

V
Ex 3

ISSN 0034-7116

VOL. 31
Nº 4
DEZEMBRO
1985

Revista Brasileira de Cancerologia



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

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

Eeckels, R. et al
Acta Paediatr Belg 33: 243-251, 1980

"Gentamicina mostrou ser ligeiramente superior a Tobramicina."

Melby K. et al
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 al
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 al
Br Child 53: 369-372, May, 1978

Netromicina

Sulfato de netilmicina injetável

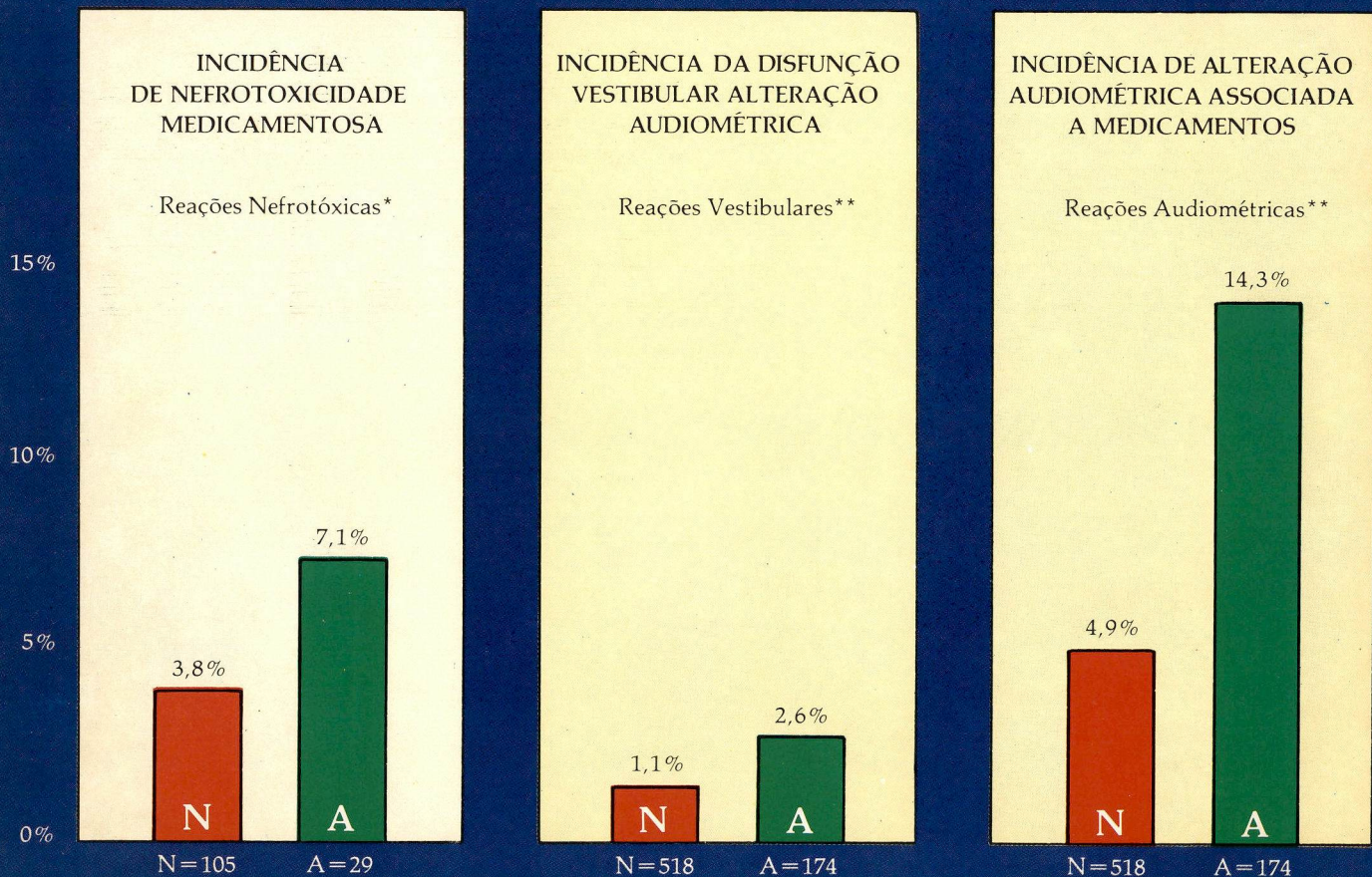
**Significativamente menos
nefro e ototóxico que
os demais aminoglicosídeos**

Estudo comparativo com Netromicina e amicacina

Infecção das Vias Urinárias

Infecção Sistêmica

Infecção Sistêmica



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.

N = NETROMICINA

A = AMICACINA

* Inclui pacientes neutropênicos e não neutropênicos

 Incidência de reações apresentadas.

*Schering**

*Pioneira na pesquisa de
Interferon Recombinante*

* Subsidiária da Schering/Plough

Revista Brasileira de Cancerologia

Vol. 31

Nº 4

Dezembro 1985



ÍNDICE

- 241 Editorial
- 243 Cirurgia conservadora e radioterapia no tratamento do câncer da mama *Luis Souhami, Jurandir P. Carvalho Filho e Miguel F. Guizzardi*
- 249 Quimioterapia primária em carcinoma avançado de cabeça e pescoço *Juvenal Antunes de Oliveira Filho, Fernando Medina da Cunha, Werner Roedel Schlupp, Honório Chiminazzo Junior e Ludmilla Medina da Cunha*
- 255 Padrão de resistência aos antibióticos entre cepas de *Serratia marcescens* isoladas de pacientes imunossuprimidos *Luiz Eduardo Bermudez e Eraldo Vidal*
- 259 Pediatric brain stem tumors: analysis of 25 cases *M. Izabel S. Pinel, C. Kalifa, D. Sarrazin e J. Lemerle*
- 263 Contribuição da ultra-sonografia abdominal ao estadiamento da neoplasia pulmonar *Rubens Souza de Araújo Pinheiro*
- 269 Efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação *Alexandre Rodrigues de Oliveira*
- 277 Estudo das reações emocionais e grau de informação sobre a doença em uma população de pacientes com câncer no Rio Grande do Sul – Brasil *Gilberto Schwartsmann, Cláudio Laks Eizirik, Ana Luiza Kauffmann, Flávia Friedman Maltiz, Liliana Ramos do Amaral, Mauro Soibelman, Vânia Gomes de Menezes e Vivian Peres Day*
- 283 Opinião/Atualização – O tratamento do câncer com Interleucina-2 *Vivian M. Rumjaneck*
- 285 Temas de Revisão – Carcinogênese química cutânea *Maria Angélica Guzmán Silva e Jorge S. P. Guimarães*
- 293 Informes – II Encontro de Editores de Revistas Científicas – Documento Final
- 295 Sumário geral da Revista Brasileira de Cancerologia 1985
- 299 Índice de autores e títulos da Revista Brasileira de Cancerologia, 1985
- 301 Índice de co-autores da Revista Brasileira de Cancerologia, 1985
- 303 Índice de assuntos da Revista Brasileira de Cancerologia, 1985

REVISTA BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA

EDITOR CHEFE:
Jorge Wanderley

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

COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO:

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

JORNALISTA RESPONSÁVEL:
Lêda Di Martino

SECRETÁRIA:
Rosylene Garcês Moreira Lima

SOCIEDADE BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA

DIRETORIA

PRESIDENTE:
Luiz Carlos Calmon Teixeira – BA

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

SECRETARIA PERMANENTE:

SECRETÁRIO-GERAL:
Josef Stangl – BA

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

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

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

© 1985 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 © 1985
Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

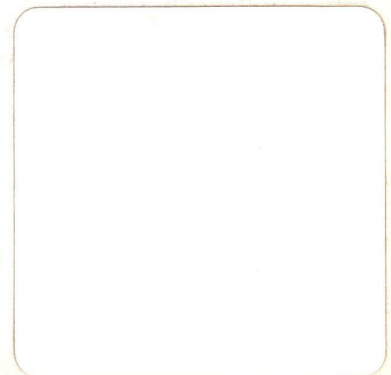
Endereço editorial: Revista Brasileira de Cancerologia
Praça Cruz Vermelha, 23, sala 320
20230 — Rio de Janeiro — RJ
Brasil

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

Outras revistas científicas e as publicações de sumários podem reproduzir os resumos dos artigos publicados sem autorização prévia.

Os autores são os responsáveis exclusivos pelas opiniões expressas nos trabalhos assinados. A menção de companhias ou empresas específicas ou de certos produtos manufaturados não implica em que eles sejam recomendados ou endossados pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer nem pela Sociedade Brasileira de Cancerologia.

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



EDITORIAL

O II Encontro de Editores de Revistas Científicas, promovido pelo CNPq e pela FINEP e realizado em São Paulo a 27 e 28 de novembro de 1985 chegou a um **Documento Final** em que algumas propostas fundamentais são estabelecidas. Entre elas, destacam-se:

1. Agilizar os financiamentos na área.
2. Conscientizar os pesquisadores das áreas científicas para que publiquem seus resultados.
3. Melhorar o nível qualitativo da informação no âmbito científico.
4. Intensificar gestões junto ao MEC para que sejam ampliados e liberados recursos para a área das publicações científicas.
5. Recomendar às Editorias que seja ampliado o alcance das publicações lutando para que tenham abrangência nacional.
6. Recomendar a obediência a padrões editoriais que se harmonizem com o consenso técnico na área.
7. Recomendar que os consultores de texto conheçam a opinião de outros consultores ao emitir seus pareceres.
8. Procurar a regularidade nas publicações.
9. Ter em mente, como programa, o alunado

universitário enquanto público leitor das revistas.

A Revista Brasileira de Cancerologia, através de seus editores, vem se colocar ao lado dessas propostas, unindo seus esforços aos que atuaram no II Encontro. Mais ainda, rejubila-se ao ver que vem trabalhando e pensando em sintonia com os princípios formulados. E finalmente, quanto ao décimo item ("que as revistas publiquem o Documento Final do II Encontro"), cumpre no presente número a recomendação.

Este número traz ainda trabalhos de múltiplas áreas de interesse, que vão desde a cirurgia conservadora no câncer da mama (*Souhami e cols.*), às reações emocionais em pacientes com câncer (*Schwartzmann e cols.*). Estudos tangentes à carcinogênese por radiação (*Oliveira*) ou ação química (*Maria Angélica G. Silva e Guimarães*) tratam de tema só aparentemente mais distante da prática clínica; a observação de Trotter, citada por Oliveira ("a misteriosa viabilidade do falso") é um desses "punti luminosi" que não raramente enriquecem os textos científicos.

Jorge Wanderley
Editor

AGRADECIMENTO

Além da Comissão de Publicação, a Comissão Editorial da Revista Brasileira de Cancerologia tem recebido importante ajuda de consultores especialistas e a eles agradece o apuro e cuidado com que emitiram seus pareceres. Até à presente edição, prestaram inestimável ajuda os Drs. Pedro Fontana, Luiz A. Abreu, Sidnei Epelman, Eduardo D. Velasco, Magda Cortez Rezende, Vivian Mary D. Rumjanek e Jurandir A. Dias.

CIRURGIA CONSERVADORA E RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA

LUIS SOUHAMI¹, JURANDIR P. CARVALHO FILHO, MIGUEL F. GUIZZARDI

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

No período de janeiro de 1973 a dezembro de 1983, 59 pacientes com carcinoma da mama, tratadas conservadoramente, foram encaminhadas ao serviço de radioterapia do Instituto Nacional de Câncer. A idade média do grupo foi de 53 anos (variação: 24 a 83 anos), com 50% das pacientes em pré-menopausa. O estadiamento clínico revelou 13 pacientes com tumores T1, 34 com tumores T2 e três com tumores T3. Em nove pacientes essa informação não pôde ser obtida. A axila estava clinicamente positiva em 10 casos e foi cirurgicamente estadiada em 29 pacientes com um número médio de linfonodos retirados de 14,2 (variação: 2-36). A correlação clínica/cirúrgica foi de 63%.

Após tumorectomia (56% das pacientes), quadrantectomia (39%), ou biópsia (3%), as pacientes eram submetidas à irradiação de todo o parênquima mamário com dose de 5000 cGy seguida de reforço sobre o leito tumoral (1000-2000 cGy). Todas as pacientes foram tratadas com cobaltoterapia e elétrons. As cadeias linfáticas foram irradiadas em 48% dos casos.

A sobrevida aos 5 anos foi de 78% com 64% das pacientes sobrevivendo livre de doença (local e à distância) ao término desse período. Quatro pacientes (7%) falharam na mama, três (5%) na axila e nove (15%) à distância.

O resultado cosmético foi considerado excelente e bom em 60% dos casos e isso foi observado mais freqüentemente nas pacientes tratadas com tumorectomia.

O tratamento conservador do câncer da mama parece ser uma opção aceitável de tratamento para essa patologia. A não mutilação do órgão não altera os resultados e oferece à paciente um resultado cosmético extremamente satisfatório.

Unitermos: Câncer da mama, tratamento conservador, radioterapia.

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer da mama, principalmente nos estádios iniciais (T1 e T2), foi durante muitos anos a mastectomia radical introduzida por Halsted no final do século passado¹. Essa forma mutilante de conduta permaneceu por várias décadas como principal alternativa de tratamento loco-regional para essa patologia.

Nos últimos 15-20 anos uma nova opção terapêutica surgiu com o desenvolvimento do tratamento conservador do câncer da mama, que consiste na remoção do tumor, com uma margem de segurança, seguida de radioterapia para todo o parênquima mamário. Essa nova modalidade de terapia, além de propiciar os mesmos índices de controle loco-regional, não acarreta a intensa morbidade psicológica²⁻⁴ tão comum às pacientes tratadas pela mastectomia.

Apesar de estudos retrospectivos⁵⁻¹⁵ e prospectivos e randomizados¹⁶⁻¹⁸ mostrarem resultados semelhantes aos dos tratamentos mais radicais, um grande número de cirurgiões e radioterapeutas no Brasil ainda continuam

relutantes em aceitar essa nova forma terapêutica e permanecem submetendo suas pacientes às formas mais radicais de terapia.

O motivo pelo qual esta relutância persiste não está claramente definido. O argumento de que não decorreu ainda um tempo suficientemente longo de seguimento para que se possa avaliar melhor o controle loco-regional e a sobrevida das pacientes tratadas menos radicalmente não é válido, visto que vários trabalhos^{6-8, 14, 19} revelam um seguimento de, pelo menos, 10 anos, o que, certamente, seria tempo adequado para se observar qualquer alteração que porventura viesse a ocorrer nos resultados das terapias conservadoras.

Esse trabalho relata os resultados do tratamento conservador no câncer da mama, realizado num grupo de pacientes no Instituto Nacional de Câncer (INCA).

MATERIAL E MÉTODOS

Os prontuários das pacientes com câncer da mama matriculadas no Serviço de Radioterapia

do INCa, no período de janeiro de 1973 a dezembro de 1983, foram revistos. Desses, um total de 59 pacientes foram tratadas de forma conservadora e constituem o material desse estudo. Todas as informações foram obtidas através da análise dos prontuários.

A idade média foi de 53 anos com uma variação de 24 a 83 anos. Vinte e oito pacientes eram pré-menopausa, 28 eram pós-menopausa e em três essa informação não pôde ser obtida.

O período mínimo de seguimento foi de 14 meses. O seguimento mediano foi de 23,5 meses.

O tratamento cirúrgico não foi uniforme e consistiu de biópsia apenas em duas pacientes, tumorectomia em 33 pacientes (56%) e quadrantectomia em 20 casos (34%). Em quatro pacientes não foi possível estabelecer precisamente a técnica cirúrgica empregada por falta de informação no prontuário. A axila foi estadiada cirurgicamente em 29 casos, com um número médio de linfonodos retirados de 14,2 (variação 2-36). Das 29 pacientes estadiadas cirurgicamente, 21 eram clinicamente No (72,5%) e oito eram N1 (27,5%). A correlação clínica/cirúrgica para os No foi de 71,5% (21/6) e para os N1 foi de 62,5% (8/3), para uma correlação total de 63% (29/9).

As pacientes foram estadiadas retrospectivamente de acordo com a classificação TNM da UICC²⁰ e 22% dos tumores eram T1 e 57,5% eram T2 (Tabela 1). A axila estava clinicamente negativa em 48 casos (81,5%).

A radioterapia consistiu de 5000 cGy dados em todo o parênquima mamário através de campos tangenciais, num período de 5 a 6 semanas, com uma dose tumor/dia de 200 cGy. Um reforço de 1000-2000 cGy era dado sobre o leito tumoral. Até 1980 esse reforço era realizado por um campo direto de cobalto 60 e, após essa data, elétrons (6-9 MeV) passaram a ser utilizados. Quando as cadeias linfáticas eram irradiadas, uma dose de 5000 cGy era dada e a técnica descrita por Fletcher²¹ foi utilizada. Todas as pacientes foram tratadas com cobalto 60. Filtros em cunha apropriados eram utilizados para irradiação do parênquima mamário e *bolus* nunca era empregado.

Os critérios de irradiação das cadeias linfáticas não foram previamente estabelecidos e variaram de acordo com a indicação do radioterapeuta responsável pelo planejamento da terapia. Observou-se nitidamente, nos últimos anos do estudo, uma diminuição na indicação da irradiação das cadeias linfáticas, mesmo nas pacientes com linfonodos axilares positivos. Essa observação também se aplica às pacientes com tumores

de localização em quadrantes internos ou região retroareolar.

Em nove pacientes com linfonodos axilares comprometidos, quimioterapia com Ciclofosfamida, Methotrexate e 5-Fluorouracil (CMF) foi usada concomitantemente com radioterapia ou de forma seqüencial.

A avaliação do resultado cosmético foi realizada pela análise das informações contidas no prontuário e foi baseada nos seguintes fatores: tamanho da mama, edema, fibrose com retração e alteração da pele. Os resultados foram, então, classificados como "excelente", quando a mama tratada apresentava-se quase igual à mama não tratada; "bom", quando discretas diferenças apenas eram percebidas; "regular", quando as alterações decorrentes dos tratamentos eram óbvias e "mau", quando ocorria uma alteração estética/funcional importante.

As sobrevidas global e livre de doença foram calculadas pelo método atuarial de Kaplan-Meier²².

RESULTADOS

A sobrevida global em 5 anos foi de 78% e a sobrevida livre de doença, no mesmo período, foi de 64% (Figura 1). Devido ao pequeno número de pacientes, não analisamos a sobrevida para os diferentes estádios da doença. No entanto, uma análise das sobrevidas dos tumores localizados nos quadrantes internos e região retroareolar e os tumores localizados nos quadrantes externos foi realizada e não existe diferença em sobrevida ($p = 0,16$) entre esses dois grupos (Figura 2).

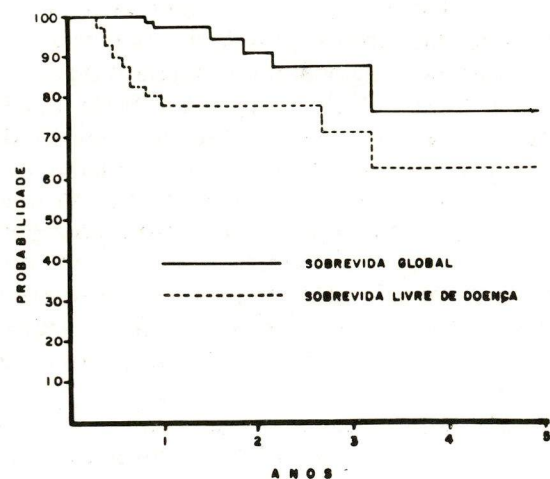


FIGURA 1 — Sobrevidas global e livre de doença

Um total de 5 pacientes (8,5%) falharam loco-regionalmente. As falhas ocorreram isoladamente na mama em dois casos. Duas pacien-

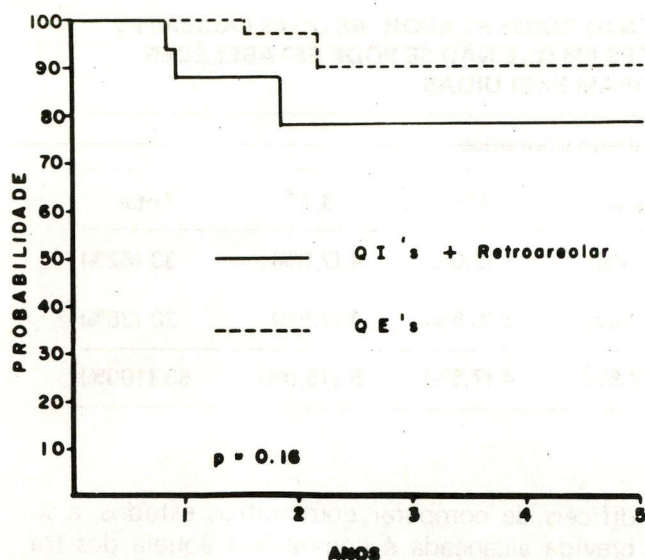


FIGURA 2 – Sobrevidas dos tumores de localizações interna (QI's) /retroareolar e externa (QE's)

TABELA 1 – ESTADIAMENTO CLÍNICO

	T ₁	T ₂	T ₃	T _x	Total
No	12	27	2	7	48
N ₁	1	7	1	—	9
N _x	—	—	—	2	2
Total	13	34	3	9	59

tes apresentaram falhas concomitantes em mama e região axilar e uma outra falhou isoladamente em região axilar. Duas pacientes que falharam na mama haviam sofrido apenas uma biópsia local, permanecendo doença residual em ambas, e se recusaram a qualquer outro procedimento cirúrgico. A falha na mama não estava relacionada ao estágio T da doença, visto

que duas pacientes eram T1 e duas eram T2. As três pacientes com estágio T3 permanecem sem evidência de doença local.

Um total de nove pacientes (15%) falharam à distância com esqueleto ósseo e pulmão sendo os sítios mais freqüentemente acometidos por doença metastática. Curiosamente, nessa série, o número de linfonodos axilares positivos e o *status* hormonal não parecem ter contribuído para uma incidência maior de falha loco-regional ou à distância (Tabela 2). É interessante observar também que as falhas loco-regionais e à distância foram fenômenos isolados. Nenhuma paciente apresentou falha local e à distância concomitantes.

O tempo mediano observado para falha loco-regional foi de 14 meses, enquanto que foi de apenas sete meses para falha à distância.

O efeito cosmético alcançado está diretamente relacionado ao tipo de cirurgia empregado. As pacientes que sofreram uma tumorectomia tiveram um resultado cosmético excelente ou bom em 72,5% (24/33), enquanto que 40% das pacientes (8/20), obtiveram tal resultado com a quadrantectomia. O resultado excelente/bom global foi de 60,0% dos casos (Tabela 3). ×

As complicações desse método terapêutico foram infreqüentes e, quando presentes, de pequena gravidade. Nenhum caso de pneumonite actínica (sintomática), necrose de partes moles, lesão do plexo braquial ou pericardite foi encontrado. A presença de edema do membro superior ipsilateral ocorreu em 5% dos casos.

DISCUSSÃO

Existe agora uma extensa literatura^{5-18, 23, 24} demonstrando que a tumorectomia seguida de radioterapia, em doses apropriadas, é o tratamento de escolha para as pacientes com tumores iniciais de mama.

TABELA 2 – FALHAS DO TRATAMENTO RELACIONADAS AO NÚMERO DE LINFONODOS AXILARES POSITIVOS E AO "STATUS" HORMONAL

Falha	Nº de linfonodos positivos						Total
	0 a 3		4		S. I*		
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	
Loco-regional	1	1	—	—	3	—	5
Distância	2	2	—	—	3	2	9
Menopausa							

*S. I = Sem informação

TABELA 3 – RESULTADO COSMÉTICO DO TRATAMENTO CONSERVADOR. AS DUAS PACIENTES COM BIÓPSIA INCISIONAL E AS QUATRO PACIENTES EM QUE NÃO SE PÔDE ESTABELECEER A TÉCNICA CIRÚRGICA FORAM EXCLUÍDAS

Tipo cirurgia	Resultado Cosmético					Total
	Excelente	Bom	Regular	Mau	S. I *	
Tumorectomia	17 (32,0%)	7 (13,0%)	4 (7,5%)	1 (2,0%)	4 (7,5%)	33 (62%)
Quadrantectomia	4 (7,5%)	4 (7,5%)	5 (10,0%)	3 (5,5%)	4 (7,5%)	20 (38%)
Total	21 (39,5%)	11 (20,5%)	9 (17,5%)	4 (7,5%)	8 (15,0%)	53 (100%)

S. I * = Sem informação

Esse estudo analisou retrospectivamente um total de 59 pacientes e os seus resultados são comparáveis aos estudos que empregam tratamentos radicais mutilantes. A estimativa atuarial para falha local em 5 anos é de 7% e para falha regional (axilar e/ou supraclavicular) é de 5%. Esses números são equivalentes aos dos resultados cirúrgicos para tumores T1 e T2 e, certamente, nos encorajam a continuar com essa terapia alternativa.

Alguns fatores devem ser observados cuidadosamente quando do planejamento do tratamento. É fundamental que o cirurgião se conscientize de que o efeito cosmético é uma das variáveis de extrema importância. Uma biópsia excisional com margens de segurança apropriada é mais do que suficiente para garantir um controle local adequado^{25, 26}. Ray e Fisch²⁷ recomendam uma incisão periareolar, sempre que possível, e remoção do tumor com margem de segurança de 1 cm. A incisão da axila deve ser sempre separada da incisão da mama, devendo permanecer confinada à região axilar. A radioterapia deve ser planejada cuidadosa e individualmente. O contorno da mama tem que ser sempre obtido e filtros em cunha devem ser utilizados para compensar a irregularidade do contorno. O uso de *bolus* deve ser abolido. A dose tumor/dia não deverá ultrapassar 200 cGy e a dose de reforço deverá ser feita com elétrons ou implante intersticial. Com esses cuidados, um resultado cosmético excelente deve ser alcançado em cerca de 80% dos casos²⁵⁻²⁸.

O parâmetro definitivo para estabelecer o sucesso de um tratamento é a sobrevida. Nesse estudo, a sobrevida global foi de 78% em 5 anos. É importante lembrar que todas as pacientes foram incluídas nessa análise, incluindo as com tumores T3 e N1.

Apesar de que resultados obtidos em estudos retrospectivos e não randomizados são sempre

difíceis de comparar com outros estudos, a sobrevida alcançada é comparável àquela dos tratamentos cirúrgicos radicais²⁹ e encontra semelhança definitiva com resultados do tratamento conservador de outros grandes centros⁹⁻¹⁴.

Alguns fatores prognósticos relacionados ao controle loco-regional estão estabelecidos e devem ser avaliados cuidadosamente. A dose tumor prescrita parece ser o fator mais importante, com raras recidivas ocorrendo quando o leito tumoral recebe dose de 6000 cGy³⁰⁻³². O procedimento cirúrgico também é fundamental. O grupo de Harvard observou uma taxa de recidiva local de 35%, naquelas pacientes submetidas a biópsia incisional, contra apenas 7% ($p < 0,0001$), naquelas adequadamente operadas³¹. Na presente série, duas pacientes que falharam na mama haviam sofrido apenas biópsia incisional do tumor.

A localização do tumor na mama não influenciou o prognóstico nesse estudo. As pacientes com tumores em quadrantes internos e região retroareolar apresentaram sobrevida semelhante àquelas dos quadrantes externos. Essa observação também foi relatada por Fischer et al³³ e, certamente, a localização do tumor não justifica, portanto, qualquer variação terapêutica local.

Um dos argumentos ainda frequentemente utilizado por aqueles que ainda advogam a causa da mastectomia é a presença da multicentricidade, pela qual focos ocultos de células viáveis seriam deixados na mama operada conservadoramente e poderiam afetar de maneira adversa o prognóstico. A incidência de multicentricidade varia de 13 a 74%³⁴⁻³⁶, sendo essa variação provavelmente relacionada à extensão do exame patológico. No entanto, os vários trabalhos publicados com tumorectomia mais radioterapia relatam uma taxa de recidiva local entre 5-10%, apenas. Esses números são, certamente, comparáveis aos 8,3% de recidiva pós-mastectomia

relatados por Urban³⁷, um dos mais ardorosos defensores da mastectomia e da multicentricidade. A evidência radiobiológica de que doses de 4500-5000 cGy esterilizam doença subclínica em mais de 90% das ocasiões³⁸ é outro forte argumento em favor do tratamento conservador.

Vários estudos confirmam a equivalência dos tratamentos radicais tradicionais e os conservadores atuais no câncer da mama inicial. A combinação da tumorectomia seguida de radioterapia vem demonstrando uma taxa de cura semelhante à dos tratamentos mutilantes mas com resultados cosméticos infinitamente superiores. Recentes estudos randomizados vieram definitivamente colocar o tratamento conservador como o método terapêutico de escolha no câncer da mama operável.

À medida que as mulheres se tornam mais conscientes dos seus direitos de conhecer a doença e participar das opções terapêuticas (algo mais além da mastectomia), elas talvez procurem cuidados médicos numa fase mais inicial do câncer e isso resultará numa melhora real na taxa de cura.

SUMMARY

From January of 1973 to December of 1983, 59 patients with breast cancer, treated conservatively by surgery, were referred to radiotherapy at the Instituto Nacional de Câncer. The mean age was 53 years (range: 24-83 years) and 50% of the patients were pre-menopausal. The clinical staging revealed 13 patients with T1 tumors, 34 with T2 tumors and three with T3 tumors. In nine patients this information was not available. The axilla was clinically involved in 10 cases and was surgically staged in 29 patients with a mean number of 14,2 lymphnodes removed (range: 2-36). The clinical/surgical correlation was 63%.

Following tumorectomy (56% of the cases), quadrantectomy (39%) or biopsy only (3%), patients received radiotherapy to the breast with 5000 cGy being delivered. A boost dose of 1000-2000 cGy to the tumor bed followed the primary treatment. All patients were treated with cobalt therapy and electrons (boost dose). The lymphatics were irradiated in 48% of the cases.

The overall survival rate at 5 years was 78% with 65% of the patients surviving free of disease (locally and distantly) at the same period. Four patients (7%) failed in the breast, three (5%) in the axillar lymphnodes and nine (15%) distantly.

The cosmetic results were considered excellent and good in 60% of the cases and this was most frequently observed in those patients treated by tumorectomy.

The conservative treatment of breast cancer seems to be an acceptable option to this pathology. It offers to the patient an extremely satisfactory cosmetic result while keeping survival and local control similar to most mutilating treatments.

Uniterms: Breast cancer, conservative treatment, radiotherapy

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Halsted WS: The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-19.
- Morris T: Psychological aspects of breast cancer: A review. *Europ. J. Clin. Oncol.* 1983; 19: 1725-1731.
- Morris T: Psychological adjustment to mastectomy. *Cancer Treat. Rev.* 1979; 6: 41-61.
- Meyerowitz BF: Psychological correlates of breast cancer and its treatment. *Psychol. Bull.* 1980; 87: 108-131.
- Keynes G: Conservative treatment of cancer of the breast. *Br. Med. J.* 1937; 2: 643-647.
- Peters MV: Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977; 2: 1151-1156.
- Mustakallio S: Conservative treatment of breast cancer-Review of 25 years follow up. *Clin. Radiol.* 1972; 23: 110-116.
- Amalric R, Santamaria F, Rober F, et al: Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. A 20 year experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 1982; 40: 30-34.
- Bedwinek HM, Perez CA, Kramer S, et al: Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast. Analysis of the RTOG breast registry. *Cancer Clin. Trials.* 1980; 3: 11-18.
- Hellman S, Harris JR, Levene MB: Radiation therapy of early carcinoma of the breast without mastectomy. *Cancer* 1980; 46: 988-994.
- Danoff BF, Pajak TF, Solin LJ, et al: Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stages I and II breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 479-483.
- Harris JR, Botnick L, Bloomer WD, et al: Primary radiation therapy for early breast cancer: the experience at the Joint Center for Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 1549-1552.
- Ghossein NA, Vilcoq JR, Stacey P, et al: Conservation surgery and radiotherapy in the treatment of localized breast cancer. A retrospective analysis. *Front. Radiat. Ther. Onc.* 1983; 17: 102-109.
- Clark RM: Conservative surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Front. Radiat. Ther. Onc.* 1983; 17: 91-101.
- Montague ED, Schell SR, Romsdahl MD, et al: Conservation surgery and irradiation in the treatment of breast cancer. *Front. Radiat. Ther. Onc.* 1983; 17: 76-83.
- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 6-11.
- Sarrazin D, Le M, Fontaine F, et al: Conservative treatment versus mastectomy in T₁ or small T₂ breast cancer. A randomized clinical trial. In *Conservative Management of Breast Cancer*. Harris JR, Hellman S, Silen W (Eds). J. B. Lippincott Co. 1983; 101-111.
- Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al: Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 665-673.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 674-681.
- Union Internationale Contre le Cancer. TNM. Classification of Malignant Tumors. Edited by M.H. Harmer. Third Edition. 1978.
- Fletcher GH: Textbook of radiotherapy 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.
- Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation for incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; 53: 457-481.
- Souhami L: O tratamento conservador do câncer da mama. Uma nova era. *Rev. Bras. Cancerol.* 1982; 29: 36-41.

24. Faria SL, Chiminazao HR: Radioterapia no tratamento conservador do câncer da mama — técnica, complicações e resultados cosméticos. *Radiol. Bras.* 1985; 18: 216-220.
25. Bedwinek J: Treatment of stage I and II adenocarcinoma of the breast by tumor excision and irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 1553-1559.
26. Harris JR, Levene MB, Svensson G, et al: Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 257-261.
27. Ray GR, Fish VJ: Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the female breast: Analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* 1983; 9: 813-818.
28. Clarke D, Martinez A, Cox RS: Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9: 1807-1813.
29. Haagensen CC, Miller E, Handley RS, et al: Treatment of early breast cancer: A cooperative international study. *Ann surg* 1969; 170: 875-899.
30. Nobler MP, Vinet L: Prognostic factors in patients undergoing curative irradiation for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1323-1331.
31. Recht A, Silver S, Schnitt S, et al: Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1271-1276.
32. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D, et al: Radiotherapy alone in breast cancer. I Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1751-1757.
33. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, et al: Findings from NSABP Protocol nº B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer* 1981; 48: 1863-1872.
34. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, et al: Pathologic findings from the NSABP (Protocol nº 4). I: Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 1975; 35: 247-254.
35. Gallagher HS: Multicentricity in breast cancer. In *Conservative Management of Breast Cancer*. Harris JR, Hellman S, Silen W, Editors. Philadelphia, J.B., Lippincott 1983; pp 117-122.
36. Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA, et al: "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975; 35: 739-747.
37. Urban JA: Surgical management of palpable breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 983-987.
38. Fletcher GH: Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors. *Br. J. Radiol.* 1973; 46: 1-12.

QUIMIOTERAPIA PRIMÁRIA EM CARCINOMA AVANÇADO DE CABEÇA E PESCOÇO

JUVENAL ANTUNES DE OLIVEIRA FILHO¹, FERNANDO MEDINA DA CUNHA¹,
WERNER ROEDEL SCHLUPP², HONÓRIO CHIMINAZZO JUNIOR²,
LUDMILLA MEDINA DA CUNHA².

Centro de Oncologia Campinas – Campinas, S.P.

RESUMO

Os autores relatam os resultados de um estudo piloto de quimioterapia primária com associação de Cisplatina e Bleomicina ambulatorial no câncer avançado de cabeça e pescoço. Após 2 ciclos de quimioterapia, os pacientes foram encaminhados para radioterapia. Dos 46 pacientes que receberam inicialmente a quimioterapia, 34,7% tiveram resposta objetiva, com sobrevida estatisticamente maior em relação aos que não responderam, mediana de 28 e 13 meses respectivamente ($p = 0,0031$). Após a radioterapia a taxa de resposta objetiva subiu para 63,6% com sobrevida mediana de 28 meses para os que responderam e de 8 meses para os que não responderam ($p = 0,027$). A conclusão foi de que os carcinomas epidermóides da cabeça e pescoço são tumores sensíveis à quimioterapia como tratamento primário, justificando-se estudos prospectivos e randomizados.

UNITERMOS: Quimioterapia primária, câncer de cabeça e pescoço.

INTRODUÇÃO

O papel da quimioterapia no tratamento dos tumores avançados da cabeça e pescoço, estádios III e IV, tem sido recentemente reconsiderado. Antes usada como tratamento paliativo nos casos que não conseguiram resposta à radioterapia ou recidivaram após cirurgia e/ou radioterapia, hoje a quimioterapia é considerada como opção terapêutica primária, realizada antes do tratamento local com radioterapia e/ou cirurgia. O conceito de indução de resposta tumoral com quimioterapia antes de um tratamento local definitivo no caso dos tumores da cabeça e pescoço tem sua razão de ser porque a taxa de resposta nos pacientes não tratados previamente é bem maior do que nos casos de recidiva^{1,2}. As respostas são geralmente rápidas, levando à diminuição da dor e melhorando a capacidade do paciente de se alimentar, havendo sempre melhora do estado geral e nutricional. A redução do volume tumoral facilita a cirurgia, tornando tumores antes irresssecáveis em ressecáveis. O planejamento radioterápico também é facilitado e existe sempre a possibilidade de diminuição de eventuais metástases à distância. As respostas têm variado de 60 até 96%, principalmente com as combinações de Cisplatina e Fluorouracil por infusão contínua^{1, 3, 4, 5, 6, 7}.

Recentemente tivemos a oportunidade de relatar resultados de um estudo piloto realizado na nossa Instituição no qual foram tratados 22 pacientes e onde obtivemos uma taxa de resposta objetiva de 74% (remissão completa mais parcial, em conjunto). Essa taxa de resposta foi obtida após o tratamento de indução com quimioterapia seguido de radioterapia⁸. Mais recentemente alguns trabalhos têm relatado a importância da resposta à quimioterapia como fator prognóstico devido ao fato de pacientes que responderam à quimioterapia apresentarem respostas completas após tratamento local em número significativamente superior àqueles que não responderam, tendo em consequência uma sobrevida maior^{1,6}. Em recente publicação, Ensley⁹ usando quimioterapia de indução seguida de cirurgia e/ou radioterapia observou que os pacientes que respondem à quimioterapia provavelmente serão aqueles que responderão a radioterapia subsequente. Nesse trabalho, de 42 pacientes que mostraram resposta parcial à quimioterapia, 41 também responderam à radioterapia levando a um índice de resposta de 97,6%, sugerindo, portanto, que pacientes com câncer de cabeça e pescoço inicialmente sensíveis à quimioterapia de indução serão também sensíveis à radioterapia. A proposição do nosso trabalho mencionado anteriormente era prosseguir

¹Oncologista Clínico. ²Radioterapeuta. Trabalho apresentado no IV Simpósio Internacional de Atualização Antineoplásica, realizado em Águas de São Pedro, S.P., 7-8 de dezembro de 1985. Endereço para correspondência: ¹Rua Alberto de Salvo, 311. Campinas, S.P. 13083.

com o estudo prospectivo e randomizado após o estudo piloto mas, de comum acordo com o Departamento de Radioterapia, decidimos tratar mais 20 pacientes para observação de um tempo de sobrevivência maior e tentar um "follow-up" mínimo de 1 ano para cada paciente antes de iniciar um estudo prospectivo e randomizado.

MATERIAL E MÉTODOS

Quarenta e sete pacientes entraram no estudo, todos eles portadores de carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço sendo que todos foram avaliados para toxicidade, 46 para resposta a quimioterapia e 44 foram estudados para resposta ao tratamento combinado e sobrevivência. Dezesesseis pacientes apresentavam tumor de hipofaringe, 11 tumor na orofaringe, 7 na região supraglótica, 5 na rinofaringe, 3 na língua, 2 na base da língua, 2 na fossa nasal e 1 na cavidade oral. A quimioterapia foi administrada ambulatorialmente segundo método já publicado^{8, 10}. Constatou-se de Cisplatina 50 mg/M² IV associada a Bleomicina 30 unid. IV, sendo que a Cisplatina foi feita a intervalos de 2 semanas por 4 doses e a Bleomicina a intervalos semanais num total de 8 doses. Após o término da quimioterapia o paciente foi encaminhado para tratamento local com radioterapia num total de 7000-7800 rads no tumor primário com Cobalto e as áreas de drenagem com elétrons de 7 ou 10 MeV de Acelerador Linear segundo técnica já descrita em publicação anterior⁸. A avaliação de resposta foi clínica ou radiológica, segundo os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde de remissão completa (RC), remissão parcial (RP), estabilização da doença (DE) e progressão da doença (DP)¹¹.

RESULTADOS

Dos 47 pacientes que entraram nesse protocolo 46 foram avaliados para resposta à quimioterapia e desses, 16 (34,7%) pacientes apresentaram resposta objetiva (RC + RP) sendo que 12 (26%) apresentaram resposta parcial e 4 (8,6%) resposta completa. Vinte e oito pacientes tiveram doença estabilizada e 2 pacientes tiveram doença em progressão. Após a radioterapia, que foi realizada em 44 pacientes, tivemos 28 (63,6%) com resposta objetiva sendo que 17 (38,6%) com resposta completa e 11 (25%) com resposta parcial. Dezesesseis pacientes foram considerados sem resposta objetiva, 14 (31,8%) com doença estabilizada e 2 pacientes (4,6%)

TABELA 1 – TAXA DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA ISOLADA E À COMBINAÇÃO QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA

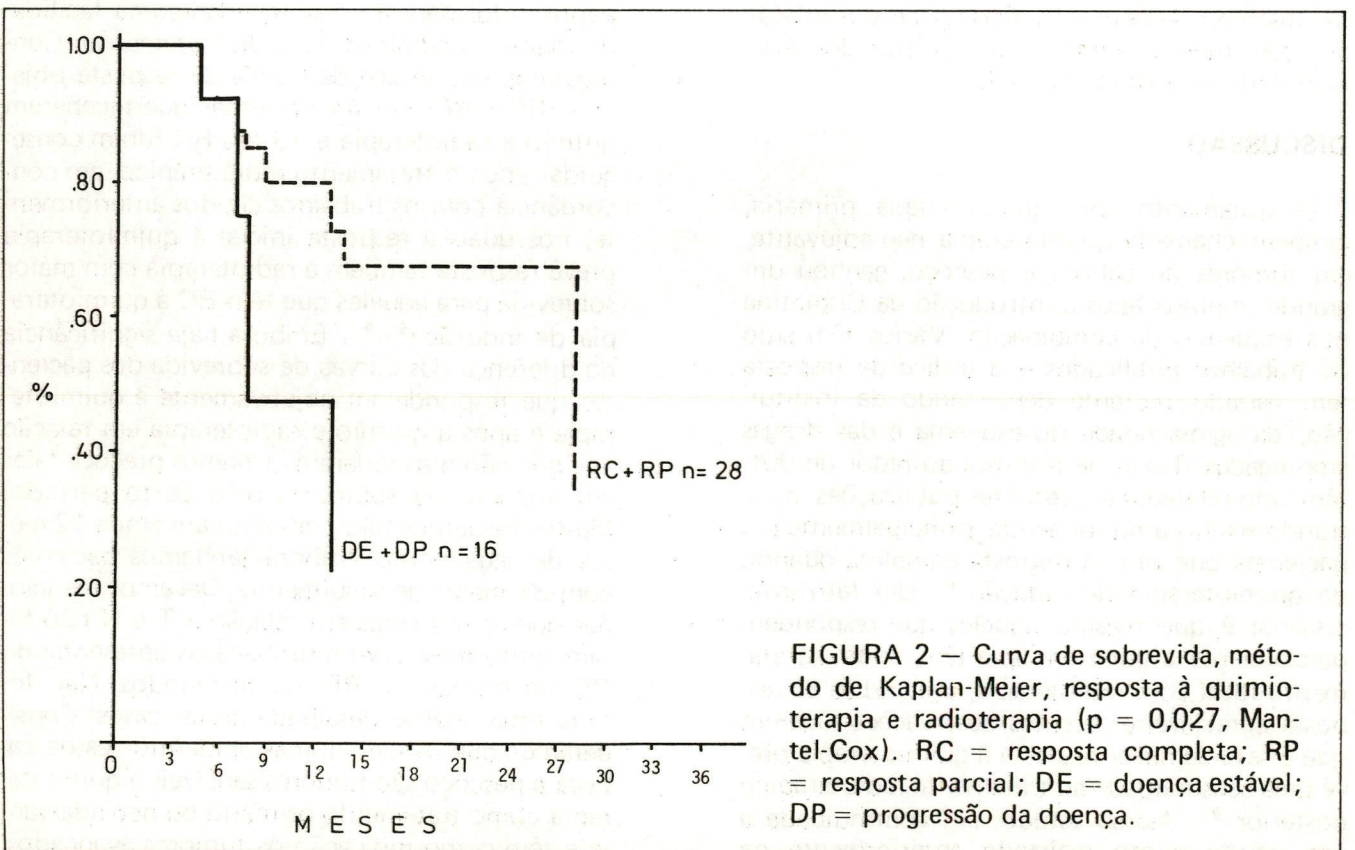
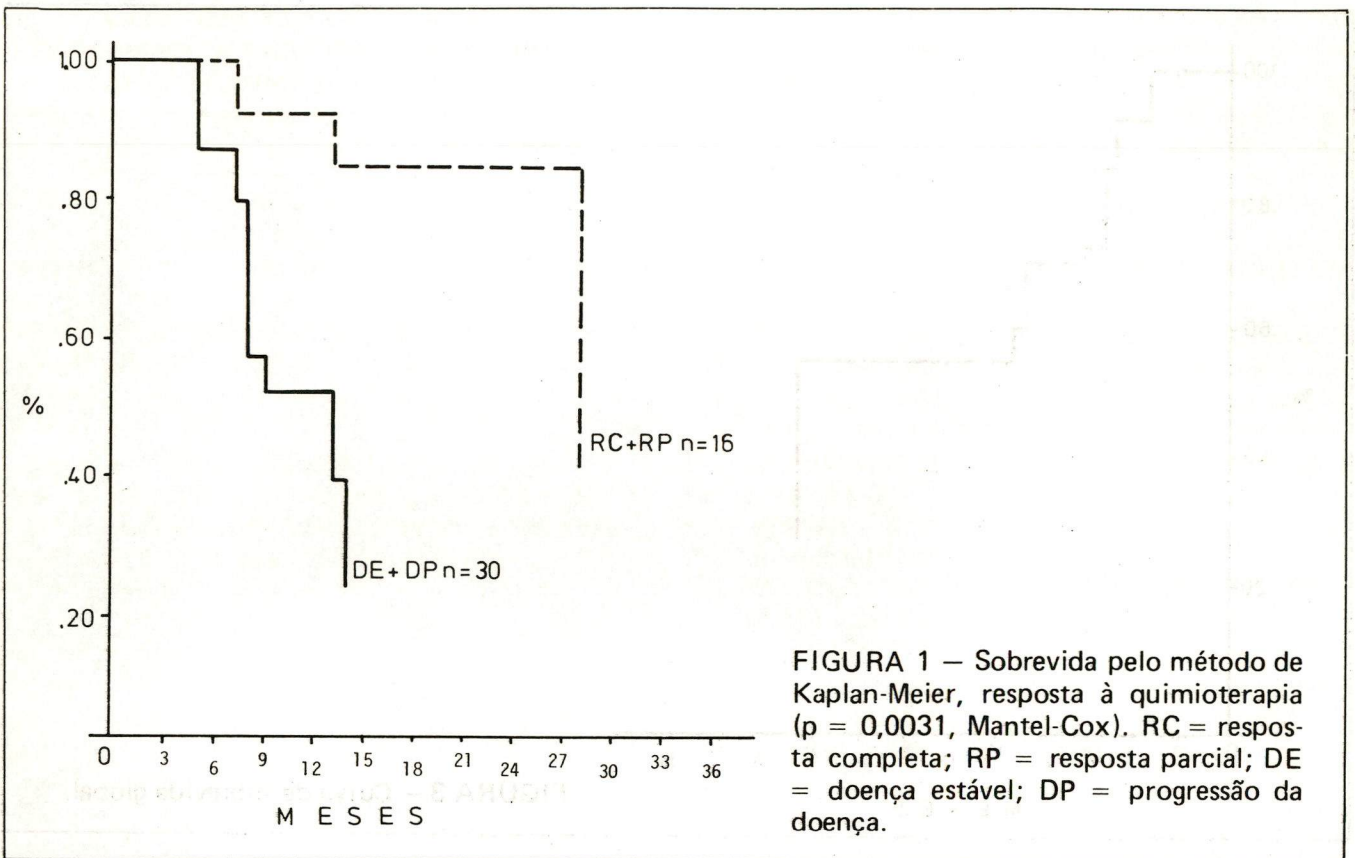
RESPOSTA	QT (%)	QT/RT (%)
RC	4 (8,6)	17 (38,6)
RP	12 (26)	11 (25)
DE	28 (60,8)	14 (31,8)
DP	2 (4,3)	2 (4,6)
	RC + RP * 34,6% (46 pacientes)	RC + RP * 63,6% (44 pacientes)

com doença em progressão (Tabela 1). Dos 17 pacientes que obtiveram RC, 10 estão sem evidência de doença, 4 morreram pelo tumor, sendo 3 com recidivas loco-regionais e 1 com doença em linfonodo loco-regional; 3 morreram por causas não tumorais.

Dos 11 pacientes que tiveram resposta parcial, 2 mantêm essa resposta com 7 e 20 meses, 5 morreram com doença em progressão, 3 estão vivos com doença em atividade e 1 morreu de causa desconhecida. Portanto, a resposta objetiva global (RC + RP) foi de 63,6% sendo inferior à publicada pelo nosso grupo anteriormente. A sobrevivência (calculada pelo método de Kaplan-Meier) dos pacientes que tiveram resposta objetiva à quimioterapia foi superior em relação aos que não responderam, com mediana de 28 meses e 13 meses, respectivamente ($p = 0,0031$, teste de Mantel-Cox) (Figura 1). Após a radioterapia, a sobrevivência mediana para os que responderam foi de 28 meses e de 8 meses para os que não apresentaram resposta ($p = 0,027$, teste de Mantel-Cox) (Figura 2). A curva de sobrevivência global está na Figura 3. A sobrevivência mediana global foi de 28 meses. O esquema foi considerado moderadamente tóxico como mostramos na Tabela 2. A gravidade maior foi em relação a insuficiência renal irreversível em um paciente e

TABELA 2 – TOXICIDADE À COMBINAÇÃO CISPLATINA E BLEOMICINA

TIPO	NÚMERO	%
NÁUSEAS	39	82
VÔMITOS	35	74
DIARRÉIA	6	12,8
HIPERPIGMENTAÇÃO	6	12,8
ALOPECIA	6	12,8
FIBROSE PULMONAR	2	4,2
INS. RENAL IRREVERSÍVEL	1	2,1



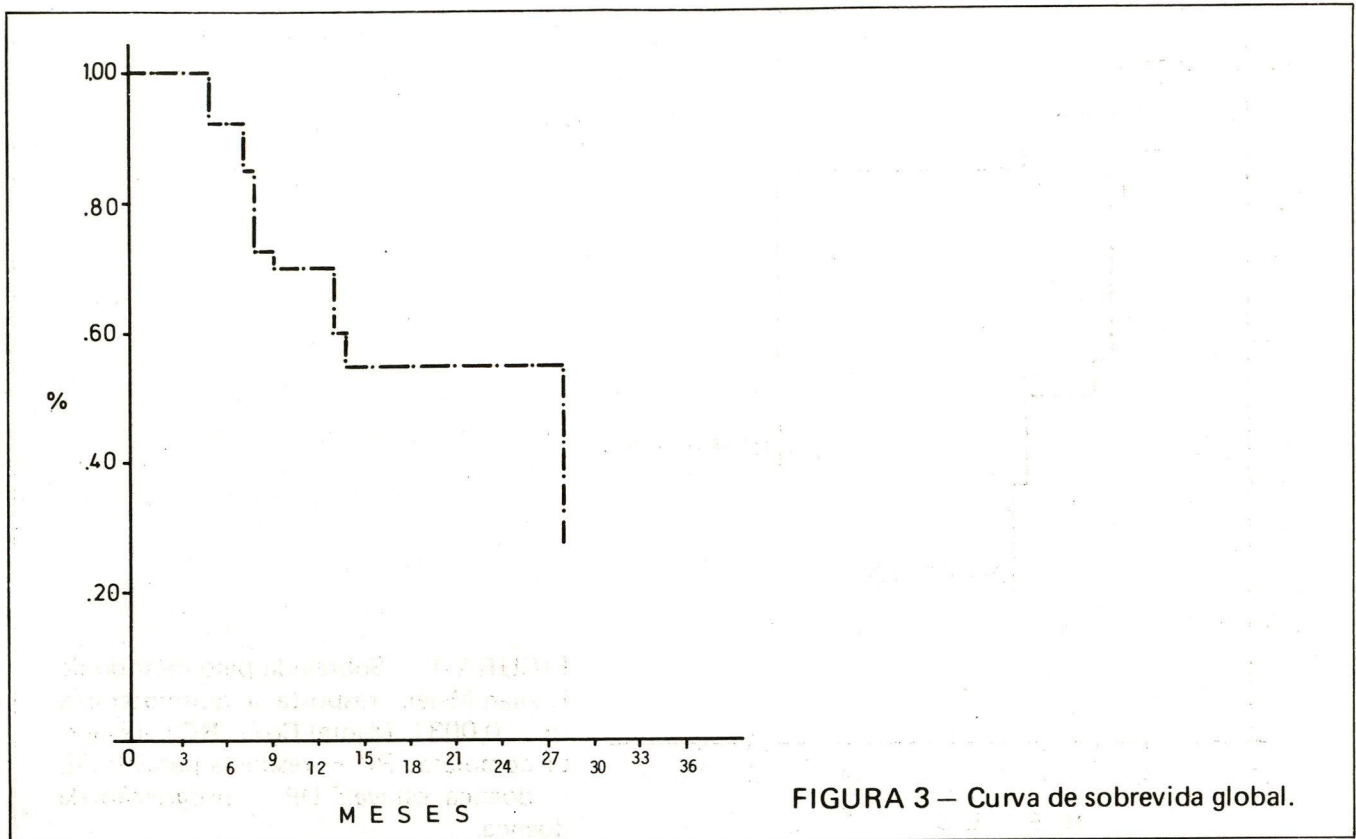


FIGURA 3 — Curva de sobrevivência global.

casos de fibrose pulmonar manifesta após o término do tratamento. Quanto à radioterapia, não se observou aumento da toxicidade em relação aos pacientes somente irradiados, tratados anteriormente na nossa Instituição.

DISCUSSÃO

O tratamento com quimioterapia primária, também chamada quimioterapia neo-adjuvante, em tumores de cabeça e pescoço, ganhou um grande impulso após a introdução da Cisplatina nos esquemas de combinação. Vários têm sido os trabalhos publicados e o índice de resposta tem variado bastante dependendo da Instituição, da agressividade do esquema e das drogas empregadas. Taxas de resposta ao redor de 90% têm sido relatadas em recentes publicações, mostrando melhora na sobrevivência, principalmente em pacientes que obtêm resposta completa quando da quimioterapia de indução⁶. Um fato interessante é que mesmo aqueles que respondem parcialmente à quimioterapia têm, após o tratamento local com radioterapia, um índice de resposta apreciável e recentes observações sugerem que o fato de haver resposta à quimioterapia prevê uma sensibilidade ao tratamento radioterápico posterior⁹. Nosso estudo, em continuidade a um estudo piloto realizado anteriormente na

nossa Instituição, combinou a Cisplatina e Bleomicina, administradas em regime ambulatorial, permitindo, para a nossa realidade, uma facilidade maior na administração do tratamento. Conseguimos um índice de 63,6% de resposta objetiva (RC + RP) em 44 pacientes que receberam químico e radioterapia e 13 das RC foram conseguidas após o tratamento radioterápico, em concordância com os trabalhos citados anteriormente, nos quais a resposta inicial à quimioterapia prevê resposta também à radioterapia com maior sobrevivência para aqueles que têm RC à quimioterapia de indução^{6,9}. Embora haja significância na diferença das curvas de sobrevivência dos pacientes que responderam objetivamente à quimioterapia e após a químico e radioterapia em relação aos que não responderam, achamos precoce falar em impacto na sobrevivência pelo curto período. Muitos pacientes não completaram ainda 12 meses de seguimento embora tenhamos pacientes com 31 meses de seguimento. Devemos mencionar que as respostas em relação a T e N não foram uniformes, com muitos casos apresentando RC no primário e RP nos linfonodos. Não foi feita uma análise detalhada destes casos. Consideramos que os carcinomas epidermóides da cabeça e pescoço são tumores sensíveis à quimioterapia como tratamento primário ou neo-adjuvante e têm como indicação os tumores avançados,

facilitando o trabalho do cirurgião e do radioterapeuta no tratamento radical com finalidade curativa. Atualmente estamos conduzindo novo estudo com a combinação de Cisplatina e Fluorouracil em regime ambulatorial, prospectivo e randomizado com pacientes tratados somente com radioterapia.

SUMMARY

The results of a pilot study of primary chemotherapy for outpatient use of Cisplatin and Bleomycin in advanced head and neck cancer are discussed. After 2 cycles of chemotherapy patients were taken to radiotherapy. Of 46 patients initially treated with chemotherapy 34,7% had objective response with a median survival of 28 months, the median survival being 13 months for the non-responders ($p = 0,0031$). After radiotherapy the objective response was 63,6%, with a median survival of 28 months for responders and 8 months for non-responders ($p = 0,027$). It was concluded that epidermoid carcinomas of head and neck are sensitive to chemotherapy as primary treatment and prospective and randomized studies are needed.

UNITERMS: *Primary chemotherapy; head and neck cancer.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Chiuten, D Vogl, SE Kaplan, BH et al: Effective outpatient combination chemotherapy for advanced cancer of the head and neck. *Surg. Gyn.* 1980; 151: 659.
- 2 - Kish, J Decker, D Bergsman, et al: Preliminary reports of treatment of recurrent squamous carcinoma of head and neck with cis-platinum (CACP) + 5-FU infusion vs. CACP + 5-FU bolus. *ASCO*, 1983; C-636, 163.
- 3 - Baker, SR: Preoperative cisplatin and bleomycin therapy in head and neck squamous carcinoma. Prognostic factors for tumor response. *Arch. Otolaryngol.* 1981; 107: 683.
- 4 - Kish, J Drelichman, A Jacobs, J et al: Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as inital treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Trea. Rep.* 1982; 66: 471.
- 5 - Panettiere, FJ Lane, M Lehane, D: Effectiveness of new outpatient program utilizing CACP in the chemotherapy of advanced epidermoid head and neck tumors. *ASCO* 1968; C-416, 410.
- 6 - Schwert, R Jacobs, JR Crissman, J et al: Improved survival in patients with advanced head and neck cancer achieving complete clinical response to induction chemotherapy. *ASCO* 1983; C-619, 159.
- 7 - Weaver, A Fleming, A Kish, J et al: Cis-platinum and 5-fluorouracil as induction therapy for advanced and neck cancer. *Am. J. Surg.* 1982; 144: 445.
- 8 - Oliveira Filho, JA Cunha, FM Chiminazzo Jr., H et al: Estudo piloto de quimioterapia ambulatorial com Bleomicina e Cisplatina em carcinoma avançado de cabeça e pescoço. *Rev. Paul. Med.* 1985; 103 (1): 32.
- 9 - Ensley, JF Jacobs, JR Weaver, A et al: Correlation between response to Cisplatinum - Comination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984; 54: 811.
- 10 - Oliveira Filho, JA Cunha, FM: Uso ambulatorial de Cisplatina. Considerações preliminares. *Rev. Paul. Med.* 1983; 101: 199.
- 11 - Miller, AB Hoogstraten, B Staquet, M et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207.

PADRÃO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS ENTRE CEPAS DE *SERRATIA MARCESCENS* ISOLADAS DE PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ¹, ERALDO VIDAL²

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Estudamos a epidemiologia e a resistência antimicrobiana de 47 cepas de Serratia isoladas de material clínico em pacientes imunossuprimidos. A maioria das cepas mostrou-se resistente à carbenicilina, ampicilina e cloranfenicol. A cefalotina foi eficaz contra apenas 26% das cepas isoladas. Entre todas, as drogas mais ativas foram amicacina, tobramicina, gentamicina, colistina.

UNITERMOS: Pacientes imunossuprimidos, Serratia, infecções hospitalares, resistência bacteriana.

INTRODUÇÃO

Os problemas associados a infecções hospitalares por *Serratia marcescens* vêm se tornando cada vez mais evidentes. Diversos autores têm descrito casos de infecções nosocomiais por *Serratia*, e o espectro das infecções inclui meningite, infecções pulmonares, septicemias, endocardite e uma grande variedade de infecções localizadas¹⁻⁵.

No que diz respeito a pacientes imunossuprimidos, a capacidade dessa bactéria em adquirir e demonstrar resistência à grande maioria dos antimicrobianos disponíveis, tem tornado a terapêutica efetiva cada vez mais difícil. Vários estudos recentes têm demonstrado a quase total ineficácia das cefalosporinas de primeira geração contra *Serratia marcescens*^{6, 7}. Somadas a estas, outras observações mostram um preocupante aumento na frequência de resistência à carbenicilina⁸ e até mesmo a alguns aminoglicosídeos⁹. Diferentes cepas de *Serratia*, isoladas de diferentes hospitais, parecem possuir padrões de resistência característicos.

Nós realizamos este estudo com a finalidade de conhecer os padrões de resistência às drogas, além da epidemiologia das infecções por *Serratia* em pacientes imunossuprimidos, no Instituto Nacional de Câncer (INCa), no Rio de Janeiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um total de 47 cepas de *Serratia marcescens*, isoladas entre junho de 1981 e dezembro de 1982, de materiais clínicos, no INCa foram es-

tudadas no que diz respeito à sensibilidade aos antimicrobianos e características epidemiológicas das infecções.

Todas as cepas foram semeadas em primeira instância em ágar sangue, e a confirmação bioquímica do diagnóstico foi realizada através dos testes de arabinose, indol, fermentação de açúcares, motilidade e deoxyribonuclease. As fontes de isolamento das bactérias incluem urina, sangue, ferida cirúrgica, líquido ascítico, escarro, fezes e secreções.

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado pelo método de Kirby e Bauer. Resumidamente, foi utilizado ágar Mueller Hinton com os diversos antibióticos contidos em discos, nas seguintes concentrações: cefalotina (30 ug), ampicilina (10 ug), gentamicina (10 ug), tobramicina (10 ug), amicacina (10 ug), cloranfenicol (30 ug), kanamicina (30 ug), carbenicilina (100 ug) e colistina (10 ug). A placa foi colocada em estufa a 37°C durante 18-24 horas, e o teste foi lido levando-se em conta a área de inibição de crescimento ao redor do disco. As bactérias foram classificadas como sensíveis ou resistentes.

RESULTADOS

Topografia das infecções: Durante o período do estudo, *Serratia* foi isolada de 3,5% dos casos de infecção hospitalar no hospital. Aproximadamente metade dos casos foram infecções urinárias (25 casos). O restante, foram ferida cirúrgica (oito casos), ponta de cateter venoso (cinco casos), lesões de pele (dois casos), secreções infectadas (três casos), líquido ascítico (um caso),

¹ Divisão de Doenças Infecciosas; ² Laboratório de Bacteriologia. Endereço atual do autor¹: Kuzell Institute for Arthritis and Infectious Diseases Research, Room 305, Medical Research Institute of San Francisco at Pacific Medical Center, 2200 Webster Street, San Francisco, California, 94115-1896 U.S.A., para onde toda correspondência deverá ser enviada.

TABELA 1 – RESISTÊNCIA DE *SERRATIA MARCESCENS* AOS ANTIBIÓTICOS CONFORME DETERMINADO PELO TESTE DE DIFUSÃO EM PLACA

Antibiótico	Cepas resistentes	
	INCa (47 cepas)	MD Anderson (18 cepas)
Carbenicilina	100	72
Ampicilina	96	100
Eritromicina	87	—
Cloranfenicol	76	44
Cefalotina	74	100
TMP/SMX	72	50
Tobramicina	65	44
Kanamicina	63	72
Gentamicina	54	44
Colistina	45	39
Amicacina	43	—
Ácido Nalidíxico	14	28

sangue (um caso), escarro (um caso), e fezes (um caso).

A grande maioria dos doentes dos quais *Serratia* foi isolada da urina, estavam com sonda vesical de demora por mais de cinco dias (92%). Das urinas contaminadas, 32% foram de pacientes submetidos a cirurgias abdominal e ginecológica, assim como 25% das infecções cirúrgicas por *Serratia* também ocorreram neste grupo de pacientes. Curiosamente, somente dois casos de infecção por *Serratia* foram encontrados em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. Ambos foram infecções urinárias. Em pacientes neutropênicos, os casos deveram-se a infecções urinárias em pacientes com sonda vesical de demora, septicemia (um caso), e infecção associada a cateter endovenoso (três casos).

Resistência aos antibióticos: A tabela 1 mostra os resultados dos testes de sensibilidade com 48 cepas de *Serratia marcescens*. Dessas, 99,5% foram resistentes à carbenicilina, e 96% o foram à ampicilina. A droga mais efetiva foi a amicacina, porém 43% das cepas estudadas foram resistentes à droga. Colistina (45% das cepas resistentes), gentamicina (54% das cepas resistentes) e tobramicina (65% das cepas resistentes) seguiram em efetividade.

A resistência múltipla foi comum, como foi demonstrado pelo fato de que 30 das 47 cepas (63,8%) foram resistentes a pelo menos cinco das drogas testadas.

Testamos também a sensibilidade ao ácido nalidíxico, e 86% das cepas foram sensíveis ao mesmo. Porém, além de seu uso ficar restrito às infecções urinárias (53% dos casos), seu emprego no tratamento de infecções por germes gram-negativos em pacientes com sonda vesical difi-

cilmente leva à cura clínica. Apesar de 55% das cepas isoladas serem sensíveis à colistina, a concentração empregada no disco é acima da concentração plasmática não tóxica, o que torna o uso clínico da droga pouco viável.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram uma grande taxa de resistência aos antibióticos entre as cepas de *Serratia marcescens* isoladas no Instituto Nacional de Câncer. Se compararmos esses dados a dados obtidos em hospitais gerais, veremos que nesses últimos, a maior parte das cepas isoladas é extremamente sensível à gentamicina e tobramicina (96 e 94%)¹⁰. Porém, como pode ser visto na tabela 1, no que diz respeito à resistência aos antibióticos, o comportamento das cepas isoladas em hospitais de câncer é muito semelhante, o que denota as condições ímpares das infecções nesses hospitais.

Os dados obtidos levam-nos a grande preocupação quanto ao tratamento de infecções graves por *Serratia* em pacientes imunossuprimidos. Cem por cento das cepas isoladas mostraram-se resistentes à carbenicilina, resistência esta provavelmente mediada por cromossomos e plasmídeos. Esta alta incidência de resistência pode muitas vezes estar relacionada à pressão seletiva exercida pelo antibiótico devido aos longos períodos de terapia antimicrobiana necessária em muitos desses pacientes. Medeiros e O'Brien¹¹ demonstraram resistência bacteriana transferível, devida a plasmídeos, em 21 de 22 cepas de *Serratia* resistentes a cinco ou mais antibióticos. Em nossos estudos nos laboratórios do INCa, RJ, utilizando duas cepas multirresistentes

de *Serratia*, nós conseguimos transferir resistência a aminoglicosídeos e cefalotina de ambas as cepas de *Serratia* para *Escherichia coli*, confirmando o papel de plasmídeos neste mecanismo.*

Estudos realizados por Kurtz e col.¹² demonstraram que o uso de cefalosporinas de terceira geração, como cefotaxime, moxalactan e cefoperazone, quando em associação com amicacina, agem sinergicamente contra cepas de *Serratia*. Note-se que neste estudo todas as 10 cepas de *Serratia* estudadas foram consideradas sensíveis à amicacina, a uma concentração "in vitro" de 32 ug/ml, o que representa uma concentração extremamente elevada, na realidade.

Trabalho realizado na Universidade da Virgínia por Kriester e col.¹³ mostrou que mais de 50% das infecções hospitalares por *Serratia* são infecções urinárias em pacientes com sonda vesical de demora. Somado a isto, esses pacientes apresentavam grande risco de desenvolver bacteremia secundária. Nossos estudos anteriores sobre infecções urinárias em pacientes com câncer confirmam esses dados, e mostram que o risco de desenvolver bacteremia secundária é extremamente elevado após sete dias de infecção¹⁴.

Portanto, esta bactéria parece mostrar predileção em produzir infecções urinárias em pacientes com doenças crônicas, além de possuir grande resistência à maioria dos antibióticos, seja por impermeabilidade da parede celular ou produção de betalactamase, fazendo das infecções por *Serratia* uma das mais difíceis de ser tratada.

Vários estudos mostram que a associação de um aminoglicosídeo com trimetoprim-sulfametoxazol ou com uma cefalosporina de terceira geração, parece constituir o esquema mais efetivo no tratamento dessas infecções.

Porém, devido às peculiaridades epidemiológicas da bactéria, estudos freqüentes devem ser realizados a fim de avaliar alterações na incidência de resistência aos antibióticos.

*(observação não publicada).

SUMMARY

Antimicrobial susceptibility of 47 strains of Serratia from immunosuppressed patients, was studied by using disk sensitivity. Most of the strains were resistant to ampicillin, carbenicillin and chloramphenicol. Cephalotin was active only against 26% of the strains. Among the tested drugs, amikacin, tobramycin, gentamicin and colistin were active against the tested strains.

UNITERMS: *Immunosuppressed patients, Serratia, nosocomial infections, bacterial resistance.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dodson WH: *Serratia marcescens* septicemia. Arch Inter. Med. 1968; 121: 145.
2. Ewing WH, Johnson JG, Davis BR: The occurrence of *Serratia marcescens* in nosocomial infections. CDC. 1962; Atlanta, Ga.
3. Wilfert JN, Barret FF, Kass EH: Bacteremia due to *Serratia marcescens*. N. Engl. J. Med. 1968; 279: 286.
4. Sanders CV, Luby JP, Johanson WG Jr: *Serratia marcescens* infections from inhalation therapy medications. Ann. Intern. Med. 1970; 73: 15.
5. Bodey GP, Rodrigues V, Smith JP: *Serratia* sp. infections in cancer patients. Cancer, 1970; 25: 199.
6. Bermudez LE, Vidal E: Sensibilidade de 1.156 cepas de Enterobactérias à carbenicilina e cefalotina. Rev. Bras. Patol. Clin. 1984; 20: 107.
7. O'Brien TF, Acari JF, Medeiros AA, et al: International comparison of prevalence of resistance to antibiotics. JAMA 1978; 239: 1518.
8. Shaeffer S, Winter J, Catelli A, et al: Specific distribution of R factors among *Serratia marcescens* strains isolated from hospital infections. Appl. Microbiol. 1971; 22: 399.
9. Meyer RD, Lewis RP, Halter J, et al: Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a general hospital. Lancet. 1976; 1: 580.
10. Cooksey R, Bannister E, Farrar E Jr: Antibiotic resistance patterns of clinical isolates of *Serratia marcescens*. Antimicrob. Agents Chemother. 1975; 7: 396.
11. Medeiros AA, O'Brien TF: Contribution of R factors to the antibiotic resistance of hospital isolates of *Serratia*. Antimicrob. Agents Chemother. 1969; 2: 30.
12. Kurtz T, Winston DJ, Brukner DA, et al: Comparative in vitro synergistic activity of new beta-lactam antibiotics and amikacin against *P. aeruginosa* and *S. marcescens*. Antimicrob. Agents Chemother. 1981; 20: 239.
13. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP: Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. J. Infect. Dis. 1983; 148: 57.
14. Bermudez LE, Panza M, Vidal E: Análise dos fatores relacionados à incidência de infecções urinárias em pacientes com câncer. Rev. Bras. Cancerol. 1983; 29: 26.

PEDIATRIC BRAIN STEM TUMORS: ANALYSIS OF 25 CASES

M. IZABEL S. PINEL¹, C. KALIFA², D. SARRAZIN³, J. LEMERLE⁴.

Institut Gustave-Roussy – Villejuif, France

SUMMARY

The charts of twenty-five pediatric patients with brain stem tumors diagnosed between March 1977 and December 1980 have been reviewed. Ages of patients ranged from 22 months to 17 years. The use of computed tomography (CT) was found to have been valuable in diagnosis and follow-up, as well as in the design of radiation therapy portals. Radiotherapy and combination chemotherapy with VM26 (4'-1 demethyl-epidodophyllo-toxin B-D-thenylidene glucoside) and CCNU (1-2-chloroethyl-methyl-3-Cyclohexyl-1-nitrosourea) were the treatment modalities employed. The three-year survival rate for this group of patients was 29%.

UNITERMS: Brain neoplasms, VM26, CCNU, Vincristine, Childhood, Radiotherapy, Brain Stem Tumors.

INTRODUCTION

The Brain-stem tumors account for 5-20% of intracranial tumors of childhood^{2, 5, 7, 9, 11, 16}. These tumors arise in the region of the midbrain, pons and **medulla oblongata**^{3, 9, 12}.

Brain stem tumors pose a diagnostic and eventually therapeutic problem to the clinician. Recently, computed tomography has become the primary radiologic method for diagnosing brain stem tumors. Until the advent of computed tomography, pneumoencephalography and ventriculography were the procedures of choice for evaluation of lesions in the brain stem.

Surgical exploration is rarely indicated due to the anatomical position of this type of tumor^{6, 14}, being too close to vital structures.

Classically, they are treated with radiotherapy with a 5 year survival rate of 20-41% being reported^{10, 15}.

This paper reports on a study performed at the Institut Gustave-Roussy of 25 patients with pediatric brain stem tumors treated with a combination of radiotherapy and chemotherapy with VM26 and CCNU.

MATERIAL AND METHODS

From March 1977 to December 1980, 25 patients were treated for brain stem tumors

at Institut Gustave-Roussy – Villejuif – France.

The results of the present series, reviewed in June 1981, were compared to other treatment protocols used before 1977. Up to that date patients were treated with radiotherapy alone or radiotherapy plus chemotherapy using Vincristine (VCR).

Ages ranged from 22 months to 17 years, with a mean age of 7.6 years. There were 14 boys and 11 girls.

The most frequent neurological signs were pyramidal tract signs (21 patients), ataxia and incoordination (18 patients) and cranial nerve abnormalities (16 patients). Dysphagia was reported in 7 patients. Personality changes and insomnia were seen in five patients. It is rare to find oedema on **fundus oculi** examination. Only one patient had oedema at fundoscopy.

Computerized tomography (18 patients), pneumoencephalography (17 patients), angiography (nine patients) and ventriculography (five patients) were the most frequent neuroradiological procedures employed.

The computed tomography picture was characterized by hypodense image (13 patients), pontine thickening (three patients), pontine thickening and hypodense image (one patient). One patient had a normal CT scan and the pneumoencephalography revealed a mass in the pons with displacement of the fourth ventricle.

¹Foreign Medical Assistant at Institut Gustave-Roussy. ²Department of Pediatrics – Assistant. ³Department of Radiation Therapy – Chief of Service. ⁴Department of Pediatrics – Professor and Chief. *Endereço para correspondência (address for reprints):* ¹Instituto Nacional de Câncer, Serviço de Radioterapia, Praça Cruz Vermelha, 23 – 20.230 – Rio de Janeiro – RJ – Brasil. *Acknowledgments:* We would like to thank C. Rodary, M.D. and D. Couanet, M.D. and other personnel of Departments of Pediatrics and Radiation Therapy of Institut Gustave-Roussy, who contributed to this study. The authors also thank L. Souhami, M.D., Chief of Radiation Therapy of Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro – Brasil, for his critical review of the manuscript and Mrs Lourdes de Castro de Almeida, for her secretarial help.

Seven tumors were localized in brain stem only. Often the tumor extended to other structures, predominantly adjacent tissues such as 4th ventricle (eight patients), cerebellum (five patients), floor of the 3rd ventricle (two patients), aqueduct of Sylvius (one patient), cervical spinal cord (one patient) and mixed nerves (one patient).

Six patients underwent a surgical exploration done elsewhere. Five of them had their diagnosis confirmed histologically. Four had a grade I/II astrocytoma and the other patient was a grade III astrocytoma.

Radiotherapy was delivered through localized parallel opposed fields to the region of the tumor, using a Cobalt-60 teletherapy unit. The prescribed tumor dose was 55 Gy in 5 1/2 weeks.

Prior to irradiation, all patients were started on corticosteroids.

Chemotherapy consisted of a combination of VM26, 60 mg/M², given I.V. on days 1 and 2, and CCNU, 120 mg/M², given orally on day 3. Treatment courses were repeated every six weeks for a total of one year. It was started concomitantly with radiation in 14 patients. In 11 patients it was given following radiotherapy. Only seven patients received a full course of chemotherapy for one year or more. The others neither completed the stipulated time nor received all the drugs scheduled. This happened either by progression of the disease or by side effects (thrombocytopenia, severe nausea and vomiting or septicemia).

The actuarial overall survival was calculated according to the Kaplan-Meier method¹³, from the beginning of radiotherapy.

RESULTS

The overall actuarial survival was 29% at 3 years (Figure 1). Survival seemed to correlate well with clinical improvement following therapy. Those patients who showed a response to treatment, survived an average of 20.5 months, while those who did not, survived for an average of only two months. Median survival was 14 months.

Patients who responded to treatment had experienced symptoms for a longer period of time than patients who did not respond (5 months vs 1 month). These findings are similar to those reported by Panitch et al¹¹.

Usually, patients would present clinical improvement of neurological signs in the first 3 months after treatment. The average duration of remission was around 12 months.

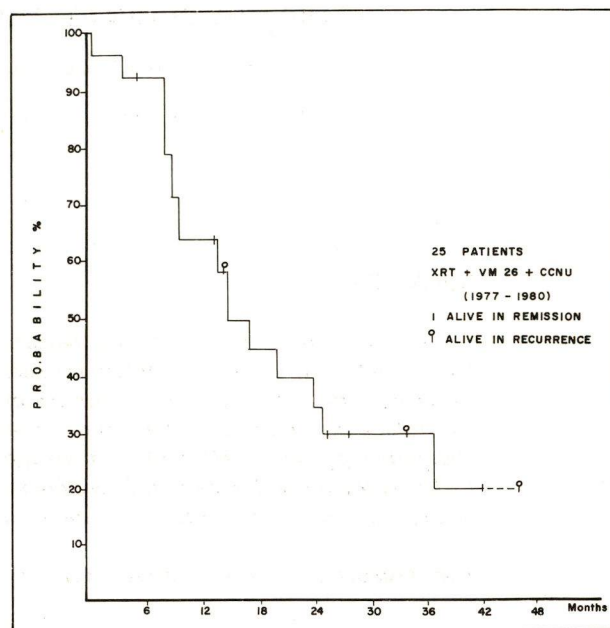


FIGURE 1 – Actuarial survival curve.

At the end of 3 years, 17 patients were dead, 5 were alive and well and 3 patients were alive but with recurrent disease. In most of the patients (76%) recurrent disease appeared within the first year. A second course of radiotherapy was delivered (tumor doses of 20 to 25 Gy). In addition to radiotherapy, they also received Procarbazine, 150 mg/M², given orally for 10 days, once every six weeks. The results of this second treatment were very poor and only three patients were alive, with disease, at the end of three years.

Treatment related complications occurred in two patients. One developed a deficiency in growth hormone 15 months after therapy; another one had a bony age of 4 years when he was 6 year old.

DISCUSSION

Primary brain stem tumor is a relatively rare intracranial neoplasm^{2, 5, 7, 9, 11, 16}. The typical clinical presentation of the brain stem tumor is characterized by the insidious onset of multiple cranial nerve palsies, corticospinal tract involvement and ataxia, commonly in the absence of raised intracranial pressure^{4, 5, 14}.

Tumors in these locations are seldom biopsied and the majority of the patients are treated with radiotherapy without histological confirmation.

Brain stem tumors often extends to other structures, predominantly adjacent tissues such as midbrain, floor of the 3rd ventricle, aqueduct

of Sylvius, 4th ventricle, cerebellum and cervical spinal cord⁷.

Computed tomography has replaced air contrast studies as the primary radiographic modality in the diagnosis of lesions of the brain stem¹. CT studies have become a prerequisite for delineation of the tumor in setting up radiotherapy portals being also useful in postradiotherapy evaluation. The computed tomography picture is characterized by pontine thickening, hypodense image without contrast and a mass in the pons with upward and backward displacement of the aqueduct and fourth ventricle.

The brain stem tumors at Institut Gustave-Roussy were treated exclusively by radiotherapy until 1971⁶. Clinical improvement had been observed in 75% of cases. Improvement was temporary and the average duration of remission was 6 months. Survival at 18 months for 96 patients treated from 1944 to 1971 was 27%.

From January 1973 to February 1977, Vincristine was added to radiotherapy. A total of 47 patients received this combined treatment. Overall survival at 3 years was 34%. In march 1977, we began a new protocol in which VM26 and CCNU were also given together with radiotherapy. The rationale was to use a drug that can cross the blood brain barrier to try to improve these dismal results. Unfortunately, this did not prove to be the case. The results obtained are similar to those of patients treated exclusively by radiotherapy^{7, 8}.

Brain stem tumors remain a great challenge to the oncologist.

There was no significant difference in survival among the three treatment protocols used at our institution.

New treatment modalities (radiation sensitizers, neutrons or other heavy particles) need to be explored in light of the dismal results as discussed above so that we can show some real improvement in patient survival.

SUMÁRIO:

Os prontuários de 25 crianças com tumores de tronco cerebral diagnosticadas no período de março de 1977 a dezembro de 1980 foram revistos. A idade dos

pacientes variou de 22 meses a 17 anos. O emprego da tomografia computadorizada (CT) foi de grande valor no diagnóstico e seguimento, como também na determinação dos campos de tratamento pelas irradiações. Radioterapia e quimioterapia com associação de VM26 (4'-1-demethyl-epipodophyllotoxin β -D-thenylidene glucoside) e CCNU (1-2-chloroethyl-methyl-3-Cyclohexyl-1-nitrosourea) foram as modalidades de tratamento utilizadas. A sobrevida actuarial em 3 anos foi de 29%.

UNITERMOS: Tumores cerebrais, VM26, CCNU, Vincristina, Infância, Radioterapia, Tumores de tronco cerebral.

REFERENCES

1. Bilaniuk, L.T., Zimmerman, R.A., Littman, P., et al: Computed tomography of brain stem gliomas in children. *Radiology*, 1980; 134: 89.
2. Gold, J.A. and Smith, K.R.: Childhood brain tumors — a 15 year survey of treatment in a University Pediatric Hospital. *Southern Medical Journal*, 1975; 68 (11): 1337.
3. Gray, H. and Goss, C.M.: *Anatomy of the human body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1973; 802.
4. Hooper, R.: Intracranial tumors in childhood. *Med. J. Aust.*, 1976; 1: 624.
5. Jundt, S.: Tumeurs de la fosse postérieure. *Vie Médicale*, 1972; 31 (2): 3661.
6. Kalifa, C. and Lemerle, J.: Tumeurs du tronc cérébral. *Protocole du Service de Pédiatrie de l'Institut Gustave-Roussy*, 1977.
7. Kim, T.H., Chin, H.W., Pollan, S., et al: Radiotherapy of primary brain stem tumors. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1980; 6: 51.
8. Lee, F.: Radiation of infratentorial and supratentorial brain stem tumors. *J. Neurosurg.*, 1975; 43: 65.
9. Littman, P., Jarret, P., Bilaniuk, L.T., et al: Pediatric brain stem gliomas. *Cancer*, 1980; 45: 2787.
10. Marsa, G.W., Probert, J.C., Rubinstein, L.J., et al: Radiation therapy in the treatment of childhood astrocytic gliomas. *Cancer*, 1973; 32: 646.
11. Panitch, H.S. and Berg, B.O.: Brain stem tumors of childhood and adolescence. *Amer. J. Dis. Child.*, 1970; 119 (6): 465.
12. Pernkopf, E.: *Atlas of topographical and applied human anatomy. Head and neck*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 2nd edition, Vol. I, 1980: 86.
13. Rodary, Ch., Laplanche, A., Comnogue, C., et al: Établissement des courbes de survie: mise au point. *Bull. Cancer (Paris)*, 1979; 66 (5): 575.
14. Schweisguth, O.: *Tumeurs solides de l'enfant*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1979.
15. Sheline, G.E.: Radiation therapy of brain tumors. *Cancer*, 1977; 39: 873.
16. Villani, R., Gaini, S.M. and Tomei, G.: Follow-up study of brain stem tumors in children. *Child's brain*, 1975; 1: 126.

CONTRIBUIÇÃO DA ULTRA-SONOGRAFIA ABDOMINAL AO ESTADIAMENTO DA NEOPLASIA PULMONAR

RUBENS SOUZA DE ARAUJO PINHEIRO

Hospital Universitário Pedro Ernesto — Rio de Janeiro, R.J.

RESUMO

A eficiência do exame ultra-sonográfico do abdome, avaliada pela capacidade de identificar lesões compatíveis com extensão infradiaphragmática de neoplasia pulmonar, foi quantificada pelo estudo prospectivo de 60 pacientes. Os resultados obtidos permitem concluir que a Ultra-sonografia Abdominal é um método bastante útil como triagem e acompanhamento destes pacientes.

UNITERMOS: *Ultra-sonografia abdominal. Neoplasia Pulmonar-estadiamento. Neoplasia pulmonar-metástases.*

INTRODUÇÃO

Sendo o câncer uma disfunção sistêmica, torna-se extremamente importante conhecer a extensão da doença, não apenas na época do diagnóstico, mas também durante as diversas fases da evolução. Com isso, pode o médico planejar as medidas terapêuticas e ajustá-las à resposta de cada paciente.

Vários protocolos de diagnóstico têm sido propostos, nos quais são incluídos itens como Tomografia Computadorizada, Medicina Nuclear, Ultra-sonografia, Biópsias Percutâneas, etc.

É evidente que a inclusão de cada nova modalidade de diagnóstico por imagem traz um avanço. Mas é fato notório que existem limitações. Razões como custo, disponibilidade de equipamento e de pessoal treinado para operá-lo e mantê-lo em condições ideais de operação são empecilhos óbvios. Fatores igualmente importantes, senão fundamentais, são ainda o perfeito entrosamento da equipe de saúde e o aproveitamento total da capacidade dos métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

Muitas vezes podemos notar que a utilização de métodos simples por profissionais motivados produz melhores resultados do que complexos, custosos e sofisticados protocolos.

A neoplasia pulmonar é condição muito frequente em nosso meio. Segundo Brumini et al,² as neoplasias primárias do aparelho respiratório estão entre os 10 tipos mais frequentes de câncer no Brasil, correspondendo a 38% de todos os

tipos de neoplasia encontrados na população masculina.

A eficiência dos programas de diagnóstico precoce na população geral tem sido seguidamente contestada. Embora a conscientização da população geral esteja crescendo lentamente, é muito frequente o atendimento hospitalar ou ambulatorial a pacientes com doença avançada. Neste contexto, torna-se fundamental o estadiamento rápido e eficaz, a fim de que se reduzam os custos com o tratamento, evitando-se procedimentos que não venham trazer real benefício ao paciente.

Ainda de acordo com Brumini et al,² vemos que o carcinoma epidermóide e o adenocarcinoma são os dois tipos histológicos mais comuns de neoplasia do aparelho respiratório no Brasil. A localização anatômica mais comum do tumor é o lobo superior do pulmão e a idade média do paciente na época do diagnóstico oscila em torno dos 57 anos.

O fígado é um dos sítios mais frequentes de implantação metastática por via hematogênica. Willis¹⁷ pôde constatar que "provavelmente nenhum outro tipo de tumor pode levar tão frequentemente a erro diagnóstico como o carcinoma primário do pulmão. Numa percentagem surpreendentemente alta de casos, o tumor primário é assintomático e a doença do paciente aparece devido às metástases. Estas podem afetar qualquer órgão, embora os sítios mais comuns encontrem-se no sistema nervoso central, ossos e linfonodos mediastinais ou cervicais". Em três casos (num total de 500 necropsias pessoalmente

conduzidas por este autor), havia hepatomegalia importante devida a carcinoma de pulmão clinicamente inaparente. O envolvimento das adrenais por metástases foi constatado em 9% dos casos, sendo que o carcinoma pulmonar era a causa mais freqüente. A medula é inicialmente invadida, sendo rara a identificação de nódulos metastáticos corticais isolados. O quadro mais comum é de invasão difusa da glândula.

As metástases hematogênicas nas adrenais são freqüentemente múltiplas e bilaterais. Nos casos de acometimento unilateral, Willis encontrou uma maior "predileção" pela adrenal esquerda.

Holland⁴ refere que cerca de 35% dos pacientes têm sintomas ou sinais devidos à disseminação metastática, enfatizando que as metástases em adrenais, rim, tireóide e tubo digestivo são usualmente inaparentes. Outra informação importante é a de que até 35% dos pacientes são portadores de doença residual ou metastática após ressecção do tumor pulmonar (com base em informações colhidas em necropsia de 202 pacientes que faleceram depois da ressecção do tumor primário).

A importância da investigação sistêmica da disseminação da neoplasia pulmonar tem sido repetidamente enfatizada por diferentes autores, utilizando vários métodos de diagnóstico.^{1, 5, 6, 8, 9, 14, 18, 19, 20}

A análise destes resultados deve ser desenvolvida criticamente, levando-se em consideração a disparidade das amostras e da metodologia empregada em cada estudo.

De um modo geral, parece lícito supor que a Tomografia Computadorizada seja o método de diagnóstico por imagem que possibilite a avaliação mais completa destes pacientes. Além de produzir resultados mais uniformes, menos dependentes da experiência do operador, proporciona a avaliação de territórios tão distantes como o encéfalo, o mediastino e o abdome, num mesmo exame.

O uso combinado de biópsia transcutânea aumenta bastante a eficiência do estadiamento.⁶

A ultra-sonografia abdominal surge como alternativa confiável para suplantiar as dificuldades decorrentes das limitações impostas pela tomografia computadorizada (alto custo, menor disponibilidade de equipamento, etc).^{1, 9, 13}

Por todas estas razões, resolvemos desenvolver um estudo prospectivo e padronizado, examinando pacientes não selecionados; procuramos detectar especificamente alterações no fígado, adrenais e linfonodos retroperitoneais.

A finalidade deste trabalho é avaliar as possibilidades de utilizar o estudo ultra-sonográfico

do abdome como método prático de triagem e acompanhamento terapêutico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Submetemos um grupo não selecionado de 60 pacientes portadores de neoplasia pulmonar ao estudo ultra-sonográfico do abdome.

Os pacientes formavam um grupo heterogêneo, com vários tipos de apresentação clínica da doença, em vários estágios de evolução.

O único critério para a inclusão do caso no protocolo era a identificação de neoplasia pulmonar primária.

O exame ultra-sonográfico foi metodicamente realizado em cada caso, procurando especificamente avaliar a presença de alterações no fígado, adrenais e linfonodos retroperitoneais.

Sete pacientes foram reexaminados nas 48 horas que sucediam o primeiro estudo, devido a dificuldades técnicas de observações (quantidade excessiva de gás em alças abdominais). Utilizamos equipamento dinâmico setorial, provido de transdutores de 3,5 MHz e 5.0 MHz.

Não foram realizadas biópsias percutâneas.

RESULTADOS

O estudo ultra-sonográfico do abdome pôde ser completado satisfatoriamente em 44 pacientes (73.3%). Neles pudemos identificar todas as estruturas.

Em 16 pacientes (26.7%) não fomos capazes de visualizar as glândulas adrenais (adrenal direita sete casos — 11.6%; adrenal esquerda nove casos — 15%; não visualização das adrenais num mesmo paciente em seis casos — 10%).

O estudo do fígado e a avaliação do retroperitônio (para excluir ou identificar a presença de adenomegalias) foram realizados sem dificuldades em todos os pacientes.

Tanto o achado de adrenais com volume e configuração normal como a não-visualização das glândulas foram considerados como compatíveis com o diagnóstico de "ausência de sinais de lesão adrenal metastática". É importante frisar que, em todos os pacientes, pudemos delimitar perfeitamente a "loja adrenal" (figura 1).

Todos os laudos de metástase hepática foram comprovados por laparoscopia e biópsia.

Houve um caso de "falso-positivo": aspecto sugestivo de aumento de glândula adrenal direita. A exploração, durante ato cirúrgico para ressecção da lesão torácica, não mostrou alterações na adrenal, cujo exame histológico foi também normal.

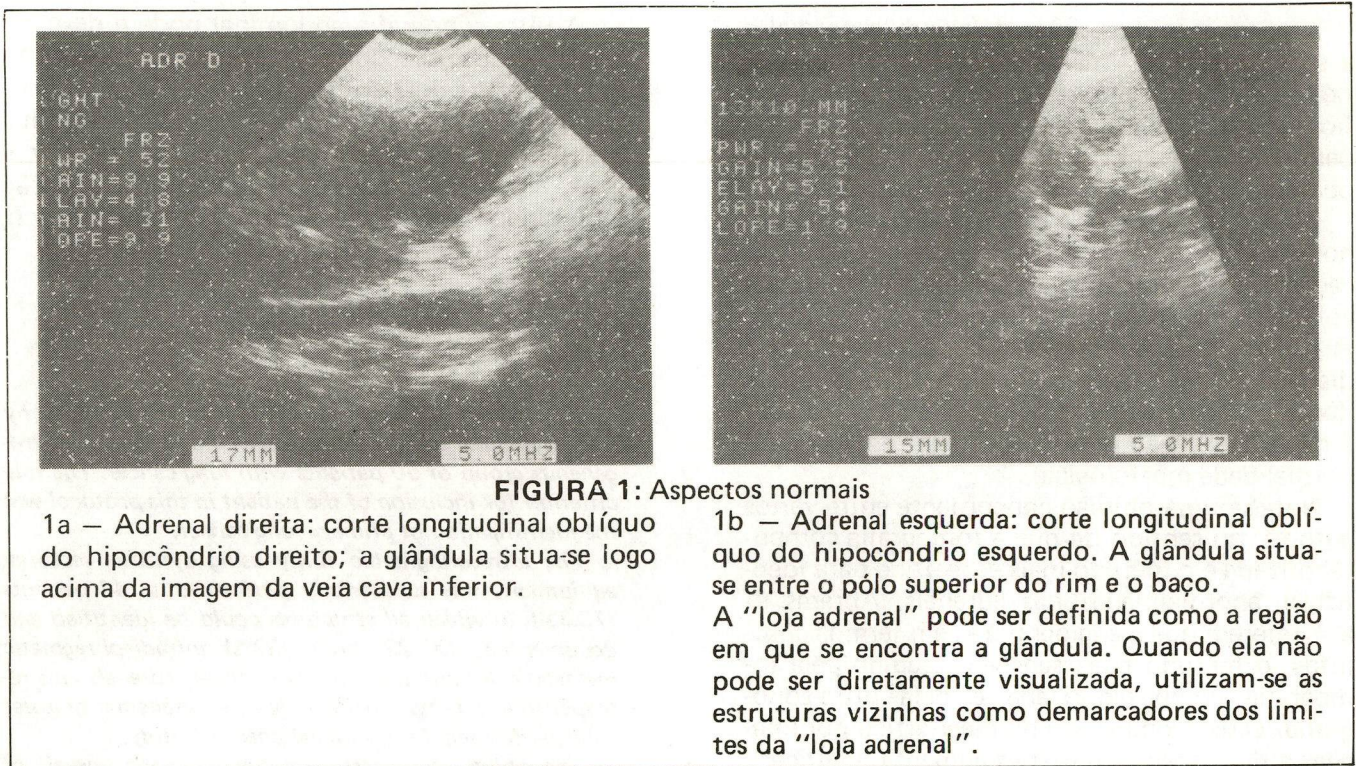


FIGURA 1: Aspectos normais

1a — Adrenal direita: corte longitudinal oblíquo do hipocôndrio direito; a glândula situa-se logo acima da imagem da veia cava inferior.

1b — Adrenal esquerda: corte longitudinal oblíquo do hipocôndrio esquerdo. A glândula situa-se entre o pólo superior do rim e o baço. A "loja adrenal" pode ser definida como a região em que se encontra a glândula. Quando ela não pode ser diretamente visualizada, utilizam-se as estruturas vizinhas como demarcadores dos limites da "loja adrenal".

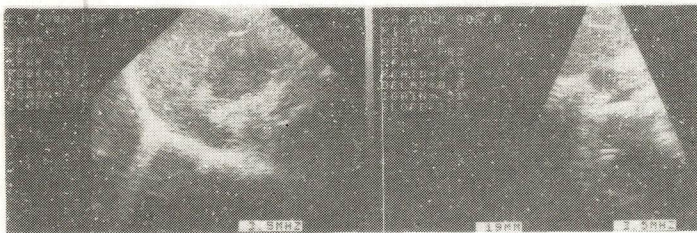
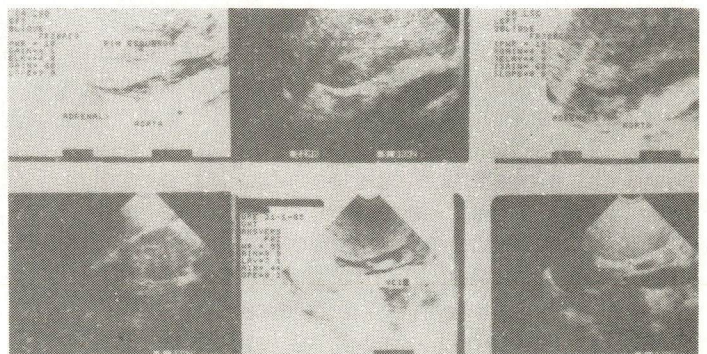


FIGURA 2: Metástases adrenais bilaterais. Notar forma arredondada das glândulas. Aumento volumétrico (ADR. direita 19 mm; ADR. esquerda 10 mm).

FIGURA 3: Aumento volumétrico da glândula adrenal direita, que tem forma arredondada e comprime a face anteromedial do pólo superior do rim (quadro à esquerda, embaixo). Adrenal esquerda de topografia, dimensões e contornos normais.



Vinte e dois pacientes (36.6%) apresentavam lesões metastáticas abdominais. Cinco (8.3%) apresentavam lesões múltiplas (fígado e adrenal — três casos; aumento volumétrico bilateral das adrenais — dois casos) (ver figuras 2 e 3). Um paciente apresentou insuficiência adrenal aguda, causada por lesão adrenal bilateral. Este quadro clínico tem importância porque reflete a inviabilidade funcional do tecido adrenal.¹⁵

Vários pacientes apresentavam lesões associa-

das, das quais a colelitíase era a mais freqüente (17 casos-28.3%).

DISCUSSÃO

O estudo ultra-sonográfico do retroperitônio e, em particular, das glândulas adrenais é dificultado por diversos fatores de ordem técnica.^{1, 5, 9, 12, 13, 18, 19, 20}

As pequenas dimensões da glândula normal e a sua localização, imersa em tecido retroperitoneal, ^{7, 10, 16} tornam a exploração ultra-sonográfica uma tarefa trabalhosa e extremamente dependente da técnica utilizada e da habilidade do operador.

Com o advento de metodologia padronizada, houve um aumento na percentagem de identificação ultra-sonográfica de pequenos aumentos volumétricos ou da glândula normal.^{11, 12, 13, 19} A não-visualização da glândula não inviabiliza o diagnóstico ultra-sonográfico. Outros observadores, como Abrams et al ¹ também consideram a não-visualização da adrenal como indicativo de normalidade morfológica.

Nota-se uma opinião concordante entre vários autores, no sentido de que a tomografia computadorizada é o método mais específico para identificar anormalidades nas adrenais. Abrams et al ¹ referem que a angiografia é, em termos absolutos, o método mais sensível, seguido pela tomografia computadorizada e pela ultra-sonografia. O uso combinado do diagnóstico por imagem e da biópsia percutânea aumenta significativamente a possibilidade de detecção de lesões. Pagani ⁶ mostrou inclusive a utilidade da biópsia de adrenais morfológicamente normais, em pacientes portadores de carcinoma pulmonar. Neste grupo de doentes, pôde comprovar a presença de implantes metastáticos em 12% dos casos. Esta informação já era conhecida dos anatomopatologistas ^{3, 4, 17} que têm, como achados frequentes de necropsia, o envolvimento microscópico das adrenais pela neoplasia pulmonar.

Estes dados dão, portanto, uma dimensão da necessidade do estadiamento sistemático da doença neoplásica pulmonar.

Por outro lado, as limitações impostas pelo custo dos procedimentos especializados, pela diferenciação e habilidade profissional requerida e pela ação fragmentária e não coordenada dos programas de estadiamento de neoplasias dificultam a sua aplicação em larga escala.

Restringem-se deste modo os estudos a iniciativas individuais ou de instituições isoladas, principalmente em nosso meio. Seria altamente desejável que iniciativas coordenadas, a nível regional ou nacional, fossem implementadas.

Com os recursos disponíveis e instalados na maior parte dos hospitais gerais do Brasil, é possível avaliar a disseminação infradiafragmática da neoplasia pulmonar.

Nossas conclusões demonstram que os objetivos desejados foram atingidos em uma proporção significativa dos casos, comparável aos resultados publicados por outros autores.

A ultra-sonografia abdominal pode e deve ser incluída nos protocolos de estadiamento e acompanhamento do paciente portador de neoplasia pulmonar. O rendimento do método será diretamente proporcional à técnica rigorosa de execução, à experiência do operador e à utilização combinada de outros métodos de diagnóstico, quando isto for factível.

SUMMARY

The overall efficacy of abdominal ultrasonography was evaluated by the prospective study of an heterogeneous group of 60 patients with lung cancer. The sole criterion for inclusion of the patient in this protocol was the identification of primary lung cancer.

The ultrasonographic study using dynamic sectorial equipment, was successfully performed in 44 patients (73.3%), in which all structures could be identified and documented. In 22 cases (37%) infradiaphragmatic metastatic lesions were observed (liver, adrenals and retroperitoneal lymph nodes). No percutaneous biopsies were performed in this initial phase of study.

The ability to assess infradiaphragmatic spread of neoplasia supports the conclusion that this method is a valuable tool to the screening and follow-up of these patients.

UNITERMS: *Abdominal ultrasonography, lung neoplasm staging, lung neoplasm metastases.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DF, et al: Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology*, 1982; 143: 121-128.
2. Brumini R: Câncer no Brasil — dados histopatológicos 1976-1980. Campanha Nacional de Combate ao Câncer — Ministério da Saúde, 1982.
3. Fraser RG, Paré JA: Diagnóstico das doenças do tórax 2ª ed. — São Paulo. Edit. Manole, 1981; 1108.
4. Holland JF, Frei III E: *Cancer medicine 2nd ed.* Lea & Febiger pg. 426, 1982.
5. Older RA, Moore AV, Glenn JF: Diagnosis of adrenal disorders in: *Radiologic Clin. North Amer.* 1984; 22: 433-455.
6. Pagani JJ: Non-small cell lung carcinoma adrenal metastases. Computed tomography and percutaneous needle biopsy in their diagnosis. *Cancer* 1984; 53: 1058-1060.
7. Picosse M: Estudo anatômico das veias supra-renais em adultos de ambos os sexos — *Rev. Med. Est. Guanabara* 1972; 39(3): 88-101.
8. Poon PY, Feld R, Evans WK, et al: Computed tomography of the brain, liver and upper abdomen in the staging of small cell carcinoma of the lung. *Journ. Comp. Assit. Tomography* 1982; 6(5): 963-965.
9. Rocha DJC, Cerri GG, Prando A, et al: Ultra-sonografia abdominal. São Paulo, Sarvier, 1985; 256-266.
10. Rossi P, Passariello R, Simonetti G, et al: Arterious and venous system of the adrenal glands: Anatomical considerations. *Ann. Radiol.* 1979; 22(4): 372-377.
11. Sample WF: A new technique for the evaluation of the

- adrenal gland with gray scale ultrasonography. *Radiology* 1977; 124: 463-469.
12. Sample WF: Adrenal ultrasonography. *Radiology* 1978; 127: 461-466.
 13. Sanders RC, Wheelock IL: Adrenals In *Clinical Sonography - A practical guide*. Little, Brown & Co. Chapt 1984; 32 pg. 265-272.
 14. Sandler MA, Pearberg JL, Madrazo BL, et al: CT evaluation of the adrenal glands in the pre-operative evaluation of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1982; 145: 733-736.
 15. Scheeler L, Myers J, Eversman J, et al: Adrenal insufficiency secondary to carcinoma metastatic to the adrenal gland. *Cancer* 1983; 52: 1312-1316.
 16. Testut L, Latarjet A: *Tratado de Anatomia Humana*, Salvat Editores - São Paulo, 1959; 1094-1132.
 17. Willis RA: *The spread of tumours in the human body*, 3 rd, Ed. Butterworths, 1973.
 18. Yeh HC: Ultrasonography of the adrenal gland; In *Ultrasonography in Urology*. Williams & Wilkins-Baltimore. 2nd Ed. 1984; 285-306.
 19. Yeh HC, Mitty HA, Rose J, et al: Ultrasonography of adrenal masses: usual features. *Radiology* 1978; 127: 467-474.
 20. Yeh HC, Mitty HA, Rose J, et al: Ultrasonography of adrenal masses: unusual manifestations. *Radiology* 1978; 127: 475-483.

EFEITOS CARCINOGENICOS DE BAIXAS DOSES DE RADIAÇÃO

ALEXANDRE RODRIGUES DE OLIVEIRA

Nuclebrás — Rio de Janeiro, R.J.

RESUMO

O presente estudo visa oferecer ao leitor uma posição atualizada sobre os efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação sobre populações humanas submetidas à radiação de natureza médica, seja de caráter diagnóstico, terapêutico ou ocupacional. Os dados apresentados se baseiam nos clássicos estudos de Court Brown, Doll e Stewart. Os resultados desses estudos possibilitam o estabelecimento de uma relação entre dose recebida e efeito observado, a qual pode ser representada graficamente através de curvas de aspecto linear, supralinear e infralinear.

UNITERMOS: Radiação; baixas doses; carcinogênese

INTRODUÇÃO

São poucas as evidências capazes de estabelecer uma relação de causa e efeito entre baixas doses de radiação e o aparecimento de danos biológicos nos organismos vivos. Os dados atualmente disponíveis resultam da extrapolação dos efeitos observados quando estão envolvidas elevadas doses. Mesmo nesses casos, à exceção dos estudos empreendidos em Hiroshima e Nagasaki, o volume de informações é ainda muito restrito para se fazer qualquer análise mais objetiva.

Uma das definições aceitas para baixas doses de radiação estabelece uma exposição anual da ordem de 10^{-2} Gy (1 rad), quando se trata de trabalhadores ocupacionalmente expostos. Se considerarmos a população como um todo, a dose se reduz em uma ordem de magnitude, portanto situando-se em torno de 10^{-3} Gy (0,1 rad). Nesses níveis de exposição aparentemente tão baixos, é muito difícil, se não mesmo impossível, estabelecer uma relação direta entre radiação e dano biológico, o que nos obriga a extrapolar doses tão significativas quanto 0,5 Gy (50 rads). Quando a radiação é de baixa transferência linear de energia, como, por exemplo, os raios X e a radiação γ , o risco de mortalidade por câncer já é relativamente bem conhecido (um caso/ 10^4 pessoa/rad)^{1,5}.

AÇÃO ONCOGÊNICA DAS RADIAÇÕES

As pesquisas visando ao estabelecimento de uma relação entre radiação ionizante e desenvol-

vimento de câncer remontam ao início deste século. Parece existir entre essas duas entidades, mais do que uma relação simples e casual. Não erraríamos se afirmássemos que tal ligação é direta e inquestionável, especialmente se considerarmos a leucemia como patologia-padrão para tais observações. Esta doença, praticamente desconhecida antes de 1820, foi descrita inicialmente em 1827 e aceita como entidade mórbida em 1845. Em meados de 1850 a leucemia foi genericamente classificada em dois tipos, a crônica e a aguda, tendo sido caracterizados, no mesmo período, os seus principais aspectos histopatológicos. Através dos métodos de Buffy e Wright, métodos pioneiros para o diagnóstico dessa patologia, conseguiu-se em 1890 detectar laboratorialmente 60 a 70% dos casos positivos. No entanto, foi somente na virada do século que a leucemia foi incluída no International List of Causes of Death.

Radiação é um dos fatores mais importantes na carcinogênese e tal conclusão já havia sido obtida no início deste século, mais precisamente em 1902, quando Frieben relatou o primeiro caso de provável relação causal entre a radiação e o câncer⁶. A esse primeiro relato seguiram-se inúmeros estudos. Hesse estudou 94 casos de câncer causado por Rx (x-ray cancer) em 1911, ou seja, nos primórdios da aplicação médica da radiação⁸. Após rever a literatura existente em 1942, Dunlap relatou 24 casos de leucemia em pacientes ocupacionalmente expostos à radiação⁵. Em 1944, Henshaw, ao rever causas de morte entre médicos americanos durante o pe-

ríodo de 1933 a 1942, verificou que a incidência de leucemia era de 1,7 vezes maior do que na população adulta branca daquele país.⁷ Semelhante levantamento, realizado por March, revelou que, entre 1929 e 1943, a mortalidade por leucemia entre radiologistas era mais do que 10 vezes superior à mortalidade entre os médicos em geral, diferença estatisticamente significativa.¹⁰ No entanto, foi somente após as explosões das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, em 1945, quando elevada incidência de leucemia foi observada entre os sobreviventes, que a relação entre a radiação e câncer ganhou a atenção da classe médica.¹ Na Inglaterra grupos de pesquisadores (Court Brown e Doll, Doll e Smith, Stewart et al.) realizaram exaustivos levantamentos epidemiológicos naquele país e na Irlanda do Norte, abrangendo populações de maior risco, como radiologistas, pacientes espondilíticos tratados com Rx, crianças cujas mães tiveram seus abdomens irradiados durante a gestação (pelvimetria diagnóstica) e crianças irradiadas para tratamento da hipertrofia tímica.^{3, 16, 17, 18, 19} Apesar da existência de opiniões discordantes em relação aos métodos empregados nessas análises, bem como do ceticismo em relação a alguns resultados, não podemos minimizar a importância desses estudos que firmaram conceitos fundamentais sobre os efeitos biológicos da radiação.

Na década de 50, Simpson, Hempelman e Fuller acompanharam aproximadamente 1.300 crianças que receberam Rx para tratamento da hipertrofia do timo, entre 1926 e 1951, tendo encontrado 17 casos de neoplasia, sendo sete classificados como leucemia e seis como câncer da tireóide.¹⁴ Tais achados diferiam substancialmente dos obtidos com pacientes não submetidos a este tipo de terapia. Em 1956, Pochin, Myant e Corbelt reportaram o aparecimento de leucemia após o tratamento do hipertireoidismo com radioiodo.¹³

No Japão, achados semelhantes foram encontrados. Takahashi analisou aproximadamente 9.000 casos de pacientes submetidos à radiação médica. Dos pacientes com câncer de pele, 4,5% tinham recebido previamente irradiação terapêutica no local em que havia aparecido o tumor, contra apenas 0,8% irradiados no grupo controle. Dos pacientes com câncer de tireóide, 4,5% tinham história de irradiação prévia na cabeça, enquanto que apenas 0,6% do grupo controle referia alguma exposição à radiação.²⁰

A partir de 1930, o thorotrast, composto à base de dióxido de tório sob a forma coloidal, foi introduzido como contraste em determina-

dos procedimentos radiológicos. Inicialmente não foi dada a devida atenção para o fato de que esse material era radioativo e usualmente sequestrado pelas células do sistema retículo-endotelial, onde permanecia irradiando os tecidos circunvizinhos por longos períodos de tempo. Wohlwill, e posteriormente Mac Mahon, comprovaram seu efeito cancerígeno através da indução de leucemia e sarcoma de células endoteliais do fígado em cobaias.²³ Resultados similares foram obtidos por pesquisadores da Dinamarca, Suécia, Portugal, Alemanha, EUA e Inglaterra. No Japão, Mori,¹¹ analisando 202 pessoas que se submeteram à injeção intravascular de thorotrast, verificou que a sobrevivência dos mesmos após três anos era de 52%, valor inferior aos 78% obtidos em 1.414 pessoas que faziam parte do grupo controle. No grupo do thorotrast foram observados 17 casos de tumor maligno do fígado, 11 com cirrose hepática, um com leucemia e um com osteossarcoma. Tais resultados, quando comparados com os do grupo controle, mostram que a frequência de tumor de fígado é 34 vezes maior e a de cirrose hepática seis vezes mais elevada. Autópsias realizadas em 139 casos, de 1945 a 1979, confirmaram a elevadíssima taxa de 63% de câncer hepático, 6% de leucemia e 8% de outras neoplasias, totalizando assim 77% de tumores malignos. Câncer de ducto biliar e sarcoma de células endoteliais foram considerados, naqueles casos, como característicos da ação oncogênica do thorotrast.

CÂNCER RADIOINDUZIDO VERSUS RADIAÇÃO DE BAIXA TRANSFERÊNCIA LINEAR DE ENERGIA

Como vimos anteriormente, para doses elevadas de radiação (0,5 Gy), já existem elementos que nos permitem estabelecer uma relação entre o risco de mortalidade por câncer e a magnitude da radiação. Acima daquele valor, podemos afirmar com boa margem de segurança que a relação dose-efeito é muito próxima da linear, podendo no entanto ser discretamente curvilínea. Se extrapolarmos esta curva para valores tão baixos quanto o tendendo a zero, obteremos três possibilidades de traçado: o linear, o supralinear e o infralinear (figura 1). Existem motivos suficientes para se acreditar que qualquer uma das curvas pode ser experimentalmente comprovada.

a) Comportamento linear da relação dose-efeito (Figura 1a)

Estudos conduzidos por pesquisadores ingleses (Court-Brown, Doll, Smith), abrangendo pacientes espondilíticos, concluíram que para bai-

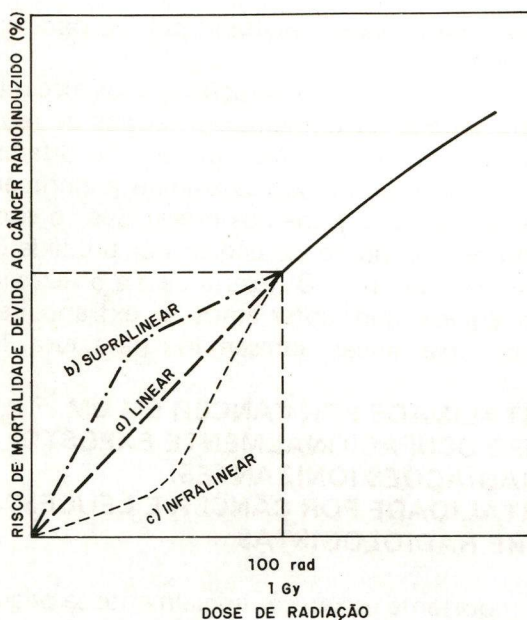


Figura 1 — Representação diagramática do risco de mortalidade por câncer radioinduzido versus dose de radiação de baixa transferência linear de energia.

xas doses de radiação, a incidência de leucemia cresce na razão direta em relação ao aumento da dose, e que para uma dose de 1 R (1 Roentgen) na medula óssea, entre um a 1,6 casos de leucemia seriam desenvolvidos para cada milhão de pessoas irradiadas.¹⁶

Stewart e colaboradores demonstraram que o aumento do risco de mortalidade por câncer ou leucemia era compatível com uma relação linear entre o número de filmes (2 a 4 mGy) e o risco de aparecimento daquela doença. Na sua argumentação, baseada em estudos envolvendo crianças com diagnóstico de leucemia e cujas mães tiveram seu útero irradiado no período da gestação, ficou claro que, sendo a dose no feto diretamente proporcional ao número de filmes, o risco de indução de câncer ou leucemia pela radiação era diretamente proporcional à dose recebida, numa faixa que variava de 2 mGy a 20 mGy (0,2 a 2 rads). Este dado é consistente com os conceitos já estabelecidos sobre os efeitos estocásticos das radiações ionizantes.^{18, 19}

b) Comportamento supralinear da relação dose-efeito

A hipótese supralinear sugerida na figura 1b se baseia fundamentalmente nos resultados de estudos laboratoriais, que empregaram fêmeas de ratos como cobaias, bem como da observação clínica de populações de trabalhadores que ingeriram ocupacionalmente o rádio. No primeiro grupo analisado, os pesquisadores verificaram

que a curva dose-efeito para a indução de tumor ovariano naqueles animais apresentava uma configuração supralinear até que a região de saturação fosse atingida, isto é, até que 20% daquela população experimentasse o tumor. Após esse nível, a destruição celular foi de tal magnitude que a manifestação desejada, no caso o aparecimento do tumor, não ocorreu. Assim sendo, acredita-se que o levantamento da referida curva seja decorrente do efeito competitivo entre a indução tumoral versus destruição celular, que seria favorável ao primeiro fator quando estivessem envolvidas baixas doses e ao segundo quando níveis elevados de radiação estivessem em jogo.¹⁵

Em humanos, Rowland analisando a incidência de osteossarcoma causados pela ingestão ocupacional de rádio ("radium dial painters"), verificou que a percentagem daquele tumor crescia com o aumento da dose, até atingir a zona de saturação, onde um número muito significativo de casos (acima de 50%) pôde ser observado. A partir desse nível de dose, a percentagem caía abruptamente, como pode ser observado na figura 2.¹⁵

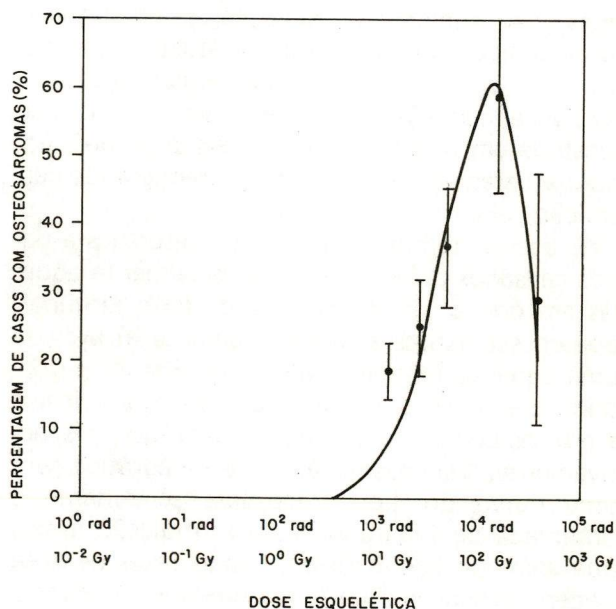


Figura 2 — Incidência de osteossarcomas causados pelo rádio ("radium dial painters") versus dose esquelética média baseada na ingestão do rádio (baseado na referência 24).

Para explicar esta teoria, pensou-se que subpopulações sensíveis estariam mais predispostas à radiação do que a média da população em geral. Estudos dos efeitos das radiações de baixa transferência linear de energia, em Nagasaki, não corroboram tal assertiva. Por outro lado,

existem certos distúrbios genéticos que se caracterizam por uma rádio-sensibilidade exacerbada. Exemplo típico desta anomalia é a chamada ataxia telangiectásica, patologia que se caracteriza por uma instabilidade cromossômica espontânea "in vivo", baixa tolerância à radioterapia e propensão ao desenvolvimento de câncer. Usando, no entanto, outros parâmetros radiobiológicos, particularmente letalidade, parece inverossímil que existam grandes diferenças na sensibilidade às radiações ionizantes dentro de uma mesma população.

c) Comportamento infralinear da relação dose-efeito

Os defensores da teoria infralinear (figura 1c) acreditam que a resposta a baixos níveis da radiação seja proporcionalmente inferior àquela obtida quando extrapolamos linearmente os efeitos produzidos por altas doses. Tal resposta pode ser explicada pela existência das chamadas células biologicamente competentes, que são capazes de reparar lesões ocasionadas pela radiação. A reparação é um processo bem conhecido dos radiobiologistas e caracteriza-se pela faculdade que a célula tem de se regenerar, após haver recebido duas doses subletais de radiação em um intervalo de tempo compatível com a atuação dos mecanismos enzimáticos. O dano celular, nesses casos, seria menor por unidade de dose de radiação recebida em relação a altos níveis de exposição, que se caracterizam por ocasionarem grande destruição celular.

É aceito, também, que certas respostas a danos causados pela radiação, especialmente aquelas em que a carcinogênese é o efeito terminal, podem ser expressas adequadamente através de uma equação matemática do tipo $E = aD + bD^2$ onde E é o efeito, no caso o câncer, D é a dose e a e b , os coeficientes linear e quadrático, respectivamente. Esta expressão linear-quadrática gera uma curva do tipo infralinear semelhante à observada na Figura 1c. Essa formulação indica que além de baixas doses, baixas taxas de dose podem provocar uma curva em que a resposta inicial é linear, mais abaixo daquela que seria obtida se extrapolássemos linearmente os efeitos obtidos por altas doses ou altas taxas de dose.¹⁵

Infelizmente, poucos experimentos foram realizados visando comprovar tal hipótese e, na grande maioria, apresentaram resultados inconclusivos. A Nuclear Commission on Regulatory Protection and Measurements elaborou um relatório (NCRP Report 64, 1980) contendo estudos comparando populações submetidas a diferentes níveis de radiação. As taxas de risco, no entanto, variavam de tal maneira para cada po-

pulação que nenhum resultado prático pôde ser alcançado.¹²

Se levarmos em consideração que os mecanismos biológicos do homem, em termos de reparação da radiolesão a nível celular, não diferem significativamente de outros animais experimentalmente testados, podemos inferir que o risco real do aparecimento de câncer por unidade de dose absorvida (10^{-2} Gy) seria de 3 a 5 vezes inferior àquele que obteríamos se extrapolássemos a curva linear apresentada na figura 1a.

MORTALIDADE POR CÂNCER EM UM GRUPO OCUPACIONALMENTE EXPOSTO ÀS RADIAÇÕES IONIZANTES: MORTALIDADE POR CÂNCER E LEUCEMIA ENTRE RADIOLOGISTAS

É importante esclarecer inicialmente se pequenas doses de radiação, recebidas por um profissional durante o exercício de suas atividades ocupacionais, são capazes de provocar uma redução do seu tempo médio de vida, em virtude da interação de fatores distintos que causariam, inespecificamente, uma aceleração do processo de envelhecimento do indivíduo. Em segundo lugar, verificar se o mesmo tipo de exposição seria capaz de provocar um aumento na mortalidade por câncer, que não seja o de pele. Enquanto na primeira hipótese, em que era aceita aquela correlação como fato consumado, demonstrou-se a sua inconsistência, no segundo caso, onde a resistência à aceitação era fato notório, provou-se sua existência. Estes fatos ilustram de maneira marcante o pensamento do sociólogo e cirurgião britânico Wilfred Trotter sobre a "misteriosa viabilidade do falso".

Existem fortes evidências de que pessoas expostas a elevados níveis de radiação apresentam um aumento significativo do risco de desenvolverem leucemia ou outros cânceres (UNSCEAR, 1977).²¹ No que tange às irradiações de natureza médica, no entanto, tais evidências não foram satisfatoriamente esclarecidas. Neste grupo, interessa-nos particularmente aquela população que trabalha submetida a exposições crônicas, envolvendo baixas doses de radiação, ou seja, os radiologistas. No sentido de ilustrar os estudos envolvendo estes profissionais mencionaremos sucintamente os resultados obtidos pelo grupo do Professor Richard Doll, iniciados na década de 1950, com a colaboração de Court Brown. Estes estudos abrangeram 1.788 radiologistas, que pertenciam à pioneira X-Ray Society e subsequentemente à Roentgen Society, The British Institute of Radiology, British Association of

Radiologists, The Society of Radiotherapists of Great Britain and Ireland e Faculty of Radiologists. Tais estudos abrangeram o período de 1897 a 1954.

Tendo em vista as medidas de radioproteção introduzidas no início da década de 20, e que reduziram substancialmente as doses de exposição de corpo inteiro recebidas pelos profissionais, optou-se por dividir aquele grupo de radiologistas em dois subgrupos: os que se vincularam a uma das sociedades antes de 1920 e aqueles que se inscreveram após aquele ano. Doll não obteve sucesso em estabelecer com fidelidade as doses de radiação recebidas por cada subgrupo. No entanto, estudos mais recentes nos levam a acreditar que valores equivalentes a 1m Gy (0,1 rad) por ano devem estar sendo experimentados pelos radiologistas atuais, contra os 50 mGy (5 rads) recebidos pelos radiologistas da década de 50. Podemos estimar, também, com base em tais dados, que radiologistas cujas atividades foram iniciadas antes de 1945 se submeteram a doses médias de corpo inteiro da ordem de 3 Gy (300 rads) durante a sua vida ocupacional (variação entre 1 a 5 Gy).

Acompanhando até 1957 aquela população de radiologistas, Court Brown e Doll puderam observar um aumento significativo de mortes por

câncer nos profissionais que iniciaram suas atividades antes de 1921. Os dados obtidos mostraram uma incidência de mortalidade por câncer 75% superior àquela observada entre os médicos em geral, sendo que este percentual subia para 100% quando o tempo de vinculação do profissional a uma das sociedades já referidas ultrapassava o período de 20 anos. Este aumento na mortalidade é coerente e esperado, pois as doses acumuladas pelo profissional após aquele período são bem superiores àsquelas recebidas pelos profissionais mais jovens. Além do mais, o período de indução do câncer provocado pela radiação (excluída a leucemia) costuma ser superior a 10 anos, o que justificaria o desenvolvimento completo do tumor sólido naqueles profissionais, bem como a sua exteriorização (Tabela 1).^{4, 17}

Court Brown e Doll não dispunham, como já vimos, de dados confiáveis em relação às doses recebidas pelos radiologistas incluídos em seus estudos, apesar de presumirem que antes de 1921 elas deveriam ser bem elevadas. Os dados obtidos após esta data foram importantes para uma avaliação mais precisa dos efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação, visto que as medidas de proteção introduzidas naquele período conseguiram reduzir significativamente a

TABELA 1 – NÚMERO DE MORTES OBSERVADAS E ESPERADAS POR CÂNCER E OUTRAS CAUSAS ENTRE RADIOLOGISTAS BRITÂNICOS

CAUSA DA MORTE	NÚMERO OBSERVADO(O) E ESPERADO(E) DE MORTES						
	ANTES DE 1921			APÓS 1921			
	O	E	O/E	O	E	O/E	
TODAS CAUSAS	319	(1)	334.42	0.95	411	541.77	0.76
		(2)	308.03	1.04		461.14	0.89
		(3)	327.97	0.97		469.97	0.87
NEOPLASIAS	62	(1)	49.11	1.26*	72	114.93	0.63
		(2)	43.07	1.44**		91.07	0.79
		(3)	35.39	1.75***		68.65	1.05
OUTRAS CAUSAS	257	(1)	285.31	0.90	339	426.84	0.79
		(2)	264.96	0.97		370.07	0.92
		(3)	292.58	0.88		401.32	0.84

- 1) Baseada na taxa de mortalidade entre homens ingleses.
- 2) Baseada na taxa de mortalidade da classe social I
- 3) Baseada na taxa de mortalidade entre os médicos em geral

* P < 0.05
 ** P < 0.01
 *** P < 0.001

exposição dos radiologistas e, por conseguinte, o risco do desenvolvimento do câncer radioinduzido.

Doll, entretanto, não exclui a possibilidade de tal risco ainda existir, já que a sua casuística em relação ao número de cânceres observados, bem como a relação observado/esperado (72 observados e 68,6 esperados), não oferece margem de segurança confiável. De fato, Doll observou que a relação observado/esperado torna-se mais importante à medida que um maior período de tempo é levado em consideração. Após 30 anos de acompanhamento, houve um crescimento naquela proporção (30 mortes contra 22,1 esperadas), o que pode ser explicado pelo aumento de dose acumulada e um maior período de tempo disponível para a indução do câncer.

CONCLUSÕES

Os estudos epidemiológicos abrangendo populações médica e ocupacionalmente expostas têm demonstrado, de maneira clara e inequívoca, a existência de uma relação direta entre o risco de mortalidade por câncer e a dose de radiação recebida. Alguns pesquisadores sugerem mesmo que a possibilidade de tal relação não existir é praticamente nula. Os levantamentos de Doll, bem como aqueles empreendidos por pesquisadores americanos e japoneses, nos possibilitam estabelecer alguns conceitos relativos aos efeitos de baixas doses:

- a) Doses incapazes de provocar lesão tissular macroscópica podem aumentar o risco do desenvolvimento de câncer em praticamente todos os órgãos;
- b) Tal risco é aproximadamente proporcional à dose recebida, a partir de valores tão baixos quanto 1cGy (1 rad);
- c) os riscos são maiores nas faixas etárias mais baixas e entre pessoas mais idosas;
- d) Dose de radiação da ordem de 1cGy (1 rad) no feto aumenta o risco do aparecimento de câncer entre 50 a 100%;
- e) Estima-se o risco do desenvolvimento de leucemia atribuível à radiação em 1 a 2 casos por 100.000 pessoas/rad num período de 20 anos;
- f) Para uma mesma dose de radiação são encontrados três vezes mais tumores sólidos que leucemias;
- g) Doses insuficientes para causar danos macroscópicos não alteram significativamente a expectativa de sobrevivência;
- h) Aparentemente, os radiologistas atuais não estão submetidos a riscos maiores do que

aqueles esperados para os médicos em geral e para a classe sócio-econômica a que pertencem, em particular.

SUMMARY

The studies of several groups of epidemiologists on the effects of low doses of radiation to the whole body is presented. The results of such studies show that the radiation effects in man can be represented graphically in three different manners: linear, supralinear and infralinear, when a direct relationship between dose and development of cancer is considered. The author offers a brief review of the carcinogenic effects of medical applications of ionizing radiation since the beginning of this century.

UNITERMS: *Low dose radiation, carcinogenesis.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Committee for the Compilation on Material on Damage Caused by the Atomic Bombs in Hiroshima and Nagasaki. The physical, medical and social effects of the atomic bombings. New York, Basic Books, 1981.
2. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR III). Washington DC, National Academy of Sciences, 1980.
3. Court Brown WN, Doll R: Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *British Medical Journal*, 1958; 2: 181-7.
4. Doll R: Radiation hazards: 25 years of collaborative research. *British Journal of Radiology*, 1981; 54: 179-186.
5. Dunlap CE: Effects of radiation on the blood and hemopoietic tissues, including the spleen, the thymus and the lymph nodes. *Archives of Pathology*, 1942; 34: 562.
6. Friben: Cancroid des rechten Handrückens. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1902; 28 (Supplement): 334.
7. Henshaw PS, et al: Incidence of leukemia in physicians. *Journal of the National Cancer Institute*, 1944; 4: 339.
8. Hesse O.: Das Röntgenkarzinom. *Fortschritte auf dem Gebiete. Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 1911; 15: 82.
9. Mac Mahon HE, et al: Endothelial-cell sarcoma of liver following throtast injections. *American Journal of Pathology*, 1947; 23: 585.
10. March HC: Leukemia in radiologists. *Radiology*, 1944; 43: 275.
11. Mori T: Pathological and radiological studies of chronic throtast injury. Part 1. Study of human materials. *Nippon Acta Radiologica*, 1966; 26: 1028.
12. National Council on Radiation Protection and Measurements. The influence of dose and its distribution in time on dose effect relationships for low LET radiation. Report 64. Washington DC: NCRP, 1980.
13. Pochin EE, et al: Leukaemia following radioiodine treatment of hyperthyroidism. *British Journal of Radiology*, 1956; 29: 31.
14. Simpson CL, et al: Neoplasia in children treated with x-rays in infancy for thymus enlargement. *Radiology*, 1955; 64: 840.
15. Sinclair WH: Effects of low-level radiation and comparative risk. *Radiology*, 1981; 138: 1-9.
16. Smith PG, Doll R: Age and time-dependent changes in the rates of radiation-induced cancers in patients with ankylos-

- ing spondylitis following a single course of x-ray treatment. Late Biological Effects of ionizing Radiation. Vol. 1, International Atomic Energy Authority, Vienna, 1978; p. 205-218.
17. Smith PG, Doll R: Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *British Journal of Radiology*, 1981; 54: 187-194.
 18. Stewart AM, et al: Malignant disease in childhood and diagnostic radiation in utero. *Lancet*, 1956; 2: 447.
 19. Stewart AM, Kneale GM: Changes in cancer risk associated with obstetric radiography. *Lancet*, 1968; 1: 104-7.
 20. Takahashi, et al: Statistical study on human cancer induced by medical irradiation. *Nippon Acta Radiologica*, 1964; 23: 1510.
 21. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Ionizing radiation: Biological effects. United Nations, New York, 1977.
 22. Upton AC: The biological effects of low-level, ionizing radiation. *Scientific American*, 1982; 246(2): 29-37.
 23. Wohlwill F: Untersuchungen über die Gewebesreaktion auf thorotrast. *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie*, 1942; 5: 21.
 24. Rowland RE, et al: Dose-reponse relationships for female radium dial workers. *Radiation Research*, 1978; 76: 368-383.
-

ESTUDO DAS REAÇÕES EMOCIONAIS E GRAU DE INFORMAÇÃO SOBRE A DOENÇA EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM CÂNCER NO RIO GRANDE DO SUL – BRASIL *

GILBERTO SCHWARTSMANN¹, CLÁUDIO LAKS EIZIRIK², ANA LUIZA KAUFFMANN³
FLÁVIA FRIEDMAN MALTIZ³, LILIANA RAMOS DO AMARAL³,
MAURO SOIBELMAN³, VÂNIA GOMES DE MENEZES³, VIVIAN PERES DAY³.

Hospital das Clínicas – Porto Alegre, RS.

RESUMO

Os autores apresentam os resultados de um estudo envolvendo uma população de 56 pacientes oncológicos atendidos na Central de Oncologia (C.O.) do Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (INAMPS) em Porto Alegre – RS, durante o período de fevereiro a setembro de 1984. As reações emocionais frente à doença, o grau de informação dos pacientes e os sentimentos despertados nos autores são discutidos neste trabalho.

UNITERMOS: Câncer, reações emocionais

INTRODUÇÃO

Os sentimentos despertados em pacientes, familiares e na equipe de atendimento oncológico têm sido objeto de vários estudos recentes^{1, 2}. Além das diferentes técnicas de abordagem do paciente com câncer³, a questão de dizer ou não a verdade⁴ e o estudo das reações emocionais frente à doença têm merecido especial atenção na literatura². É óbvio, entretanto, que o tema é ainda rico em controvérsias.

Kübler-Ross⁵, em uma publicação acerca das reações de pacientes em fase terminal, estabelece a presença de cinco estágios encontrados em graus variáveis de pessoa a pessoa, quais sejam, negação e isolamento, raiva, vergonha, depressão e aceitação.

Em nosso meio, contribuições acerca do cuidado de pacientes com doença terminal⁶ e das manifestações psiquiátricas dos pacientes oncológicos⁷ têm sido publicadas. Recentemente, Ferreira⁸ estudou as reações e expectativas frente ao câncer em pacientes leucêmicos, através

da técnica da grupóterapia. Entre outras constatações, o autor verificou que as defesas mais freqüentes na população estudada foram a negação, o isolamento, a raiva (que aparecia como fomação reativa), a barganha e a depressão.

Desta forma, uma atenção crescente tem sido dada não só às vivências emocionais dos pacientes oncológicos, bem como às suas repercussões na relação médico-paciente. Nesta, dada a natureza da doença e o seu conteúdo ameaçador, a resposta emocional do médico em sua interação com o paciente é de fundamental importância.

A partir destas motivações, uma equipe constituída por um oncologista, um psiquiatra e seis doutorandos em Medicina foi formada. Esta teve como objetivo central o estudo dos sentimentos despertados frente ao diagnóstico de câncer, bem como o grau de informação oferecido aos pacientes (ou por eles percebido) por parte dos médicos.

Com isto, os autores visam contribuir para o maior conhecimento acerca desta interface que reúne médicos e pacientes, visando uma abor-

¹Pesquisador pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq. Médico do Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. ²Professor Assistente do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. ³Doutorandos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Endereço para correspondência: ¹, Setor de Oncologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90.000 – Porto Alegre – RS.

*Projeto mantido pelo CNPq.

dagem mais abrangente frente ao indivíduo com câncer.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado na Central de Oncologia do Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (C.O.), onde são examinadas todas as solicitações de radioterapia e quimioterapia por intermédio deste instituto a serem realizadas em Porto Alegre. Os pacientes ou familiares se apresentam na C.O. com os exames que comprovam o diagnóstico, estadiamento bem como a indicação terapêutica; submetidos à avaliação médica, são encaminhados aos locais onde o tratamento será realizado.

Um protocolo (Tabela 1) com as questões que deveriam ser respondidas no decorrer de cada entrevista foi elaborado. As entrevistas foram conduzidas por seis doutorandos da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo concluídas um total de 56 entrevistas de pacientes escolhidos ao acaso dentre todos os agendados para cada dia.

TABELA 1 – PROTOCOLO DE ESTUDO

A) Identificação:

- Ficha nº:
- Iniciais:
- Idade:
- Sexo:
- Cor:
- Local de origem:
- Residência atual:
- Religião: praticante ou não?
- Rendimento:
- Estado civil:
- Nº de filhos:
- Profissão:
- Nível de instrução:

B) Questionário Padrão:

1. Aceita participar da entrevista?
2. Qual o motivo da sua vinda à central?
3. Onde se localiza o seu problema?
4. Que tipo de tratamento o seu médico recomendou para o seu problema?
5. O que lhe informaram sobre o seu problema?
6. O que sentiu ao ser informado?
7. Gostaria de saber mais sobre o seu problema? O quê?
8. Quis conversar com alguém em especial? Quem? Pensou em alguém?
9. Como se sente agora?

C) Impressões sobre o paciente.

D) Sentimentos despertados no entrevistador.

Após a apresentação, o entrevistador explicava os objetivos do trabalho como sendo de conversar com os pacientes sobre os problemas que os traziam à C.O., podendo eles colaborar ou não sem que isto influenciasse de qualquer forma no tratamento.

Quando aceita, a entrevista com o paciente era conduzida de forma semi-estruturada, com este de preferência desacompanhado, visando-se obter todas as informações do protocolo previamente elaborado. Procurou-se relatar a entrevista da forma mais completa e fiel ao momento de sua realização, sendo então discutidas em reuniões semanais pela equipe.

Esta etapa estendeu-se de fevereiro a setembro de 1984.

A partir da discussão, os achados foram agrupados de acordo com as tabelas 2 e 3.

RESULTADOS

Uma breve análise demográfica da amostra estudada encontra-se na tabela 4.

Seguindo classificação elaborada pelos autores, os pacientes entrevistados distribuíram-se conforme a tabela 5.

As reações predominantes nos pacientes foram as inadequadas: negação em primeiro, seguida de reação paranóide e racionalização.

Dentre as adequadas, o predomínio foi de depressão. A menos freqüente foi a de ansiedade. Independente do grau de adequação, houve o predomínio de depressão em 17 (dezessete) pacientes (30,5%), seguido de racionalização.

A tabela 6 apresenta os dados relativos aos sentimentos despertados pelos pacientes nos entrevistadores.

A tabela 7 relaciona o grau de informação sobre a doença com as reações encontradas nos pacientes. Como podemos observar, 36 pacientes negam terem sido informados pelo seu médico. Nestes, predominam as reações do tipo negação, paranóide e racionalização.

Em pacientes que se dizem informados pelo médico, o predomínio foi de racionalização, seguido de depressão. Dos seis pacientes com reação paranóide, cinco negaram estar informados pelo médico. Da mesma forma, apenas um dos nove pacientes com reação de negação afirmou estar informado.

Entre os que falavam claramente em câncer, apesar de negarem estar informados, a depressão e a ansiedade foram as reações mais encontradas.

A tabela 8 relaciona as reações predominantes nos pacientes com os sentimentos despertados nos entrevistadores.

TABELA 2 – REAÇÕES PREDOMINANTES DOS PACIENTES

REAÇÃO	CRITÉRIOS
a) Adequada às circunstâncias com predomínio depressivo, com predomínio de racionalização, com predomínio de ansiedade.	Aceitação ou resignação com a realidade da doença.
b) Predominantemente depressiva	Choro, tristeza, insônia, desânimo, fala lenta, idéias de desvalia, culpa e desesperança.
c) Predominantemente paranóide	Queixas de terceiros, atribuindo-lhes a responsabilidade, reivindicações, acusações.
d) Predominantemente de negação	Aspecto aparentemente indiferente ou eufórico, inadequado ao conteúdo do pensamento, visando negar experiência penosa.
e) Predominantemente de racionalização	Apresentação lógica e aparentemente racional dos fatos, sem emoção visível, visando ocultá-la.
f) Predominantemente de ansiedade	Ansiedade, tremor, taquicardia, insônia, palpitação, sudorese, dispnéia suspirosa.
g) Não foi possível caracterizar	Sem predomínio de uma das anteriores.

OBSERVAÇÃO: Embora nesta categorização estejam mencionadas defesas (paranóide, negação, racionalização) e manifestações sintomáticas (ansiedade, depressão), e mesmo sabendo-se que as primeiras se encontram usualmente juntas, levou-se em conta o achado predominante.

TABELA 3 – GRAU DE INFORMAÇÃO SOBRE A DOENÇA

- | |
|--|
| A) Pacientes que afirmam terem sido informados pelo seu médico. |
| B) Pacientes que negam terem sido informados pelo seu médico sobre o diagnóstico, mas falam claramente em câncer. |
| C) Pacientes que negam terem sido informados pelo seu médico sobre o diagnóstico, não falam claramente em câncer, mas o entrevistador infere que saibam da sua doença. |
| D) Pacientes que negam terem sido informados pelo seu médico sobre o diagnóstico, não falam claramente em câncer e o entrevistador supõe que não saibam da sua doença. |

DISCUSSÃO

A necessidade de um maior conhecimento acerca dos sentimentos despertados pela presença de um câncer no paciente e as repercussões desta realidade na família e na equipe médica, estimularam os autores na realização do presente

estudo. Através da compreensão das diferentes respostas afetivas frente à doença, pensam os autores ser possível aprimorar o cuidado destes indivíduos.

Neste sentido, uma população de pacientes atendidos na C.O. do INAMPS foi estudada. Esta amostra, além de representar a média dos pacientes oncológicos atendidos em nosso meio, se limita apenas àqueles já diagnosticados mas ainda não tratados. Com isso, as vivências prévias à terapêutica puderam ser avaliadas.

Quanto à técnica de entrevista, optou-se pela abordagem informal do paciente sem a utilização de um questionário dirigido. Isto permitiu ao entrevistador manter uma relação mais solidária para com o paciente, ainda que um roteiro básico tenha sido seguido (Tabela 1).

Dentre as reações observadas, predominaram as por nós consideradas inadequadas. Destas, prevaleceram a negação, a racionalização e a reação paranóide. Dentre as tidas como adequadas, predominou a reação depressiva.

É importante que se considere que em 36% (20 pacientes) as reações foram consideradas adequadas, sugerindo que nem sempre as pessoas reagem catastroficamente ao diagnóstico de câncer.

TABELA 4 – AMOSTRA DEMOGRÁFICA DA AMOSTRA

SEXO	N	%
Masculino	21	37,5
Feminino	35	62,5
TOTAL	56	100

FAIXA ETÁRIA	N	%
21-30	2	3,5
31-40	11	20,0
41-50	14	25,0
51-60	17	30,3
61-71	12	21,2
TOTAL	56	100

NÍVEL DE INSTRUÇÃO	N	%
Analfabeto	8	14,3
Primário	33	58,9
Secundário	9	16,0
Superior	2	3,6
Ignorado	4	7,1
TOTAL	56	100

SITUAÇÃO CONJUGAL	N	%
Solteiro	5	8,9
Casados	39	69,6
Viúvos	9	16,0
Separados	3	5,4
TOTAL	56	100

TABELA 5 – REAÇÕES EMOCIONAIS PREDOMINANTES NOS PACIENTES

REAÇÕES EMOCIONAIS	Nº	%
Adequadas às circunstâncias		
Com predomínio depressivo	12	21,3
Com predomínio de racionalização	6	10,7
Com predomínio de ansiedade	6	3,6
Inadequada		
Com predomínio depressivo	5	8,9
Com predomínio de negação	9	16,0
Com predomínio de ansiedade	5	8,9
Com predomínio de racionalização	7	12,5
Com predomínio paranóide	6	10,7
Não foi possível caracterizar	4	7,1
TOTAL	56	100

TABELA 6 – SENTIMENTOS DESPERTADOS NO ENTREVISTADOR

SENTIMENTOS	Nº	%
Pena	14	25,0
Ansiedade	10	17,9
Tranqüilidade	9	16,0
Solidariedade	7	12,5
Frustração	4	7,1
Indiferença	3	5,4
Rechaço	3	5,4
Medo	3	5,4
Tristeza	1	1,8
Vontade de ser o médico	1	1,8
Culpa	1	1,8
TOTAL	56	100

TABELA 7 – REAÇÃO EMOCIONAL PREDOMINANTE NOS PACIENTES E SEU GRAU DE INFORMAÇÃO SOBRE A DOENÇA

REAÇÃO EMOCIONAL	AFIRMA ESTAR INFORMADO PELO MÉDICO	INFORMADO, NEGA, MAS FALA CLARAMENTE EM CÂNCER	O ENTREVISTADOR INFERE QUE O PACIENTE SABE	O ENTREVISTADOR INFERE QUE O PACIENTE NÃO SABE	TOTAL
Adequada com predominância depressiva	5	2	4	1	12
com predominância de racionalização	4	1	1	—	6
com predominância de ansiedade	1	1	—	—	2
Predominância depressiva	1	3	1	—	5
Predominância de negação	1	1	7	—	9
Predominância de ansiedade	2	3	—	—	5
Predominância de racionalização	4	—	3	—	7
Predominância paranóide	1	—	5	—	6
Não foi possível caracterizar	1	—	2	1	4
TOTAL	20	11	23	2	56

TABELA 8 – REAÇÕES EMOCIONAIS PREDOMINANTES NOS PACIENTES E SENTIMENTOS DESPERTADOS NO ENTREVISTADOR

REAÇÕES EMOCIONAIS	DEPRESSIVOS (pena, solidariedade, frustração)	Ansiedade	Tranqüi- lidade	Indife- rença	Rechaço
ADEQUADA					
Com predomínio depressivo	10	0	2	0	0
Com predomínio de racionalização	0	2	2	1	1
Com predomínio de ansiedade	2	0	0	0	0
INADEQUADAS					
Depressão	5	0	0	0	0
Negação	4	3	1	1	0
Ansiedade	1	2	2	0	0
Racionalização	3	0	2	0	2
Paranóide	1	2	0	0	3
Não foi possível caracterizar	2	1	0	1	0
TOTAL	28	10	9	3	6

Somando-se as reações adequadas e inadequadas encontramos um predomínio de reações de tipo depressivo. Talvez o momento em que as entrevistas foram realizadas tenha contribuído para isto, já que marcava um início do plano terapêutico.

Verificamos que estes resultados não diferem dos encontrados na literatura, exceto pela ordem de frequência das reações, talvez pelas condições de aplicação dos questionários e pelo momento em que se encontravam os entrevistados (imediatamente antes do início do tratamento).

Quanto aos sentimentos despertados nos entrevistadores, houve predominância dos depressivos, quais sejam, pena, solidariedade e frustração. Verificamos que os adequados com predomínio depressivo despertaram depressão nos entrevistadores. A identificação com o paciente pode explicar estes achados.

A frequência de sentimentos de rechaço e indiferença foi baixa, o que pode ser explicado pela motivação do grupo e seu interesse na área.

Os pacientes que apresentaram reação adequada com predominância de racionalização não despertaram pena ou depressão, demonstrando que a defesa fez com que se mantivesse uma distância entre entrevistador-entrevistado.

No que se refere ao grau de informação, constatamos que quase todos os pacientes sabiam ou pareciam saber o diagnóstico. Dentre estes, apenas 20 (36%) afirmam ter sido informados pelo médico, o que demonstra que os médicos pouco informam a seus pacientes ou que os pacientes negam a informação. Os pacientes que não foram informados, mas falavam claramente em

câncer, apresentaram mais depressão e ansiedade que as demais reações.

Observou-se que dentre os pacientes que afirmavam estar informados sobre a doença cerca da metade apresentava reações consideradas adequadas. Nestes, a racionalização foi a reação mais freqüente. O mesmo ocorreu nos casos de reação inadequada.

Dentre os pacientes não informados, predominavam as reações inadequadas. Estes achados podem demonstrar que é valiosa a informação dada pelo médico ao doente, já que desta forma o paciente ficará menos sujeito as suas fantasias, podendo reagir mais adequadamente. Isto é reforçado pelo fato de quase todos os pacientes parecerem ter noção da sua doença, bem como a observação de que nos pacientes com reação paranóide ou de negação (e que não falavam claramente em câncer) o entrevistador inferiu que tinham conhecimento da realidade. Talvez a dúvida quanto ao diagnóstico seja uma das causas das reações deste tipo.

Uma vez que não foi avaliada a personalidade prévia dos entrevistados, somente é possível fazer afirmações acerca do momento do contato com os pacientes. Portanto, o que se pode concluir é que uma minoria dos pacientes listados declaravam ter sido informados pelo seu médico sobre o diagnóstico de câncer. Conhecedores do diagnóstico mostraram reações adequadas, podendo este fato ser o reflexo de uma boa relação entre o médico e o doente, não apenas a informação sobre a doença.

A idéia de que os pacientes com câncer estão em más condições emocionais é questioná-

vel, já que observamos um grande número deles reagindo adequadamente, seja por características próprias de personalidade ou manejo adequado pelo médico.

Possivelmente o predomínio de sentimentos depressivos esteja relacionado a um manejo adequado dos pacientes, reforçando a importância do suporte que estes necessitam. Tais sentimentos, bem como os da ansiedade, rechaço e negação, talvez tenham contribuído em grande parte para as dificuldades encontradas neste trabalho, tanto no que se refere à realização de entrevistas quanto às discussões sobre o tema. A ansiedade, somada à depressão, pode ser uma explicação, devendo refletir o tipo de sentimento despertado nos médicos quando são colocados frente a um paciente com câncer.

Mesmo em se tratando de um estudo a partir de uma amostra reduzida, acreditamos que a complexidade do tema e a intensidade do envolvimento emocional no triângulo médico-paciente-família justificam a busca dos objetivos propostos no presente estudo. Com efeito, a identificação dos sentimentos despertados frente ao diagnóstico de câncer e o grau de informação oferecida aos pacientes (ou por eles percebida) são aspectos que, a partir do conhecimento sobre a sua relevância, devem ser objeto de atenção por parte da equipe médica.

SUMMARY

The results of a study based on a group of fifty-six cancer patients evaluated at the Oncology Unit of the Nacional Institute of Health and Social Care (INAMPS) in Porto Alegre - RS, between february and september 1984 are presented. Emotional reactions to the disease and the degree of information about the diagnosis are discussed.

UNITERMS: *Cancer, emotional reactions*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feifel H, Freilich J, Hermann L: Death fear in dying heart and cancer patients. *J. Psychosom. Res.* 1973; 17:161.
2. Dunphy JE: On caring for the patient with cancer 1970; 259: 313.
3. Hinton J: Comparison of places and policies for terminal care. *Lancet* 1979; 1: 29-32.
4. Payne ED, Krant MJ: The psychosocial aspect of advanced cancer. *JAMA* 1969; 210: 1238.
5. Aitken-Swan J, Easson Ec: Reaction of cancer patients on bring told their diagnosis. *British Med. J.* 1959; 1: 779-783.
6. Kubler-Ross E: On death and dying. Mac millan, London 1969.
7. Lobato O: Cuidado do paciente com doença terminal. *Revista da AMRIGS* 1982; 26 (3): 218-222.
8. Osório CMS: Abordagem das manifestações psiquiátricas dos pacientes oncológicos. *Revista da AMRIGS* 1983; 23 (3): 40-49.
9. Ferreira PEMS e Grupo-Terapia de apoio para pacientes leucêmicos e seus familiares. Trabalho de conclusão do curso de Especialização em Psiquiatria. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRGS). Ed. PUCRGS 1984.

OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO

O TRATAMENTO DO CÂNCER COM INTERLEUCINA-2

VIVIAN M. RUMJANECK

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

A imunoterapia, como forma de tratamento contra o câncer, tem tido ciclicamente seus momentos de glória e decadência. Houve a fase do BCG, a esperança do Interferon, e agora temos Interleucina-2.

Interleucina-2 (IL-2) é parte de uma família de substâncias conhecidas pelo nome genérico de linfocinas, liberadas por linfócitos T ativadas. Acredita-se que IL-2 seria o fator de crescimento de linfócitos T, responsável "in vivo" pela modulação de uma série de respostas imunes dependentes ou mediadas por estas células. No entanto a atuação de IL-2 "in vivo" é na realidade inferida do que se conhece de sua atuação em cultura de células, pois ainda não estão bem conhecidas as interações que sofre quando produzida fisiologicamente no animal. Este quadro está sendo modificado somente agora como resultado da recente produção de IL-2 por engenharia genética, permitindo acesso a grande quantidade de IL-2 recombinante e tornando então possíveis experiências utilizando a inoculação de IL-2 "in vivo" em larga escala.

A razão para o uso de IL-2 no tratamento de doenças malignas é baseada no fato de que existe normalmente uma imunodeficiência contra o tumor, que poderia teoricamente ser revertida por IL-2. Vários estudos em outros modelos experimentais demonstraram que IL-2 pode ser capaz de restaurar ou aumentar a resposta imune em situações de deficiência imunológica. Essa amplificação de resposta obtida por IL-2 é o resultado de interações dessa linfocina com várias células do sistema imune.

No caso de doenças malignas, a resposta imune possui vários mecanismos de citotoxicidade contra células tumorais. Entre os mecanismos mediados por células é possível destacar o mediado por células "natural killer", que é não-específico e sem necessidade de ativação prévia, o mediado por células T citotóxicas, que é específico e precisa ser ativado previamente por antígeno; e finalmente o mediado por célula "LAK" (Lymphokine activated killer) que é um mecanis-

mo não-específico, de largo espectro, mas que necessita de ativação prévia por linfocinas.

Os precursores de células LAK são encontrados no sangue circulante e podem dar origem às células LAK propriamente ditas após incubação "in vitro" em cultura de células na presença de IL-2^{1, 2}. Essas células são então capazes de lisar uma série variada de células tumorais obtidas de tumores frescos (não cultivados) recém-extirpados. A incubação com IL-2 não só transforma os precursores de LAK em células citotoxicamente ativas, mas também leva à divisão e conseqüente expansão dessa população celular, sendo que um período longo de cultivo dessas células (por meses) permite uma expansão de 10²⁰ vezes sem perda de sua capacidade lítica.

A possibilidade de que IL-2 fosse capaz de induzir a ativação e expansão de células LAK "in vivo" foi levantada, e realmente verificou-se que em animais experimentais a injeção sistêmica de altas doses de IL-2 era capaz de ativar e expandir essas células levando à redução de certos tumores^{3, 4, 5}. No entanto, em seres humanos, a tentativa inicial de obter efeitos terapêuticos contra tumores utilizando-se a administração sistêmica de IL-2 não foi coroada de êxito^{6, 7, 8}. Isso talvez esteja relacionado ao fato da vida média de IL-2 na circulação ser muito curta, com desaparecimento bifásico de 7 minutos na 1ª fase e de 30 a 120 minutos na 2ª fase^{6, 7, 8}. Alguns experimentos em animais e no homem sugerem que a administração local de IL-2 seja uma forma mais eficiente de tratamento. A experiência do nosso grupo, em animais experimentais, é de que o sistema pode ser melhorado pela combinação de IL-2 local com ciclofosfamida⁹.

Os resultados pouco alentadores causados por IL-2 sozinha quando injetada sistemicamente, sugeriram ao grupo de Rosemberg combinar injeções repetidas de IL-2 com células LAK previamente cultivadas "in vitro" na presença dessa linfocina¹⁰. Trabalhos em animais experimentais demonstraram que, em sistemas em que IL-2 sozinha ou células LAK não causavam grande efei-

to terapêutico, a combinação de ambos levava a regressão praticamente total de metástase em animais com uma extensa variedade de tumores^{12, 13, 14}. Quando o sistema foi transposto para o homem, os resultados foram bastante alentadores: de 25 pacientes tratados com câncer metastático, regressão de mais de 50% do volume foi observada em 11 dos 25 pacientes e regressão completa do tumor em 1 paciente com melanoma metastático¹⁵.

Sob o ponto de vista prático o tratamento combinado de células LAK e IL-2 envolve alguns problemas técnicos. A leucoferese por 4 horas, seguida de separação de linfócitos e cultura dessas células por 4 dias em presença de IL-2, apresenta inúmeras possibilidades de contaminação, além de exigir que o procedimento seja feito em um centro que possua uma boa seção de cultura de tecidos com espaço, material e condições para cultivar vários litros de células em suspensão, pois cada leucoferese dá origem a 14 litros de cultura e o procedimento é repetido por pelo menos 5 dias consecutivos para completar 1 ciclo de tratamento, sendo que alguns dos pacientes de Rosemberg tiveram até 3 ciclos de tratamento. Por outro lado a toxicidade causada pelo tratamento não é grande, sendo que o mais importante efeito colateral foi ganho de peso graças a retenção de fluido, levando às vezes a edema intersticial pulmonar. O mesmo não se aplica a doses elevadas de IL-2 que podem ser altamente tóxicas⁸.

Entretanto, o certo é que apesar do embasamento experimental, o tratamento de pacientes com IL-2 e LAK ainda está sendo feito de forma empírica, e é bem possível que outros protocolos combinando injeções localizadas ao invés de sistêmicas e o tratamento prévio do paciente com ciclofosfamida, por ex., levem a resultados mais espetaculares.

O que é importante lembrar é que um trabalho que foi baseado exclusivamente a nível de pesquisa básica dos sistemas celulares, fatores de crescimento e mecanismos de lise, pode ser transposto para a clínica com sucesso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grimm EA, et al: Lymphokine - activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer - resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2 - activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J. exp. Med.* 1982; 155: 1823-1841.
2. Rayner AA, et al: Lymphokine - activated killer (LAK) cells. Analysis of factors relevant to the immunotherapy of human cancer. *Cancer* 1985; 55: 1327-1333.
3. Bubeník I, et al: Growth inhibition of an MC - induced mouse sarcoma by TCGF (IL-2) - Containing preparations. *Cancer Immunol. Immunother.* 1983; 14: 205-206.
4. Donohue IH, et al: In vivo administration of purified jurkad derived interleukin 2 in mice. *Cancer res.* 1984; 44: 1380-1386.
5. Rosemberg SA, et al: Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high dose recombinant IL2. *J. exp. Med.* 1985; 161: 1169-1188.
6. Bridon C, et al: Clearance rates and systemic effects of intravenously administered interleukin-2 (IL-2) containing preparations in human subjects. *Brit. J. Cancer* 1983; 47: 123-133.
7. Lotze MT, et al: In vivo administration of purified interleukin 2. I-Half life and immunologic effects of the jurkad cell line derived IL2. *J. Immunol.* 1985; 134: 157-166.
8. Lotze MT, et al: In vivo administration of purified interleukin 2. II - Half life, immunologic effects, and expansion of peripheral lymphoid cells *in vivo* with recombined IL-2. *J. Immunol.* 1985; 135: 2865-2875.
9. Castro-Faria H, et al: Immunochemotherapy of established mouse tumors. 5th International Congress of immunology Tokyo-Japan, 1983.
10. Eltinghausen SE, et al: Recombined interleukin 2 stimulated *in vivo* proliferation of adoptively Transferred lymphokene - activated killer (LAK) cells. *J. Immunol.* 1985; 135: 3623-3635.
11. Cheever MA, et al: Augmentation of the anti-tumor therapeutic efficacy of long-term cultured T lymphocytes by *in vivo* administration of purified interleukin 2. *J. exp. Med.* 1982; 155: 968-980.
12. Cheever MA, et al: Potential for specific cancer therapy with immune T lymphocytes. *J. Biol. Response mod.* 1984; 3: 113-127.
13. Mulé II, et al: Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant Interleukin-2. *Science* 1984; 225: 1487-1489.
14. Lafrenière R and Rosemberg LA: Adoptive immunotherapy of murine hepatic metastases with lymphokine activated killer (LAK) cells and recombinant interleukin 2 (RIL 2) can mediate the regression of both immunogenic and non immunogenic sarcomas and an adenocarcinoma. *J. Immunol.* 1985; 135: 4273-4280.
15. Rosemberg SA, et al: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant Interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *New Eng. J. Med.* 1985; 313: 1485-1492.

TEMAS DE REVISÃO

CARCINOGENESE QUÍMICA CUTÂNEA *

MARIA ANGÉLICA GUZMÁN SILVA¹, JORGE S.P. GUIMARÃES²

Hospital Universitário Antônio Pedro – Niterói, R.J.

INTRODUÇÃO

Os progressos técnicos obtidos na primeira metade deste século, facilitando a indução química de tumores cutâneos em diversos animais experimentais, permitiram que se avançasse no estudo dos mecanismos biológicos envolvidos na carcinogênese. A pele de camundongo tem uma longa história como modelo vantajoso para esse tipo de pesquisa e as informações que se têm adquirido através do esclarecimento dos eventos que ocorrem durante a carcinogênese cutânea experimental indicam que o processo consiste de múltiplas etapas. As pesquisas mais recentes, que associam os modelos clássicos com fatores modificadores de processos químicos, têm elucidado alguns eventos essenciais para a carcinogênese.

HISTÓRICO DA INDUÇÃO QUÍMICA DE NEOPLASIAS

A primeira observação relacionando uma substância química como agente causal de neoplasia foi feita por Pervical Pott²⁷, em 1775, o qual associou a elevada incidência de tumores cutâneos em limpadores de chaminé com o fato desses indivíduos estarem continuamente expostos à fuligem.

Só 140 anos depois, em 1945, Yamagiwa e Ichikawa⁵² comprovaram a existência de um agente químico cancerígeno, ao conduzir experimentalmente tumores cutâneos em coelhos, pelo pincelamento repetido das orelhas com alcatrão de hulha.

Na década de 30, o trabalho realizado por Gook e colaboradores¹¹ possibilitou a extração do cancerígeno benzopireno (BP) do alcatrão de

hulha. Na mesma época, a síntese de outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) cancerígenos, tais como dibenzantraceno (DBA), dimetilbenzantraceno (DMBA) e metilcolantreno (MC), foi efetuada por outros pesquisadores^{32, 53}. O tratamento continuado da pele com qualquer uma das referidas substâncias induz à formação de tumores e constitui o chamado modelo cumulativo de carcinogênese cutânea.

Desde a década de 20, os estudos feitos por Deelman¹² indicavam a natureza bifásica da carcinogênese. Esse autor observou que tratando a pele de camundongo com alcatrão até o aparecimento do primeiro tumor, as feridas feitas nessa pele, previamente tratada, provocavam o crescimento de numerosos outros tumores.

Mas foi só na década de 40 que a equipe de Rous^{15, 31} ao estudar a relação existente entre cancerígenos, agentes irritantes hiperplásicos e produção de tumores na pele de coelhos, indicou a existência de duas fases distintas e separadas na carcinogênese, denominando-as de iniciação e promoção. Na iniciação, pela exposição da pele a um agente cancerígeno, haveria a transformação de algumas células normais em células tumorais latentes; na promoção, pelo tratamento subsequente com agentes ou procedimentos não cancerígenos, essas células latentes dariam origem a tumores visíveis. Uma das experiências consistiu no pincelamento das orelhas de coelhos com cancerígeno, por um determinado número de vezes; depois, as orelhas ainda aparentemente normais eram perfuradas, havendo então a formação rápida de tumores no local das feridas.

Em 1941, Berenblum² determinou o efeito co-cancerígeno do óleo de cróton (OC) e da sua resina, ao aplicá-los na pele de camundongo jun-

*Tese de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia Experimental da Universidade Federal Fluminense.

¹ Professora Assistente do Departamento de Patologia de Apoio Clínico. ² Professor Titular da Universidade Federal Fluminense, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Patologia Experimental, Departamento de Patologia e Apoio Clínico da Universidade Federal Fluminense. Endereço para correspondência: ¹ Departamento de Patologia e Apoio Clínico, Hospital Universitário Antônio Pedro, Rua Marquês de Paraná s/n.º – 24030 – Niterói, R.J.

tamente com BP. O OC é uma mistura complexa de substâncias lipídicas (ésteres de forbol), extraída das sementes da planta *Croton tiglium* L, e que tem efeitos altamente flogísticos e hiperplásticos na pele^{33,43}.

Entende-se por co-carcinogênese o fenômeno de aumento na produção de tumores, devido à interferência de um outro fator não cancerígeno, ao atuar simultaneamente com o cancerígeno ou de forma sucessiva a ele. São co-cancerígenos agentes tais como radiações, vírus, irritantes inespecíficos e traumas. A carcinogênese com agentes iniciadores e promotores é considerada um modelo especial de co-carcinogênese^{8, 9, 34, 44}.

Em 1944, Mottram²⁴ simplificou a técnica, ao comprovar que uma única aplicação de cancerígeno, seguida de aplicações repetidas de OC, induz a formação de tumores.

Estudos posteriores realizados por Berenblum e Shubik^{5, 6}, em 1947, aplicando a técnica de Mottram, confirmaram os conceitos de iniciação e promoção, descritos inicialmente por Rous e colaboradores. Os mesmos pesquisadores⁶, utilizando diversos cancerígenos (BP, DBA, DMBA) e OC na pele de camundongo, verificaram que a incidência de tumores é determinada tanto pelo cancerígeno como pela dose empregada, e o período de latência depende do promotor, da dose e da frequência da aplicação.

Ficou assim estabelecido o modelo bifásico de carcinogênese cutânea, e do ponto de vista operacional foram então definidos os seguintes aspectos^{3, 8, 9, 34, 36, 44, 51, 53} (figura 1):

a) A iniciação e a promoção são fases distintas, mas interdependentes nessa seqüência para que a ação seja eficaz, isto é, iniciação seguida de promoção. Esse fenômeno foi comprovado

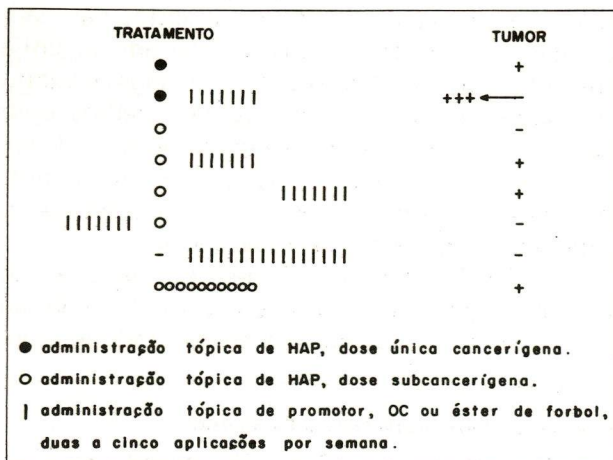


Figura 1 — Adaptação do diagrama da carcinogênica química cutânea de Ryser³².

pela experiência inversa de Berenblum e Haran⁴, em 1955, ao empregar o promotor de forma prévia ao iniciador, sem obter a formação de tumores durante o período de vida dos animais.

b) A iniciação é um processo rápido e irreversível; o caráter permanente da iniciação foi demonstrado por Berenblum e Shubik⁷, em 1949, os quais observaram que ao retardar a promoção por um ano, o intervalo de tempo entre a iniciação e a promoção não alterava o período de latência e só havia uma leve diminuição na incidência de tumores. Para efetivar a iniciação é necessária apenas uma única aplicação de cancerígeno incompleto ou de uma pequena quantidade (dose subcancerígena) de cancerígeno completo. Entende-se por cancerígeno completo (DMBA, MC e outros) aquele que induz à formação de tumores, seja com uma única dose maciça ou quando aplicado em pequenas doses de forma continuada, tendo então efeito cumulativo e, portanto, possuindo atividade iniciadora e promotora; já o cancerígeno incompleto só possui atividade iniciadora, como é o caso do uretano quando aplicado na pele²⁸.

c) A promoção é um processo lento e gradual, que consiste na progressão de efeitos, os quais isoladamente são reversíveis, requerendo assim a exposição contínua da pele iniciada a agentes que provocam o crescimento de papilomas e de carcinomas em períodos mais prolongados de tratamento. Em 1964, Boutwell⁸ demonstrou que o efeito promotor do OC só é efetivo quando este é aplicado numa quantidade suficiente de cada vez e com um intervalo de tempo não muito longo entre as aplicações.

Embora Berenblum², em 1941, ao utilizar a resina de OC já tivesse observado um efeito co-cancerígeno mais acentuado do que com o OC bruto, a purificação, a identificação e a síntese dos ésteres de forbol e do agente promotor mais potente na pele de camundongo, o 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), devem-se, porém, aos trabalhos realizados na década de 60, pelas equipes de Hecker¹⁹ e de Van Duuren^{43, 44}.

O conceito de carcinogênese bifásica foi posteriormente comprovado em diversos órgãos e tecidos, aplicando-se, em cada caso, modelos experimentais específicos, com iniciadores e promotores adequados^{8, 34, 36, 51}.

Boutwell⁸, em 1964, questionava o fato de que as feridas provocadas na pele de camundongo, previamente iniciada com uma única dose de

cancerígeno, não induziam a formação de tumores, enquanto que o contrário acontecia, quando o tratamento prévio com cancerígeno era repetido algumas vezes; nesse último caso as feridas determinavam o crescimento de muitos tumores. O autor, mediante diversos estudos experimentais, demonstrou que o processo de promoção consiste em duas etapas, por ele denominadas de conversão e propagação. Na conversão, pelo tratamento com algumas doses de OC, as células anteriormente iniciadas passariam a ser células tumorais "adormecidas". Na propagação, as células tumorais "adormecidas", pelo estímulo subsequente com agentes irritantes, como terebintina, proliferariam constituindo tumores visíveis. Utilizando esta terminologia podemos considerar o OC, e por conseguinte o TPA, como promotor completo, e que dessa forma converte e propaga as células iniciadas, enquanto que a terebintina, outros irritantes e as feridas só têm atividade propagadora e são promotores incompletos.

Os estudos recentes de Slaga e sua equipe^{38, 39, 40, 41} e de Fürstenberger e colaboradores^{16, 17}, utilizando respectivamente mezerein e 12-O-retinoilforbol-13-acetato (RPA), ambos diterpenos similares ao TPA, tanto na sua estrutura quanto nos seus efeitos biológicos, mas que são promotores incompletos dentro do modelo de três etapas (iniciação-conversão-propagação), confirmaram e ampliaram o conceito de Boutwell, ao concluir que a promoção, e portanto a carcinogênese química, é um processo de etapas múltiplas, relacionadas entre si de forma ainda pouco conhecida.

MECANISMOS DE AÇÃO

Iniciação

Yuspa⁵³, em 1976, ao referir-se à natureza irreversível da iniciação, sugeriu que a transformação de células normais em células tumorais deve envolver alterações na informação genética que controla o crescimento e a diferenciação celular. O fenótipo tumoral poderia resultar de modificações no material genético (DNA), ou poderia refletir efeitos epigenéticos, através de moléculas proteicas e RNA alterados. Em qualquer um desses eventos, a ligação física ou covalente do cancerígeno químico com moléculas críticas na célula parece estar relacionada ao mecanismo de transformação neoplásica.

O estudo da interação dos HAP cancerígenos com as macromoléculas teciduais foi iniciado por Miller²³, em 1951, ao descrever a ligação do

BP com proteínas da pele de camundongo. Posteriormente, em 1964, Brookes e Lawley¹⁰ demonstraram a ligação de vários HAP cancerígenos com DNA, RNA e proteínas isolados da pele de camundongo e acharam que há uma boa correlação entre a quantidade de HAP ligada ao DNA e a potência cancerígena dele, correlação essa que não existia na ligação com o RNA ou as proteínas; os autores, empregando métodos de extração do HAP ligado ao DNA, indicaram a ocorrência de ligação covalente entre essas moléculas, baseados na resistência da extração do HAP. A relação da ligação dos HAP, exceto o DBA, ao DNA de origem epidérmico com a carcinogenicidade deles, foi confirmada por Goshman e Heidelberger¹⁸, em 1967.

Hennings e Boutwell²⁰ afirmaram que nas células iniciadas a alteração crítica ocorre no DNA que normalmente não é transcrito em qualquer etapa do ciclo celular. A interação do HAP com o DNA e a alteração genética subsequente parecem ter um papel importante na iniciação^{1, 9}. Slaga e colaboradores³⁹ enfatizaram que os HAP, ao atuar como iniciadores, inibem a síntese de DNA, e que essa atividade iniciadora dos HAP correlaciona-se bem, quer com a capacidade de ligar-se ao DNA como com a de inibir a síntese de DNA.

Sabe-se, atualmente, que os HAP requerem ativação metabólica para interagir com as macromoléculas teciduais. Existe, na pele e em outros órgãos-alvo, um sistema enzimático microsomal que consiste de um grupo de oxidases de função associada denominado arilhidrocarbonetohidroxilase (AHH). Esse sistema enzimático metaboliza os HAP em epóxidos, que seguindo diversas vias, resultam na detoxificação ou na ativação da forma original (pró-cancerígeno) para formas reativas eletrofílicas (cancerígeno terminal)^{9, 39, 45, 53}.

De acordo com Van Lancker⁴⁵, o epóxido, produto da oxidação do HAP, mediada pela enzima AHH, pode: reagir espontaneamente com grupos nucleofílicos de proteínas, RNA e DNA; ser conjugado com glutation, através da enzima glutation-S — epoxidotransferase (GST); isomerizar-se espontaneamente, formando fenol, que por sua vez se conjuga ao ácido glucorônico ou a radicais sulfato; ser hidratado pela ação da enzima epoxidohidrase (EH), originando dihidrodilol.

Estudos de Slaga e sua equipe³⁹ determinaram que o produto dihidrodilol pode entrar num outro ciclo de ativação metabólica mediada também por oxidases microsômicas, dando origem a diolepóxidos, que têm uma potência cancerígena muito maior que o epóxido de origem (figura 2).

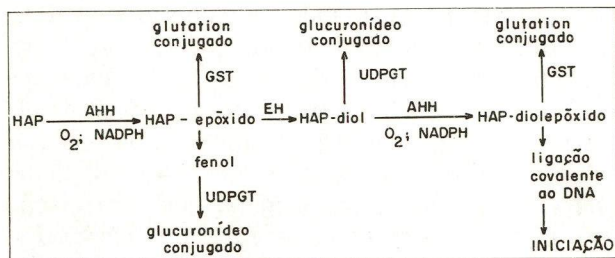


Figura 2 — Diagrama da iniciação segundo Slaga e cols³⁹.

Eastman e Bresnik¹³ estudaram o metabolismo do MC e a ligação dos produtos metabólicos ao DNA. A cromatografia do produto da incubação de MC com microsomas isolados de fígado de rato revelou 17 metabólitos, que submetidos a metabolismo adicional, ligavam-se ao DNA com uma eficiência variável, sendo que 7 metabólitos eram mais efetivos que o HAP de origem. O maior percentual de ligação ao DNA foi obtido com o metabólito identificado como trans-9-10-dihidrodiol, isso devido provavelmente ao metabolismo subsequente, que originaria o diolepóxido correspondente na "região baía" do HAP.

Levin e colaboradores²², ao estudar a atividade tumorigênica de diversos metabólitos do MC na pele de camundongos CD-1, observaram uma maior atividade com o hidróxi-9,10-dihidrodiol, apesar de que outros metabólitos também mostraram a atividade superior ao MC. Esse trabalho reforça a teoria da "região baía", proposta por Jerina e colaboradores²¹, que se refere à ativação dos HAP. De acordo com essa teoria, o cancerígeno terminal de um HAP é o diolepóxido, formado em carbonos vizinhos, relacionados à "região baía", a qual ocorre no HAP pela fusão angular de anéis benzênicos (figura 3).

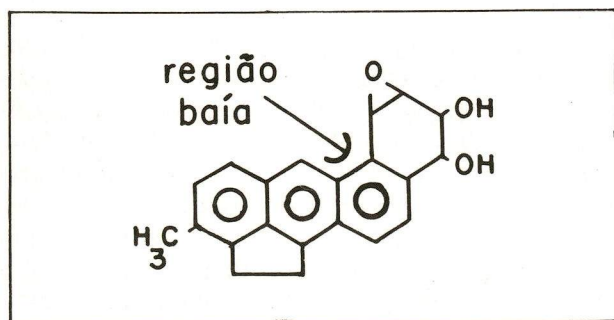


Figura 3 — Estrutura do 9,10-diolepóxido de 3-metilcolantreno, mostrando a "região baía".

Há referências na literatura, indicando que o cancerígeno se liga de forma preferencial às bases purínicas, e que essa ligação ao DNA não re-

quer divisão celular e ocorre predominantemente na fase de síntese³².

Por último, existe um outro fator, o mecanismo de reparo do DNA, que interfere no processo de iniciação^{36, 45}.

Conforme Slaga e colaboradores³⁹, a iniciação é um fenômeno genético, cujo caráter irreversível se deveria à atividade mutagênica do cancerígeno terminal, gerado por ativação metabólica. Esse, teria efeito mutagênico ao ligar-se de forma covalente ao DNA, mais especificamente ao grupo amino exocíclico da adenina ou da guanina. A eficácia da iniciação parece depender da relação existente entre a ativação e a detoxificação do HAP e, ainda, do reparo da ligação do diolepóxido ao DNA; ao estar inibido o reparo por excisão ou aumentado o reparo propenso a erro, prevaleceria a interação crítica entre o cancerígeno terminal e o DNA. Além disso, duas ou três divisões celulares seriam necessárias para fixar o evento no genoma.

Promoção

Após terem isolado os agentes promotores do OC, Van Duuren e colaboradores⁴⁴, em 1968, estudaram o papel desses agentes na carcinogênese química, particularmente seu efeito sobre as membranas biológicas. Considerando que a membrana plasmática, através de permeabilidade seletiva de diversas substâncias, desempenha um papel importante no controle da divisão celular, a interação dos ésteres de forbol com a membrana plasmática pode resultar na alteração dos mecanismos de controle do ciclo celular. Esses autores, ao realizar experiências "in vitro", verificaram que as membranas celulares expostas a ésteres de forbol têm perda de permeabilidade específica. Van Duuren⁴³ relatou também a perda da inibição por contato em células cultivadas "in vitro", devida a ação do agente promotor sobre a membrana plasmática e sugeriu efeito similar "in vivo". Portanto, o papel primário do promotor tumoral seria a alteração das propriedades das membranas celulares.

Já Hennings e Boutwell²⁰, através do estudo sobre o mecanismo da promoção tumoral, verificaram que, após uma única aplicação de OC na pele de camundongos STS, ocorre um estímulo inicial, duplicando e até triplicando a síntese de RNA em 6 horas, e a de proteínas em 12 horas. Além disso, há uma inibição inicial da síntese de DNA, seguida de um estímulo, triplicando-a 18 horas depois da aplicação; sete dias depois, os níveis de síntese macromolecular retornam aos valores normais. Os autores postularam a participa-

ção do estímulo de síntese de RNA específico na promoção tumoral, mais especificamente na etapa de conversão, ao interferir na expressão genética, permitindo a transcrição do DNA alterado das células iniciadas. Raick e Ritchie²⁹ descreveram resultados similares referentes à síntese de RNA e DNA, obtidos com a fração A₁ de OC na pele de camundongo.

Conforme Yuspa e colaboradores^{5,3}, os promotores interagem com membranas, estimulam e alteram a expressão genética e, eventualmente, aumentam a taxa de proliferação celular; uma ou várias dessas interações seriam responsáveis pelo mecanismo de ação.

Outro efeito biológico importante, descrito por Stjernswärd⁴², em 1967, é a imunossupressão provocada pelo OC.

Dos vários outros eventos bioquímicos associados à ação do TPA e outros agentes promotores, citamos⁵¹: indução da enzima ornitinas-carboxilase (ODC), engajada na síntese de poliaminas; alterações na superfície celular, incluindo aumento na síntese de fosfolípidos e fosforilação da membrana; indução da atividade de protease.

Os resultados das pesquisas realizadas por Shoyab e colaboradores³⁷ e por Weinstein e sua equipe⁵⁰, sobre a interação de ésteres de forbol com receptores de membrana, indicaram que os promotores atuam ligando-se aos receptores do fator de crescimento epidérmico (FCE) normal. Portanto, esses agentes alterariam a afinidade entre o receptor e o FCE, sem variar o número de receptores por célula. A inibição da ligação receptor-FCE, devida à usurpação pelo éster de forbol, é reversível.

Weinstein e colaboradores⁵⁰ postularam que o sistema receptor-FCE atuaria durante a embriogênese, aumentando o crescimento de novas populações de células-tronco. No adulto, esse sistema aumentaria a expansão de células-tronco durante a hiperplasia, a cura de feridas e a regeneração; em todas essas situações é necessária a inibição temporal da diferenciação terminal com a conseqüente expansão da população proliferativa. Mais tarde, o desligamento desse sistema receptor-FCE, permitiria o restabelecimento da diferenciação terminal, retornando o tecido a seu nível normal de renovação celular. Considerando isso, o estímulo em excesso do sistema receptor-FCE, produzido pela aplicação contínua de TPA no modelo experimental bifásico, teria efeitos quer inibidores da diferenciação como estimuladores do crescimento das células-tronco aberrantes, geradas no processo de iniciação.

Slaga e colaboradores^{40, 41} citaram também as seguintes respostas da pele de camundongo aos ésteres de forbol e outros promotores tumorais: aumento da síntese e fosforilação de histona; diminuição do estímulo do AMP cíclico pelo isoproterenol; indução de proteínas embrionárias na pele adulta; diminuição da atividade de histidase; diminuição da resposta à calona G₁ na pele adulta.

Vários pesquisadores, na década atual^{25, 26, 35} determinaram que o TPA altera os perfis de proteínas epidérmicas, especialmente o das queratinas, que são o principal produto da diferenciação epidérmica. As modificações na epiderme de camundongos SENCAR, após o tratamento único ou repetido com TPA, resultam em padrões de queratina semelhantes aos da epiderme de camundongo neonato, refletindo uma reversão da expressão da síntese de queratinas. As células de papilomas e carcinomas quimicamente induzidos também apresentam padrões de queratina alterados, similares aos da epiderme de neonatos.

Os resultados da utilização experimental de diversos modificadores da promoção tumoral indicaram que o estímulo de atividade ODC e a elevação conseqüente de poliaminas são importantes no processo de promoção, visto que a inibição dessa atividade pelo ácido retinóico reduz a indução de tumores^{39, 47, 48, 49}. As prostaglandinas também parecem ter papel importante na promoção, uma vez que as prostaglandinas F₂ e E₂ comprovadamente aumentam a promoção tumoral por TPA^{1,4} e reverterem a inibição da atividade ODC pela indometacina^{39, 46}.

Boutwell e colaboradores⁹ relataram que a maioria dos tumores espontâneos, assim como os de origem viral, os resultantes de radiações e os quimicamente induzidos mostram atividade ODC elevada e, ainda, que todos os promotores tumorais induzem atividade ODC em tecido normal. Conforme esses autores, as poliaminas, cuja síntese é determinada pela enzima ODC, participam no controle da síntese de DNA, RNA e proteína e parecem desempenhar um papel decisivo na divisão celular e provavelmente na maturação celular.

Vários pesquisadores relataram a existência de duas ou mais etapas na fase de promoção^{8, 9, 16, 17, 38, 39, 40, 41}. Conforme Slaga e sua equipe³⁹, a promoção é um fenômeno epigenético. Na primeira etapa, isto é, a conversão de Boutwell, haveria a desdiferenciação a estados embrionários por mecanismos ainda não esclarecidos, mas que têm expressão morfológica sob a forma de "células escuras", descritas inicialmente por Raick e

Ritchie³⁰, em 1971. Na segunda etapa, que corresponde a propagação de Boutwell, seriam críticas e necessárias a elevação de poliaminas e prostaglandinas, e também a proliferação celular. Esse último evento poderia constituir, conforme hipótese dos autores³⁹, uma terceira etapa na promoção tumoral, o que ainda não foi comprovado experimentalmente (figura 4).

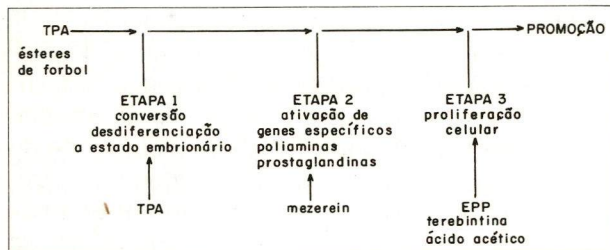


Figura 4 — Diagrama da promoção segundo Slaga e cols³⁹.

A existência de ambigüidades e incertezas ainda envolvendo os mecanismos biológicos propostos para explicar a carcinogênese, no sistema referido acima, certamente limita sua capacidade para explicar a carcinogênese química em geral e especialmente no homem. Não obstante, informações pertinentes indicam que algo muito próximo de um modelo bi ou trifásico se aplica também ao homem. Por exemplo³⁶, a exposição ao asbesto apenas provoca mesotelioma peritoneal, enquanto que a exposição ao asbesto associada ao fumo provoca mesotelioma pleural e aumenta bastante a incidência de câncer pulmonar; a suspensão do hábito de fumar reduz drasticamente a incidência do câncer pulmonar; a demonstração de que fenobarbital é promotor na carcinogênese hepática experimental e adoçantes como sacarina e ciclamato mostram-se potentes promotores na indução de tumores de bexiga; o consumo de substâncias promotoras naturais tem sido associado com câncer de esôfago em Curaçau, etc.

A exposição a cancerígenos por parte dos seres humanos provavelmente acontece concorrentemente com outros cancerígenos, agentes promotores, co-cancerígenos e anticancerígenos, sendo rara a exposição na forma seqüencial característica do modelo iniciação-promoção⁹.

Os fatos citados anteriormente indicam que pelo menos algo semelhante ao observado nos modelos experimentais ocorre na carcinogênese química humana, e que para uma prevenção efetiva, o conhecimento preciso dos fenômenos envolvidos na co-carcinogênese, a caracterização de sua possível natureza multifásica e a identifica-

ção de iniciadores e promotores devem ser de crucial importância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker, F.F.: Recent concepts of initiation and promotion in carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* 1981; 105(1): 3-9.
2. Berenblum, I.: The cocarcinogenic action of croton resin. *Cancer Res.* 1941; 1:44-8
3. Berenblum, I.: A speculative review: the probable nature of promoting action and its significance in the understanding of the mechanism of carcinogenesis. *Cancer Res.* 1965; 14(7):471-7
4. Berenblum, I., Haran, N.: The significance of the sequence of initiating and promoting actions in the process of skin carcinogenesis in the mouse. *Br. J. Cancer* 1955; 9:268-71
5. Berenblum, I., Shubik, P.: The role of croton oil applications, associated with a single painting of carcinogen, in tumor induction of the mouse's skin. *Br. J. Cancer* 1947; 1:379-82
6. Berenblum, I., Shubik, P.: A new, quantitative approach the study of the stages of chemical carcinogenesis in mouse's skin. *Br. J. Cancer* 1947; 1:383-91
7. Berenblum, I., Shubik, P.: The persistence of latent tumor cells induced in the mouse's skin by a single application of 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene. *Br. J. Cancer* 1949; 3:384-6
8. Boutwell, R.K.: Some biological aspects of skin carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor Res.* 1964; 4:207-50
9. Boutwell, R.K., Verma, A.K., Ashendel, C.L. et al: Mouse skin: a useful model system for studying the mechanism of chemical carcinogenesis. *Carcinog. Compr. Surv.* 1982; 7:1-12
10. Brookes, P., Lawley, P.D.: Evidence for the binding of polynuclear aromatic hydrocarbons to the nucleic acids of mouse skin: relation between carcinogenic hydrocarbons and their binding to deoxyribonucleic acid. *Nature* 1964; 202:781-4.
11. Cook, J.W., Hewett, C.L., Hieger, I, et al: Cutaneous chemical carcinogenesis: past, present and future. *J. Invest. Dermatol.* 1976. 67: 199-208.
12. Deelman, H.T. et al: Some biological aspects of skin carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor Res.* 1964; 4: 207-50.
13. Eastman, A., Bresniak, E.: Metabolism and DNA binding of methylcholanthrene. *Cancer Res.* 1979; 39 (11):4316-21.
14. Fischer, S.M., Gleason, G.L., Bohman, J.S., et al: Prostaglandin enhancement of skin tumor initiation and promotion. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 1980; 6:517-22.
15. Friedewald, W.F., Rous, P.: The initiating and promoting elements in tumor production. *J. Exp. Med.* 1944; 80:101-25.
16. Fürstenberger, G., Berry, D.L., Sorg, B., et al: Skin tumor promotion by phorbol esters is a two-stage process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78(12):7722-6.
17. Fürstenberger, G., Sorg, B., Marks, F.: Tumor promotion by phorbol esters in skin: evidence for a memory affect. *Science* 1983; 220:89-91
18. Goshman, L.M., Heidelberger, C.: Binding of tritium-labeled polycyclic hydrocarbons to DNA of mouse skin. *Cancer Res.* 1967; 27:1678-88.
19. Hecker, E. et al: Tumor promoting activity of phorbol and four diesters of phorbol in mouse skin. *Cancer Res.* 1971; 31:1074-9.
20. Hennings, H., Boutwell, R.K.: Studies on the mechanism of skin tumor promotion. *Cancer Res.* 1970; 30:312-20.
21. Jerina, D.M., Lehr, R.E., Yagi, H., et al: Comparison of the tumor initiating activity of 3-methylcholanthrene in mice. *Cancer Lett.* 1979; 7(2-3):97-102.
22. Levin, W., Buening, M.K., Wood, A.W. et al: Tumorigenic activity of 3-methylcholanthrene metabolites on mouse skin and in newborn mice. *Cancer Res.* 1979; 39(9):3549-53.
23. Miller, E.C.: Studies on the formation of protein-bound derivatives of 3,4-benzopyrene in the epidermal fraction of mouse skin. *Cancer Res.* 1951; 11:100-8.
24. Mottram, J.C., et al: Some biological aspects of skin carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor Res.* 1964; 4: 207-50.
25. Nelson, K.G., Slaga, T.J.: Keratin modifications in epidermis, papillomas and carcinomas during two-stage carcinogenesis in the senescent mouse. *Cancer Res.* 1982; 42:4176-81.

26. Nelson, K.G., Stephenson, K.B., Slaga, T.J.: Protein modifications induced in mouse epidermis by potent and weak tumor promoting hyperplasiogenic agents. *Cancer Res.* 1982; 42: 4164-75.
27. Pott, P. Neoplasia. In: Robbins, S.L., Cottrán, R.S.: *Patologia estrutural e funcional*. 2. ed. Rio de Janeiro, Interamericana 1983; Cap. 5, 143.
28. Pound, A.W.: Carcinogenesis and cell proliferation. *N.Z. Med. J.* 1968; 67:88-99.
29. Raick, A.N., Ritchie, A.C.: Early ultrastructural and biochemical changes induced by croton oil fraction A₁ in mouse skin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1970; 11:65.
30. Raick, A.N., Ritchie, A.C.: The fine structural changes induced in the epidermis by croton oil fraction A₁ and two stage carcinogenesis in mouse skin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1971; 12: 66.
31. Rous, P., Kidd, J.G.: Conditional neoplasms and subthreshold neoplastic states. A study of tar tumors in rabbits. *J. Exp. Med.* 1941; 73:365-89.
32. Ryser, H.J.P.: Chemical carcinogenesis. *New Engl. J. Med.* 1971; 285(13):721-34.
33. Saffiotti, U., Shubik, P.: Studies on promoting action in skin carcinogenesis. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1963; 10:489-507.
34. Salaman, M.H., Roe, F.J.C.: Carcinogenesis. *Br. Med. Bull.* 1964; 20(2): 139-44.
35. Achweizer, J., Winter, H.: Changes in regional keratin polypeptide patterns during phorbol ester-mediated reversible and permanently sustained hyperplasia of mouse epidermis. *Cancer Res.* 1982; 42: 1517-29.
36. Scribner, J.D., Süß, R.: Tumor initiation and promotion. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 1978; 18: 137-98.
37. Shoyab, M., De Larco, J.E., Todaro, G.J.: Biologically active phorbol esters specifically alter affinity of epidermal growth factor membrane receptors. *Nature* 1979; 279:387-91.
38. Slaga, T.L., Fischer, S.M., Nelson, K., et al: Studies on the mechanism of skin tumor promotion: evidence for several stages in promotion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980; 77(6) 3659-63.
39. Slaga, T.J., Fischer, S.M., Weeks, C.E., et al: Multistage chemical carcinogenesis in mouse skin. *Curr. Probl. Dermatol.* 1980; 10: 193-218.
40. Slaga, T.J., Fischer, S.M., Weeks, C.E.: Studies on the mechanism involved in multistage carcinogenesis in mouse skin. *J. Cell. Biochem.* 1982, 18(1): 99-119.
41. Slaga, T.J., Fischer, S.M., Weeks, C.E., et al: Specificity and mechanism(s) of promoter inhibitors in multistage promotion. *Carcinog. Comp. Surv.* 1982; 7:19-34.
42. Stejernswärd, J.: Further immunological studies of chemical carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1967; 38: 515-26.
43. Van Duuren, B.L.: Tumor promoting agents in two-stage carcinogenesis. *Prog. Exp. Tumor Res.* 1969; 11: 51-68.
44. Van Duuren, B.L., Sivak, A.: Tumor-promoting agents from *Croton tiglium* L. and their mode of action. *Cancer Res.* 1968; 28: 2349-56.
45. Van Lancker, J.L.: Molecular and cellular mechanism in disease. New York, Springer-Verlag 1976. Vol. 2, Cap. 16, p. 970-88.
46. Verma, A.K., Asshendel, C.L., Boutwell, R.K.: Inhibition by prostaglandin synthesis inhibitors of the induction of epidermal ornithine decarboxylase activity, the accumulation of prostaglandins, and tumor promotion caused by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res.* 1980; 40(2): 308-15.
47. Verma, A.K., Boutwell, R.K.: Vitamin A acid (retinoid acid), a potent inhibitor of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis. *Cancer Res.* 1977; 37: 2196-201.
48. Verma, A.K., Shapas, B.G., H.M., et al: Correlation of the inhibition by retinoids of tumor promoter-induced mouse epidermal ornithine decarboxylase activity and skin tumor promotion. *Cancer Res.* 1979; 39: 419-25.
49. Verma, A.K., Slaga, T.J., Wertz, P.W., et al: Inhibition of skin tumor promotion by retinoic acid and its metabolite 5,6-epoxyretinoic acid. *Cancer Res.* 1980; 40(7): 2367-71.
50. Weinstein, I.B., Horowitz, A.D., Mufson, R.A., et al: Biochemical effects of the phorbol ester tumor promoters and their implications for polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenesis. In: Weinstein, I. B. *Polycyclic hydrocarbons and cancer*. New York, Academic Press 1981; Vol. 3, 293-315.
51. Weinstein, I.B., Troll, W.: National Cancer Institute workshop on tumor promotion and cofactors in carcinogenesis. *Cancer Res.* 1977; 37: 3461-3.
52. Yamagiwa, K., Ichikawa, K.: Neoplasia. In: Robbins, S.L., Cottrán, R.S.: *Patologia estrutural e funcional*. 2. ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1983. Cap. 5, p. 143.
53. Yuspa, S.H., Hennings, H., Saffiotti, U.: Cutaneous chemical carcinogenesis: past, present, and future. *J. Invest. Dermatol.* 1976; 67: 199-208.

INFORMES

II ENCONTRO DE EDITORES DE REVISTAS CIENTÍFICAS DOCUMENTO FINAL

a) Premissas

1. A política de divulgação científica e tecnológica é parte integrante da política global de ciência e tecnologia do País e, por consequência, o financiamento desta atividade deverá constar dos orçamentos e dos programas de Pesquisa e Desenvolvimento das agências financiadoras e de outras instituições.

Para adequar os recursos às reais necessidades do setor, seriam necessários, no mínimo, 2% dos recursos efetivamente alocados à Pesquisa e Desenvolvimento pelas agências financiadoras e pelas instituições de pesquisa.

2. O pesquisador brasileiro deve ser conscientizado de sua responsabilidade na publicação ampla dos resultados de seu trabalho em revistas científicas nacionais.

3. Os progressos da pesquisa científica e tecnológica do País estão a exigir um salto qualitativo e quantitativo na informação científica e tecnológica.

4. Deve ser reconhecida a importância das revistas científicas como espelho da produção científica nacional.

b) Recomendações às agências financiadoras e órgãos públicos

1. Que as agências financiadoras estudem mecanismos de pagamento de salários às equipes de editoração científica, visando a criar estruturas profissionais;

2. que o MEC destine recursos às bibliotecas universitárias para assinatura de revistas científicas nacionais e de boa qualidade;

3. que as agências coordenadoras do Programa Setorial de Publicações em Ciência e Tecnologia concedam — por tempo determinado — um adicional de 15% sobre o total de recursos fornecidos a cada revista, para que a entidade responsável pela publicação envie 200 exemplares a bi-

bliotecas, entidades e grupos de sua área de especialização no Brasil e 100 exemplares para bibliotecas congêneres no exterior. Tais recursos adicionais destinam-se a cobrir os custos com manipulação, embalagem e postagem dos exemplares. Os editores propõem as entidades a serem contempladas, para referendo pela agência financiadora;

4. que haja maior pontualidade na liberação dos recursos pelos órgãos financiadores. A notificação da aprovação e valor do financiamento deve ser imediata, para fins de planejamento;

5. que a avaliação de revistas científicas da mesma área por parte das agências financiadoras seja feita em conjunto para melhor julgamento;

6. que as agências financiadoras criem mecanismos de estímulo à publicação, em revistas científicas nacionais, dos resultados dos projetos de pesquisas por elas financiados. Tal estímulo deve ser estendido à publicação de resumos e/ou artigos baseados em teses de pós-graduação;

7. que a FINEP estimule as pequenas e médias empresas nacionais, por ela financiadas, a veicular anúncios de seus produtos nas revistas científicas nacionais;

8. que haja uma maior articulação entre as agências financiadoras.

c) Recomendações aos editores

1. Que as revistas científicas procurem ter uma abrangência nacional;

2. que sejam obedecidos certos padrões editoriais mínimos e normas técnicas, tais como: títulos, legendas, resumos, palavras-chave em português e inglês, bibliografias com dados completos, etc.;

3. que a ABEC difunda as revistas científicas nacionais em eventos como feiras de livros, congressos e reuniões;

4. que haja intercâmbio de anúncios padronizados entre as revistas nacionais, bem como as

congêneres do exterior. A ABEC deve estudar a criação de um *pool* de publicidade;

5. que os *referees* recebam os pareceres de outros *referees* quando da apreciação de um mesmo trabalho;

6. que haja uma maior promoção das revistas nacionais nos países do terceiro mundo, particularmente nos países de língua portuguesa e espanhola;

7. que se organize a administração das revistas e racionalize o trabalho, com a progressiva profissionalização das equipes;

8. que as revistas publiquem o documento final do II Encontro de Editores de Revistas Científicas;

d) Recomendações às agências e aos editores

1. Estimular a existência de pelo menos uma revista científica de bom nível em cada área do conhecimento;

2. maior agressividade e profissionalização na difusão das revistas;

3. no processo de avaliação de pesquisadores, técnicos e professores devem ser consideradas

em pé de igualdade suas contribuições em revistas nacionais de bom nível e em revistas internacionais;

4. a regularidade das publicações é uma meta a ser atingida pelas revistas, para aumentar sua credibilidade é possibilitar sua indexação nos órgãos nacionais e estrangeiros;

5. para melhor adequação do percentual financiado pelas agências, os orçamentos devem passar a incluir todos os custos, entre os quais a remuneração dos editores e equipes;

6. os alunos de graduação e pós-graduação devem ser considerados como um público a ser também atingido pela comunicação científica e tecnológica;

7. o II Encontro recomenda que seja constituída, no prazo de 60 dias da data deste encontro, uma comissão composta de representantes das agências financiadoras e da Associação Brasileira de Editores Científicos, para elaborar um documento sobre política de publicação técnico-científica no Brasil, a ser amplamente divulgado;

8. os participantes do II Encontro apóiam o projeto de mensalização da Revista Ciência Hoje.

SUMÁRIO 1985
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 31 (1)
Mar. 1985

	Pág.
1 Granuloma eosinófilo do osso: o papel da radioterapia MARIA IZABEL S. PINEL, LUIS SOUHAMI, LÚCIA DE FÁTIMA M. DA CUNHA, ANTÔNIO TADEU RODRIGUES e SÉRGIO LANNES VIEIRA	:5
2 Carcinoma da uretra feminina EDUARDO LINHARES, ANTÔNIO LUIS SEIXAS, JOSÉ AUGUSTO DRIENDL, ANTÔNIO AUGUSTO ORNELAS, JOÃO RANGEL e NELSON JABOUR FIOD	:11
3 Contaminação de ventiladores mecânicos: estudo epidemiológico LUIZ EDUARDO BERMUDEZ, ANNE MARIE MEDEIROS VAZ e SHEILA MORAES ARAÚJO	:15
4 A contribuição da microcirurgia reparadora no tratamento do paciente oncológico II - Conclusão. MÁRIO SÉRGIO LOMBA GALVÃO, ANTÔNIO CORTE REAL BRAGA e JOSÉ ROBERTO WANCE DE SOUZA	:19

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 31 (2)
Jun. 1985

5 Carcinoma primário de vesícula biliar ANTONIO ZILLOTTO JÚNIOR, JOHN EUGEN KUNZLE	:103
6 Tratamento da dor abdominal de origem neoplásica: bloqueio neurolítico do plexo celíaco ANTONIO BENTO DE CASTRO e SEBASTIÃO GUSMÃO	:107
7 Citologia aspirativa no carcinoma da mama LUIZ HENRIQUE GEBRIN, ODAIR FERRARO, FAUSTO F. BARACAT, HARTHUT GRABERT e GERALDO R. DE LIMA	:115
8 Quimioterapia adjuvante no câncer da mama ADALBERTO BROECKER NETO, SÉRGIO LAGO, RODOLFO COUTINHO RADKE, AILZO JOSÉ DA COSTA e IARA A. HUDSON	:119
9 Análise do carcinoma bucal. Casuística do hospital Napoleão Laureano João Pessoa MARIA CARMELI C. SAMPAIO, FERNANDO G. BIRMAN, MOACYR D. NOVELLI e ESTHER G. BIRMAN	:125
10 O tratamento de infecção por bacilos gram-negativos em pacientes imunossuprimidos LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ	:131
11 Avaliação do potencial cardiotoxico do VP-16 através de um modelo experimental utilizando ratas albinas: Discussão de achados anátomo-patológicos GILBERTO SCHWARTSMANN, CARMEM LÚCIA OLIVEIRA DA SILVA, LUCAS P. TEIXEIRA, LUIZA RANGEL RICHARD R. GURSKI, FÁBIO SEGAL, LÍGIA B. COUTINHO e MARIA MARQUES	:137
12 Estudo sobre os efeitos de antiinflamatório não esteróide sobre a carcinogênese química na pele de camundongos BALB/C MARIA SUELY FERNANDES REYMÃO	:143

- 13 Componente psíquica da síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica
GILSON L. DELGADO :149
- 14 Apoio emocional a pacientes com doença de Hodgkin:
notas sobre uma experiência
SERGIO LUIŠ FARIAS e SÉRGIO SILVEIRA CAMARGO :157
- 15 Management of laryngeal carcinoma
ANDREW R. HARWOOD :161
- 16 Síndrome de imunodeficiência adquirida e sarcoma de Kaposi do reto em homossexual.
A propósito de um caso no Rio de Janeiro
JOSÉ CARLOS DO VALLE e ARMANDO DA ROCHA NOGUEIRA 169

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 31 (3)
Set. 1985

- 17 A experiência mundial no controle do câncer cérvico-uterino e de mama.
Tendências e problemas
DAVID BOYES :179
- 18 Avaliação da situação atual das ações de controle
ESTELA DE AQUINO :185
- 19 Estratégias de integração à assistência à saúde da mulher
ELIANA TADDEI :189
- 20 Implantação das ações integradas no município do Rio de Janeiro. O trabalho em uma das áreas de planejamento
DIANA MAUL DE CARVALHO :191
- 21 Aspectos epidemiológicos no Brasil
EDUARDO FAERSTEIN :193
- 22 Critérios para a definição de populações de riscos e da periodicidade dos exames
ALAN R. HUTCHINSON :199
- 23 Métodos e indicadores de avaliação das atividades
DAVID BOYES :201
- 24 Programação e avaliação das atividades de controle:
A experiência de Campinas
LUIZ CARLOS ZEFERINO :205
- 25 Breve introdução ao tema
JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI :211
- 26 Avaliação da rede laboratorial das secretarias estaduais de saúde
MARIA MERCÊS PONTES CUNHA :213
- 27 Programa integrado de tecnologia em citopatologia:
uma experiência de regionalização do apoio laboratorial
MÁRIO JACONIANI :221
- 28 Sistema integrado de controle do câncer: perspectiva de organização da assistência hospitalar em câncer
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA :223
- 29 Considerações iniciais
ELIANA TADDEI :225

30	A Experiência de São Paulo ELIZABETH MELONI VIEIRA	:227
31	A Experiência do Rio Grande do Sul LYGIA PRATINI DE MORAES	:229
32	A Experiência de Pernambuco REGINA MARIA BARBOSA ADDOR	:233
33	A Experiência de Goiás ANA MARIA COSTA	:235
34	Relatório final	:237

**REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 31 (4)
Dez. 1985**

35	Cirurgia conservadora e radioterapia no tratamento do câncer da mama LUIS SOUHAMI, JURANDIR P. CARVALHO FILHO e MIGUEL F. GUIZZARDI	:243
36	Quimioterapia primária em carcinoma avançado de cabeça e pescoço JUVENAL ANTUNES DE OLIVEIRA FILHO, FERNANDO MEDINA DA CUNHA, WERNER ROEDEL SCHLUPP, HONÓRIO CHIMINAZZO JUNIOR e LUDMILLA MEDINA DA CUNHA	:249
37	Padrão de resistência aos antibióticos entre cepas de <i>serratia marcescens</i> isoladas de pacientes imunossuprimidos LUIZ EDUARDO BERMUDEZ e ERALDO VIDAL	:255
38	Pediatric brain stem tumors: analysis of 25 cases M. IZABEL S. PINEL, C. KALIFA, D. SARRAZIN e J. LEMERLE	:259
39	Contribuição da ultra-sonografia abdominal ao estadiamento da neoplasia pulmonar RUBENS SOUZA DE ARAÚJO PINHEIRO	:265
40	Efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação ALEXANDRE RODRIGUES DE OLIVEIRA	:269
41	Estudos das reações emocionais e grau de informação sobre a doença em uma população de pacientes com câncer no Rio Grande do Sul – Brasil GILBERTO SCHWARTSMANN, CLÁUDIO LAKS EIZIRIK, ANA LUÍZA KAUFFMANN, FLÁVIA FRIEDMAN MALTIZ, LILIANA RAMOS DO AMARAL, MAURO SOIBELMAN, VÂNIA GOMES DE MENEZES e VIVIAN PERES DAY	:277
42	Opinião/atualização: O tratamento do câncer com Interleucina-2 VIVIAN M. RUMJANECK	:283
43	Temas de revisão: Carcinogênese química cutânea MARIA ANGÉLICA GUZMÁN SILVA e JORGE S. P. GUIMARÃES	:285

ÍNDICE DE AUTORES E TÍTULOS
(Os números remetem ao item que precede a referência bibliográfica)

- ADDOR, Regina Maria Barbosa. A experiência de Pernambuco 32
- AQUINO, Estela de. Avaliação da situação atual das ações de controle 18
- BERMUDEZ, Luiz Eduardo. Contaminação de ventiladores mecânicos: estudo epidemiológico 3
- . O tratamento de infecção por bacilos gram-negativos em pacientes imunossuprimidos 10
 - . Padrão de resistência aos antibióticos entre cepas de *serratia marcescens* isoladas de pacientes imunossuprimidos 37
- BOYES, David. A experiência mundial no controle do câncer cérvico-uterino e de mama: tendências e problemas 17
- . Métodos e indicadores de avaliação das atividades 23
- BROECKER NETO, Adalberto. Quimioterapia adjuvante no câncer da mama 8
- CARVALHO, Diana Maul de. Implantação das ações integradas no município do Rio de Janeiro. O trabalho em uma das áreas de planejamento 20
- CASTRO, Antônio Bento de. Tratamento da dor abdominal de origem neoplásica: bloqueio neurolítico do plexo celíaco 6
- COSTA, Ana Maria. A experiência de Goiás 33
- CUNHA, Maria Mercês Pontes. Avaliação da rede laboratorial das Secretarias Estaduais de Saúde 26
- DELGADO, Gilson L. Componente psíquico da síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica 13
- FAERSTEIN, Eduardo. Aspectos epidemiológicos no Brasil 21
- FARIAS, Sérgio Luis. Apoio emocional a pacientes com doença de Hodgkin: notas sobre uma experiência 14
- GALVÃO, Mário Sergio Lomba. A contribuição da microcirurgia reparadora no tratamento do paciente oncológico. II – conclusão 4
- GEBRIN, Luiz Henrique. Citologia aspirativa no carcinoma da mama 7
- HARWOOD, Andrew R. Management of laryngeal carcinoma 15
- HUTCHINSON, Alan R. Critérios para a definição de população de risco e da periodicidade dos exames 22
- JACONIANI, Mário. Programa integrado de tecnologia em citopatologia: uma experiência de regionalização do apoio laboratorial 27
- LIMA, Luiz Felipe Moreira. Sistema integrado de controle do câncer: perspectiva de organização da assistência hospitalar em câncer 28
- LINHARES, Eduardo. Carcinoma da uretra feminina 2
- MORAES, Lygia Pratini de. A Experiência do Rio Grande do Sul 31

- OLIVEIRA, Alexandre Rodrigues de. Efeitos carcinogênicos de radiação 40
- OLIVEIRA FILHO, Juvenal Antunes. Quimioterapia primária em carcinoma da cabeça e do pescoço 36
- PINHEIRO, Rubens Souza de Araújo. Contribuição da ultra-sonografia abdominal ao estadiamento da neoplasia pulmonar 39
- PINEL, Maria Izabel S. Granuloma eosinófilo do osso: o papel da radioterapia 1
- . Pediatric brain stem tumors: analysis of 25 cases 38
- PINOTTI, José Aristodemo. Breve introdução ao tema 25
- RUMJANECK, Vivian M. O tratamento do câncer com interleucina-2 42
- REYMÃO, Maria Suely Fernandes. Estudo sobre os efeitos de antiinflamatório não esteróide sobre a carcinogênese química na pele de camundongo BALB/C 12
- SAMPAIO, Maria Carméli C. Análise do carcinoma bucal. Casuística do Hospital Napoleão Laureano João Pessoa 9
- SILVA, M^ª Angélica Guzmán. Carcinogênese química cutânea 43
- SCHWARTSMANN, Gilberto. Avaliação do potencial cardiotoxico do VP-16 através de um modelo experimental utilizando ratas albinas: discussão de achados anátomo-patológicos 11
- . Estudo das relações emocionais e grau de informação sobre a doença em uma população de pacientes com câncer no Rio Grande do Sul — Brasil 41
- SOUHAMI, Luis. Cirurgia conservadora e radioterapia no tratamento do câncer de mama 35
- TADDEI, Eliana. Estratégias de integração à assistência à saúde da mulher 19
- . Considerações iniciais 29
- VALLE, José Carlos do. Síndrome de imunodeficiência adquirida e sarcoma de Kaposi do reto em homossexual. A propósito de um caso no Rio de Janeiro 16
- VIEIRA, Elizabeth Meloni. A experiência de São Paulo 30
- ZEFERINO, Luiz Carlos. Programação das atividades de controle: a experiência de Campinas 24
- ZILLOTTO JÚNIOR, Antônio. Carcinoma primário de vesícula biliar 5

ÍNDICE DE CO-AUTORES
(Os números remetem ao item que preceder a referência bibliográfica)

- AMARAL, Lílíana Ramos do 41
ARAÚJO, Sheila Moraes 3
BARACAT, Fausto F. 7
BIRMAN, Esther G. 9
BIRMAN, Fernando G. 9
BRAGA, Antônio Corte Real 4
CAMARGO, Sérgio Silveira 14
CARVALHO FILHO, Jurandir P. 35
CHIMINAZZO JÚNIOR, Honório 36
COSTA, Aílzo José da 8
COUTINHO, B. 11
CUNHA, Fernando Medina da 36
CUNHA, Lúcia de Fátima M. da 1
CUNHA, Ludmilla Medina da 36
DAY, Vivian Peres 41
DRIENDL, José Augusto 2
ELZIRIK, Cláudio Laks 41
FERRARO, Odair 7
FIOD, Nelson Jabour 2
GRABERT, Hartmut 7
GUIMARÃES, Richardi R. 11
GUSMÃO, Sebastião 6
GUIZZARDI, Miguel F. 35
HUDSON, Iara A. 8
KALIFA, C. 38
KAUFFMANN, Ana Luíza 41
KUNZLE, Johann Eugen 5
LEMERLE, L. 38
LOGO, Sérgio 8

- LIMA, Geraldo R. de 7
MALTIZ, Flávia Friedmann 41
MARQUES, Maria 11
MENEZES, Vânia Gomes de 41
NOGUEIRA, Annando da Rocha 16
NOVELLI, Moacyr D. 9
ORNELLAS, Antônio Augusto 2
RADKE, Rodolfo Coutinho 8
RANGEL, João 2
RANGEL, Luiza 11
RODRIGUES, Antonio Tadeu 1
SARRAZIN, D. 38
SCHLUPP, Werner Roedel 36
SEGAL, Fábio 11
SEIXAS, Antônio Luís 2
SGARBI, Emilio Carlos 5
SILVA, Carmen Lúcia Oliveira da 11
SOIBERMAN, Mauro 41
SOUHAMI, Luis 1
SOUZA, José Roberto Wance 4
TEIXEIRA, Lucas P. 11
VAZ, Anne Marie Medeiros 3
VIDAL, Eraldo 37
VIEIRA, Sérgio Lannes 1

ÍNDICE DE ASSUNTOS
(Os números remetem ao item que precede a referência bibliográfica)

ABDÔMEN

neoplasia

dor

Bloqueio neurolítico 6

AIDS ver SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

ANTIBIÓTICOS 10, 37

BLEOMICINA ver sobre QUIMIOTERAPIA

BOCA

carcinoma 9

CABEÇA E PESCOÇO

cirurgia 15

quimioterapia 36

radioterapia 15, 36

CÂNCER ver também sobre o órgão afetado

boca 9

cabeça e pescoço 36

cirurgia

colecistectomia 5

microcirurgia 4

Hodgkin, doença de 14

Kaposi, sarcoma de 16

laringe 15

mama 7, 8, 17, 35

pulmão 39

tronco cerebral 38

útero 2

útero, colo de 17

vesícula biliar 5

CÂNCER CÉRVICO-UTERINO E DE MAMA

epidemiologia

capacitação das equipes de saúde, experiências regionais 29

Goiás 33

Pernambuco 32

Rio Grande do Sul 31

São Paulo 30

controle 34

assistência à saúde da mulher 19

avaliação da situação atual 18

experiência mundial 17

implantação

Rio de Janeiro 20

epidemiologia

detecção precoce 25

assistência hospitalar 28

avaliação da rede laboratorial das Secretarias de Saúde 26

tecnologia em citopatologia 27

programação e avaliação do controle

Brasil 21

população de risco periodicidade dos exames 22, 23

Campinas (São Paulo) experiência 24

CARCINOGENESE

antiinflamatório não esteróide 12
e radiação 40

CARCINOGENESE QUÍMICA

antiinflamatório não esteróide 12
cutânea 43

CARCINOMA ver também CÂNCER

boca 9
laringe
tratamento 15
mama
citologia aspirativa 7
uretra feminina 2
vesícula biliar 5

CARDIOTOXICIDADE

quimioterapia
VP-16
efeitos colaterais 11

CÉRVICO-UTERINO

câncer ver CÂNCER UTERINO E DE MAMA

CIRURGIA

cabeça e pescoço 36
laringe 15
mama 35
microcirurgia 4
uretra feminina 2
vesícula biliar 5

CITOLOGIA ASPIRATIVA

carcinoma
mama 7

CCNU – ver sobre QUIMIOTERAPIA

CICLOFOSFAMIDA – ver sobre QUIMIOTERAPIA

CISPLATINA – ver sobre QUIMIOTERAPIA

CRIANÇA

câncer
tronco cerebral 38
granuloma eosinófilo 1

DOR

neoplasia
abdômen
bloqueio neurolítico 6

EFEITOS PSÍQUICOS

quimioterapia
toxicidade precoce 13
apoio emocional
doença de Hodgkin 14

EPIDEMIOLOGIA

- câncer cérvico-uterino e de mama
 - capacitação das equipes de saúde, experiências regionais 29
 - Goiás 33
 - Pernambuco 32
 - Rio Grande do Sul 31
 - São Paulo 30
- câncer cérvico-uterino e de mama
 - controle 34
 - assistência à saúde da mulher 19
 - avaliação da situação atual 18
 - experiência mundial 17
 - implantação
 - Rio de Janeiro 20
 - deteção precoce 25
 - assistência hospitalar 28
 - avaliação da rede laboratorial das Secretarias de Saúde 26
 - tecnologia em citopatologia 27
 - infecção por bacilos gram-negativos em pacientes imunossuprimidos 10
 - programa e avaliação do controle
 - Brasil 21
 - população de risco e periodicidade dos exames 22, 23
 - Campinas (São Paulo) experiência 24
 - ventiladores mecânicos
 - contaminação 3

FLUOROURACIL ver sobre QUIMIOTERAPIA

GRANULOMA EOSINÓFILO 1

HODGKIN, DOENÇA DE
apoio emocional 14

INFEÇÃO

- bacilos gram-negativos
 - pacientes imunossuprimidos 10
- ventiladores mecânicos
 - contaminação 3

INTERLEUCINA-2 42

KAPOSI, SARCOMA DE
Rio de Janeiro
relato de caso 16

LARINGE

- carcinoma
 - tratamento 15
 - quimioterapia primária 36
 - radioterapia 15

MAMA ver também CÂNCER CÉRVICO-UTERINO E DE MAMA

- câncer
 - cirurgia conservadora 35
 - quimioterapia adjuvante 8
 - radioterapia 35
 - tratamento conservador 35
 - citologia aspirativa 7

MEDICINA EXPERIMENTAL

quimioterapia
VP-16 11

METHOTREXATE ver sobre QUIMIOTERAPIA**MICROCIRURGIA REPARADORA**

oncologia 4

NEOPLASIA

abdômen
dor
 bloqueio neurolítico 6
tronco cerebral 38

PULMÃO

estadiamento 39

QUIMIOTERAPIA ver também sobre o NOME DO MEDICAMENTO

câncer
 cabeça e pescoço 36
 mama
 adjuvante 8
 tronco cerebral 38
bleomicina
cabeça e pescoço 36

CCNU

tronco cerebral 38

Ciclofosfamida

cabeça e pescoço 36

Fluorouracil

mama 8

Methotrexate

mama 8

Síndrome da toxicidade precoce

aspectos psíquicos 13

Vincristine

tronco cerebral 18

VM-26

tronco cerebral 38

VP-16

efeitos colaterais
 cardiotoxicidade 11

RADIOTERAPIA 1, 35, 18, 40

cabeça e pescoço 36
granuloma eosinófilo 1
laringe 15
mama 35
quimioterapia
 associação 36, 38
tronco cerebral 38

SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Rio de Janeiro
 relato de caso 16

TRONCO CEREBRAL

quimioterapia 38
radioterapia 38

ULTRA-SONOGRAFIA
abdominal 263

URETRA FEMININA
carcinoma 2

VENTILADORES MECÂNICOS
contaminação 3

VESÍCULA
carcinoma 5

VINCRISTINE ver sobre QUIMIOTERAPIA

VM-26 ver sobre QUIMIOTERAPIA

VP-16 ver sobre QUIMIOTERAPIA

**Este índice foi elaborado pelas bibliotecárias do Instituto Nacional do Câncer,
Sílvia Cristina Oliveira Dalston e Valéria Pacheco**

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

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

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

Promoção:

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

Coordenação:

Dr. Adalberto Broecker Neto

Comissão Organizadora:

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

Apoio:

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

Colaboração:

Laborterápica Bristol

CONCURSO DE TRABALHOS CIENTÍFICOS

— Regulamento —

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

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

Data: 19 a 22 de novembro de 1986

ORGANIZAÇÃO:

Sociedade Brasileira de Radiologia

PATROCÍNIO:

Colégio Brasileiro de Radiologia

TEMAS PRINCIPAIS:

Radiologia Óssea
Radiologia Pediátrica

GRUPOS DE TRABALHO:

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

CURSOS DE ATUALIZAÇÃO:

Ultra-sonografia
Avanços em Radiologia do aparelho digestivo

TEMAS LIVRES:

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

INFORMAÇÕES:

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

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

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

1º REQUISITOS

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

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

cias do Regulamento específico estabelecido pela SBC.

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

2º TRAMITAÇÃO

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

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

3º DOS CANDIDATOS

Os candidatos deverão preencher as seguintes condições:

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

4º DAS INSCRIÇÕES

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

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

5º DAS PROVAS

O exame para Especialista em Cancerologia constará das seguintes provas:

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

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

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

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

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

6º DISPOSIÇÕES GERAIS

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

7º PROGRAMA DO EXAME

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

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

8º AVALIAÇÃO CURRICULAR

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

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

8.4. — PÓS-GRADUAÇÃO — 70 PONTOS

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

NATIONAL MEDICAL RESEARCHER MATCHING PROGRAM

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

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

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

For detailed information, prospective applicants may contact;

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



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

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

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

All applications to:

SECRETARIAT

E.S.O. European School of Oncology

Via Venezian, 1 – 20133 MILANO – Italy

Tel. 02/294662-2364279 – Telex 333290

TUMIST I

COURSES IN 1986

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

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

SEMINARS IN 1986

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

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER RESIDÊNCIA MÉDICA

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

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

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

Para Maiores informações, por favor contactar:

**CENTRO DE ESTUDOS E ENSINO
 AMADEU FIALHO
 INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER
 COORDENADORIA DE RESIDÊNCIA
 MÉDICA ou SECRETARIA
 PRAÇA CRUZ VERMELHA, 23 – 4º andar
 20230 – RIO DE JANEIRO – RJ
 Telefones: 232-2079 ou 292-4110 R: 242**

SOCIEDADE TEUTO-BRASILEIRA DE MEDICINA

A Sociedade Teuto-Brasileira de Medicina estará realizando de 21 a 26 de setembro de 1986,

em Fortaleza, o congresso multidisciplinar "MEDICINA 86". Dentro deste congresso vários simpósios e cursos serão realizados, incluindo AIDS, Imunologia, Oncologia, Cirurgia de Transplante, etc. Eminentemente conferencistas nacionais e estrangeiros estarão participando.

*Para maiores informações escrever à:
 Sociedade Teuto-Brasileira de Medicina
 "MEDICINA 86"
 Rua Bárbara de Alencar, 153
 60140 – Fortaleza – Ceará
 Tel: (085) 231-6916*

CENTRO DE ONCOLOGIA CAMPINAS (C. O. C.)

O C. O. C. admite físico em radioterapia com título em especialista para chefiar seu departamento de Física Médica.

O Serviço de Radioterapia dispõe de : Um Acelerador Linear Sagittaire (Fótons 25 MV e elétrons de 7 MeV a 32 MeV), um aparelho de Cobalto ELDORADO 78, um aparelho de RT convencional (Merate), fontes de Cs e Sr., e trata em média 125 pacientes por dia.

*Interessados devem contactar: Dr. Honório
 Chiminazzo Junior – Centro de Oncologia Campi-
 nas – Rua Alberto de Salvo, 311 – Barão
 Geraldo – 13100 - Campinas –SP.
 Tel: (0192) 39-1225*

INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

A Revista Brasileira de Cancerologia tem por finalidade publicar artigos originais que contribuam para o conhecimento sobre o câncer e ciências afins. Publica também artigos para as seções de Atualização, de Revisão e de Notas e Informações. Aceitam-se também matérias encaminhadas como Cartas ao Editor.

Os textos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente à Revista Brasileira de Cancerologia, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da Revista e da decisão do corpo Editorial. Os manuscritos não aceitos serão devolvidos. Os trabalhos aceitos e publicados são de propriedade da Revista, vedada tanto a reprodução, mesmo que parcial em outros periódicos, como a tradução para outro idioma, sem a autorização da Comissão de Publicações.

Os trabalhos aceitos para publicação poderão sofrer pequenas modificações redatoriais no seu texto, para adequação do estilo editorial da Revista. No caso do trabalho incluir informações previamente publicadas (tabelas, figuras, etc.) é da responsabilidade do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos responsáveis pelo *copyright*.

Os trabalhos devem ser endereçados em duas vias (um original e uma cópia) para:

EDITOR
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
PRAÇA CRUZ VERMELHA, 23 — sala 320
20230 — RIO DE JANEIRO — RJ — BRASIL

Devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas datilografadas em uma só face, com máquina de tipo "standard", com espaço duplo, em folha de papel tamanho ofício, mantendo margens laterais de 3cm. Na página de rosto devem constar o título, nome(s) do(s) autor(es), qualificação profissional e docente de cada um, o local de realização do trabalho e seu endereço. Se o trabalho tiver sido apresentado em reunião científica, isto deve ser indicado no rodapé da página; se for subvencionado, indicar o patrocinador e o número do processo.

Cada componente do trabalho deve ser iniciado numa nova página, na seguinte seqüência:

- . Página de Rosto
- . Sumário com Unitermos
- . Texto
- . Agradecimentos
- . Referências Bibliográficas
- . Tabela — Cada tabela completa com título e legenda numa folha separada
- . Legendas para figuras

Cada página deverá incluir um cabeçalho com título em forma reduzida de não mais de 40 caracteres (incluindo letras e espaços) e o sobrenome do autor responsável.

Numerar as páginas consecutivamente começando pela página de rosto.

RESUMOS — Devem ser apresentados dois resumos, um em português e o outro em inglês, no máximo com 300 palavras. Unitermos devem acompanhar os resumos, até o máximo de 10.

TEXTO — O texto dos artigos originais deverá ser, se possível, dividido nas seguintes seções: Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS — Devem ser apresentadas de acordo com os exemplos abaixo:

— *Artigos de Revista* (listar todos os autores quando sejam seis ou menos; se forem sete ou mais, listar somente os três primeiros e acrescentar *et al.*).

Ex.: Kroeff M. Câncer e Gravidez. Sarcoma da parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. Rev. Bras. Cancerol. 1947; 1: 31-41.

Hersh EM, Mavligit GM, Gutterman JU. Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation of the cancer patient. Med. Clin. North Am. 1976; 60: 623-639.

— *Livros*

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

— *Capítulo de livro*

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-72.

Numerar as referências consecutivamente na ordem nas quais elas são citadas no texto. Use o estilo dos exemplos acima. Os títulos dos jornais deverão ser abreviados de acordo com o estilo utilizado no Index Medicus. A exatidão das referências bibliográficas é da responsabilidade dos autores.

Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em nota de rodapé.

TABELAS — Deverão ser datilografadas em espaço duplo e em folhas separadas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos seguidas de um título específico. As informações contidas devem ser suficientemente claras e devem suplementar, e não duplicar, o texto.

FIGURAS — Devem ser remetidos os originais e não fotocópias. As fotografias devem ser em preto e branco e em papel brilhante, de pelo menos, 12 x 9cm suficientemente claras para permitir uma boa reprodução. Os desenhos devem ser feitos a nanquim preto e as letras traçadas por normógrafo. As legendas para as figuras deverão ser datilografadas em espaço duplo em folhas separadas.

SEPARATA — De cada trabalho são tiradas 15 separatas, entregues ao autor responsável.

A RBC segue as orientações elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicadas sob o nome Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Annals of Internal Medicine 1982; 96 (part. 1): 766-771) e sugere aos autores sua consulta em caso de dúvida.

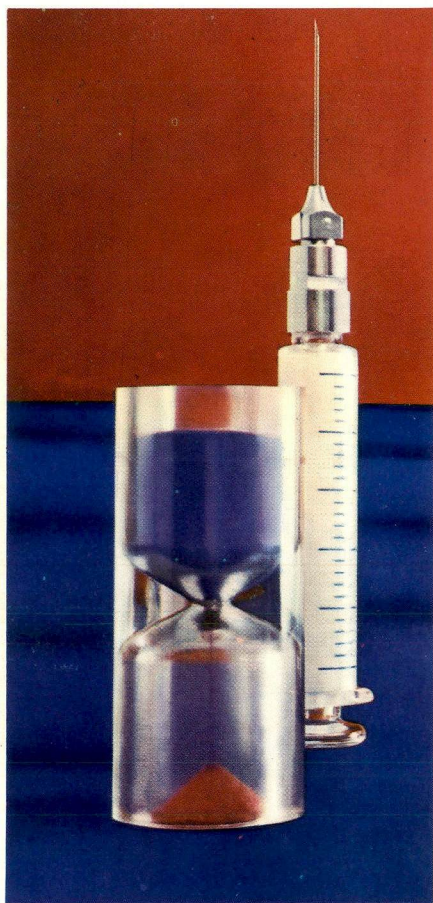
Planejamento visual, gráfico e editorial
ecn – Editora Científica Nacional Ltda.
Av. Almirante Barroso, 97 – Grupo 701/703
Tels.: (021) 262-2825 – 262-2149 e 262-2247

diprospan

INJETÁVEL

2 mg de fosfato de
betametasona

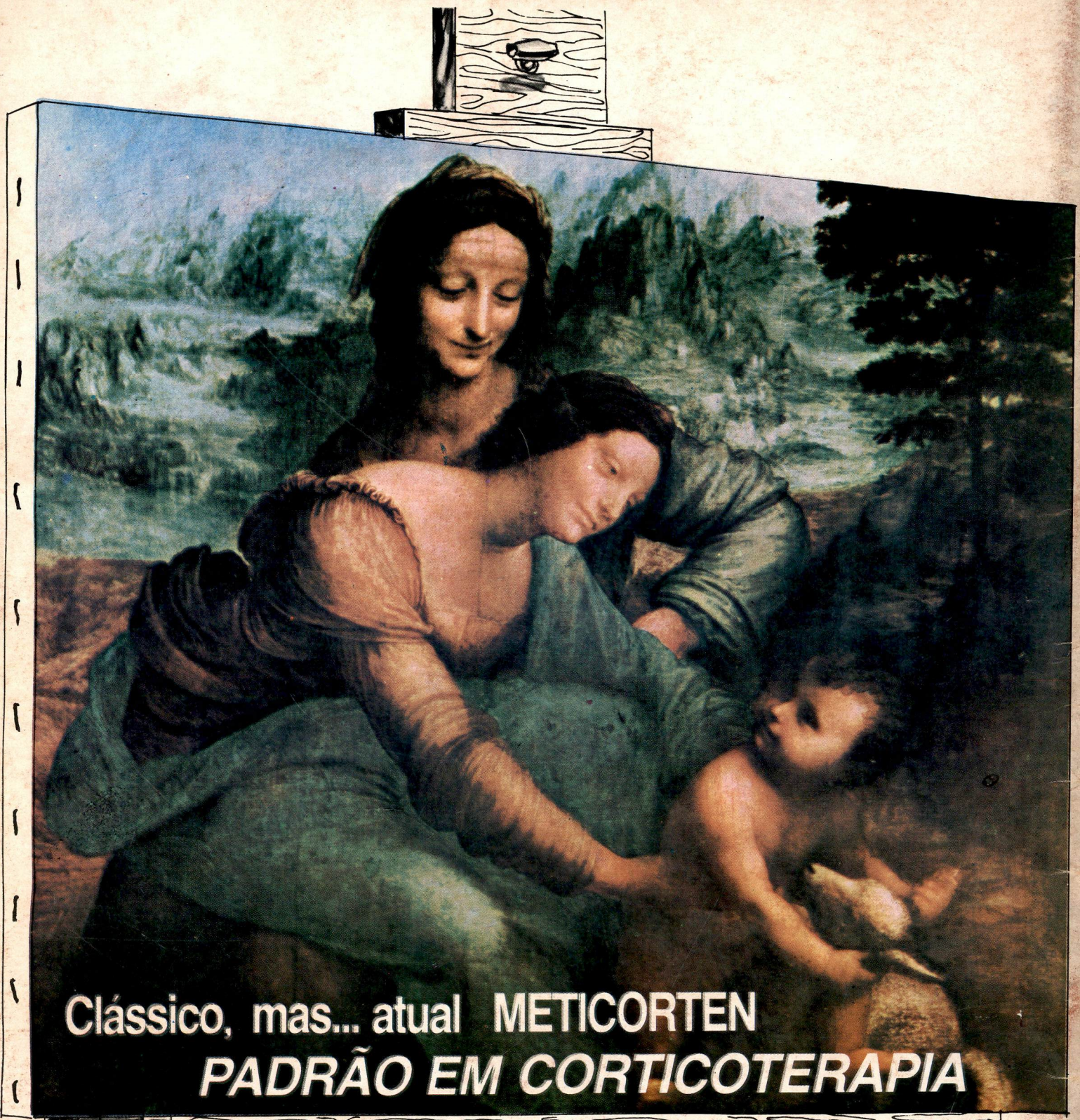
5 mg de dipropionato
de betametasona



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

- 2 mg de fosfato de betametasona para alívio imediato

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



Clássico, mas... atual METICORTEN
PADRÃO EM CORTICOTERAPIA

