 3º Simpósio da PUC, variados em sua natureza, dão uma idéia adequada da diversidade de interesses que mobilizam os pesquisadores da área e sua publicação representa ao mesmo tempo um reconhecimento de qualidade e um estímulo aos autores mais jovens, já interessados em registrar suas experiências e reflexões relativas à cancerologia.

Quanto aos resumos do Encontro Nacional de Pesquisa em Câncer, o leitor da RBC notará que

eles se apresentam cada um na forma em que foi redigido e datilografado. Assim foram fotografados para publicação, sem qualquer correção editorial. Esta é prática que se vem estabelecendo em publicações científicas, seja por premência de tempo, seja pelo volume de resumos — às vezes contados às centenas — que devem ser publicados. Esta orientação realça o cuidado que os Autores devem dar a seus originais, ao mesmo tempo que atesta a pressão que as revistas científicas deverão sofrer, mais e mais, com a massa de textos que recebem e o pouco tempo de que dispõem. Possa a variedade de estilos e formas representar compensação útil para os desvios de padrão, naturais, no caso.

Jorge Wanderley
Editor

QUIMIOTERAPIA COM CISPLATINUM, VINBLASTINA E BLEOMICINA (PVB) EM PACIENTES PORTADORES DE TUMORES GERMINATIVOS AVANÇADOS DO TESTÍCULO

WAGNER BRANT MOREIRA^{1, 2}, EDUARDO CARVALHO BRANDÃO¹,
EDUARDO NASCIMENTO¹, EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES¹, JOÃO AUGUSTO M. TEIXEIRA³,
MARIA DO CARMO L. R. VIEIRA¹, MARIA NUNES ALVARES¹,
SEBASTIÃO CABRAL FILHO¹

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

RESUMO

Vinte e oito pacientes portadores de tumores germinativos do testículo foram tratados com Cisplatinum, Vinblastina e Bleomicina e observados por um período mediano de 33,5 meses. Remissão completa (RC) com quimioterapia isolada foi obtida em 13/28 (43%). Outros 4 entraram em remissão completa com a associação de quimioterapia e cirurgia, perfazendo um total de 16/28 (57%) de pacientes livres de doença. Nos pacientes considerados como portadores de doença mínima encontramos 6/7 (86%) em RC, sendo que não houve nenhuma recidiva neste grupo de pacientes. Naqueles considerados como portadores de doença avançada encontramos 10/21 (47,6%) em RC sendo que apenas cinco permaneceram continuamente sem evidências de doença e um deles foi resgatado com um esquema de segunda linha. O PVB foi bem tolerado e é muito eficaz nos pacientes portadores de doença mínima. No entanto, nos pacientes com doença avançada apenas 24% obtiveram uma remissão completa prolongada e provavelmente a cura.

A curva de sobrevida calculada pelo método de Kaplan-Meier revelou sobrevida mediana de 36,6 meses e sobrevida a 4 anos de 48% dos pacientes.

UNITERMOS: Tumor testicular, quimioterapia.

INTRODUÇÃO:

Os tumores germinativos do testículo (TGT) compreendem um grupo de neoplasias malignas de ocorrência rara. Correspondem a cerca de 1-2% dos tumores malignos que acometem os homens. No entanto, estão associados a um grande impacto psicológico e social por acometer homens jovens, usualmente na quarta década de vida e em pleno exercício de suas atividades profissionais. Importantes resultados terapêuticos foram obtidos na última década no tratamento de TGT.

Os tumores do testículo se manifestam tipicamente através de uma massa tumoral geralmente não dolorosa e unilateral. Ao exame físi-

co nota-se uma tumoração dura, que não pode ser separada do testículo e cujo teste da transiluminação é negativo, afastando assim a possibilidade de uma hidrocele. A neoplasia pode se disseminar por via linfática através dos linfonodos retroperitoneais e mediastinais, ou por via hematogênica principalmente para os pulmões. Ocasionalmente para o fígado e cérebro e raramente para o esqueleto.

A classificação histopatológica mais utilizada em nosso meio é aquela proposta por Dixon e Moore¹ que subdivide os TGT em cinco tipos histológicos: I — seminoma puro; II — carcinoma com ou sem seminoma; III — teratoma; IV — teratocarcinoma com carcinoma embrionário, teratoma ou coriocarcinoma; V — coriocarcinoma.

Serviço de Oncologia Clínica. Santa Casa de Misericórdia. Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia, Hospital Belo Horizonte.
¹Médico Assistente. ³Chefe do Serviço. Endereço para correspondência: Avenida Antonio Carlos, 1694. Cachoeirinha, Belo Horizonte — MG. CEP 31210. Trabalho realizado com apoio do Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas de Minas Gerais. Os autores agradecem ao Dr. José Francisco Soares, do Departamento de Estatística/UFMG pela colaboração prestada na redação deste trabalho e a Alexandre Ferreira pela edição do texto.

Os tumores seminomatosos tendem a ser localizados e, quando se estendem além do testículo, o fazem por via linfática. A disseminação metastática por via hematogênica pode acontecer, embora a ocorrência clínica de metástases viscerais seja rara. Os tumores não-seminomatosos são estudados em conjunto por apresentarem uma evolução semelhante. Ao diagnóstico inicial estão limitados ao testículo em cerca de 40% dos pacientes, apresentam metástases em linfonodos retroperitoneais em cerca de 40% dos casos e estão disseminados, geralmente para os pulmões, em cerca de 20% dos pacientes.

Antes de 1960 poucos pacientes portadores de TGT avançado, ou seja, metástases além do testículo, conseguiam obter remissão completa da doença com o uso da monoquimioterapia. Em 1960, Li e colaboradores relataram os resultados obtidos com a associação de Clorambucil, Actinomicina D e Methotrexate. Outros estudos confirmaram a obtenção de remissão completa, mas poucos pacientes obtiveram cura, mesmo com o uso de outras drogas ativas tais como Vinblastina, Bleomicina, Ciclosfosfamida e Mitramicina^{2, 3}. Somente em meados da década de 70, com a introdução do Cisplatino, remissões completas da ordem de 50-70% foram obtidas com índice de cura de aproximadamente 50%. Portanto, os TGT passaram a constituir um grupo de neoplasias potencialmente curáveis a despeito da ocorrência de metástases^{2, 3}.

Outro grande avanço no estudo dos TGT foi a identificação das substâncias marcadores biológicos alfafetoproteínas e gonadotrofina coriônica (HCG). Estas são glicoproteínas sintetizadas pelas células tumorais e sua presença é uma demonstração de atividade da doença. A alfafetoproteína é a proteína plasmática primária do embrião que mais tarde é substituída pela albumina. No indivíduo adulto ocorre apenas em pacientes portadores de tumores germinativos não-seminomatosos do testículo, hepatocarcinoma e raramente em casos de adenocarcinoma intestinal. A sua meia-vida metabólica é de cerca de 5 dias. A gonadotrofina coriônica (HCG) é normalmente secretada nas células da placenta humana e é composta por duas subunidades de polipeptídeos: a cadeia alfa que é muito semelhante nos hormônios luteinizantes, folículo-estimulante e tireotrófico e a cadeia beta que é mais específica do HCG. O HCG está elevado na gravidez e nos tumores gestacionais e pode estar elevado na presença de TGT, câncer de pulmão e câncer de bexiga. A sua meia-vida é de 18-24 horas.

A presença destas substâncias marcadoras biológicas em um paciente sabidamente portador

de TGT representa um sinal de persistência da doença. Do ponto de vista prático significa recidiva da doença ou, nos casos avançados, a não ocorrência da remissão completa. O diagnóstico precoce da recidiva dos TGT tem importância fundamental já que altos índices de cura são obtidos quando a quimioterapia é iniciada prontamente.

Em 1977 Einhorn e colaboradores⁴ publicaram os seus resultados iniciais usando uma associação de Cisplatino, Vinblastina e Bleomicina por eles denominada PVB. Este artigo influenciou decisivamente a prática dos Oncologistas. Assim que o Cisplatino foi lançado no Brasil e tornou-se disponível no comércio, iniciamos o tratamento dos pacientes de TGT avançado com o esquema descrito por aqueles autores. Neste trabalho apresentamos os resultados de uma análise retrospectiva destes pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Casuística

Todos os trinta pacientes portadores de TGT, atendidos no Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia e no Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Belo Horizonte, foram considerados para este estudo. Destes pacientes, dois abandonaram o tratamento antes de haver recebido as primeiras cinco doses do primeiro ciclo de quimioterapia e foram considerados não avaliáveis. Portanto, este estudo se baseia na análise retrospectiva do comportamento de 28 pacientes cujas principais características são descritas nas tabelas 4 e 5. Cabe ressaltar a predominância de pacientes com doença avançada (21/28) e dos tipos histológicos teratocarcinoma e carcinoma embrionário (19/28).

Avaliação pré-tratamento

A avaliação pré-tratamento consistiu em anamnese, exame físico, hematológico e provas bioquímicas de função renal e hepática, dosagem de alfafetoproteína e beta-HCG, Rx simples e planigrafia de tórax, ultrassonografia abdominal e linfografia bipodálica. Os pacientes foram então classificados segundo o sistema de Boden-Meier, modificado por Hainsworth⁵ (Tabela 1). Foram considerados como portadores de doença mínima ou doença avançada da seguinte forma:

a) doença avançada pulmonar: mais de cinco lesões metastáticas em cada pulmão e ou lesões maiores que 2,0cm no seu maior diâmetro;

b) doença avançada abdominal: presença de

**TABELA 1: Tumores germinativos do testículo
estadiamento de Boden-Meier**

Estágio IA	Tumor confinado ao testículo
IB	Envolvimento dos linfonodos retroperitoneais.
Estágio II	Envolvimento macroscópico dos linfonodos retroperitoneais.
Estágio III	Extensão da doença além dos linfonodos retroperitoneais.

Fonte: Hainsworth – (1983)⁵

massa tumoral palpável e/ou de metástase hepática;

c) doença mínima pulmonar e abdominal: qualquer quantidade de doença menor do que aquela definida como doença avançada.

**TABELA 2: Tumores germinativos do testículo
esquema de quimioterapia, PVB**

Cisplatino	20mg/m ² /dia x 5 a cada 3 semanas
Vinblastina	0,2mg/Kg dias 1 e 2 de cada série
	Platinum
Bleomicina	30mg E.V./semana x 12 iniciando 2. ^o dia 1. ^o Ciclo de Cisplatino

Tratamento

Os pacientes foram submetidos ao plano terapêutico descrito na Tabela 3. O Cisplatino foi administrado com os pacientes em regime de internação recebendo hidratação venosa contínua por seis dias, que consistiu de cerca de 3.000ml/dia de solução de Cloreto de Sódio a 0.9%. Imediatamente antes da infusão do medicamento eram administrados 200-250ml de solução de Manitol a 20% durante cerca de 1 hora. O Cisplatino foi injetado em infusão venosa contínua durante 45-60 minutos e a Vinblastina

**TABELA 3: Tumores germinativos do testículo
plano terapêutico**

Quimioterapia Antitumoral 4-6 ciclos de PVB
Reestadiamento

a) Se negativo: observação

b) Se positivo:

b1) Tumor totalmente ressecado: 2 ciclos PVB

b2) Tumor parcialmente ressecado: mais 3-4 ciclos de PVB e novo reestadiamento

e Bleomicina foram injetados por pulso. O volume urinário foi monitorizado e mantido acima de 150ml por hora. Durante o tratamento quimioterápico os pacientes foram submetidos a reavaliações que constituíram na repetição, antes do início de cada ciclo, daqueles exames que se encontravam inicialmente alterados.

**TABELA 4: Tumores germinativos do testículo
características dos pacientes**

Categoria	N.º de Pacientes
Total pacientes incluídos	30
Total pacientes avaliáveis	28
Idade:	
Variação: 1-62 anos	
média: 34 anos	
mediana: 31 anos	
Estadiamento:	
IB	03
II	08
III	17
Extensão da doença:	
Doença mínima	07
Doença avançada	21
Tratamento prévio:	
Nenhum	21
Cirurgia	03
RXT e/ou QT	04

**TABELA 5: Tumores germinativos do testículo
ocorrência de tipo histológico**

Tipo histológico	N.º de Paciente
Seminoma	06
Carcinoma Embrionário	08
Teratoma maligno	03
Teratocarcinoma	11
Total	28

Resposta Clínica

Após 4-6 ciclos de PVB os pacientes foram classificados segundo os seguintes critérios de resposta clínica.

a) remissão completa: consistiu na normalização dos níveis de alfafetoproteína e beta-HCG e no desaparecimento de todas as lesões inicialmente presentes.

b) remissão parcial: consistiu na normalização dos níveis de marcadores biológicos ou sua mar-

cada redução a níveis menores de que 50% dos níveis iniciais e na redução maior do que 50% de todas as lesões inicialmente presentes.

c) doença estável: foi considerada doença estável sempre que ocorreu acentuada redução dos marcadores biológicos e sua eventual normalização associada com persistência ou mesmo leve aumento das lesões inicialmente presentes.

d) não resposta: consiste na persistência de elevação dos marcadores biológicos associada a estabilização ou aumento das lesões metastáticas.

Tratamento cirúrgico

Os pacientes que não entraram em remissão completa foram submetidos a exploração cirúrgica que consistiu na toracotomia com exérese de todas as lesões pulmonares visíveis e/ou laparotomia com linfadenectomia retroperitoneal, sempre que possível.

Classificação pós-tratamento

Usando a combinação de avaliação clínica e cirúrgica os pacientes foram classificados em 3 subgrupos segundo a resposta:

a) remissão completa com quimioterapia (RC QT): incluiu os pacientes que entraram em RC clínica e naqueles cujo estudo anatomicopatológico das lesões residuais não revelaram a presença de neoplasia ativa.

b) remissão completa com quimioterapia e cirurgia (RC QT + CIR): incluiu os pacientes que apresentavam remissão parcial ou doença estável na avaliação clínica e cujas lesões residuais foram totalmente extirpadas com a cirurgia; os marcadores biológicos dosados após a cirurgia estavam necessariamente em níveis normais.

c) Não remissão completa: inclui os pacientes que apresentaram não resposta à avaliação clínica; nenhum destes pacientes foi candidato à exploração cirúrgica devido à progressão da

doença e deterioração de seu estado geral. Um paciente, que havia entrado em RP com QT isolada e que não teve seu tumor totalmente ressecado, foi classificado também como não remissão completa.

Avaliação pós-tratamento

A avaliação pós-tratamento consistiu no acompanhamento durante 5 anos sendo que no primeiro ano é realizado exame clínico, RX de tórax e dosagem de marcadores biológicos a cada 30 dias; no segundo ano os mesmos procedimentos são realizados a cada 60 dias e no terceiro ano a cada 90 dias; nos quarto e quinto anos o paciente é avaliado a cada seis meses.

RESULTADOS

Vinte e oito pacientes portadores de TGT avançado foram objetos deste estudo. O seguimento mínimo foi de cinco meses e o máximo de 76 meses com mediana de 35,5 meses. Destes 28 pacientes, 12 (43%) entraram em remissão completa com quimioterapia isolada (tabela 6), quatro (14%) entraram em remissão completa com quimioterapia associada à cirurgia e 12 (43%) não entraram em remissão completa.

No subgrupo de 12 pacientes que entraram em RC com QT isolada, oito permaneceram continuamente sem evidências de doença (SED) e quatro apresentaram recidiva de tumor. Destes quatro pacientes, três evoluíram para óbito e um encontra-se em quimioterapia com esquema de segunda linha não tendo, até presente momento, obtido remissão da doença.

No subgrupo de quatro pacientes que entraram em RC com QT + CIR, três permaneceram continuamente SED e um deles recidivou. Este paciente entrou em nova RC com esquema de segunda linha e atualmente encontra-se SED.

TABELA 6: Tumores germinativos do testículo
Resultados PVB

Categoria	Nº	(%)	Continuamente		RC após 2a. QT	Atualmente	
			SED	(%)		SED	(%)
RC QT	12	(43)	08		00	08	
RC QT + CIR	04	(14)	03		01	04	
Não RC	12*	(43)	—		01	01	
Total	28		11	(39)	02	13	(48)

* Um paciente foi perdido para seguimento.

No subgrupo de 12 pacientes que não obtiveram remissão completa, um deles entrou em RC com esquema de segunda linha e encontra-se atualmente SED. Um outro paciente encontra-se em tratamento ainda sem resposta e um paciente faleceu com intoxicação ao esquema após o terceiro ciclo de tratamento, quando encontrava-se em remissão parcial da doença; oito pacientes evoluíram para o óbito com doença progressiva e um abandonou o tratamento com doença em atividade e não conseguimos obter mais nenhuma informação a seu respeito.

Separando os pacientes por estadiamento segundo o sistema de Boden-Meier (Tabela 7) verificamos que todos os três pacientes classificados como estágio IB entraram em remissão completa bem como 6/8 pacientes do estágio II. Por outro

lado, apenas 7/17 pacientes classificados no estágio III conseguiram obter a RC.

Com relação à extensão da doença verificamos que 6/7 (86%) pacientes portadores de doença mínima entraram em RC, enquanto tal resposta foi obtida em apenas 10/21 (47,6%) pacientes com doença avançada (Tabela 8). Todos os seis pacientes com doença mínima que entraram em RC permaneceram continuamente SED enquanto que entre os 10 pacientes com doença avançada que entraram em RC apenas cinco deles permaneceram continuamente SED; dos cinco restantes que recidivaram um deles obteve RC com esquema de segunda linha e os demais quatro pacientes evoluíram para o óbito.

A curva de sobrevida calculada pelo método de Kaplan-Meier (Figura 1) revelou uma sobre-

TABELA 7: Tumores germinativos do testículo
Resposta de acordo com estadiamento

Estadiamento	RC QT (%)	RC QT + CIR (%)	Não RC (%)	Total
IB	01	02	—	03
II	04	02	02	08
III	07	—	10	17
Total	12 (43)	04 (14)	12 (43)	28

TABELA 8: Tumores germinativos do testículo
Resposta de acordo com extensão da doença

Extensão	RC QT	RC QT + CIR	Não RC	Total
Doença mínima	04	02	01	07
Doença avançada	08	02	11	21
Total	12	04	12	28

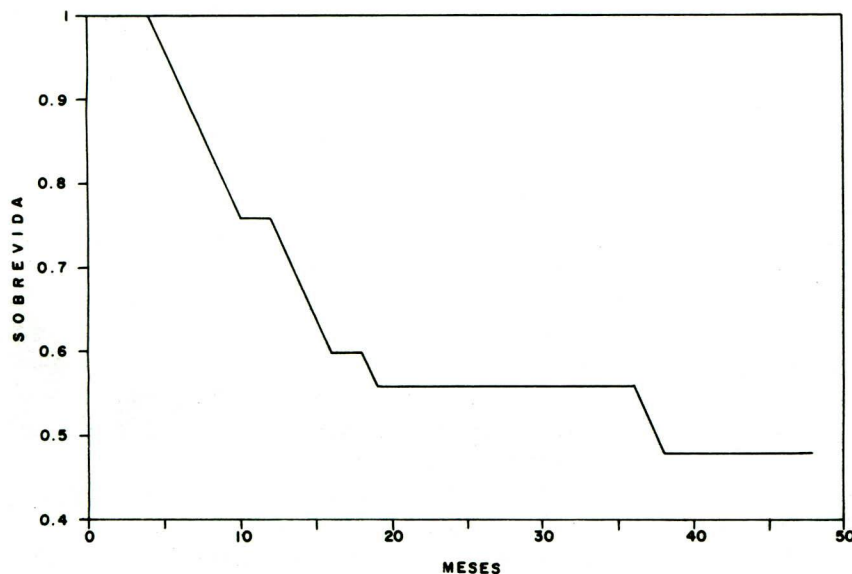


FIGURA 1 — Curva de sobrevida

TABELA 9: Tumores germinativos do testículo toxicidade ao PVB

Tipo	Nº de Pacientes
Náuseas e vômitos	26
Alopecia	15
Flebite química	13
Leucopenia e/ou plaquetopenia	04
Diarréia	04
Nefrotoxicidade	03
Íleo paralítico	02
Óbito	01

vida mediana de 36.6 meses e uma sobrevida a 48 meses de 48% dos pacientes.

Os efeitos tóxicos imediatos mais freqüentes encontrados foram náuseas e vômitos (93%) seguidos de alopecia (54%), flebite química (46%) e hematotoxicidade (43%). Outros efeitos tóxicos encontrados foram mialgia generalizada, diarréia, elevação transitória da uréia e creatinina e íleo paralítico. Ocorreu apenas um óbito (3,5%) atribuído a quimioterapia em um paciente que desenvolveu neutropenia severa seguida de broncopneumonia. Outro efeito tóxico grave foi a ocorrência de íleo paralítico (7%) que demandou internamente com reposição hidroeletrólítica. Cabe ressaltar que hipomagnesemia sintomática não foi descrita em nenhum dos pacientes. Outros efeitos tóxicos tardios relatados por outros autores⁶ tais como fenômeno de Raynaud, sinal de Lhermitte ou parestesias não foram encontrados em nossos pacientes. Com relação à toxicidade hematológica, ela é atribuída principalmente à Vinblastina. Wettlanfer e colaboradores⁷ propõem a sua substituição pela Vincristina afirmando conseguir o mesmo efeito terapêutico com menor toxicidade. De um modo geral consideramos o PVB um esquema bem tolerado e com riscos aceitáveis.

DISCUSSÃO

A associação de Cisplatinum, Vinblastina e Bleomicina (PVB) foi inicialmente usada na Universidade de Indiana (EEUU) por Einhorn e colaboradores. O estudo inicial consistia de 47 pacientes sendo que RC com quimioterapia isolada foi obtida em 70% deles e RC com quimioterapia mais cirurgia em 11%. No entanto, apenas 55% dos pacientes permaneceram sempre em RC e 57% permaneceram vivos e sem evidência de doença, uma vez que um paciente foi resgatado por um segundo tratamento^{2-4, 8}. Em nosso estudo encontramos 43% de RC com PVB

isolado e 14% de RC com quimioterapia associada a cirurgia perfazendo um total de 57% de pacientes livres de doença. Destes pacientes um total de 11 (39%) permaneceram continuamente sem evidências de doença e 46% estão atualmente vivos e sem evidências de doença, uma vez que um paciente que inicialmente não entrou em RC foi resgatado por um segundo tratamento, o mesmo tendo ocorrido com um paciente que havia recidivado.

Com relação a extensão da doença Einhorn relata 93-100% de RC em pacientes com doença mínima e 43-50% de RC em pacientes com doença avançada^{2-4, 8}. Em nosso estudo obtivemos RC em 6/7 (86%) pacientes com doença mínima e em 10/21 (47,6%) pacientes com doença avançada. Como se pode notar os resultados são semelhantes. Diante desses dados podemos presumir que a nossa taxa global de resposta é inferior àquela relatada por Einhorn devido a maior ocorrência, em nosso meio, de pacientes com doença mais avançada. Ainda com relação à extensão da doença notamos que todos os pacientes portadores de doença mínima que entraram em remissão completa permaneceram continuamente SED enquanto que dos 10 pacientes portadores de doença avançada apenas cinco permaneceram SED e um dos pacientes recidivados foi resgatado pela quimioterapia de segunda linha; os demais quatro pacientes vieram a falecer em decorrência de progressão da doença. Podemos concluir que o PVB é um esquema muito eficaz no tratamento dos pacientes portadores de TGT com pouca massa tumoral (doença mínima) e pouco eficaz (24% de RC prolongada) em pacientes portadores de doença avançada.

Atualmente considera-se que o objetivo do tratamento de pacientes portadores de TGT é a cura da doença. Dentro desta perspectiva vários grupos nos EEUU^{3, 9} iniciaram estudos visando a identificação de pacientes de alto risco que seriam candidatos a uma terapêutica mais agressiva. Inegavelmente, a presença de grandes e numerosas metástases pulmonares, grandes tumorações abdominais e a presença de metástases hepáticas, ósseas e cerebrais, caracterizam pacientes de altíssimo risco. Baseado nestes dados, Einhorn³ propôs subdividir os pacientes em três categorias denominadas respectivamente de doença mínima, moderada e avançada. Nas categorias doença mínima e moderada, o PVB seria o esquema quimioterápico de escolha, por estar associado a alto índice de remissão completa e tratar-se de uma associação bem tolerada pelos pacientes. Estes fatos puderam também ser considerados em nosso material. No entanto, na cate-

goria de doença avançada uma terapêutica ótima ainda não foi encontrada. Estudos recentes³ têm testado a associação de doses mais altas de Cisplatino com o VP-16, uma droga que se mostrou ativa neste tipo de tumor. Ozols e colaboradores¹⁰ relataram remissão completa em todos os pacientes portadores de TGT de mau prognóstico não previamente tratados. Contudo, o número de pacientes tratados é pequeno e uma conclusão, definitiva não pode ser obtida. Outro recurso terapêutico, freqüentemente usado com o objetivo de se prolongar o estado de remissão completa e elevar o índice de cura, é a quimioterapia de manutenção. Estudos levados a cabo por Einhorn³ não revelaram nenhum benefício com o uso deste artifício terapêutico.

Ainda considerando que o objetivo do tratamento nos pacientes portadores de TGT é a cura da doença, não podemos deixar de frisar a importância da obtenção da remissão completa com o primeiro tratamento. Este objetivo é fundamental para o sucesso terapêutico porque a terapia de resgate com um esquema de segunda linha tem-se mostrado pouco eficaz com índice de remissão completa ficando em torno de 30% dos pacientes. No nosso material sete pacientes foram candidatos a receber quimioterapia de segunda linha e apenas dois entraram em remissão completa, corroborando os resultados encontrados por outros autores. Um uso mais intensivo da cirurgia tem sido advogado por alguns autores³ com a finalidade de aumentar o número de pacientes em remissão completa. Esta abordagem é muito importante e deve ser levada em consideração em todos os centros de Oncologia aptos a tratar estes tipos de tumores.

A descoberta de que os TGT podem ser curados no seu estágio avançado já está bem documentada. Resta-nos agora definir melhor as características dos pacientes não curáveis e propor novas terapêuticas mais agressivas. O uso mais intensivo da cirurgia e da radioterapia bem como a adição de outras drogas ativas tais como o VP-16 e o aumento das doses dos quimioterápicos em uso corrente são idéias que merecem ser investigadas.

Em nosso serviço de oncologia pretendemos usar o PVB conforme descrito por Einhorn nos pacientes classificados como sendo portadores de doença mínima ou moderada. Aqueles pacientes portadores de doença avançada deverão receber um esquema baseado no PVB porém com aumento de 50% na dose do Cisplatino, redução de 30% na dose da Vinblastina e a adição do VP-16.

CONCLUSÃO:

1. O PVB é um esquema terapêutico bem tolerado e muito eficaz em obter a remissão completa e provavelmente a cura na grande maioria dos pacientes portadores de TGT considerados nas categorias de doença mínima e moderada.
2. O PVB só obtém o mesmo resultado em cerca de 30-40% dos pacientes considerados como portadores de doença avançada.
3. Esquemas de quimioterapia mais agressivos devem constituir objeto de novos estudos visando aumentar o índice de cura da doença.
4. O papel da radioterapia e de uma abordagem cirúrgica mais agressiva necessita ser melhor definido.

SUMMARY:

Twenty eight available patients with advanced germ cell testis cancer were treated by combination chemotherapy (CT) with Cisplatinun, Vinblastine and Bleomycin (PVB) and followed by a median period of 35.5 months (range 5-76). Complete remission (CR) with CT alone was achieved in 12/28 (43%) patients, CR with CT associated to radical surgery in 4/28 (14%) patients, with a total of 16/28 (57%) patients becoming disease-free.

CR was achieved in 6/7 (86%) patients with minimal advanced disease and all of them are long term disease free survivors. CR was achieved in 10/21 (47,6%) patients with bulky advanced disease and five (24%) of them are still in their first remission.

PVB was an effective and well tolerated treatment for patients with minimal advanced disease but were of less efficacy (only 24% long term disease free survivors) in those with bulky disease.

Survival curve as described by Kaplan-Meier method, showed a median survival of 36.6 months and a four-year disease free survival of 48% patients. Discussion about new chemotherapeutic treatments are presented.

UNITERMS: *Testicular tumor, chemotherapy.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Williams SD, Einhorn LH. Neoplasms of the testis. In: Calabresi P, Schein P, Rosenberg SA, eds Medical oncology: basic principles and clinical management of cancer. New York; Macmillan 1985; 1077-1088.
2. Einhorn LH, Williams SD. The management of disseminated testicular cancer. In: Einhorn LH, ed Testicular tumors management and treatment. New York; 1980; 117-149.

3. Einhorn LH, Donohue JP, Peckham MJ, Williams SD, Loehrer PJ. Cancer of the testis. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, JB Lippincott 1985: 979-1011.
4. Einhorn LH, Donohue JP. Cis-diamminedichloroplatinum, Vinblastine, and Bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-298.
5. Hainsworth JD, Greco FA. Testicular germ cell neoplasms. *Amer J Med*, 1983; 75: 817-832.
6. Stoter G, Vendrik CPJ, Struyvenberg A, et al. Five years survival of patients with disseminated nonseminomatous testicular cancer treated with cisplatinun, vinblastine and bleomycin. *Cancer* 1984; 54: 1521-1524.
7. Wettflauffer JN, Feiner AS, Robison WA. Vincristine, cis-platin and bleomycin with surgery in the management of advanced metastatic nonseminomatous testis tumors. *Cancer*. 1984; 53: 203-209.
8. Einhorn LH, Williams SD. Chemotherapy of disseminated testicular cancer: a random prospective study. *Cancer* 1980; 46: 1339-1344.
9. Huben RP, Williams PD, Pontes JE, Panahon AM, Murphy GP. Seminoma at Roswell Park, 1970 to 1979; an analysis for treatment failures. *Cancer* 1984; 53: 1451-1455.
10. Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpour N, Barlock A, Messerschmidt GL, Yong RC. Treatment of poor prognostic non-seminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regiment. *Cancer* 1983; 51: 1803-1807.

ESTADIAMENTO CIRÚRGICO NO CÂNCER DO OVÁRIO

A. FRASSON¹, R. FONTANELLI², E. di RE Jr¹, M.A.G. GONÇALVES¹

Istituto Nazionale dei Tumori — Milão, Itália

RESUMO

Junto ao "Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori di Milano", no período de 1975 a 1985, 201 pacientes acometidas de carcinoma do ovário, não tratadas anteriormente com quimioterapia ou radioterapia, foram submetidas a estadiamento cirúrgico completo para estabelecer a difusão da doença e planificar o tratamento.

O estadiamento cirúrgico compreende: coleta de líquido peritoneal, líquido de ascite ou lavado peritoneal, histerectomia total com anexectomia bilateral, omentectomia, apendicectomia, dissecação linfonodal ilíaca e lombo-aórtica e biópsias múltiplas.

Em 153 pacientes foi efetuado pré-operatoriamente estadiamento clínico/instrumental compreendendo laparoscopia com inspeção diafragmática, biópsias múltiplas e lavado peritoneal, linfografia, enema opaco e urografia. Nestes casos uma estadiação clínica insuficiente comparada com o estadiamento cirúrgico foi observada em 41,9% no estágio I, 44,4% no estágio II e em 7,9% no estágio III.

A sensibilidade da linfografia e da laparoscopia relacionada com os achados anátomo-cirúrgicos foi respectivamente de 79,6% e 49,6%.

O estadiamento cirúrgico permitiu conhecer melhor a modalidade de difusão do carcinoma ovariano e em particular esclareceu a entidade da metastatização linfonodal em uma neoplasia considerada quase exclusivamente de difusão peritoneal. Metástases linfonodais estavam presentes em 16,3% no estágio I, 18,1% no estágio II, 58,8% no estágio III e 46,1% no estágio IV.

Os dados apresentados confirmam que o estadiamento anátomo-cirúrgico é o único procedimento correto para estabelecer a difusão da neoplasia em fase aparentemente localizada.

UNITERMOS: *Carcinoma do ovário, estadiamento cirúrgico, metástase linfática.*

INTRODUÇÃO

O conceito fundamental de estadiamento é o de fornecer o quadro anatômico da extensão da patologia com o objetivo de permitir a escolha adequada do tratamento.

São de 15 anos as primeiras publicações que demonstraram a presença de difusão metastática subclínica ao diafragma e linfonodos, e a presença de células tumorais malignas no líquido peritoneal em casos de carcinoma do ovário aparentemente estágio I e II (Tabela 1). Os dados apresentados eram com frequência significativamente diferentes porque recolhidos em casuísticas não homogêneas; todavia evidenciaram que em cerca de 30% dos casos iniciais a neoplasia era estadiada de forma insuficiente.

A introdução e a execução sistemática da la-

paroscopia com inspeção diafragmática, biópsias e lavagem peritoneal, da linfografia e do enema opaco, reduziram o número dos casos estadiados de forma insuficiente. Todavia, estes exames demonstraram ser escassamente sensíveis quando confrontados com o resultado anátomo-cirúrgico e, portanto, valorizados somente quando positivos.

Com base nestes dados, existe hoje um consenso geral quanto à necessidade de estabelecer o estágio da neoplasia mediante uma série de medidas intra-operatórias que constituem o estadiamento anátomo-cirúrgico.

O objetivo deste trabalho é o de precisar a história natural da patologia, identificando e analisando a sede das localizações e de avaliar a utilidade do estadiamento cirúrgico confrontado com o estadiamento clínico/instrumental.

teiras paracólicas, Douglas, aderências e peritônio vésico-uterino; também foram realizadas biópsias hepáticas com "tru-cut" em presença de massa hepática palpável e biópsias da cápsula glissoniana. Para o estadiamento foi utilizada a classificação da FIGO.

RESULTADOS

A idade média das pacientes foi de 49 anos. O tipo histológico era seroso em 84 casos (41,8%), mucinoso em 39/201 casos (19,4%), endometrióide em 39/201 casos (19,4%), indiferenciados em 24/201 casos (11,9%), misto em 8/201 casos (3,9%) e de células claras em 7/201 (3,4%).

TABELA 3: Estadiamento cirúrgico completo – 201 casos
Difusão para estruturas vizinhas

Estádio	II	III	IV
Ovário contral.	45,8%	71,4%	68,2%
Omento	—	75,6%	91,3%
Pedic. ovariano	30%	9,7%	16,6%
Apêndice	—	27,6%	43%

TABELA 4: Incidência de metástases linfonodais por tipo histológico – 201 casos

Estádio	Seroso	Mucinoso	Endometrióide	C. Claras	Indifer.	Misto	Total
I	29,4%	0%	5,0%	16,6%	18,2%	0%	14,2%
II	25%	25%	0%	0%	—	0%	18,1%
III	68,6%	50%	41,6%	—	54,5%	—	58,8%
IV	66,6%	33,3%	66,6%	—	0%	50%	46,1%
Total	46,4%	17,9%	20,5%	14,3%	33,3%	12,5%	31,8%

TABELA 5: Relação grau histológico/metástase linfonodal – 154 casos

Estádio	Casos	G1	GII	GIII
I	80	12,9%	10,7%	19%
II	16	0%	23%	0%
III	50	60%	57,9%	57,7%
IV	8	0%	100%	57,1%

A Tabela 2 compara o estágio clínico/instrumental com o anátomo-cirúrgico obtidos com o estadiamento completo. A laparoscopia e a linfografia mostraram uma sensibilidade de 79,6% e 49% respectivamente. O estadiamento insuficiente estava presente em 32,7% das pacientes e sobretudo nos estádios Ic e II.

As mais freqüentes sedes de localização subclínica evidenciadas pela laparotomia foram o peritônio e os linfonodos (40%) todavia, em 20% dos casos os linfonodos eram a única sede de metástases. O estadiamento cirúrgico confirmou um freqüente comprometimento do omento, enquanto que o apêndice não parece ser um local preferencial de localização metastática; estando comprometido em 27,6% no estágio III e 43% no estágio IV, e nunca como localização única (Tabela 3). Os vasos ováricos estavam comprometidos pelo processo neoplásico em 14,5% dos casos, nas proximidades do ovário. O estudo da metastatização linfática mostrou metástase em sede lombo-aórtica em 18,2% dos casos, pélvicas em 31,4% e pélvica mais lombo-aórtica em 50,4% dos casos. A incidência de metástases linfáticas em relação ao estágio e ao tipo histológico é representada na Tabela 4.

Nas 14 pacientes com doença no estágio I e metástases linfáticas, estas eram embólicas e/ou parciais em nove e únicas em oito casos. A análise do tipo histológico evidencia uma incidência

maior de metástases, o histotipo seroso em particular com relação ao mucinoso, no qual metástases linfonodais estão presentes somente nos estádios mais avançados.

A análise do grau de diferenciação da neoplasia (segundo Russel modificado)¹⁻³, foi efetuada em 154 casos. A relação entre metástases linfáticas e grau de diferenciação histológica é representada na Tabela 5. Diferença estatisticamente significativa está presente entre G1 e G2-G3 se considerados independentemente do estágio, en-

quanto que a análise por estágio não mostra dados conclusivos.

A citologia peritoneal resultou positiva em 65% dos casos com metástases histologicamente confirmadas em cavidade peritoneal. Em nove casos (4,8%), o lavado peritoneal permitiu a localização de células tumorais em ausência de outra difusão. O estadiamento cirúrgico completo determinou um aumento do tempo operatório de 150 minutos em média (de 100 a 240). A mortalidade e a morbidade intra e pós-operatória estão representadas na Tabela 6.

durante a cirurgia, e, — após ter sido excluído o comprometimento do ovário resíduo através de biópsia e exame de congelação. Não existe um acordo sobre o tipo de omentectomia a ser realizado, se infracólica ou radical com a ressecção do ligamento gastro-cólico^{7, 8}. No Instituto preferimos limitar-nos a omentectomia infracólica e efetuar a omentectomia radical somente em casos de comprometimento macroscópico do omento.

Não obstante o fato de que Abrams⁹ em 1950 referisse 64% de metástases linfonodais

TABELA 6: Complicações intra e pós-operatórias — morbidade e mortalidade — 201 casos

Complicações intra-operatórias	(3,5%)	Complicações pós-operatórias	(8,9%)
Lesão venosa	3	Obstrução Intestinal	2
Lesão arterial	2	Íleo	3
Hemorragia	2	Estenose Ureteral	2
		Fístula Ureteral	1
		Fístula retovaginal	1
		Linfocele	8
Mortalidade	0	Embolia Pulmonar	1

DISCUSSÃO

O estudo da história natural do carcinoma do ovário esclareceu quais são os tempos cirúrgicos necessários para um correto estadiamento da neoplasia. O exame citológico peritoneal é efetuado sempre, do líquido ascítico, líquido livre ou do lavado peritoneal, e é justificado pela capacidade que tem o tumor ovariano de disseminar células neoplásicas mesmo quando localizado. O percentual de positividade da citologia varia de 2% a 36%^{4, 5} (Tabela 1). A histerectomia é realizada também na ausência de comprometimento da serosa, pela possibilidade de metástases endo-uterinas e/ou a presença de adenocarcinoma de endométrico metacrônico^{4, 6} encontrados no material em 11,8% dos casos. A retirada do ovário contralateral é efetuada pela possibilidade de micrometástases referida de 12 a 43% dos casos^{4, 6, 7} em função do histotipo e do estágio da neoplasia. O ovário contralateral pode ser conservado em casos selecionados: se o estadiamento excluiu qualquer outra localização, — o ovário neoplásico não apresenta a sua cápsula infiltrada e não tenha ocorrido sua ruptura

no carcinoma do ovário em achados de necropsia, e que estes dados fossem confirmados em 1964 por Bergman¹⁰ com 80,2% de linfonodos positivos, a difusão por via linfática e o significado clínico das metástases linfonodais nos estádios iniciais foram subvalorizados. Os dados apresentados evidenciaram um tipo de metastatização diferente daquele formulado por Plentl e Friedman¹¹ que baseados na via anatômica linfática indicavam uma via preferencial lombo-aórtica, enquanto que foi demonstrado um comprometimento pélvico e lombo-aórtico praticamente igual. O valor terapêutico da linfadenectomia está ainda em discussão^{12, 13}; todavia, nos estádios iniciais, é o único meio para identificar esta localização que, se não diagnosticada, seria ignorada e não tratada.

Este estudo confirma trabalhos precedentes que mostraram como a fidelidade do estadiamento clínico/instrumental pode ser aumentada com a execução dos tempos diagnósticos durante a laparotomia aqui referidos, e sugere estes procedimentos nos casos aparentemente localizados (estádios I e II). É possível que a presença de metástases ocultas em pacientes estadiadas

incompletamente seja o motivo dos baixos percentuais de cura revelados pela literatura¹⁴⁻¹⁶. Com base nos recentes dados sobre o valor prognóstico do resíduo tumoral pós-cirúrgico, é também necessário integrar os dados obtidos pelo estadiamento laparotômico com a descrição das características do tumor resíduo e das sedes de persistência da neoplasia^{17, 18}. A técnica de estadiamento proposta é difícil. O risco é justificado pela necessidade de obter o estadiamento mais correto possível, na medida em que condiciona a escolha e o modo do tratamento.

SUMMARY

At the National Cancer Institute of Milan, from 1975 to 1985, 201 patients with ovarian carcinoma, not previously treated with chemotherapy or radioterapy, underwent complete staging laparotomy to establish the spread of the disease and to plan treatment.

Surgical staging included: hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, appendectomy, retroperitoneal lymph node dissection and multiple biopsies. A total of 153 patients underwent preoperative clinical/instrumental staging including laparoscopy with diaphragmatic inspection and peritoneal washing, lymphography, contrast enema and urography. In these cases, clinical understaging, in comparison to staging laparotomy, was observed in 41,9% in stage I, 44,4% in stage II and 7,9% in stage III.

The sensibility of lymphography and laparoscopy versus pathological results was 79,6% and 49,0%, respectively.

Staging laparotomy is useful in understanding the process of spread in ovarian carcinoma, particularly, the formation of lymphnodal metastases in a neoplasm that is considered to be almost exclusively peritoneal in its dissemination. Lymph node metastases were detected in 16,3% at Stage I 18,1% stage II, 58,8% stage III and 46,1% stage IV.

The data presented here confirm that surgical staging is the only correct method to establish the spread of disease in an apparently localized phase.

UNITERMS: Ovary carcinoma, surgical staging, lymphnode metastase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Allan MS, Hertig AT. Carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 1949; 58: 640-653.
2. Decker DG, Malkasian GD Jr, Taylor WF. Prognostic importance of histologic grading in ovarian carcinoma. Boular J C III ed. In: *Symposium on Ovarian Carcinoma*, National Cancer Institute Monograph 42. Washington. U.S. Government Printed Office. 1975: 0-11.
3. Russel P. The pathological assessment of ovarian neoplasma. Introduction to the common "epithelial" tumors and analysis — of benign "epithelial" tumors. *Pathology*. 1979; 11: 5-26.
4. Creasman WT, Rutledge F. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1971; 110: 773.
5. De Palo G, Musumeci R, Spinelli P. Il Carcinoma ovarico: quasi uno sconosciuto. *Argomenti di Oncologia*. 1981; 2: 41-83.
6. Kalstad P. Malignant tumors of ovary: Noerwegien experience — and protocols for management. Coppleson Ed. In: *Gynecologic Oncology*. New York: Springer Verlag. 1981: 721-730.
7. Wharton JJ, Herson J. Sugery for common epithelial tumors of the ovary. *Cancer*. 1981; 48: 582-589.
8. Webb JJ. The role of staging procedures in therapy. 1983.
9. Abrams HR, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. *Cancer*. 1950; 3: 74-85.
10. Bergman F. Carcinoma of the ovary. A clinicopathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynec Scand*. 1966; 45: 211-231.
11. Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. Philadelphia. W B Saunders Company. 1971.
12. Burghardt E, et al. Management of advanced ovarian Cancer. *Eur J Gynecol Oncol*. 1984; 3: 155-159.
13. Sidney S, Chen et al. Prognostic significance of morphology — of tumor on retroperitoneal lymphonodes in epithelial carcinoma of the ovary. II correlation with survival. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 94-99.
14. Dyson JL, et al. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. *Br J Cancer*. 1971; 25: 237-249.
15. Kottmeier HK. Annual Report on the results of treatment in Carcinoma of the uterus, vagina and ovary. Stockholm, 1976.
16. Sorbe B, et al. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstetric Gynecol*. 1982; 59: 576-582.
17. Greco FA, et al. Advanced ovarian cancer: Brief intensive combination chemotherapy and second-look operation. *Obstet and Gynec*. 1981; 58: 199-205.
18. Griffiths CT. New developments in the surgical treatment of ovarian cancer. In: *Surgery in Gynecological Oncology*. 1984: 261-274.
19. Musumeci R, Banfi A, Bolis G, et al. Lymphangiography in patients with ovarian epithelial cancer. *Cancer* 1977; 40: 1444-49.
20. Delgado G, Chum B, Caglar H. Paraaortic limphadenectomy in gynecologic malignacies confined to the pelvis. *Obst Gynecol* 1977; 50: 418.
21. Spinelli P, Luini A, Pizzete P, De Palo GM. Laparoscopy in staging and restaging of 95 patients with ovarian carcinoma. *Tumori*. 1979; 62: 493-502.

DOENÇA DE HODGKIN: RESULTADOS DE TRATAMENTOS DE 61 PACIENTES

SÉRGIO LUIS FARIA¹, REGINA MACIEL MURTINHO²

Centro de Oncologia Campinas — Campinas, SP

RESUMO

A Doença de Hodgkin representa um terço dos linfomas malignos. É um dos cânceres mais curáveis hoje, com a utilização da radioterapia e quimioterapia adequadas. Estes tratamentos, apesar de oferecerem alto índice de cura, podem causar complicações importantes como esterilidade ou nova neoplasia. É responsabilidade de quem trata pacientes com Linfoma de Hodgkin obter ótimo índice de controle tumoral com baixo índice de complicações, e este objetivo não é fácil. No presente trabalho analisamos 61 casos de pacientes adultos com Doença de Hodgkin, tratados no Centro de Oncologia Campinas, de janeiro de 1978 a julho de 1985. Em relação ao estadiamento 16 eram estágio I, 21 eram II, 20 eram III e 4 eram IV. A sobrevida global foi de 92% e a sobrevida livre de doença foi de 75%, em cinco anos. O tempo médio de seguimento foi de 36 meses. Na fase de avaliação de extensão de doença, houve algumas dificuldades ligadas à nossa deficitária medicina social ainda em desenvolvimento, mas que não repercutiu no controle da neoplasia. Em dois terços dos casos, que puderam ter uma avaliação da função gonadal, não houve alteração menstrual ou azoospermia a longo prazo devidos aos tratamentos. Houve apenas um caso de segunda neoplasia, provavelmente não relacionada com os tratamentos previamente recebidos pela paciente, mas como estas complicações tumorais aparecem tardiamente é necessário maior seguimento.

UNITERMOS: Doença de Hodgkin, radioterapia, quimioterapia, complicações

INTRODUÇÃO

A Doença de Hodgkin (DH) atinge principalmente adultos jovens. É hoje um dos tumores malignos mais curáveis do ser humano. A sobrevida de cinco anos, que nos pacientes sem tratamento era menor que 10%, passou de 30—40% na década de 50 para mais de 80% hoje, após o aparecimento da megavoltagem na radioterapia e de esquemas eficientes de quimioterapia como o MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisona)¹. Uma vez atingido este elevado índice de cura, a tendência tem sido procurar tratamentos que resultem em menos efeitos colaterais e complicações. Há hoje várias e eficientes opções de tratamento para cada estágio e situação clínica. As principais complicações, causadas pelos tratamentos da DH em adultos, têm sido alterações de função gonadal, riscos de um novo câncer e alterações hematopoiéticas importantes².

É responsabilidade de quem trata pacientes com DH obter ótimo índice de controle tumoral com baixo índice de complicações. Como a DH tem características únicas dentro da oncologia, este objetivo não é fácil. A doença é, por exemplo, sensível à radioterapia e quimioterapia, mas estes tratamentos causam agressão às gônadas, e de forma diferente aos homens e às mulheres. Outra característica é a difícil padronização de tratamento com irradiação, uma vez que qualquer região nodal pode estar comprometida e isto muda os campos da radioterapia. Há necessidade, como em nenhum outro tumor, de individualizar os tratamentos³.

É válido lembrar que por ser a radioterapia importante no tratamento da DH e, no Brasil, dois terços dos serviços de radioterapia dependerem de convênios estatais, com todas as suas dificuldades e limitações, fica mais difícil este objetivo, de controlar muito com pouca complicação, aumentando a necessidade de individua-

¹Radioterapeuta. ²Estudante de Medicina. Endereço para correspondência: ¹Rua Alberto de Salvo, 311 — Barão Geraldo, Campinas, SP, CEP 13100.

lizar: o tratamento e adaptar os fatos às dificuldades médicas de cada região. Com este espírito em mente fizemos este estudo que mostra resultados de 61 pacientes com DH tratados no Centro de Oncologia Campinas (COC).

MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro de 1978 a julho de 1985 foram vistos no COC 109 pacientes com DH confirmados histologicamente. Apenas 61 são objeto deste estudo, pois foram considerados elegíveis os seguintes pacientes: sem tratamento prévio, maiores de 14 anos, cujo tratamento foi orientado pelo COC e que receberam mais de 3 ciclos de quimioterapia ou completaram pelo menos uma fase de radioterapia. A maioria dos 48 pacientes descartados desta análise já tinha sido tratada fora do COC. Eram pacientes com recidiva ou que nunca tiveram remissão completa.

O seguimento foi considerado da data do diagnóstico até à última consulta. Os tempos médio e mediano de seguimento, dos 61 casos estudados, foram de 36 e 28 meses respectivamente. Em relação ao estadiamento⁴, 16 eram estágio I, 21 eram II, 20 eram III e apenas 4 eram estágio IV. Estes quatro pacientes foram considerados estágio IV por terem doença em medula óssea (dois pacientes), em pleura e em corpo vertebral (T4). O estadiamento foi baseado no exame físico, exames laboratoriais, radiografias do tórax e muitas vezes com linfografia e laparotomia exploradora (Tabela 1). Não indicamos laparotomia exploradora nos seguintes casos: a) nos estádios I ou II de apresentação inicial no mediastino pois a positividade é baixa¹. Estes casos receberam 2 a 3 ciclos de quimioterapia (MOPP) por terem maior risco de falha; b) estádios I ou II com apresentação inguinal e/ou femoral, com linfografia negativa, onde a positividade também é baixa⁵; c) casos estadiados como IIIB e IV, cu-

jo tratamento básico é com quimioterapia. Nos casos estadiados como I ou II supradiaphragmáticos e sem comprometimento do mediastino, ou nos IIIA, houve indicação de laparotomia exploradora pois ela poderia detectar doença abdominal, alterando o estágio e conseqüentemente o tratamento. Mesmo achando que a laparotomia exploradora poderia ser útil, a decisão final de realizá-la, no nosso meio, dependeu da habilidade de quem faria a cirurgia.

A quimioterapia (QT) consistiu do esquema MOPP (Mostarda nitrogenada 6mg/m²-EV; Oncovin 1,5mg/2-EV; Procarbazona 100mg/m²/dia-VO, e a Prednisona, que muitas vezes não foi feita, com a dose de 40mg/m²/dia-VO). Pacientes que tiveram comprometimento do mediastino, alguns estadiados como IIIA, e aqueles avaliados de forma duvidosa, ou seja, que poderiam ter doença mais avançada, receberam 2 a 3 ciclos de MOPP, preferencialmente antes da radioterapia (ultimamente 2 ciclos).

Todos os pacientes receberam alguma irradiação. A radioterapia (RT) supradiaphragmática incluiu todas as regiões nodais, no clássico campo "mantle"¹, feito com cobalto, com dose total que variou de 3.600 rad a 4.400 rad calculados no eixo central, dados 900 rad a 1.000 rad por semana. A RT infradiaphragmática variou entre os seguintes campos: 1) "Y" invertido ou "spade" (Figura 1), quando o baço foi retirado cirurgicamente, ou 2) irradiação do abdômen com proteção parcial de fígado e rins, quando o baço esteve presente, com fótons de 25mV de um acelerador linear, dados 900 rad a 1.000 rad por semana, calculados no meio do diâmetro ântero-posterior do centro do campo. A pelve, em geral, não foi irradiada, exceto quando houve doença nesta região ou em linfonodos paraórticos baixos.

Os dados foram analisados com ajuda de microcomputador em programas realizados no COC. As variáveis estudadas foram idade, sexo,

TABELA 1 — Número de pacientes, por estágio, que fizeram linfografia e cirurgia, para estadiamento. Quinze pacientes não fizeram linfografia e 18 não fizeram cirurgia abdominal. O mediastino foi considerado comprometido em 29 casos

Estádio	Linfografia			Cirurgia		
	Normal	Positivo	Não fez	Normal	Positivo	Não fez
I	12	1	3	11	2	3
II	11	6	4	14	1	6
III	5	10	5	0	14	6
IV	0	1	3	1	0	3
Total	28	18	15	26	17	18

Normal: não foi encontrada neoplasia; Positivo: foi encontrada neoplasia; Não fez: o exame não foi feito.

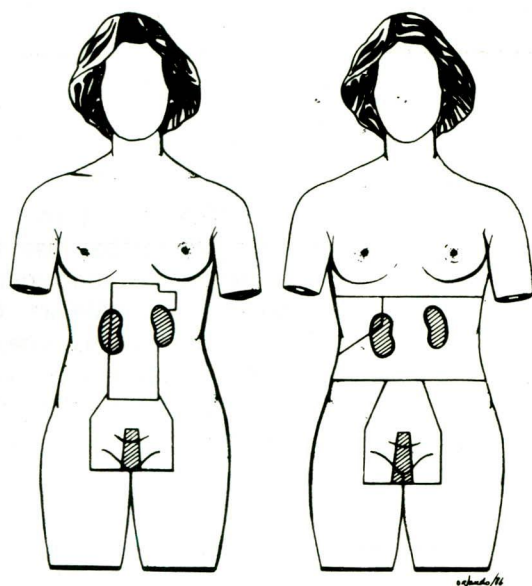


FIGURA 1 — Desenho esquemático dos campos de radiação utilizados para o tratamento da doença de Hodgkin no Centro de Oncologia Campinas.

estádio, sintomas constitucionais, exames para estadiamento, radioterapia, quimioterapia, tempo de seguimento, situação no último seguimento, recidiva, situação gonadal, Herpes Zoster e aparecimento de segunda neoplasia. As curvas de sobrevida e sobrevida livre de doença foram feitas pelo método de Kaplan-Meier⁶.

RESULTADOS

Dos 61 casos de pacientes com DH estudados, 31 eram homens e 30 mulheres. A idade média foi de 33 anos e a mediana de 28 anos, e quase metade (46%) dos pacientes tinha entre 20 e 29 anos. Sete paciente recidivaram (11%) e destes, quatro morreram pela doença. Treze pacientes (21%) tiveram Herpes Zoster, quase sempre logo após o tratamento. Em relação à presença de sintomas sistêmicos — febre, emagrecimento ou sudorese, 37 pacientes não os tiveram e 24 tiveram um, dois ou os três sintomas.

A avaliação da situação gonadal foi feita, quando possível, com espermograma nos homens, e manutenção da menstruação ou gravidez nas mulheres. Em 29, dos casos estudados, não foi possível obter informações, na maioria das vezes pela idade dos pacientes que ou não tinham atividade sexual ou não menstruavam. Dos 32 casos avaliados quanto à função gonadal, 21 a mantiveram dentro do normal e 11 tiveram disfunção da menstruação, hipo ou azoospermia diretamente ligadas ao tratamento. Um paciente do sexo masculino recebeu seis ciclos de MOPP, ficou "estéril" alguns anos e depois normalizou.

o espermograma e engravidou a mulher que teve um filho normal. Não houve nenhum caso que apresentasse um segundo câncer neste período, exceto uma paciente de 49 anos, IA, feminina, que teve carcinoma epidermóide do colo do útero, 10 meses após o tratamento com RT exclusiva. Em cinco anos, a sobrevida foi de 94% para os pacientes do estágio I, 93% para o estágio II e 90% para estádios III e IV combinados. As sobrevidas livre de doença (SLD) foram 71%, 84% e 71% respectivamente para os estádios I, II e III e IV combinados. A Tabela 2 resume os dados de sobrevida e número de recidivas por estágio.

A sobrevida global (SG) foi de 92% (Figura 2) e a SLD total foi de 75% (Figura 3).

TABELA 2 — Resumo do número de pacientes, por estágio, tempo de seguimento, sobrevida e relação entre recidivas e óbitos para cada estágio, dos 61 pacientes com DH estudados

Estádio	Nº de pacientes	Tempo mediano seguimento (meses)	SOB (%)	Nº de óbitos nº de recidivas
I	16	44	94	1 / 2
II	21	30	93	1 / 1
III	20	25	88	2 / 2
IV	4	16	100	0 / 2

SOB = sobrevida global em 5 anos
pelo método de Kaplan-Meier.

Análise em
abril/86

DISCUSSÃO

No Brasil, como no mundo, os linfomas malignos representam pouco menos de 5% de todos os cânceres do homem, representando na região sudeste, onde ficamos, 6,3% dos tumores do sexo masculino e 2,2% dos tumores do sexo feminino, dos quais um terço é linfoma de Hodgkin⁷. Apesar de representar um pequeno volume, dentre os tumores malignos do homem, a DH é importante por acometer adultos jovens que, com tratamentos bem conduzidos, deverão ter 80% ou mais de cura e vida normal.

Em nossa casuística tivemos um número igual de homens e mulheres, enquanto a literatura refere uma certa predominância masculina de três para um no Brasil⁷.

Os 61 pacientes estudados até o momento, mostraram o bom índice de SLD de 75%, semelhante aos relatados na literatura^{5, 8, 9}. Considerando que o seguimento médio é de 36 meses, e que 85% das recidivas ocorrem neste prazo¹, os dados são encorajadores.

A filosofia de tratamento empregada no COC para os pacientes com DH tenta se adaptar à rea-

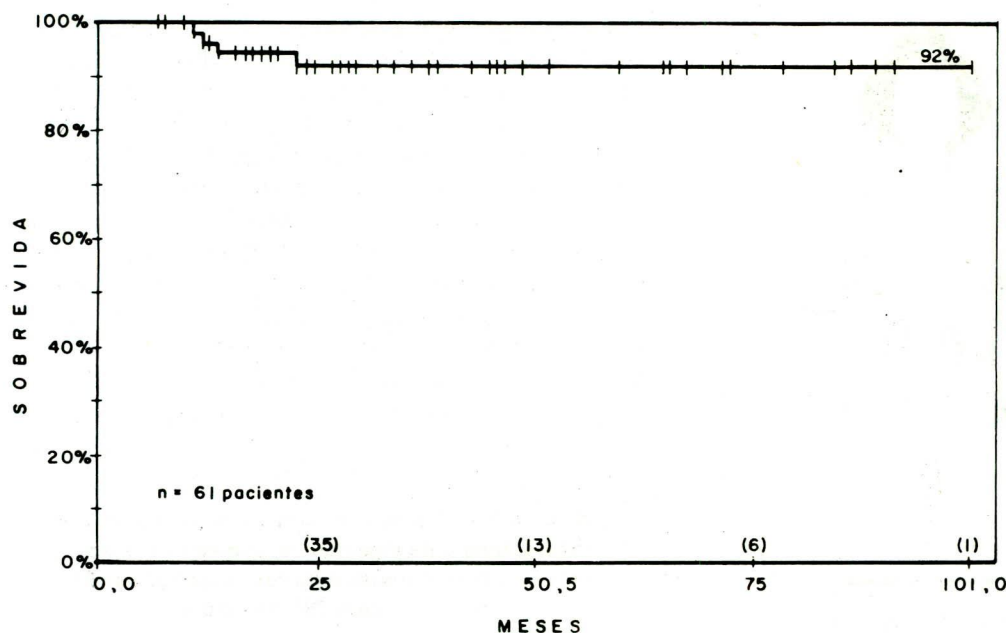
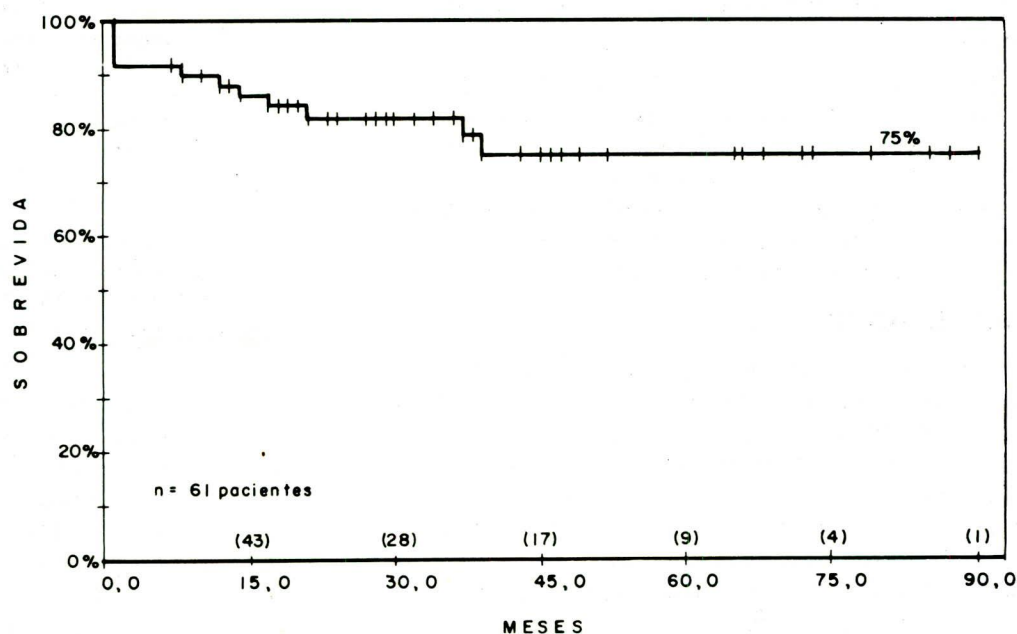


FIGURA 2 — Curva de sobrevida global das 61 pacientes, segundo método de Kaplan-Meier⁶. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período.

FIGURA 3 — Curva de sobrevida livre de doença, segundo método de Kaplan-Meier⁶. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período.



lidade médica na região. A DH é tratada com RT e/ou QT. O papel da cirurgia limita-se à avaliação de extensão da doença em alguns casos. A RT e a QT, particularmente o MOPP, apresentam vantagens e desvantagens.

A RT tem as vantagens de ser melhor tolerada que o MOPP¹⁰, apresentar maior índice de remissão completa e menor índice de recidiva (daí ser a RT exclusiva o principal tratamento para os tumores estadiados como I e II)⁹ e poder ser menos agressiva às gônadas, particularmente se a pelve não for irradiada, do que seis ciclos de MOPP¹¹. Tecnicamente, a irradiação da pelve é difícil. Os campos são muito colimados, o vo-

lume-alvo (linfonodos) é profundo na região ilíaca e superficial na região ínguno-femoral e é difícil proteger as gônadas. Além disso, irradia-se considerável volume de medula óssea, o que pode diminuir a tolerância a uma QT futura. Assim, é útil não irradiar a pelve se não há mudança no índice de controle da doença. Pacientes com doença supradiagnóstica estadiados como I e II, que são a maioria, podem ser eficientemente tratados sem irradiação da pelve^{5, 9}. Mesmo pacientes estadiados como IIIA1 (envolvimento só do abdômen superior — tronco celíaco, hilos esplênico e hepático) podem ser tratados com radioterapia supra e infradiagnóstica sem irradia-

ção da pelve com alto índice de controle^{8,9}. Esta opção é importante para pacientes que têm desejo de preservar a função gonadal, uma vez que mesmo em casos de mulheres com DH operadas, cujos ovários foram deslocados e fixados fora da área irradiada, 30–50% podem ter disfunção ovariana¹¹. Tivemos duas pacientes que fizeram ooforopexia (para proteger os ovários), e apesar disso tiveram amenorréia pela RT pélvica recebida. Essa castração actínica teve importante repercussão emocional nas mesmas. Mesmo os testículos, que são de fácil proteção, recebem alguma irradiação espalhada e podem ser esterilizados com a radioterapia pélvica.

No que tange às desvantagens, podemos dizer que a RT na DH é tecnicamente difícil. Exige equipamentos adequados e técnicos experientes, deixa algumas áreas vulneráveis pela dificuldade na definição do campo de irradiação como os hilos pulmonares. Além disso, é mais difícil logisticamente para o paciente, que tem que vir ao serviço de radioterapia diariamente, cerca de 25 vezes para cada região irradiada, neste país pobre e de dimensões continentais.

A QT sistêmica tem a vantagem de cobrir as áreas em que a radioterapia pode falhar ou que não foram devidamente avaliadas durante o estadiamento. O esquema mais usado é o chamado MOPP¹, onde os pacientes têm que vir ao serviço apenas 2 vezes por ciclo ou 2 vezes cada 4 semanas. No COC, na maioria das vezes, usamos o MOP (sem a Prednisona), que parece oferecer os mesmos resultados que o MOPP¹².

Como desvantagens o MOPP é bem pior tolerado que a RT. Trabalhamos por um ano com um grupo de pacientes com DH, no sentido de lhes dar apoio emocional e ouvir suas queixas¹⁰. Nestas reuniões todos os pacientes que receberam os 2 tratamentos (RT e MOPP) se queixaram muito da quimioterapia. Na verdade, alguns até o abandonaram. Além da má tolerância o MOPP pode agredir as gônadas. Parece que 6 ciclos de MOPP esterilizam virtualmente todos os homens e causam disfunções menstruais em 50% das mulheres¹¹. A resolução ou atenuação destes inconvenientes causados pelo MOPP pode ser obtida com uma diminuição do número de ciclos ministrados. Hagemester relata a experiência do hospital M.D. Anderson, em Houston, com pacientes com DH estadiados cirurgicamente com IIIA, tratados com radioterapia e apenas 2 ciclos de MOPP a partir de 1970⁸. Os objetivos básicos do estudo foram: avaliar o nível de agressão gonadal e verificar a eficiência em controlar o tumor com apenas 2 ciclos de MOPP. A SLD e SG dos 99 pacientes tratados com 2

ciclos de MOPP e RT foram "equivalentes ou melhores do que as obtidas por outros serviços"⁸. A SG foi de 77% e a SLD de 67%. Nesse estudo a irradiação pélvica foi omitida quando não houve doença em linfonodos paraórticos baixos ou ilíacos.

Em relação à agressão gonadal, parece que 3 ciclos de MOPP são o limite de dose para esterilização definitiva dos testículos. Acima desta quantidade uma recuperação dos espermatozoides é rara ou inexistente¹¹. Estudo em 15 pacientes desse grupo, seguidos de 14 a 128 meses após o fim de terapia, revelou que 80% estão produzindo esperma e 46% dentro de um nível de normospermia¹¹. Estes dados sugerem que 2 ciclos de MOPP podem ser eficientes em controlar DH subclínica e comprometem pouco as gônadas. Quando o paciente não faz questão de manter a fertilidade esta preocupação com a função gonadal pode ser secundária. Mas, como quase metade de nossos pacientes tinha entre 20 e 30 anos ela quase sempre foi importante. Dos nossos 32 casos em que uma avaliação da função gonadal pôde ser feita, 66% (21 casos) tiveram-na preservada. Nos 11 casos que tiveram problema hormonal, houve nítida relação entre a RT pélvica e a agressão gonadal, assim como o número de ciclos de MOPP recebidos. Os pacientes que não tiveram a pelve irradiada mantiveram a função gonadal, assim como os que receberam menos de 3 ciclos de MOPP.

Tivemos um único caso de segunda neoplasia, que foi um carcinoma epidermóide do colo do útero, que aparentemente não teve relação com a quimioterapia ou o tratamento radioterápico previamente recebidos. A leucemia mielóide aguda é a complicação tardia tumoral mais comum em pacientes com DH tratados com RT e QT. Segundo Rosenberg² "as sérias complicações tardias do tratamento combinado com QT e RT, como leucemia mielóide aguda e esterilidade, fazem do uso rotineiro de QT adjuvante uma alternativa proibitiva". Esta afirmação está baseada em pacientes que receberam, em geral, 6 ciclos de QT, MOPP ou equivalente. Até o momento, 2 ciclos de MOPP não parecem impor tal preocupação, além de oferecer um bom controle tumoral⁸. Obviamente, maior seguimento é imperativo.

Finalmente, é importante não esquecer que nossa medicina social, ainda em desenvolvimento, às vezes falha na qualidade de atendimento aos pacientes. Tivemos caso de linfografia, que além de dar pouca informação ainda causou necrose na pele dos pés do paciente. Ou laparotomia exploradora sem a colocação de "clipus"

metálicos, indispensáveis para orientar a RT, ou de ooforopexia em que se deslocaram os ovários da posição anatômica normal para outra posição ainda dentro do campo da RT. Nestes casos, teria sido preferível não fazer o exame ou cirurgia.

CONCLUSÕES

1. Muitos serviços de RT no Brasil não têm as facilidades dos grandes centros, como equipamentos sofisticados e qualidade técnica, e têm dificuldades em repetir as orientações vindas dos países desenvolvidos. Uma forma de superar estas dificuldades, na DH, é individualizar o tratamento para cada paciente, com preocupação voltada na preservação da função gonadal, e na qualidade dos exames de avaliação de extensão realizados, sempre com o objetivo de curar o paciente com pouca complicação.

2. Evitar irradiar a pelve e dar apenas dois ciclos de MOPP parece proteger as gônadas e ajudar no controle da doença. O nosso índice de sobrevida geral de 92% e SLD de 75% em cinco anos assemelha-se aos publicados na literatura e são encorajadores. Maior seguimento é importante para avaliar complicações tardias como o aparecimento de leucemia mieloide.

SUMMARY

Hodgkin's disease (HD) represents 1/3 of malignant lymphomas. It's one of the most curable cancers today, after appropriate use of radio and chemotherapy. However, these treatments may cause important complications like sterility or new cancer. Thus, it is not easy to obtain good control of the disease with little complications.

This report shows the results of 61 adult patients with HD treated at Centro de Oncologia Campinas between January/1978 and July/1985. Sixteen patients were stage I, 21 stage II, 20 stage III and 4 stage IV. Overall survival was of 92% and disease free survival was of 75% in five years, with mean follow up time of 36 months. Some difficulties were found during staging procedures due to our still limited system of social medicine. Of 32/61 (52%) patients where gonadal dysfunction was investigated, 21 (66%) did not show abnormalities. Only one patient had a secondary cancer

(of the cervix), probably not related to the treatments, but further follow up is necessary, in order to obtain a better evaluation.

UNITERMS: *Hodgkin's disease, radiotherapy, chemotherapy, complications.*

AGRADECIMENTOS

O trabalho não poderia ter sido realizado sem a valiosa cooperação de toda a equipe médica do Centro de Oncologia Campinas, particularmente dos Drs. Werner R. Schlupp, Fernando Medina da Cunha, Ludmila Medina da Cunha, Honório Chiminazzo Jr. e Juvenal A. de Oliveira Filho, a quem agradecemos. Agradecemos também ao Instituto Ludwig, na pessoa do Dr. Eduardo Franco pela ajuda na obtenção dos gráficos de sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan HS. Hodgkin's Disease, Ed. 2. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1980.
2. Rosenberg SA, Kaplan HS. The Evolution and Summary Results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1985; 11(1): 5-22.
3. Kaplan HS. Comunicação pessoal, Stanford, CA, 1980.
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the Committee Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
5. Fuller LM, Hagemester FB. Hodgkin's disease stage I and II management considerations and results in adults. *The Cancer Bulletin (M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston)* 1983; 35 (5): 218-223.
6. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Associat* 1958; 53: 457-481.
7. Brumini R. Câncer no Brasil — Dados Histológicos. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, 1982: 95-103.
8. Hagemester FB. Treatment options for stage III Hodgkin's disease. *The Cancer Bulletin (M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston)*. 1983; 35 (5): 224-229.
9. Hellman S, Mauch P. The role of radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 915-923.
10. Faria SL, Camargo SS. Apoio emocional a pacientes com DH. Notas sobre uma experiência. *Rev Bras Cancerol*. 1985; 31 (2): 157-160.
11. da Cunha MF, Meistrich ML, Saad MF. Impact of treatment of Hodgkin's disease on the reproductive function of adult patients. *The Cancer Bulletin (M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston)* 1983; 35 (5): 233-237.
12. Jacobs C, Portlock CS, Rosenberg SA. Prednisone in MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br Med Journal* 1976; 2: 1469-1471.

FENRETINIDE: PREVENÇÃO EM PACIENTES TRATADAS DE CARCINOMA DE MAMA

A. COSTA¹, M. A. G. GONÇALVES², A. FRASSON², C. ANDREOLI¹, F. BURANELLI¹,
T. CAMPA¹, F. FORMELLI¹, A. MAGNI¹, M. PIZZICHETTA¹.

Istituto Nazionale dei Tumori — Milão, Itália

RESUMO

A Fenretinide (HPR) é um retinóide sintético análogo à Vit. A que provou ser efetivo na prevenção de tumores mamários em animais modelos.

Este estudo, nesta fase I, foi proposto no Instituto Nacional dos Tumores de Milão com o objetivo de avaliar a tolerância desta droga em humanos.

Neste estudo, 101 pacientes com câncer de mama foram randomizadas em 4 grupos de acordo com a dose diária da droga: 100 mg, 200 mg, 300 mg e placebo. Todas as pacientes foram operadas no mesmo Instituto e não receberam nenhum tratamento adjuvante (endócrino ou quimioterápico). Exame clínico, testes sanguíneos de laboratório, avaliação dermatológica e oftalmológica foram realizadas periodicamente. Uma paciente interrompeu o tratamento na 12ª semana, por terem sido demonstradas metástases ósseas e pulmonares. Cem pacientes completaram as 20 semanas de tratamento e não apresentaram efeitos colaterais significativos. Em um caso foi necessário diminuir a dose por três dias com o objetivo de verificar a possível correlação entre linfangite recorrente e o tratamento com HPR. A paciente tornou a utilizar a dose de 200 mg/dia e os sintomas desapareceram independentemente. Uma cuidadosa avaliação dos efeitos da droga sobre o ciclo menstrual demonstrou que as irregularidades observadas eram relacionadas muito mais com a idade da paciente do que com o uso da droga. Depressão e labilidade emocional foram observadas em 18 casos. Ainda estes sintomas estavam presentes desde a semana zero e não aumentaram de intensidade durante o tratamento. Durante as 20 semanas do estudo nenhum carcinoma na mama contralateral foi observado.

UNITERMOS: Fenretinide, câncer de mama, retinóide.

INTRODUÇÃO

A vitamina A e seu análogo sintético, retinóides, têm demonstrado atividade em modular o crescimento celular e a maturação.¹ Conseqüentemente, estão sendo testados como agentes preventivos e terapêuticos em humanos com alto risco para malignidade. O retinóide com o qual este estudo está relacionado é chamado HPR (Fenretinide). A ifenretinide reduziu a incidência de câncer mamário em ratas predispostas a esta doença após serem expostas a carcinogênicos conhecidos². Além disto, diferentemente da maioria dos outros retinóides, as análises quantitativas da droga indicaram que fenretinide e seus metabólitos se acumulam na glândula mamária mas não no fígado. Estes dados pré-clíni-

cos suportam o estudo de fenretinide em pacientes com câncer de mama. Por esta razão, nos propusemos fazer um estudo clínico controlado para avaliar a eficácia deste retinóide sintético na prevenção do câncer da mama contralateral em pacientes que seriam submetidas a cirurgia por Ca de mama³. O objetivo do ensaio sugerido foi a quimioprevenção. Mas como em quimioprevenção um dos maiores problemas é o cálculo da dose, devemos considerar que a droga deve ser tomada por um longo período de tempo com efeitos de acumulação imprevistos. Outro problema é que necessitamos estabelecer a dosagem efetiva para prevenção, para, ao invés de verificar a sua progressão, poder verificar possíveis sinais de regressão.

Testes de toxicidade após administração única

¹ Médico assistente, ² Bolsista estrangeiro, endereço para correspondência: ¹ Via Venezzian 1. Milano, Itália.

de HPR foram efetuados em cobaias, ratazanas, hamster e cachorros¹ e na mesma espécie animal a toxicidade foi testada após prolongada administração (3 meses)⁴.

A toxicidade crônica foi também avaliada por meio de testes de toxicidade em ratas e cachorros, após administração prolongada (12 meses)⁵. Estudos americanos e ingleses com voluntários sãos e doses simples de HPR de 600mg ou doses múltiplas de 800 mg por dia 28 dias não produziram qualquer efeito adverso. No entanto, estudos com pacientes que apresentavam doença na pele produziram algumas experiências adversas⁶: um caso de hepatite, quatro casos de eritema multiforme e dois casos de cegueira noturna. Embora na avaliação destes casos não se possa estabelecer uma relação de causa-efeito, estas anormalidades poderiam ser atribuídas à fenretinide usada em doses elevadas. Por esta razão foi decidido programar um estudo de fase I com o objetivo de identificar a dose máxima tolerada de HPR, tendo em mente que a droga deve ser usada como quimiopreventiva⁷ e não como terapêutica⁸. A dose máxima de HPR proposta pelo grupo de Milão foi de 300 mg/dia³. Resultados similares foram obtidos pelo grupo do Dr. Osborne no Memorial Hospital de Nova Iorque⁹. As doses programadas são, neste estudo, consideravelmente baixas e os testes de função hepática, exame dermatológico e testes visuais foram realizados antes e durante a administração de fenretinide. A avaliação da tolerabilidade do HPR foi estudada em quatro grupos de pacientes por um período de seis meses com o esquema de ensaio conforme Tabela 1.

**TABELA 1 — Avaliação da tolerabilidade à droga
— Estudo randomizado**

Pacientes com Ca de mama T ₁₋₂ N—, idade entre 35-65 tratadas com cirurgia radical	Random	300mg/dia	6 meses
		200mg/dia	
		100mg/dia	
		Placebo	

MATERIAL E MÉTODOS

Para garantir os 80 casos esperados para o protocolo, 101 pacientes foram randomizadas. São todas mulheres brancas, com idade entre 35 e 65 anos que foram submetidas a cirurgia radical para Ca de mama. A distribuição das pacientes segue a seguinte ordem: quadrantectomia e radioterapia 62, mastectomia a Patey 33, mastectomia a Halsted 2, tumorectomia e radioterapia 2 e quadrantectomia central sem dissecação axilar 2.

Particular atenção foi dada a história de alergia ou intolerância a drogas. Com relação a doença não neoplásica prévia ou concomitante, foi dada especial atenção àquelas que poderiam ser agravadas pela toxicidade do fenretinide. De acordo com o protocolo do Instituto, todas as pacientes foram submetidas a radiografia de tórax e esqueleto antes de começar o estudo. Após serem informadas do objetivo do estudo, todas as pacientes aceitaram entrar no protocolo e assinaram um formulário de consentimento. Das 101 pacientes que se apresentaram no follow-up os sintomas mais frequentes estão apresentados na Tabela 2.

Para este estudo foram utilizadas cápsulas de 100 mg por via oral. A documentação farmacológica compreendeu análises *in vitro* e *in vivo*. Os resultados podem ser sumarizados como segue: **In vitro**: — As análises com fenretinide demonstraram que este retinóide inibiu a transformação neoplásica em culturas de fibroblastos de ratos; A fenretinide reverte a queratinização celular em culturas de traquéias de hamster, inibe o desenvolvimento de nódulos pré-neoplásicos, e demonstrou significativa atividade biológica em cultura de células tumorais humanas contra o câncer do pulmão, mama, ovário e melanoma. **In vivo**: experimentos com animais têm sugerido que a fenretinide pode possuir propriedade de potencial quimiopreventivo para câncer de mama, trato urinário, pâncreas e cólon.

TABELA 2 — Sintomas mais frequentes

Prurido	18
Pele seca	13
Xerostomia	9
Queda de cabelos	5
Quelite	4
Descamação da pele	2

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para serem eleitas, as pacientes deveriam ter tido um câncer de mama operado, sem linfonodos axilares metastáticos, sem evidência de metástase local ou à distância seis meses antes de entrar neste estudo, e ter terminado a radioterapia três meses antes do início do estudo. Deveriam também ter sua função hepática e renal normais, ter sido informadas das características do estudo, poder participar durante todo o estudo e não ter interesse em engravidar.

CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO

Ter comprovada atividade maligna, possuir câncer de mama bilateral, doença arterial coro-

nariana severa, evidência de anemia, hiperlipidemia ou hipercolesterolemia, ter feito uso prévio de vitamina A, apresentar hipersensibilidade a retinóides e estar participando de algum outro estudo que pudesse interferir com o presente.

O pré-estudo incluiu para cada paciente, completa história e exame físico, entrevista com o staff responsável pelo estudo. Os seguintes exames laboratoriais foram realizados: Hemograma, uréia nitrogenada, glicose, creatinina, albumina, proteínas totais, ácido úrico, colesterol total, bilirrubinas, AST, ALT, LDH, fosfatase alcalina, Gama GT, Triglicerídios, fósforo inorgânico, Na, K, Ca, Cl, tempo de protrombina, transaminases, análise urinária, colesterol e teste de gravidez. Também foram realizados exame oftalmológico com particular ênfase para visão noturna e exame dermatológico.

PLANO DE TRATAMENTO E TOXICIDADE

As pacientes recebiam a droga na dose indicada e eram revisadas numa sessão seguinte. A droga deveria ser ingerida após o alimento para uma melhor absorção. A dose era mudada em caso de toxicidade, segundo os seguintes critérios: 1) Diminuição da dose: pele seca, episódio isolado de epistaxe, cefaléia suave, labilidade emocional, irregularidade menstrual, 1, 5 a 2 x o aumento nos parâmetros hematológicos; 2) a dose é diminuída de 300 para 200mg/dia para o primeiro grupo, e de 200 para 100mg no segundo grupo em casos de múltiplos episódios de epistaxe, persistente dor de cabeça e/ou depressão, amenorréia, duas a três vezes o aumento nos parâmetros hematológicos e alteração na visão noturna; 3) o tratamento é descontinuado em casos de alucinações, eritema multiforme, enfraquecimento da visão noturna e mais de três aumentos nos parâmetros hematológicos.

A tolerância do HPR está sendo avaliada com base em dados referidos pela literatura e outras informações recebidas não-publicadas. O esquema de seguimento é como segue: Exame físico, hematológico, de função hepática e renal a cada duas semanas nos dois primeiros meses e após, a cada quatro semanas até a 24ª; exame oftalmológico com teste de acuidade visual nas semanas 0, 4, 8, 12 e 20, exame dermatológico na semana 0 e 20 ou quando solicitado pela paciente, radiografia de tórax e esqueleto na semana 0 e 24.

RESULTADOS

Particular atenção foi dada aos sintomas sub-

jetivos referidos na Tabela 3. Em relação à toxicidade dermatológica, dois sintomas foram observados: prurido ocasional, e secura na pele, principalmente nas pernas. Dois casos de descamação da palma das mãos e da planta dos pés foram observados no grupo de pacientes que usou 200mg. Cefaléia e depressão ou labilidade emocional foram ocasionalmente referidos, sempre de ligeira intensidade. Por outro lado algumas pacientes referiram melhora do seu bem-estar geral, físico e psicológico. Variações de peso não foram estatisticamente significantes. Em relação aos sintomas objetivos, estes são apresentados na Tabela 4. Não foi observado nenhum caso de eritema multiforme nem de dano na visão noturna. Observamos dois casos de exantema no grupo de 200 e 300mg que desapareceram sem a modificação do tratamento. No que se refere à irregularidade menstrual, elas foram muito provavelmente relacionadas com a idade, porque se apresentaram em pacientes entre 40 e 50 anos, com exceção de uma paciente de 31 anos do grupo placebo.

TABELA 3 – Sintomas subjetivos presentes avaliados

Secura na pele e xerostomia
Quelite
Epistaxe
Descamação da palma das mãos e planta dos pés
Alopecia
Conjuntivite
Náusea
Vômito
Erução
Prurido
Sonolência pós-prandial
Dor abdominal
Dispepsia
Anorexia
Pirose
Cefaléia
Vertigem
Sonolência
Labilidade emocional
Depressão
Ansiedade
Dificuldades no trabalho
Dificuldades ao dirigir
Dificuldade nas atividades domésticas
Febre
Modificação no peso
Fratura
Disúria
Rigidez
Dores generalizadas

TABELA 4 – Sintomas objetivos avaliados

Alopecia
Descamação
Desidratação
Rash cutâneo
Urticária
Eritema multiforme
Lesão de pele
Dor a nível hepático
Hepatomegalia
Subicterícia
Icterícia
Alteração na visão noturna
Aumento na sensibilidade do mamilo
Infecções de vias aéreas
Infecções de trato urinário
Bursite
Alergia
Exantema

ACHADOS DE LABORATÓRIO

1) hemograma: não foram observadas variações na hemoglobina e na contagem das células vermelhas; 2) função hepática: nos 4 grupos não foram vistas modificações significativas de transaminases e níveis de bilirrubina; 3) metabolismo e função renal: não houve alteração em nenhum grupo de pacientes; 4) eletrólitos: não houve variação de Na, K, Cl, Ca e P em nenhum dos grupos.

A aceitação das pacientes durante as 20 semanas foi muito boa. Nenhuma delas tomou menos de 96,5% da dose. Todas as pacientes retornaram para os controles ambulatoriais. Os testes plasmáticos de HPR demonstraram que o tratamento foi feito regularmente.

VIOLAÇÃO DO PROTOCOLO

Cento e um pacientes foram randomizadas ao invés das 80 previstas pelo protocolo de estudo para evitar efeitos negativos em relação à aceitação pelas pacientes. Assim, tratamos um número de casos maior que o esperado. Todavia, algumas violações do critério de eleição foram verificadas: uma paciente de 31 anos; duas pacientes submetidas a cirurgia por doença de Paget do mamilo sem linfadenectomia axilar; em duas pacientes os achados histológicos demonstraram a presença de metástases microembólicas em um único linfonodo, no entanto as pacientes não receberam quimioterapia adjuvante; quatro pacientes apresentavam níveis de triglicérido sérico de 210mg na semana zero; seis pacientes ti-

nam hemoglobina de 11g/dl; o esquema de follow-up de radiografia de tórax e esqueleto, por algumas pacientes que só realizaram uma radiografia de tórax e esqueleto nos cinco primeiros meses do estudo. Pacientes que não foram submetidas a radiografias de tórax e esqueleto durante as primeiras 20 semanas do estudo, foram submetidas ao exame nas últimas quatro semanas.

NÍVEIS DE HPR NO PLASMA E NOS TECIDOS

Amostras de sangue foram coletadas durante as 20 semanas de tratamento 12 horas após a última dose de 100mg de HPR ou de placebo. Esta descrição se refere aos dados obtidos com 8, 10, 10 e 8 pacientes que receberam respectivamente doses de 100, 200, 300mg e placebo. Para avaliar HPR nos tecidos, duas pacientes com câncer de mama foram tratadas antes da cirurgia com HPR 300mg/dia por cinco dias (dose cumulativa de 1.500mg) e HPR 200mg/dia por sete dias (dose cumulativa de 1.400mg). Amostras do tumor, glândula mamária, músculo e tecido adiposo, removidas durante a cirurgia, foram protegidas da luz e imediatamente congeladas a -20°C por uma semana antes da análise da droga. Após o procedimento analítico devido, chegamos à conclusão de que no grupo de pacientes tratadas com HPR o pico encontrado foi muito maior (10 a 50x) em relação ao pico correspondente às pacientes tratadas com placebo. Os níveis plasmáticos de HPR foram proporcionais às doses administradas. A respeito das duas pacientes tratadas poucos dias antes da cirurgia após dose total e cumulativa de HPR de 1.500 e 1.400mg, os níveis teciduais de HPR foram maiores que aqueles encontrados no plasma. Em ambas as pacientes uma maior concentração foi encontrada no tecido adiposo e na glândula mamária. No tumor também havia quantidade considerável de HPR similar à encontrada no músculo.

CONCLUSÃO

Após 20 semanas de tratamento com HPR em 75 pacientes, nenhum caso de hepatite, eritema multiforme, dano a visão noturna ou outra alteração sérica que poderia ser atribuída à droga foi observado. Dezoito pacientes sofreram depressão ou labilidade emocional, mas esta condição não parece ter sido agravada com o tratamento. Ao contrário, em muitos casos o estado depressivo diminuiu e isto nos estimulou a fazer uma avaliação psicológica na 2ª fase do ensaio por meio de um questionário com o objetivo de codificar a resposta psicológica (positiva ou negativa) da pa-

ciente ao tratamento. Dezoito pacientes apresentaram prurido no curso do tratamento, sempre de média intensidade e sete destas pacientes haviam tido este sintoma antes de iniciar o tratamento. Treze pacientes apresentaram formas médias de desidratação, descamação e pele seca, e em todos estes casos o sintoma não foi agravado pelo tratamento com HPR. Em cinco pacientes estes sintomas foram identificados já no primeiro exame dermatológico; oito pacientes que tinham desidratação e descamação no primeiro exame não tiveram confirmados estes sintomas no curso do tratamento. Houve quatro casos de quelite. Somente casos esporádicos de cefaléia foram notificados (em 10 pacientes) e somente um no grupo de pacientes que recebeu 300mg. Não houve variações importantes nos resultados de hemograma, função hepática, metabolismo, função renal e eletrólitos.

Em particular não houve variação significativa da hemoglobina e hematócrito; e as variações observadas fazem parte dos níveis fisiológicos de flutuação. Analogamente, com respeito à função hepática durante o tratamento com HPR, não observamos aumento significativo nas transaminases, gama GT, bilirrubina total e fosfatase alcalina. Em cinco pacientes do grupo placebo foi observado aumento dos níveis de gama GT no curso do tratamento. Ao contrário, nos 3 grupos tratados com HPR não houve aumento do gama GT, tendo sido possível notar, também, que em cinco casos os níveis de gama GT foram altos já na primeira semana. Em quatro casos os níveis permaneceram constantes durante o período do tratamento e em dois casos (200mg), os níveis diminuíram progressivamente, atingindo valores normais na 2ª semana. Até hoje não observamos nenhum caso de osteoporose com desmineralização óssea. Em somente dois casos esta patologia foi observada na semana 0, e o tratamento com HPR não piorou estes sinais.

Durante estas 20 semanas de tratamento, vários exames instrumentais e especializados foram realizados adicionalmente; eles foram necessários para esclarecer alguns requisitos clínicos da parte da equipe médica. Todas estas investigações resultaram negativas.

Concluindo, HPR tem se mostrado seguro durante os primeiros cinco meses de tratamento com 100, 200 e 300mg/dia. Este estudo deverá continuar.

SUMMARY:

Fenretinide (HPR) is a synthetic retinoid which has been proven effective in preventing mammary tumors in animal models. A phase I study has been designed at the National Tumor Instituto of Milan, with the aim of evaluating the tolerability of this drug in humans. In the present study, 101 breast cancer patients have been randomized into four groups according to the daily drug dosage: 100 mg, 200 mg, 300 mg and placebo. All the patients had been operated on at the same Institute and did not receive any adjuvant treatment (endocrine or chemotherapy). Clinical examination, blood laboratory tests, dermatological and ophthalmologic evaluation have been performed every four weeks. One patient interrupted the treatment at week 12 because lung and bone metastases were demonstrated. One hundred patients have completed the 20th week of treatment and no adverse effects have been recorded. In one case it was necessary to half the dose for three days with the aim of verifying the possible relationship between a recurrent lymphangitis and HPR treatment. The patients went back to the daily intake of 200mg and the symptom disappeared independently. A careful evaluation of the effect of the drug on menstrual cycles show that the observed irregularities are much more probably age related than drug dependent. Depression and emotional lability have also been reported in 18 cases. Nevertheless these symptoms were already present even at the week 0 and did not increase in intensity during treatment. During the 20 weeks of study no contralateral breast carcinoma has been observed.

UNITERMS: *Fenretinide, breast cancer, retinoid.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fenretinide. Information brochure, Mc Neil Lab Inc, March 1983.
2. Moon RC, Thompson HJ, Becci JP, et al. Retinamide, a new retinoid for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Res* 1979; 39: 1339.
3. Veronesi U et al. Chemoprevention of contralateral breast cancer with fenretinide (HPR). Protocol for a clinical trial. Milan, November 1984.
4. Fenretinide, Information brochure, Mc Neil Lab Inc, April 1984.
5. Fenretinide, Information brochure, Mc Neil Lab Inc, April 1985.
6. Dalton W, Meyshkens FL Jr., Alberts DS, Booth AR. Phase II study of ferentinide in selected malignancies: advanced of metastatic melanoma, metastatic breast cancer and mycosis fungoides. Unpublished data. Tucson, Arizona 1985.
7. Alberts DS, Edzarde L, Peng YM, Serokman R, Davis TP, Meyskens FL Jr. Clinical toxicology pharmacokinetics of 13-Cis-retinoic acid administered chronically at low doses expected for cancer chemoprevention trials. In press, Tucson, Arizona 1985.
8. Goodman GE, Alberts DS, Earnst DL, Meyskens FL. Phase I trial of retinol in cancer patients. *J Clin Onc* 1983; 1:6.
9. Osborne MO et al. Breast cancer prevention: Fenretinide — pilot trial New York, October 1985.

PROFILAXIA DA SÍNDROME DA TOXICIDADE PRECOCE POR QUIMIOTERAPIA PELO USO DE ANTIPROSTAGLANDÍNICOS: CORTICOSTERÓIDES OU CETOPROFENO

GILSON L. DELGADO¹, WALTER STEFANUTO²

Pontifícia Universidade Católica — Sorocaba, SP

RESUMO

Foram estudados prospectivamente 29 pacientes, que foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos de tratamentos: tratamento C-hidro cortisona (500mg) intravenosa, ou dexametasona (20mg) intravenosa; e tratamento P-cetoprofeno intramuscular (3 x 50mg). Ambos os tratamentos eram associados com metoclopramida intravenosa (20mg). Todos os pacientes receberam esquemas quimioterápicos sem o envolvimento de cisplatina.

Não se conseguiu observar diferenças entre os dois tratamentos profiláticos para as náuseas, vômitos, anorexia, astenia, artralgias/mialgias, sonolência, insônia, e, semiquantitativamente, para todos os sintomas da síndrome da toxicidade precoce (STP).

Conclui-se que o cetoprofeno é tão útil quanto o corticosteróide para a profilaxia da STP induzida por quimioterápicos não "potente emetizantes", e que os resultados obtidos corroboram ainda mais para o modelo patogênico teórico proposto, e que envolve a mediação de prostaglandinas e leucotrienos na gênese dos sintomas da STP.

UNITERMOS: Quimioterapia antineoplásica síndrome da toxicidade precoce, antiprostaglandínicos, cetoprofeno, corticosteróide.

INTRODUÇÃO

A componente "tóxica" da síndrome da toxicidade precoce (STP) corresponde ao conjunto de sintomas e sinais observados até 24 horas após a injeção parenteral de quimioterápicos antineoplásicos (QT), com duração de três ou mais dias. Os sintomas observados mais frequentemente são náuseas, anorexia, astenia, artralgias/mialgias e vômitos, e mais outros 14 descritos^{1, 2}. É proposto um modelo patogênico teórico que envolve a mediação de prostaglandinas e leucotrienos, sendo estes bio-sintetizados por indução dos QT injetados, e os responsáveis pelos sintomas tóxicos observados na STP¹⁻³.

Isto explicaria o porquê da utilização de anti-prostaglandínicos esteróides ser eficaz na profilaxia das náuseas e vômitos³⁻⁷ mas, também, para a astenia, artralgias/mialgias^{2, 3} e da anorexia^{2, 6}. O uso de antiprostaglandínico não-esteróide (indoprofen) revelou-se eficaz para a profilaxia da STP induzida para regimes quimioterápicos sem cisplatina, e de eficácia comparável à da hidro cortisona, e ambos melhores que o placebo³.

Neste trabalho objetivou-se comparar o uso de hidro cortisona ou dexametasona ao do cetoprofeno na profilaxia da STP induzida por esquemas quimioterápicos sem cisplatina.

METODOLOGIA

Foram prospectivamente estudados 29 pacientes portadores de neoplasias malignas em tratamento quimioterápico ambulatorial sem o uso

TABELA 1: Características dos pacientes (N=29)

Idade (anos) = média = 51,4 (variação = 18-77)
Todos caucasianos.
Sexo — masculino = 5; feminino = 24
Drogas e doses recebidas (sempre em associação de 2 ou 3 entre si) — doses em mg/m ² :
adriamicina — 30-50
5-fluorouracil — 600-800
mitomicina C — 10
ciclofosfamida — 500-800
mostarda nitrogenada — 6
vincristina — 1,4
metotrexate — 50-250
epidoxorrubicina — 80

¹Professor Assistente da disciplina de Oncologia Clínica, Diretor da Onco-Clínicas Especializadas. ²Oncologista Clínico. Endereço para correspondência: ¹Rua Abraão Mahuad, 140, Sorocaba, SP. 18030.

de cisplatinum (Tabela 1). Todos os pacientes receberam, de forma aleatória, os dois tratamentos considerados, antes da injeção de QT, e observados os sintomas e sinais da STP (Tabela 2).

Os tratamentos profiláticos foram: Corticosteróide (C) em 250ml de solução salina fisiológica eram diluídos 20mg de metoclopramida e 500mg de hemissuccinato de hidrocortisona ou 20mg de dexametasona, e injetados em infusão intravenosa antes da injeção da QT; Cetoprofeno (P) — 12 horas antes, no momento e 12 horas após a injeção de QT, eram injetados intramuscularmente 50mg de cetoprofeno sódico por dose, e, imediatamente antes da QT, 250ml de salina fisiológica acrescida de 20mg de metoclopramida, i.v. em infusão.

Os pacientes não tinham o conhecimento do conteúdo das infusões venosas, e responderam a um questionário relativo aos sintomas da STP ao fim de 48 horas após o tratamento. O intervalo entre os dois tratamentos sempre foi maior que 7 dias.

A intensidade dos sintomas é mensurável pela duração deste sintoma, conforme a escala: 0 — ausência do sintoma; 1 — duração de até 6 horas; 2 — duração de até 12 horas; 3 — duração até 24 horas; 4 — duração de mais de 24 horas. Para os vômitos também se anota o número de episódios eméticos^{1, 2}.

TABELA 2: Sintomas observados em cada tratamento

Sintomas	Tratamento C	Tratamento P
Náuseas	18	14
Vômitos	8	7
Astenia	14	18
Anorexia	12	11
Artralgias/mialgias	9	9
Dor local das injeções de QT	7	8
Polifagia	7	6
Cefaléia	7	7
Tonturas	8	8
Insônia	6	6
Sonolência	5	4
Fogachos	5	7
Febre/calafrios	4	5
Parestesias	4	8
Ansiedade (+)	15	14
Depressão (+)	8	4
Agitação (+)	6	12

(+) — *Correspondem a algumas das manifestações psico-reativas da componente psicossocial da STP*⁹.

A intensidade da STP segue a seguinte avaliação: 0 — ausência de sintomas; 1 — a presença de apenas um sintoma (náuseas e vômitos, simulta-

neamente, são considerados apenas um sintoma); 2 — presença de dois sintomas; 3 — presença de três ou mais sintomas^{2, 5}.

Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste do "Qui-quadrado", e foi estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade (X^2 crítico = 3,84)⁸.

RESULTADOS

Cada sintoma foi analisado em sua presença ou ausência nas duas observações (Tabela 2), e estatisticamente foram analisadas as náuseas, vômitos, anorexia, astenia e artralgias/mialgias (Tabelas 3, 4 e 5).

TABELA 3: Valores de X^2 para as comparações entre os 2 tratamentos, para a intensidade do sintoma considerado.

Sintoma	Quando considerados sintomas presentes ou ausentes	Quando considerados sintomas leves (0+1) ou intensos (2+3+4)
Náuseas	0,6274	1,1034
Vômitos	0,0	0,0
Anorexia	0,0	0,6868
Astenia	0,6274	1,1248
Artralgias	0,0	0,0

TABELA 4: Número de episódios de vômitos em ambos os tratamentos

	C	P
0	21	21
1-4	5	5
≥ 5	3	3

Em relação à intensidade da STP, o teste do X^2 não mostrou diferenças significativas entre os dois tratamentos ($X^2 = 0,0147$); 13 pacientes tiveram intensidade inalterada da STP do tratamento P em relação ao tratamento C, seis tiveram intensidade diminuída e 10 aumentaram a intensidade da STP.

Em nenhuma ocasião determinaram-se efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteróides ou de cetoprofeno, salvo dor reclamada por todos os pacientes pelas injeções intramusculares do cetoprofeno.

TABELA 5: Comparação da intensidade de cada sintoma considerado o tratamento com cetoprofeno em relação ao tratamento com corticóide

	Intensidade do Sintoma de P em relação a C		
	Inalterada	Diminuída	Aumentada
Náuseas	9	12	8
Vômitos	21	5	3
(Número de episódios de vômitos)	20	4	5
Anorexia	14	9	6
Astenia	12	6	11
Artalgias	20	5	4

COMENTÁRIOS

Não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos envolvendo o uso de antiprostaglandínicos esteróides e não-esteróides em nenhum sintoma analisado. O encontro de maior número de pacientes com maior intensidade de astenia com o cetoprofeno em relação ao corticosteróide é o único dado isolado (ver Tabela 5). Eventuais sintomas como sonolência ou insônia, que poderiam ser descritos pelo uso da metoclopramida ou do corticosteróide, não foram diferentes nos dois grupos, o que indica maior relação causa-efeito ao agente quimioterápico, ou à componente psicossocial da STP, ou à metoclopramida isoladamente.

Resultados anteriores já demonstraram nítida vantagem, quanto à profilaxia da STP, do corticosteróide sobre o placebo^{1, 3, 9} e sobre a metoclopramida^{1, 3}.

Conclui-se que o uso do cetoprofeno, nas condições observadas, é tão eficaz quanto o uso de corticosteróide, na profilaxia de STP induzida por QT sem cisplatinum, e esta droga pode ser um excelente substituto para o corticosteróide nestas condições, principalmente naqueles pacientes em que se contra-indica o uso da corticoterapia.

Estes resultados servem ainda mais para se firmar a intermediação de prostaglandinas e leucotrienos na gênese da STP^{1, 2}.

SUMMARY

Twenty-nine patients were studied prospectively and randomly allocated into 2 treatment groups: treatment S-intravenous hydrocortison (500mg) or dexamethasone (20mg), and treatment K-intramuscular ketoprophen (50mg 3x); both treatments were associated with intravenous metoclopramide (20mg). All patients received non-cisplatin containing regimens of chemotherapy.

We did not observe differences between the 2 treatments for nausea, vomiting, anorexia, asthenia, arthralgias/myalgias, somnolence, insomnia, and semi-quantitatively for all the symptoms of the precocious toxicity syndrome (PTS).

We concluded that ketoprophen is as useful as corticosteroids for prophylaxis of PTS, and that results point to the pathogenic model which involves the mediation of prostaglandins and leucotriens in the genesis of PTS.

UNITERMS: Cancer chemotherapy, precocious toxicity syndrome, anti-prostaglandins, ketoprophen, corticosteroids

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Delgado GL. Síndrome da toxicidade precoce dos quimioterápicos antineoplásicos: sua profilaxia e proposta de um modelo patogênico teórico. Sorocaba, Tese de Mestrado — Faculdade de Ciências Médicas da PUC — SP, 28.10.1983, Banco de Tese.
- Delgado GL, Stefanuto W, Novo NF. Síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica: efeito terapêutico da metoclopramide e corticosteróide versus placebo, e proposta de um modelo patogênico teórico. Acta Oncol Bras. 1983; 3: 19-29.
- Delgado GL. Antiprostaglandínicos na profilaxia da síndrome da toxicidade precoce por quimioterápicos antineoplásicos. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da PUC — SP, 24.08.1984, Banco de Teses.
- Aapro MS, Alberts DS. Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. N Engl J Med. 1981; 305: 520.
- Lee BJ. Methylprednisolone as an antiemetic. N Engl J Med. 1981; 304: 486.
- Markman M, Sheider V, Ettinger DS, Quaskey SA, Mellits ED. Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med. 1984; 311: 549-52.
- Rich WM, Abdulhayoglu G, Di Saia PJ. Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy a pilot study. Gynecol Oncol. 1980; 9: 13-8.
- Siegel S. Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento. McGraw-Hill do Brasil, São Paulo, 1975.
- Delgado GL. Componente psíquica da síndrome da toxicidade precoce induzida por quimioterapia antineoplásica. Rev Bras Cancerol. 1985; 31: 149-55.

PROFILAXIA DA SÍNDROME DA TOXICIDADE PRECOCE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA UTILIZANDO METOCLOPRAMIDA E CORTICOSTERÓIDE ASSOCIADOS À SEDAÇÃO COM DIAZEPAN E PROMETAZINA

GILSON L. DELGADO¹, WALTER STEFANUTO², NEIL F. NOVO³

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo — Sorocaba, SP

RESUMO

Foram estudados 27 pacientes portadores de diversas neoplasias malignas em tratamento ambulatorial, com diversos esquemas quimioterápicos incluindo cisplatino, e que apresentaram grande intensidade de síndrome da toxicidade precoce (STP) com esquemas profiláticos anteriores. Foi sugerido o emprego de sedação com diazepam (5mg i.v.) e prometazina (50mg i.m.) associadas à metoclopramida e dexametasona, i.v., e em doses menores que as mais habitualmente empregadas (60mg e 40mg, respectivamente).

Após as devidas análises concluiu-se que o esquema profilático estudado apresentou uma toxicidade muito baixa e nítido efeito profilático para diversos sintomas da STP, e não apenas para as náuseas e vômitos, aplicabilidade em nível ambulatorial e aceitabilidade pelos pacientes.

UNITERMOS: Quimioterapia antineoplásica, síndrome da toxicidade precoce, metoclopramida, dexametasona, diazepam.

INTRODUÇÃO

A proposta de uma síndrome da toxicidade precoce pela quimioterapia antineoplásica (STP) inclui uma componente tóxica que tem como base um modelo patogênico teórico envolvendo a mediação de prostaglandinas e leucotrienos, sendo estas substâncias as responsáveis pelos sintomas observados¹⁻³.

Conceitua-se a STP como o conjunto de sintomas e sinais observados após a injeção parenteral dos quimioterápicos antineoplásicos (QT), com duração de até três ou mais dias. Os sintomas mais frequentes sendo: náuseas, vômitos, anorexia, astenia, artralgias/mialgias, e mais de 14 outros descritos¹⁻³.

Esta proposição justifica os bons resultados obtidos com antiprostaglandínicos esteróides e não-esteróides na profilaxia da STP, com eficácia observada em relação às náuseas e vômitos²⁻⁶, astenia, mialgias/artralgias^{3, 4} e anorexia^{2, 3, 6}. Antiprostaglandínicos não-esteróides só foram testados na profilaxia de esquemas sem cisplatino^{2, 4}.

O grupo de Aapro vem desenvolvendo diversos trabalhos utilizando altas doses de dexametasona associada a altas doses de metoclopramida, e a outros antieméticos, com resultados considerados bons, mas com toxicidade razoavel-

mente grave^{7, 8}. Nossa proposta é a utilização de substâncias, racionalmente, incluindo corticosteróides, mas, com doses menores das drogas, e tentando minimizar os efeitos colaterais e mantendo o efeito terapêutico profilático.

METODOLOGIA

Foram estudados prospectivamente 27 pacientes adultos e portadores de neoplasias malignas em QT ambulatorial com diversos quimioterápicos potentes emetizantes, inclusive com cisplatino (DDP) (Tabela 1). Todos os pacientes apresentaram STP grave com o primeiro esquema profilático (esquema A), tornando-se, assim, elegíveis para a aplicação do esquema B.

Os tratamentos profiláticos foram: **esquema A** — em 250ml de solução salina fisiológica eram diluídos 20mg de metoclopramida e 500mg de hemissuccinato de hidrocortisona ou 20mg de dexametasona, e injetados em infusão intravenosa antes das injeções de QT, associando-se ou não a injeção final da associação de dimenidrato, vitamina B₆, dextrose e levulose ("Dramin B₆ DL", Rorer do Brasil); **esquema B** — ver Tabela 2.

Os pacientes responderam a um questionário relativo aos sintomas da STP ao fim de 48 horas após cada tratamento. O intervalo entre os dois

¹Professor Assistente da disciplina de Oncologia Clínica. Diretor da Onco-Clínicas Especializadas (OCE), Sorocaba. ²Oncologista Clínico da OCE. ³Bio estatístico. Endereço para correspondência: ¹Rua Abraão Mahuad, 140, Sorocaba, São Paulo, 18030.

TABELA 1: Características dos pacientes (N=27)

Idade média = 51,4 anos (variação = 15-72)
Todos caucasianos
Sexo — masculino = 8; feminino = 19
Drogas e doses recebidas (sempre em associação de 2 ou 3 entre si):
5-fluorouracil — 600-800mg/m ²
adriamicina — 30-80mg/m ²
mitomicina C — 10mg/m ²
ciclofosfamida — 800-1000mg/m ²
metotrexate — 50-450mg/m ²
actinomicina D — 0,35mcg/m ²
vincristina — 1,4mg/m ²
cisplatino — 50-100mg/m ²
epidoxorrubicina — 80mg/m ²
bleomicina — 15mg
DTIC — 375mg/m ²

TABELA 2: Esquema B

Hora	Droga e administração
0	— prometazina — 50mg intramuscular dexametasona — 10mg intravenosos (i.v.) metoclopramida — 10mg i.v. s. fisiológico — 50ml + diazepam — 5mg i.v. a 60 gotas/min (gpm).
0,5	— s. glicofisiológico — 1000ml i.v. a 100gpm
3,5	— s. glicosado 5% — 250ml + dexametasona — 10mg + metoclopramida — 20mg } i.v. a 60gpm
5	— injeções dos quimioterápicos i.v.
5,5	— s. glicofisiológico — 250ml i.v. a 60gpm
7	— s. fisiológico — 250ml + metoclopramida — 30mg } i.v. a 40gpm
9	— dexametasona — 20mg i.v.

tratamentos sempre foi de 7 dias no mínimo. Quando o tratamento foi de drogas administradas em três a cinco dias seguidos, só foi avaliado o primeiro dia de tratamento.

A intensidade de cada sintoma foi avaliada: 0 — ausência do sintoma; 1 — duração de até 6 horas; 2 — duração de até 12 horas; 3 — duração de até 24 horas; 4 — duração de mais de 24 horas. No caso de vômitos também se leva em consideração o número de episódios eméticos³.

A intensidade da STP é avaliada conforme a seguinte escala: 0 — ausência de sintomas; 1 — a presença de apenas um sintoma (náuseas e vômitos, simultaneamente, são considerados apenas um sintoma); 2 — presença de dois sintomas e, 3 — presença de três ou mais sintomas⁴.

Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste do "qui-quadrado", e foi estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese da nulidade (χ^2 crítico = 3,84)⁹. Os resultados significantes foram assinalados com asterisco.

RESULTADOS

Cada sintoma foi analisado semiquantitativamente quanto à sua frequência nas duas observações (Tabela 3). Náuseas, vômitos, anorexia, astenia, artralguas/mialgias, foram analisados segundo sua significância (Tabela 4).

TABELA 3: Frequência de cada sintoma nos dois esquemas

Sintoma	Esquema A	Esquema B
Náuseas	25 (92,5%)	16 (59,0%)
Vômitos	21 (77,7%)	14 (51,8%)
Astenia	20 (74,0%)	13 (48,1%)
Anorexia	18 (66,6%)	13 (48,1%)
"Nervosismo"	18 (66,6%)	11 (40,7%)
Febre/calafrios	15 (55,5%)	5 (18,5%)
Cefaléia	14 (51,8%)	9 (33,3%)
Insônia	12 (44,4%)	8 (29,6%)
Artralguas/mialgias	10 (37,0%)	7 (25,9%)
Fogachos	12 (44,4%)	10 (37,0%)
Agitação*	10 (37,0%)	9 (33,3%)
Tonturas	9 (33,3%)	4 (14,8%)
Sonolência	8 (29,6%)	6 (22,2%)
Polifagia	5 (18,5%)	5 (18,5%)
Parestesias	5 (18,5%)	6 (22,2%)
Depressão*	2 (7,4%)	7 (25,9%)
Diarréia	0	1 (3,7%)

* Correspondem a algumas das manifestações psico-reativas da componente psicossocial da STP³.

TABELA 4: Valores de χ^2 (ou de "p" no teste de Fisher⁺), obtidos pelas comparações entre os dois tratamentos, considerando a presença ou ausência de cada sintoma

Sintoma	Todos os esquemas	Esquemas com DDP
Náuseas	6,4840*	p = 0,07586 ⁸
Vômitos	2,9233 ⁵	p = 0,4722*
Anorexia	1,2780	0,5429
Astenia	2,8051 ⁵	1,1428
Artralguas	0,3434	0,1388

(+) — nas restrições impostas por Cochran⁹

(*) — significância para p ≤ 0,05

(8) — significância para p = 0,075

(5) — significância para p = 0,10

Em relação à intensidade da STP, o teste do "qui-quadrado" mostrou diferenças significantes entre os dois tratamentos, tanto quando se levou em consideração apenas a presença ou não dos sintomas ($\chi^2 = 4,666^*$), quanto sob uma análise semiquantitativa [STP leve (0 + 1) ou intensa (2 + 3)] ($\chi^2 = 8,4728^*$).

Oito pacientes tiveram intensidade inalterada da STP do tratamento B em relação ao tratamento A, 17 tiveram sua intensidade diminuída e apenas dois aumentaram a intensidade da STP observada de B em relação a A.

Não se observou um aumento da incidência de distúrbios do sono (sonolência ou insônia) relacionados ao uso de drogas sedantes ou estimulantes no tratamento B em relação ao A ($\chi^2 = 0,0952$ para a sonolência e 0,7000 para a insônia).

A Tabela 6 compara a variação da intensidade de cada sintoma principal relacionando o tratamento B ao A.

TABELA 5: Número de episódios de vômitos em ambos os tratamentos.

	Tratamento A	Tratamento B
0	6	13
1 - 3	6	7
4 - 6	6	3
≥ 7	10	5

TABELA 6: Comparação das intensidades de cada sintoma considerado, do tratamento B em relação ao tratamento A.

Sintoma	diminuída	inalterada	aumentada
Náuseas	16	7	4
Vômitos	14	7	6
Anorexia	11	9	7
Astenia	13	11	3
Artralgias	4	21	2

Não se observou nenhum paciente diabético descompensar-se, ou hiperglicemias após cada um dos tratamentos, assim como crises hipertensivas ou descompensação da função miocárdica.

COMENTÁRIOS

Plezia e cols.⁸ estudaram o efeito antiemético de um regime profilático para os esquemas quimioterápicos que incluem DDP, utilizando metoclopramida, difenidramina, diazepam, dexametasona e tietylperazina, em 24 pacientes, divididos

em dois grupos de 12. No primeiro grupo, de pacientes hospitalizados, 75% não apresentaram vômitos e os 25% restantes apresentaram apenas um episódio de vômito; contudo, observou-se sonolência em 92% e diarreia em 18%. No segundo grupo, de pacientes ambulatoriais, 50% não apresentaram vômitos, e 33% apenas um episódio de emese.

O mesmo grupo de pesquisadores repetiu a observação com as mesmas drogas, porém, administradas de maneira diferente: um regime A, com medicação oral na noite anterior e a cada 4 horas no dia da QT (dexametasona + tietylperazina + diazepam), e intravenosa 1/2 hora antes e 1 1/2 hora após a QT (dexametasona + metoclopramida + difenidramina); um regime B, igual ao A, mas, sem a medicação da noite anterior⁷. Observaram ausência de náuseas e de vômitos em 37% dos pacientes com o regime A, e em 56% com o regime B; diminuição da intensidade das náuseas e vômitos em 32% dos pacientes no regime A e em 15% dos pacientes no regime B. Porém, os efeitos colaterais importantes foram observados, como sonolência (90%), "nervosismo" (40%) e diarreia (21%), no regime B.

Diversos autores também experimentaram a importância de manter o corticosteróide^{5, 6, 10-12} e a metoclopramida em doses altas^{8, 10, 13-15} em esquemas com QT potentes emetizantes ou com uso de DDP. O diazepínico parece ser importante, inclusive pelo provável efeito de amnésia em relação aos estímulos para o condicionamento reflexo das náuseas e/ou vômitos antecipatórios^{16, 17}.

Ora, uma associação que inclua estas três drogas consideradas, além da prometazina (que reduziria os efeitos extrapiramidais da metoclopramida em doses altas e, ainda, promoveria uma sedação suplementar), usando menores doses de drogas, e com menor evidência de efeitos tóxicos seria muito desejável, se se observassem efeitos terapêuticos profiláticos adequados.

Foi observada uma toxicidade muito baixa com este esquema B; o efeito profilático foi nítido para diversos sintomas da STP, e não apenas para as náuseas e vômitos. Uma menor frequência de "nervosismo" (que corresponde, em verdade, à componente puramente psíquica da ansiedade, com agitação, inquietude e um "medo difuso") foi observada após o esquema B, provavelmente pela indução de sedação calmante, sem sonolência. Não se consegue explicar a maior frequência de depressões após o esquema B.

Cefaléia, febre/calafrios e tonturas também

foram nitidamente menos freqüentes após o esquema B.

Todos os resultados obtidos com o segundo esquema são comparáveis aos obtidos na literatura com doses bem mais elevadas das mesmas drogas (ou similares).

Conclui-se pela utilização preferencial de esquemas profiláticos da STP induzida por drogas "potentes emetizantes" que envolvem corticosteróide, metoclopramida e diazepam, em doses moderadas, racionalmente administradas em regime ambulatorial, pelo evidente controle profilático multissintomático ("sindrômico") e pela baixa toxicidade demonstrada.

Ainda, estes esquemas todos necessitam maior racionalização e experimentação, porque sua eficácia não é completa, evitando, apenas, que frações de pacientes se exponham menos a risco de desenvolverem STP intensa, ou, ainda, não afetando todas as facetas sintomáticas reveladas na STP.

SUMMARY

Twenty-seven patients with malignant disease were studied. They all received ambulatory chemotherapy including cis-platinum and showed great intensity of precocious toxicity syndrome (PTS) with other prophylactic treatments.

They received: diazepam (5mg i.v.), promethazine (50 mg i.m.) and lower doses than those commonly reported of metoclopramide (60mg i.v.) and dexamethasone (40mg i.v.), as described in the text.

We have concluded that this proposed schema is very useful for prophylactic control of several symptoms of PTS (and not only for nausea and vomiting), can be used as an outpatient basis, and has a minimal toxicity.

UNITERMS: *Cancer chemotherapy, precocious toxicity syndrome, metoclopramide, dexamethasone, diazepam.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Delgado GL. Síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica: conceito e proposta de um modelo patogênico teórico. *Veredas (Revista da PUC/SP)*. 1985; 104: 87-132.
2. Delgado GL. Antiprostaglandínicos na profilaxia da síndrome da toxicidade precoce por quimioterápicos antineoplásicos. Tese de Doutorado, Sorocaba PUC/SP, agosto de 1984.
3. Delgado GL, Stefanuto W, Novo NF. Síndrome da toxicidade precoce induzida por quimioterapia antineoplásica: efeito terapêutico da metoclopramida e corticosteróide versus placebo, e proposta de um modelo patogênico. *Acta Oncol Bras*. 1983; 3: 19-29.
4. Delgado GL, Stefanuto W, Novo NF. Associação de anti-inflamatórios à quimioterapia antineoplásica. *Rev Paul Med*. 1986; 104: 93-8.
5. Lee BJ. Methylprednisolone as an antiemetic. *N Engl J Med*. 1981; 304: 486.
6. Markman M, Shiedler V, Ettinger DS, Quarkem SA, Mellite ED. Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer therapy. *N Engl J Med*. 1984; 311: 549-52.
7. Kessler JF, Plezia PM, Alberts DS, Aapro MS, Surwit EA, Graham V, Chase J. Five drug antiemetic combination for prevention of chemotherapy related nausea and vomiting. *Proc ASCO*. 1984; 3: 406.
8. Plezia PM, Alberts DS, Aapro MS, Kessler JF, Graham V, Wilson V, Surwit EA. Immediate termination of intractable cisplatin-induced vomiting with an intensive 5-drug antiemetic regimen. *Proc ASCO*. 1983; 2: 363.
9. Siegel S. Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento. McGraw-Hill do Brasil. São Paulo, 1975.
10. Eyre HJ, Ward JH. Control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 1984; 54: 2642-8.
11. Frytak S, Moertel CG. Management of nausea and vomiting in the cancer patient. *J Amer Med Assoc*. 1981; 254: 393-6.
12. Kolaric K, Roth A. Methylprednisolone as an antiemetic in patients on cis-platinum chemotherapy. Results of a controlled randomized study. *Tumori*. 1983; 69: 43-6.
13. Alibibi R, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med*. 1983; 98: 86-95.
14. Krebs HB, Myers MB, Wheelock JB, Goplerud DR. Combination antiemetic therapy in cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 1985; 55: 2645-8.
15. Rich WM, Abdulhayoglu G, Di Saia PS. Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy — a pilot study. *Gynec Oncol*. 1980; 9: 193-8.
16. Maher J. Intravenous lorazepam to prevent nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. *Lancet*. 1981; 1: 91.
17. Friedlander M, Kearsley JH, Tattersall MHN. Oral lorazepam to improve tolerance of cytotoxic therapy. *Lancet*. 1981; 1: 1316.

VALOR DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NO ACOMPANHAMENTO DAS NEOPLASIAS MALIGNAS DO TRATO GASTROENTÉRICO

LÉA MIRIAN BARBOSA DA FONSECA¹, ROSSANA CORBO², HELOISA HELENA CORREA³,
NEUSA PRADO R. DA SILVEIRA⁴

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

A importância da dosagem de antígeno carcinoembriônico (CEA) nos tumores malignos do trato gastroentérico foi avaliada. Foram estudados 61 pacientes sendo 22 pacientes portadores de carcinoma de reto (36,06%), 18 de cólon (29,54%), oito de estômago (13,11%), cinco de sigmóide (8,19%), quatro de canal anal (6,55%) e quatro de ceco (6,55%). A correlação entre dosagem elevada de CEA e presença de tumor foi de 63,6% e na presença de metástases foi de 60,6%. O tipo histológico mais encontrado foi o adenocarcinoma e o CEA esteve elevado na totalidade dos casos de adenocarcinomas bem diferenciados. A dosagem de CEA mostrou-se mais sensível em detectar metástases do que a cintilografia hepática, o que se evidenciou pela presença de cintilografia normal com elevação dos níveis de CEA. A sobrevida foi de 100% nos pacientes que apresentavam CEA normal no pré-operatório; dos que apresentavam níveis elevados de CEA, apenas 40% estavam vivos após 16 meses. Salientam-se as possíveis interferências nas dosagens séricas de CEA e sua interpretação, a importância da dosagem tecidual do marcador e a necessidade de estabelecer um protocolo de acompanhamento pré e pós-cirúrgico para melhor interpretação das dosagens de CEA e evolução da doença em estudo.

UNITERMOS: Antígeno carcinoembriônico, marcador câncer, radioimunoensaio, cintilografia.

INTRODUÇÃO

A existência de antígenos carcinoembriônicos (CEA) em tecidos fetais e em câncer humano do cólon foi demonstrada pela primeira vez por Gold e Freedman¹.

Estudos e pesquisas que se sucederam permitiram, já no ano de 1972, determinar ser o CEA uma glicoproteína de peso molecular 200.000 e mobilidade β -eletroforética².

O advento do radioimunoensaio (RIE) para CEA, desenvolvido por Thompson, possibilitou a detecção de níveis muito mais baixos desse antígeno na corrente sanguínea, fluidos, tecidos normais e patológicos³.

É de se ressaltar que anteriormente supunha-se ser a dosagem de CEA específica para tumores malignos do trato gastroentérico (TGE). Ocorre, entretanto, que estudos desenvolvidos posteriormente revelaram que o CEA se eleva também em outras doenças malignas — carcinomas pulmonar, gástrico, de mama, pâncreas, ovário, útero, assim como em determinadas patologias benignas — cirrose hepática, retocolite ulcerati-

va, diverticulite, polipose retal, doença de Crohn e tumores benignos de mama⁴.

O presente trabalho foi desenvolvido no Instituto Nacional de Câncer e é fruto da necessidade que a rotina diária impõe, no sentido de aperfeiçoar o conhecimento sobre o valor das dosagens de CEA em tumores malignos do TGE. Para tanto, correlacionou-se faixa etária, sexo, localização do tumor primitivo, tipo histológico, presença ou não de metástases, cintilografias hepáticas e sobrevida dos portadores de Ca de cólon após dosagem pré-cirúrgica e dosagens consecutivas de CEA durante 36 meses.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 61 pacientes sendo 22 portadores de câncer de reto (36,06%), 18 de cólon (29,54%), oito de estômago (13,11%), cinco de sigmóide (8,19%), quatro de canal anal (6,55%) e quatro de ceco (6,55%).

Os dados clínicos e a extensão dos tumores foram avaliados através da revisão dos prontuários.

As dosagens de CEA foram realizadas com o sistema Abbott, um RIE de fase sólida baseado no princípio de "sanduíche" e o radionuclídeo utilizado foi o ^{125}I , cuja energia é de 35,4 Kev e meia-vida de 60 dias.

As contagens dos resultados foram feitas com o Gammacord II da AMES.

Em alguns pacientes as dosagens de CEA foram obtidas por ensaio imunoenzimático, método não radioativo onde o marcador é a peroxidase e a leitura realizada por espectrofotômetro Quantum II. Para ambos os métodos, no "Kit" da Abbott utilizado para as dosagens séricas de CEA, os valores normais de referência situam-se entre 0,0 e 5,0 ng/ml para os não fumantes e de 5,0 a 10,0 ng/ml para os fumantes.

Nas cintilografias hepáticas usou-se Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ligado ao enxofre coloidal, objetivando a marcação das células do sistema retículo-endotelial, após 30 minutos da injeção; com o paciente posicionado diante de um cintilógrafo retilíneo marca Picker, imagens nas posições anterior, lateral direita e posterior foram obtidas.

RESULTADOS

Quanto ao sexo, o carcinoma do TGE foi encontrado em 35 homens (57,37%) e 26 mulheres (42,63%) sendo que a faixa etária ficou compreendida em 16 e 86 anos, com idade média de 58 anos e predomínio do sexo masculino na 6ª e 7ª décadas de vida.

No que concerne a correlação das dosagens séricas de CEA com metástases, foram encontrados 34 casos (55,73%) com CEA elevado apesar de metástases terem sido detectadas em 20 (58,8%) dos casos enquanto os 14 (41,2%) restantes apresentavam apenas um tumor primitivo.

Em relação ao tipo histológico observamos predominância dos adenocarcinomas, 43 casos (70,49%), sendo 29 (67,4%) moderadamente diferenciados, oito (18,6%) bem diferenciados e seis (14%) pouco diferenciados. Quando comparamos o tipo histológico com sensibilidade de detecção através do CEA, notamos que o adenocarcinoma bem diferenciado apresentava dosagens séricas de CEA elevadas na totalidade dos casos, embora metástases estejam presentes em 25%.

Com relação à cintilografia hepática, dos 61 casos, 24 apresentavam padrão normal (39,34%), cintilografia positiva em nove (14,75%) e 28 pacientes não fizeram o exame (45,91%). Nos 24 casos em que a cintilografia era normal, 14 (58,3%) tinham CEA elevado e em 10 (41,7%) o marcador estava dentro da faixa de normalidade.

Dos 14 casos onde o nível sérico de CEA se encontrava elevado, quatro (28,57%) apresentavam tumor primitivo presente, cinco (35,72%) metástases para linfonodos, três (21,43%) metástases a distância sendo que um caso era para fígado e a cintilografia foi falso negativa, e um (7,14%) era recidiva local.

Dos nove casos (27,27%) com cintilografia positiva, CEA se achava elevado em oito (24,24%) e CEA normal em apenas um (3,03%) cujo histopatológico correspondia a um adenocarcinoma de cólon pouco diferenciado em fase final (Tabela 1).

TABELA 1: Correlação Cintilografia X CEA

	Cintilografia	CEA elevada	CEA normal
	n.º casos (%)	n.º casos (%)	n.º casos (%)
negativa	24 (72,73)	14 (42,42)	10 (30,3)
positiva	9 (27,27)	8 (24,24)	1 (3,01)
total	33 (100)	22 (66,67)	11 (33,33)

A sobrevida aos 40 meses dos pacientes com tumores do cólon-ceco com CEA normal no pré-operatório foi de 100%, enquanto que aqueles que apresentavam dosagens elevadas de CEA não sobreviveram além de 16 meses (figura 1). É importante ressaltar que 83% dos pacientes com CEA elevada pertenciam ao estágio C de Dukes e 81% dos casos com dosagens normais de CEA foram estadiados como A e B. Essa diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 2). O número pequeno de pacientes não permitiu a realização de uma análise multivariada entre esses diferentes fatores.

Na análise da sobrevida dos pacientes portadores de carcinoma do reto sigmóide, aqueles com níveis de CEA normal no pré-operatório obtiveram uma sobrevida de 100% aos 38 meses. Quando havia elevação das dosagens de CEA pré-operatoriamente nenhum paciente sobreviveu além de 30 meses (figura 2). Nesse grupo

TABELA 2: Correlação do CEA com estadiamento em cólon-ceco

Estádio	CEA +	CEA normal
A e B	0	9
C	10	2

$p < 0,005$

FIGURA 1 — Sobrevida dos portadores de carcinoma do cólon-ceco.

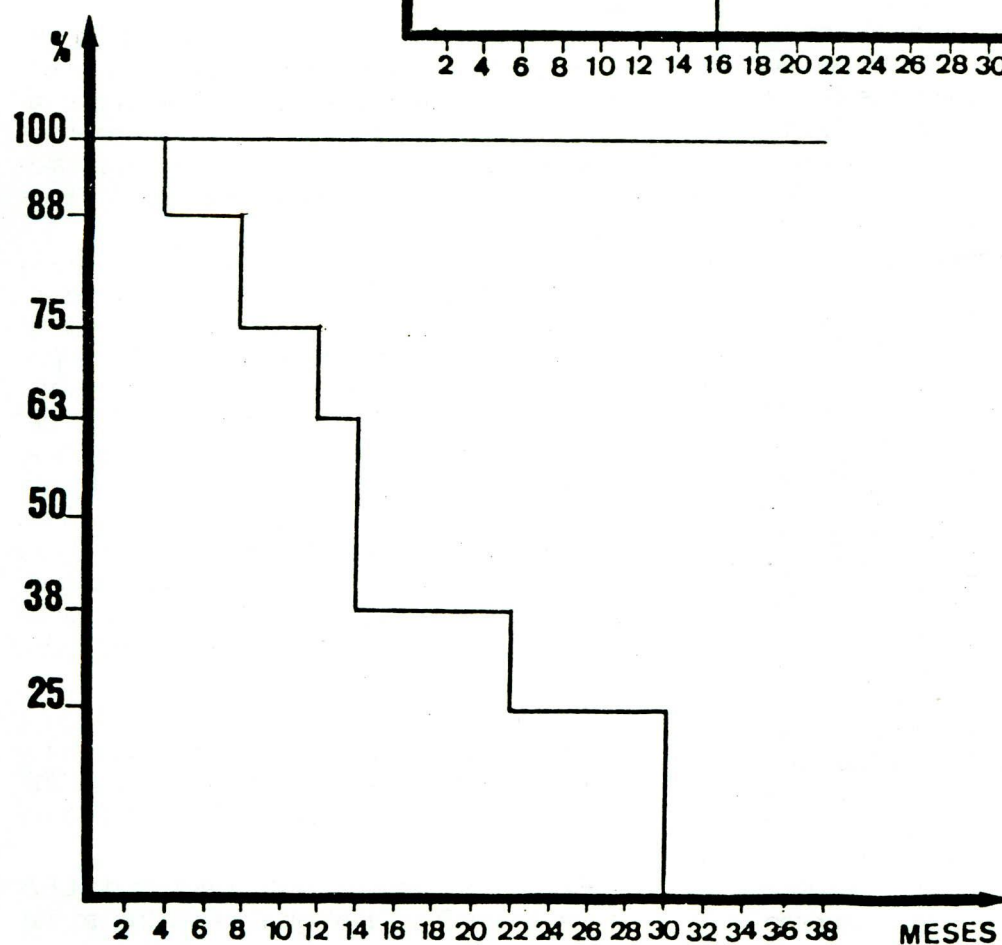
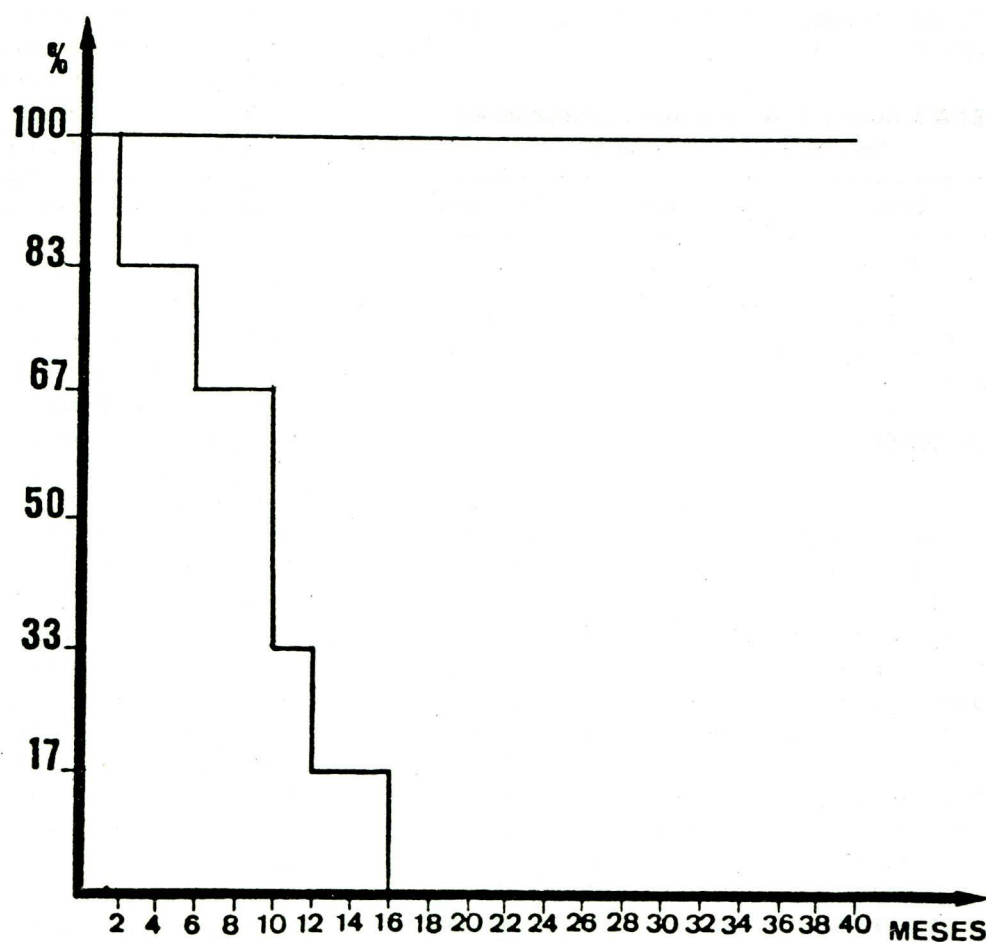


FIGURA 2 — Sobrevida dos portadores de carcinoma do reto-sig-móide.

não houve diferença quanto ao estágio e os níveis de CEA (Tabela 3).

TABELA 3: Correlação de CEA com estadiamento em carcinomas do reto sigmóide

Estádio	CEA +	CEA normal
A e B	0	2
C	9	8

p = 0,10

DISCUSSÃO

Sabe-se que a dosagem de CEA não é específica e que um resultado inicial normal não tem valor diagnóstico nem discriminativo para neoplasia maligna⁷.

É sabido também que deve ser observado um prazo entre o tratamento efetuado (radioterápico ou cirúrgico) e nova dosagem de CEA. O tratamento radioterápico aumenta os níveis de CEA, o que pode ocorrer logo após o início da terapia, mantendo-se o nível normal durante o tratamento e elevando-se na fase final do mesmo^{7,8}. A manipulação cirúrgica do tumor libera o marcador na corrente sanguínea dando uma falsa idéia de ausência de resposta à terapêutica. O intervalo em geral preconizado para nova dosagem é de 2 a 4 semanas; se após isto houver queda significativa dos níveis de CEA em relação ao basal, estamos diante de um bom indicador de resposta ao tratamento; se houver, em dosagem de controle, nova elevação, esta possivelmente será sinal de recidiva ou metástases.

Os portadores de doença neoplásica maligna estão sujeitos com mais facilidade a infecção, processos inflamatórios inespecíficos como consequência de imunossupressão, seja terapêutica, seja pela doença de base. Nestes casos podem-se encontrar níveis elevados de CEA secundários a estes processos.

Assim, quando diante de um paciente que em controle vem apresentando níveis baixos de marcador, uma dosagem isolada de CEA pode não significar piora do quadro e deve-se rastrear qualquer outro processo que não recidiva ou metástases, responsável por essa elevação. Caso seja confirmada a intercorrência, deve-se aguardar sua regressão e então fazer novas dosagens para diagnóstico diferencial entre recidiva, metástases e processo agudo transitório.

Em vista da diferença de metodologia do ensaio e da especificidade dos reativos, os valores de CEA podem diferir de acordo com o fabrican-

te do "Kit", devendo assim os médicos analisar estes resultados, tendo em mente os valores normais para cada laboratório.

Uma boa correlação ficou estabelecida entre dosagem elevada de CEA com tumor primitivo (41,2%) e a presença de metástases (58,8%), demonstrando ter sido este um bom método para acompanhamento nesta amostra. Staab e cols⁹ demonstraram que dos pacientes com câncer de cólon, 50% apresentavam CEA elevado, tendo apenas presente o tumor primitivo; entretanto se beneficiaram com dosagens deste marcador no controle da neoplasia.

Deve também ser notado que enquanto muitos tecidos tumorais podem realmente conter quantidades significativas de um marcador, este pode não ser secretado pelo tumor ou ter uma depuração rápida de modo que não é detectado na circulação; daí a importância da sua determinação no tecido¹⁰.

Entretanto, com relação às dosagens realizadas no pré-operatório observamos uma clara correlação entre os níveis de CEA e o prognóstico de cada caso; as cifras elevadas do marcador serão sempre indicadoras de diminuição de sobrevida e as cifras normais se associam aos melhores resultados.

Vale a pena ressaltar a correlação existente entre o estadiamento dos portadores de Ca de cólon-ceco e as doenças séricas de CEA, já que valores elevados de marcador tumoral associam-se ao grupo C de Dukes (83%), enquanto que valores normais se enquadraram nos grupos A e B de Dukes.

Com base nos 14 casos em que a cintilografia hepática esteve normal, havendo simultaneamente elevação dos níveis de CEA, cabe comentar que a eficiência deste exame em relação ao primeiro na detecção de metástases é maior, razão pela qual a utilização das dosagens de CEA devem atender o pedido de cintilografia hepática. Tal afirmativa se baseia em que o nível elevado de CEA significa, com alto grau de probabilidade, a existência de metástases ou recidiva em algum sítio (desde que se exclua processo agudo transitório); na presença de cifras normais do marcador a possibilidade de cintilografia hepática positiva será apenas de 3,03%.

Não há um consenso geral com referência à frequência ideal para dosagem de marcadores tumorais. Isto pode depender da experiência clínica com CEA, sua taxa metabólica e do tipo do tumor¹².

Finalizando, para um melhor estudo do CEA e sua importância biológica, necessário se faz

estabelecer¹ um protocolo de acompanhamento com dosagens pré-operatórias e seriadas trimestrais após a cirurgia, que permitam interpretar corretamente as alterações séricas e correlacioná-las com o quadro clínico naquele momento.

SUMMARY

The role of sequential determination of CEA levels in patients with malignant tumors of the G. I. tract was evaluated. Sixty one patients had their history reviewed: 22 beared rectal lesions (36,06%), 18 had large bowel lesions (29,54%), eight had gastric tumors (13,11%), five had sigmoid lesions (8,19%), four had anal canal lesions (6,55%) and four had cecum lesions (6,55%). High levels of CEA and the presence of tumor were associated in 63% of the patients, and in 60,6% of those with metastatic disease high levels of CEA were also found. Adenocarcinoma was the most common histologic type found and CEA levels were high in all well differentiated tumors. High levels of CEA correlated better with the presence of metastatic disease than did liver scintigraphy. This was made clear by the findings of abnormal levels of CEA and normal scintigraphy. Survival of patients with normal preoperative levels of CEA was 100%. Of those patients with abnormal preoperative CEA levels, only 40% were alive after 36 months. The possible interferences in serum dosages of CEA and its interpretation, the importance of measuring the tumor marker in tissues, and the need of establishing preoperative follow-up protocols for the better assesment of the CEA dosages and the better evaluation of malignant G. I. tract tumors are stressed.

UNITERMS: *Carcinoembryonic antigen, cancer marker, radio-immunoassay, scintigraphy.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gold P, Freedman SO. Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System. *J Exptl Med.* 1965; 122: 467-481.
2. Mach JP, Pusztaszeri G. *Immunochemistry.* 1972; 9: 1031-1033.
3. Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, et al. The radio-immunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad USA.* 1972; 64: 161-169.
4. Zamcheck N, Moore TL, Dhar P, Kupchik H. Immunologic diagnosis and prognosis of human tract Cancer: Carcinoembryonic antigens. *N England J Med.* 1972; 286: 83-86.
5. *Pathologic Basis of Disease*, 2nd Edition. Edited Stanley R Robbins, 1982.
6. Staab HJ, Auderer FA, Stumpf E, Fischer — Are circulating CEA immune complexes a prognostic marker in patients with carcinoma of the gastrointestinal tract. *Br J Cancer.* 1980; 42: 26-33.
7. Staab HJ, Auderer FA, Ahlemann L, Frammhold W. CEA — Monitoring of patients with carcinomas of the breast, lung bladder and esophagus in radiotherapy in Lenman F ed *Carcinoembryonic Proteins*, New York: Eisevier, 1979: 151-172.
8. Vay Liang W Go, Norman Zamcheck. The role of tumors markers in the management of colorectal cancer. *Cancer* 1982; 50: 2618-2623.
9. Staab H, Auderer FA, Stumpf E, Fischer R. Post operative differentiation of focal tumor recurrence and generalized metastasing in patients with adenocarcinomas of the digestives system by CEA follow-up study. *Seand J Immunol.* 1978; 8: 459-464.
10. Mansour E, Hstert M, Park C, Petrelli M. Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen in breast cancer tissue and correlation with serum calues and pathology. *Am Assoc Cancer Res.* 1980; 21: 193-201.
11. Attiyeh FF, Stearns MW. Second-book laparotomy: based on CEA elevations in colorectal cancer. *Cancer.* 1981; 47: 2119-2125.
12. Goldenberg DM, Neville M, Carter AC, et al. Carcinoembryonic antigen: Its role as a marker in the management of cancer. *A National Inst of Health Consensus Development Conference.* 1981; 94: 402-409.

MEDULOBLASTOMA: RESULTADOS DE TRATAMENTO DE 17 PACIENTES

VICTOR MANOEL LACÔRTE E SILVA

Centro de Oncologia Campinas — Campinas, SP

RESUMO

Os resultados de tratamento de 17 pacientes internados no Centro de Oncologia Campinas (São Paulo, Brasil), foram avaliados. O período de seguimento variou entre cinco e 88 meses até o levantamento dos dados. Todos os pacientes foram tratados por cirurgia e radioterapia. Houve recidiva em dois pacientes (22,5%) e a sobrevida geral foi de 94% para um ano e de 85% para cinco anos. As seqüelas neurológicas foram inexpressivas.

UNITERMOS: meduloblastoma, cirurgia, radioterapia

INTRODUÇÃO

O meduloblastoma é uma neoplasia altamente maligna, cuja origem se restringe ao cerebelo. Nas crianças, na maioria das vezes, origina-se na região do vermis cerebelar, possivelmente a partir de remanescentes microscópicos da camada granular externa do cerebelo. Nos pacientes mais velhos, os tumores podem desenvolver-se primitivamente em um dos hemisférios cerebelares. Ele é de coloração rosa-acinzentada a vermelha, de consistência friável, geralmente hemorrágico e necrótico¹.

Em função dos sítios de origem, o quarto ventrículo está quase sempre ocupado pelo tumor, que é de evolução rápida, geralmente com extensões que penetram e atravessam os recessos laterais, o aqueduto cerebral, os tecidos do assoalho, paredes e teto do quarto ventrículo¹.

Histologicamente, esses tumores, considerados sempre malignos, têm alta celularidade, são formados por células com pequenos núcleos, arredondados ou ovais, normalmente hiper cromáticos, com pouco citoplasma visível e com número de mitoses variável. É um tumor infiltrativo e invasivo, que cresce agressivamente e não é encapsulado^{1, 2}.

O meduloblastoma corresponde a aproximadamente 4% de todas as neoplasias intracranianas. É o tipo mais comum de tais neoplasias em crianças (25% de todos os tumores malignos cerebrais em crianças com menos de 15 anos). De um modo geral, 80% dos casos de meduloblastoma ocorrem em crianças com menos de 15 anos de idade^{3, 4}.

O sexo masculino predomina numa incidência de 2 a 4 para uma mulher e o prognóstico é, em geral, pior em homens do que em mulheres (elas parecem ter uma resistência maior à doença)^{3, 5}.

O meduloblastoma é um dos tumores cerebrais que melhor respondem à irradiação ionizante. A taxa de sobrevida de cinco anos tem aumentado de 31% a 75% nos trabalhos mais recentes. Esse aumento da taxa de sobrevida, se deve a uma melhora nos meios de diagnóstico e a uma modernização das técnicas e dos aparelhos de tratamento (principalmente depois da utilização de megavoltagem na radioterapia)^{6, 7}.

A taxa de mortalidade é maior durante os primeiros dois ou três anos após o tratamento e é também marcadamente maior em crianças pequenas, com menos de cinco anos. Aparentemente, essas crianças apresentam um risco maior de disseminação da doença pelo canal espinhal

O trabalho não poderia ter sido realizado sem a valiosa cooperação de toda a equipe médica do Centro de Oncologia Campinas, particularmente dos Drs. Sérgio Luiz Faria, Werner R. Schlupp, Fernando Medina da Cunha, Ludmila Medina da Cunha, e do constante apoio de seus diretores, Honório Chiminazzo Jr. e Juvenal A. de Oliveira Filho, a quem agradecemos. Agradeço ao Instituto Ludwig, na pessoa do Dr. Eduardo Franco, pela ajuda na obtenção dos gráficos de sobrevida. Endereço para correspondência: Centro de Oncologia Campinas, Rua Alberto de Salvo, 311, Barão Geraldo, Campinas, SP, 13100.

na época de seu diagnóstico que outros pacientes mais velhos (61,5% e 36% respectivamente)^{8, 9}.

O meduloblastoma se dissemina frequentemente pelo líquido céfalo-raquidiano, estabelecendo metástases supratentoriais ou no canal espinhal com igual frequência. As metástases supratentoriais acometem a cisterna basal, sulco hemisférico anterior, lâmina cribiforme e ventrículos laterais e as metástases do canal espinhal acometem mais a região da cauda equina^{10, 11}.

Pacientes que alcançam três anos de tratamento sem desenvolver sinais de recorrência, aparentemente têm uma boa chance de conseguir um longo período de sobrevida. Alguns pacientes têm uma recorrência de seu meduloblastoma, cinco e mesmo 10 anos após o tratamento. Em geral, são os pacientes mais velhos que têm essa recorrência tardia. São esses que se enquadram na chamada regra de Collins. A regra de Collins diz que se o paciente sobreviver por um período igual ao da sua idade, na época do diagnóstico, mais nove meses, terá menos de 2% de chance de ter recidiva^{3, 8}.

As falhas de tratamento ocorrem quase sempre no sítio tumoral (na fossa posterior) em até 70%. Existem várias hipóteses para explicar os casos de recidiva^{8, 12}.

A primeira dessas hipóteses é que depósitos micrometastáticos do tumor persistem na fossa posterior, ou em algum lugar do neuroeixo, a despeito da cirurgia e da radioterapia. O recrescimento é substancialmente mais vagaroso devido ao dano na cinética das células tumorais sobreviventes ao tratamento radioterápico. A segunda hipótese é a de que ficam células tumorais após o tratamento, e que a vigilância imunológica do organismo que se encarrega de neutralizá-las ou eliminá-las, em algum período falha e permite que células tumorais dormentes proliferem. A terceira hipótese sugere que o tumor original é totalmente erradicado pelo tratamento. Mais tarde, outras células normais próximas ao tumor, geneticamente predestinadas, sofrem metaplasia e neoplasia, formando um novo meduloblastoma⁸.

O meduloblastoma raramente tem disseminação extraneural, e as principais vias por onde ele pode ter esse tipo de disseminação são a via hematogênica e através dos "shunts" para a derivação do líquido cefalorraquidiano. Os principais locais das metástases por via hematogênica são a medula óssea, os ossos e as vísceras¹³.

O tratamento do meduloblastoma consiste em remoção cirúrgica seguida pelo tratamento radioterápico, quando é irradiado todo o neuroeixo. Em relação à Q.T, a validade dos vários es-

quemas terapêuticos no aumento da sobrevida está ainda sendo testada para ser corretamente estabelecida².

Um dos grandes problemas com relação aos tumores cerebrais, e também com o meduloblastoma, é que ainda não existe um sistema de estadiamento universalmente aceito. O sistema T.N.M., estabelecido num período em que as atuais técnicas diagnósticas e cirúrgicas não eram disponíveis, foi adaptado para o SNC com pouco sucesso. O envolvimento nodal (N) não é relevante, tumor (T) e metástases (M) são em geral registrados antes da cirurgia, e este sistema não indica o quanto de tumor ficou após a operação. Uma proposta de um novo sistema de classificação foi feita pelo Pediatric Neurosurgical Service of Texas Children's Hospital, chamado de MAPS (Metástases, idade, patologia e cirurgia) resumido nas Tabelas 1, 2, 3 e 4 e que serve para todos os tumores SNC¹⁰.

TABELA 1¹⁰ – Sistema de Classificação MAPS – metástase

M ₀	– Sem metástase
M ₁	– Presença de células tumorais na leptomenínge ou no LCR
M ₂	– Metástases demonstradas no compartimento supratentorial (levantadas por CT)
M ₃	– Metástases no compartimento espinhal (através de mielograma)
M ₄	– Metástases combinadas em 2 compartimentos (supratentoriais e/ou infratentorial e/ou espinhal)
M ₅	– Evidência de metástase hematogênica

TABELA 2¹⁰ – Sistema de Classificação MAPS – Idade

A ₁	– Maior de 3 anos
A ₂	– Menor de 3 anos

TABELA 3¹⁰ – Sistema de Classificação MAPS – patologia

P ₁	– Aparência microscópica benigna para o tipo tumoral clássico e com uma única célula bem diferenciada
P ₂	– Aparência microscópica anaplástica, maligna e com múltiplas linguagens celulares diferenciadas

**TABELA 4¹⁰ — Sistema de Classificação MAPS —
Cirurgia — Resíduos pós-operatórios confirmados
por avaliação de CT**

S ₀	—	Sem tumor
S ₁	—	Tumor remanescente menor que 1,5cm (maior diâmetro)
S ₂	—	Tumor remanescente maior que 1,5cm (maior diâmetro)
S ₃	—	Tumor remanescente (de qualquer lado) invadindo tronco cerebral (medula, pon- te, diencéfalo e mesencéfalo)
S ₄	—	Tumor remanescente (de qualquer lado) se estendendo dentro de mais de um compartimento do SNC (supratentorial, infratentorial e espinhal)

MATERIAIS E MÉTODOS

No Centro de Oncologia Campinas (COC), de setembro de 1977 a julho de 1985, foram atendidos 20 pacientes com diagnóstico de Meduloblastoma. Destes, três pacientes foram excluídos da presente análise, pois receberam tratamento em outro local.

Dos 17 pacientes tratados e acompanhados no COC, seis eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino (aproximadamente 2 para 1). Nenhum foi perdido do "follow-up" que variou de cinco a 88 meses, com mediana de 33 meses e média de 42 meses. A idade dos pacientes variou de 19 meses a 43 anos, com mediana de 19 anos

e média de 17 anos. Apenas sete pacientes eram menores de 15 anos (41%) e, destes, três tinham menos de cinco anos de idade (17,6%). A Tabela 5 resume os 17 casos.

Todos os pacientes foram submetidos a intervenção cirúrgica (craniotomia posterior). Após a cicatrização receberam radioterapia. O tratamento radioterápico, feito em uma unidade de Cobalto, incluiu, inicialmente, todo o neuroeixo até a dose total de 3.000 a 3.600 rads, dados 900 rads por semana. A seguir, foi dado um reforço de dose na fossa posterior até à dose total de 5.500 rads, em média.

RESULTADOS

Somente dois pacientes morreram pela doença dos quatro (22,5%) que recidivaram, até abril de 1986, quando este estudo foi realizado. O caso n.º 4 (Tabela 5) recidivou na fossa posterior, 66 meses após o diagnóstico. O caso n.º 7 apresentou, 21 meses após o diagnóstico, metástase na causa equina e após 52 meses estava vivo, mas com doença em atividade, após ter recebido mais 3.000 rads de radioterapia na recidiva. A sobrevida geral foi de 85% e a sobrevida livre de doença, em cinco anos, foi de 62% (Figuras 1 e 2).

O percentual de pacientes adultos (maiores de 14 anos), do total de pacientes, nesse estudo, foi de 59%. A Tabela 6 mostra percentuais de pacientes adultos em outros estudos. A variação foi de 15% a 51%.

TABELA 5 — Resumo dos 17 casos

Caso Nº	Paciente	Idade	Sexo	QT	Tempo de Seguimento (Meses)	Situação	Recidiva
1	EF	20a	F	—	88	SED	—
2	HF	31a	M	—	88	SED	—
3	JRT	5a	M	VM 26, BCNU	74	SED	—
4	EA	17a	M	—	66	SED	+
5	RTS	24a	M	—	66	SED	—
6	MOA	3a	M	—	54	SED	—
7	ES	19a	M	—	52	BCD	+
8	CAB	4a	M	—	42	SED	—
9	MLMT	21a	F	—	39	SED	—
10	LCM	20a	M	—	33	SED	—
11	MHSA	43a	F	—	32	SED	—
12	LCA	9a	F	MOPP, BCNU VM 26, Prednisona	20	MOCA	+
13	MRV	9a	M	—	20	SED	—
14	ZDN	19m	F	VM 26, BCNU	10	MOCA	+
15	LCAL	22a	M	—	7	SED	—
16	RCL	9a	F	—	6	SED	—
17	OSC	30a	M	—	5	SED	—

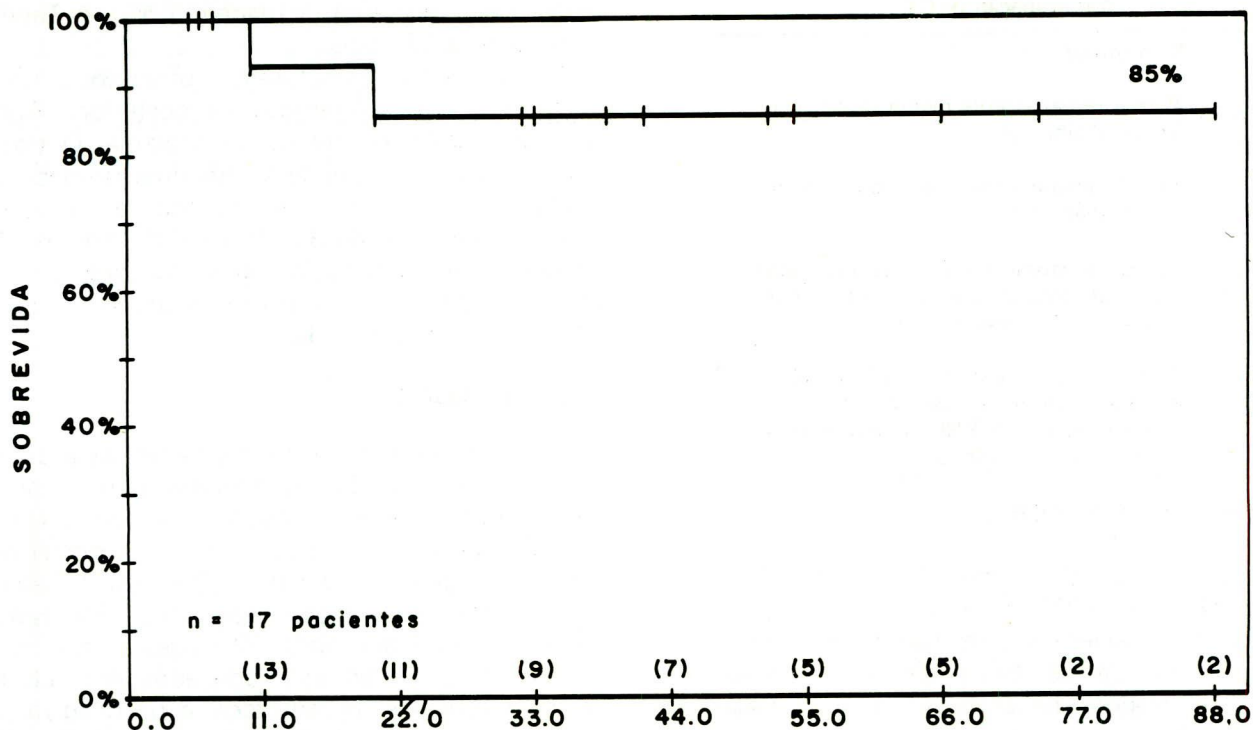


FIGURA 1 — Curva de Sobrevida geral (SOB). A curva foi feita segundo Kaplan-Meier. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período

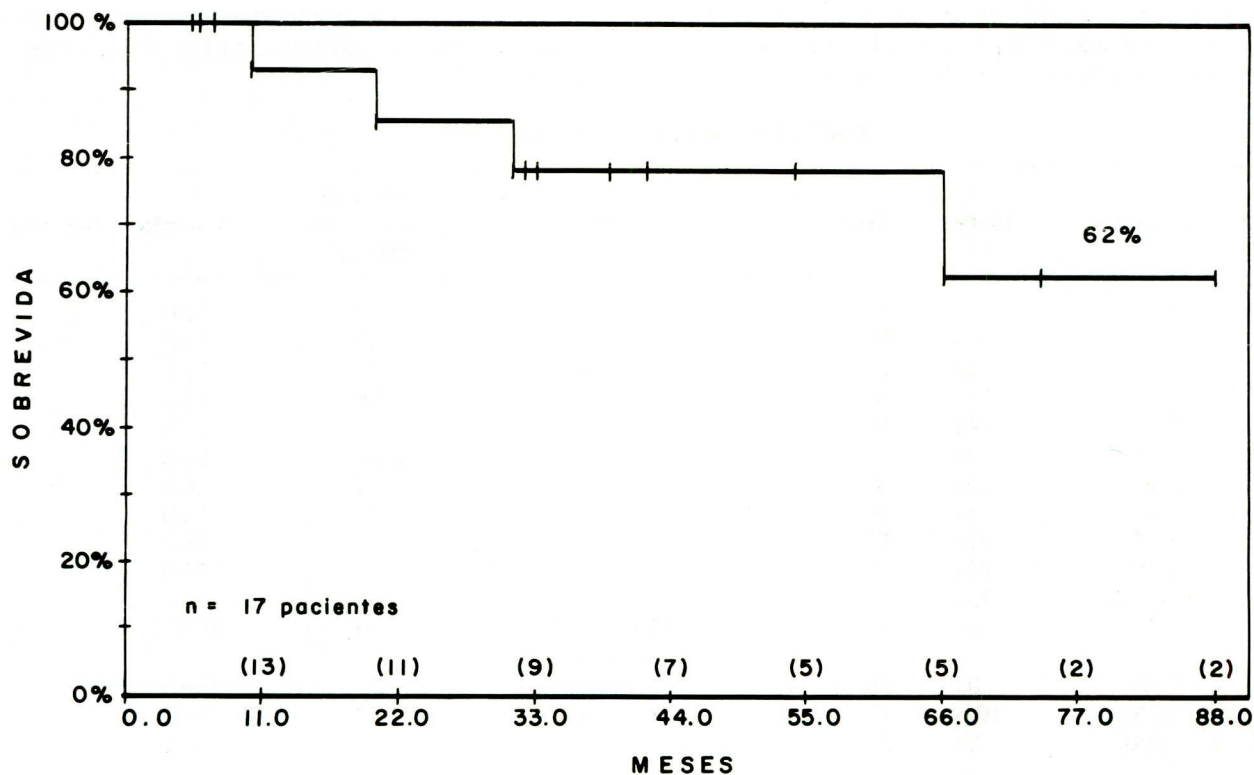


FIGURA 2 — Curva de sobrevida livre de doença (SLD). A curva foi feita segundo Kaplan-Meier. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período.

TABELA 6 — Percentuais de pacientes adultos estudados

Autor	Ano	Total de pacientes	Percentual de pacientes adultos
Aron	1969	24	7 (29%)
Berger and Elouide	1963	128	30 (23%)
Bloom et al	1972	108	16 (15%)
Chatty and Earle	1971	105	38 (36%)
Cushing	1930	61	13 (21%)
Kopelson et al	1982	43	22 (51%)
Quest et al	1978	118	28 (24%)
Rubenstein and North Field	1964	42	15 (36%)
Spitz et al	1947	97	30 (31%)
Lacôrte (*)	1986	17	10 (59%)
		743	209 (28%)

(*) presente trabalho

A taxa de sobrevida geral, neste estudo, em um ano foi de 94% e, em cinco anos, de 85%. A Tabela 7 mostra a sobrevida geral de um e cinco anos em outros estudos. A variação da sobrevida geral em um ano foi de 42% a 95% e a de cinco anos foi de 0% a 71%.

Todos os pacientes toleraram bem o tratamento radioterápico, mas tiveram alopecia na região da fossa posterior, praticamente irreversível. As complicações neurológicas ou no desenvolvimento esquelético axial devidos à radioterapia, foram inexpressivos.

DISCUSSÃO

Tivemos uma relação de incidência sexo masculino x sexo feminino de acordo com a literatura mundial (aprox. 2 para 1). Obtivemos uma

taxa de sobrevida geral de 85% e de sobrevida livre de doença de 62%, que estão entre as mais altas da literatura (Tabela 7). As justificativas para esses resultados podem ser: 1) o seguimento médio foi de apenas 42 meses; 2) 59% dos pacientes eram adultos. Segundo a regra de Collins, esses pacientes estão em alto risco de recidivar no período compreendido entre o dobro de suas idades mais nove meses; 3) apenas três pacientes eram menores de cinco anos, e o grupo de pior prognóstico encontra-se nessa faixa etária.

Praticamente não obtivemos complicação neurológica ou do desenvolvimento esquelético axial. Aqui, também, uma das explicações para esse fato é a alta taxa de pacientes adultos (maiores de 14 anos), que estão em uma fase de desenvolvimento onde a cinética celular é baixa, tanto no tecido neurológico quanto no esquelé-

TABELA 7¹⁴ — Comparação das taxas de sobrevida geral

Autor	Ano	Nº de Casos	Rel. m/F	Sobrevida Geral	
				1 ano	5 anos
Bailey & Cushing	1925	29	1.9:1	42%	0%
Cushing	1930	61	1.6:1	53%	3%
Bloom	1967	82	2.2:1	72%	38%
Aron	1971	22	1.6:1	79%	46%
Chaty & Earle	1971	105	2.5:1	44%	12%
Mealey & Hall	1977	45	1.3:1	80%	41%
Raimondi & Tomita	1979	51	2:1	72%	34%
Bongartz, et al	1979	28	2.1:1	83%	24%
Hirzch, et al	1979	57	1.4:1	93%	71%
Landeberg, et al	1980	50	1.8:1	73%	26%
Mazza, et al	1981	47	2.6:1	62%	25%
Leving, et al	1983	36	2.6:1	95%	45%
Lacôrte (*)	1986	17	1.8:1	94%	85%

(*) presente trabalho

tico, o que os deixa mais resistentes às complicações do tratamento radioterápico.

Muito embora tenhamos tido uma porcentagem elevada de pacientes adultos, a incidência mundial de meduloblastoma predomina em crianças (72% dos casos) (Tabela 6).

SUMMARY

Results of treatment for meduloblastoma were evaluated in 17 patients at Centro de Oncologia Campinas (São Paulo, Brazil). Follow-up periods ranged from 5 to 88 months. All patients underwent surgery and radiotherapy. Recurrences occurred in two patients (22.5%). Overall survival rate at 1 year was 94% and it was 85% at 5 years. Neurological sequelae were considered to be minimal and inexpressive.

UNITERMS: medulloblastoma, surgery, radiotherapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson WAD, Kissane JM. Pathology. Guanabara Koogan, 1982: 1744-1745.
2. Devita JR VT, Hellman S, Rosemberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. Lippincott. 1980: 1190-1229.
3. Bloom HJG, Lemerle J, Neidhardt MK, Netherlands PAV. Cancer in Children (Clinical Management): Springer-Verlag. 1975: 105-108.
4. Freeman AI. Introduction. Cancer. 1985; 56: 1743-1744.
5. Levin AV, Edwards MS, Wara WM, Fultoon D, Berger G, Wilson CB. Improvements in survival produced by sequential therapies in the treatment of recurrent medulloblastoma. Cancer. 1983; 51: 1364-1370.
6. Fletcher GH. Textbook of Radiotherapy. Lea & Febiger. 1980: 470.
7. Chin HS, Maruyama Y. Age at treatment and long-term performance results in medulloblastoma. Cancer. 1984; 53: 1952-1958.
8. Latchaw JP, Hahn JF, Moylan DS, Humphries R, Mealey J. Medulloblastoma: period of risk reviewed. Cancer. 1985; 55: 186-189.
9. Deutsch M, Laurent JP, Cohen ME. Myelography for staging medulloblastoma. Cancer. 1985; 56: 1763-1766.
10. Laurent JP, Chnag CH, Cohen ME. A classification system for primitive neuroectodermal tumor (Medulloblastoma) of the posterior fossa. Cancer. 1985; 56: 1807-1809.
11. Kun LE, D'Souza B, Teft M. The value of surveillance testing in childhood brain tumor. Cancer. 1985; 56: 1818-1823.
12. Kolpelson G, Linggrod RM, Kleinman GM. Medulloblastoma in adults: improved survival with supervoltage radiation therapy. Cancer. 1982; 49: 1334-1337.
13. Jereb B, Krishnaswami S, Allen JC. Radiation for medulloblastoma adjusted to prevent recurrence to the cribriform plate region. Cancer. 1984; 54: 602-604.
14. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Medulloblastoma in childhood: an epidemiological study. J Neurosurg. 1984; 61: 655-663.

XERODERMA PIGMENTOSUM: RELATO DE DOIS CASOS

LILIANE D. HERTER¹, NILTON T. HERTER², PAULO ROBERTO FERREIRA GODOY³, NELSON HELLER⁴, NÍVEO STEFFEN⁴, ROSAURA HARTMANN⁵, MILTON LUIS WANBERG⁶

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas e Hospital Santa Rita — Porto Alegre, RS

RESUMO

O Xeroderma pigmentosum é uma doença grave, rara e hereditária. Seu diagnóstico é essencialmente clínico e, até o momento, não há uma terapêutica totalmente eficaz para a doença básica. Baseados nisso, os autores revisam na literatura a etiologia, etiopatogenia e patologia desta doença. A seguir, relatam dois casos clínicos tratados no Hospital Santa Rita da Associação Sulriograndense de Combate ao Câncer, enfatizando o tratamento clínico e cirúrgico da doença básica e suas lesões pré-cancerosas e cancerosas.

UNITERMOS: Câncer — câncer de pele — prevenção do câncer de pele

INTRODUÇÃO

O **xeroderma pigmentosum** (X.P.) é uma doença rara, grave e transmitida por herança autossômica recessiva. Apresenta um defeito enzimático na reparação do DNA celular quando exposto à irradiação ultravioleta^{1,2,3}, provavelmente, envolvendo uma endonuclease¹. El-Hefnawi et al. (1965) sugeriram a relação com o "locus" do grupo sanguíneo ABO⁴. A incidência de X.P. é em torno de 1:250.000⁵.

A partir de culturas de fibroblastos, foram identificadas oito formas de **Xeroderma pigmentosum**. Uma delas é dita variante porque apresenta um defeito na pós-replicação do DNA. As outras sete formas são chamadas de complementares, subgrupadas de A a G, e apresentam erro no mecanismo de reparação do DNA^{6,7}.

A prevalência é maior em povos consanguíneos, como os árabes, japoneses e judeus, sendo raro em negros e europeus¹. Acomete igualmente homens e mulheres^{1,4}. O risco de recorrência é de 25% para cada irmão do afetado e não aumenta para seus filhos, a não ser que o cônjuge seja também homozigoto ou heterozigoto¹.

Essa doença envolve a pele e, menos frequentemente, está associada à forma ocular, neurológica ou genital².

Ao nascer, o paciente apresenta fotofobia e fotossensibilidade^{1,2}. Entre três e cinco anos, surgem efélides nas áreas expostas à luz solar^{4,8,9}.

O envolvimento cutâneo compõe-se de três fases: 1ª, eritema e pigmentação; 2ª, atrofia e telangiectasia; e 3ª, neoplasia^{9,3}. As lesões de pele, neoplásicas ou pré-neoplásicas, mais frequentes são: ceratose senil, ceratoacantoma, angioma, carcinoma, melanoma e raramente fibrossarcoma¹. Lábio é uma zona frequentemente acometida¹. Fischer et al., estudando 33 pacientes, observaram em todos os casos, efélides, despigmentação, atrofia e múltiplas lesões de ceratose actínica nas áreas expostas à luz solar. Destes, vinte pacientes portavam neoplasias, sendo o carcinoma basocelular mais frequente no grupo variante, o carcinoma epidermóide no grupo A e C e o melanoma e a mancha melanótica pré-neoplásica no grupo D¹⁰.

Quanto à forma neurológica, podemos encontrar microcefalia, retardo mental progressivo, coreoatetose, ataxia, surdez neurossensorial, arreflexia, resposta plantar em extensão (Babinski), espasticidade, eletromiografia e biópsia muscular patológicas⁶.

Em relação à forma ocular, Fischer et al. observaram o envolvimento de 21 entre 33 pacientes. As manifestações encontradas foram: despig-

¹Doutoranda. ²Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia e Chefe do Serviço de Cabeça e Pescoço. ³Pós-Graduando. ⁴Serviço de Cirurgia Plástica. ⁵Serviço de Dermatologia. ⁶Serviço de Pediatria. Endereço para correspondência: ²Hospital Santa Rita. Rua Professor Sarmento Leite, 187. Porto Alegre, RS. 90000.

mentação da pele palpebral, telangiectasia palpebral, telangiectasia conjuntival, atrofia da pálpebra inferior e perda de cílios, despigmentação da íris, papiloma palpebral, displasia e úlcera da córnea, despigmentação da conjuntiva, tumor da conjuntiva tipo pingüecula, ectropium e atrofia do estroma da íris¹⁰.

Existem quatro outras doenças hereditárias em que o mecanismo do reparo do DNA é deficiente: ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e síndrome de Cockayne^{3, 4}. Welshimer et al. estudaram as malformações congênitas e os distúrbios do desenvolvimento em várias famílias de pacientes com ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi e **xeroderma pigmentosum**. Concluíram que os heterozigotos dos genes de cada uma dessas doenças eram suscetíveis às mesmas malformações e distúrbios do desenvolvimento mais freqüentes nos homozigotos. Em relação ao xeroderma, o retardo mental, a microcefalia e a doença neurológica eram freqüentes nos afetados pela doença e nos seus familiares¹¹.

A punção do líquido amniótico pode constituir um argumento de peso sobre uma eventual interrupção da gravidez^{9, 12}.

O prognóstico do **Xeroderma pigmentosum** é pobre. Os pacientes morrem antes dos vinte anos por câncer ou infecção^{1, 8}. A doença é mais agressiva, quanto mais precoces forem as manifestações clínicas².

MATERIAL E MÉTODOS

Nosso trabalho desenvolveu-se no Serviço de Cirurgia em Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita, na cidade de Porto Alegre.

Coincidentemente, no ano de 1985, foram encaminhadas duas crianças por apresentarem lesões dermatológicas graves e de evolução progressiva, necessitando tratamento especializado.

A) A. M. D. P., 6 anos, sexo feminino, branca, natural e procedente de Rosário do Sul. Filha única do segundo matrimônio de sua mãe. Primeiro caso na família. Desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor adequados para a idade. Início das lesões aos 3 anos. Sem tratamento prévio. Bom estado geral.

Ao exame físico encontrou-se: pele seca e descamativa com manchas hipo e hiperpigmentadas e atrofia em algumas áreas, além da presença de inúmeras efélides predominando na face e tórax (figura nº 1). A pele das mãos, da região submandibular e da região axilar, mostrava aspecto normal (figuras 2 e 3).



FIGURA 1 — Paciente A. Aspecto prévio ao tratamento. Nota-se a presença de efélides predominantes em face e tórax e lesões ulcerovegetantes em lábio superior, ápice no nariz e pálpebra inferior.

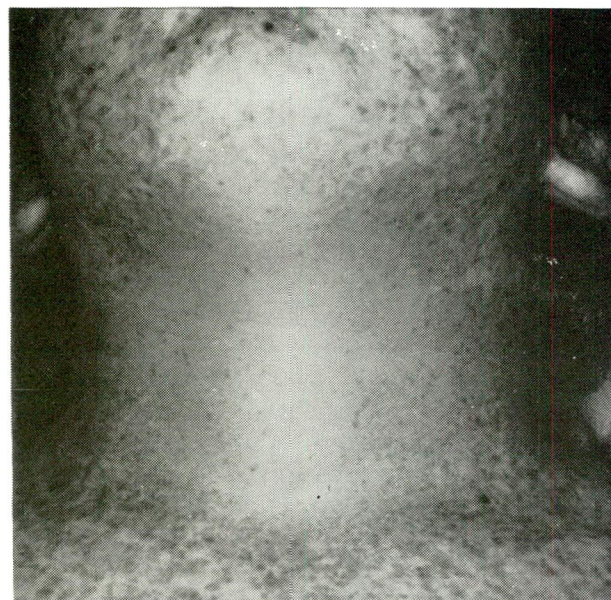


FIGURA 2 — Paciente A. Pele de região submandibular de aspecto normal.

A face apresentava várias lesões eritematosas com telangiectasias e hiperqueratose, algumas impetiginosas e recobertas por crostas e outras com



FIGURA 3 — Paciente A. Aspecto final de tratamento cirúrgico e clínico. Região axilar de aparência normal.

erosão plana, após o desprendimento das crostas.

Na região frontal, localizavam-se duas lesões de corno cutâneo com intensa hiperqueratose.

Encontrou-se, também, atrofia das pálpebras inferiores e intensa fotofobia, além de duas lesões ulcerovegetantes, uma localizada na pálpebra superior direita, e outra no ápice do nariz. Apresentava também uma lesão de configuração irregular e ulcerada, comprometendo a pele do lábio superior (figura nº 1).

Não foram constatadas anormalidades nos demais aparelhos e sistemas.

B) N. F. R., 10 anos, sexo masculino, branco, natural e procedente de Uruguaiana. Segundo gemelar de uma gestação sem intercorrências. Pais primos em 1º grau. Desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor adequados. Lesões de pele desde os 3 anos de idade. Sem tratamento prévio.

Exame físico: presença de efélides disseminadas pelo corpo, exceto na região submandibular, e alguns "nevus melanicus" no tórax e face.

Inúmeras lesões vinhosas e telangiectásicas na pele da face. Várias lesões ceratósicas e impetiginosas, especialmente, na pele do nariz e regiões infra-orbitárias (figuras 4 e 6).

Lesão ulcerovegetante de pavilhão auricular direito, ocupando toda a concha auditiva (figura nº 5).

Múltiplos linfonodos cervicais palpáveis, móveis, macios e dolorosos, com características inflamatórias.

Demais aspectos clínicos normais ao exame físico.

RESULTADOS

Tratamento Clínico:

Poucos recursos terapêuticos estão à nossa disposição até o momento, para o tratamento do **xeroderma pigmentosum**.



FIGURA 4 — Paciente A no pós-operatório tardio e paciente B antes de iniciar o tratamento.

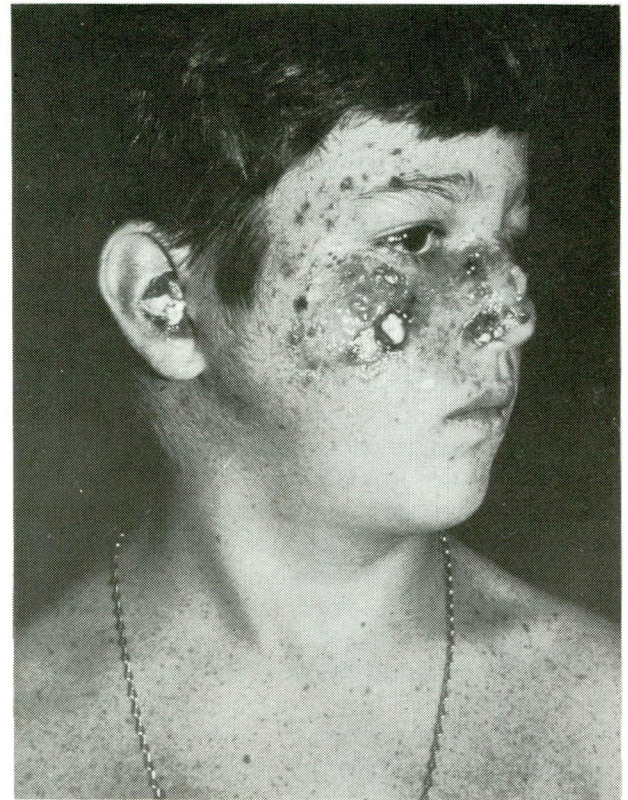


FIGURA 5 — Paciente B. Vista lateral direita. Tumor ulcerovegetante de pavilhão auricular e várias lesões ceratósicas e impetiginosas de região nasal e infra-orbitária.

O mais importante é evitar que o paciente se exponha à irradiação ultravioleta, evitando, des-



FIGURA 6 — Paciente B. Vista lateral esquerda.

sa maneira, o surgimento dos tumores malignos e/ou pré-malignos.

Recentemente, tem-se observado o efeito altamente eficaz do uso dos retinóides aromáticos, na profilaxia dos novos tumores. Esse tratamento profilático foi realizado na paciente A. A dose inicial foi de 0,5 mg/kg de peso corporal, tendo a mesma se mantido estável, até o momento, devido à tolerância da paciente e a ausência de alteração nos exames laboratoriais. Os efeitos colaterais dos retinóides foram considerados não — significativos nessa paciente.

Os derivados aromáticos (Ro 10-9359), usados via oral na dose de 1 mg/kg/dia, indicados nas genodermatoses e dermatoses eritemato-descamativas, causam melhora significativa do eritema, infiltração, descamação e hiperqueratose. Além do seu uso no X. P., o ácido retinóico é benéfico em grande número de dermatoses, como a eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa e clássica, ictiose lamelar, ictiose vulgar, ceratose palmar e plantar, acne cística, lúquen plano da mucosa oral, nevo epidérmico verrucoso sistêmicos.*

Os efeitos colaterais não necessitam de interrupção do tratamento e são listados a seguir: secura dos lábios (100%), afinamento da pele (93%), secura das mucosas oral e nasal (82,2%), descamação (42,2%), prurido (17,8%), alopecia (15,6%), rágades (4,4%). A administração oral do Ro 10-9359 alcança sua concentração máxima no plasma de 600 mg/ml, após quatro horas.*

Os mecanismos de ação dos retinóides sintéticos permanecem inteiramente desconhecidos, porém podem ser relacionados à habilidade da vitamina A de afetar a síntese de glicoproteínas e diferenciação epitelial. Guillot et al. relataram um caso de X. P. tratado com associação do retinóide e betacaroteno-cantaxantina^{1 3}.

A vitamina A é necessária para o desenvolvimento normal dos tecidos epiteliais. Essa vitamina e seus derivados naturais e sintéticos (retinóides) demonstram atividade significativa como agentes quimiopreventivos em numerosos sistemas animais e em tumores induzidos por agentes carcinogênicos químicos ou físicos, bem como atividade antiproliferativa em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de células epidérmicas^{1 4}.

No uso de Ro 10-9359, durante semanas ou meses (\pm 75 dias), observou-se tendência à elevação do número de bilirrubinas totais, aumento crescente dos monócitos sangüíneos e, algumas vezes, aumento dos níveis de SGPT e SGOT. A razão para essa susceptibilidade à droga é desconhecida.*

O controle da toxicidade do retinóide é feito pelo exame físico a cada duas semanas e pelas provas de função hepática (LDH, SGOT, SGTP, Bilirrubinas, CBC e tempo de protrombina) a cada mês. Não foram notadas depressão da medula óssea ou toxicidade hepática. Náuseas e vômitos são raros^{1 4}.

Simultaneamente, foram realizados tratamentos tópicos, com 5-Fluorouracil, nas ceratoses actínicas, e creme hidratante, à base de uréia, nas áreas com xerodermia. A paciente fez também uso de filtro solar.

A fotoproteção é um elemento indispensável para o tratamento do X.P., sendo feito através de cuidados cosméticos (protetor solar grau 15) e indumentária (roupas, óculos escuros, vidros de janelas que filtrem a luz solar etc.)^{2, 13}.

Segundo alguns autores, a terapêutica tópica com 5-Fluorouracil (5-FU) creme a 5% é o método mais satisfatório para o tratamento das ceratoses actínicas disseminadas, assim como para o tratamento de outras lesões cutâneas pré-neo-

* VIGLIOGLIA, PA. Therapeutic evaluation of the oral retinoid Ro 10-9359 in several nonpsoriatic dermatoses. V Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericano del Cono Sud — 3 a 6 de Mayo de 1980.

* VIGLIOGLIA, PA, Op. cit.

plásticas e neoplásticas, pela sua pronunciada atividade citotóxica local e muito seletiva, sem prejudicar a pele sadia limítrofe. Em geral, o tratamento com o 5-FU tem duração de duas a quatro semanas, sendo, em certos casos, necessário prolongar-se por mais tempo. A superfície cutânea não deve ser maior que 500cm² (23cm x 23cm). Caso exceda esse limite, deve-se escalar o tratamento por zonas. Nos pacientes com carcinoma basocelular, o tratamento deve ser continuado até a fase de ulceração. Nas outras afecções, apenas até o estágio de erosão. Essa substância não deve ser colocada em contato direto com mucosas e com os olhos^{1 5}.

Ceratose arsenical, radioceratose e ceratose associada com X.P. não deveriam ser irradiadas porque a pele envolvida já está danificada por agentes externos. Excisão cirúrgica, eletrocoagulação ou medidas similares são preferidas^{1 6}.

Lorette et al. (1983) relataram um caso de um paciente que apresentou alterações de pele clínica e histologicamente compatíveis com X.P. e relacionaram-nas com um tipo tardio e verdadeiro induzido por psoralenos e ultravioleta ou com um pseudo-X.P. induzido por fotoquimioterapia prolongada⁸.

Os resultados tornaram-se evidentes a partir do primeiro mês de tratamento. As lesões malignas e pré-malignas deixaram de proliferar tão rapidamente como ocorre nos casos habituais. Observou-se também uma resolução no aparecimento de novas lesões pré-cancerosas.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Não obstante o tratamento preventivo e protetor ser o mais importante para o controle da doença, e devido à progressão das lesões, impõem-se medidas terapêuticas mais radicais para controlá-las. Os procedimentos cirúrgicos indicados consistem em: 1 — dermoabrasão; 2 — eletrocoagulação das lesões; 3 — exérese e suturas das lesões; 4 — enxerto de pele.

A dermoabrasão foi empregada, pela primeira vez, no tratamento do X.P., por Yosipovitch, em 1965, o qual observou controle das lesões por dezoito meses. Está indicada na fronte, regiões laterais da face e mento. As lesões controláveis por esse procedimento são as ceratoses graves e disseminadas. Lemaitre^{1 7} utilizou-a em 1982, em um paciente, observando que a epiteliação processou-se a partir da terceira semana, obtendo tardiamente excelente resultado. Deve-se proceder à eletrocoagulação e às exéreses simples de lesões à medida que as mesmas apareçam, podendo-se controlá-las perfeitamente. Sua indica-

ção é no tratamento de carcinomas iniciais. Devido às retrações que podem determinar, devem ser evitadas nas seguintes regiões: palpebral, nasal e labial, em torno, portanto, dos orifícios naturais da face. A paciente A foi submetida a múltiplas exéreses e suturas de lesões da face (carcinomas basocelulares) e uma ressecção de lesão do lábio superior (carcinoma epidermóide cornificado) em 1984. No ano seguinte, novas ressecções simples foram necessárias.

Os enxertos de pele são importantes recursos utilizados pelos cirurgiões (Moore, 1954; Woolf, 1959; Martins, 1964; Gleason, 1970; Vaillant, 1979; Wouly, 1980). Lemaitre^{1 7} os indica para reparações nas regiões orbitária, nasal e labial. As regiões doadoras de pele são as protegidas do sol (retroauricular, tronco, face medial dos braços, couro cabeludo e outras). Na paciente A, em 1984, procedeu-se à exérese de um tumor na pálpebra superior, com enxerto de pele total. Posteriormente, em 1985, houve nova exérese de um tumor na asa do nariz e no "philtrum", reparadas ambas com enxertos de pele total. Recomenda-se que a pele enxertada seja maior que a área receptora, a fim de se evitarem retrações indesejáveis^{1 7}.

Deve-se observar ainda que a pele transplantada sofrerá os mesmos efeitos de irradiação UV, se não forem tomadas medidas severas de proteção^{1 7}.

Atualmente, um ano após os últimos procedimentos cirúrgicos e fotoprotetores, a paciente A encontra-se bem e sem lesões cutâneas (Figura 3).

Quanto ao paciente B, não nos foi permitido realizar o tratamento clínico e cirúrgico adequados, pois seus pais recusaram-se a submetê-lo ao tratamento proposto. Por isso, voltamos a salientar a importância do diagnóstico precoce. Caso contrário, a terapêutica torna-se tão agressiva, que os familiares — e a própria criança — têm dificuldade em compreendê-la e aceitá-la, e a doença prossegue com sua evolução natural.

Não devemos esquecer que essas crianças necessitam também de suporte psicológico, pois convivem com uma doença grave e de prognóstico sombrio. Sua aparência externa é antiestética e agressiva. Além disso, são obrigadas a inverter seus hábitos de vida para dormirem de dia e estarem em vigília à noite, evitando, com isso, a luz solar e suas conseqüências.

DISCUSSÃO

X.P. é uma doença rara, e seu tratamento ainda não foi preconizado. Os autores, então, sugerem uma abordagem multidisciplinar, empre-

gada com sucesso no Hospital Santa Rita. Revisando a bibliografia e selecionando uma maneira de controlar a doença básica, foram usados o 5-Fluorouracil, retinóide aromático, filtro solar, creme hidratante à base de uréia e cirurgia em casos selecionados. Tanto a literatura quanto os profissionais especializados não referem o uso da radioterapia no X.P.

Concluindo, parece-nos importante despertar o interesse dos profissionais da saúde para essa moléstia, tendo em vista que:

- é uma doença grave;
- é rara e, por isso, pouco lembrada;
- freqüentemente precede uma neoplasia;
- tem caráter hereditário, sendo o aconselhamento genético, portanto, de grande importância;
- não há um tratamento eficaz para a doença básica;
- medidas adequadas e precoces ajudam o seu controle.

SUMMARY

Xeroderma pigmentosum is a rare, serious and hereditary disease. The diagnosis is essentially clinical. So far, there is not a completely efficacious therapy. Based on these facts, the authors review the literature concerning the etiology, etiopathogenesis and pathology of the condition. They report two cases treated in the Hospital Santa Rita of Associação Sulriograndense de Combate ao Câncer emphasizing the clinical and surgical treatment of the disease, and its precancerous and cancerous lesions.

UNITERMS: skin cancer, prevention of skin cancer

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Rodolfo C. Radke, à Dr.^a Ana Piana, ao Dr. Anor Jorge Maciel Fernandes, ao Dr. Carlos Alexandre Blochtein, ao Departamento de Anatomia Patológica e à Disciplina de Genética da

FFFCMPA por sua atenção e colaboração. Agradecem também ao Diretor dessa faculdade, Dr. Heitor Masson Cirne Lima, pelo grande incentivo e estímulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergsma D. Birth defects compendium. 2nd ed. New York, The National Foundation March of Dimes, 1979; 1088-1089.
2. Bocciarelli G, Biggini C, Capurro S, Gari M, Rava C, Santi PL. Xeroderma pigmentoso: considerazioni su un caso di familiarità. Minerva Chir. 1983; 38: 935-938.
3. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics. 1st ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1982; 321-325.
4. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 6th ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1983; 976-977.
5. Mitra S, Narasimharao KL, Pathak IC. Xeroderma pigmentosa. J Indian Med Assoc 1983; 81: 204-205.
6. Robbins JH, Polinski RJ, Moshell AN. Evidence that lack of deoxyribonucleic acid repair causes death of neurons in xeroderma pigmentosum. Ann Neurol. 1983; 13: 682-684.
7. Kobayashi M et al. Skin tumors of Xeroderma pigmentosum. J Dermatol. 1982; 9: 319-322.
8. Lorette G, Jafar R, Grojean MF, Benatre A. Xeroderma Pigmentosum-like Changes. Arch Dermatol. 1983; 119: 873-874.
9. Ndiaye B, Ball MD, Strobel M, Niang I. Xeroderma pigmentosum: première observation sénégalaise. Dakar Med. 1983; 28: 167-172.
10. Fischer E, Thielmann HW, Neundörfer B, Rentsch FJ, Edler L, Jung EG. Xeroderma pigmentosum patients from Germany: clinical symptoms and DNA repair characteristics. Arch Dermatol Res. 1982; 274: 229-247.
11. Welshimer K, Swift M. Congenital malformations and developmental disabilities in Ataxia-Telangiectasia, fanconi anemia, and xeroderma pigmentosum families. Am J Hum Genet. 1982; 34: 781-793.
12. Barthelemy H, Claudy AL, Lauras B, Freycon F. Diagnostic anténatal du Xeroderma pigmentosum. Arch Fr Pediatr. 1983; 40: 198.
13. Guillot B, Favier C, Guilhou JJ, Meynadier J. Xeroderma pigmentosum: un cas traité par l'association Bêta-carotène-Cantraxantine et rétinóide aromatique. Ann Dermatol Venereol. 1984; 111: 65-67.
14. Meyskens FL, Gilmartin E, Alberts DS et al. Activity of Isotretinoin against squamous cell cancers and preneoplastic lesions. Cancer Treatment Reports. 1982; 66: 1315-1319.
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatologic and Venereologie. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1984; 352, 353, 1025.
16. Braun-Falco O, Goldschmidt H, Lukacs S. Dermatologic Radiotherapy. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1976; 102.
17. Lemaître A, Romagnolo J, Linker M. La chirurgie dans le traitement du Xeroderma pigmentosum. Acta Stomatol Belg. 1983; 80: 121-130.

OPINIÃO / ATUALIZAÇÃO

"SCREENING" EM CÂNCER

EDUARDO FAERSTEIN

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

As insuficiências do conhecimento científico e dos serviços de saúde, interesses econômicos dominantes e outras variáveis sócio-culturais fazem, de modo diverso, com que a prevenção da ocorrência do câncer, e a cura completa da doença clinicamente manifesta, apresentem resultados ainda circunscritos e insatisfatórios para a maioria das neoplasias.

Tendo em vista essas limitações, assistiu-se nos países desenvolvidos, na década de 70, ao crescimento de propostas e práticas de programas de "screening", encarados então como estratégia intermediária fecunda. A lógica é tentadora: através da aplicação em massa, em população assintomática, de testes mais ou menos simples e de baixo custo, buscar-se-ia a identificação de pessoas com maior probabilidade de estarem cursando a fase pré-clínica da doença, a ser confirmada ou não por exames mais acurados. A intervenção médica, nesses casos, seria mais precoce e portanto mais eficaz¹.

Inicialmente eram vislumbradas dificuldades relacionadas apenas aos custos dos programas e à adesão da população. Mas o assunto foi-se revelando bastante mais complexo, e vem-se multiplicando nos últimos anos o número de epidemiologistas dedicados à investigação da racionalidade e do impacto populacional das atividades de "screening" em geral, e para o câncer em particular.

A adoção de um procedimento de "screening" em massa deve estar fundamentada em evidências de sua eficácia em nível populacional. Esse maior rigor, presente nas recomendações de organismos internacionais², deriva também da análise de situações indesejáveis que tais programas

eventualmente criam. Pessoas cujas neoplasias são incuráveis, ou que morreriam de doença intercorrente antes de seu câncer tornar-se sintomático, podem ser levadas mais precocemente a tratamentos debilitantes. Podem ser realizados procedimentos diagnósticos adicionais invasivos e desnecessários em muitos indivíduos (falsos positivos). Há também uma questão de cunho ético, não menos importante: o "screening" implica na transformação de uma população "sadia" em "pacientes", tornando ainda mais aguda a necessidade da comprovada eficácia e segurança dos procedimentos³.

Considera-se que alguns pré-requisitos, ligados às doenças e aos procedimentos, indicam a pertinência de um programa de "screening"⁴. A doença deve acarretar conseqüências graves para a população escrutinada (alta letalidade, ou morbidade severa e prolongada), e sua fase pré-clínica detectável possuir prevalência expressiva nessa população. Ademais, o tratamento realizado nessa fase deve ser comprovadamente mais eficaz em relação ao efetuado depois que os sinais e sintomas levem ao diagnóstico.

A validade do teste empregado — poder de discriminar doentes e não doentes — é medida através da proporção de resultados positivos fornecidos entre as pessoas que apresentem a condição (**sensibilidade**), e de resultados negativos entre os que não a possuam (**especificidade**). Os valores desses parâmetros são influenciados pela definição de qual lesão efetivamente já representa a fase pré-clínica da doença (critério de positividade do teste). Isso depende do conhecimento de sua história natural, que é ainda obscura na maioria das localizações.

Além da validade, a adequação de um teste é também avaliada por sua **confiabilidade** (capacidade de fornecer o mesmo resultado em exames repetidos no mesmo indivíduo), **inocuidade**, **custo**, **aceitabilidade e facilidade de aplicação**.

O **valor preditivo** é uma medida de operação dos programas, e informa a proporção de pessoas que, positivas ao teste, terão seu diagnóstico confirmado pelas avaliações posteriores. O baixo valor preditivo de um programa é determinado pela baixa prevalência da doença na população, ou pela baixa especificidade do teste utilizado. Isso acarretará alta proporção de falsos positivos, com custos elevados e precário rendimento da atividade. Resultados melhores podem ser alcançados caso haja direcionamento a grupos de alto risco, que apresentarão maior prevalência da fase pré-clínica entre os escrutinados, ou pelo aumento da especificidade do teste.

A eficácia de uma estratégia de detecção e tratamento precoces deve idealmente ser avaliada através de ensaios controlados, onde os grupos cujos resultados serão comparados (submetidos ou não ao "screening"), são compostos por indivíduos neles alocados de forma aleatória. A randomização garante a comparabilidade dos grupos, minimizando a influência de variáveis intervenientes. Na área do câncer, evidências experimentais desse tipo são ainda restritas ao papel efetivo da mamografia na redução da mortalidade por câncer de mama em mulheres acima de 50 anos⁵.

Inúmeros fatores de ordem prática impedem a realização mais freqüente desses estudos randomizados. Quando o procedimento já se tornou de uso corrente, como a colpocitologia vaginal, a alocação de um grupo controle torna-se inviável do ponto de vista ético.

Tais dificuldades têm levado à utilização crescente de métodos não-experimentais para a avaliação do impacto de programas de "screening". Até anos atrás, era comum a comparação entre as taxas de sobrevivência dos pacientes detectados pelos programas e as dos casos diagnosticados por aparecimento de sintomas. Essa comparação, no entanto, está sujeita ao chamado "viés de tempo de avanço" ("lead time bias"). O tempo de avanço é o intervalo entre o diagnóstico efetuado por "screening" e aquele que seria realizado a partir do aparecimento do quadro clínico. A maior sobrevivência entre os escrutinados pode ser devida apenas à antecipação do diagnóstico, e não ao adiamento do óbito.

Tem sido apontado também um "viés de duração" ("length bias"), determinado pelo fato de que lesões de crescimento lento — e prognóstico mais favorável — apresentam fase pré-clínica de-

tectável mais longa. Como a prevalência de uma lesão é função de sua duração média, essas lesões de crescimento lento terão prevalência muito maior de que as de crescimento rápido. Na medida em que o "screening" detecta exatamente essas lesões prevalentes em fase pré-clínica, as de crescimento lento estarão mais representadas. Por outro lado, casos não detectados pelo "screening" e diagnosticados por sintomas no intervalo entre os exames tendem a apresentar lesões de crescimento rápido e pior prognóstico. Esse fato pode igualmente diferenciar as taxas de sobrevivência, independentemente do valor intrínseco da detecção precoce⁶.

A diminuição real da taxa de mortalidade, e não o simples aumento do tempo de sobrevivência, é hoje encarada como o parâmetro mais conveniente para avaliação de impacto. Compara-se, por exemplo, as taxas de mortalidade no grupo escrutinado com os da população geral. Mas aqui também há problemas: as pessoas voluntariamente submetidas ao "screening" tendem a ser mais preocupadas com sua saúde, mais alertas em relação à doença incipiente e mais aderentes ao tratamento. Tendem, portanto, a apresentar um "viés de auto-seleção", que as predispõem a mortalidade mais baixa independentemente dos possíveis efeitos benéficos do programa.

Deve ser mencionada uma possível distorção adicional. Como são muitas vezes imprecisos os limites entre as células benignas e malignas ocorre que o "screening" pode "superdiagnosticar" como câncer o que não o é, e nunca o viria a ser. Essa situação pode tanto superestimar a sobrevivência como subestimar a mortalidade no conjunto de casos detectados pelo programa.

Os métodos não-experimentais podem incluir análises de correlação entre as taxas de mortalidade antes e depois da introdução do "screening" em determinada região, e a evolução da intensidade da detecção, ou entre as taxas de diversas regiões e seus diferentes níveis de cobertura do "screening"⁴. A metodologia analítica do tipo caso-controle tem sido também adotada, onde se comparam os antecedentes de realização dos testes entre casos e controles. O consenso acerca da eficácia dos programas dirigidos ao câncer cérvico-uterino foi obtido a partir dos resultados de estudos não-experimentais⁷.

As neoplasias de colo uterino e de mama possuem expressiva magnitude em nosso país, e o "screening" é indicado como método aplicável ao controle de ambas. Carece-se de decisão política das instituições de saúde, que confira a devida prioridade à implementação adequada das atividades.

Em relação ao câncer de pulmão, estômago,

cólon e reto, bexiga e cavidade oral, principalmente, virão à tona nos próximos anos os resultados de estudos em andamento em vários países, que investigam a eficácia do "screening".

Deverão ser acompanhados com interesse pelos profissionais da cancerologia e saúde pública, já que poderão conferir bases científicas a possíveis ações de alcance coletivo, que contribuam para o controle do câncer na população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiser SJ. The emergence of the concept of screening for

- disease. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 1978; 56: 403-425.
2. Prorok PC, Miller AB. Screening for cancer. UICC Technical Report Series — vol. 78 Geneva: UICC, 1984.
3. Miller AB. Fundamental issues in screening. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 1064-1074.
4. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *JNCI* 1980; 64: 1263-1272.
5. Day NE, Baines CJ, Chamberlain J, Hakama M, Miller AB, Prorok P. UICC project on screening for cancer: report of the workshop on screening for breast cancer. *Int. J. Cancer* 1986; 38: 303-308.
6. Morrison AS. *Screening in chronic disease*. New York: Oxford University Press, 1985: 131-137.
7. Guzick DS. Efficacy of screening for cervical cancer: a review. *AJPH* 1978; 68: 125-134.

TEMAS DE REVISÃO

LUNG CANCER – 1986

RONALD FELD

The Princess Margaret Hospital – Toronto, Canada

In the United States, lung cancer is the most frequent site of cancer in men (22%) and tied for the third most common site (uterus) in women based on the 1986 estimated cancer incidence¹. It is the most frequent cause of cancer death in men (35%) and 1986 estimates suggest it is the most frequent cause of cancer death in women (19%), slightly greater than breast cancer (18%).

Although the cause of lung cancer is almost certainly multifactorial, the most important factor is clearly tobacco use. There is a very high frequency of this malignant tumour in smokers; in addition, there appears to be a passive effect with an increased incidence in the occupants of households exposed to smokers. Asbestos and other occupational materials may also play a part in this disease.

Histological Classification

Although elaborate, pathologic classifications of lung cancer exist² such as that developed by the World Health Organization, a simple classification is much more practical (Table I). Squamous cell carcinoma is probably still the most common type but there is evidence that the incidence of adenocarcinoma is increasing significantly worldwide. There is no clear explanation for this observation. Small cell lung cancer has remained relatively constant at 20-25% of cases.

TABLE I – Major histologic types of lung carcinoma

CELL TYPE*	%
Small cell (oat cell)	20
Large cell (anaplastic)	15
Squamous cell (epidermoid)	40
Adenocarcinoma	25
Others (e.g., bronchoalveolar)	1-3

* 2% to 4% are mixed adenosquamous.

For therapeutic considerations, one can divide histological types into small cell and non-small cell with the subtypes of the latter being less important. This classification is very useful therapeutically and will be discussed later.

Screening

The screening of populations at high risk for lung cancer has been attempted in order to detect the disease earlier and hopefully to cure more patients. This would appear to be rational in that there is good evidence that the cure rate for earlier stages of disease is higher than for more advanced stages, particularly within surgically resectable patients. A number of large scale screening studies sponsored by the N.C.I. (U.S.) have had very long follow-up including studies from the Mayo Clinic, the Memorial Sloan-Kettering and John Hopkins University. These subjects were middle-aged smokers who had serial chest roentgenograms and examinations of sputum carried out. When the cytological findings were positive or suggestive, bronchoscopy and other investigations were carried out as indicated. The data has recently been updated³⁻⁵. Although a larger number of tumours were found in the screened groups compared to the non-screened groups, this has not translated into longer survival. Therefore at present, it would appear that routine screening of even high-risk subjects (smokers, asbestos and uranium workers) is not indicated.

Diagnosis

The investigation of a patient with possible lung cancer usually begins when there are symptoms or an abnormality is detected on a routine chest roentgenogram. Details of the symptomatology of this disease such as cough, hemoptysis and shortness of breath etc., are well known.

The standard methods of investigation and staging include history, physical examination, chest roentgenography, chest tomography, cytologic examination of sputum, bronchoscopy, and in many centres mediastinoscopy. When indicated, scalene or supraclavicular node biopsies may be carried out. Metastatic lesions should be biopsied if they are easily accessible for diagnostic purposes. Pulmonary arteriography may be used before operation in some cases. More commonly, computerized chest tomography has been used.

Local staging is particularly important in non-small cell lesions which are potentially resectable and give the patient the greatest chance of long-term survival. The major controversies that exist in the staging of this disease relate to some of the new, non-invasive techniques such as gallium scanning, computerized tomography and magnetic resonance (MR) of the thorax⁶⁻⁸. Gallium scans give a significant false-negative rate⁶, but when positive they appear to be specific. Therefore, a positive gallium scan may obviate the need for mediastinoscopy while a negative one certainly cannot be relied upon to evaluate the mediastinum. Computerized tomography will reveal many but not all the lesions and may show enlarged nodes in the mediastinum that may not be due to tumour. On the other hand, it may miss normal sized or small nodes that are involved by tumour⁷. In recent studies it does not appear to replace mediastinoscopy and our own experience comparing it to mediastinoscopy and magnetic resonance⁹ suggests that mediastinoscopy is still probably more accurate than either of the other two staging procedures and that an MR does not appear at present to offer significant advantages over CT of the thorax. More studies with mediastinoscopy compared to other non-invasive techniques are necessary to define the place of these new techniques in the diagnosis and staging of lung cancer.

Percutaneous fine-needle aspiration biopsy, particularly of peripheral lesions has become a common diagnostic aid^{10, 11}. The aspiration biopsy will accurately differentiate between malignant and non-malignant lesions but is not always accurate for a specific histologic type, particularly when small cell carcinomas of the lung is found. In some cases, definitive staging procedures such as mediastinoscopy or open biopsy may result in the diagnosis of non-small malignant tumours which can be resected, possibly for cure. If one were to rely only on the original needle biopsy in such cases, surgery

might not take place and this obviously would affect long-term survival. Very few complications are seen with this approach, but pneumothorax complicates about 10% of cases as does hemoptysis. Implantation metastases and air embolism are extremely rare. The contraindications to this procedure include unconscious or uncooperative patients, hemorrhagic diathesis, severe respiratory distress or high fever and uncontrollable cough.

Another new technique recently introduced is transbronchial needle aspiration of peritracheal lymph nodes and this has been moderately successful, at least in one series¹². Of course, a biopsy of a more distant lesion as previously mentioned may turn out to be the method of choice. Examples include nodes in the neck, skin metastases, liver metastases and occasionally, bone lesions. If easily available, these sites should be considered for primary diagnostic procedures.

Exploratory thoracotomy is the ultimate method when other diagnostic procedures have failed. This may be associated with mortality and morbidity and should therefore be reserved for use primarily by very experienced thoracic surgeons.

Staging

Efficient and appropriate staging of the patient should take place once a tissue diagnosis of lung cancer is obtained. The purpose of staging is to aid in the selection of treatment, estimate the probability of cure and survival and facilitate proper communication to the patient and his family. Also, this information can be used to compare outcomes of different clinical series.

Anatomic Staging:

The most common, surgical staging of non-small cell lung cancer cases uses the TNM classification of either the American Joint Commission for Cancer Staging and End-Results reporting or the Union Internationale Contre le Cancer. The disease can then be divided into stage I, II or III lesions. Stage I, according to the American Joint Commission consists of $T_1 N_0$, $T_1 N_1$ and $T_2 N_0$. T_1 lesions are less than 3cm and T_2 are greater than 3cm in greatest dimension. N_1 lesions involve hilar or intralobar nodes. Stage II disease includes only $T_2 N_1$ lesions. The stage III category is more advanced than stage II and in-

cludes patients with disease confined to the chest (stage III M_0) and as well may include patients with extrathoracic metastatic disease (stage III M_1). Some of the stage III patients are surgically resectable but the majority may require radiotherapy and/or chemotherapy. The patients with stage I disease have approximately a 70% 5-year survival with the subset with $T_1 N_0$ doing particularly well with up to an 80% 5-year survival (Lung Cancer Study Group data). The stage II 5-year survival may be as low as 30% while patients with stage III resectable disease may have less than a 20% 5-year survival. Dr. Clifton Mountain at the M.D. Anderson Hospital in Houston, Texas recently suggested a new staging system that is a modification of that previously mentioned by the American Joint Commission but has international agreement and will probably be adopted worldwide within the next few years¹³. These changes in staging are not of a major nature but rather define special subsets of patients, but may prove to be very important. Since surgery is the most useful curative modality for the treatment of lung cancer, every effort should be made to avoid missing the opportunity of a curative resection.

In addition to the previously mentioned staging system other studies such as hematology, blood chemistry, and radionuclide scans of brain, liver or bone should be done where indicated to identify possible metastatic disease. In the case of non-small cell lung cancer this should only be done if evidence of advanced disease is present either based on physical examination, significant history or laboratory tests (ex. abnormal liver function tests). CT scans of the abdomen or brain may be indicated in patients in whom nuclear medicine scans are equivocal. An ultrasound of the liver may also be a useful procedure if it is decided it is necessary to investigate this site for possible metastases.

In patients with small cell carcinoma of the lung, it is routine worldwide to do the radionuclide scans of liver, brain (or CT scans) and bone since these may frequently be positive in contradistinction to patients with non-small cell lung cancer. CT scanning, especially of brain and possibly of the abdomen, etc. as previously mentioned, may also be appropriate. Most groups around the world suggest bone marrow aspiration and biopsy but our own data would suggest this is probably of little importance¹⁴. Some groups also suggest percutaneous liver biopsy, often using peritonoscopy but this is not routinely done in most centres.

Treatment of Non-small Cell Lung Cancer:

Surgery:

For patients with non-small cell tumours that are potentially resectable, operation is still the best approach to maximize the possibility of long-term survival. There have been no recent major technical advances in pulmonary surgery other than the use of the stapler. As previously mentioned, survival is related to TNM staging. The Lung Cancer Study Group in North America is doing a study comparing segmental resection versus lobectomy¹⁵ in an attempt to spare lung tissue in patients with small tumours. The early results of this study are optimistic, that is, there appears to be no detriment to doing lesser surgery but the final results will not be available for a number of years. Prior to major surgery it is essential that patients' physiologic and clinical performance status is evaluated so that one can be certain that the patient will be able to tolerate a thoracotomy and possible pulmonary resection. In Canada it is often suggested that most patients with N_2 disease proven by mediastinoscopy are ineligible for surgery but there are differences of opinion with Martini and his colleagues in New York being particularly enthusiastic about at least exploratory surgery in such cases¹⁶. The final answer is not yet available. The modern 30 day postoperative mortality rate is approximately 9% based on a review of Lung Cancer Study Group data¹⁷. More than 80% of patients recover after an uneventful postoperative course however, significant morbidity can occur and therefore both morbidity and mortality must be considered when a decision for surgery is made. Approximately 45% of all lung cancer patients will undergo thoracotomy and a third will have a definitive resection. The end results of the individual surgeon will be determined mainly by the preoperative assessment of physiologic operability and the proportion of patients falling into each histologic type and anatomic stage. The individual expected overall results by stage were previously described. It should be noted that in patients with resectable tumours, epidermoid carcinomas do somewhat better than adeno or large cell carcinomas, even in stage I¹⁸.

Radiotherapy as Primary Treatment

Radiotherapy can be used when there are serious contraindications to thoracotomy or the patient refuses to undergo operation. There may

be up to a 20% 5-year survival after radical radiotherapy for otherwise operable lung cancer patients but this will vary. This has not been reported in all series. A 5-6% 5-year survival has been found in most patients treated with inoperable or unresectable lung cancer¹⁹. Increasing doses of radiation have been used by a number of groups in the U.S. Groups such as the Radiotherapy Oncology Group (RTOG) suggest that continuous radiation in excess of 6,000 cGy may be the most appropriate treatment when radiation is used as the primary form of aggressive therapy^{20, 21}. Treatment planning must be improved with the use of CT scanning. Radiation doses to the spinal cord should be kept below 4,000 cGy to prevent serious complications. Despite these precautions long-term complications including radiation fibrosis, radiation induced cardiac disease, esophagitis and spinal cord injuries are still noted in most series. To date, there has been little evidence for the use of preoperative radiation therapy, except perhaps in patients who have Pancoast tumours where this procedure followed by surgery may be useful²².

Postoperative irradiation has been looked at quite carefully by the Lung Cancer Study Group in squamous cell carcinoma of the lung. Patients with stage II and III squamous cell carcinoma of the lung were randomized to receive no additional treatment or 5,000 cGy in five weeks postoperatively. The only benefit to date has been a small improvement in recurrence rates in the thorax, but overall relapse rates are approximately the same and there is no apparent effect on survival²³. Therefore this cannot be recommended routinely at present. A group from the Memorial Hospital in New York advocate the use of interstitial irradiation applied at thoracotomy using I-127 seeds or I-R-192 implanted directly into the surgical bed^{24, 25}. This data needs confirmation from other centres. Radiotherapy is of course useful for palliation in all types of lung cancer. It is often used for cerebral metastases, bony metastases, spinal cord compression, etc. and often relieves much of the discomfort of these often very ill patients.

Laser Treatment for Lung Cancer

A hematoporphyrin derivative which is specifically concentrated by cancer cells is administered through a bronchoscope and after irradiation with light of appropriate wave length it produces a characteristic fluorescence that can allow the surgeon or chest physician to accurately

localize the tumour. This can allow for very small tumours to be detected before they become bronchoscopically visible. Cortese, from the Mayo Clinic, has recently reviewed the use of phototherapy (lasers) for both diagnosis and treatment²⁶. This is usually reserved for cancers that are within the reach of the flexible fiberoptic bronchoscope, are < 2-3cm in diameter and give no evidence of eroding through the bronchotracheal wall.

There are three main types of medical laser systems for direct ablation of tissue. These include: the Carbon Dioxide Laser which delivers radiation in the far infrared region with a wave length of 10,600nm., the Argon Laser which delivers blue-green light with a wave length of 514nm., and the Neodymium-YAG Laser which delivers radiation in the near infrared with a wave length of 1,064nm. Carbon Dioxide Lasers, because of the use of long wave length radiation, cannot be conducted by a quartz monofilament and therefore is limited to rigid endoscopic systems. The Argon laser can be conducted by a flexible quartz monofilament and therefore can be used with a fibre bronchoscope. Poor tissue penetration limits its value. The YAG laser can be conducted by a quartz monofilament and is therefore also useful with a flexible fibre bronchoscope. It can penetrate somewhat further. The laser can be used to open obstructed airways by producing thermal necrosis of tissue, which allows debulking of the tumour while photocoagulation helps control some of the superficial bleeding during treatment. The major complications include: hemorrhage from tumour necrosis or perforation of a large blood vessel. Cortese recommends that laser therapy be used in airway obstruction that has been unresponsive to other reasonable therapy and when the lesion is protruding into the bronchial wall without obvious extension beyond the cartilage²⁶. The bronchoscopist should be able to see the bronchial lumen and there should be functioning lung tissue beyond the obstruction. We must await further data on the value of this new modality of therapy.

Chemotherapy

There is little evidence that chemotherapy is of benefit in the treatment of non-small cell lung cancer, although 25 to 40% of patients respond to current chemotherapy combinations²⁷. The most frequent combinations used at present include those containing cisplatin (etoposide plus cisplatin, cyclophosphamide,

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, nº 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."

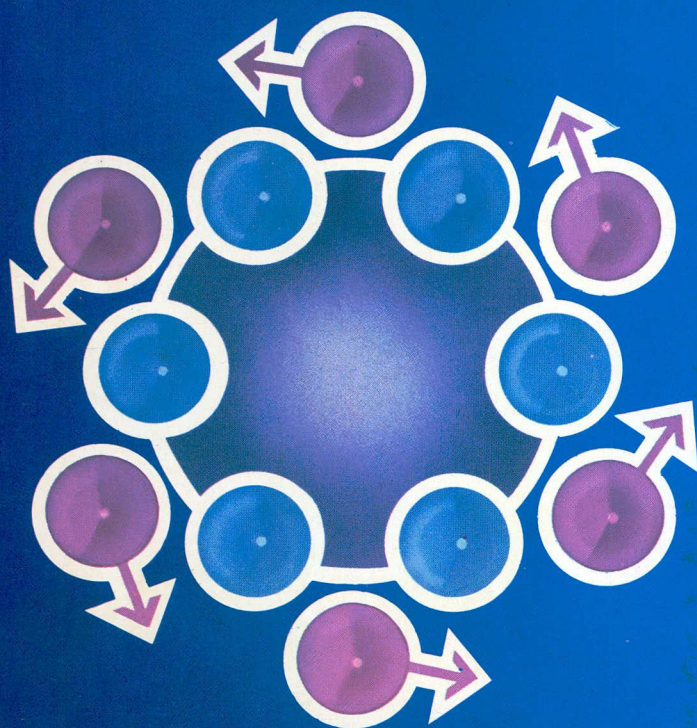
"...Não foi observada ototoxicidade. Em 2 pacientes foi observada nefrotoxicidade provavelmente relacionada com gentamicina."

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
De Child, 51: 369-372, May 1976

NOVO



Eulexin

(Flutamida)

Para o Tratamento
Paliativo do Câncer
de Próstata

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

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

APRESENTAÇÃO: Caixa contendo 20 comprimidos de 250mg.

POSOLOGIA: Um comprimido 3 vezes ao dia.

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



Schering

NOVO Eulexin (Flutamida)



Locais onde EULEXIN pode ser encontrado:

RIO GRANDE DO SUL

Drobel

Av. Assis Brasil, 1930 — Porto Alegre
Av. Independência, 1200 — Porto Alegre

Drogaria Princesa

Rua Andrade Neves, 166 — Pelotas

Droga Centro

Av. Rio Branco, 933 — Sta. Maria

PARANÁ

Farmácia Zacarias

Rua Mal. Deodoro, 4 — Curitiba

Farmácia Senador

Rua Senador Souza Naves, 464 — Londrina

SANTA CATARINA

Drogaria e Farmácia Catarinense —
Farmácia Sanitas

Rua XV de Novembro, 591 — Blumenau

Drogaria e Farmácia Catarinense —

Farmácia Vitória

Pça. XV de Novembro, 27 — Florianópolis

Drogaria e Farmácia Catarinense —

Farmácia Quinze

Pça. XV de Novembro, 503 — Joinville

MATO GROSSO

Salex Drogaria

Av. Generoso Ponce, s/n — Cuiabá

Drogaria Pax

Av. Generoso Ponce, 127 — Cuiabá

MATO GROSSO DO SUL

Drogaria Rui Barbosa

Rua Barão do Rio Branco, 1493 — Campo Grande

Drogaria do Povo

Rua 14 de Julho, 2604 — Campo Grande

SÃO PAULO — INTERIOR

Farmácia Campineira

Av. Campos Sales, 778 — Campinas

Drogaria Nove de Julho

Av. Nove de Julho, 553 — S. José dos Campos

Farmácia Central I

Rua Bernardino de Campos, 3568 — S. José do Rio Preto

Farmácia Central II

Rua Bernardino de Campos, 3872 — S. José do Rio Preto

Drogaria Higienópolis

Rua Garibaldi, 1196 — Ribeirão Preto

Farmácia São José

Rua General Osório, 702 — Ribeirão Preto

Farmácia Ildrogas

Rua Dr. Gurgel, 162 — Presidente Prudente

Droganova Bauru

Av. Rodrigues Alves, 8 — Loja 84 — Bauru

SÃO PAULO — CAPITAL

Drogão Panamericana

Praça Panamericana, 28 — Pinheiros

Drogão Ibirapuera

Av. Ibirapuera, 3103 — Shopping Center Ibirapuera - Piso Jurupis - Loja 14 - Ibirapuera

Drogão Morumbi

Av. Roque Petrone Jr., 1089 — Shopping Center Morumbi - Nível Inferior - Loja 96 — Morumbi

Drogão Center Norte

Travessa Casalbuono, 120 — Shopping Center Norte - Loja 61/65 — Santana

Drogaria da Sé

Praça da Sé, 58 — Centro

Drogaria Nebrasca

Rua Martim Francisco, 604 — Santa Cecília

Drogaria São Paulo

Rua Teodoro Sampaio, 2399 — Pinheiros

Rua Augusta, 2699 — Cerqueira César

Rua Joaquim Floriano, 682 — Itaim

Av. Paulista, 2103 — Cerqueira César

Av. Morumbi, 8800 — Brooklin

Rua João Pessoa, 24 — Santos

Demais filiais — (Sob encomenda)

Farmácia Drogan

Rua Marechal Deodoro, 1120 —

S. Bernardo do Campo

Rua Manoel Coelho, 335 — São Caetano do Sul

Drogasil/Filiais - sob encomenda.

BRASÍLIA

Drogaria Santa Marta

CLS 302 - Bloco B - Loja 17 — Asa Sul

QC8 - Lote 6 - Loja 1 — Taguatinga

GOIÁS

Drogaria Santa Marta

Av. Anhangüera, 3290 — Goiânia

MINAS GERAIS

Drogaria Silva

Rua Rio de Janeiro, 842 — Belo Horizonte

Drogaria Araujo

Rua Curitiba, 327 — Belo Horizonte

Drogaria Santa Maria

Rua Henrique Kruger, 30 — Uberaba

Drogaria Líder

Av. Floriano Peixoto, 31 — Uberlândia

Drogaria Minas-Brasil

Rua Dr. Santos, 50 — Montes Claros

Drogaria São Lucas

Rua Ismael Pinheiro, 2767 — Governador Valadares

Drogaria Romeiros

Av. Paraná, 280 — Centro

RIO DE JANEIRO

Drogaria Manhães

Estrada dos Três Rios, 74 — Freguesia

Av. Suburbana, 5474 — Pilares

Estrada do Tindiba, 2204-A — Taquara

Av. Amaral Peixoto, 103 — Nova Iguaçu

Av. Mirandela, 106/110 — Nilópolis

Farmácia Carlos Silva

Rua Voluntários da Pátria, 277 — Botafogo

Casa Granado

Rua 1º de Março, 14/16 — Centro

Rua Conde de Bonfim, 300 — Tijuca

Drogaria Romeiros

Rua dos Romeiros, 111 — Penha

Farmácia do Leme

Av. Prado Júnior, 257-A — Leme

Drogaria Cruzeiro

Av. N. Sra. Copacabana, 1212-B —

Copacabana

Farmácia Piauí

Rua Ataulfo de Paiva, 1283 — Leblon

Rua Barata Ribeiro, 646 — Copacabana

Farmácia Vita

Rua do Matoso, 101-A — Pça. da Bandeira

NITERÓI

Drogaria Itaboraí

Rua Fróes da Cruz, 93 — Centro

Drogaria São José

Rua Cel. Gomes Machado, 35/39 — Centro

VOLTA REDONDA

Drogaria Volta Redonda

Rua 16, 290

Drogaria Isalvo Lima

Boulevard Francisco de Paula Machado, 10

ESPÍRITO SANTO

Rede Santa Lúcia de Farmácias

Rua Aleixo Neto, 417 — Vitória

Tel.: (027) 225-3111

BAHIA

Drogaria Santana — Filial Piedade

Largo da Piedade — Salvador

Drogaria Santana

Filial Largo do Porto da Barra

Largo do Porto da Barra — Salvador

Obs.: Central de Informações das Drogarias Santana: Tel.: (071) 231-5763 — Sr. Hélio

Farmácia Silva

Av. Senhor dos Passos, 1064

Feira de Santana

SERGIPE

Drogaria Confiança

Rua João Pessoa, 149 — Aracaju

PERNAMBUCO

Farmácia dos Pobres

Praça do Carmo, 30 - Sto. Antonio — Recife

Farmácia Guararapes

Av. Guararapes, 86 - loja 1 - Sto. Antonio — Recife

ALAGOAS

Drogaria Globo

Rua do Comércio, 338 - Centro — Maceió

PARAÍBA

Farmácia Dia e Noite

Rua Visconde de Pelotas, 289 — João Pessoa

Rua Maciel Pinheiro, 170 — Centro

Campina Grande

CEARÁ

Drogajafre

Rua Nogueira Acioly, 1385 — Fortaleza

Farmácia e Drogaria José de Alencar

Rua Liberato Barroso, 381 — Fortaleza

Farmácia Pague Menos

Rua Senador Pompeu, 1493 — Fortaleza

Droga Vera

Rua 24 de Maio, 410 — Fortaleza

Drogaria e Farmácia São Pedro

Rua São Pedro, 534 — Juazeiro

BELÉM

Farmácia Droganossa

Conselheiro João Alfredo, 273

Farmácia Moderna

Av. Nazareth, 1103

MARANHÃO

Drogaria São Pedro

Pça. João Lisboa, 53 — São Luís

Farmácia Guimarães

Rua Aquiles Lisboa, 628 — Imperatriz

Farmácia Econômica

Av. Getúlio Vargas, 1760 — Imperatriz

AMAZONAS

Drogaria Povão

Av. Sete de Setembro, 851 - Centro — Manaus

Drogaria São Paulo Ltda.

Av. Sete de Setembro, 617 - Centro — Manaus

Drogaria Avenida

Boulevard Alvaro Maia, 774 - Centro — Manaus

RONDÔNIA

Drogamidas Dois

Av. Sete de Setembro, 582 — Porto Velho

Drogamidas Um

Av. Sete de Setembro, 935 — Porto Velho

Farmácia Mirefarma

Av. Sete de Setembro, 893 — Porto Velho

ACRE

Droga Amiga

Av. Ceará - Galeria do Estádio José de Mello - Centro — Rio Branco.

RIO GRANDE DO NORTE

Farmácia Guararapes

Rua Amaro Barreto, 1287 - Natal

Netromicina

Sulfato de netilmicina injetável

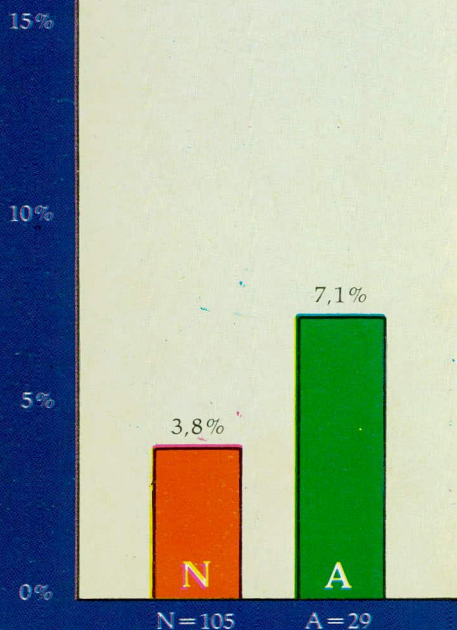
**Significativamente menos
nefro e ototóxico que
os demais aminoglicosídeos**

Estudo comparativo com Netromicina e amicacina

Infecção das Vias Urinárias

INCIDÊNCIA DE NEFROTOXICIDADE MEDICAMENTOSA

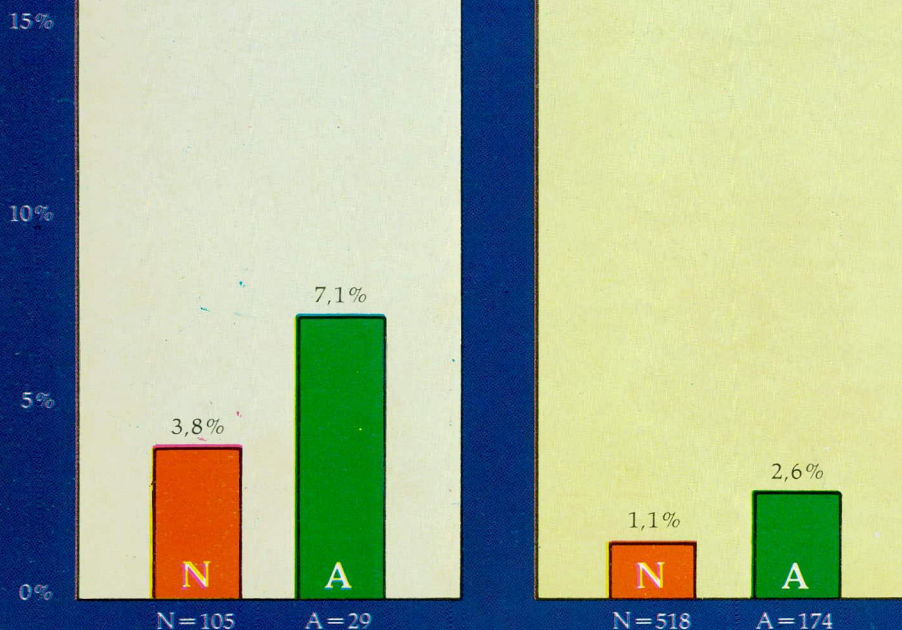
Reações Nefrotóxicas*



Infecção Sistêmica

INCIDÊNCIA DA DISFUNÇÃO VESTIBULAR ALTERAÇÃO AUDIOMÉTRICA

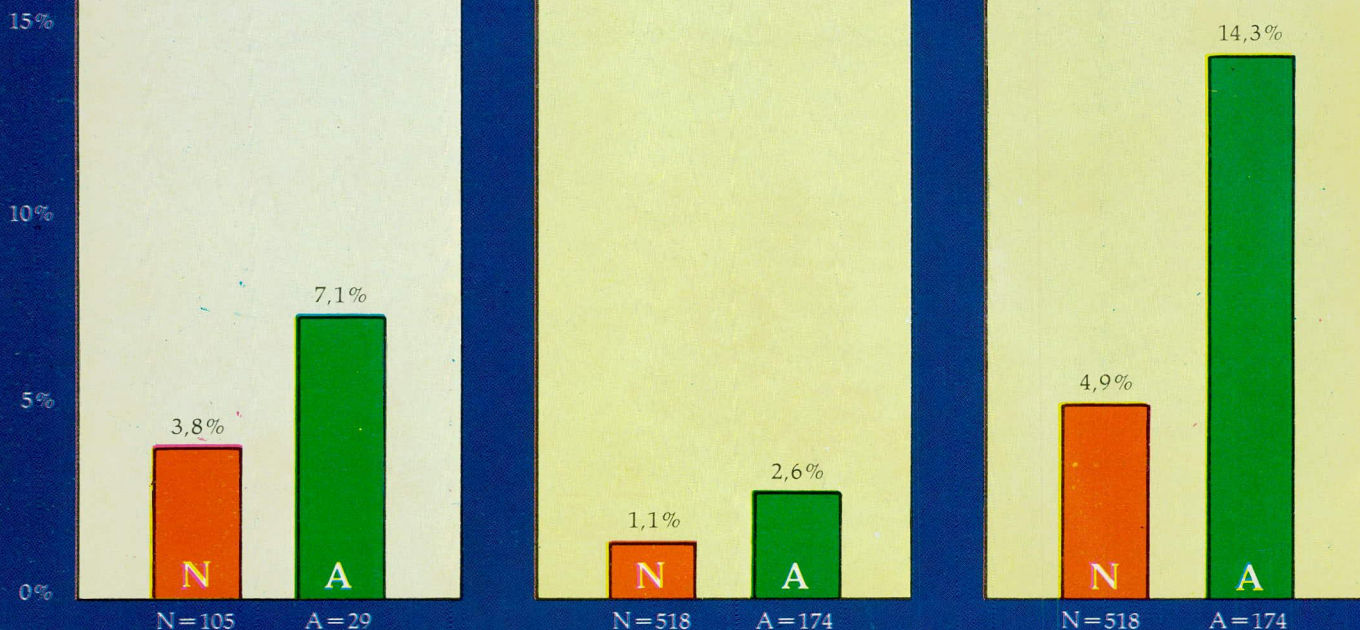
Reações Vestibulares**



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

Adriamycin (doxorubicin) plus cisplatin (CAP) and vindesine plus cisplatin) and the MACC regimen (methotrexate, Adriamycin, CCNU and cyclophosphamide). One randomized trial by Cormier et al suggests that this leads to improved survival compared to placebo. Woods et al in an Australian study show no significant benefit in their early results²⁸. The National Cancer Institute of Canada has recently completed a trial comparing vindesine plus cisplatinum to cyclophosphamide, Adriamycin plus cisplatin versus best supportive care in unresectable patients. The results of this study will soon be available and should better define the place of such treatment.

Because of the response rates noted in advanced disease, combination chemotherapy has also been used in the adjuvant setting. In one study carried out by the Lung Cancer Study Group in patients with stage II and III adenocarcinoma of the lung, fully resected patients were randomized to either receive CAP or to receive intrapleural BCG plus levamisole. The chemotherapy arm proved to be superior²³. A second trial in patients with incomplete resection (all non-small cell histologies) were randomized to receive postoperative radiation or postoperative radiation plus CAP. The latter has proved to be significantly better with an improvement in survival of approximately six months over the radiation arm²³. It is not clear whether the additional six months of life is warranted in view of the fact that most of this time was associated with the chemotherapy and its potential significant detrimental effects on "quality of life". Further confirmation of this data is necessary before it becomes standard treatment.

In the last few years a new approach to the use of chemotherapy has evolved. A number of groups including the Lung Cancer Study Group have used various regimens to attempt to convert unresectable, localized, non-small cell lung tumours to a resectable state with the combination of chemotherapy and radiation. This has met with limited success but fortunately, most of the regimens with or without radiotherapy do not increase the surgical resection rate significantly and the complications at surgery may be quite serious. This warrants further exploration perhaps with new drugs resulting in more active combinations making this approach more successful in future years.

Radiotherapy + Chemotherapy

As previously mentioned, radiotherapy + chemotherapy may be useful to attempt to make

unresectable tumours resectable. In addition the combination has been used in patients with localized unresectable disease in an attempt to attain long-term survival without surgery. Eagan et al, at the Mayo Clinic, suggests a combination of radiotherapy and chemotherapy with cisplatin-containing regimens may be better than their previous historical data using radiotherapy alone²⁹. As previously mentioned CAP + radiotherapy appeared to be superior to radiotherapy in the randomized trial carried out by the lung cancer study group in patients with attempted complete resections²³. All this data suggests that combined modality therapy may be better than either modality used alone but further studies are needed to confirm this conclusion.

Treatment of Small Cell Carcinoma of the Lung

This disease has historically been divided into limited (confined to the hemithorax and ipsilateral supraclavicular nodes) and extensive disease (beyond the definition of limited disease). Untreated patients in studies done in the late 60s had a median survival of approximately 6 weeks for patients with extensive disease and up to 12 weeks in patients with limited disease^{30, 31}. The results of present day studies should take this into account.

As previously mentioned, small cell carcinoma of the lung accounts for approximately 20 to 25% of all lung cancer. In the late 1960s the Medical Research Council in the United Kingdom showed that radiotherapy was preferable to surgery and thus it became the standard form of therapy for this disease³². A number of studies showed the benefit of single agent chemotherapy, particularly cyclophosphamide in addition to radiotherapy^{33, 34}. It thus gained a place in the treatment of this obviously systemic tumour. Following this, a number of active agents were combined to form combination chemotherapy some of which have given even better results than with single drugs³⁵. The most frequently used agents included cyclophosphamide, Adriamycin (doxorubicin), vincristine, etoposide (VP-16), cisplatin, procarbazine, lomustine (CCNU) and methotrexate. This has resulted in improved results over single drug therapy. Frequently used combinations include cyclophosphamide, Adriamycin and vincristine (CAV), cyclophosphamide, CCNU and methotrexate (CCM), CAV with VP-16 (ECHO), as well as VP-16 and cisplatin, to name but a few. Many of these have been combined with irradiation

to the chest in limited disease patients, and in some cases with prophylactic cranial irradiation.

Although it is very clear at present that combination chemotherapy appears to be the mainstay of treatment in this disease, there also appears now to be a place for thoracic irradiation, at least in limited disease. A number of controlled trials suggest a benefit in survival^{3,6}, while one in extensive disease shows no benefit^{3,7}. Prophylactic cranial irradiation has reduced relapses in the central nervous system in a number of controlled trials but to date has not affected survival. Most frequently today it is recommended only for patients in complete remission.

Present day approaches result in approximately an 80 to 85% response rate in patients with limited disease (40 to 60% achieve complete responses) and approximately 70% in patients with extensive disease (10 to 35% of patients achieve a complete response). The median survival of patients with limited disease is approximately one year, while that of patients with extensive disease is approximately 9 months^{3,8}. The 2-year disease-free survival rate is approximately 20% for patients with limited disease and 4 to 5% for those with extensive disease. Unfortunately, the 5 year survival rates have not been quite so encouraging with limited disease patients falling down to the 7 to 10% range and extensive disease being well under 5%.

A number of significant questions are still unanswered including the intensity of chemotherapy, the use of alternating non-cross resistant chemotherapy combinations and the value of maintenance chemotherapy. These are discussed in more detail in recent reviews^{3,8-11}.

Although Cohen and his group have shown in a randomized trial that more intensive therapy is superior to standard therapy^{4,2} a large number of trials using very aggressive approaches have failed to improve the overall survival in this group of patients^{4,0}. Studies including single dose therapy with high dose cyclophosphamide, VP-16 or other aggressive approaches along with autologous bone marrow transplants have achieved similar outcomes to that observed with less intensive, that is moderate dose chemotherapy. Of course the toxicity of the more aggressive therapy was significant and often required patients to stay in hospital a large proportion of their relatively short survival. Additional active agents used in very high doses might help to settle this specific question. One

of the major problems when bone marrow transplantation is used is that the patient may have tumour cells reinfused from his stored marrow. Newer methods of separation using monoclonal antibodies directed at small cells may obviate this problem in the future^{4,3}.

There has been a great interest in recent years in the use of alternating non-cross resistant chemotherapy combinations based on the Goldie-Coldman hypothesis^{4,4}. This has apparently been successful in Hodgkin's disease using alternating combinations consisting of MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone) and ABVD (Adriamycin, bleomycin, vinblastine and DTIC) by Bonadonna's group from Milan^{4,5}. A large number of studies have been carried out by groups around the world and there are studies with both positive and negative results. Much of this data has recently been reviewed by Elliott et al from the Finsen Institute in Copenhagen^{4,6}. He points out that there are many problems in design. In addition, many of these studies have not used two combinations that are both truly active as induction therapy and that are both non-cross resistant in the clinical setting. Recently, a number of trials have shown that etoposide and cisplatin is an active combination in patients who have failed treatment with cyclophosphamide, Adriamycin and vincristine. This combination as well as CAV are also both useful as induction therapy^{4,0}. These therefore may meet the requirements to truly test the Goldie-Coldman hypothesis. A recent trial carried out by the National Cancer Institute of Canada in patients with extensive disease compares six courses of CAV versus three each of CAV and VP-16 plus cisplatin given as alternating regimens. Patients who failed CAV or relapsed on CAV could be given sequential VP-16 and cisplatin. The results of this study to date suggest a survival advantage to the alternating regimen of approximately two months^{4,7}. Whether this is due to VP-16 and cisplatin in fact being more active than the CAV regimen or whether the method of administration of the drugs is the more important factor is yet to be determined. However, this study leads to some optimism that small improvements may have been observed using this approach.

In the recent past it was commonly suggested that 12 to 24 months of maintenance combination chemotherapy was necessary for patients with small cell lung cancer. In recent years, there has been a slow but definite move to shorter treatments of 4 to 6 months. The Toronto Group has published a study involving 360 pa-

tients treated with six courses of CAV, thoracic and prophylactic cranial irradiation with no maintenance therapy⁴⁸. We found the response and survival data to be virtually identical to those seen in a previous study in our group involving 161 patients who were treated with induction therapy with the same regimen and oral maintenance therapy with CCNU, procarbazine and methotrexate for one year. Our survival data are also similar to those of other studies in the literature using various approaches. Moreover, other studies using short-term therapy have reported equally good results. Woods et al from Australia have compared maintenance therapy versus no maintenance therapy and have not found any benefit in survival using a randomized clinical trial design⁴⁹.

Although surgery was thought not to be of value based on the MRC trial in the 1960s as previously mentioned, in recent years there has been a renewed interest in this approach. In fact, our group and others have suggested that small peripheral nodules (< 3cm in diameter without hilar mediastinal node involvement) probably do best with surgery⁵⁰. Additional radiotherapy and chemotherapy may also be indicated. Because of apparent early data suggesting improved results with surgery in somewhat more advanced patients, it has become more fashionable to induce a significant remission with chemotherapy and follow this with surgery. As a result of this a large-scale study involving the Lung Cancer Study Group, the Eastern Cooperative Oncology Group and the EORTC is ongoing. This involves giving patients with disease confined to the hemithorax who are medically fit for resection 5 courses of CAV. If they then have sufficient response to make them surgically resectable they are eligible to be randomized after appropriate informed consent to receive surgery or not with both groups receiving additional thoracic and prophylactic cranial irradiation. This international study will hopefully put this question to rest.

Of paramount importance is the discovery of new active drugs that may improve the results of treatment in both small cell and non-small cell lung cancer. Since small cell lung cancer is responsive to a large number of agents, all potentially active agents should be tested in phase II studies in previously treated patients. There may be some evidence that using untreated patients with extensive disease, since they are unlikely to be cured, may give a better indication of activity. Recent trials have shown significant activity with carboplatin, epirubicin and

VM-26. Further confirmation of this activity is necessary to find out if this adds to already available therapy.

Although one randomized trial has shown that the immunological stimulant thymosin may have some value in patients with small cell lung cancer⁵¹, this has not been confirmed⁴⁰. The use of BCG and methanol extractable residue of BCG, or *Corynebacterium parvum* have not resulted in improved results in this disease and are not recommended at present.

A major new area of interest in the near future will be further information on the biology of all forms of lung cancer, particularly small cell lung cancer. The leader in this field is Dr. John Minna at the Bethesda Naval Hospital in the U.S. Some recent publications from this group have suggested that with the growth of small cell carcinoma and non-small cell carcinomas of the lung, that these can be distinguished by some of their markers and growth factors⁵². In addition, it would appear that a "variant" form of small cell carcinoma of the lung has been found by this group which has specific in vitro characteristics which can be identified and correlates well with the very poor prognosis group of patients with this disease seen by all investigators in this field. An important growth factor for small cell lung cancer is the peptide hormone bombesin (or the mammalian equivalent of gastrin-releasing peptide). This has led to the concept of trying to interrupt this growth factor using a monoclonal antibody directed against bombesin in a study to be carried out by Dr. Minna's group in Bethesda in patients with small cell lung cancer, in complete remission. Only time will tell whether this and other important discoveries from basic biological data will prove to be important in the treatment of all types of lung cancer.

Although at present only about 10% of all patients with lung cancer will survive five years, with improvements in our understanding of this disease for example by the study of biology and the availability of new active drugs and perhaps other new therapies hopefully, better results will be seen.

REFERENCES

1. Cancer Statistics 1986. CA — A Cancer Journal for Clinicians. 36: 9-25.
2. Carr DT, Lukeman SM. Classification of lung cancer. Cancer Bulletin 1980; 32: 77-85.
3. Sanderson D. Lung cancer screening. The Mayo Study. Chest 1986; 89: 324S.
4. Martini N. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in screening for early lung cancer.

5. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population. The John Hopkins Study. *Chest* 1986; 89: 324S-325S.
6. Anderson PO. Scintigraphic evaluation of patients with lung cancer. *Chest* 1986; 89: 245S-248S.
7. Heitzman ER. The role of computed tomography in the diagnosis and management of lung cancer. *Chest* 1986; 89: 237S-241S.
8. Gamsu G. Magnetic resonance imaging in lung cancer. *Chest* 1986; 89: 242S-244S.
9. Poon PY, Bronskill MJ, Henkelman RM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in detecting mediastinal lymph node metastases from bronchogenic carcinoma. Submitted to *Radiology* (May, 1986).
10. Tao LC. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy. Cyto-morphologic interpretation and its histologic basis. *Chest* 1986; 328S-330S.
11. Weisbrod GL. Transthoracic percutaneous fine needle aspiration biopsy. *Chest* 1986; 330S-331S.
12. Wang KP, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 344-347.
13. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89: 225S-233S.
14. Campling B, Quirt I, DeBoer G, Feld R, Shepherd FA, Evans WK. Bone marrow examination in the staging of small cell lung cancer: Is it really necessary? *Annals of Int Med* (1986) (In press).
15. Ginsberg RJ. The Lung Cancer Study Group experience. *Chest* 1986; 89: 342S.
16. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198: 386-397.
17. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654-658.
18. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH and the Lung Cancer Study Group. Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer. A guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1352-1358.
19. Mulshine JL, Glatstein E, Ruckdeschel JC. Treatment of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1986) (In press).
20. Petrovich Z, Stanley K, Coy JD et al. Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types: Final report of randomized trial. *Cancer* 1981; 48: 1335-1340.
21. Perez CA. Non-small cell carcinoma of the lung: Dose-time parameters. *Cancer Treat Symp* 1985; 2: 131-142.
22. Paulson DL. Carcinoma in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 1095-1104.
23. Holmes EC. Surgical adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89: 295S-300S.
24. Hilaris BS, Nori D, Beattie ES et al. Value of perioperative brachytherapy in the management of non-oat cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1161-1166.
25. Nag S. Brachytherapy for lung cancer. *Cancer Treat Symp* 1985; 2: 49-56.
26. Cortese DA. Endobronchial management of lung cancer. *Chest* 1986; 234S-236S.
27. Klastersky J. Non surgical combined modality therapies in non-small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89: 289S-294S.
28. Woods RL, Levi JA, Page J, et al. Non small cell cancer: A randomized comparison of chemotherapy with no chemotherapy (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985; 4 (C-691) 177.
29. Eagan RT, Lee RE, Frytak S. et al. Randomized trial of thoracic irradiation plus combination chemotherapy for unresectable adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1401-1405.
30. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973; (Part 3) 4(2): 31-42.
31. Hyde L, Wolfe J, McCracken S, Yesner R. Natural course of inoperable lung cancer. *Chest* 1973; 64: 309-312.
32. Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus: ten-year follow-up. *Lancet* 1973; 2: 63-65.
33. Bergsagel DE, Jenkin RDT, Pringle JR, et al. Lung Cancer: Clinical trial of radiotherapy alone vs radiotherapy plus cyclophosphamide. *Cancer* 1972; 30: 621-627.
34. Host H. Cyclophosphamide (NSC-26271) as adjuvant to radiotherapy in the treatment of unresectable bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 161-164.
35. Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Radiotherapy alone or with chemotherapy in the treatment of small cell carcinoma of the lung: the results at 36 months. *Br J Cancer* 1981; 44: 611-617.
36. Bleehen NM. Radiotherapy for small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89: 268S-276S.
37. Williams C, Alexander M, Glatstein EJ, Daniels JR. Role of radiation therapy in combination with chemotherapy in extensive oat cell cancer of the lung: a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1427-1431.
38. Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS, et al. Small cell lung cancer 1973-1983: Early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 515-539.
39. Ihde D. Current status of therapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 54: 2722-2728.
40. Shank B, Scher HI. Controversies in the treatment of small cell carcinoma of the lung. *Cancer Investigation* 1985; 3: 367-387.
41. Livingston RB. Current chemotherapy of small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89: 248S-263S.
42. Cohen MH, Craven PJ, Fossieck BE, et al. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 349-354.
43. Rosen S, Mulshine J, Cuttitta F et al. Analysis of human small cell lung cancer differentiation antigens using a panel of cat monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1984; 44: 2052-2061.
44. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 439-449.
45. Bonadonna G, Viviani S, Bonfante V et al. Alternating chemotherapy with MOPP/ABVD in Hodgkin's disease: Updated results. 1984; (Abstr) *Proc Am Soc Clin Oncol* 3: 254.
46. Elliot J, Osterlind K, Hansen H. Cyclic alternating "non-cross resistant" chemotherapy in the management of small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rev* (1985).
47. Evans WK, Murray N, Feld R, et al. Canadian multicenter randomized trial comparing standard (SD) and alternating (A) combination chemotherapy in extensive small cell lung cancer (SCLC) (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986.
48. Feld R, Evans WK, DeBoer G et al. Combined modality induction therapy without maintenance chemotherapy for small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1984; 2: 294-304.
49. Woods RL, Levi JA. Chemotherapy for small cell lung cancer (SCLC): a randomized study of maintenance therapy with cyclophosphamide, adriamycin and vincristine (CAV) after remission induction with cis-platinum (CIS-DDP), VP-16-213 and radiotherapy (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 214.
50. Shields TW. Surgery of small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89: 265S-267S.
51. Cohen MH, Chretien PB, Ihde DC et al. Thymosin fraction V and intensive combination chemotherapy: Prolonging the survival of patients with small cell lung cancer. *JAMA* 1979; 241: 1813-1815.
52. Carney DN. Recent advance in the biology of small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89: 253S-257S.

**RESUMO DO ENCONTRO NACIONAL DE
PESQUISA EM CÂNCER**

**LOCAL – INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCa) – RIO DE JANEIRO
DATA – 26 - 27 e 28 de NOVEMBRO – 1986**

RESUMO 1

AÇÃO DO ONCOGENE HUMANO EJ-ras NA SUBVERSÃO DO CONTROLE DO CICLO CELULAR

Karla Kovary, Mari C. S. Armelin & Hugo A. Armelin

**Deptº de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo,
C.P. 20.780, São Paulo, Brasil**

O objetivo básico do nosso trabalho é verificar que tipo de alterações são induzidas no controle do ciclo celular, em consequência da ativação do proto-oncogene Ha-ras (gerando o oncogene EJ-ras). Diversos pesquisadores tem mostrado que transfecção de DNA do oncogene humano EJ-ras em células 3T3 de camundongo, torna-as transformadas e tumorigênicas. Submetemos células 3T3 transformadas pelo oncogene EJ-ras a condições de cultivo que provocam células normais a entrarem em repouso. Dois tipos de condições estão sendo estudadas: carenciamento para soro e carenciamento para aminoácidos. São analisados resultados obtidos com dois clones transfectantes independentes, um com alta expressão do oncogene EJ-ras (clone B 61) e outro com baixa expressão desse oncogene (clone EJ-A). Os resultados obtidos mostram que, independente do grau de expressão do oncogene EJ-ras, a sua presença provoca transformação celular. Essa transformação celular, no entanto, não garante independência dessas células a um controle do ciclo celular exercido por fatores existentes no meio externo, quer sejam nutrientes, quer sejam fatores de crescimento. Enquanto que o clone EJ-A tem comportamento semelhante à célula parental, o clone B 61 mostra independência total para alguns fatores de crescimento e independência parcial a um controle por nutrientes. No caso da B 61, a sua independência pode ser atribuída a uma produção autócrina de fatores de crescimento. Ambas as células são capazes de gerar tumor quando injetadas tanto em camundongos imunodeprimidos como em camundongos imunocompetentes. Esses resultados nos permitem dizer que a ativação do proto-oncogene Ha-ras, por si só, não é suficiente para tornar a célula independente de controle por fatores externos, sobre o ciclo celular.

RESUMO 2

ESTUDOS CITOGENÉTICOS NAS LEUCEMIAS AGUDAS E CRÔNICAS. RESULTADOS PRELIMINARES.

Silva, MLM; Gomes, PSF; Flowers, MED. Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea - CEMO. Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro, R.J.

Foram realizados estudos cromossômicos em 08 pacientes portadores de Hemopatias malignas, distribuídas da seguinte forma: 04 pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC); 03 pacientes com Leucemia Monoblástica Aguda "DE NOVO" (M5) e 01 paciente portador de Mielofibrose com Metaplasia Mielóide Agnôênica em crise blástica.

A análise cromossômica foi efetuada em medula óssea e/ou sangue periférico não estimulado utilizando-se a técnica de Bandeamento G. Todos os 04 pacientes com LMC apresentaram o cromossoma Philadelphia resultante da translocação padrão $t(9q+; 22q-)$, sem outras anomalias cromossômicas adicionais. Entre as Leucemias Agudas, todas M5 pela classificação FAB (Bennet et al, 1976), observou-se os seguintes cariótipos: o primeiro paciente 46, XX, del 7 (q?), o segundo com 46, XY, del 11 (q?) e o terceiro ainda em estudo, não apresentou anomalias na análise microscópica preliminar.

No paciente com Mielofibrose em crise blástica foi detectado o seguinte cariótipo: 48, XY, $t(1;3)$, $2p-$; $20q+$; $+20q+$; $mar\ t(1;2)$.

Esses resultados preliminares fazem parte de um estudo citogenético em hemopatias malignas cujo objetivo é correlacionar os dados cromossômicos com a citologia e a clínica. Devido ao pequeno número de casos estudados, consideramos ainda precoce qualquer conclusão.

RESUMO 3

"LEIOMIOMAS UTERINOS HUMANOS: UM ESTUDO CROMOSSÔMICO"

Maria Angela Martins Ruzzene (Deptº de Genética, FMRP-USP); Paulo Meyer de Paula Philbert, Geraldo Duarte (Deptº de Ginecologia e Obstetrícia, FMRP-USP); Cacilda Casartelli (Deptº de Genética, FMRP-USP).

Os leiomiomas uterinos são considerados benignos, predominantes na raça negra. No presente estudo, foram analisados citogeneticamente leiomiomas de 4 pacientes, removidos durante cirurgia e colocados em cultura de tecidos a curto prazo. As 4 pacientes apresentavam, entre outras alterações encontradas no diagnóstico histopatológico, vários tipos de cistos de ovário e nódulos miomatosos. A primeira paciente T.C.F., 49 anos, apresentou nódulo miomatoso. Referiu antecedentes familiares com história de câncer de mama e útero. O número modal encontrado foi 45 cromossomos com variações entre 36 e 82 cromossomos. Como marcadores desta neoplasia, pudemos observar um cromossomo em anel não identificado (88% das células), um cromossomo submetacêntrico originado dos cromossomos 2 e 11 (40% das células), um cromossomo acrocêntrico maior que um cromossomo do grupo D (40% das células), além de trissomias do cromossomo X (15% das células), e várias monossomias.

A segunda paciente E.A.C., 42 anos, apresentou leiomiomas múltiplos. O número cromossômico modal foi 46 com variações de 40 a 101 cromossomos. Foram encontrados anéis em 30% das células, trissomias dos cromossomos X, 17 e 22 (em 17% das células) além de quebras e endorreduplicações. Em bandeamento CBG encontramos um polimorfismo de heterocromatina nos cromossomos 1 e 9.

A terceira paciente M.H.F.S., 39 anos, apresentou leiomiomas múltiplos. O número modal foi igual a 46 cromossomos com variações de 41 a 95 cromossomos. Foi detectada uma alteração no braço curto do cromossomo 1 em 10% das células.

A quarta paciente A.O.T., 32 anos, apresentou leiomioma intramural. A análise cromossômica revelou um número modal igual a 46. Técnicas de bandeamento cromossômico estão em andamento neste tumor.

FAPESP, CNPq, CAPES.

RESUMO 4

"ESTUDOS CITOGENÉTICOS DE PATOLOGIAS GINECOLÓGICAS"

Cacilda Casartelli (Deptº de Genética, FMRP-USP); Paulo Meyer de Paula Philbert (Deptº de Ginecologia e Obstetrícia, FMRP-USP).

Três patologias foram estudadas: paciente L.O.A., 50 anos, com antecedentes familiares de câncer não mamário e com história anterior de retirada de trompa e ovário D, apresentou nódulos mamários com diagnóstico de displasia mamária do tipo doença fibrocística de mama E, associada a metaplasia apócrina do epitélio de revestimento acinar e processo inflamatório crônico do tipo corpo estranho. O nº cromossômico modal foi 46 (29,7%), com variações de 22 a 57 cromossomos, estando o maior acúmulo de células na região peridiplóide. Com técnica de bandeamento CBG observamos inv (9) tipo II. Cromossomos dicêntricos foram encontrados. Com bandeamento GTG a alteração mais frequente encontrada foi uma deleção do braço longo do cromossomo 6, assim como monossomias totais e parciais, ou ausências dos cromossomos X. Outras monossomias e trissomias esporádicas foram encontradas.

Paciente D.G.F., 56 anos, com antecedentes familiares de câncer mamário apresentou nódulo mamário cujo diagnóstico foi de Carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado de mama D com metástases em 4 dos 13 linfonodos axilares examinados. O nº cromossômico modal foi 46 (21,6%), com variações de 25 a 91, estando o maior acúmulo de células na região peridiplóide; havia várias células próximas à região poliplóide. O bandeamento CBG mostrou inv (9) tipo II e um bloco heterocromático num cromossomo aparentemente do grupo D. Há formação de quadrirradiais, uma deleção 10q- e monossomia ou ausência de cromossomos X. Monossomias e trissomias esporádicas foram encontradas associadas a diversos cromossomos.

Paciente S.A.O., 37 anos, com antecedentes familiares de câncer não ovariano apresentou formação tumoral cística multiloculada pesando 4000g. O diagnóstico histopatológico revelou: cistoadenoma mucoso do ovário D com áreas de atipia nos limites da malignidade. O nº cromossômico modal foi 39 (16,8%), com variações de 22 a 92. Há uma grande distribuição de células na região hipodiplóide indo até a região haplóide; 8,4% das células apresentam endoreduplicação. Um cromossomo dicentrico envolve 2q- e 9q-.FAPESP, CNPq, CAPES.

RESUMO 5

"ANÁLISE CITOGENÉTICA DE TUMORES HUMANOS DE OVÁRIO"

M.I.A.Costa (Deptº de Genética, FMRP-USP); H.H.A.Carrara; P.M.P. Philbert (Deptº de Ginecologia e Obstetrícia, FMRP-USP); C.Casartelli (Deptº de Genética, FMRP-USP).

Dois tumores primários de ovário, colhidos imediatamente após a cirurgia e colocados em cultura de tecidos, foram analisados citogeneticamente. A primeira paciente M.D.F., 43 anos, com antecedentes de câncer não ovariano, foi submetida à ooforectomia, com diagnóstico histopatológico de cistoadenoma seroso de ovário esquerdo. O tumor apresentou número cromossômico modal igual a 46, com pouca variação desse número. Nas análises citogenéticas encontramos trissomias do 9 (8,2%); 10 (8,2%); 11 (4,1%) e 12 (4,1%), e monossomias do 6 (12,5%); 16 (12,5%); 17 (8,2%) e 9 (8,2%). Em bandeamento CBG e GTG encontramos um polimorfismo de heterocromatina num cromossomo 1. Os dados referentes aos cromossomos, 6, 9 e 12 concordam com os achados da literatura.

A segunda paciente L.H.S., 17 anos, com antecedentes familiares de câncer não esclarecido, foi submetida à pan-histerectomia, omentectomia e exereses de gânglio paraaórtico. O diagnóstico histopatológico revelou disgerminoma de ovário esquerdo, endométrio secretor, cervicite crônica inespecífica e metaplasia escamosa; cistos foliculares de ovário, linfonodos com reticulose sinusal. O número cromossômico modal encontrado para esse tumor foi igual a 46, com pouca variação desse número. As análises citogenéticas com bandeamento GTG revelaram monossomias do X (18,1%); 2 (9,0%); 3 (9,0%); 4 (18,1%) e 14 (9,0%). Foi encontrado também rearranjo entre os cromossomos 2 e 5 (t(2p,5q)). Os achados relacionados com os cromossomos X, 2, 3 e 14 concordam com os dados obtidos da literatura relacionada.

CAPES , FAPESP , CNPq.

RESUMO 6

ANORMALIDADES ESPECÍFICAS AFETANDO O CROMOSSOMO 22 EM NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO. Silvia Regina Rogatto, Cacilda Casartelli (Depto. de Genética, FMRP-USP, Ribeirão Preto SP).

Analizamos citogeneticamente sete tumores humanos primários e não tratados de pacientes com neoplasias do sistema nervoso: 4 meningiomas (2 meningoendoteliomatosos, 1 fibroblástico e 1 transicional), 1 astrocitoma subependimário de células gigantes grau I, 1 neurilemoma espinal e 1 neurofibroma intradural extramedular cervical. Encontramos em todos os casos uma monossomia total ou parcial do cromossomo 22, sendo ou não a alteração cromossômica principal da neoplasia. Com estes resultados damos um suporte adicional à hipótese que o cromossomo 22 esteja associado a tipos específicos de neoplasmas e que fatores genéticos localizados nesse cromossomo teriam um importante papel na evolução de alguns tipos de tumores. Outras alterações cromossômicas foram detectadas e na maioria dos casos há marcadores cromossômicos específicos e/ou alterações específicas.

FAPESP, CNPq, CAPES

RESUMO 7

PONTOS DE QUEBRA 2q24-2q32 ASSOCIADOS A GLIOMAS HUMANOS.

Silvia Regina Rogatto, Cacilda Casartelli (Depto. de Ge
nética, FMRP-USP, Ribeirão Preto, SP).

Foram feitos estudos cromossômicos, após cultura a curto prazo de 9 gliomas humanos primários provindos de pacientes não tratados: um astrocitoma grau I, dois astrocitomas grau II, dois glioblastomas multiformes, um ependimoma grau III, um oligodendroglioma e dois meduloblastomas. Encontramos em 5 casos os pontos de quebra 2q24-2q32 envolvidos em rearranjos cromossômicos. Essas alterações variavam em frequência: astrocitoma grau I: ins(4;2)(q31;q24q32) em 70% das células; astrocitoma grau II (a): ins(4;2)(q31;q24q32) em 24% das células; astrocitoma grau II (b): ins(5;2)(q23;q24q32) em 15% das células; ependimoma grau III: del (2)(pter → q24::q32 → qter) em 42% das células e no oligodendroglioma: ins(5;2)(q31;q24q32) em 80% das células. Estas observações sugerem que um gene ou um grupo de genes importantes na evolução dos gliomas possa estar localizado em 2q24-2q32.

Nos demais casos encontramos marcadores cromossômicos específicos e variados. Em três casos havia rearranjos cromossômicos afetando o cromossomo 9 (astrocitoma grau I, astrocitoma grau II (b) e o glioblastoma multiforme (a)) e em dois casos o cromossomo 10 (astrocitoma grau II (a) e o glioblastoma multiforme (b)). Há estudos anteriores demonstrando a importância destes cromossomos em gliomas humanos.

A maioria dos pontos de quebra encontrados nos rearranjos cromossômicos mostram correlação com sítios frágeis, oncogenes e pontos de quebra de outras neoplasias.

FAPESP, CNPq, CAPES

RESUMO 8

CULTURA PRIMÁRIA DE CELULAS EPITELIAIS COMO MODELO DE CARCINOGE-
NESE EXPERIMENTAL

Ligia M.Folly, J.S.P.Guimarães*, R.A.Arcury e Vivian M.Rumjanek
Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Cancer, Rio de
Janeiro, RJ. *Patologia Experimental - UFF - Niteroi, RJ

Procurou-se estabelecer cultura primaria de queratinócitos para o estudo da interação de carcinógenos com crescimento celular in vitro. A técnica foi baseada naquela descrita por Yuspa e colab(1980) e o promotor de tumor utilizado foi TPA (12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetato) adicionado ao 5º dia de cultivo. O principal problema encontrado foi a dificuldade da separação da epiderme após tripsinização da pele, deixando a camada de células basais aderida à derme o que leva à contaminação da cultura com fibroblastos. Vários recursos foram tentados e serão discutidos, para obter-se uma cultura sem contaminação de outro tipo celular. Durante o cultivo normal, observou-se morfologicamente que com 24h apenas uns 10% das células aderiram ao substrato e estas formavam uma população heterogênea com fibroblastos, folículos pilosos, melanócitos e células da camada basal que se dispunham em forma de ilha. As células que não aderiram eram grandes e com aspecto de células escamosas. Com 4-6 dias de cultivo a quantidade de células aderida era bem maior e já se podia observar a formação de uma monocamada. A partir desse período começavam a desprender-se do substrato e ocorria estratificação que foi evidenciada e acompanhada utilizando-se a técnica de coloração com azul de rodanila, especifica para queratina. Com três semanas de cultivo a cultura estava degenerada. Nas culturas tratadas com TPA as células permaneciam aderidas por mais tempo com menos células diferenciadas. Apesar das dificuldades encontradas no estabelecimento do modelo, ele apresenta grande potencial no estudo de carcinogenese química experimental.

RESUMO 9

CULTURA PRIMÁRIA DE TECIDO TUMORAL DE MAMA DE RATA - DADOS PRELIMINARES - Bottcher, FA ; Bertho, MLM ; Pisani, RCB - Laboratório de Cultura de Tecidos, Departamento de Tocoginecologia, F Faculdade de Ciências Médicas -UNICAMP - Campinas SP .

Este trabalho teve como objetivo acompanhar as variações de comportamento celular de uma cultura de células mamárias tumorais, frente a diferentes composições do meio nutritivo e do substrato.

O tecido tumoral foi proveniente de uma rata da linhagem - Sprague-Dawley, que recebeu uma dose única de DMBA (20mg), através de intubação gástrica. O material, recebido em condições estéreis, foi finamente fragmentado, resultando em um tubo com cultura de explanto e em quatro tubos com suspensão celular. As culturas foram mantidas em tubos de Leighton, contendo Meio nutritivo com Insulina (Meio de Eagle, 32% Soro Fetal Bovino, Garamicina 52 ug/ml e Insulina 10ug/ml) ou Meio Nutritivo com Insulina e Estradiol ($10^{-8}M$). Para cada composição de meio utilizou-se como substrato o gel de colágeno ou vidro.

Com três dias de cultivo, várias colônias foram visualizadas em todos os tubos, sendo o ritmo de multiplicação celular intenso, porém maior no tubo com Insulina sem colágeno, exigindo um repique no sétimo dia de cultivo. O aspecto geral dessa cultura foi semelhante às mantidas sobre gel de colágeno, nos quais as colônias se mostravam menos achatadas, delimitando espaços vazios que persistiram mesmo com o lençol confluyente. As células mostraram aspecto epitelial. Nos demais tubos, a variação celular foi maior, observando-se colônias de aspecto epitelial, fibroblástico e também células isoladas de morfologia variada e citoplasma secretor, o qual se mostrava ora claro e límpido, ora escuro e cheio de secreção. Atualmente, com quatro meses de cultivo, a cultura permanece nessa fase cíclica, e o número de células aderidas ao substrato decai gradativamente.

RESUMO 10

TUMORGENESE MAMÁRIA INDUZIDA POR 7,12-DIMETILBENZ(a)ANTRACENO EM RATAS. EFEITO DOS LIPÍDIOS DIETÁRIOS. T.C. Cavalcanti, F. Guimarães, C.P. Baumel Tahin e Q.S. Tahin. Unid. Pesq. Bioquím. CECAN, UNICAMP, C.P. 6151, 13081 - CAMPINAS - SP.

Os lipídios dietários possuem uma evidente ação na fase promocional da diferenciação tumoral do tecido mamário. Esse fato tem sido amplamente demonstrado através de estudos epidemiológicos com populações humanas e também experimentalmente com animais de laboratórios. O tipo de ácidos graxos (AG) dos lipídios ingeridos diariamente é fundamental. Enquanto que os AG poliinsaturados (AGPI) n-6 ou da família do ácido linoleico agem como estimuladores da neoplasia mamária, os AG saturados ou de cadeia curta tem ação contrária. Entre os agentes químicos que induzem tumores mamários, o 7,12-dimetilbenz(a)antraceno (DMBA) é um dos mais estudados. Em nosso laboratório estamos estabelecendo as condições melhores possíveis de um modelo experimental para estudar a importância dos AG dietários na tumorigênese mamária induzida por DMBA em ratas Sprague-Dawley. Assim, um grupo de ratas de 50-60 dias receberam 20mg de DMBA dissolvidos em 1ml de uma emulsão de lecitina e Tween 40 por via i.p (os controles recebiam um placebo de 1ml da emulsão); os animais foram sub-divididos em dois grupos de acordo com a dieta semi-sintética que recebiam: A) contendo 12% de óleo de girassol, rico em ácido linoleico ou B) contendo 12% de óleo de sardinha, rico em AGPI n-3 (antagonista dos AGPI n-6) e pobre em AGPI n-6; os animais foram sacrificados após 30 ou 63 dias de tratamento com DMBA. Um outro grupo de ratas de 50-60 dias de idade receberam uma dose única de 20mg de DMBA dissolvidos em 1ml de óleo de soja por via i.g. (os animais controles recebiam 1ml de óleo de soja); os animais desse grupo foram alimentados com dieta comercial para ratos de biotério. Outros métodos estão sendo estudados para se obter melhores rendimentos quanto ao maior número de ratas com tumores, maiores tumores, maior número de tumores por ratas e menor tempo experimental. Estudos histopatológicos de tecidos mamários mostraram padrões discrepantes em função do tratamento com DMBA, tempo e dieta utilizada. Nosso enfoque principal é o estudo das mitocôndrias durante a diferenciação tumoral. Nesse sentido foram analisados o conteúdo dos AG e atividade da ATPase. Nossos resultados indicam a ATPase mitocondrial pode ser um bom indicador bioquímico no estudo da diferenciação hiperplásica do tecido mamário.

Esse trabalho contou com o Auxílio a Pesquisa da FAPESP; T.C.C. foi Bolsista de doutorado da FAPESP; F.G. foi bolsista de iniciações científica da FAPESP; Q.S.T. é pesquisador do CNPq.

RESUMO 11

ESTUDO DO GERBILHO (*Meriones unguiculatus*) COMO MODELO EM ONCOLOGIA EXPERIMENTAL. I. INDUÇÃO DE NEOPLASIAS CUTÂNEAS.

GUZMÁN SILVA, M.A.; ROSSI, M.I.D.; GUIMARÃES, J.S.P.

Departamento de Patologia e Apoio Clínico - UFF - Niterói - RJ

Através da aplicação de dois modelos de carcinogênese cutânea - cumulativo e bifásico - estudamos o comportamento do gerbilho, assim como a histopatologia e a ultraestrutura das neoplasias induzidas. No modelo cumulativo, a 6 fêmeas aplicou-se metilcolantreno tópico a 0,1% em acetona e, no bifásico, igual número de fêmeas foi tratado topicamente com metilcolantreno como iniciador e óleo de crôton a 0,5% em acetona, como promotor. Durante as 30 semanas de tratamento, em cada aplicação, os animais eram anestesiados com éter. A mesma metodologia foi aplicada a animais sedados com diazepam, via intraperitoneal. Nos animais de ambos os grupos tratados com o modelo cumulativo, observou-se, inicialmente, alopecia, espessamento da pele com formação de crostas e máculas hiperpigmentadas. Todos os animais apresentaram múltiplos papilomas após a 14ª semana. Os papilomas progrediram até a formação de massas nodulares confluentes, com ulceração após a 26ª semana. A histopatologia mostrou carcinoma epidermóide bem diferenciado, com invasão dos tecidos subjacentes e, em dois casos, metástase a linfonodos superficiais. Havia concomitantemente áreas de carcinoma basocelular e nevo azul. À microscopia eletrônica, as células neoplásicas, unidas por desmosomas, exibiam núcleos irregulares com nucléolo hipertrofiado, citoplasma rico em ribossomos livres e feixes de tonofilamentos. O espaço intercelular mostrava-se alargado, contendo projeções citoplasmáticas. Com o modelo bifásico verificou-se, na 24ª semana, o aparecimento de um papiloma que regrediu. Os resultados indicam que o gerbilho responde ao modelo cumulativo de forma similar a outros animais de laboratório, o mesmo não ocorrendo com o bifásico. O diazepam parece não interferir no processo de carcinogênese cutânea.

RESUMO 12

ESTUDO DO GERBILHO (*Meriones unguiculatus*) COMO MODELO EM ONCOLOGIA EXPERIMENTAL. II. INDUÇÃO DE NEOPLASIAS SUBCUTÂNEAS.

ROSSI, M.I.D.; GUZMÁN SILVA, M.A.; GUIMARÃES, J.S.P.

Departamento de Patologia e Apoio Clínico - UFF - Niterói - RJ

Com o objetivo de estudar a resposta do gerbilho à indução química de neoplasias, a 6 fêmeas, anestesiadas com éter (grupo A), aplicou-se metilcolantreno a 0,1% em óleo mineral, por via subcutânea, 2 vezes por semana, durante 15 semanas. O mesmo modelo foi empregado em igual número de fêmeas sedadas com diazepam por via intraperitoneal, 10mg/kg de peso corporal (grupo B). Após um ano registrou-se a ocorrência de 7 neoplasias, 3 em animais do grupo A e 4 nos do grupo B. As neoplasias se caracterizavam pela formação de nódulos subcutâneos, geralmente solitários, móveis e consistentes. Dois desses animais foram necropsiados, observando-se que os nódulos eram esbranquiçados e bem delimitados. Microscopicamente, os tumores tinham características de fibrossarcoma anaplásico, sendo extremamente celulares. As células tumorais exibiam acentuado pleomorfismo com presença de células bizarras. Os núcleos, de tamanho e forma variáveis, eram vesiculosos com a cromatina disposta em grânulos grosseiros. Observavam-se ainda células multinucleadas, em geral binucleadas, e freqüentes figuras de mitose, inclusive atípicas. Havia áreas de maior diferenciação com células fusiformes dispostas em feixes paralelos, e outras, de tecido mixomatoso. Os tumores eram bem vascularizados, notando-se áreas de necrose, infiltradas por polimorfonucleares, além de invasão dos tecidos subjacentes, adiposo e muscular. Os animais restantes permanecem em observação.

RESUMO 13

ESTUDO DO GERBILHO (*Meriones unguiculatus*) COMO MODELO EM ONCOLOGIA EXPERIMENTAL. III. TRANSPLANTE HOMÓLOGO DE NEOPLASIAS QUIMICAMENTE INDUZIDAS.

ROSSI, M.I.D.; GUZMÁN SILVA, M.A.; GUIMARÃES, J.S.P.

Departamento de Patologia e Apoio Clínico - UFF - Niterói - RJ

A reação do gerbilho a transplantes de tumores vem sendo estudada. Inicialmente foi realizado transplante homólogo de fibrossarcoma quimicamente induzido. Fragmentos do tumor foram implantados no tecido subcutâneo dorsal de 10 fêmeas. No período de um mês, 50% dos transplantes mostraram crescimento, sem sinais de regressão. O aspecto macroscópico e microscópico era semelhante ao do tumor primitivo (vide Indução de neoplasias subcutâneas), sendo que os transplantes desenvolveram-se mais rapidamente, atingindo 2,5 a 4,5 cm de diâmetro, e determinaram ulceração da pele, anemia, e morte natural de um animal. Nova passagem do tumor foi realizada em 7 fêmeas da forma descrita acima, acrescentando-se um outro grupo de 7 fêmeas, inoculadas por via intraperitoneal com suspensão de células tumorais. Após 2 semanas, 100% dos transplantes subcutâneos mostraram crescimento, medindo de 1 a 3 cm de diâmetro. O transplante por via intraperitoneal determinou disseminação intra-abdominal do tumor, em 100% dos animais.

RESUMO 14

ESTUDO DO GERBILHO (*Meriones unguiculatus*) COMO MODELO EM ONCOLOGIA EXPERIMENTAL. IV. INDUÇÃO DE NEOPLASIAS HEPÁTICAS.GUZMÁN SILVA, M.A.; ROSSI, M.I.D.; GUIMARÃES, J.S.P.

Departamento de Patologia e Apoio Clínico - UFF - Niterói - RJ

Os efeitos de hepatotoxicidade aguda, bem como a ação cancerígena da tioacetamida (TA) tem sido demonstrada em ratos (GUIMARÃES, 1964. Rev. Bras. Cancerol., 27:65). Com o intuito de pesquisar a resposta do gerbilho à TA foi estabelecido um experimento piloto. A 6 machos ministrou-se, via oral, solução aquosa de TA a 0,5%. Três animais foram sacrificados entre o 7º e o 28º dia e os restantes aos 6 meses de tratamento. O consumo diário de TA por animal foi, em média, de $2,1 \pm 0,6$ mg. A partir do 28º dia, o fígado mostrava superfície de aspecto finamente granular. Microscopicamente, no 7º dia já havia apagamento da luz sinusoidal consequente à citomegalia, com cario e nucleolomegalia e, no 28º dia, observou-se discreta depleção glicogênica centrolobular. Aos 6 meses, os hepatócitos, intensamente hipertrofiados, exibiam, frequentemente, pseudoinclusão. Na zona centrolobular havia necrose focal, com leucócitos e macrófagos contendo lipóide. Evidenciava-se ainda discreta distorção dos lóbulos hepáticos por proliferação ductular e formação de fibras argirófilas. À microscopia eletrônica, o citoplasma dos hepatócitos exibia hipertrofia do REL e neobformação de RER, em meio a mitocôndrias irregulares, glicogênio e ribosomas livres. Os canalículos biliares mostravam-se dilatados, contendo material biliar, encontrado também no interior dos hepatócitos. A superfície das células hepáticas exibia poucas microvilosidades, por vezes edemaciadas. As observações preliminares indicam que o fígado do gerbilho é sensível à TA. Verificamos processo cirrogênico incipiente semelhante ao descrito em ratos. A fim de pesquisar a progressão da cirrose à neoplasia, encontra-se em andamento experimento com administração de TA por período mais prolongado.

RESUMO 15

EFEITO DA 1,2-DIMETILIDRAZINA SOBRE A ATIVIDADE DE XANTINA OXIDASE INTESTINAL

Otilia R.Affonso, A.S.R.Souza, Karen H.Asch & E.Mitidieri

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

A aplicação repetida de dimetilidrazina (DMH) em ratos induz a uma alta incidência de tumores no intestino, com aumento nos níveis de superóxido dismutase contendo zinco e cobre (CuZn-SOD). Desde que a alteração que ocorre na atividade de superóxido dismutase pode ter relação com o sistema xantina-xantina oxidase que é gerador de radicais livres derivados do oxigênio, altamente reativos, foi de nosso interesse determinar a atividade da xantina oxidase (X.O.) e da xantina desidrogenase (X.D.) intestinais na carcinogênese induzida pela DMH. Tumores foram induzidos em ratos adultos por injeções subcutâneas semanais de DMH na dose de 20mg/kg de peso durante 20 semanas. As atividades X.O. e X.D. foram determinadas por métodos anteriormente descritos (Mitidieri, E. et al., 1981, I.R.C.S. Medical Sci. 9:933) (Affonso, O.R. et al., 1985, Arch. für Geschwulstforschung, 55: 167) em função da posição ao longo do comprimento do intestino. Nos animais injetados com DMH verificou-se uma inibição, estatisticamente significativa, das atividades X.O. e X.D. do intestino, exatamente na porção onde ocorreu maior incidência tumoral. Paralelamente foram determinadas as atividades enzimáticas no soro sanguíneo de animais injetados encontrando-se valores de $58 \pm 6,4$ ug de formazana/ml de soro os quais, comparados com os valores normais ($46,6 \pm 1,8$ ug de formazana/ml de soro), mostraram um aumento na atividade X.D. no soro de animais injetados com DMH.

Com Auxílio do CNPq.

RESUMO 16

TUMOR FIBROHISTIOCÍTICO (TEGS-2047) TRANSPLANTÁVEL EM RATOS WISTAR - HISTOPATOLOGIA, ULTRAESTRUTURA, CITOQUÍMICA ENZIMÁTICA E POTENCIAL METASTÁTICO. R.A. Ribeiro¹, R.W. Bezerra de Araújo², M.C. Fonteles¹, F.V.A. Ferreira², S. Zucoloto³ e M.A. Rossi³. Dep. de Fisiologia e Farmacologia¹ e Dep. de Patologia² do Centro de Ciências da Saúde, UFC, Fortaleza-CE; Dep. de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto³, USP, Ribeirão Preto-SP.

Um tumor espontâneo surgido na região da glândula salivar de um rato albino Wistar e logo depois transplantado pela técnica do trocarter, é estudado e caracterizado através da microscopia óptica (MO), microscopia eletrônica e citoquímica enzimática. Amostras de 2 tumores foram rotineiramente processadas para inclusão em parafina e posterior coloração para HE, PAS, Tricromio de Masson, impregnação pela prata, fosfatase ácida e esterases (α -naftil acetato-esterase e naftol AS cloroacetato). Usou-se no estudo ultraestrutural amostras colhidas de 2 tumores, as quais foram rotineiramente processadas para inclusão em araldite e preparadas para exame em ME Zeiss EM 109 a 80 KV. Na pesquisa de metástase, utilizou-se 40 ratos Wistar inoculados por via SC com \pm 70mg de tecido tumoral na região lombar. No 9º dia após o inóculo, 10 animais foram sacrificados por deslocamento da coluna cervical e detalhadamente estudados macro e microscopicamente. O mesmo procedimento foi realizado no 18º e 27º dias. Observou-se que: a) os achados à MO e ME demonstraram ser o tumor, constituído por células histiocíticas símile, principalmente, células fibroblásticas símile e células indiferenciadas; b) a citoquímica mostrou forte atividade para a alfa-naftil acetato-esterase e fosfatase ácida; c) a incidência de metástase foi baixa (3,3%), demonstrando um menor potencial agressivo quando comparado com outros tumores fibrohistiocíticos descritos. Sugere-se portanto, a inclusão do tumor TEGS-2047 na categoria dos Fibrohistiocitomas Malignos (FHM) do tipo celular, seguindo-se a descrição de GREAVES et al. (Fibrous histiocytic neoplasms spontaneously occurring in rats. Br. J. Cancer, 43, 1981).

Apoio Financeiro - FINEP - FAPESP.

RESUMO 17

TUMOR FIBROHISTIOCÍTICO (TEGS-2047) TRANSPLANTÁVEL EM RATOS WISTAR - ESTUDO CINÉTICO COM BLOQUEADOR DE MITOSE. R.A. Ribeiro¹; S. Zucoloto³; T.C. Cipriano²; M.C. Leitão¹ e M.C. Fonteles¹. Dep. de Fisiologia e Farmacologia¹ e Dep. de Patologia do Centro de Ciências da Saúde, UFC, Fortaleza-CE; Dep. de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto³, USP, Ribeirão Preto³, SP

Quarenta ratos Wistar foram inoculados por via SC com ± 70 mq de tecido tumoral por meio da técnica com trocarter. Os animais foram acompanhados por 22 dias, sendo pesados de 3 em 3 dias e os diâmetros dos seus tumores mensurados com paquímetro, para cálculo dos volumes tumorais, segundo o procedimento descrito por STELL (Growth Kinetics of Tumours, 1977). O estudo cinético foi realizado no 9º, 18º e 27º dia após o transplante do tumor. Em cada um dos dias experimentais 10 animais foram inoculados por via IP com 1mg/kg/peso de sulfato de vincristina (Oncovin - Lab. Eli Lilly). Após 30 minutos, foi iniciado o sacrifício dos animais em intervalos de 15 minutos durante 2 horas e 45 minutos. Foram retiradas 4 amostras de cada tumor, as quais após fixação em fluido de Carnoy (60% de álcool absoluto, 30% de clorofórmio e 10% de ácido acético glacial) por 5 horas e es toque em álcool a 70%, foram rotineiramente incluídas em parafina e coradas com HE. A taxa de produção celular (K_B) para cada dia experimental, foi calculada a partir do índice mitótico (IM) acumulado e observando-se a declividade obtida na análise das linhas de regressão. Outros parâmetros cinéticos como a taxa de crescimento (K_G), taxa de perda celular (K_L), índice de perda celular (ϕ) e tempo de duplicação celular aparente (T_{PD}) foram calculados com base nos valores de K_B e na curva de crescimento obtida usando-se o procedimento descrito por AHERNE et al. (An Introduction to cell population kinetics, 1977). Os resultados mostraram que: a) houve diferença significativa ($p < 0,05$) com relação à K_B no 9º e 27º dias; b) o T_{PD} foi mais longo no 27º dia; c) a perda celular (K_L) foi significativa no 27º dia, contribuindo também para a menor K_G a medida que o tumor evoluiu.

Apoio Financeiro: FINEP e FAPESP.

RESUMO 18

FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO EM RATOS WISTAR - ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO PELA TÉCNICA DA IMUNOPEROXIDASE. R.A. Ribeiro¹; C.E. Bacchi⁴; S. Zucoloto³; F.V.A. Ferreira² e M.C. Fonteles¹ - Dep. de Fisiologia e Farmacologia¹ e Dep. de Patologia² do Centro de Ciências da Saúde, UFC, Fortaleza-Ce; Dep. de Patologia³ da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto-SP; Dep. de Patologia⁴ da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu-SP.

Técnicas de imunohistoquímica utilizando marcadores histiocíticos e de filamentos citoplasmáticos têm sido recentemente empregados na confirmação diagnóstica de fibrohistiocitomas malignos (FHM) humanos e outros tumores de partes moles de suposta origem fibroblástica-histiocítica. Um tumor espontâneo surgido em rato albino Wistar vem sendo mantido em nosso laboratório através de transplantes subcutâneos. Estudos anteriores de microscopia ótica e eletrônica demonstraram ser esta neoplasia, constituída por células histiocíticas-símile, fibroblásticas-símile e células indiferenciadas. Na avaliação imunohistoquímica, utilizou-se cortes de 5µm de blocos rotineiramente parafinados de 02 tumores e a seguir processados para verificação da presença dos antígenos alfa-1-antitripsina (AlAT), alfa-1-antiquimotripsina (AlACT), lisozima e vimentina empregando-se como técnica de imunoperoxidase a da AVIDINA-BIOTINA modificada, descrita por HSU et al. (Am. J. Clin. Pathol. 75: 1981). Os anticorpos primários anti-lisozima, anti-alfa-1-antitripsina, anti-alfa-1-antiquimotripsina e anti-vimentina foram obtidos da Dako Lab., Denmark e os anticorpos secundários biotinilados da Vector Lab., Califórnia. Utilizou-se como controles positivos tecidos conhecidos como possuidores dos antígenos pesquisados e como controle negativo a substituição do anticorpo primário específico por soro não imune da mesma espécie animal onde foi produzido o anticorpo primário. As reações mostraram considerável positividade para lisozima e vimentina sendo negativas para AlAT e AlACT. Confirma-se portanto a sua inclusão na categoria dos FHM.

Apoio Financeiro - FINEP e FAPESP.

RESUMO 19

CARACTERIZAÇÃO DE RECEPTOR DE ESTRÓGENO TIPO II EM CÉLULAS MCF-7
M.T.P. Lopes*, S. Sonohara**, M.H. Liberato**, R. Chammas** e M.
M. Brentani**

* Oncocentro - São Paulo - SP

** Laboratório de Oncologia Experimental da FMUSP-São Paulo-SP

Caracterizamos um segundo sítio (RE II) no citosol de uma linhagem celular derivada de carcinoma mamário humano (MCF-7) quanto a ligação específica, afinidade (Kd) e coeficiente de sedimentação. As MCF-7 foram cultivadas na presença e ausência de 100nM de estradiol (E_2). As ligações específicas foram determinadas por incubação do citosol com 3H -estradiol (0,5 a 40nM) na ausência e presença de DES por 18 horas à 4°C (Receptores desocupados) e 22°C (totais) pelo método de carvão-dextrana. Níveis de concentração e Kds foram obtidos pelo método gráfico de Rosenthal. Células cultivadas sem E_2 apresentaram níveis de RE II = $194,53 \pm 141,06$ fM/mg de proteína a 4°C e $606,38 \pm 382,83$ fM/mg de proteína à 22°C, indicando 68% de ocupação. Os Kds foram respectivamente $30,4 \pm 15,3$ e $41,8 \pm 15,4$ nM. Em gradiente de sacarose (4°C) RE II apresentou-se com coeficiente de sedimentação 4S.

Não houve diferença entre os níveis de RE II totais entre células tratadas e não tratadas por βE_2 , sugerindo a não translocação nuclear. A ocupação de RE I e II foi total nas células tratadas por βE_2 .

Trabalho realizado com auxílio da FAPESP PROC. Nº 84/2763-7

RESUMO 20

RECEPTORES DE ESTRÓGENO: DOENÇAS BENÍGNAS E MAMA CONTRALATERAL
Pisani, R., Teixeira, L.C., Pinotti, J.A., Lima, D.R.P., Bastos, S.
Laboratório de Cultura de Tecidos e Receptores Hormonais-Dpto
Tocoginecologia-FCM-UNICAMP.

No presente trabalho os receptores de estrógeno (RE) foram dosados em 288 casos de doenças benígnas da mama (DBM) e em 180 biópsias de mama contralateral de pacientes com câncer mamário. Considerando que as lesões benígnas frequentemente são difusas, os resultados das dosagens de RE foram analisados em função da primeira e da segunda lesão principal, exceto nos fibroadenomas e na doença cística. As amostras positivas para RE foram mais frequentes em pacientes com DBM apenas (30%) do que na mama contralateral (18%) de mulheres com câncer de mama. Entre as lesões benígnas estudadas, os fibroadenomas mostraram-se mais frequentemente positivos (35%) e a hiperplasia ductal quando considerada como a segunda lesão principal, apresentou a maior positividade para RE (34,46%) seja na mama contralateral seja nas pacientes com DBM somente. A frequência de amostras positivas para RE decresce com a idade nas DBM, fato que é mais evidente nos fibroadenomas. Na mama contralateral nós observamos uma aparente relação inversa entre positividade e estágio do tumor na mama tumoral. Também observamos, nessas pacientes, uma diminuição de positividade da pré para a pós-menopausa. Uma tendência inversa foi encontrada quando a frequência de amostras positivas, dos tumores das mesmas pacientes foi analisada em função do estado hormonal.

RESUMO 21

α -LACTOALBUMINA COMO MARCADOR DE ORIGEM MAMÁRIA EM CARCINOMAS METASTÁTICOS: Paulo Cardoso de Almeida e Cyntia Bomfim Pestana - Divisão de Patologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

A - lactoalbumina é uma proteína do leite secretada pelo epitélio mamário diferenciado, que tem sido demonstrada imunocitoquimicamente em carcinomas de mama com frequência variável (0 a 77%). Sua utilização como marcador de origem primária de mama em carcinomas metastáticos de origem indeterminada é muito discutida.

Trabalhos realizados em neoplasia de diversos órgãos revelam que a presença de - lactoalbumina não é exclusiva de tecido mamário, sendo encontrada em neoplasia de outras origens como frequentemente, adenomas pleomórficos das glândulas salivares.

O presente estudo procura esclarecer o grau de confiabilidade da - lactoalbumina como marcador de neoplasia primária de mama em metastases. Foram utilizados tecidos retirados de metastases de neoplasias de origem conhecida, sendo que 43 eram primários da mama e 37 de outros órgãos. Os cortes histológicos foram corados para - lactoalbumina pelo método da imunoperoxidase. Das 43 metastases de tumor mamário, 26 foram positivas para -lactoalbumina, enquanto dos 37 originados em outros órgãos. Apenas 10 foram positivos.

RESUMO 22

PROTEÍNAS ASSOCIADAS AO CARCINOMA MAMÁRIO. CONTRIBUIÇÃO À ANÁLISE IMUNOQUÍMICA. de Barros, S. e Prigenzi, L.S. Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.

Com o objetivo de se obter preparações enriquecidas em proteínas associadas ao carcinoma mamário, dois diferentes processos de fracionamento foram aplicados independentemente, a fragmentos provenientes de massa tumoral única. O primeiro processo, representado por cromatografia de exclusão (Bio-Gel A-50), seguida de cromatografia de troca iônica (DEAE-celulose), resultou na eluição das frações FI/T, FII/T, FIII/T e FIV/T; o segundo processo, constituído de cromatografia de afinidade (WGA-Sepharose 6MB), resultou na obtenção de fração única, fração F-NAG, eluída através de tampão contendo N-acetil D-glucosamina. As diferentes frações proteicas foram submetidas: 1) à análise eletroforética em PAGE-SDS; 2) à análise imunoquímica, através de imunodifusão dupla e imunoeletroforese; 3) à análise do potencial de ligação à lectina WGA-¹²⁵I. A análise eletroforética em PAGE-SDS, demonstrou a presença de vários componentes na fração FII/T, não compartilhados pela fração análoga, resultante de tecido mamário normal; alguns desses componentes encontraram correspondência na fração F-NAG, resultante da cromatografia de afinidade. Através da análise por imunodifusão, foi possível detectar a presença de componentes associados ao tumor, nas frações FI/T, FII/T, FIV/T e F-NAG, sendo que a análise imunoeletroforética destas frações, permitiu esclarecer que o componente presente na fração F-NAG, não guarda relação de identidade com o componente aparentemente comum, presente nas demais frações. A análise do potencial de ligação à WGA-¹²⁵I revelou que somente componentes presentes na fração F-NAG, continham sítios de ligação para a referida lectina. Os radioensaios realizados na presença do açúcar complementar da lectina, N-acetil-D-glucosamina, revelaram que este parece ter agido como um potenciador da ligação entre componentes da fração F-NAG e lectina WGA.

Auxílio Financeiro: FAPESP, CNPq.

RESUMO 23

CARACTERIZAÇÃO IMUNOCITOQUÍMICA DE CÉLULAS TUMORAIS DE MAMA HUMANA.
Cynthia Bonfim Pestana¹, Lyria Mori², Paulo Cardoso de Almeida¹ e
Gláucia M. Machado-Santelli.²

¹ Divisão de Patologia do Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P.-São Paulo-SP

² Fundação " Centro de Pesquisa de Oncologia"- São Paulo- SP

O estabelecimento de bons sistemas "in vitro" que permitam a manipulação das células tumorais em condições controladas é importante para o estudo detalhado da biologia dos tumores de mama. A maioria das linhagens celulares existentes foram estabelecidas a partir de efusões pleurais. Entretanto, em nosso laboratório foi possível obter 5 linhagens, estabelecidas a partir de fragmentos de tumores primários. Estas linhagens celulares apresentam algumas diferenças entre si, mas comportam-se "in vitro" como células transformadas.

A demonstração específica de uma grande variedade de antígenos celulares e teciduais através dos métodos de imunoperoxidase tem sido amplamente utilizada em diagnóstico e pesquisa, possibilitando a detecção de marcadores tumorais.

No presente trabalho foram estudados marcadores de tecido epitelial (queratina e antígeno epitelial de membrana) e mamário (caseína e α -lactoalbumina), assim como os antígenos carcino embrionário e a gonadotrofina coriônica, presentes em alguns tipos de tumores.

Os dados foram analisados comparativamente nas linhagens celulares "in vitro" e cortes histológicos dos respectivos tumores originais.

RESUMO 24

CHARACTERISTICS AND TUMOR LOCALIZING PROPERTIES OF ANTI-RAT MAMMARY CARCINOMA (Sp22) MONOCLONAL ANTIBODIES.

FAWZI A.M.DAWOOD & ANTONIO CARLOS da SILVA. Laboratório de Imunologia de Tumores, Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biologia, UNICAMP, 13081, Campinas, SP.

The monoclonal antibody (Sp22/C10) prepared, by xenogeneic immunization of Balb/c mice, against an transplanted mammary carcinoma (Sp22) which originally arose spontaneously in syngeneic female WAB/Not rat, reacted against the immunizing tumor, but not against normal cells from the tumor-donor or other tumor cell lines arising in the same species, using an indirect isotopic antiglobulin assay. This antibody was labelled with ^{125}I to detect direct binding to target cells, and the specificity of its reactivity was essentially identical to that observed in the indirect assay. We are studying the nature of the tumor-associated antigen recognized by the monoclonal antibody (Sp22/C10).

In addition, the monoclonal antibody (Sp22/C10) labelled with radioactive iodine was efficient in localizing Sp22 tumor growth, in vivo when compared by the radioactivity localized in the blood and other organs 1, 4 and 6 days after ^{131}I -antibody injection, suggesting that this monoclonal antibody might be a suitable vehicle for studying the delivery of therapeutic agents to tumor, using animal model (Rat).

Financiado pela FAPESP.

RESUMO 25

BENZILAMINO=OXIDADE EM TECIDOS HUMANOS - UM MARCADOR PRECOCE DE CANCER? Rachel Lewinschn - Depto. de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - SP.

Introdução - Prosseguindo nossos estudos para avaliar a atividade da benzilamino-oxidade em soros e tecidos humanos como um indicador precoce de tumores sólidos malignos, foram comparados 596 soros normais aleatórios com os de 116 pacientes com patologias diversas. Os soros e tecidos dos seguintes grupos foram submetidos a estudos detalhados: pacientes com (a) câncer do colo uterino, mama, esôfago, cárdia e reto; (b) patologias não cancerosas do colo de útero; (c) megaesôfago chagásico; (d) câncer esofágico + megaesôfago chagásico. Estes soros e tecidos, bem como tecidos normais e vinte soros normais aleatórios, foram analisados quanto a: (1) atividade específica da oxidação da benzilamina; (2) constantes cinéticas (3) sensibilidade frente a inibidores. Os métodos foram o rádio-micro-ensaio com ^{14}C - benzilamina como substrato, espectrofotometria, e outros.

Resultados - Dois ou tres dos parâmetros acima eram significativamente diferentes nos soros de cancerosos e em carcinomas epidermóides (esôfago, colo uterino adenocarcinomas (cárdia, reto, mama) e tumores benignos (mioma uterino), comparados entre si e com soros e os tecidos normais correspondentes. Registramos diferenças significativa entre tecidos normais e músculos, mucosas e tumores esofágicos na presença e ausência do megaesôfago chagásico. Os resultados das dosagens sequenciais da oxidação da benzilamina por soros de cancerosos tratados (cirurgia, radioterapia) eram compatíveis com a evolução clínica dos pacientes, notando-se diferenças altamente significativas não só entre os soros de pacientes não tratados e tratados, mas também entre os de evolução favorável e desfavorável.

Conclusões - Embora sejam necessários outros estudos para elucidar a participação de outra(s) enzima(s) na oxidação da benzilamina por soros e tecidos cancerosos, os nossos resultados sugerem que os perfis de soros e tecidos avaliados pelos parâmetros descritos acima, comparados com os normais, podem ser úteis no diagnóstico diferencial e no acompanhamento sequencial de pacientes com tumores sólidos malignos.

RESUMO 26

ATIVIDADE DA GAMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASE EM LESÕES INFLAMATÓRIAS, PRÉ-NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS DE COLO UTERINO. ESTUDO CITOISTOQUÍMICO. João Lauro V. de Camargo*, Maria Luiza C.S. de Oliveira*, Mário S. Mantovani*, Mara E. Gaiotto*, Maria Cristina F.I. de Mattos*, Paulo Traiman**. (*) Depto. de Patologia; (**) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina, UNESP, Botucatu, 18.600-SP.

A atividade de gama-glutamil-transpeptidase (GGT) pode ser verificada em vários tecidos de mamíferos adultos. Em alguns outros tecidos, como fígado, pele e cólon, ela é expressa transitoriamente, durante a fase fetal. Vários estudos têm demonstrado atividade elevada da GGT em fases iniciais de neoplasias induzidas quimicamente no fígado e em epitélio pavimentoso de roedores. Recentemente foi demonstrado que a GGT é expressa durante o desenvolvimento de carcinomas da região oro-faringo-laríngea de humanos (Cancer 56:138, 1985).

O presente trabalho procurou avaliar a atividade da GGT como marcador de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino. Foram examinados 45 esfregaços colpocitológicos corados citoenzimaticamente por uma modificação da técnica de Rutemburg e cols. para GGT em cortes histológicos (J. Histochem. Cytochem 17:517, 1969). Outros esfregaços obtidos concomitantemente de cada caso foram corados pelo método de Schorr para diagnóstico colpocitológico. Células epiteliais com atividade enzimática foram detectadas em esfregaços que apresentavam metaplasia, displasia, carcinoma "in situ" e Ca. invasivo. A atividade mais exuberante (nº de células e intensidade de coloração) ocorreu nos casos de classe V. Esfregaços normais ou inflamatórios sem metaplasia não apresentavam atividade de GGT.

Nossos resultados sugerem que a GGT é um marcador de alteração da diferenciação celular no colo uterino e ocorre tão cedo quanto o aparecimento da metaplasia neste epitélio. Este trabalho é pioneiro no que se refere ao uso desta técnica histoquímica em esfregaços citológicos e na avaliação da GGT no colo de útero.

RESUMO 27

"VALOR DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NO ACOMPANHAMENTO DAS NEOPLASIAS MALÍGNAS DO TRATO GASTRO-ENTÉRICO." Léa Míriam Barbosa da Fonseca; Rossana Corbo; Heloísa Helena Correa; Neura Prado R. Silveira. Seção de Radioimunoensaio do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Nacional de Câncer-RJ.

Os autores procuram avaliar a importância da dosagem de antígeno carcinoembriônico nos tumores malignos do trato gastroentérico. Foram estudados 61 pacientes sendo 22 pacientes portadores de reto (36,06%), 18 de colon (29,54%), 8 de estômago (13,11%), 5 de sigmóide (8,19%), 4 de canal anal (6,55%) e 4 de ceco (6,55%).

A correlação entre dosagem de CEA e presença de tumor foi de 63,6% e a presença de metástase 60,6%.

O tipo histológico mais encontrado foi o Adenocarcinoma e o CEA esteve elevado na totalidade dos casos de Adenocarcinoma bem diferenciados.

A dosagem de CEA mostrou-se mais sensível em detectar metástases do que a cintilografia hepática, o que se evidenciou pela presença de cintilografia normal com elevação dos níveis de CEA.

A sobrevida foi de 100% nos pacientes que apresentavam níveis elevados de CEA (40%) estavam vivos após 36 meses.

Salientavam-se as possíveis interferências nas dosagens séricas de CEA e sua interpretação, a importância da dosagem tecidual do marcador e a necessidade de estabelecer um protocolo de acompanhamento pré e pós-cirúrgico para melhor interpretação das dosagens de CEA e evolução da doença em estudo.

RESUMO 28

"AVALIAÇÃO DA DOSAGEM DOS MARCADORES TUMORAIS (ALFA-FETO E B-HCG) NO ACOMPANHAMENTO DOS PORTADORES DE CARCINOMA DE TESTÍCULO." Rossana Corbo; Léa Míriam Barbôsa da Fonseca; Rosângela Ramos Balestrero; Elizabeth Barbosa da Rosa. Seção de Radioimunoensaio do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Nacional de Câncer - RJ.

O objetivo deste trabalho é mostrar o valor dos marcadores tumorais em tumores de testículo onde sabe-se que eles são produzidos.

Em relação a Alfa-feto proteína, dos 25 casos analisados tivemos uma correlação de 84% (21 casos) onde a presença de recidiva ou metastases foi evidenciada através de alteração dos resultados obtidos anteriormente. Tivemos 16% (4 casos) com resultados inconclusivos: ou o marcador se manteve normal durante a presença de metastases (2 casos), ou durante a evolução do paciente tivemos 1 dosagem (1 caso), ou ainda paciente sem acompanhamento posterior (1 caso).

Quando analisamos os resultados de B-HCG notamos uma correlação menor; cerca de 68% dos 25 casos analisados (17 casos) sendo que em 32% (8 casos), os resultados foram inconclusivos pois em 7 casos (28%) o marcador não se alterou e em 1 caso (4%) houve apenas 1 dosagem no decorrer da evolução.

A literatura demonstra que dependendo do tipo histológico do tumor há uma determinada sensibilidade para um ou outro marcador. Em nossa amostragem isso pode ser avaliado: muitos casos já estão tratados e com dosagens normais. Apenas no Teratocarcinoma e no Tumor Misto tivemos preomínio de elevações de Alfa-feto.

RESUMO 29

INIBIÇÃO DA SUCCINATO DEHIDROGENASE HEPÁTICA PELO CARCINOMA ASCÍTICO DE EHRLICH

^{*} L.A. Abreu e Regina Raposo Abreu ^{*}

Serviço de Bioquímica, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Em trabalho anterior (Abreu, L.A., Abreu, R.R., *Experientia* 34: 1536, 1978) demonstramos, em camundongos inoculados com carcinoma ascítico de Ehrlich, inibição da aconitase e ativação da fumarase hepáticas. Experiências preliminares, nas mesmas condições experimentais, evidenciaram inibição da succinato dehidrogenase (SDH) hepática determinada pelo método do ferricianeto (Keilin, D., King, T.E., *Proc. Roy. Soc. B* 152: 163, 1960) modificado (Abreu, L.A., Abreu, R.R., *Nature New Biol.* 236: 254, 1972). Enquanto a atividade da SDH hepática em camundongos controles (7 machos Swiss) foi de 1663 ± 203 (média \pm desvio padrão, em nM de ferricianeto reduzido/mg de proteína), em 9 animais no 13º dia pós-inoculação i.p. com carcinoma de Ehrlich, encontramos atividade SDH de 1381 ± 257 . Essa inibição "in vivo" foi estatisticamente significativa ($P < 0.05$). Inibição ainda mais acentuada foi obtida em 9 camundongos normais inoculados por 3 dias, por via i.p., com 3ml de sobrenadante do fluido ascítico de Ehrlich livre de células tumorais. Nesses animais a atividade da SDH hepática baixou para 953 ± 279 , inibição "in vivo" altamente significativa ($P < 0.001$). Esses resultados mostraram que o carcinoma ascítico de Ehrlich modulou a atividade da SDH hepática. A inibição foi induzida sistemicamente pois o fluído do carcinoma, livre de células, também teve efeito nítido sobre a SDH.

* Bolsistas Pesquisadores do CNPq.

RESUMO 30

DIFERENCIAÇÃO CELULAR EM LEUCEMIAS HUMANAS EM FUNÇÃO NA RESPOSTA AO DIESTER DE FORBOL 12-TETRADECANOILFORBOL-13 ACETADO (TPA) "IN VITRO"

Vera M. Marques Silva, Maria Helena F. Ornellas de Souza, Maria Cristina L. Teixeira e R.A.Arcuri. Centro de Pesquisa Basica, CEMO, Serviço de Hematologia, INCa, Rio de Janeiro, RJ

Após exposição ao TPA as células leucêmicas perdem seu potencial de síntese de DNA e adquirem uma variedade de características morfológicas e funcionais que permitem caracterizá-las. Neste trabalho, foi pesquisada a capacidade do TPA como indutor de diferenciação celular "in vitro", utilizando-se células de pacientes leucêmicos com diagnósticos de leucemias mielo e/ou monocíticas (mi/Mo). Após tratamento com este promotor as leucemias de células Mi/Mo (8/8) se tornaram aderentes em 72h, ao passo que nas leucemias linfóides testadas, somente 1/9 mostrou-se aderente, sendo esta uma LLC. Quando novo teste de diferenciação foi utilizado (teste de fagocitose), todas as leucemias Mi/Mo apresentaram positividade crescente após tratamento c/TPA (5/5), enquanto as linfóides eram negativas. Este teste permitiu diferenciar LLC (aderente positiva e fagocitose negativa) de LLA (aderente negativa e fagocitose negativa). Outro teste utilizado foi o da produção de lisozima que evidenciou um aumento em 5/5 Mi/Mo, em paralelo ao que ocorreu com a fagocitose. Este teste ainda não foi utilizado em células linfoblásticas em nossos estudos. Modificações morfológicas também foram detectadas, usando-se processos citoquímicos como método PAS, SUDAN, MGG e demonstração de esterase inespecífica. Acredita-se que este trabalho utilizando TPA, permitirá encontrar os testes essenciais para identificação de leucemias indiferenciadas.

Agradecimentos à E.M.Filho, L.C.Famadas, S.R.D.Arroyo, Maria Jose Andrade Serpa, Vivian M. Rumjanek e a CNCC.

RESUMO 31

RESULTADOS PRELIMINARES DE 17 PACIENTES COM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CLASSIFICADAS PELA TÉCNICA DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA E ROSETAS. Atten MT; Ornellas MHF; Diamond HR; Famadas LC; Flowers MED; Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, R.J., Brasil.

Os autores apresentam o estudo imunológico realizado em 17 pacientes (p) com doenças linfoproliferativas encaminhados ao Laboratório de Imunologia do Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea, INCa, no período de julho de 1985 a agosto de 1986. O estudo constituiu-se de: Roseta com hemácias de carneiro e camundongo, Imunoglobulina de superfície, cadeias leves Kappa (K) e lambda (λ) e a pesquisa de antígenos utilizando-se os anticorpos monoclonais disponíveis, pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI). Os diagnósticos dos 17 pacientes foram: - Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), 8p; - Linfoma Linfoblástico (LL), 2p; - Síndromes Linfoproliferativas Crônicas T (SLPC-T), 4p, tendo 2p, Linfoma T Periférico, 1p Leucemia Linfóide Crônica T (LLC-T) e 1p Doença Linfoproliferativa Crônica de células T_H (DLP-T_H); - Leucemia Linfocítica Crônica B, 2p; - Linfoma Centrocítico, 1p. A análise imunofenotípica mostrou: - 8p com LAL, 7 eram Dr e CALLA positivos e 1p Roseta E e OKT 11 positivos; - 2p com LL foram OKT 11, OKT 3, e Roseta E positivos; - nos 4p com SLPC, os seguintes fenótipos foram observados: - 1p com LLC-T Roseta E, OKT 11, OKT 3, OKT 8 positivos; 1p com leucemia/linfoma de célula T adulto similar, em criança que foi OKT 11, OKT 3, OKT 4 positivo e 3 A 1 positivo, porém, em apenas 22% das células; 2p com LLC-B, as Rosetas com hemácias de camundongo e a imunoglobulina de superfície (SmIg) foram positivos, sendo uma lambda e a outra Kappa; 1p com linfoma centrocítico leucemizado foi Dr e imunoglobulina de superfície fortemente positivo. Neste estudo preliminar, a variedade dos casos estudados nos impede de formular maiores conclusões.

Agradecimentos a Dra. Vivian M. Rumjanek, Dr. Janossy, Dra. Maria José de Andrada Serpa e Ortho Diagnostics por nos ceder os anticorpos monoclonais para este estudo.

RESUMO 32

RESULTADOS PRELIMINARES SOBRE A RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA NO PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO). Ornellas MHF; Diamond HR; de La Roque L; Flowers MED. Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, R.J.

Realizaram-se 24 TMO alogênêicos dos quais 22 tem sido objeto de estudo por seguimento imunológico. Seis entre esses pacientes faleceram nos três meses pós TMO e os restantes vêm sendo estudados e observados até a presente data. O estudo constituiu-se de linfometria global tipagem CD 4 e CD 8, Roseta E, Imunoglobulina de Superfície e em alguns casos Dr e Função NK. Verificou-se que a reconstituição imunológica, de modo geral, foi mais lenta que a descrita na literatura. Não pode ser encontrada nenhuma correlação entre a função NK e o desenvolvimento de doença Enxerto-Versus-Hospedeiro (DEVH) como também a presença ou não de células T ativadas. Não houve correlação entre a diminuição absoluta e relativa de células CD 4+ como também dos índices CD 4/CD 8 com presença ou não de DEVH. Com exceção de 06 pacientes que receberam Ciclosporina, todos os outros receberam como agente imunossupressor pós TMO, Methotrexate durante 100 dias, ao contrário da maioria dos trabalhos recentes. Nossos resultados preliminares estão de acordo com os resultados de Tubiana e cols., Forman e cols. e Repetto e cols., e ainda outros autores na literatura que sugerem que os marcadores utilizados no estudo da reconstituição imunológica nos pacientes que receberam transplante de medula óssea como tratamento, não refletem os esquemas de condicionamento, as complicações como DEVH aguda ou crônica, as infecções bacterianas, fúngicas ou virais.

Agradecimentos a Dra. Vivian M. Rumjanek e Dra. Maria José de Andrada Serpa.

RESUMO 33

PRODUÇÃO DE IL-2 HUMANA POR CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGUE PERIFÉRICO OU CÉLULAS DE LEUCEMIA JURKART

Dalmau, S.R.; da Silva, L.C.M. e Freitas, Claudia S.

Serviço de Imunologia, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, RJ

Condições ideais para a produção de IL-2 por células mononucleares de sangue periférico obtidas por gradiente de Ficoll-Hipaque ou por células leucemicas Jurkat (clone 6.86 R 46) "in vitro" foram estabelecidas. Usando o meio Dulbecco (DMEM, Sigma) suplementado com antibióticos, 5×10^{-5} M de 2-mercaptoetanol e 4mM de glutamina, as concentrações ótimas (ou suficientes) de células, PHA, PMA e soro, bem como o tempo adequado de coleta do meio foram determinados. L. Células mononucleares de sangue periférico. 1) Células: $1-2 \times 10^6$ /ml/2cm²; concentrações superiores não incrementam a produção. 2) PHA-P (Difco, NaCl). 0,5% v/v, na ausência de PMA e 0,25% v/v na presença de dose ótima de PMA. 3) PMA (Sigma): 50ng/ml; na presença de PHA as células produzem de 5 a 50 vezes mais IL-2. 4) Soro: 2,5% soro humano A+ (SH). 5) Tempo: acúmulo máximo de IL-2 é atingido em 72-96h. II. Leucemia Jurkat. 1) Células: $2-3 \times 10^6$ /ml/2cm²; concentrações superiores não incrementam a produção. 2) PHA-M: 2,5ug/ml (Sigma, pura). 3) PMA: 50ng/ml. 4) Soros: 2,5% SH ou 5% soro fetal bovino (FCS, Cultilab), inativados. 5) Tempo: acúmulo máximo em 24h

Auxilio Financeiro: FINEC (Banco do Brasil).

RESUMO 34

PRODUÇÃO DE IL-2 POR CÉLULAS DE BAÇO DE CAMUNDONGO OU DE TIMOMA MURINO EL-4

Dalmau, S.R.; da Silva, L.C.M. e Freitas, Claudia S.

Serviço de Imunologia, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, RJ

Condições ideais para a produção de IL-2 por células de baço de camundongos B10A/J ou células do timoma EL-4 (clone Bu Ou_r) "in vitro" foram estabelecidas. Usando o meio Dulbecco (DMEM, Sigma), suplementado com antibióticos, 5×10^{-5} M de 2-mercaptoetanol e 4mM glutamina, as concentrações ótimas (ou suficientes) de células, ConA, PMA e soro, bem como o tempo adequado de coleta do meio, foram determinados. I. Baço de camundongos. 1) Células: concentrações de $2,5 \times 10^6$ /ml/2cm² produzem respectivamente 50% e 75% da IL-2 obtida quando 1×10^7 células/ml/2cm² são estimuladas na ausência de PMA; na presença de PMA a concentração celular ideal foi de 5×10^6 /ml/2cm². 2) ConA (Sigma, pura) 10ug/ml. 3) PMA (Sigma): 50ug/ml; 15 ou mais vezes a produção de IL-2 sem PMA. 4) Soro: à medida que a concentração celular aumentou, a presença de soro (soro humano A+, SH) se tornou desnecessária e até indesejável. 5) Tempo: acúmulo atingiu máximo em 24h. II. Timoma EL-4. 1) Células: $1-2 \times 10^6$ /ml/2cm². 2) PMA: 50ug/ml. 3) Soros: 2,5% (SH) ou 5+ soro fetal bovino (Cultilab). 4) Tempo: acúmulo máximo de IL-2 atingido em 48h.

Auxílio Financeiro: FIPPEC (Banco do Brasil).

RESUMO 35

SEMIPURIFICAÇÃO DE INTERLEUCINAS 2 HUMANA E MURINA

Freitas, Claudia S.; da Silva, L.C.M. e Dalmau, S.R.

Serviço de Imunologia, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, RJ.

Sobrenadantes (MC) das leucemias human Jurkat e murina EL-4, produzidas em meio Dulbecco completo (ver outros resumos) com 2,5% soro humano, ricos em IL-2, foram fracionados por adsorção a matrizes e por gel filtração. Concentrações de 10mg de ácido silícico (Sigma 323 mesh - SIL-LC) por ml são capazes de adsorver 80 a 96% da IL-2 dos MC de Jurkat enquanto 10 vezes mais ácido silícico é necessário para adsorver 70-80% de IL-2 de MC de EL-4. Eluição subsequente com etileno glicol a 50% + NaCl 2M recupera cerca de 60% e 40% da atividade inicial de IL-2 dos MC de Jurkat e EL-4, respectivamente, concentrando seletivamente a IL-2 pelo menos 50 vezes. Nesta etapa grande parte das proteínas de soro do MC é eliminada e pelo menos 95% da PHA (Sigma, pura)(MC de Jurkat) é retirada. Alternativamente, a IL-2 murina pode ser igualmente concentrada pela ligação a DEAE-Sephacel em tampão fosfato de sódio 50mM, pH 7,6, com 88% de adsorção e 71% de recuperação com a adição de 185mM NaCl ao mesmo tampão. As concentrações de IL-2 com ácido silícico ou DEAE-Sephacel se mostraram superiores à precipitação por $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ou a ultrafiltração, já que os últimos não permitiram uma concentração expressiva de IL-2 sem a formação de agregados de alto peso molecular, dado ao alto teor de proteínas séricas nos MC. A adsorção com ácido silícico, seguida de gel filtração em Sephadex G-75 é atualmente nosso método de escolha para uma purificação simples da IL-2 humana, já que em poliacrilamida -SDS tal fonte de IL-2 apresenta 2 ou 3 bandas(coloração pela prata)

Auxilio Financeiro: FINEC (Banco do Brasil).

RESUMO 36

AÇÃO DO EXTRATO DE TIMO DE RATO PORTADOR DE FIBROSARCOM NO CRESCIMENTO DO TUMOR SINGÊNICO

Rosa M. Gomes, Toshiko O. Shinzato e Noema F. Grynberg

Serviço de Imunologia, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, RJ

O aparecimento de células T supressoras em resposta a inoculação de diferentes antígenos e em animais portadores de tumor é amplamente comprovado. Extratos dessas células podem substituir a atividade imunossupressora das mesmas.

Trabalhando com ratos isogênicos, portadores de tumor UMC II, induzido por 20 metilcolantreno, verificamos que a inoculação intraperitoneal de 3 a 5 doses de extrato de timócitos de ratos portadores de tumor de 8 dias (peso do tumor variando de 0,8 a 2,5g) retarda o crescimento do mesmo. A administração é feita a partir dos dias zero (dia do transplante do tumor) ou a partir dos dias 4,6 e até 7 após o transplante verificando-se o mesmo resultado. Quando o extrato procede de timócitos de ratos normais observa-se que, contrariamente, o crescimento do tumor é mais rápido.

Os resultados são obtidos medindo-se os 2 maiores diâmetros dos tumores a partir do 3º ou 4º dia após o transplante e em torno do 20º dia todos os animais são sacrificados e feita a pesagem do tumor.

A atividade do extrato de timócitos dos animais portadores de tumor de 8 dias é afetada por diálise, o que leva a supor que fatores de pequeno peso molecular, presentes nesse extrato, estejam envolvidos no mecanismo de defesa do hospedeiro.

RESUMO 37

IMUNOTERAPIA DE TUMORES DE CAMUNDONGOS COM AGENTES INDUTORES DE EOSINOFILIA.

M. Aparecida L. Loures e Mércia M. Campos

Centro de Pesquisa Básica, Serviço de Imunologia, INCa. R.J.

A presença de eosinofilia sanguínea intensa em tumores de diversas origens tem levantado perguntas sobre a participação de eosinófilos no controle de crescimento de tumores. Infiltrado eosinofílico denso ao redor de tumores está frequentemente associado à ausência de metástases ganglionares ou em outros órgãos. Nesses pacientes o prognóstico é quase sempre favorável. O aparecimento de eosinofilia durante o tratamento de determinados tumores com ciclofosfamida (CY), também parece indicar um bom prognóstico. Baseados nesses fatos resolvemos testar o efeito da administração de ciclofosfamida e Ag de verme adulto de S.mansoni, agentes indutores de eosinofilia, sobre o desenvolvimento de fibrossarcoma MECII.

Grupos de camundongos B10A foram inoculados com 1×10^6 células tumorais e tratados da seguinte maneira: A- administração de Ag de S.mansoni (100ug de PTN) 2 vezes por semana a partir do 7º dia de inoculação do tumor, B- CY (100mg/Kg) no dia -2 e o tratamento acima, C- CY no dia -2, D- controle do tumor e E- controle normal. Os tumores foram medidos 3 vezes por semana e os eosinófilos contados no mesmo período. Após 30 dias os animais foram sacrificados e tiveram o baço removido para a produção de IL2.

Os animais do grupo B tiveram um crescimento tumoral 40% menor que a média dos outros 3 grupos, um pico na contagem de eosinófilos em torno do 12º dia com queda lenta e diferença nítida na produção de IL2.

Realizado com auxílio do CNPq e CNCC.

Agradecemos à Dra. Mírian C. Jordan. Depto. de Parasitologia UFRJ.

RESUMO 38

PAPEL DAS CÉLULAS FAGOCITÁRIAS NO EFEITO PRODUZIDO POR TPA, IFN E IL2 NA ATIVIDADE NK.

Lucia de La Rocque, Vera M. Marques Silva, Claudia S. Freitas, L.C.M. Silva e Vivian M. Rumjanek.

Serviço de Imunologia, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

A possibilidade de modulação de vários aspectos da resposta imune tem sido intensivamente estudada. Um desses aspectos, em torno do qual tem havido um interesse crescente, é a atividade de Natural Killer (NK), já que muitas evidências apontam para um papel preponderante dessas células na vigilância imunológica. O presente trabalho focaliza a modulação por dois modificadores biológicos: IFN e IL2, e pelo diéster de forbol, TPA, que mimetiza a ação de diacilglicerol. Em todos os experimentos a atividade NK de populações mononucleares humanas das quais os macrófagos foram ou não removidos foi testada contra células marcadas com ^{51}Cr . Quando células mononucleares foram pré-incubadas por 1h com IFN e IL2 houve aumento na atividade NK independentemente da presença ou não de macrófagos. No caso de TPA, verificou-se um aumento na atividade NK somente nos experimentos em que os macrófagos foram removidos. Nos estudos utilizando populações mononucleares totais houve, ao contrário, uma tendência à diminuição na atividade NK após tratamento com TPA, sugerindo que macrófagos ativados por TPA são capazes de produzir substâncias que regulam negativamente esta atividade citotóxica. Visto que PGE2 é capaz de diminuir significativamente a atividade de NK, e já que os macrófagos ativados produzem esta prostaglandina, é provável que o efeito de TPA em populações com macrófagos seja devido à produção de PGE2 por estas células.

RESUMO 39

CANATOXINA, UMA HEMILECTINA COM POSSIVEL APLICAÇÃO EM IMUNOTOXINAS

Mercia M. Campos*, Célia R.S. Carlini^O, J.A. Guimarães e Vivian M. Rumjanek*

*Serviço de Imunologia, Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Cancer, RJ

^O Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, UFRJ, RJ

Canatoxina é uma hemilectina isolada das sementes de Canavalin ensiformis e diferente da lectina Concanavalin A (Carlini e Guimarães, 1981, Toxicon). Em células isoladas, canatoxina induz ativação de plaquetas (Carlini et al. 1985, Br.J.Pharmac), e inibição de síntese de DNA em uma série de linhagens celulares (Campos et al. 1986, Arq.Biol.Tecnol.). Essa propriedade anti-mitótica para todas as células estudadas sugere o potencial uso dessa hemilectina em imunotoxinas contra células tumorais. Para isso, um conhecimento maior do modo de ação da canatoxina é indispensável. O presente trabalho procurou distinguir um efeito citotóxico direto (medido através da liberação de ⁵¹Cr de células previamente marcadas) de um efeito citostático (medido através de incorporação de ³H-Timidina) em células EL-4 e ØJ77468 tratadas com canatoxina. A inibição de síntese de DNA era mais sensível a pequenas doses de canatoxina do que um efeito citotóxico direto ou alterações morfológicas grosseiras; sendo evidente nas doses entre 10 e 100nM. Um possível envolvimento de canatoxina no metabolismo de ácido araquidônico, via ciclo xigenase, também foi estudado utilizando-se indometacina como inibidor. Nenhuma diferença foi encontrada entre as culturas tratadas ou não com indometacina.

RESUMO 40

PESQUISA SOROLÓGICA DE RETROVÍRUS EM POPULAÇÃO INDÍGENA BRASILEIRA.

Serpa MJA*; Dobbin JA; Gomes PSF; Faivichenco S*; Linhares D*; Tedder R** ; Rumjanek VM*.

* Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro/RJ.

** Middlessex Hospital Medical School, Londres.

Rodrigues L. e Merino F. relatam uma alta positividade para a presença de anticorpos anti-HTLV III/LAV e HTLV I na população Venezuelana, incluindo índios da região Amazônica. Volsky et al, recentemente isolaram um retrovírus a partir de linfócitos de 3 pacientes venezuelanos portadores de malária cuja patogenicidade ainda é desconhecida. Thé et al reportam uma alta incidência de anti HTLV I em diversos grupos étnicos da Guiana Francesa. Estes dados sugerem a existência de retrovírus nativos no continente Sul Americano. Biggar et al reportam uma grande incidência de anticorpos anti-HTLV I, II e III em população africana infectada por malária, sugerindo a existência de falsos positivos devido a reações cruzadas ou outros fatores desconhecidos.

O presente estudo limitou-se a Tribo Guajajara no Estado do Maranhão, com uma população de 6/7 mil índios, vivendo em condições sanitária e de higiene precárias, com grande incidência de malária, toxoplasmose e tuberculose. Foram testadas amostras de soro de 116 índios Guajajaras, de 44 pacientes com hemopatias malignas tratadas no Estado do Rio de Janeiro e soros selecionados de 2.800 doadores de sangue. O ensaio utilizado foi tipo ELISA competitivo (Wellcome), nenhum dos soros do grupo indígena apresentou anticorpos anti HTLV III/LAV ou HTLV I, 01 paciente portador de leucemia linfoblástica aguda e 13 doadores normais apresentaram positividade para o HTLV III/LAV. Os resultados deste estudo preliminar indicam que o HTLV I e III não são endêmicos nesta tribo em particular, é necessário aumentar o número de populações estudadas, para futuras conclusões.

RESUMO 41

ESTUDO DOS IMUNÓGENOS DOS VIRUS DA LEUCOSE BOVINA: POSSÍVEL MODELO EXPERIMENTAL PARA TUMORES HUMANOS. Zélia Maria Nogueira e Tomoko Higuchi. Departamento de Bioquímica - Instituto de Química - USP - Caixa Postal, 20 790 - 01498 - São Paulo - SP.

Diferentes aproximações metodológicas, tais como : aspectos em microscopia eletrônica característica imunológica, experimentos de hibridização molecular e dados epidemiológicos tem corroborado para a assertiva de que o agente etiológico da leucose bovina é de fato um retrovírus.

nas condições experimentais empregadas, os componentes estruturais p25 e glicoproteína gp56 podem ser purificados tanto do "pellet" viral como do sobrenadante do fluido de cultura. As partículas virais purificadas são rompidas e o extrato é submetido a cromatografia de afinidade ou seja LcH-Sepharose 4B e as glicoproteínas adsorvidas tais como: gp56, gp45 e gp18 são eluídas por - metil manosídeo (100mM).

O "sobrenadante" do fluido após tratamento adequado é aplicado em DEAE-celulose eluído em gradiente linear TRIS 20 mM pH 8,3/50mM NaCl obtendo-se separação dos antígenos-p25, gp56 e gp45.

Recentes estudos de biologia molecular sugerem que BLV está relacionado ao HTLV, tendo sido relatada homologia da ordem de 45%. A homologia antigênica permite presupor a possibilidade da utilização dos imunógenos de BLV para diagnóstico dos processos humanos induzidos por HTLV baseado na presença de epítopes tanto grupo como interespecie específicos.

SUPORTES FINANCEIROS: FINEP, FAPESP e CNPq.

RESUMO 42

ETIOPATOGENIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM MINAS GERAIS. J. Caetano Cançado. Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina da UFMG.

O total de 17.827 internações de portadores de neoplasias malignas nas unidades nosocomiais que constituem o Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - UFMG - foram estudadas do ponto de vista da Etiopatogenia Geo-Econômica e Social.

A investigação abrange período de 20 anos (1965-1985) e teve por objetivos: avaliar a ocorrência de tumores malignos nas 16 Regiões Geo-Econômicas em que está dividido o Estado de Minas Gerais; conhecer as Regiões de maior incidência tumoral; determinar quais os tipos tumorais mais frequentes nessas Regiões; discernir os diferentes fatores sócio-econômicos implicados na etiologia das ditas malignidades; fixar medidas preventivas e criar parâmetros para diagnóstico oportuno em populações de alto risco por modo a melhorar o prognóstico e elevar as taxas de cura.

RESUMO 43

EOSINOFILIA E QUIMIOTERAPIA CITO-TÓXICA. RELAÇÃO PROGNÓSTICA. J. Caetano Cançado, André Eustáquio A. Roiz Oliveira, Luzia Toyoko Hanashiro. Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina da UFMG.

Um lote de 130 doentes, acometidos de tumores sólidos malignos e em uso de quimioterápicos anti-tumorais (QT), foi dividido em 2 grupos para estudo da elevação de eosinófilos sangüíneos (Eo) e seu possível relacionamento com o prognóstico. Do grupo I constavam 76 enfermos com Eo e, no grupo II, havia 54 pacientes sem esta alteração. Da casuística não constavam casos de neoplasmas broncogênicos, nem de outras doenças influenciáveis sobre o número de Eo. O estudo iniciou-se em maio de 1975 e findou-se em julho de 1986. O acompanhamento desses doentes por período superior a 10 anos propiciou dados significativos acerca da sobrevida entre os enfermos com Eo, permitindo assim correlação positiva entre a elevação de Eo e melhor prognósticos. A elevação de Eo após QT pode ser explicada por duas hipóteses: necrose tumoral e/ou bloqueio da SRE por quimioterápicos.

RESUMO 44

QUIMIOTERAPIA INTENSIVA NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA. Dobbin,J; Ciuvalschi,R; Cavalcanti,T; Lima,E; Famadas,LC. Setor de Hematologia - Instituto Nacional de Câncer/RJ.

No período de Julho de 83 a Janeiro de 86, 23 pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda não B foram tratados com quimioterapia de Indução/Consolidação intensiva baseada no protocolo do Grupo Europeu BFM-81 modificado. Apenas 2/23(8,7%) pacientes eram negros e dos 23 casos houve discreto predomínio do sexo masculino na razão 1,3:1,0. A faixa etária variou de 18 meses a 57 anos com idade mediana de 6 anos. 8(34,8%) eram Risco Padrão e 15(65,2%) foram considerados de Alto Risco de acordo com os seguintes critérios: leucometria $\geq 50000/\text{mm}^3$ e/ou idade ≤ 2 anos e > 10 anos e/ou organomegalias $\geq 6\text{cm}$ e/ou comprometimento extra-medular inicial.

Nenhum óbito ocorreu na Fase de Indução e em 100% dos casos obteve-se remissão completa. Na Fase de Consolidação um (4,4%) paciente adulto faleceu em remissão completa por septicemia. 8 pacientes (34,8%) recaíram nos primeiros 12 meses de tratamento, sendo 7(87,5%) de Alto Risco e 1(12,5%) de Risco Padrão. 5 recaídas foram em medula óssea isolada (MO), 2 em Sistema Nervoso Central+MO e 1 em MO+testículos. 14/23(60,9%) pacientes permanecem em remissão completa contínua sendo que 8/23(34,8%) encontram-se fora de tratamento de 1 a 12 meses.

Por esta análise estamos reproduzindo os resultados do Grupo BFM, entretanto um período de observação mais longo é necessário para uma conclusão final.

RESUMO 45

"TRATAMENTO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIRÓIDE COM IODO RADIOATIVO: 4 ANOS ACOMPANHAMENTO." Rossana Corbo; Léa Míriam Barbosa da Fonseca; Jane Antonucci; Dauro de Sá Villela Pedras. Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Nacional de Câncer - RJ.

Foram acompanhados durante 4 anos, 31 pacientes submetidos a Tireoidectomia Total ou quase total.

Dos 31 pacientes, 17 (54,84%) foram submetidos a mais de uma dose terapêutica de 150 mCi de Iodo Radioativo e 14 (45,16%) pacientes foram submetidos a dose ablativa, sendo que em 11 casos (78,57%) apenas uma dose foi suficiente para ablação actpínica.

Deste acompanhamento podemos chegar as seguintes conclusões:

- a) Pior evolução em pacientes mais velhos
- b) melhor resposta em pacientes mais jovens em estágio inicial da doença
- c) Quanto mais precoce o uso do Iodo Radioativo melhor a resposta
- d) Melhor respostas em pacientes com metástases pulmonares em relação óssea
- e) A pior resposta ao Iodo Radioativo correlaciona-se com negativação do Rastreamento, piora clínica e idade avançada
- Diferenciação tumoral?
- f) A dose de 50 a 100 mCi preconizada em nosso protocolo é suficiente para ablação em uma única dose.

RESUMO 46

DISPOSITIVO PARA DETERMINAÇÃO DA ENERGIA, DA SIMETRIA E DO FATOR DE CALIBRAÇÃO DOS FEIXES DE FÔTONS DE 18 MV E DE ELÉTRONS DE 6,9, 13, 17 e 20 MeV DE ENERGIA, DO ACELERADOR LINEAR MODELO SATURNE. Joel Francisco Gonçalves, Pedro Paulo Pereira Jr., Laura Maria de Araújo Guedes e Maria da Penha Silva. Serviço de Física Médica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro.

As energias dos feixes fornecidos pelos aceleradores lineares, bem como alguns parâmetros relativos à sua simetria, dependem da frequência do oscilador principal, a qual também é variável, tornando-se pois, necessário que esses parâmetros, energia e simetria, sejam rotineiramente medidos, a fim de que não sejam cometidos erros no resultado final do tratamento.

A fim de verificar-se a constância da energia, testar a simetria, e ao mesmo tempo comparar-se os fatores de calibração para todas as energias, foi construído um suporte para um bloco de acrílico onde a câmara de ionização de um conjunto dosimétrico é colocada, o qual denominamos de dispositivo, e que é fixado ao cabeçote do aparelho momentos antes do início das medidas.

No bloco foi aberto um furo de tal maneira que de um lado a espessura corresponde a profundidade de dose máxima para o feixe de elétrons de 6 MeV de energia, e do outro lado a profundidade de dose máxima do feixe de fótons de 18 MV. Para os feixes de elétrons de energia entre 6 e 20 MeV a espessura correspondente a profundidade de dose máxima é obtida colocando-se placas adicionais do mesmo material sobre a superfície do bloco. O mesmo procedimento é adotado para a determinação da energia.

Para o teste da simetria é comparada a razão entre as leituras obtidas na direção alvo e estativa, e direita e esquerda.

Os resultados obtidos ao longo do ano de 1985 é mostrado neste painel, mostram que durante o período no qual as medidas foram realizadas o aparelho funcionava em condições normais.

RESUMO 47

USO DE MICROCOMPUTADOR NA ELABORAÇÃO DE FILTROS COMPENSADORES PARA UNIDADE DE TELECOBALTOTERAPIA. Pedro Paulo Pereira Jr., Luis Souhami, Joel Francisco Gonçalves, Sonia Garcia Pereira Cecatti, Maria da Penha Silva, Laura Maria de Araújo Guedes e Esther Nunes Pereira. Serviços de Física Médica e Radioterapia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro.

O tratamento da Doença de Hodgkin requer campos suficientemente grandes a fim de englobar volumes os quais podem estender-se desde o anel de Waldeyer até a região inguinal. A distância fonte superfície dos diferentes pontos de interesse, assim como suas espessuras de penderão da anatomia do paciente, o que acarreta a aplicação de diferentes doses por fração em cada uma dessas regiões. A fim de reduzir-se a dose nos pontos mais próximos da fonte, e de menor espessura, um recurso amplamente utilizado é a confecção de filtros com pensadores.

No Instituto Nacional de Câncer, INCa., foi criado um programa de computador, o qual utilizando os coeficientes de atenuação linear efetivo de diferente número de placas de chumbo, de um mesmo lençol, para diferentes tamanhos de campo e profundidades, fornece a diferença do intervalo entre o nível máximo e a linha de isonível correspondente ao número de placas de chumbo necessárias a fim de reduzir a dose na região correspondente, de um certo fator.

Os coeficientes de atenuação linear efetivo, para diferentes número de placas, foram obtidos colocando-se a câmara de ionização de um conjunto dosimétrico no interior de um fantoma de água, a profundidades de 5 e 10cm. A distância fonte superfície do fantoma foi colocada igual a usual de tratamento, 100cm.

As placas foram colocadas em uma bandeja de plástico na mesma posição em que permanecerão durante o tratamento.

A fim de verificar a modificação na distribuição da dose devido a presença do filtro compensador, utilizamos um bloco de MIxD para construir a superfície irregular.

A FIG. 9 mostra as curvas de isodensidade, obtidas para uma superfície irregular, sem e com o filtro compensador desenhado a partir dos dados obtidos com o computador. Nela pode-se observar que o perfil do feixe obtido a uma determinada profundidade, melhorou de 60% para 85% num determinado ponto.

RESUMO 48

CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA DE ALGUMAS PLANTAS DO NORDESTE BRASILEIRO COM ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA - Nogueira, R.M.D, Ribeiro, R.A, Moraes Filho, M.O. de, Fonteles, M.C. - Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFC - Fortaleza Ceará.

A pesquisa de Produtos Naturais no campo da Cancerologia propiciou a descoberta de várias substâncias utilizadas atualmente na terapêutica anti-neoplásica.

Cerca de 80 plantas coletadas no nordeste brasileiro foram submetidas a "screening" farmacológico no carcinossarcoma 256 de Walker, na sua forma intra-muscular. Antes dos testes antineoplásicos, cada planta foi ensaiada em sua toxidez aguda em camundongos pelo método Deichman e LeBlanc, a partir de seu extrato hidroalcoólico a 50%. O tratamento farmacológico foi feito em ratos Wistar previamente inoculados com uma suspensão de células tumorais em solução de Ringer lactato na proporção de 1:10 e teve a duração de 10 dias, ao fim do qual procedeu-se a necrópsia e avaliação do crescimento das massas tumorais. Quatro plantas destacaram-se pelos seus efeitos inibitórios: Velaminho (*Croton mucronifolius* - 59,3%), Babaçu (*Orbignia speciosa* - 59%), Sucupira Branca (*Pterodon polygalaceae* - 41,3%) e Cravo do Campo (*Tage-tis minuta*) com 49,9% de inibição. Outras plantas apresentaram intensa estimulação do crescimento neoplásico: Melosa (*Hyptis* sp 06 - 84,3%), Canelinha (*Croton zehntneri* - 78%), Intrusidade (*Eupatorium* sp - 02 - 70,8%), *Lippia grata* (*Alecrim* - 46,12%) e Limão (*Citrus limmonia* - 49,2%).

Auxílio financeiro FINEP.

INFORMES

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 hematologistas 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, citopatologistas 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 coordenação, 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 Aquino (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 Rezende, 128/3º andar — 20231 — Rio de Janeiro — RJ — Tel.: (021) 232-2020

3º SIMPÓSIO DE ONCOLOGIA DA PUC
Porto Alegre, 29 a 31 de outubro de 1986

Novamente estarão reunidos especialistas no tratamento do Câncer para discutir os temas oncológicos mais atuais. Investigação do paciente. Novas drogas. Resultados terapêuticos. Tratamentos polêmicos. Nossa realidade.

É O 3º SIMPÓSIO DE ONCOLOGIA DA PUCRS

Os assuntos serão debatidos em painéis. Além dos trabalhos selecionados no Concurso de Trabalhos Científicos os palestrantes mostrarão suas experiências e das instituições. Haverá um painel especial abordando o ensino, residência e título de Oncologia.

O Simpósio terá caráter intensivo, sendo estimulado o intercâmbio de informações e desenvolvimento de maior relacionamento científico e humano entre os participantes.

• **29/10/86 - 4ª-feira**

20:00h — **ABERTURA**

Solenidade Comemorativa ao 10º Aniversário do Hospital São Lucas da PUCRS

Palestra: Hospital São Lucas, Adalberto Broecker Neto
Coquetel

• **30/10/86 - 5ª-feira** 8:30 horas

Painel: TUMORES DA INFÂNCIA I

Presidente: Sergio Lago, Porto Alegre, RS.

Secretário: Marcos Flavio Montenegro, Curitiba, PR.

Xeroderma Pigmentosum - Liliane Herter, Porto Alegre, RS.

Meduloblastoma: Resultados do Tratamento de 17 Pacientes

Victor Manuel Lacorte e Silva, Campinas, SP.

Sarcomas de Partes Moles: Terapêutica e Resultados

Núbia Mendonça, Salvador, BA.

Tumor de Wilms: Tratamento, Resultados e Controvérsias

Alois Bianchi, São Paulo, SP.

Discussão

INTERVALO

Painel: TUMORES DA INFÂNCIA II

Presidente: J.J. Menezes Martins, Porto Alegre, RS.

Secretário: Paulo Cesar Boente Santos, Salvador, BA.

Neuroblastoma: Terapêutica, Resultados e Controvérsias

Vicente Odone Filho, São Paulo, SP

LLA da Infância: Tratamento, Resultados e Controvérsias

Silvia Brandalise, Campinas, SP.

LMA da Infância: Transplante versus Quimioterapia. Aspectos Polêmicos

Valdir V. Pereira, Santa Maria, RS.

Discussão

ALMOÇO

14:00 horas

Painel: TUMORES UROLÓGICOS

Presidente: Henrique Sarmento Barata, Porto Alegre, RS.

Secretário: Eriberto Queiroz Marques, Recife, PE

Quimioterapia Antiblástica com Cis-Platinum, Vinblastina e Bleomicina (PVB) em Pacientes Portadores de Tumores Germinativos Avançados de Testículo

Wagner Brandt, Belo Horizonte, MG.

Cirurgia no Carcinoma de Bexiga: Resultados e Aspectos Polêmicos

Miguel Srougi, São Paulo, SP.

Quimioterapia no Carcinoma de Bexiga: Experiência com M-VAC

Sérgio Daniel Simon, São Paulo, SP.

Discussão

INTERVALO

15:45 horas

Painel: LINFOMAS

Presidente: Sebastião Cabral Filho, Belo Horizonte, MG.

Secretário: Rosemary Gusmão Crocetti, Goiânia, GO.

Doença de Hodgkin: Resultados de Tratamento de 61 Pacientes

Sergio Luiz Faria, Campinas, SP.

Linfomas não-Hodgkin: MACOP-B em Linfomas de Alto Risco

Luiz Otavio Olivatto, Rio de Janeiro, RJ.

Discussão

INTERVALO

17:00 horas

Painel: ONCOLOGIA: ENSINO, RESIDÊNCIA E TÍTULO

Presidente: Rubem Maciel, Porto Alegre, RS.

Secretário: Ivo Behle, Porto Alegre, RS

Evandro Guimarães de Souza, Uberlândia, MG
(Ex-Secretário Executivo da Comissão Nacional de Residência Médica do MEC)

Paulo Schüller Maciel, Porto Alegre, RS.
(Diretor do Hospital São Lucas da PUCRS)

Ana Maria C. Lipke, Rio de Janeiro, RJ.
(Secretária Executiva do Conselho Federal de Medicina)

Hilton Koch, Rio de Janeiro, RJ
(Coordenador Regional da Campanha Nacional de Combate ao Câncer)

Lorimilda Diniz Gualberto, Brasília, DF
(Secretária Executiva da Comissão Nacional de Residência Médica do MEC)

Discussão

- **31/10/85 - 6ª-feira - 8:30 horas**

Palestra: Profilaxia da Síndrome da Toxicidade Precoce Induzida por Quimioterapia Antineoplásica

Gilson Luchezi Delgado, Sorocaba, SP.

9:00 horas

Painel: TUMORES DO APARELHO DIGESTIVO

Presidente: Samuel Antonio Raffo Constant, Porto Alegre, RS.

Secretário: Cláudio Luiz Maia Petrilli, São Paulo, SP.

Carcinoma de Esôfago: Radioterapia versus Radioterapia e Quimioterapia em Tumores do 1/3 médio

Carlos Manoel Araujo, Rio de Janeiro, RJ.

Tratamento Conservador dos Tumores Malignos do Ânus

Antonio Tadeu Rodrigues, Rio de Janeiro, RJ

Valor do CEA no Acompanhamento das Neoplasias Malignas do Trato Gastrointestinal

Lea Miriam da Fonseca, Rio de Janeiro, RJ.

Discussão

INTERVALO

10:30 horas

Painel: TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO

Presidente: Nédio Steffen, Porto Alegre, RS.

Secretário: Paulo Emilio Pinto, Taubaté, SP.

Estudo Epidemiológico no Serviço de Estomatologia da PUCRS

Cesar Lorandi, Porto Alegre, RS

Resultados Radioterápicos nos Tumores Malignos da Cabeça e Pescoço

Décio José Zerwes, Pelotas, RS.

Quimioterapia Neoadjuvante nos Tumores Malignos da Cabeça e Pescoço

Juvenal de Oliveira Filho, Campinas, SP.

Tratamento Combinado (RT + QT) em Carcinoma Avançado do Rinofaringe

Luis Souhami Filho, Rio de Janeiro, RJ.

Discussão

ALMOÇO

14:00 horas

Painel: TUMORES DA MAMA

Presidente: Renato Luiz Amaral, Porto Alegre, RS.

Secretário: Sergio Hatchback, Curitiba, PR.

Fenretinide: Prevenção em Pacientes Tratadas por Carcinoma de Mama

Antonio Luiz Frasson, Milão, Itália.

Tratamento Cirúrgico Conservador no Carcinoma de Mama

José Augusto Fontelles, São Paulo, SP.

Tratamento Radioterápico Conservador no Carcinoma de Mama

Honório Chiminazzo Junior, Campinas, SP.

Discussão

INTERVALO

15:30 horas

Painel: TUMORES GINECOLÓGICOS

Presidente: Gustavo Gomes da Silveira, Porto Alegre, RS.

Secretário: Alfredo Daura Jorge, Florianópolis, SC.

Carcinoma do Colo Uterino: Radioterapia versus Radioterapia e Quimioterapia no Estágio III

Luis Souhami, Rio de Janeiro, RJ.

Estadiamento Cirúrgico no Carcinoma de Ovário

Antonio Luiz Frasson, Milão, Itália.

Discussão

16:30 horas

Palestra: Tratamento do Carcinoma de Ovário: Experiência do Princess Margaret Hospital

Alon Dembo, Toronto, Canadá

Discussão

ENCERRAMENTO

**PÓS-GRADUAÇÃO EM
HEMOPATIAS MALIGNAS
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

O Serviço de Hematologia clínica do INCa oferece programa de pós-graduação, com duração de 01 ano, em hemopatias malignas.

O programa envolve treinamento nas áreas clínica e laboratorial e rodízio pelo Centro de Transplante de Medula Óssea.

O pré-requisito exigido é de residência completa em hematologia em serviço reconhecido pela CNRM.

Para maiores informações contactar:

Dr. Luiz Carlos Famadas

Serviço de Hematologia

Instituto Nacional de Câncer

Praça Cruz Vermelha, 23

Rio de Janeiro — RJ

Tel.: (021) 292-4110 Ramal 216

(021) 231-2121 - direto

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

RELAÇÃO DE PRÊMIOS QUE SERÃO DISTRIBUÍDOS PELA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA EM 1987:

1. ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (trabalho inédito sobre "Imunologia") assinado pelo autor.
2. ALVARENGA (tema livre) inédito e assinado sob pseudônimo.
3. AUSTREGÉSILO (Clínica, Patologia e Experimentação Neurológica ou Neurocirúrgica) inédito e assinado sob pseudônimo.
4. ANA GUIMARÃES PORTO (Qualquer aspecto médico ou pesquisa da Ginecologia) inédito e assinado pelo autor. O autor deverá ter no mínimo 5 anos de formado.
5. AZEVEDO SODRÉ (Clínica Médica ou Fisiologia Experimental) inédito ou publicado pela 1ª vez, de 1º de maio a 30 de abril — assinado pelo autor.
6. CARLOS CHAGAS (Doenças Tropicais e Infecciosas) individual, inédito ou publicado pela 1ª vez, de 1º de maio a 30 de abril — assinado pelo autor.
7. CARDOSO FONTES (Tuberculose) individual, inédito e assinado pelo autor.
8. CASTRO PEIXOTO (Ginecologia e Obstetrícia) inédito e assinado sob pseudônimo.
9. COSTA JÚNIOR (Cancerologia) inédito e assinado pelo autor.
10. DIÓGENES SAMPAIO (Química) inédito e assinado sob pseudônimo.
11. DOMINGOS NIOBEY (Ciências Aplicadas à Medicina) inédito e assinado sob pseudônimo.
12. MME DUROCHER (Obstetrícia, Ginecologia ou Puericultura Intra-uterina) individual e assinado pelo autor. O candidato deverá apresentar relação de títulos e trabalhos publicados.

13. EDUARDO DE MORAES (Otorrinolaringologia) inédito e assinado sob pseudônimo.

14. FERNANDO VAZ (Cirurgia Geral) inédito e assinado pelo autor.

15. GUSTAVO SOARES DE GOUVÊA (Urologia) assinado sob pseudônimo.

16. ISMAEL MONIZ FREIRE (Proteção à maternidade e infância) inédito e assinado pelo autor.

17. JORGE SOARES DE GOUVÊA (Cirurgia Geral) inédito e assinado sob pseudônimo.

18. MIGUEL COUTO (Patologia Clínica ou Experimental) inédito e assinado pelo autor.

19. OSOLANDO MACHADO (Radioterapia) inédito ou publicado nos doze meses anteriores à data da entrega do trabalho e assinado pelo autor.

O prazo de inscrição, para todos os Prêmios, encerrar-se-á às 18:00 horas do dia 15 de março de 1987.

Nos trabalhos não assinados, deverá constar apenas o pseudônimo. O nome completo, endereço e telefones dos candidatos deverão ser enviados, à parte, em envelopes lacrados, juntamente com o respectivo trabalho.

Os nomes dos autores e co-autores deverão ser escritos por extenso.

Para maiores esclarecimentos, os interessados devem dirigir-se à Secretaria da Academia Nacional de Medicina, à Avenida General Justo, 365 — 7º andar, Cx. Postal, 459 — CEP 20021, Rio de Janeiro, RJ ou Telefone: 240-8673.

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.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Centro Nacional de Transplante de Medula
Óssea (CEMO)

O CEMO oferece pós-graduação em Transplante de Medula Óssea abrangendo conhecimentos na área de infecção em Imunossuprimidos, Hematologia, Hemoterapia, Terapia Intensiva, Oncologia etc., com duração de 1 ano.

O pré-requisito exigido é de 2 anos de residência médica em Hematologia ou Oncologia.

Para maiores informações contactar:

Dr. Daniel Tabak
Praça Cruz Vermelha, 23/7º andar
Rio de Janeiro — RJ — CEP 20230
Tel.: (021) 292-4110 Ramais 212/255
(021) 231-2121

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

DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGY FOR PATHOLOGISTS 1987 POSTGRADUATE INSTITUTE

The Johns Hopkins University School of Medicine offers the **Twenty-eighth Annual Postgraduate Institute for Pathologists in Clinical Cytopathology**. This is designed as a Subspecialty Residency in **Clinical Cytopathology**, then highly compressed for the busy Pathologist into **152** AMA Category I credit hours in two courses, both of which must be taken:

- **February through April 1987, Home Study Course A** is provided each registrant for personal reading and microscopic study at their own laboratory in preparation for Course B; and
- **April 27 to May 8, 1987, In-Residence Course B** is an extremely concentrated lecture series, intensive laboratory studies, and vital clinical experience at the Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, U.S.A.

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

including *immunodiagnosis* and *needle aspiration*. Topics are covered in lectures, explored in small informal conferences, and discussed over the microscope with the Faculty. Abundant self-instructional material is available to maximize learning at each individual's pace.

The Institute begins in February 1987. The Home Study Course A must be successfully completed before starting Course B on April 27th in Baltimore. The loan set of slides with texts (Course A) will be sent to each participant within the United States and Canada for home-study during February through April. Participants *outside* of the United States and Canada *must make prior* special arrangements to study Course A in adequate time before Course B.

Application and *completed pre-registration* is advised at the *earliest* date possible, to assure an opening. Completed pre-registration, however, *must* be accomplished *before March 27, 1987*, unless by *special arrangement*.

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

The entire Course is given in **English**.

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 Federação 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 exigências 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 Federação local da AMB ou sua regional o im-

presso 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, carcinogê-

- se 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

INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER RESIDÊNCIA MÉDICA

O INCa. oferece Residência Médica nas seguintes especialidades para o ano de 1987:

- 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 — 4º andar
 20230 — RIO DE JANEIRO — RJ
 Telefones: 232-2079 ou 292-4110 R: 242**



ESCOLA EUROPÉIA DE ONCOLOGIA

A Escola Européia de Oncologia (European School of Oncology-E.S.O.) é uma iniciativa nova no campo da Educação Sanitária, especialmente direcionada a dar cursos sobre a maioria das facetas da Oncologia Médica e Cirúrgica, criada em 1982.

A E.S.O. foi promovida pela E.S.S.O. (European Society of Surgical Oncology) e foi fundada em colaboração com a E.O.R.T.C. (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sob os auspícios da E.S.T.R.O. (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology).

O motivo principal para a fundação da Escola foi o desejo de estabelecer um ensino permanente, capaz de proporcionar uma educação profunda e multidisciplinar a nível de especialidade, para os médicos que já tenham experiência em relação ao diagnóstico e tratamento do paciente neoplásico.

Iniciamos a atividade a nível europeu, sem limitações de idiomas ou nacionalidades, e agora queremos estendê-la aos médicos brasileiros. Por esta diversidade de participantes, o inglês foi eleito como o idioma oficial da Escola.

Os professores chegam de todos os países da Europa. Durante o primeiro ano de atividades, setenta professores especialistas em distintas áreas da oncologia, apresentaram suas experiências no Castelo de Pomerio próximo a Milão, convivendo com os médicos cursilhistas e isto se repetiu nos anos subseqüentes. Este fato conduz a discussões e intercâmbio de opiniões que resultam de grande benefício para todos, e esta oportunidade é acolhida com grande entusiasmo.

No último dia de curso são apresentados casos clínicos e se encerra com um teste que serve para avaliar o grau de conhecimento adquirido. Esta à disposição dos cursilhistas o volume de conferências, um filme para videocassete, slides, etc.

Em relação à organização das atividades, a Escola é dirigida por um Comitê Científico e um Comitê Local. O Comitê Científico é composto por "experts" europeus que decidem a política da Escola e são, ao mesmo tempo, os responsáveis pelo material didático.

A Escola é uma Instituição privada. A Itália foi escolhida como sede da mesma pelos méritos e prestígio alcançados pelo "Instituto Nacional dos Tumores de Milão", além da situação econômica favorável graças aos múltiplos donativos recebidos. De fato, uma das dificuldades da Escola consiste nos altos gastos que representam este tipo de iniciativa e que no momento são impossíveis de reduzir. No entanto, recebemos ajuda de indústrias privadas, mesmo não relacionadas com a área da Medicina. Indústrias farmacêuticas têm ajudado em alguns cursos, financiando a presença de jovens médicos. Os médicos jovens recebem também das mais importantes Instituições Oncológicas Européias, como a Associação para a Investigação do Câncer de Milão, a Fundação Rainha Guilhermina de Amsterdam, a Associação Alemã do Câncer, de Colônia, etc.

Empresas de outros países da Europa também têm demonstrado seu interesse pela Escola permitindo que a existência e independência da mesma sejam garantidas.

O programa para 1986 compreende 8 Cursos de uma semana dispostos de forma a que mais de um curso possa ser freqüentado: Paediatric Oncology, Cancer Nursing, Principles and Practice of Radiotherapy, Medical Oncology, Nutrition and Cancer, Oesophageal Cancer, Leukaemia and Breast Cancer. Além disto estão programados 5 seminários: Biologic Response Modifiers in the Treatment of Cancer, Conservative Treatments in Breast Cancer, Malignant Melanoma, Human Tumour Xenografts in Anticancer Drug Development, Controversies in the Management of Early Stage Hodgkin's Disease. Na primavera de 1985 tivemos o prazer de organizar um Curso sobre

Tumores Profissionais na sede da Comunidade Econômica Européia em Bruxelas, auspiciado pela mesma.

Este é um resumo do que é a Escola Européia de Oncologia e quais são seus objetivos.

Queremos proporcioná-la também a médicos brasileiros. Para isto, estamos entrando em contato com indústrias farmacêuticas de penetração no Brasil que possam financiar esta oportunidade.

Esperamos que esta iniciativa seja bem acolhida e sirva para uma integração cada vez maior dos estudiosos da Oncologia independentemente de idiomas, nacionalidade ou posição geográfica.

Estamos à sua inteira disposição para maiores informações.

Dr. Alberto Costa
European School of Oncology
Via Venezian, 1 — 20133 — Milano — Italy
Tel.: 02/294662 - 2364279

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 XENOGRAPHS 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.

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

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 — 2º andar

90610 — Porto Alegre, RS

Fone: (0512) 36-9444 ramal 302

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 sequência:

- . 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.: Kroeft 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.

[illegible]

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



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

Schering

diprosopan

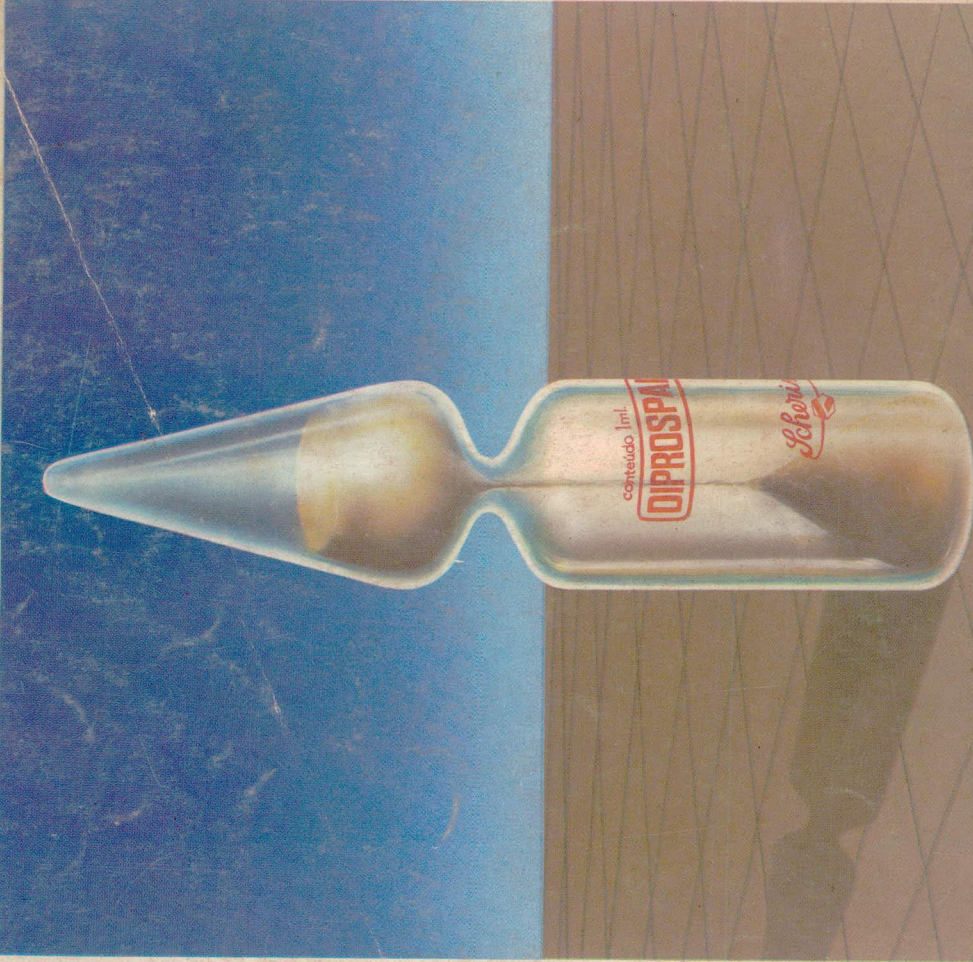
Apenas 1 injeção de Diprosopan assegura ao seu paciente um pronto alívio, que perdura por 4 semanas.

Ação imediata.

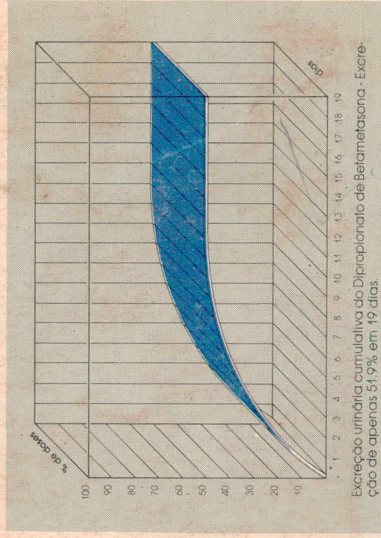
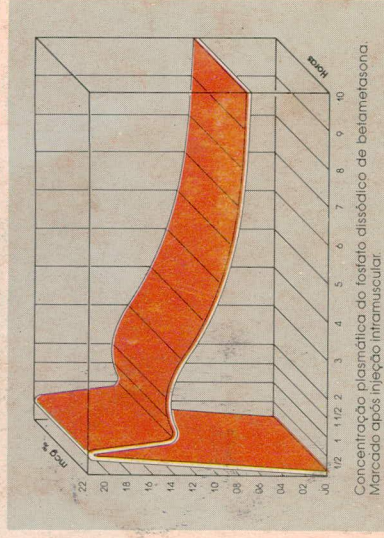
Proporcionado pelo Fosfato Dissódico de Betametasona, sal solúvel, imediatamente absorvido, dando início à sua ação.

Efeito prolongado.

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



Um novo tempo de tratamento.



Vantagens

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

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



Schering

Pesquisa e Qualidade
Segurança Terapêutica