

Ex. 1

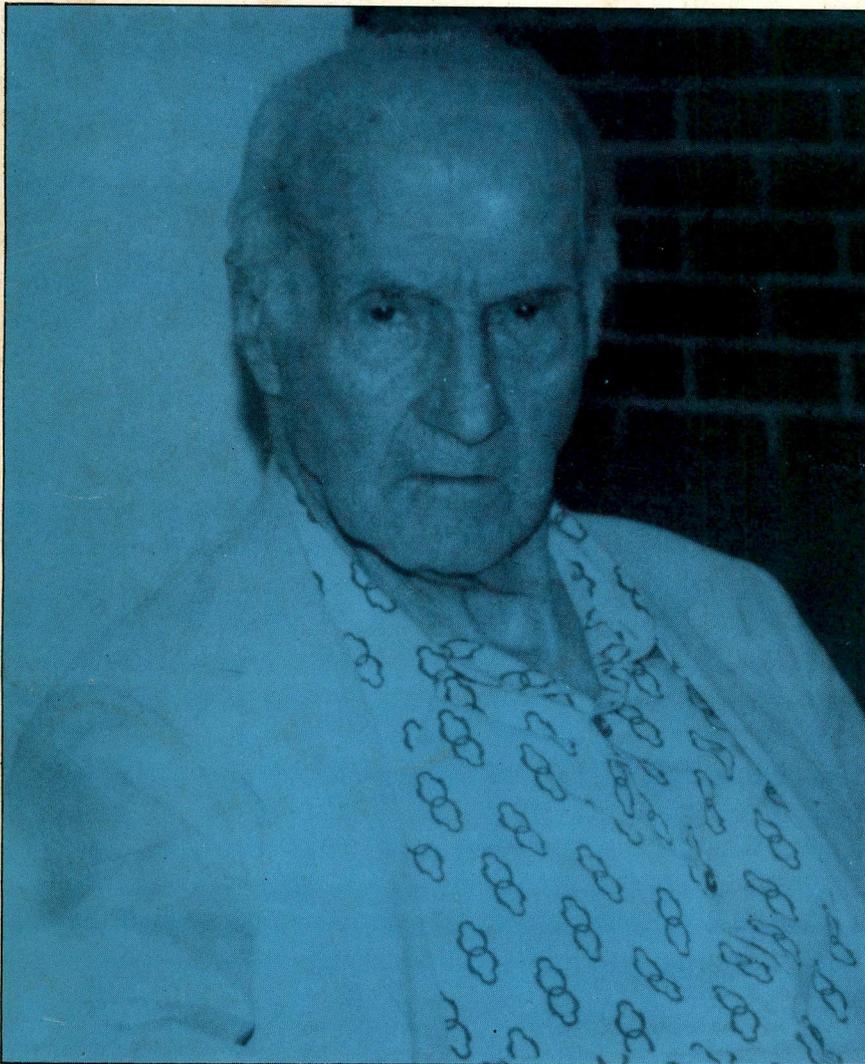
ISSN 0034-7116

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

N.º 2  
VOL. 30  
JAN.  
1984



# Revista Brasileira de Cancerologia



**Professor Mário Kroeff**  
1891 - 1983

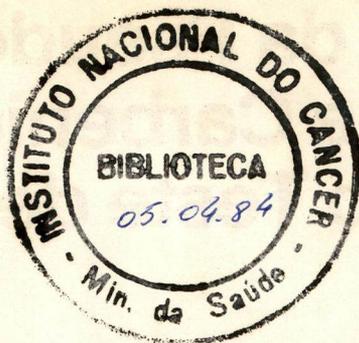
## NESTE NÚMERO:

- RESISTÊNCIA DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA À CARBENICILINA. AVALIAÇÃO DO TESTE DE DIFUSÃO EM PLACA
- CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR. EXPERIÊNCIA DE DOIS ANOS
- APLICAÇÃO DA LARANJA DE ACRIDINA. MÉTODO AUXILIAR COMPARATIVO EM ESTUDOS DE FLUORESCÊNCIA
- TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA AVANÇADO
- METÁSTASES DO MELANOMA MALIGNO PARA O TUBO DIGESTIVO. ALGUNS ASPECTOS CLÍNICO-RADIOLÓGICOS
- SÍNDROME DA SELA VAZIA
- IMPROVED MANAGEMENT OF THE ADVANCED NONSEMINOMATOUS TESTIS CANCER
- TRATAMENTO DOS TUMORES DE ESÔFAGO. EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE ONCOLOGIA

R  
EX 1

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY

# Revista Brasileira de Cancerologia



## ARTIGOS

- 2 RESISTÊNCIA DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA À CARBENICILINA. AVALIAÇÃO DO TESTE DE DIFUSÃO EM PLACA**  
*Luiz Eduardo Bermudez, Eduardo Braz Neto, Eraldo Vidal*
- 6 CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR. EXPERIÊNCIA DE DOIS ANOS**  
*Luiz Eduardo Bermudez, Eraldo Vidal, Mario Panza, Eduardo Velasco, Marcio Cesar Nascimento, Anne Maria Medeiros Vaz*
- 14 APLICAÇÃO DA LARANJA DE ACRIDINA. MÉTODO AUXILIAR COMPARATIVO EM ESTUDOS DE FLUORESCÊNCIA**  
*M. R. Q. Kastner, A. M. S. Schettino*
- 18 TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA AVANÇADO**  
*Dr. Geraldo de Matos Sá, Dr. Francisco Arman Gerpe, Dr. Ricardo Bello, Dr. Leonidas Alves Silva*
- 22 METÁSTASES DO MELANOMA MALIGNO PARA O TUBO DIGESTIVO. ALGUNS ASPECTOS CLÍNICO-RADIOLÓGICOS**  
*Dr. João Paulo K. Matushita, Dr. Hilton Augusto Koch, Dra. Carolina Maria de Azevedo*
- 26 SÍNDROME DA SELA VAZIA**  
*Carolina Maria de Azevedo, Sérgio de Paula Gomes, João Paulo Matushita, Hilton A. Koch*
- 29 IMPROVED MANAGEMENT OF THE ADVANCED NONSEMINOMATOUS TESTIS CANCER**  
*Davor Vugrin*
- 34 TRATAMENTO DOS TUMORES DE ESÔFAGO. EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE ONCOLOGIA**  
*Dr. Jurandir de Almeida Dias, Dr. Marcos Pires e Albuquerque*
- 43 PROFESSOR MÁRIO KROEFF<sup>+</sup> 1891 - 1983**

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

### COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO

Walter Roriz  
Sérgio Allan  
Luiz Souhami Filho  
Elizemann Magalhães  
Emílio Miltidieri  
Esther Nunes Pereira  
Roberto Alfonso Arcuri

### EDITORES

Jorge Wanderley  
Luz Neves  
Laert Pita O. Filho

### REDAÇÃO

Marcio Octávio Agnese  
Luiz Eduardo M. Bermudez  
Sandra Faulhaber  
Maria Berila Conceição  
Secretária: Vera de Castro Silva

### JORNALISTA RESPONSÁVEL

Dr. João Ferreira Santos Neto

### JUNTO À REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Dr. Adilson de Oliveira Lima - PE  
Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer  
Hospital de Câncer de Pernambuco  
Dra. Albantia Melo de Araújo  
Pereira Jorge Corrêa - PE  
Centro de Pesquisas Eliza Esperanza  
Dr. Alfredo Daura Jorge - SC  
Hospital Governador Celso Ramos  
Dr. Almir de Souza Couto - PE  
Sociedade Pernambucana de Cancerologia  
Dr. Antonio Fortes de Pádua  
Filho - PI  
Sociedade Piauiense de Combate ao Câncer  
Dr. Antonio Pedro Mirra - SP  
Sociedade Paulista de Cancerologia  
Dr. Antonio Plácido Peixoto  
Amarante Neto - PR  
Instituto de Câncer de Londrina  
Dr. Aroldo de Paiva Ferreira  
Braga Filho - RS  
Associação Sul-Riograndense de  
Combate ao Câncer  
Dr. Benedito Valdecir de  
Oliveira - PR  
Liga Paranaense de Combate ao Câncer  
Dr. Carlos Inácio de Paula - GO  
Associação de Combate ao Câncer em Goiás  
Dr. Edwin Benedito Montenegro - SP  
Fundação Doutor Amaral Carvalho  
Dr. Ely Chaves - PB  
Fundação Napoleão Laureano  
Dr. Fauzer Simão Abrão - SP  
Centro de Estudos dos Residentes  
do Instituto Central da  
Fundação Antonio Prudente  
Dr. Frederico Assis de Salles - DF  
Associação de Combate ao  
Câncer em Brasília  
Dr. Jayme Brandão de Marsillac - RJ  
Sociedade de Cancerologia do  
Estado do Rio de Janeiro  
Legião Feminina de Educação e  
Combate ao Câncer  
Dr. João Bosco Lopes Botelho - AM  
Liga Amazonense Contra o Câncer  
Dr. João Fernando Cáfaro Góis - PR  
Conselho Londrinense de  
Assistência à Mulher  
Dr. Jorge Sampaio de Marsillac Motta - RJ  
Associação Brasileira de Assistência aos Cancerosos  
Dr. José Carlos do Valle - RJ  
Hospital de Oncologia do INAMPS  
Dr. José Geraldo Dantas Bezerra - SE  
Fundação de Beneficência  
Hospital de Cirurgia  
Dr. José de Souza Macedo - PA  
Instituto Ofir Lóiola  
Dra. Lúcia Maria Alcântara de  
Albuquerque - CE  
Instituto do Câncer do Ceará  
Dr. Marcos Davi Lemos de Mello - AL  
Santa Casa de Misericórdia de Macaé  
Núcleo de Combate ao Câncer  
Dr. Marcos Rogério Ceccato - ES  
Associação Feminina de Educação  
e Combate ao Câncer  
Dr. Michel Jamra - SP  
Fundação Maria Cecília Souto Vidigal  
Instituto de Hematologia  
Dr. Morton Scheinberg - SP  
Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho  
Dr. Neiro Waechter da Motta - RS  
Sociedade de Cancerologia do Rio Grande do Sul  
Dra. Núbia Mendonça - BA  
Hospital Martagão Gesteira  
Dr. Rafael Abrão Possak - SP  
Fundação Antonio Prudente  
Hospital A.C. Camargo  
Dr. Ricardo José Curioso da Silva - RN  
Liga Norteriograndense de Combate ao Câncer  
Dr. Ruy Eduardo Menezes de Azevedo - MG  
Associação Feminina de Prevenção  
e Combate ao Câncer de Juiz de Fora  
Dr. Sebastião Cabral Filho - MG  
Centro de Estudos e Pesquisas  
Oncológicas de Minas Gerais  
Dr. Wandir Mauro Angotti Carrara - MG  
Associação de Combate ao Câncer  
do Brasil Central

Composição, diagramação, arte-final,  
fotolitos e impressão:

Editora Lidador Ltda.

Rua Paulino Fernandes, 58 -

Botafogo. Tels.: 266-7179 - 266-4105  
e 286-7593. Rio de Janeiro - RJ.

# Resistência da *Pseudomonas Aeruginosa* à Carbenicilina. Avaliação do Teste de Difusão em Placa

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ  
EDUARDO BRAZ NETO  
ERALDO VIDAL

Departamento de Microbiologia e Comissão de Controle de Infecção Hospitalar — Hospital do INCa — Rio de Janeiro

As infecções por *Pseudomonas aeruginosa* têm se tornado um grande problema em pacientes com câncer.<sup>1,3</sup> Isto se deve à resistência deste organismo à maioria dos antibióticos que inibem muitas outras bactérias,<sup>4,5</sup> o que por sua vez, o torna a principal causa de mortalidade entre os pacientes hospitalizados.<sup>6</sup> A terapia para as infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, particularmente em pacientes neutropênicos, foi praticamente ineficaz até à introdução da gentamicina e da carbenicilina no final dos anos 60.<sup>7,9</sup> Desde então, numerosos trabalhos<sup>8,9</sup> têm documentado o valor da carbenicilina, associada ou não a aminoglicosídeos, na terapia de tais infecções. Estudos ocasionais<sup>10,11</sup> relatam a resistência da *Pseudomonas aeruginosa* adquirida durante o tratamento com carbenicilina,

quando essa droga foi utilizada isoladamente. Recentemente, tem sido relatado na literatura um aumento na resistência da *P. aeruginosa* à carbenicilina, mesmo quando utilizada em associação com outros antibióticos.<sup>4,11</sup>

Em nosso Hospital, observou-se um importante aumento na resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à carbenicilina nos últimos 14 meses. Existem evidências epidemiológicas de que essa resistência tenha provavelmente ocorrido por indução enzimática na bactéria, secundária ao uso em demasia das cefalosporinas.<sup>5</sup>

Neste estudo, examinamos a relação entre a sensibilidade encontrada à carbenicilina no antibiograma realizado pelo método de difusão em placa e no realizado pelo método de diluições progressivas, a fim de

confirmar o alto grau de resistência observada no Hospital.

## MÉTODOS

**BACTÉRIAS:** Trinta amostras de *Pseudomonas aeruginosa* foram isoladas no Hospital, no período de março a maio de 1983; todos os organismos isolados produziram infecção de sítios diferentes. As bactérias foram cultivadas imediatamente em ágar-sangue e CETRIMIDE (NNN tri-metilamônia 0,5 g/l) durante 18 a 24 horas, sendo identificadas após este período por provas bioquímicas específicas, no laboratório de Microbiologia do INCa. Todas as *Pseudomonas* eram resistentes à ação da carbenicilina, pelo método da difusão em placa, incubada durante 18 a 24 horas.

**ANTIBIOGRAMAS:** A sensibilidade das amostras de

*Pseudomonas aeruginosa* foi estudada primeiramente em placa pela técnica de difusão com discos, de Kirby-Bauer.<sup>1,2</sup> Após confirmada a resistência em placa, utilizando discos de carbenicilina contendo uma concentração de 100 ug/ml (Laboratório Victor Lorian — Rio de Janeiro), as amostras foram submetidas a uma bateria de concentrações seriadas de carbenicilina (Laboratório Glaxo), isto é, a suspensão inicial contendo 833,3 ug/ml de carbenicilina foi sucessivamente diluída à metade. A concentração inibitória mínima (CIM) foi avaliada pelo crescimento visual e correspondeu à mais baixa concentração da droga que inibiu o crescimento visível de qualquer bactéria.<sup>1,3</sup> O meio utilizado em ambos os métodos foi o de Mueller-Hinton. As placas e os tubos foram lidos após incubação em estufa a 37° C, durante 18 a 24 horas.

## RESULTADOS

Foram estudadas trinta amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de diversos sítios, em pacientes internados no Instituto Nacional do Câncer. As *Pseudomonas* eram escolhidas por apresentarem resistência à carbenicilina quando a sensibilidade foi testada pelo método de difusão em placa. Das cepas isoladas, 33% o foram de urina, 24% de secreção de vias respiratórias, 14% de colonização intestinal, 10% do sangue e 19% de secreção de ferida cirúrgica. Não foi observada qualquer relação entre o sítio de infecção e o fato das *Pseudomonas* apresentarem sensibilidade diferente à carbenicilina quando esta foi testada pelo método de diluições sucessivas.

As concentrações de carbenicilina, usadas no método de diluições sucessivas estão na tabela 1. Das trinta amostras testadas, 7 (23%) apresentaram sensibilidade à ação da carbenicilina em concentrações menores do que 100 ug/ml. Destas, quatro (13%) apresentaram sensibilidade a concentrações menores do que 23,3 ug/ml. As outras três (10%), apresentaram sensibilidade à carbenicilina na concentração de 83 ug/ml, isto é, muito próxima da encontrada no disco de papel. Vinte e duas bactérias (73%) apresentaram resistência à ação da carbenicilina mesmo em concentrações muito altas, como 833 ug/ml. Apenas uma bactéria (3%) apresentou sensibilidade a 138 ug/ml, dosagem também próxima da encontrada no disco de papel. Em relação ao total, em 23 das 30 bactérias testadas (76%) a sensibilidade testada pelo método de diluição sucessiva foi semelhante à encontrada pelo método de difusão em placa.

## CONCLUSÕES

Resistência à ação da carbenicilina tem sido encontrada em cepas de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em diversos hospitais.<sup>9,10,11,14</sup> Muitas vezes essa resistência é adquirida na vigência do tratamento, principalmente quando a carbenicilina é utilizada como droga única.<sup>10,13</sup> Em nosso hospital, após o início do uso em grande escala de cefalosporinas, nós observamos um aumento acentuado na resistência das *Pseudomonas aeruginosas* isoladas à carbenicilina, quando testadas "in vitro".<sup>5</sup> Sabe-se que o desenvolvimento de resistência de uma bactéria a um antibiótico é

grandemente devido à frequência com que tal antibiótico é usado.<sup>15</sup> Recentemente tem-se observado que alguns antibióticos beta-lactâmicos são capazes de induzir a produção de beta-lactamases pelas bactérias gram-negativas,<sup>16</sup> tornando-as resistentes a diversos antibióticos beta-lactâmicos.

Das formas de resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à carbenicilina, isto é, por diminuição da afinidade da carbenicilina pela proteína ligadora de penicilina,<sup>17</sup> transferência de plasmídeos<sup>18</sup> ou produção de beta-lactamase geneticamente mediada, induzida pela presença do antibiótico, aquela encontrada no Hospital do INCA parece dever-se principalmente aos dois últimos mecanismos citados. Tal resistência múltipla a antibióticos beta-lactâmicos, parece ser devida à seleção de mutantes geneticamente reprimidos em cepas possuindo penicilinases cromossomiais induzíveis.<sup>19,20</sup>

Como o grau de resistência encontrada "in vitro" à carbenicilina não correspondeu ao grau de cura das infecções, já que dos trinta casos estudados 21 (70%) obtiveram cura utilizando a carbenicilina sempre associada a aminoglicosídeos, nós comparamos os resultados dos testes de sensibilidade por disco com os resultados obtidos através da diluição sucessiva dos antibióticos. Observou-se que 23% das amostras testadas mostravam-se sensíveis a concentrações de carbenicilina encontradas "in vivo", isto é, concentrações abaixo de 100 ug/ml. Quatro das amostras (13%) mostravam sensibilidade a concentrações de 23,3 ug/ml, concentrações estas capazes de ser encontradas em todos os tecidos do organismo. Mesmo a pequena significância encontrada neste estudo, le-

vanta a possibilidade de que o disco de carbenicilina contendo 100 ug/ml da droga, não seja capaz de oferecer resultado confiável em alguns casos. Algumas hipóteses poderiam explicar este achado: 1) a concentração da droga encontrada no disco é baixa, não permitindo concentrações adequadas nas regiões circunscritas; 2) a difusão da carbenicilina no meio de Mueller-Hinton sofre variações por fatores outros não estudados; 3) variações de temperatura, pH e tempo de incubação podem alterar a produção de beta-lactamase pelas bactérias, ou ainda 4) alterar a atividade da enzima em relação ao antibiótico; e finalmente, 5) que algumas dessas cepas já tenham tido contato prévio com a carbenicilina, principalmente através do tratamento clínico, com posterior indução genética para a produção enzimática, e que após a semeadura laboratorial tenham perdido total ou parcialmente essa propriedade. Estas variações já foram descritas anteriormente por outros autores e observadas em nosso laboratório, em relação às beta-lactamases produzidas pelo *Staphylococcus aureus*<sup>2,1</sup> quando estudada a sensibilidade à oxacilina e cefalosporinas.

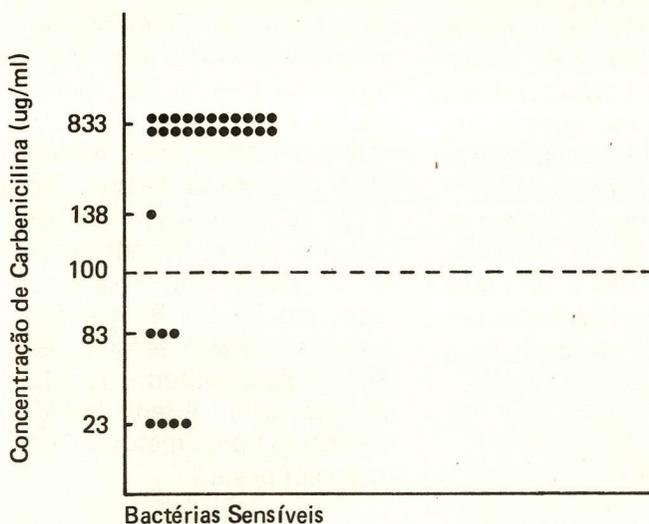
Em conclusão, estes dados mostram que a incidência de resistência da *Pseudomonas aeruginosa* isolada em nosso hospital é alta, porém é necessário aperfeiçoar-se o antibiograma em placa para a carbenicilina, já que em diversos casos foi observada discordância entre o resultado obtido em placa e aquele obtido por diluição em caldo. Ampliando o estudo, pudemos observar que existe uma boa correlação entre um halo de inibição de 19 mm ou mais e uma CIM de 100 ug/ml ou menos. Portan-

to, as dúvidas no método somente ocorrem quando a bactéria é pouco sensível ou resistente à droga, isto é, apresenta CIM que excede 100 ug/ml.

3. FORKNER, C.E.; FREI, E.; EDG-COMB, J.H.; UTZ, J.P. — *Pseudomonas septicemia: observations of twenty-three cases*. Am. J. Med., 25:877, 1958.
4. BROWN, M.R.W. — *Resistance of Pseudomonas aeruginosa*. John Wi-

**Tabela 1**  
Número de bactérias sensíveis a cada concentração testada

Concentração	Número de Bactérias Sensíveis (%)
23,3 ug/ml	4 (13%)
83,0 ug/ml	3 (10%)
138,0 ug/ml	1 (4%)
833,3 ug/ml	22 (73%)



## SUMMARY

*Thirty isolates of carbenicillin-resistant Pseudomonas aeruginosa, using the disk diffusion test were studied for "in vitro" susceptibility to carbenicillin using broth dilution method. Differences between the methods were observed when the bacterias were sensitive for lower concentrations of carbenicillin.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FISHMAN, L.S.; ARMSTRONG, D. — *Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with neoplastic disease*. Cancer, 30:764, 1972.
2. WHITECAR, J.P., Jr.; LUNA, M.; BODEY, G.P. — *Pseudomonas bacteremia in patients with malignant diseases*. Am. J. Med. Sci., 260:216, 1970.

- ley, Inc, New York, 1975.
5. BERMUDEZ, L.E.; VIDAL, E.; MARQUES SILVA, V.M., al. — *Estudo da resposta de cepas de Pseudomonas aeruginosa à quatro antibióticos beta-lactâmicos e três aminoglicosídeos "in vitro"*. Rev. Bras. Cancerol.: in press.
6. BERMUDEZ, L.E. — *Comunicação Pessoal*.
7. CURTIN, J.A.; PTERSDORF, R.G.; BENNETT, I.L. — *Pseudomonas bacteremia: review of ninety-one cases*. Ann. Intern. Med., 54:1077, 1961.
8. MC HENRY, M.C.; GAVAN, T.L.; VANOMMEN, R.A., al. — *Therapy with gentamicin for bacteremic infections: results with 53 patients*. J. Infect. Dis., 124:S164, 1971.
9. SOLBERG, C.O.; KJELLSTRAND, K.M.; MATSEN, J.M. — *Carbenicillin therapy of severe Pseudomonas aeruginosa infections*. J. Chronic. Dis., 24:19, 1971.
10. HOLMES, K.K.; CLARK, H.; al — *Emergence of resistance in Pseudomonas during carbenicillin therapy*. Antimicrob. Agents Chemother.,

- 9:391, 1969.
11. SNELLING, C.F.T.; RONALD, A.R., al. — *Resistance of gram-negative bacilli to gentamicin and carbenicillin*. J. Infect. Dis., 124:S264, 1971.
  12. BAUER, A.W.; KIRBY, W.M.M.; SHERIS, J.C. — *Antibiotics susceptibility testing by a standardized single disk method*. Am. J. Clin. Pathol., 45:493, 1966.
  13. *Manual of Clinical Microbiology*, edited by Blair, J.E.; Lennett, E.H.; Truant, J.P.; Bethesda, American Society for Microbiology, 1970.
  14. GREENE, W.; MOODY, M., al. — *Pseudomonas aeruginosa resistant to carbenicillin and gentamicin*. Ann. Intern. Med., 79:684, 1973.
  15. FINLAND, M. — *Changing patterns of susceptibility of common bacterial pathogens to antimicrobial agents*. Ann. Intern. Med., 76:1009, 1972.
  16. SANDERS, C.C.; SANDERS, W.E.; GOERING, R.V. — *In vitro antagonism of beta-lactam antibiotics by cefoxitin*. Antimicrob. Agents. Chemother., 21:968, 1982.
  17. RODRIGUES-TEBAR, A.; ROJO, F., al. — *Carbenicillin resistance of Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents. Chemother., 22:255, 1982.
  18. TARDIF, G.; GRANT, R. — *Transfer of INc N Plasmids to Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents. Chemother., 22:142, 1982.
  19. GOOTZ, T.D.; SANDERS, C.C.; GOERING, R.V. — *Resistance to cefamandole: derepression of beta-lactamases by cefoxitin and mutation in Enterobacter cloacae*. J. Infect. Dis., 146:34, 1982.
  20. SANDERS, C.C.; SANDERS, W.E., Jr.; GOERING, R.V. — *In vitro and In vivo antibacterial effects of combinations of beta-lactams antibiotics*. Antimicrob. Agents. Chemother., 19:634, 1981.
  21. CANAWATI, H.N.; WITTE, J.J.; SÁ-PICO, F.L. — *Temperature effect on the susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to four different cephalosporins*. Antimicrob. Agents. Chemother., 21:173, 1982.

# Controle de Infecção Hospitalar. Experiência de Dois Anos

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ  
ERALDO VIDAL  
MARIO PANZA  
EDUARDO VELASCO  
MARCIO CESAR NASCIMENTO  
ANNE MARIE MEDEIROS VAZ

*Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto Nacional de Câncer — R.J.*

Nesta revisão nós deveremos discutir alguns conceitos gerais no que diz respeito a infecções hospitalares, e tentaremos reforçar os papéis do estudo epidemiológico, da Comissão de Infecção e das técnicas de isolamento, três aspectos vitais nos programas de controle e prevenção das infecções hospitalares.

A maioria dos trabalhos indicam que 5 a 10% dos pacientes internados em hospitais gerais poderão desenvolver uma infecção hospitalar.<sup>1,2</sup> No Hospital do Instituto Nacional de Câncer, com uma população de doentes com câncer, 7,7% do total de pacientes internados em 1982 desenvolveram infecção hospitalar. Aproximadamente, 25% das infecções foram respiratórias, 36% foram cirúrgicas, 15% urinárias e 11% septicemias.<sup>3</sup> Aquelas infecções que ocorrem após a

alta, como abscessos cirúrgicos tardios e hepatite B, são frequentemente perdidas para o seguimento e portanto não estão incluídas nesta estatística.

## **IMPACTO ECONÔMICO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES**

Com base na incidência de 8% de infecções hospitalares no Hospital do Instituto Nacional de Câncer e analisando-se todos os Índices do Hospital, algumas conclusões podem ser tiradas. Estima-se em aproximadamente 4.500 o número de pacientes admitidos no Hospital a cada ano. Se 8% desses pacientes desenvolverem infecção hospitalar, o número total estimado por ano seria de 360 pacientes infectados.

Estudo realizado no Instituto Nacional de Câncer mostra

que uma infecção estende a permanência do paciente no hospital, em média, por 10 dias;<sup>4</sup> então pode-se estimar em 3.600 o número de dias de hospitalização, por ano, atribuídos às infecções hospitalares. Baseando-se em um custo médio de 25 mil cruzeiros por dia de internação, o custo do excesso de dias de hospitalização, causado por infecções deveria ser de aproximadamente 90 milhões por ano. Estes dados atualizados para os seis primeiros meses de 1983, quando a taxa de infecção do hospital foi de 14% em média e o preço médio diário por paciente foi de 30 mil cruzeiros, dariam como projeção do custo anual o valor de 184 milhões, gastos com dias de hospitalização provocados pela presença de uma infecção no hospital. Este preço não reflete os custos indiretos (como

perda dos dias de trabalho, exames realizados fora do hospital, compra de drogas não padronizadas, etc...), associados com a infecção hospitalar. Aproximadamente metade deste valor, isto é, 40 milhões poderiam ter sido economizados se 40 a 50% das infecções fossem prevenidas. Usando-se como base o preço atual dos antibióticos e a dosagem normalmente recomendada, uma infecção urinária adquirida no hospital, geralmente causada por uma bactéria gram-negativa, aumentaria o custo do paciente, em média, de 42 mil cruzeiros e o tempo de permanência no hospital, em média, de 4 a 5 dias. As infecções cirúrgicas representam um problema mais importante. Um estudo feito em nosso hospital revelou que uma infecção cirúrgica adiciona, em média, 10 dias ao tempo de internação do paciente e mais do que 180 mil cruzeiros ao custo hospitalar do paciente. Um estudo feito em pacientes com bacteremia, mostrou que a permanência no hospital foi prolongada em 16 dias; isto representa um aumento de custo de aproximadamente 400 mil cruzeiros.

## CAUSAS DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Historicamente, muitos avanços no tratamento médico dos pacientes têm afetado diretamente a incidência de infecções hospitalares. O uso, ou ainda, o uso indiscriminado dos antibióticos e a aplicação cada vez maior de processos diagnósticos e terapias agressivas têm aumentado a probabilidade de um paciente desenvolver infecções hospitalares. Por exemplo, a septicemia relacionada a cateteres intravenosos ou soluções para infusão endovenosa é um problema ca-

da vez mais sério. Os equipamentos utilizados para nebulização têm-se tornado cada vez mais colonizados pelas chamadas "bactérias aquáticas". Também os sistemas de circulação de ar nos hospitais podem estar contaminados e espalhar organismos tais como *Aspergillus flavus*, outros fungos, e mais recentemente *Legionella pneumophila*. Fatores do hospedeiro, tais como a idade avançada e a presença de doenças crônicas, reduzem a resistência às infecções.

Todos esses fatores têm influenciado nos tipos de infecção e nos microorganismos que as causam nos hospitais. Em 1940 e 1950, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* causaram a maioria das infecções. Em 1960, os bacilos gram-negativos tornaram-se muito comuns. Posteriormente, os fungos, principalmente, a *Candida albicans* começaram a surgir como causa de infecção nos hospitais. Hoje, novas bactérias e fungos, como a *Legionella pneumophila*, os *Aspergillus sp.*, *Pseudomonas* de várias espécies e outras mais têm aparecido com grande frequência como causa de infecção adquirida em hospital.

## COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO

O programa de controle de infecção deve ser direcionado por uma comissão autorizada, que tem responsabilidade sobre a monitorização das infecções no hospital, além de planejar e executar todas as ações necessárias recomendadas ou pelos resultados das análises dos dados colhidos ou pela evidência de epidemias. A comissão deve ser composta de indivíduos interessados no assunto

e de preferência treinados em epidemiologia, doenças infecciosas e microbiologia. A comissão deve ter representantes dos principais departamentos do hospital, incluindo um epidemiologista, uma enfermeira, o chefe do laboratório de microbiologia e pelo menos um médico (de preferência treinado em doenças infecciosas), um cirurgião e possivelmente outros médicos representando outros departamentos do hospital. A comissão deve ter todo apoio do Diretor do Hospital e estar ligada diretamente ao mesmo.

A enfermeira da comissão, freqüentemente gasta todo o seu tempo ou a maior parte dele nas atividades de controle de infecção do hospital. A enfermeira não deve ter qualquer responsabilidade clínica, mas deve estar envolvida, primariamente, com a pesquisa diária de dados e com atividades de investigação que possam representar um papel crítico nas atividades de educação e treinamentos contínuos, em campo. A enfermeira deve também ser responsável pela implantação da política de controle de infecção e deve estar disponível como consultora para outros membros do "staff" do hospital que possuam perguntas e dúvidas sobre o assunto. Nós estimamos que, no Brasil, um hospital de aproximadamente 200 leitos deve ter uma enfermeira em tempo integral para o controle de infecções.

A comissão avalia as atividades no hospital, realiza investigações sobre as infecções, recomenda alteração na rotina hospitalar e freqüentemente reavalia estas mesmas rotinas. De igual importância é a educação contínua de todos os membros do "staff". Essa atividade deve reforçar o treinamento inicial e atualizar o

"staff" em problemas específicos e suas soluções.

## PRÁTICAS DE ISOLAMENTO

As práticas de isolamento são muito importantes para impedir o alastramento de infecções no hospital. A estratégia do isolamento pode ir de um simples lavar de mãos à separação de pacientes infectados do restante dos pacientes. As doenças são grupadas por modos de transmissão e o processo de isolamento deve ser implantado de acordo com as características epidemiológicas específicas de cada grupo.<sup>6</sup>

As categorias que nós recomendamos são o isolamento estrito, o isolamento respiratório, precauções quanto ao intestino, precauções em relação à pele e ferida cirúrgica, precauções em relação às secreções e precauções em relação ao sangue.

Cartões coloridos distintos devem ser colocados no leito dos pacientes para identificar a forma recomendada de isolamento e as precauções necessárias.

Cada hospital deve adotar uma política apropriada. É necessário indicar a pessoa ou pessoas responsáveis pela decisão de isolamento e que tipo de isolamento deve ser adotado. Os protocolos de isolamento não devem ser estáticos. Em estudos feitos por Garner e Kaiser<sup>5</sup> sobre quão frequentemente um isolamento é necessário, verificou-se que somente 2% de 6.000 pacientes requeriam isolamento.

De todas as formas, a mais comumente utilizada foi a de precauções em relação à pele e feridas.

## INFECÇÃO HOSPITALAR NO HOSPITAL DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Durante o ano de 1982 foram analisados 4.135 pacientes e encontrados 320 casos de infecção, um número que representa uma taxa de 7,7%.

A tabela 1 mostra uma análise em separado de cada serviço.

A cirurgia geral apresentou uma incidência de 11% de infecção adquirida no hospital em 917 pacientes internados. O maior índice foi encontrado na cirurgia de Cabeça e Pescoço com 12,6% de infecções.

Os pacientes submetidos a

tratamento clínico apresentaram uma incidência de infecção bem menor, sendo encontrados 4,7% de infecções nos Serviços de Oncologia e Hematologia e 2,8% nos Serviços de Radioterapia e Clínica Médica.

Na tabela 2 está indicada a distribuição das infecções pelos locais de origem. Pode-se observar que a maior taxa de infecção é encontrada em incisões cirúrgicas, fato este que inverteu a ordem de incidência por topografia de infecção hospitalar quando comparamos esses dados com os do ano anterior.<sup>3</sup> A infecção respiratória foi encontrada em 24,5% dos casos.

**Tabela 1**  
Incidência de Infecção Hospitalar no Hospital do INCa - 1982

Serviço	Número de Admissões	Número de Episódios Infecções	(%)
Cirurgia geral	917	101	11,0
Cirurgia reconstrutora	421	40	9,5
Oncologia-hematologia clínica	1.091	51	4,7
Cirurgia torácica	130	5	3,8
Cirurgia de tecido conjuntivo	139	13	9,4
Radioterapia-clínica	670	19	2,8
Neurocirurgia	78	4	5,1
Cirurgia de cabeça e pescoço	689	87	12,6
<b>Total</b>	<b>4.135</b>	<b>320</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 2**  
Taxa de infecção por distribuição topográfica - INCa - 1982

Topografia	N.º de Infecções	Taxa (%)
Incisão cirúrgica	158	36,2
Respiratória	107	24,5
Urinária	66	15,1
Septicemia	46	10,5
Intra-abdominal	20	4,6
Cutânea	16	3,7
Outras	24	5,5
<b>Total</b>	<b>437</b>	<b>100,00</b>

A tabela 3 mostra que as bactérias gram-negativas (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* e *Enterobacter*) que foram responsáveis por aproximadamente 70 por cento dos casos de infecção hospitalar no ano de 1981, durante o ano de 1982 foram isoladas em 80% dos casos. Isto demonstra um predomínio importante, no hospital, de bactérias com grande capacidade de se tornarem resistentes ao antibiótico empregado. Curiosamente, a *Candida albicans*, assim como as bactérias gram-positivas, foram menos isoladas durante o último ano.

A tabela 4 mostra os episódios de infecção em que foram isolados os agentes etiológicos no Serviço de Oncologia-Hematologia. A *Escherichia coli* foi a bactéria mais isolada nas infecções urinárias, enquanto que nas infecções broncopulmonares e septicemias, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella sp.* foram os agentes etiológicos mais encontrados. Foram vistos 64 episódios de infecção, isto é, 5,9% das 1.091 admissões. Os maiores grupos foram as infecções urinária, broncopulmonar e septicemia,

**Tabela 3**  
Germes mais comentados isolados nos anos de 1981 e 1982 – INCa

Germes	1981 (%)	1982(%)
<i>Escherichia coli</i>	26,0	26,8
<i>Proteus mirabilis</i>	9,8	6,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,3	23,9
<i>Klebsiella sp.</i>	12,3	18,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,6	6,4
<i>Serratia sp.</i>	3,7	5,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,5	2,0
<i>Candida albicans</i>	8,6	3,5
<i>Enterobacter sp.</i>	3,7	5,8
Outros	7,5	2,0
<b>Total</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

que juntos correspondem a 78,2% das infecções vistas no Serviço. Desses, 29,7% foram de infecções urinárias, 26,7% de infecções broncopulmonares e 21,9% de septicemias.

No Serviço de Cirurgia Geral (tabela 5), houve 917 admissões com 129 casos de infecções (14%). A distribuição de acordo com a fonte de infecção mostra que 37,2% das infecções foram urinárias, 26,3% foram cirúrgicas e 17% foram septicemias.

Dos patógenos isolados, 80,6% foram bactérias entéricas gram-negativas.

No Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço nós observamos um quadro diferente (tabela 6). Entre 689 pacientes admitidos, 57 casos (8,3%) adquiriram infecções. Mais do que 75% das infecções foram broncopulmonares e cirúrgicas. Muitas das infecções não foram registradas, já que não foi isolado o agente etiológico. Dos 57 episódios de infecção, 13 (22,8%) foram causados por bactérias anaeróbias, 10 (17,5%) por *Klebsiella sp.* e 9 (15,8%) por *Pseudomonas aeruginosa*. Das infecções broncopulmonares, 54,5% fo-

**Tabela 4**  
Episódios de infecções hospitalares entre 1091 pacientes admitidos nos Serviços de Oncologia-Hematologia do Hospital do INCa (1981-1982): Identificação dos organismos isolados e sua distribuição pelo tipo de infecção.

Germe	Urina	Cirúrgica/ Cutânea	Bronco- pulmonar	Sangue	Outras	Total	(%)
<i>S. aureus</i>	0	2	3	0	0	5	7,8
<i>E. coli</i>	8	2	2	1	2	15	23,4
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	2	5	5	0	13	20,3
<i>Klebsiella sp.</i>	3	0	4	4	0	11	17,2
<i>S. epidermidis</i>	0	1	0	0	0	64	1,6
<i>Enterobacter sp.</i>	2	0	0	1	1	4	6,3
<i>Proteus sp.</i>	3	2	0	1	0	6	9,4
<i>Serratia sp.</i>	1	0	0	0	0	1	1,6
<i>Candida albicans</i>	1	1	2	2	0	6	9,4
Anaeróbios	0	1	1	0	0	2	3,1
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 5**  
**Episódios de infecções hospitalares entre 917 pacientes admitidos nos Serviços de Cirurgia Geral do Hospital do INCa (1981-1982): Identificação dos organismos isolados e sua distribuição pelo tipo de infecção**

Germe	Urinária	Cirúrgica	Bronco-Pulmonar	Septicemia	Intra-Abdominal	Total	(%)
<i>S. aureus</i>	0	3	0	0	0	3	2,3
<i>E. coli</i>	17	13	0	4	7	41	31,8
<i>P. aeruginosa</i>	10	5	1	8	4	28	1,7
<i>Klebsiella sp.</i>	7	5	0	1	5	18	13,9
<i>S. epidermidis</i>	0	1	0	1	0	2	1,6
<i>Enterobacter sp.</i>	4	2	0	0	3	9	7,0
<i>Proteus sp.</i>	5	1	0	2	0	8	6,2
<i>Serratia sp.</i>	5	1	0	1	0	7	5,4
<i>Candida albicans</i>	0	0	1	3	0	4	3,1
<i>Citrobacter sp.</i>	0	0	0	1	0	1	0,8
Anaeróbios	0	3	2	1	2	8	6,2
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>22</b>	<b>21</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 6**  
**Episódios de infecção hospitalar entre 689 pacientes admitidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital do INCa (81-82): Identificação dos organismos isolados e sua distribuição pelo tipo de infecção**

Germe	Urinária	Cirúrgica	Bronco-Pulmonar	Meningéia	Total	(%)
<i>S. aureus</i>	0	3	0	0	3	5,3
<i>E. coli</i>	2	3	1	0	6	10,5
<i>Pseudomonas sp.</i>	3	3	2	1	9	15,8
<i>Klebsiella sp.</i>	2	4	4	0	10	17,5
Anaeróbio	0	1	12	0	13	22,8
<i>Enterobacter sp.</i>	1	0	0	0	1	1,7
<i>Proteus sp.</i>	1	5	2	0	8	14,0
<i>Serratia sp.</i>	0	2	0	1	3	5,3
<i>Candida albicans</i>	1	2	1	0	4	7,0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>2</b>	<b>57</b>	<b>100,0</b>

ram causadas por bactérias anaeróbias.

A tabela 7 mostra a incidência de germes isolados por topografia da infecção. Nas infecções urinárias, a *Escherichia coli* foi encontrada em 28% dos casos, sendo que foi isolada com mais freqüência em pacientes não sondados. Nos pacientes sondados, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella sp.* foram os mais isolados.<sup>7</sup> Quando estudamos as infecções cirúrgicas, observamos

que 65,9% foram causadas por enterobactérias. Os anaeróbios foram isolados em 7% dos casos e o *Staphylococcus aureus* em 15,3%.

Nas infecções broncopulmonares, os anaeróbios foram os agentes etiológicos mais isolados (30,3%), principalmente devido à alta incidência encontrada nas cirurgias de Cabeça e Pescoço. Em seguida, no que diz respeito à freqüência, *Pseudomonas aeruginosa* (18,2%) e *Klebsiella sp.* (16,7%) encon-

trados principalmente em pneumonias de pacientes neutropênicos ou com tumores avançados. Da mesma forma, *Pseudomonas aeruginosa* (32,6%) e *Klebsiella sp.* (17,4%) foram as bactérias mais isoladas nos casos de septicemias. Foi, também, observada alta incidência de Septicemias por *Candida albicans* (10,9%).

No que diz respeito à infecção cirúrgica (tabela 8), a taxa de infecção de cirurgias limpas

**Tabela 7**  
**Incidência de germes por topografia – INCa – (1981 – 1982)**

Germe	Urinária	Cirúrgica	Bronco-Pulmonar	Intra-Abdominal	Septicemia	Meningéia
<i>S. aureus</i>	—	13	7	—	—	1
<i>E. coli</i>	28	23	6	8	8	—
<i>Pseudomonas</i>	16	12	12	4	15	2
<i>Klebsiella</i>	15	11	11	5	8	1
Anaeróbio	—	6	20	2	1	—
<i>S. epidermidis</i>	—	2	—	—	1	—
<i>Enterobacter</i>	8	2	—	4	1	—
<i>Proteus</i>	9	10	3	—	3	1
<i>Serratia</i>	7	3	—	—	2	1
<i>Candida</i>	2	3	7	—	5	—
<i>Citrobacter</i>	—	—	—	—	2	—
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>85</b>	<b>66</b>	<b>23</b>	<b>46</b>	<b>6</b>

foi de 5,4%, a de cirurgias contaminadas de 24% e de cirurgias potencialmente contaminadas 11%.

O estudo do uso de antibióticos no Hospital no período de 1981-1982 pode ser dividido em duas partes: o uso de antibióticos de forma profilática e de forma terapêutica. No primeiro caso (tabela 9), pode-se observar que o cloranfenicol, a cefalotina e a ampicilina foram os mais utilizados neste período. Quando o uso foi terapêutico, as drogas mais utilizadas foram a cefalotina, cloranfenicol, gentamicina e ampicilina. Nota-se que o uso de ampicilina como droga terapêutica em 1982, comparado ao uso durante ano anterior, foi menor. Foi substituída em muitos casos pela cefalotina. Observou-se também um aumento no uso de penicilina e amicacina, para tratamento das infecções broncopulmonares por anaeróbios e de infecções por germes pluri-resistentes, respectivamente.

O estudo da sensibilidade dos microrganismos isolados em nosso hospital aos antimicrobianos disponíveis, é mostrado na tabela 11. A destacar, a baixa sensibilidade das bacté-

**Tabela 8**  
**Taxa de infecção hospitalar**  
**Distribuição por tipo de cirurgia**  
**(1981 – 1982)**

Tipo de Cirurgia	N.º de Casos	Taxa de Infecção (%)
Limpa	1.427	5,4
Potencialmente contaminada	1.133	11,0
Contaminada	398	24,0
Infectada	59	—

**Tabela 9**  
**Uso de antibióticos profiláticos – INCa – (1981 – 1982)**

Antibióticos	Frequência (%)		Sensibilidade (%)	
	1981	1982	1981	1982
Cloranfenicol	27,8	14,3	46	69
Cefalotina	19,7	25,8	49	63
Cefalexina	13,8	11,0	**	71
Ampicilina	18,3	20,3	19	35
Gentamicina	2,7	8,2	58	87
Sulfa-Trimetropin	2,7	5,5	19	59
Penicilina	1,3	6,6	4	17
Amicacina	1,3	1,7	97	98
Oxacilina	1,3	2,8	**	30
Flagyl	—	3,8	—	**
Outros	11,1	—	—	—
<b>Total</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>—</b>	<b>—</b>

rias isoladas à ampicilina, exceto nos casos de infecções por *Proteus sp.*, sendo a maior parte constituída de *Proteus sp.* indol-negativo. A *Escherichia coli* apresenta uma maior sen-

sibilidade à cefalotina do que a gentamicina. A grande sensibilidade encontrada "in vitro" da *Klebsiella sp.* e *Enterobacter sp.* à associação trimetropin-sulfametoxazol.

**Tabela 10**  
**Uso terapêutico de antibióticos**  
**(1981 - 1982)**

Antibiótico	Frequência (%)	
	1981	1982
Cloranfenicol	16,9	14,8
Ampicilina	16,5	9,1
Cefalotina	14,8	18,4
Gentamicina	13,0	16,0
Cefalexina	12,0	7,8
Sulfa-Trimetropin	10,2	5,7
Amicacina	6,7	9,1
Penicilina	3,4	8,6
Oxacilina	2,4	3,6
Outros	4,6	6,9
Total	100,0	100,0

**Tabela 11**  
**Sensibilidade dos microrganismos aos antibióticos**  
**Hospital do INCa - ano 1982**  
**Os valores abaixo indicam percentuais**

Germes	Antibióticos	Cloran-	Sulfa	Peni-	Oxa-	Genta-	Amica-	Ampi-	Cefa-
		Fenicol	Trimet	cilina	cilina	micina	cina	lina	lotina
<i>Escherichia coli</i>		85	71	15	31	75	98	17	91
<i>Proteus sp.</i>		86	89	26	23	93	99	84	87
<i>Pseudomonas sp.</i>		0	0	0	0	81	94	0	0
<i>Klebsiella sp.</i>		65	85	10	13	90	98	45	95
<i>Enterobacter sp.</i>		89	89	12	20	91	100	18	17
<i>Staphylococcus aureus</i>		90	18	37	95	91	97	48	90
Global		69	59	17	30	87	98	35	63

## DISCUSSÃO

Este programa de Controle de Infecção tem sido desenvolvido no passar dos dois últimos anos. Durante esse período diversos aspectos foram revistos, alterando-se assim o modelo inicial.

Uma frequência de infecção hospitalar de 7,7% encontra-se dentro de uma faixa considerada como aceitável.<sup>2,8</sup> A incidência encontrada em pacientes cirúrgicos, é bem mais alta que a encontrada em pacientes clínicos. Nos Departamentos de Cirurgia Geral, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Cirurgia Reconstructora, a taxa de infecção é alta, sendo de 11%,

12,6% e 9,5% dos casos, respectivamente.

As infecções cirúrgicas pós-operatórias, nitidamente são as mais frequentes e mais sérias infecções adquiridas nos serviços de cirurgia. Muitas vezes são complicadas por infecções secundárias, tais como septicemia e infecções broncopulmonares. Quando estas ocorrem, os agentes etiológicos mais encontrados são *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e germes anaeróbios da boca; este último, especificamente em cirurgias de Cabeça e Pescoço. Quando estudamos as infecções broncopulmonares e as septicemias secundárias às infecções cirúrgicas prévias, ob-

servamos que a idade do paciente, o tempo de internação no hospital, a extensão da cirurgia e o fato de ter infecção cirúrgica por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.* ou *Serratia sp.* representam fatores de risco para o aparecimento de tais infecções. Os programas de prevenção de infecções cirúrgicas, tais como profilaxia com antibióticos, devem ser direcionados primariamente a esses pacientes.

As infecções urinárias representam também problemas comumente encontrados e que chamam a atenção. A maior parte das infecções urinárias tem relação com o cateter vesical de longa permanência e es-

tão associadas às septicemias e aumento da morbidade e mortalidade.<sup>7</sup>

As septicemias foram evidenciadas principalmente em pacientes imunossuprimidos, sendo alguns casos relacionados à cateterização venosa, ou à hiperalimentação parenteral. Nesses casos, os agentes mais isolados foram *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*.<sup>9</sup> Estudos em nosso Laboratório de Microbiologia têm mostrado que essas bactérias têm maior capacidade de aderência aos cateteres de plástico.<sup>10</sup>

As enterobactérias foram isoladas em 69,1% dos casos de infecção hospitalar no ano de 1981 e em 80,9% em 1982. Em 1982 observou-se também uma queda na incidência de infecções causadas pelo *Staphylococcus aureus*. Este comportamento epidemiológico provavelmente deve-se ao uso indiscriminado de antibióticos, (principalmente aminoglicosídeos e cefalosporinas) no hospital, no ano de 1981. Recentemente, com uma nova política de Controle de Infecção, já se começa a observar um comportamento diferente na incidência das infecções,<sup>11</sup> porém é ainda extremamente prematura uma conclusão mais definitiva. As *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.* e *Serratia sp.*, além da *Candida albicans* foram os organismos mais isolados em infecções broncopulmonares e septicemias de pacientes imunossuprimidos. O comportamento dessas bactérias em relação à antibioticoterapia para tratamento é extremamente preocupante, sendo

que o uso da associação amicacinarbenicilina foi efetiva em 75% dos casos e a associação gentamicina-carbenicilina em 53%.<sup>12</sup> Este comportamento, como já dito anteriormente, já está se alterando, os resultados e a percentagem de cura encontrada nos seis primeiros meses de 1983, quando usou-se a associação gentamicina-carbenicilina, foi de 69%.

No último ano, em relação a 1981,<sup>3</sup> notou-se um importante aumento de sensibilidade de determinadas bactérias aos aminoglicosídeos, cefalosporinas e a associação trimetropin-sulfametoxazol. Nosso estudo mostra que as cefalosporinas podem ser utilizadas como terapêutica empírica para qualquer germe hospitalar, com exceção de casos onde haja suspeita de infecção por *Enterobacter sp.* por *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>13</sup> Evidenciou-se também uma boa sensibilidade do *Enterobacter sp.* e *Klebsiella sp.* à associação trimetropin-sulfametoxazol. Ampliando-se o estudo, observou-se grande grau de resistência das *Pseudomonas aeruginosa* à carbenicilina. Esta resistência parece ser induzida pela presença de antibióticos beta-lactâmicos no meio, o que foi provado no nosso laboratório de microbiologia.<sup>14</sup>

O programa epidemiológico por si só não pode responder a todas as perguntas e não pretende fazê-lo. Frequentemente, estudos específicos devem ser realizados para responder questões específicas. Contudo, estes programas são importantes para delinear áreas de maior prioridade de estudo e apresentam um quadro geral

das infecções hospitalares. É intenção dos autores desenvolver pesquisas específicas em áreas de maior interesse dentro deste campo.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GARNER, J.S.; BENNETT, J.V., al in P.S., BRACHMAN and E.C. EICKHOFF (eds) — *Proceedings of the International Conference on Nosocomial Infections*. Chicago, 1971.
2. EICKHOFF, E.C. — *Nosocomial Infections*, in Paul Hoepfich (Ed) *Infectious Diseases*. Harper e Row Publ., PA, 1983.
3. AGUIAR, N.; BERMUDEZ, L.E.; PANZA, M.; VIDAL, E., col. — *Controle da Infecção Hospitalar no Instituto Nacional de Câncer*. Rev. Bras. Cancerologia. 29 (1):7, 1982.
4. BERMUDEZ, L.E. — *Comunicação Pessoal*.
5. GARNER, J.S.; KAISER, A.B. — *How often is isolation needed?* Am. J. Nurs., 72:733, 1972.
6. HALEY, R.W.; SHACHTMAN, R.H. — *The emergence of infection surveillance and control program in U.S. hospitals*. Am. J. Epidemiol., 111:574, 1980.
7. BERMUDEZ, L.E.; PANZA, M.; VIDAL, E. — *Análise dos fatores relacionados à incidência de infecções urinárias em pacientes com câncer*. Rev. Bras. Cancerologia: in press.
8. *Center for disease Control. National Nosocomial Infections Study Report. Annual Summary, 1976*. Center for Disease Control, Atlanta, Ga, February, 1978.
9. PANZA, M.; BERMUDEZ, L.E.; VIDAL, E., al. — *Infecções associadas à cateteres e infusões intravenosas no INCa*. Boletim da CCIH — Fevereiro, 1983.
10. BERMUDEZ, L.E.; MARQUES SILVA, V.M.; VIDAL, E. — *Aderência de bactérias e *Candida albicans* à cateteres de plástico*. In press.
11. BERMUDEZ, L.E. — *Comunicação Pessoal*.
12. BERMUDEZ, L.E.; PANZA, M.; VELASCO, E. — *Tratamento das infecções graves em pacientes sob quimioterapia*. In press.
13. BERMUDEZ, L.E.; VIDAL, E.; MARQUES SILVA, V.M., al. — *Estudo da resposta de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* à quatro antibióticos beta-lactâmicos e três aminoglicosídeos "in vitro"*. Rev. Bras. Cancerologia. In press.
14. BERMUDEZ, L.E.; BRAZ NETO, E.; VIDAL, E. — *Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à Carbenicilina: Avaliação do teste de difusão em placa*. Rev. Bras. Cancerologia. In press.

# Aplicação da Laranja de Acridina. Método Auxiliar Comparativo em Estudos de Fluorescência

M. R. Q. KASTNER

Doutor em Ciências da Saúde  
Pesquisador do Ministério da Saúde – INCa  
Bolsista Pesquisador do CNPq

A. M. S. SCHETTINO

Médica do Setor de Pesquisa Aplicada – INCa  
Ex-Residente do INCa

## RESUMO

*Foi realizado um estudo por microscopia de fluorescência de biópsias de pacientes portadores de neoplasia maligna de mama, utilizando-se como técnica de coloração o método da laranja de acridina em cortes criostáticos.*

*Os dados apresentados neste trabalho demonstram que as células malignas são identificadas facilmente e de modo rápido e portanto, este método pode ser de grande utilidade para o especialista experiente em morfologia celular.*

*Por outro lado, o estudo da coloração e da fluorescência da estrutura celular pode dar melhor indicação das modificações sofridas pelos ácidos nucleicos nas células tumorais.*

*Conclui-se, que este método é muito importante para caracterizar a percentagem de células cancerosas que podem também apresentar fluorescência devido à presença de marcadores biológicos específicos do câncer.*

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico das neoplasias malignas se faz com os métodos habituais da técnica histológica. O patologista experimentado, possui um conhecimento da patologia da célula cancerosa que, mesmo sem o uso de colorações especiais, poderá detectar sinais evidentes de atipias celulares que o levarão a um diagnóstico seguro. O importante, pois, não é o método empregado, mas sim os conhecimentos de patologia celular por parte de quem executa esses exames.

Entretanto, a necessidade de estabelecer uma técnica especial que permita uma melhor diferenciação entre células benignas e malignas, já foi sentida pela maioria dos patologistas. Principalmente nos casos mais difíceis e naqueles

*Trabalho realizado no Setor de Pesquisa Aplicada, Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional de Câncer – R.J. – MS.*

em que interessa confirmar, qualitativa e quantitativamente a presença ou ausência de determinados elementos que poderão ter um valor significativo, se presentes nas células tumorais.

Nesse sentido, e levando-se em conta que os tumores malignos apresentam índices rápidos de proliferação celular, surgiram novas técnicas, algumas delas baseadas na determinação dos ácidos nucleicos.

A microscopia de fluorescência com a laranja de acridina (AO), constitui um desses métodos usados na determinação cito e histoquímica dos ácidos nucleicos. Este fluorocromo, devido a sua propriedade metacromática, quando aplicado entre determinados limites de pH, demonstra qualitativa e quantitativamente o ácido ribonucleico (RNA). Assim, após coloração pela AO, as células que contêm grande quantidade de RNA apresentam pela fluorescência um citoplasma alaranjado-brilhante ou vermelho-flamejante; quando contêm pouco RNA é pardo-alaranjado e, finalmente, quando privadas de RNA o citoplasma aparece pardo-amarelado. Por outro lado, os núcleos, quando em elevada atividade funcional, apresentam-se, pelo seu maior conteúdo em DNA, amarelos ou ligeiramente esverdeados, e, nos momentos de menor atividade, tendem para o esverdeado.

Neste trabalho, apresentamos a aplicação da microscopia de fluorescência pela AO em tecido tumoral de mama; estudamos a especificidade histoquímica deste fluorocromo e a sua utilidade na identificação de células neoplásicas, quando da determinação dos receptores de estrogênio e progesterona (ER e PgR) em corte criostáticos. O estudo da pre-

sença destes receptores assim como o exame histopatológico das biópsias, já foi descrito em trabalho anterior.<sup>3</sup>

## MATERIAL E MÉTODOS

De biópsias de tecido mamário de pacientes com câncer de mama, foram feitos cortes criostáticos de 5 a 6  $\mu$ , aos quais aplicamos as seguintes técnicas:

a) Coloração pela hematoxilina-eosina (HE) para diagnóstico histopatológico;

b) Coloração com AO para estudo da fluorescência das células tumorais;

c) Tratamento com estradiol e progesterona marcados com fluorocromos para o estudo dos receptores hormonais.

Para a coloração com AO, a técnica utilizada obedeceu ao seguinte esquema:

1. Fixar em álcool-éter (2:1) durante 10 minutos.

2. Passar em água destilada.

3. Imersão rápida em ácido acético a 1%.

4. Passar em água destilada.

5. Corar com a solução de AO (0.01% em pH 6) durante 3 minutos.

6. Diferenciar em  $\text{CaCl}_2$  (1/10 M) durante meio minuto.

7. Lavar e montar a lâmina em tampão pH 6.

Para a leitura, utilizou-se microscópio de fluorescência por epi-iluminação, equipado com lâmpada de mercúrio e filtros de excitação e barreira para AO. O exame foi realizado, de forma criteriosa independentemente pelos autores, analisando a morfologia celular e nuclear, a relação núcleo-citoplasma, a presença de nucléolos e a intensidade e variedade de coloração e fluorescência.

As preparações obtidas por essa técnica só se conservam

intactas por cerca de meia a uma hora; no entanto, podem ser mantidas em tampão por período longo. Além disso, desmontadas e descoradas em álcool a 50%, podem ser novamente coradas pela AO ou pelos métodos convencionais (HE), com resultados satisfatórios. Uma documentação fotográfica de um mesmo campo, corado primeiro pela AO e depois pela HE, permite ter um mesmo detalhe citológico ou histológico documentado pelas duas técnicas.

## RESULTADOS

Nos fragmentos de mama examinados observamos áreas normais com alterações benignas e malignas. Os achados foram:

### Ductos e lóbulos normais

Os casos por nós examinados, exibiam poucas áreas benignas normais, porém nestas o revestimento epitelial, por estar constituído de células bem preservadas, com características morfológicas uniformes, mostravam citoplasma pardo-amarelado, pouco brilhante e núcleos esverdeados.

### Áreas com alterações benignas

Os ductos com epitélio hiperplásico, apresentavam um citoplasma ligeiramente alaranjado e os núcleos amarelo-esverdeados.

Quando se notava uma área de transição, de epitélio hiperplásico para maligno, a fluorescência acompanhava nitidamente esta transformação.

### Áreas malignas

Nestas áreas, ocorreram alterações na intensidade de coloração e na fluorescência, ge-

ralmente associadas às alterações citológicas, sendo que quanto maiores e mais bizarras as formas, maior intensidade de coloração de fluorescência. Assim, as células malignas exibiam um citoplasma variando do laranja-intenso ao vermelho-flamejante. Os núcleos, amarelados, na grande maioria das vezes exibiam um ou mais nucléolos volumosos, de formas bizarras e vermelho-flamejantes (Fig. 1 e 2).

## DISCUSSÃO

As células dos tumores malignos apresentam caracteres biológicos intrínsecos, tanto morfológicos como funcionais, e mesmo físico-químicos. Este conjunto de variações ou alterações essenciais, tem uma importância muito grande para o diagnóstico histopatológico.

Uma vez que não há uma característica que seja patognomônica de células neoplásicas malignas, o diagnóstico morfológico só pode ser estabelecido com base em um conjunto de alterações encontradas muito raramente, ou excepcionalmente, nos outros processos patológicos. Assim, certas reações tintoriais, desenvolvidas no decorrer de pesquisas cito e histoquímicas, apresentam-se como novos elementos úteis para o reconhecimento das células neoplásicas.

Entre estas, encontra-se o fluorocromo laranja de acridina, cuja importância fundamental está na propriedade de servir como corante de grande especificidade para os ácidos nucleicos, quando se trabalha dentro de certos limites de pH.

A AO, usada em concentrações baixas (0.01 a 0.05%), com pH aproximadamente de 3 a 8, e em equilíbrio iônico constante, permite a identificação simultânea do RNA e

do DNA. Utilizando soluções ácidas, o DNA nuclear fluoresce em verde-amarelado, e o citoplasma das células com grande quantidade de RNA apresenta uma cor pardo-amarelada. Com soluções mais alcalinas, o DNA fluoresce em verde e o RNA em vermelho-flamejante. Uma vez que a fluorescência nuclear não varia muito, e que a citoplasmática é mais sensível, a diferenciação ótima, o que se consegue utilizando um pH entre 5 e 6.

Segundo Schummenfeld,<sup>5,6</sup> a diferença de comportamento do DNA e RNA se deve à diferente polimerização dos ácidos nucleicos. O DNA nuclear, por ser um polímero de cadeia longa, fluoresce em verde ortocromático, e o RNA citoplasmático e nucleolar, por ter uma menor polimerização, fica mais a AO e dá cores metacromáticas-avermelhadas. Isto explicaria porque as células com pouco RNA, aparecem pardo-avermelhadas, e as com RNA abundante fluorescem em vermelho-flamejante.

Entretanto, novos conhecimentos sobre os ácidos nucleicos, e sobre a síntese das nucleoproteínas, evidenciaram a presença de um marcante aumento de DNA, e uma estrutura específica da cromatina nas células neoplásicas, permitindo assim uma melhor caracterização destas células malignas. Assim, este aumento de fluorescência nuclear poderá representar um aumento real do DNA<sup>1</sup> ou ser devido, a ser o DNA das células tumorais mais sensível a AO, que o das células normais.<sup>2</sup>

Mais recentemente, foram desenvolvidos novos métodos citofluorométricos, que permitem uma determinação quantitativa do DNA. Olszewski e col,<sup>4</sup> analisam por este método físico-químico, o DNA em

células tumorais de pacientes com câncer de mama, e assinalam, a presença de uma hiperploídia mensurável em 92% das pacientes. Por outro lado confirmam a existência de uma correlação entre a quantidade de DNA, a diferenciação histológica do tumor, e a presença dos receptores de estrogênio.

O método por nós empregado é simples e rápido, permitindo uma discriminação cromática muito nítida entre o complexo ácido-desoxirribonucleico-laranja de acridina, cuja fluorescência varia de verde ao amarelo-brilhante; e o complexo ácido-ribonucleico-laranja de acridina, que varia entre laranja ao vermelho-flamejante.

A variação de coloração se correlaciona com a quantidade de DNA e RNA presente nas células. Por isto os ductos normais mostram células de coloração e intensidade de fluorescência uniforme, as áreas neoplásicas benignas, apresentam variações pouco intensas e as malignas, modificações acentuadas.

O infiltrado inflamatório, quando presente, é facilmente distinguível. Os linfócitos apresentam-se como nucléolos esverdeados com RNA citoplasmático em crescente. Os granulócitos, apesar de tonalidade ligeiramente alaranjada, devido ao seu pequeno teor de polímero metacromático, mostram núcleos verde-amarelados de morfologia característica. Finalmente, os plasmócitos são pouco fluorescentes e sem brilho; além disto, sua morfologia é perfeitamente identificável.

De acordo com o que acabamos de assinalar, conclui-se que o método de fluorescência pela AO, pode ser considerado um método cito e histoquímico

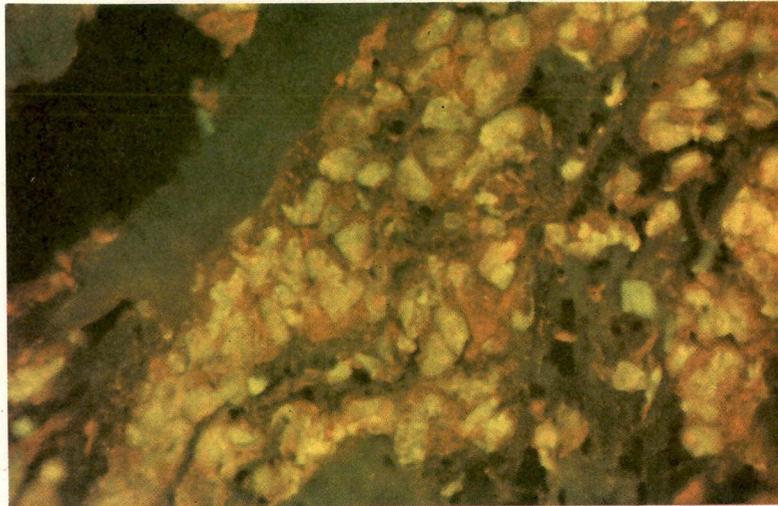


Fig. 1 — Células tumorais malignas com citoplasma vermelho-flamejante.

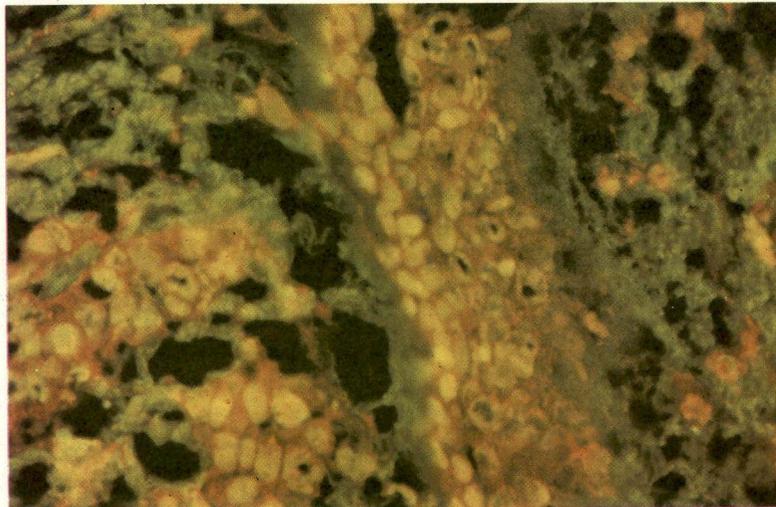


Fig. 2 — Células tumorais malignas com citoplasma e nucléolos vermelho-flamejantes, e núcleos amarelo-esverdeados.

co, que permite apreciar detalhes citológicos que caracterizam a benignidade ou malignidade celular e que, no estudo dos receptores hormonais a comparação de método de fluorescência entre si torna mais fácil o cálculo do percentual de células receptor-positivas e negativas.

## SUMMARY

*This study concerns application of acridine orange by fluorescence microscopy in frozen sections of tissue from malignant human breast biopsies.*

*The obtained data, have shown that since cancer cells are quickly and easily distinguished by AO fluorescence, this method can be*

*useful as a rapid and accurate screening technique, when the specialist has cumulative experience and good judgment of some morphological criteria.*

*In addition, the color shades obtained by AO may give more detail in respect to metachromatic color differentiation of DNA and RNA in normal and abnormal cellular elements.*

*This method may be relevant to characterize the percentage of cancer cells which exhibit cellular fluorescence induced by biological markers of cancer.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GILL, J.E.; HORAN, P.K.; WHEELLESS JR., L.L. — *Cytofluorometric and Cytochemical comparison of normal and abnormal human cells.* J. Cell. Biol., 70:100a, 1976.
2. GILL, J.E.; WHEELLESS, JR., L.L.; HANNA-MADDEN, C.; MARISA, R.J.; HORAN, P.K. — *A comparison of Acridine Orange and Feulgen cytochemistry of human tumor cell nuclei.* Cancer Research, 38:1983-1898, 1978.
3. KASTNER, M.R.Q.; SCHETTINO, A.M.S.; GUERRA, S.O.; CASTRO, O.F. — *Determinação de Receptores Hormonais em Câncer de Mama: Método histoquímico.* Rev. Bras. de Cancerologia 29 (3):32-39, 1983.
4. OLSZEWSKI, W.; DARZYNKIEWICZ, Z.; ROSEN, P.; SCHWARTZ, M.K.; MELAMED, M.R. — *Flow Cytometry of Breast Carcinoma. Relation of DNA Ploidy Level to Histology and Estrogen Receptor.* Cancer, 48:980-984, 1981.
5. SCHÜMMELFEDER, N. — *Zur histochemischen Bedeutung der Fluoreszenz-Metachromasie des Acridinorange.* Acta histochem, Suppl i:148-151, 1958.
6. SCHÜMMELFEDER, N.; WESSEL, W.; NESSEL, E. — *Die Wirkung von 3,6-Diaminoacridin auf Wachstum und Zellteilung in Ehrlich-Ascitestumor.* Z. Krebsforsch., 63:129-141, 1959.

## Agradecimento:

Agradecemos a Thereza Leone secretária do nosso Serviço, a colaboração prestada.

# Tratamento do Retinoblastoma Avançado

**DR. GERALDO DE MATOS DE SÁ**  
*Chefe da seção de Cabeça e Pescoço do Hospital Mário Kroeff e Cirurgião do Instituto Nacional de Câncer*

**DR. FRANCISCO ARMAN GERPE**  
*Chefe da seção de Pediatria do Instituto Nacional de Câncer*

**DR. RICARDO BELLO**  
*Médico Oncologista Clínico do Instituto Nacional de Câncer*

**DR. LEONIDAS ALVES SILVA**  
*Ex-Médico Residente do Instituto Nacional de Câncer  
Médico de CECON – Manaus – Amazonas.*

## RESUMO

*Novo enfoque terapêutico, para tratar o retinoblastoma, estádios III e IV, é mostrado, ressaltando-se doses, complicações e finalmente, o resultado, 38,8% (14:36) vivendo além de 3 anos pós-tratamento, e 27,77% (10:36) vivendo além de 3 anos pós-tratamento, e 27,77% (10:36) acima de 5 anos.*

## INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é o tumor ocular mais comum da infância. Origina-se de restos epiteliais da retina primitiva e é próprio da faixa etária compreendida entre o 1.º e o 3.º anos de vida. Geralmente ocorre em um olho, contudo não

são raros os casos de bilateralidade (18%). O caráter hereditário da doença está confirmado e a forma esporádica constitui grande contingente.

Clinicamente o tumor se manifesta como uma mancha branca ao nível da pupila, que traduz um reflexo anormal ("cat reflex") do fundo do

olho, alterado pela presença do tumor. Esta leucocoria é conhecida como "olho de gato amaurótico".

Partindo da retina o tumor tende a expandir-se, inicialmente, para dentro do globo ocular, exteriorizando-se posteriormente para a órbita seja através da via óptica, seja pelos orifícios por onde entram e saem os vasos que dão a vascularização do bulbo óptico; e finalmente produz metástases à distância através da via sanguínea, bem como para os linfonodos cérvico-faciais.

Com base nesta evolução, foi estabelecido um estadiamento para o retinoblastoma compreendido em quatro estádios: I e II, quando o tumor está contido dentro do globo ocular; estágio III, quando já há exteriorização do tumor para a órbita; estágio IV, a doen-

ça orbitária apresenta metástases à distância. Em algumas oportunidades foi observada lesão puramente intra-ocular com células neoplásicas no liquor, configurando um estágio IV.

O tratamento geralmente toma como parâmetros o estadiamento acima. Os estádios I e II são tratados pela cirurgia, seguidos de rádio ou quimioterapia. Quanto aos estádios III e IV, até bem pouco tempo empregava-se a cirurgia, exenteração da órbita, seguida de radioterapia e quimioterapia, com péssimos resultados.<sup>5</sup> A falência do tratamento empregado nos estádios III e IV, é que levou os autores deste trabalho a modificarem a conduta terapêutica, estribados em experiência própria e de outros autores.<sup>1,2,3,4</sup>

## MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 36 casos de retinoblastoma estádios III e IV, em pacientes matriculados no Instituto Nacional de Câncer no período de 1973 a 1981, nos quais foi empregado tratamento associado: cirurgia + radioterapia + quimioterapia. O objetivo desta associação terapêutica visou melhorar o prognóstico dos portadores da doença, tendo em vista que isoladamente nenhuma delas demonstrou controlar a neoplasia, nos referidos estádios.<sup>2,4</sup>

Os estádios III e IV, como já foi assinalado, correspondem a fases avançadas localmente, ou com metástases à distância; por isso os pacientes foram submetidos, antes de iniciarem o tratamento, a estudo radiológico da órbita, calota craniana e tórax, cintigrafia óssea, hepática e cerebral, visando a descoberta de metástase

se óssea ou visceral, punção lombar para colheita de liquor seguido de sua análise citológica a fim de demonstrar ou não a presença de células neoplásicas no mesmo (17:36). Uma criteriosa avaliação clínica quanto ao estado geral e funcionamento dos aparelhos e sistemas complementou a fase pré-terapia.

O tratamento variou segundo o estadiamento; assim para o estágio III, que correspondeu a 50% (18:36) dos pacientes estudados (quadro III), a terapêutica teve início com cirurgia (enucleação ou exenteração realizadas fora do INCa), seguida de quimioterapia sistêmica e intratecal, radioterapia e quimioterapia sistêmica complementar. O estágio IV representou 50% (18:36) do presente material, e na sua maioria os pacientes já tinha feito alguma forma de tratamento cirúrgico antes de chegar ao INCa; daí o esquema terapêutico ter-se iniciado com quimioterapia (sistêmica intratecal), seguido de ressecção dos restos orbitários, radioterapia e quimioterapia de manutenção.

A quimioterapia sistêmica consistiu no uso de ciclofosfamida na dose de 1g/m<sup>2</sup> de superfície, associado à vincristina 2mg/m<sup>2</sup>; cada 4 a 6 semanas durante dois anos.

A quimioterapia intratecal foi realizada com ametopterim na dose de 15mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por semana durante quatro semanas, na maioria dos casos como medida profilática de possível doença intracraniana contudo em (17:36) a citologia do liquor já demonstrava a presença de células neoplásicas, sendo assim a quimioterapia intratecal empregada como tratamento efetivo.

A radioterapia na dose de 3000 a 40000 rads. em quatro semanas na calota craniana, foi

utilizada quando havia metástases cranianas ou na profilaxia das mesmas.

A cirurgia constituiu-se principalmente na remoção dos restos oculares ou orbitários (quadro II).

As complicações decorrentes do tratamento, tais como náuseas, vômitos, alopecia, correram por conta da toxicidade das drogas empregadas e foram controladas pelos meios habituais.

Os resultados deste tratamento estão demonstrados nos quadros IV e V, valendo destacar, que 14/36 pacientes permanecem vivos e assintomáticos por mais de 3 anos, sendo 10/14 sem sinais da doença por mais de 5 anos. Houve 2 casos de abandono de tratamento e 13 óbitos pela doença.

Comparando-se estes resultados com outro levantamento feito pelos autores em 1975 (quadro VI), em pacientes que haviam sido tratados por terapêutica isolada,<sup>5</sup> observa-se que uma grande melhora foi obtida, com um percentual de 38,8% de sobrevivência em 3 anos para o esquema atual, e de apenas 8,3% para o antigo, sendo que neste último nenhum paciente atingiu 5 anos de sobrevivência.

## CONCLUSÃO

Os dados apresentados neste trabalho, mostram que uma acentuada melhora no prognóstico do retinoblastoma, estádios III e IV, foi obtida com o uso de uma criteriosa associação terapêutica multidisciplinar, ao mesmo tempo em que se ofereceu aos pacientes, antes tidos praticamente como intratáveis, uma oportunidade terapêutica e conseqüente melhora na sobrevivência.

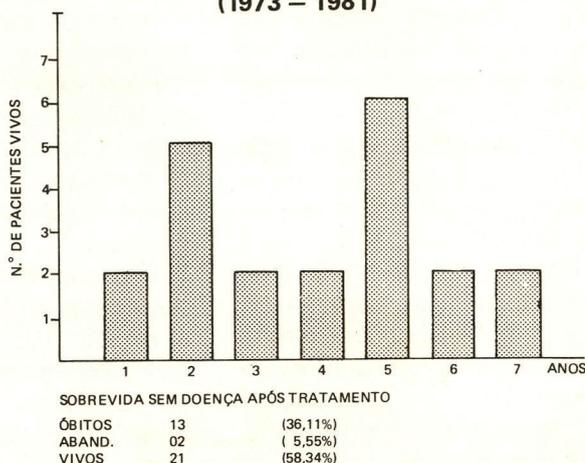
**Quadro 1**

**TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA AVANÇADO  
1973/81  
FORMAS DE TRATAMENTO**

ESTÁDIO III (50%) – CIR. + QT(S) + QT(IT) + RT + QT(S)  
ESTÁDIO IV (50%) – QT(S) + QT(IT) + CIR + RT + QT(S)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
SEÇÃO DE CABEÇA E PESCOÇO  
SEÇÃO DE ONCOLOGIA CLÍNICA

**Quadro 4  
TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA AVANÇADO  
(1973 – 1981)**



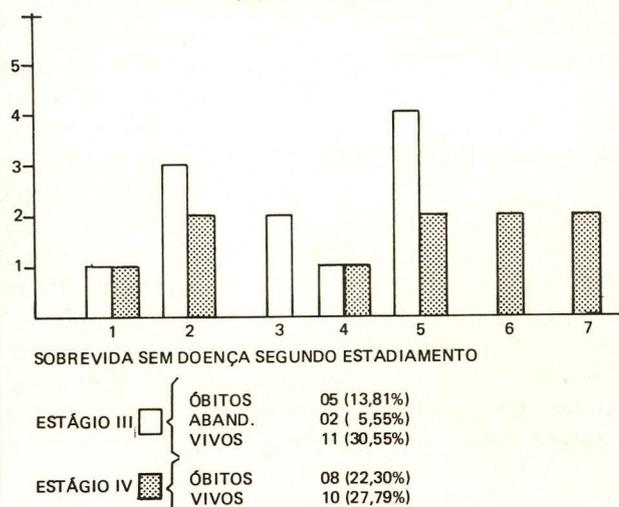
**Quadro 2**

**TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA AVANÇADO  
1973/81**

- CIRURGIA: Ressecção dos restos dos tecidos oculares.
- QT (sistêmica) CTX 1g/m<sup>2</sup> cada 4 – 6 semanas  
VCR 2mg/m<sup>2</sup> durante dois anos  
5 FU  
CCNU
- QT (intratecal) AMETOPTERIN 15mg/m<sup>2</sup>  
duas vezes/semana  
durante 4 semanas
- RXT ARACETIN + MTX alternado  
calota – órbita  
3.000 – 4.000 rads

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
SEÇÃO DE CABEÇA E PESCOÇO  
SEÇÃO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

**Quadro 5  
TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA AVANÇADO  
(1973 – 1981)**



**Quadro 3**

**NO TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA AVANÇADO  
1973/81**

N.º TOTAL DE PACIENTES .....36  
ESTADIAMENTO III – 50% .....18  
ESTADIAMENTO IV – 50% .....18

Quadro 6

RETINOBLASTOMA  
(174 casos)

SOBREVIVÊNCIA SEM TUMOR APÓS TRATAMENTO

TEMPO	ESTÁGIO	I	II	III	IV
	0 – 6 meses		1	14	3
7 – 12 meses		1	1	–	–
13 – 18 meses		1	5	–	1
19 – 24 meses		–	3	1	2
25 – 30 meses		–	2	–	–
31 – 36 meses		1	–	–	–
3 – 5 anos		1	3	–	–
5 – 10 anos		1	3	–	–
10 – 15 anos		1	–	–	–

SUMMARY

Thirty six cases of retinoblastoma are studied all of them belonging to stages III and IV. The authors analysed the treatment selected, as well as the correct management of drugs, complications and the results: there were 38,8% of the whole number of patients alive at least 3 years after treatment, and 27,7%

living for more than 5 years since therapy began.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEDFORD, M.A.; FREEMAN, J.E. – *Cancer in children*. Edited by Bloom, H.; Lemert, J.; Niedhardt, M. and Voute, P. Spring-Verlag, Heidelberg, Berlin. 1975, p. 120.
2. PRATT, C.B. – *Retinoblastoma in Management of solid tumors in children*. Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 1976, p. 1151.
3. TAPLEY, N. duV. – *Treatment of retinoblastoma with radiation and chemotherapy in Ocular and adnexal tumors*. Edited by Boniuk, M., The C.V. Mosby – Co., Saint Louis, 1964.
4. SHIDNIA, H.; HORNBACK, N.; HELVESTON – *Treatment results of retinoblastoma*. *Cancer.*, 1977, n.º 40, p. 2917-2922.
5. MATOS DE SÁ, G.; ANGLADA, A.E.B. – *Retinoblastoma – Casuística do Instituto Nacional de Câncer* – Tema livre apresentado no V Congr. Bras. Cirurg. Cab. Pesc. – Campos do Jordão – S.P. – 1975.

# Metástases do Melanoma Maligno para o Tubo Digestivo. Alguns Aspectos Clínico-Radiológicos

DR. JOÃO PAULO K. MATUSHITA

*Professor Assistente do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da U.F.R.J.*

*Médico da Seção de Radiodiagnóstico do Instituto Nacional de Câncer*

DR. HILTON AUGUSTO KOCH

*Professor Adjunto do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da U.F.R.J.*

*Médico da Seção de Radiodiagnóstico do Instituto Nacional de Câncer*

DRA. CAROLINA MARIA DE AZEVEDO

*Mestranda de Radiologia da U.F.R.J.*

*Médica da Seção de Radiodiagnóstico do Instituto Nacional de Câncer*

## RESUMO

*Os autores discutem os aspectos clínico-radiológicos das lesões metastáticas de melanomas malignos ao longo do tubo digestivo.*

## INTRODUÇÃO

O melanoma maligno, também conhecido por melanoma, melano-carcinoma, não é um tumor raro. Incide mais em adultos acima de 30 anos.

A localização mais comum é a da pele, vindo depois a coróide, sendo raríssima do S.N.C..

A tendência do melanoma maligno de se disseminar é responsável por várias manifestações clínicas e radiológicas. Estas metástases resultam das

disseminações linfáticas ou vasculares.

A revisão da literatura mostra que a metástase para o tubo digestivo não é rara,<sup>5</sup> mas o seu diagnóstico pré-morte o é.<sup>7</sup>

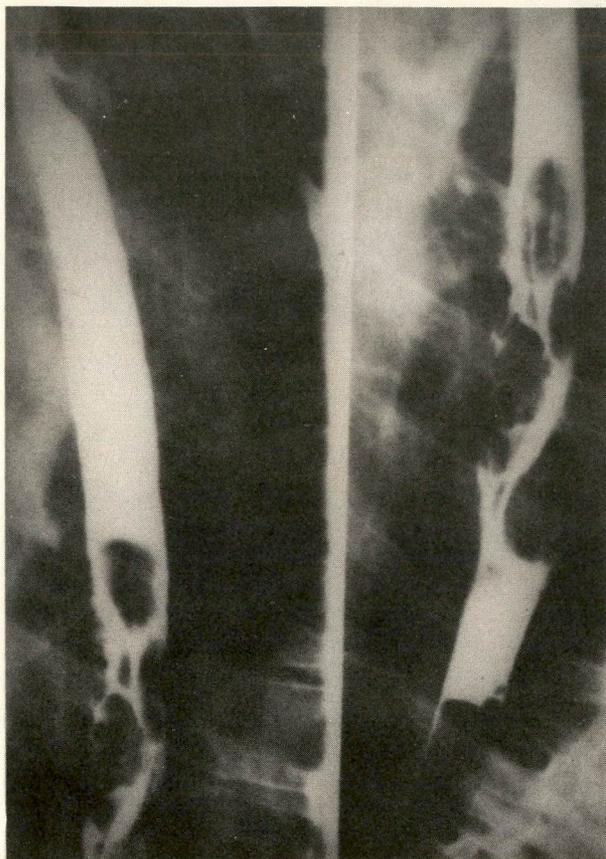
Goldstein e cols.<sup>3</sup> em 67 pacientes encontraram 5 casos (7,4%) com metástases de melanoma maligno para o esôfago. Na mesma proporção, Das Gupta e Brasfield<sup>1</sup> relataram 4% de incidência de metástases esofageanas em 100 autópsias de pacientes com melanoma.

As metástases do melanoma para o estômago comumente se apresentam com uma história clínica de sangramento intestinal alto.

Pelos dados obtidos por Das Gupta e Brasfield<sup>1</sup> (26%) e Goldstein e cols.<sup>3</sup> (23%), o estômago é o segundo local de maior incidência de metástases de melanoma maligno.

O intestino delgado, tanto no levantamento feito por Das Gupta e Brasfield<sup>1</sup> (58%) e Goldstein e cols. (47%),<sup>3</sup> foi o local mais comum de disseminação metastática de melanoma maligno.

Nas alças colônicas houve uma discrepância de dados obtidos por Das Gupta e Brasfield (28%)<sup>1</sup> com os dados de Goldstein e cols. (4,4%).<sup>3</sup> Provavelmente esta discrepância de dados deve-se à pouca frequência da execução de clister-



**Metástases para o esôfago**

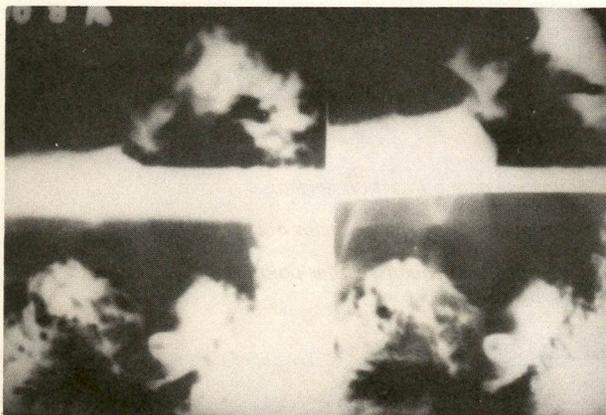
— Falhas de enchimento intraluminal com umbilicação.



**Metástase para o estômago**

— Falha de enchimento no antro, ao nível da pequena curvatura, com ulceração.

— Observar a parede contralateral na grande curvatura, as falhas de enchimento de aspecto polipóide.



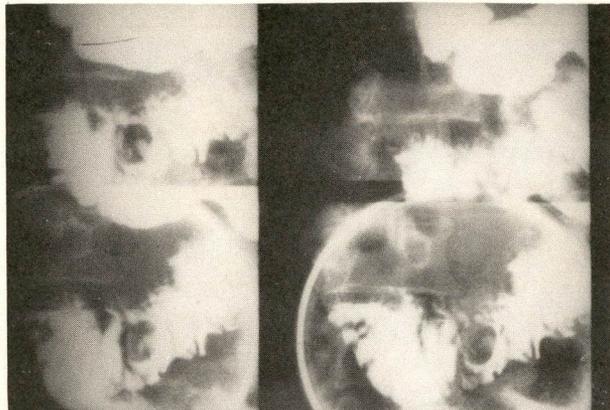
**Metástase para o bulbo duodenal**

— Imagem típica em "olho de boi".



**Metástases para o duodeno**

— Múltiplas falhas de enchimento intraluminal.



**Metástase para o jejuno/proximal**  
 – Falha de enchimento com umbilicações.



**Metástases para o intestino**  
 – Afilamentos da alça por infiltração.  
 – Imagens polipóides.



**Metástase para o íleo distal**  
 – Afilamento da alça e sinal da almofada compatível com compressão extrínseca por comprometimento de órgãos adjacentes.



**Metástase para o intestino delgado e cólon**  
 – Compressão extrínseca pelos órgãos adjacentes.  
 – Múltiplas e pequenas lesões polipóides no cólon direito.

opaco em paciente com melanoma maligno. Enquanto que nas autópsias estas disseminações metastáticas seriam encontradas com freqüência semelhante no estômago.<sup>1,3,6</sup>

## COMENTÁRIOS

O melanoma maligno dissemina-se freqüentemente para a pele, tecido subcutâneo e gânglios linfáticos, enquanto que a disseminação vascular compromete outros órgãos, principalmente o tubo digestivo, fígado, baço, cérebro, pulmão e ossos.<sup>2,4</sup>

As metástases do melanoma podem ocorrer em qualquer porção do tubo digestivo. Na revisão bibliográfica realizada, encontramos o intestino delgado como o local mais comumente comprometido; isto provavelmente deve-se ao seu grande suprimento sangüíneo. Do ponto de vista anátomo-patológico,<sup>5</sup> os tumores metastáticos podem ter aspecto arredondado bem circunscrito, ou nódulos ovais, placas ou massas polipóides sésseis ou pediculadas. Os nódulos ou placas aparecem devido a infiltração da submucosa que pode se estender à *muscularis mucosae* enquanto que as lesões polipóides crescem da própria mucosa. As ulcerações centrais e grandes, podem estar associadas. Alguns nódulos podem ter umbilicações centrais sem ulcerações.

O aspecto tumoral pediculado pode provocar uma intussuscepção intestinal. As metástases esofageanas podem ter comprometimento da mucosa e submucosa. As lesões gástricas e do duodeno freqüentemente variam de pequenas ulcerações simulando úlceras gástricas a múltiplos nódulos comprometendo a serosa, mucosa e submucosa. No intestino delgado encontramos predominantemente a forma polipóide e, menos, as formas ulcerativas, sendo estas descritas como causas de intussuscepção aguda. Por fim, as metástases colônicas são encontradas sob duas formas: ulcerativa e polipóides.

Em síntese os achados radiológicos comumente encontrados são falhas de enchimento múltiplo intraluminal e intramural, ulcerações, imagem "olho de boi", compressão extrínseca por comprometimento dos órgãos adjacentes e intussuscepção. Clinicamente,<sup>4</sup> devemos suspeitar de metástases para o tubo digestivo nos pacientes melanomatosos, que apresentarem história prévia de dor abdominal intermitente, náusea, vômitos, distensão abdominal, diarreia, hematêmese e melena.

Hemorragia maciça, peritonite e obstrução intestinal são sinais tardios e indicam doença avançada. Segundo Pomerantz e cols.<sup>2</sup> se as metástases para o tubo digestivo forem predomi-

nantemente em lesões em "olho de boi", devemos fazer os diagnósticos diferenciais com: linfoma, pâncreas ectópico, tumor carcinóide, granulomas eosinofílicos, sarcoma de Kaposi e carcinomas.

O prognóstico do paciente com disseminação metastática do melanoma maligno para o tubo digestivo é mau, sendo sua sobrevida em média de 1 ano.<sup>3</sup>

## SUMMARY

*A discussion of clinical and radiological aspect of metastatic melanomas to the gastro-intestinal tract is briefly presented.*

*Some illustrative examples are shown and discussed.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DAS GUPTA, T.K.; BRASFIELD, R. — *Metastatic melanoma a Clinico Pathological Study.* Cancer., 17:1323-1339, 1969.
2. DAVIS, N.C. — *Cutaneous Melanoma: The queensland experience.* Curr. Probl. Surg., 17, 1976.
3. GOLDSTEIN, H.M.; BEYDOWN, M.T.; DODD, G.D. — *Radiologic spectrum of melanoma metastatic to the gastrointestinal tract.* Ajr., 129:605-612, 1977.
4. KLAUSNER, J.M.; SKORNICK, Y.; LELCUK, S.; BARATZ, M.; and MERHAV, A. — *Acute complications of metastatic melanoma to the gastrointestinal tract.* Br. J. Surg., 69:195-196, 1982.
5. POMERANTZ, H.; MARGOLIN, H.N. — *Metastases to the gastrointestinal tract from malignant melanoma.* Ajr., 88:712-717, 1962.
6. POTCHEN, E.J.; KHUNG, C.L.; YATSUHASHI, M. — *X-Ray diagnosis of gastric melanoma.* N. Engl. J. Med., 271:131-136, 1964.
7. WILLIS, R.A. — *Spread of tumors in human body.* 2nd ed., London. Butterwrth Co., 1952.

# Síndrome da Sela Vazia

CAROLINA MARIA DE AZEVEDO

Médica radiologista do INCa.

Mestranda em Radiologia da F.M. — U.F.R.J.

SÉRGIO DE PAULA GOMES

Ex-Médico residente da Seção de Neurocirurgia do INCa.

JOÃO PAULO MATUSHITA

Médico radiologista do INCa — C.N.C.C.

Prof. Assistente da F.M. — U.F.R.J.

HILTON A. KOCH

Médico radiologista do INCa.

Prof. Adjunto da F.M. — U.F.R.J.

## RESUMO

*A síndrome da sela vazia é bastante rara. Os autores observaram um caso, surgido durante a neuroadenólise de um paciente apresentando previamente a suspeita radiológica de aumento selar.*

**UNITERMOS:** Sela túrcica. Sela vazia. Neuroadenólise hipofisária.

## RELATO DE CASO

O termo "Sela Vazia", foi introduzido por Busch em 1951, para descrever um diafragma selar deficiente, sela túrcica discretamente aumentada de volume e glândula pituitária não-visível.

Em seu trabalho Busch<sup>1</sup> descreveu três tipos de diafragma selar:

1.º — **Tipo A** — O diafragma forma uma cobertura completa da sela, deixando passar numa abertura a haste pituitária (41,9%).

2.º — **Tipo B** — O diafragma é fechado incompletamente, deixando passar por uma abertura de menos de 3 mm a haste pituitária.

3.º — **Tipo C** — Pequena

depressão em forma de anel ou funil na periferia da haste pituitária.

Recentemente (1968), Bergland e cols.<sup>7</sup> encontraram em 39% dos casos estudados o diafragma selar abrindo-se no interior da sela e com mais de 5 mm. Nestes casos havia aumento do espaço subaracnóideo que se estendia por dentro da sela (20%). Achados como fistula cérebro-espinhal e persistência do canal crânio-faríngeal foram observados por Kaufman.<sup>5</sup>

Clinicamente os pacientes podem apresentar distúrbios visuais e endócrinos.<sup>3</sup>

Deve-se recordar que a deterioração da função visual após tratamento de tumor hipofisário por radioterapia, é considerado como recidiva do tumor. Muitos destes pacientes submetidos mais tarde à cirurgia

Trabalho realizado no Serviço de Radiologia do INCa.

não acusavam a presença de tumor e a pneumoencefalografia demonstrou a existência de ar dentro da sela túrcica.<sup>6</sup>

Dessa forma caracteriza-se a chamada "Síndrome da Sela Vazia", denominação que os autores consideram muito apropriada.

A alteração do campo visual que pode ocorrer algumas vezes, seria explicada pelo deslocamento do quiasma e dos nervos ópticos para o interior da sela, ou pela pressão exercida pela artéria cerebral anterior sobre essas estruturas;<sup>2</sup> em muitos casos observou-se cefaléia e rinoliquorréia.

Do ponto de vista endócrino, embora a hipófise esteja reduzida, não há repercussões negativas sobre a função. Nos raros casos em que há disfunção hipofisária, esta poderia ser explicada por lesão glandular resultante da transmissão das pulsações do liquor.

Nos casos verificados por cirurgia ou nas autópsias de adenomas cromóforos tratados pela radioterapia em que se encontrou o diafragma alterado, a lesão foi interpretada como resultante da dilaceração do hiato diafragmático pelo crescimento do tumor. Quando este se retrai pelo efeito do tratamento, o diafragma fica incompetente, permitindo que o espaço subaracnóideo se expanda para o interior da sela.<sup>2</sup>

Trata-se de especulação, de cogitar o aumento da sela ser devido a cisto aracnoideano que inicialmente penetrou na cavidade selar, ou se houve primeiro aumento da hipófise e a seguir sua retração pelo tratamento irradiante, criando espaço vazio de modo a permitir a ocupação, por cisto aracnoideano.<sup>4</sup>

## APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, com 56 anos de idade, portadora de adenocarcinoma de ovário e de reto com metástases supra-claviculares axilar e inguinal.

Submetida a ooforectomia direita, apendicectomia e omentectomia em 04/09/73.

Em dezembro do mesmo ano nefrectomia esquerda.

Em outubro de 1977, cirurgia de Milles.

Em junho de 1980, foi realizada ressecção cirúrgica de lesões cutâneas.

Fez quimioterapia e radioterapia.

## ACHADOS RADIOLÓGICOS

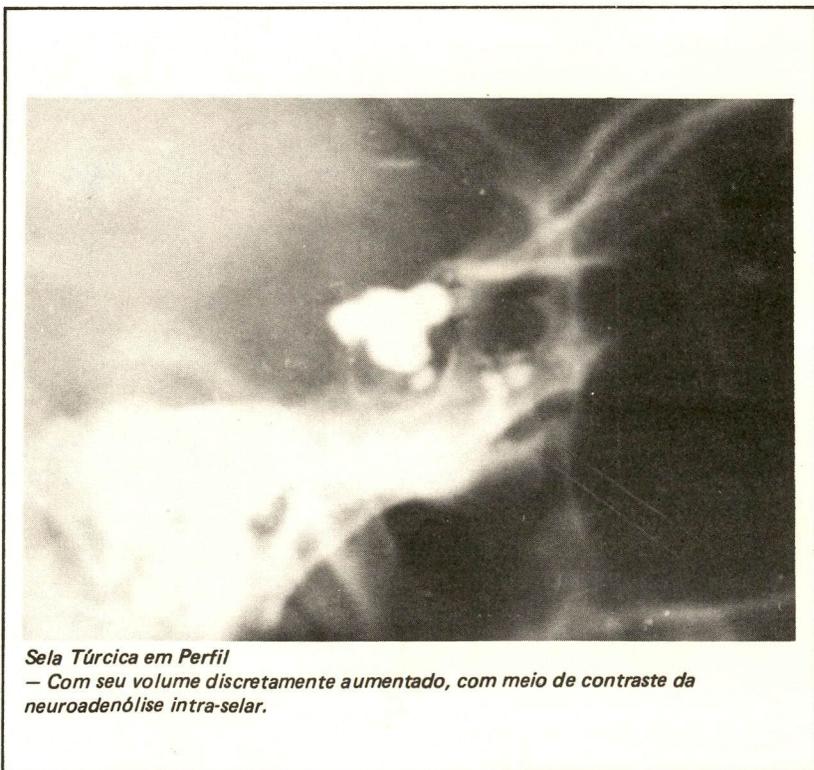
Ao exame simples em 05/08/81, observou-se aumento do volume selar, contorno selar mal definido e dorso delgado.

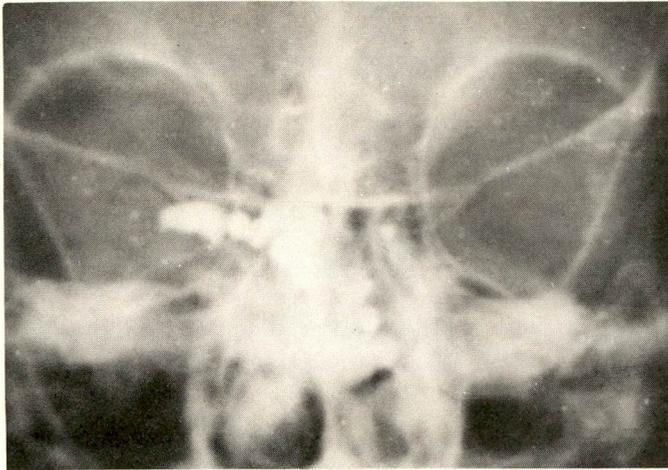
Foi solicitado exame localizado em perfil para melhor

avaliação, o que foi realizado após a neuroadenólise, com Duroliopaque. Em agosto foi submetida à neuroadenólise que consiste na injeção de álcool absoluto intra-hipofisário com alternativa para a terapêutica da dor no câncer avançado.<sup>8</sup>

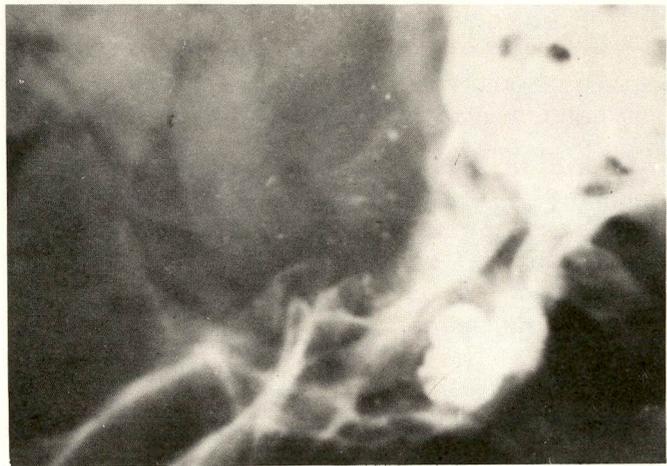
O procedimento foi realizado com agulha de raque número 18 por via transnasal sob o controle radioscópico.

Após a agulha ter sido introduzida no parênquima hipofisário, retirando-se o mandril observou-se saída de liquor; a mesma agulha foi introduzida dentro da sela sempre com saída de liquor. Uma segunda agulha foi colocada, conservando-se a primeira; houve saída de liquor pela agulha em todo interior da sela. Injetados os 0,3 ml de Duroliopaque a paciente foi encaminhada à Seção de Radiagnóstico (sem comprometimento neurológico).





Sela Túrca em Pa e Perfil  
— Com saída do meio de contraste,  
para os seios esfenoidais.



## DISCUSSÃO

À base do que já se conhece no momento, o encontro de uma sela aumentada leva a considerar três hipóteses diagnósticas:

- a) Sela vazia
- b) Tumor intra-selar
- c) Hipertensão intra-craniana geral.

A sela vazia é uma entidade anatômica e radiográfica singular, caracterizada por aumento selar remodelante não tumoral, observado nos casos de diafragma selar incompleto, associado a aumento de pressão do liquor.<sup>2</sup>

Do ponto de vista prático, conclui-se que:

— A pneumoencefalografia é necessária todas as vezes em que se encontra sela aumentada na ausência de sinais clínicos que a justifiquem.

— A pneumoencefalografia deve preceder o tratamento cirúrgico ou radioterápico.

— A tomografia computadorizada pode sugerir o diagnóstico pela atenuação do fluido cérebro-espinhal demonstrado no conteúdo selar.<sup>9</sup>

## SUMMARY

*The empty sella syndrome is very rare.*

*The case presented was found during neuroadenolysis in a patient with a previous finding of enlarged sella on X-Ray examination.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRISMAN, R.; HUGHES, I.E.D.; MOUNT, L.A. — *Cerebro fluid rhinorrhea and empty sella*. J. Neuro. Surg., 31:538-543, 1969.
2. CAMINHA, N.C. — *Sela túrcica — sua importância clínico radiológica*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1975.
3. CAPLAN, R.H.; DOBBEN, G.D. — *Endocrine studies in patients with the empty sella syndrome*. Arch. Intern. Med., 123:611-619, 1969.
4. GABRIELE, D.F. — *The empty sella syndrome*. Amer. J. Roentgen., 104:168-170, 1968.
5. KAUFMAN — *The empty sella tursica — manifestation of the selar subarachnoid space*. Radiology., 90:931-940, 1968.
6. LEE, W.N.; ADAMS, J.E. — *The empty sella syndrome*. Neurosurg., 28:351-356, 1968.
7. NEWTON, T.H.; POTTS, G. — *Radiology of the skull and brain*. Thec. V. Mosby Company, Saint Louis, 1974.
8. PINTO, F.; GOMES, S.P. — *Neuroadenólise hipofisária, alternativa terapêutica para a dor no câncer avançado*. Revista Brasileira de Cancerologia, 3, 29:11-15, 1983.
9. SUTTON, D.A. — *Textbook of radiology and imaging*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980.

# Improved Management of the Advanced Nonseminomatous Testis Cancer

DAVOR VUGRIN

Supported in part by grant CA-05826 from NIH, and private fund from E. and L. Sorkin

From: Solid Tumor Service, Department of Medicine  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York,  
N.Y., 10021, USA

Requests for reprints: Davor Vugrin, M.D.  
Comprehensive Cancer Center  
Duke University Medical Center  
Durham, N.C., 27710, USA

## ABSTRACT

*With the VAB-6 program about 90% (54/59) of patients with stage III and bulky stage II disease achieved complete remission and eighty percent remain free of disease. Patients with minimal metastatic disease can usually be treated successfully with chemotherapy alone, while patients with advanced disease frequently required combined treatment with chemotherapy and surgery in order to achieve complete remission. Most patients without a teratomatous component in the testis tumor will achieve complete remission with chemotherapy alone, whereas patients with a teratomatous component are more likely to require the combined approach of chemotherapy and surgery to achieve disease free status. Pure seminoma was apparently the most responsive and pure choriocarcinoma the least responsive histologic type of testis tumor to the combination chemotherapy. The incidence of a residual mature teratoma in the resected specimen has increased with the improved efficacy of chemotherapy. High complete remission rates and a short duration of treatment ensure rapid return of afflicted individuals to productive life, thus, fulfilling a most important goal of treatment.*

Malignant germ cell tumors of the testis although rare, represented until recently, one of the most common causes of cancer death in the 19 - 34

year age group, and thus produced a significant social, economic and psychologic impact.<sup>1</sup> In this report, progress achieved in the chemotherapy

of these neoplasms at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center is summarized.

Nonseminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCTT) account for approximately 60% of germ cell tumors and have always represented a greater therapeutic challenge than seminomas.<sup>1,2</sup> Analysis of newly diagnosed patients with NSGCTT presenting at MSKCC between 1975 and 1978 revealed that malignancy was clinically confined to the testis in 38% (79/208) (stage I), to the testis and retroperitoneal lymph nodes in 41% (86/208) (stage II), and beyond the retroperitoneal lymph nodes in 21% (43/208) (stage III).<sup>3</sup> Treatment in stages I and II in the USA has been primarily surgical and has achieved cure rates of 85% and 50 - 60%, respec-

tively.<sup>4</sup> Although hope for cure of disseminated germ cell tumors was raised by chemotherapy in 1960,<sup>5</sup> a dramatic improvement in survival in stage III disease was not seen until the incorporation of cis diammine dichloroplatinum (II) (cis platinum, CDDP), vinblastine, and bleomycin into chemotherapy combinations in the mid seventies.

The goal of chemotherapy is cure without intolerable toxicity and production of complete remission (CR) is an essential first step. In pursuit of this goal, since 1972, at MSKCC, six consecutive combination chemotherapy regimens were evaluated in the treatment of disseminated nonseminomatous germ cell tumors of the testis.<sup>6,13</sup> In first three programs, with a successive and rational incorporation of an increasing number of individually active drugs and changes in the drug schedules, complete remission rates increased from 15% with VAB-1 (three drugs: vinblastine, actinomycin D, bleomycin) to 60% with the VAB-3 (seven drug combination: vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cis diamminedichloroplatinum, cyclophosphamide, adriamycin, chlorambucil).<sup>6,8</sup> This experience determined that induction incorporating cyclophosphamide, actinomycin D, vinblastine, bleomycin infusion, and high dose cis platinum was the most effective part of the VAB chemotherapy regimen. Therefore, after VAB-3, qualitatively similar inductions have been given at progressively shorter intervals.<sup>8,13</sup> Although the apparent initial CR rates to the subsequent chemotherapy regimens have been similar (60%) repeated inductions at

shortened intervals have resulted in more effective sterilization of malignant elements. This enabled an additional 20 – 30% of patients, primarily those with bulky metastatic deposits at the beginning of chemotherapy, to become free of disease after resection of residual tumor and additional chemotherapy.<sup>9,16</sup> Until late 1978, patients were treated with the VAB-4 and VAB-5 protocols for 2 1/2 years.<sup>9,10</sup> However, the increased effectiveness of induction regimens diminished the importance of prolonged maintenance chemotherapy and led to the development of the VAB-6 regimen.<sup>11,13</sup> VAB-6 consists of 3 – 4 successive chemotherapy inductions given 3 – 4 weeks apart (table 1). Each induction requires 4 days of chemotherapy giving cyclophosphamide, vinblastine, bleomycin and actinomycin D by intravenous push on the first day, followed immediately by 3 days of continuous bleomycin infusion, and high dose cisplatin over 20 – 30 min. with Mannitol induced diuresis on the fourth day. Incomplete responders after 3 inductions or those with initially bulky retroperitoneal metastases are explored one month after the 3rd induction with intent to resect residual disease. If the resected tumor contains malignant elements, an additional 2 inductions are given. Complete responders to the first 3 chemotherapy inductions and those in whom only mature teratoma is found in resected residual tissue receive no additional inductions. The first 25 patients so treated received a brief maintenance to complete 1 year of chemotherapy. Complete remission was achieved in 23 of 25 (92%) of evaluable patients, 80% of

whom remain in remission with a median follow up of 36 + months.<sup>11</sup> Because of the excellent results of the VAB-6 regimen and the lack of an increased relapse rate with the reduction of maintenance in the latter experience, maintenance has been omitted completely in subsequent experience.<sup>12</sup> Thirty one of 34 (91%) evaluable patients achieved complete remission and 28 remain free of disease with median follow up of 24 + months.<sup>13</sup> Thus with the VAB-6 program about 90% (54/59) of patients achieved complete remission, *roughly* 60% (35/59) with chemotherapy alone and 30% (19/59) with combined chemotherapy and surgery. In patients who achieved complete remission with combined chemotherapy and surgery the resected specimen consisted of mature teratoma in two thirds and of malignant elements in the one third. Eighty percent of patients treated with the VAB-6 regimen remain continuously free of disease with median follow up of over two and half years.

Patients with minimal metastatic disease can usually be treated successfully with chemotherapy alone, while patients with advanced disease frequently require combined treatment with chemotherapy and surgery in order to achieve complete remission.<sup>11,13</sup> Of 22 patients with minimal metastatic deposits who were treated with the VAB-6 program, 18 (82%) achieved complete remission with chemotherapy alone, and an additional 4 patients after resection of residual disease (total CR 100%). Of patients with advanced disease, 16 (43%) achieved CR with chemotherapy alone, and an additional

15(41%) became free of disease after resection of residual disease (total CR 84%). Patients having only pulmonary metastases had higher CR rates subsequent to chemotherapy alone, than patients with concomitant pulmonary and retroperitoneal disease. The reason for this is not clear but the often bulkier nature of metastases in the retroperitoneum may be one of the reasons.

Pure seminoma was apparently the most responsive (CR 6/6) histologic type of germ cell tumor to the VAB-6 regimen despite the fact that such patients had massive metastatic deposits.<sup>11,13,17</sup> Lower complete remission rates with chemotherapy alone were observed in patients with equally bulky nonseminomatous disease (CR seminoma vs NSGCT = 100% vs < 30%, respectively). Most patients without a teratomatous component in the primary tumor will achieve CR with chemotherapy alone, whereas patients with a teratomatous component are more likely to require the combined approach of chemotherapy and surgery to achieve disease free status.<sup>11,13</sup> Embryonal carcinoma shows high CR rates to chemotherapy alone.<sup>8,13</sup> Pure choriocarcinoma remains the least responsive histologic type of gonadal germ cell tumor and 30 of 32 patients with pure choriocarcinoma seen at MSKCC during the last 3 decades were dead within a median of 4 months despite various forms of chemotherapy.<sup>18</sup> 80% of patients with pure choriocarcinoma develop brain metastases.<sup>19</sup> However, choriocarcinoma occurring in association with other germ cell elements has a better prognosis. Choriocarcinoma elements were present in 24% (28/118)

of patients with stage III or bulky stage II disease in whom VAB-4, VAB-5, or VAB-6 was the first chemotherapy. CR was achieved in 21/28 with and in 74/88 without choriocarcinoma elements, and 21 (76%), respectively, remain in Cr.

Over the past few years progressively larger numbers of patients with stage III or bulky stage II neoplasm have entered complete remission with the help of adjunct surgery after initial chemotherapy.<sup>8,16</sup> Response to chemotherapy, proper timing of surgery, and complete resection of residual tumor are essential for success. Surgical resection of a tumor that is progressing in spite of chemotherapy is usually unsuccessful due to inability to resect tumor completely, or due to the emergence of metastases in other locations. Patients in whom residual malignant disease is completely resected are the major beneficiaries of the combined approach. Six of the 9 VAB-6 patients in whom malignant elements were completely resected remain free of disease. All received an additional two VAB-6 inductions to prevent the recurrence associated with prior programs. All these patients would have relapsed without resection and, indeed, the disease progressed in those who had no resection or who had incomplete resection of residual malignant disease.

Pulmonary metastases have a high CR rate to chemotherapy alone (CR 75 — 90%) and thoracotomy will render an additional 10% free of disease after resection of residual neoplasm.<sup>9,13,20</sup> Up to one half of patients achieving CR of thoracic metastases with chemotherapy will have residual retroperitoneal tumor.<sup>20</sup> The

outcome of treatment of such patients will be influenced by the response of retroperitoneal metastases to chemotherapy and the ability to resect residual deposits completely.

The indications for retroperitoneal lymph node dissection following chemotherapy for stage III disease in those without prior lymphadenectomy have not been clearly defined. Our limited experience suggests that most patients with clinically minimal retroperitoneal lymph node metastases achieve CR with chemotherapy alone.<sup>16</sup> However, CR of retroperitoneal deposits with chemotherapy alone was achieved in only 24% (12/49) of patients with bulky nonseminomatous retroperitoneal metastases. An additional 43% (21/49) became free of disease following resection of residual metastases.<sup>16</sup> The resected tissue was mature teratoma in 60% and malignant tumor in 40% of these patients. We recommend that patients with bulky retroperitoneal metastases have RPLND after 3 chemotherapy inductions because of the low CR with chemotherapy alone, because resection of teratoma and of malignant elements can convert an incomplete response to a CR, and because the pathologic findings help determine the need for further chemotherapy.

The incidence of mature teratoma in the resected specimen has increased with the improved efficacy of chemotherapy.<sup>6,13</sup> The role of chemotherapy in "inducing" evolution of less differentiated tumors to mature teratoma is not clear. The possibilities are that chemotherapy destroys the malignant stem cell (embryonal carcinoma) leaving on

ly mature differentiated elements, or that chemotherapy itself induces differentiation of undifferentiated tissues, or that chemotherapy promotes patient survival permitting "spontaneous differentiation". The natural history of chemotherapy associated mature teratoma without resection is not clearly defined because the histologic diagnosis can only be made on resected tissue.

Serum tumor markers, alpha fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotrophin (HCG), in conjunction with other clinical evaluations, are useful in staging, in planning therapy and in prognosis.<sup>2,1</sup> Patients with stage III tumors and elevated AFP alone or in association with HCG had lower CR rates (40%) with chemotherapy alone although significant number (15/30) became free of disease following resection of residual disease.<sup>1,1,13</sup> Very high (> 1000 ng/ml) serum concentrations of AFP or HCG were associated with specially poor complete responses to chemotherapy, possibly because of large tumor burdens.<sup>2,1</sup>

Serum tumor markers during treatment generally parallel the response to chemotherapy and become normal in those who achieve CR. However, in patients receiving intensive chemotherapy, tumor marker abnormalities may resolve despite clinical or radiographic evidence of residual tumor and despite negative serum tumor markers, 11/38 (29%) patients operated after chemotherapy had residual malignant tissue.<sup>1,4</sup> In fact, serum tumor markers were negative after initial chemotherapy in 55% (11/20) of all patients with documented residual malignancy. The absence of ele-

vated serum tumor markers was associated with high complete resection rates.<sup>1,4</sup> All patients with elevated serum tumor markers, preoperatively, had residual malignant disease and in only 1/11 was complete resection possible. Thus, persistent marker elevation constitutes a relative contraindication to exploration and the patient with such a finding should be reinduced or treated with a new program.

Potentially serious and life threatening side effects may occur following induction. Myelosuppression has been the most common potentially serious side effect. Roughly 15% of the VAB-6 patients received broad spectrum antibiotics when they developed fever during myelosuppression. No patient treated with VAB-6 experienced serious acute or chronic renal toxicity. Nausea and vomiting from cisplatin and actinomycin D can be successfully treated with repeated injections of combined pentobarbital (100 mg IM) and chlorpromazine (25 mg IM). Mucositis, a major debilitating toxicity with prior VAB regimens did not occur with the VAB-6 regimen or was mild. Pulmonary fibrosis was not observed.

The experience with the VAB-6 regimen suggests that about 90% of patients with advanced disease will achieve complete remission and that maintenance may not be necessary. High CR rates and a short duration of treatment ensure rapid return of afflicted individuals to productive life, thus, fulfilling a most important goal of treatment.

#### REFERENCES

1. *Cancer Patient Survival*. Report No. NIH: 77-992, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C., 1976.

2. BATATA, M.A.; UNAL, A. — *The role of radiation therapy in relation to stage and histology of testicular cancer*. *Semin. Oncol.*, 6:69-81, 1979.
3. BREDIAEL, J.J.; VUGRIN, D.; WHITMORE, W.F., Jr. — *Selected Experience With Surgery and Chemotherapy in the Treatment of Nonseminomatous Testis Tumors*. *J. Urol.*, (in press).
4. WHITMORE, W.F., Jr. — *Surgical treatment of adult germinal testis tumors*. *Semin. Onc.*, 6:55-68, 1979.
5. LI, M.C.; WHITMORE, W.F.; GOLBEY, R.B., et al. — *Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of testis*. *J. Amer. Med. Assoc.*, 174:1291-1299, 1960.
6. WITTES, R.E.; YAGODA, A.; SILVAY, O., et al. — *Chemotherapy of germ cell tumors of the testis. 1. Induction of remission with vinblastine, actinomycin D, and bleomycin*. *Cancer.*, 37:637-645, 1976.
7. CHENG, E.; CVITKOVIC, E.; WITTES, R.E., et al. — *Germ cell tumors (III): VAB II in metastatic testicular cancer*. *Cancer.*, 42:2162-2168, 1978.
8. REYNOLDS, T.F.; VUGRIN, D.; CVITKOVIC, E.; CHENG, E.; BRAUN, D.W.; O'HEIR, M.A.; DUKEMAN, M.E.; WHITMORE, W.F., Jr.; GOLBEY, R.B. — *VAB-3 Combination Chemotherapy of Metastatic Testicular Cancer*. *Cancer.*, 48:888-898, 1981.
9. VUGRIN, D.; CVITKOVIC, E.; WHITMORE, W.F., Jr.; CHENG, E.; GOLBEY, R.B. — *VAB-4 Combination Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Testis Tumors*. *Cancer.*, 47:833-839, 1981.
10. VUGRIN, D.; WHITMORE, W.F., Jr.; GOLBEY, R.B. — *VAB-5 Combination Chemotherapy in Prognostically Poor Risk Patients With Germ Cell Tumors*. *Cancer.*, (in press).
11. VUGRIN, D.; HERR, H.W.; WHITMORE, W.F., Jr.; SOGANI, P.C.; GOLBEY, R.B. — *VAB-6 Combination Chemotherapy in Disseminated Cancer of the Testis*. *Annals. Int. Med.*, 95:59-61, 1981.
12. VUGRIN, D.; HERR, H.; SOGANI, P.; WHITMORE, W.; GOLBEY, R. — *VAB-6 Without Maintenance: Progress in Chemotherapy of Testicular Germ Cell Tumors (GCT)*. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 22:474, 1981.
13. VUGRIN, D.; WHITMORE, W.F., Jr.; GOLBEY, R.B. — *VAB-6 Combination Chemotherapy Without Maintenance in Treatment of Disseminated Cancer of the Testis*. *Cancer.*, (in press).
14. VUGRIN, D.; WHITMORE, W.F., Jr.; SOGANI, P.C.; BAINS, M.; HERR, H.W.; GOLBEY, R.B. — *Combined Chemotherapy and Surgery in Treatment of Advanced Germ Cell Tumors*. *Cancer.*, 47:2228-2231, 1981.
15. VUGRIN, D.; WHITMORE, W.F.; GOLBEY, R.B. — *Effect of Shorter Induction Intervals on Complete Remission (CR) Rates in Advanced Nonseminomatous Germ Cell Tumors of Testis (NSGCTT)*. *Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res.*, 23:148, 1982.

16. VUGRIN, D.; WHITMORE, W.F., Jr.; HERR, H.; SOGANI, P.; GOLBEY, R.B. — *Indication for Retroperitoneal Lymph Node Dissection (RPLND) After Chemotherapy for Advanced Nonseminomatous Germ Cell Testis Cancer (NSGCT)*. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 1:113, 1982.
17. VUGRIN, D.; WHITMORE, W.; OCHOA, M.; GOLBEY, R. — *Cis diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) in combination chemotherapy of metastatic seminoma*. Proc. Amer. Assoc. Canc. Res. (Canc. Res.), 22:166, 1981.
18. WHITMORE, W.F., Jr.; VUGRIN, D.; GOLBEY, R. — *Prognostic Significance of Choriocarcinoma Elements in Testis Cancer*. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 1:115, 1982.
19. VUGRIN, D.; CVITKOVIC, E.; POSNER, J.; HAJDU, S.; GOLBEY, R.B. — *Neurological Complications of Malignant Germ Cell Tumors of the Testis: Biology of Brain Metastases*. Cancer., 44:2349-2353, 1979.
20. VUGRIN, D.; WHITMORE, W.F., Jr.; BAINS, M.; GOLBEY, R.B. — *Role of Chemotherapy and Surgery in the Treatment of Thoracic Metastases from Nonseminomatous Germ Cell Testis Tumors*. Cancer., (in press).
21. FRIEDMAN, A.; VUGRIN, D.; NISSELBAUM, J.; GOLBEY, R. — *Prognostic Significance of Serum Tumor Biomarkers (TM), Alpha Feto Protein (AFP), Beta Subunit of Human Chorionic Gonadotrophin (bHCG), and Lactate Dehydrogenase (LDH) in Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT)*. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 21:323, 1980.

# Tratamento dos Tumores de Esôfago. Experiência do Hospital de Oncologia

DR. JURANDIR DE ALMEIDA DIAS

*Chefe do serviço de cirurgia oncológica do Hospital de Oncologia do Rio de Janeiro*

DR. MARCOS PIRES E ALBUQUERQUE

*Cirurgião assistente do serviço de cirurgia oncológica do Hospital de Oncologia do Rio de Janeiro*

## RESUMO

*Os autores analisam 74 casos de pacientes portadores de câncer do esôfago tratados no Hospital de Oncologia, R.J. Mostram a rotina de tratamento para estes doentes de acordo com o estadiamento, tecem comentários sobre a evolução destes tumores e apresentam as taxas de sobrevida alcançadas com as várias condutas utilizadas.*

## INTRODUÇÃO

O câncer do esôfago tem se mostrado como o de pior prognóstico nos tumores do aparelho digestivo.

Sua taxa de sobrevida, com as várias táticas de tratamento existentes, atinge apenas 3% em 5 anos nos melhores centros médicos dos E.U.A.

Portanto, compartilhamos da opinião de que o carcinoma epidermóide de esôfago é usualmente incurável e o obje-

tivo terapêutico primário deve ser a palição. A cura é importante, porém difícil de ser alcançada.<sup>7</sup>

## MATERIAL E MÉTODOS

A incidência do câncer do esôfago ganha maiores proporções em nosso meio principalmente em classes sociais mais baixas onde existem más condições de higiene e desnutrição, constituindo-se em grave problema de ordem médico-so-

cial em virtude do seu difícil controle. Em 1980, entendendo a necessidade de se criar um grupo de estudos específico para a abordagem dos pacientes portadores de câncer do esôfago, começamos a adotar uma série de medidas no sentido de agilizar o diagnóstico e tratamento destes pacientes. Conceituamos estes casos como urgências e damos a eles prioridade na internação e no tratamento. Desenvolvemos condutas alternativas, que não fossem apenas a radioterapia ou as gastrostomias para os casos mais avançados.

De janeiro de 1980 a julho de 1982, recebemos no Hospital de Oncologia 74 pacientes portadores de câncer do esôfago significando uma média de 3 pacientes por mês.

Inicialmente procedemos ao estadiamento da doença reali-

zando de rotina os exames especificados no quadro 1. Estes exames nos permitem uma satisfatória avaliação da extensão da doença e conseqüente estadiamento.

ESTADIAMENTO NO CÂNCER DE ESÔFAGO
1 – Exame Clínico
2 – Raios X de Tórax
3 – Seriografia Esôfago- Gastro-Duodenal
4 – Esofagoscopia com Biópsia e Citologia
5 – Broncoscopia com Citologia

**Quadro 1** – Rotina de procedimento para determinação do estadiamento clínico.

O estadiamento por nós utilizado segue a orientação do "American Joint Commission for Staging and End-Result Reporting" que estabelece os critérios discriminados no quadro 2.

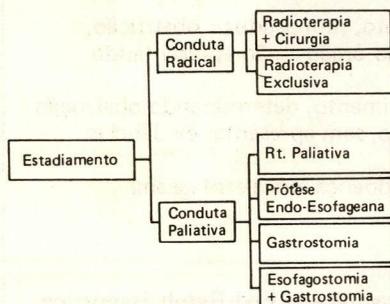
ESTADIAMENTO EM GRUPOS			
ESTÁDIO I – CERVICAL E INTRATORÁCICO: T1 NO MO			
ESTÁDIO II	CERVICAL	T1 T2	N1, N2 MO NO, N1, N2 MO
	INTRATORÁCICO:		T2
ESTÁDIO III	CERVICAL	T3 Qualquer T	Qualquer N MO N3 MO
	INTRATORÁCICO:		Qualquer T
ESTÁDIO IV – CERVICAL E INTRATORÁCICO Qualquer T Qualquer N M1			
<b>TNM – American Joint Commission For Staging and End-Result Reporting.</b>			
T <sub>0</sub> – Ausência de demonstração de tumor no esôfago			
T <sub>xs</sub> – Carcinoma in situ			
T <sub>1</sub> – Tumor com até 5 cm de comprimento, sem produzir obstrução, sem comprometer toda a circunferência do órgão e não apresentando evidências de doença extra-esofageana			
T <sub>2</sub> – Tumor com mais de 5 cm de comprimento, determinando obstrução, envolvendo toda a circunferência do órgão, sem apresentar evidências de doença extra-esofageana			
T <sub>3</sub> – Qualquer tumor com evidências de doença extra-esofageana			
<b>TNM – American Joint Commission For Staging and End-Result Reporting.</b>			
Condição dos linfonodos para os tumores do esôfago cervical.			
N <sub>0</sub> – Ausência de linfonodos clinicamente palpáveis			
N <sub>1</sub> – Linfonodo palpável, móvel e unilateral			
N <sub>2</sub> – Linfonodo palpável, móvel e bilateral			
N <sub>3</sub> – Linfonodo palpável e fixo			
Condição dos linfonodos para os tumores do esôfago torácico.			
N <sup>-</sup> – Ausência de linfonodos comprometidos nos achados anátomo-patológicos			
N <sup>+</sup> – Presença de linfonodos comprometidos nos achados anátomo-patológicos			
<b>TNM – American Joint Commission For Staging and End-Result Reporting.</b>			
M <sub>0</sub> – Sem evidência de metástases à distância			
M <sub>1</sub> – Com evidência de metástases à distância para outros órgãos ou para linfonodos do abdome ou pescoço nos tumores do esôfago torácico			

**Quadro 2** – Estadiamento utilizado segundo o American Cancer Society.

A classificação é baseada no exame esofagográfico, endoscópico e nos sintomas do paciente.

Através deste estudo, a localização do tumor, seu tamanho, a evidência da doença extra-esofageana e o grau de obstrução podem ser determinados; e o estadiamento pré-cirúrgico realizado para indicar a tática de tratamento a ser seguida.<sup>4</sup>

A seguir, os pacientes são randomizados em dois grupos. O grupo dos pacientes elegíveis para tratamento passível de radicalidade e o grupo do tratamento paliativo (quadro 3).



**Quadro 3** — Randomização segundo o estadiamento.

São incluídos no grupo radical aqueles pacientes com tumor loco-regional sem envolvimento extra-esofageano (T1 e T2) e sem metástases à distância (estádio I e II). Para estes pacientes, a nossa primeira opção de tratamento é a radioterapia pré-operatória seguida de ressecção cirúrgica. Na eventual contra-indicação clínica optamos pela radioterapia exclusiva.

A dose radioterápica pré-operatória é cerca de 4.000 rads no mediastino posterior durante 4 semanas, recebendo o paciente 200 rads por dia. Duas semanas após o término da radioterapia o paciente é reavaliado por endoscopia (esôfago e brônquios) com

biópsia e citologia no sentido de avaliar o grau de resposta. Entre a 4.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup> semana após o término da irradiação, o paciente é submetido a esofagectomia subtotal com anastomose esôfago-gástrica cervical em tempo único.

Usamos as vias torácica e mediastinal, sendo a opção feita com base nas condições clínicas do paciente e localização do tumor. Nos tumores do terço inferior damos preferência à via transmediastinal e nos tumores do terço médio à via torácica.

No grupo encaminhado para o tratamento paliativo estão os pacientes cujo estadiamento clínico evidencia propagação extra-esofageana e/ou comprometimento de linfonodos à distância e/ou metástases para outros órgãos. Nestes casos temos tido uma conduta visando apenas o tratamento de suas complicações, que basicamente são duas: a obstrução e a fístula transtumoral. As opções por nós utilizadas são: a radioterapia paliativa, prótese, gastrostomia simples e a esofagostomia com gastrostomia.

Nos tumores extensos (com mais de 5 cm de comprimento) obstruídos e sem fístula optamos inicialmente pela radioterapia paliativa em torno de 2000 a 3000 rads na área tumoral com intenção desobstrutiva. Nos casos em que existe a concomitância de fístula esofageana, nossa primeira opção recai sobre a colocação de prótese endoesofágica transtumoral. Deixamos a gastrostomia e a esofagostomia cervical, eventualmente associadas, para os casos incidentes em terço superior onde a colocação de prótese não é aconselhável devido à sensibilidade do órgão à prótese (sensação de corpo estranho), ou para os casos excepcionais.

## RESULTADOS

Em nossos 74 casos encontramos uma incidência 2,5 vezes maior nos homens do que nas mulheres. Os tumores surgiram entre os 32 e 89 anos com uma maior incidência entre a 5.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup> década, o que está de acordo com outros autores.<sup>1 1</sup>

A disfagia e odinofagia foram as queixas sempre presentes no momento do diagnóstico e apresentaram um período sintomático que variou de 1 a 24 meses, em média 6 meses.

O período decorrente entre o início da sintomatologia e o diagnóstico assumiu fator preponderante na sobrevivência destes pacientes uma vez que encontramos à primeira consulta, a incidência de 45% dos casos em fase avançada onde o estadiamento mostrou que apenas condutas paliativas poderiam ser tomadas.

No que se refere à localização, 76% dos tumores encontravam-se no terço médio, 16% no terço inferior e 8% no terço superior.

A histologia revelou tratar-se em 73 casos, de carcinoma epidermóide e em apenas um caso mostrou-se adenocarcinoma (tumor de terço inferior).

Cerca de 64% dos carcinomas epidermóides apresentaram um grau de diferenciação moderada, 20% bem diferenciados e 16% indiferenciados. Dos 74 casos estudados, 33 submeteram-se à radioterapia exclusiva, 13 submeteram-se à radioterapia seguida de esofagectomia, 15 tiveram indicação para colocação de prótese endoesofágica, 11 realizaram apenas gastrostomia e em apenas dois pacientes houve a necessidade de associar esofagostomia à gastrostomia.

A seguir relatamos nossa experiência com cada modalidade

de de tratamento separadamente.

## RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Os pacientes orientados para este tratamento são considerados elegíveis para a radicalidade quando portadores de um tumor em fase inicial, estágio I e II. A dose utilizada gira em torno de 6.000 rads em 4 semanas.

Dos nossos 33 pacientes submetidos à radioterapia exclusiva, observamos uma resposta positiva em 92% dos casos. Em 40% obtivemos uma resposta completa com esterilização do esôfago comprovada histologicamente. Em 52% obtivemos uma resposta parcial, redução significativa do tumor porém sem esterilização total e, em apenas 8% dos casos não houve resposta alguma.

A principal complicação foi a estenose segmentar do esôfago que, em algumas ocasiões necessitou dilatações endoscópicas periódicas. Em nossa série somente 6% dos pacientes irradiados apresentaram estenose que justificasse dilatação. A sobrevivência naqueles pacientes submetidos à radioterapia exclusiva foi de 45% com mais de um ano.

A radioterapia também foi utilizada de uma forma paliativa em pacientes com doença localmente avançada onde a radicalidade não poderia ser alcançada. Em doses menores, em torno de 2.000 rads em 1 semana ou 3.000 rads em 2 semanas, foram indicadas com intuito desobstrutivo temporário (radioterapia paliativa).

## RADIOTERAPIA SEGUIDA DE ESOFAGECTOMIA

Realizamos 13 esofagectomias subtotais pós-radioterapia.

Os pacientes elegíveis para esta modalidade de tratamento receberam dose pré-operatória em torno de 4.000 rads em 4 semanas sobre a área tumoral. Cerca de 4 semanas após o término das irradiações estes pacientes foram levados à cirurgia.

Os pacientes indicados para este procedimento foram aqueles passíveis de tratamento radical e portanto em estágio I e II.

Dos pacientes submetidos à esofagectomia, 10 eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino.

O paciente mais idoso apresentava 70 anos de idade, que foi o nosso limite máximo para indicação de cirurgia.

Em 6 pacientes (46%) o tumor localizava-se no terço inferior e em 7 (54%) no terço médio.

Em 84% dos casos conseguimos realizar uma reconstrução

imediate após a esofagectomia, utilizando o estômago mediante uma anastomose esôfago-gástrica cervical. Nos demais, a realização deste procedimento foi inviável em virtude de uma arcada vascular incompleta da grande curvatura.

A técnica utilizada: para a realização das esofagectomias empregou-se a via transmediastinal, sem toracotomia, exceto em um caso. Na peça operatória incluímos sempre a cárdia e fôrnix gástrico em virtude de freqüente invasão sub-mucosa para o estômago, principalmente nos tumores do terço inferior do esôfago (fig. 1) que é retirado junto com os linfonodos do tronco celíaco.

Na reconstrução do trânsito intestinal utiliza-se o tubo gástrico, irrigado pelo pedículo gastro-epiplôico direito, em situação retro-esternal conforme vemos em estudos radiológicos posteriores (fig. 2).

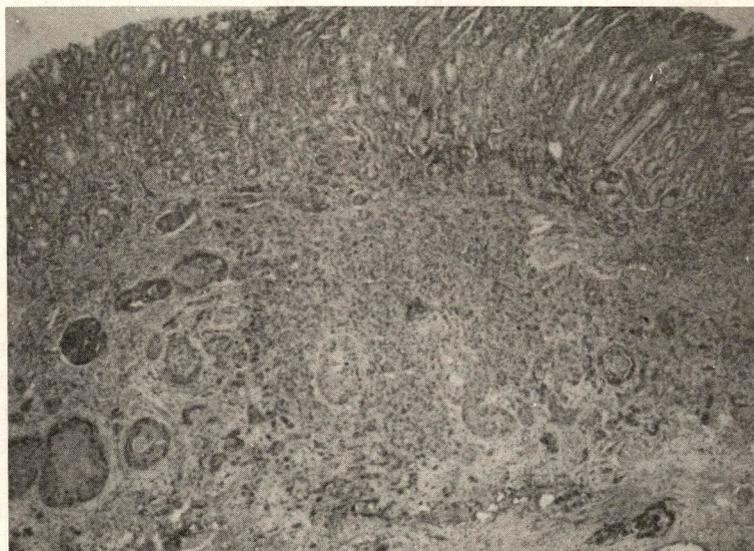


Fig. 1

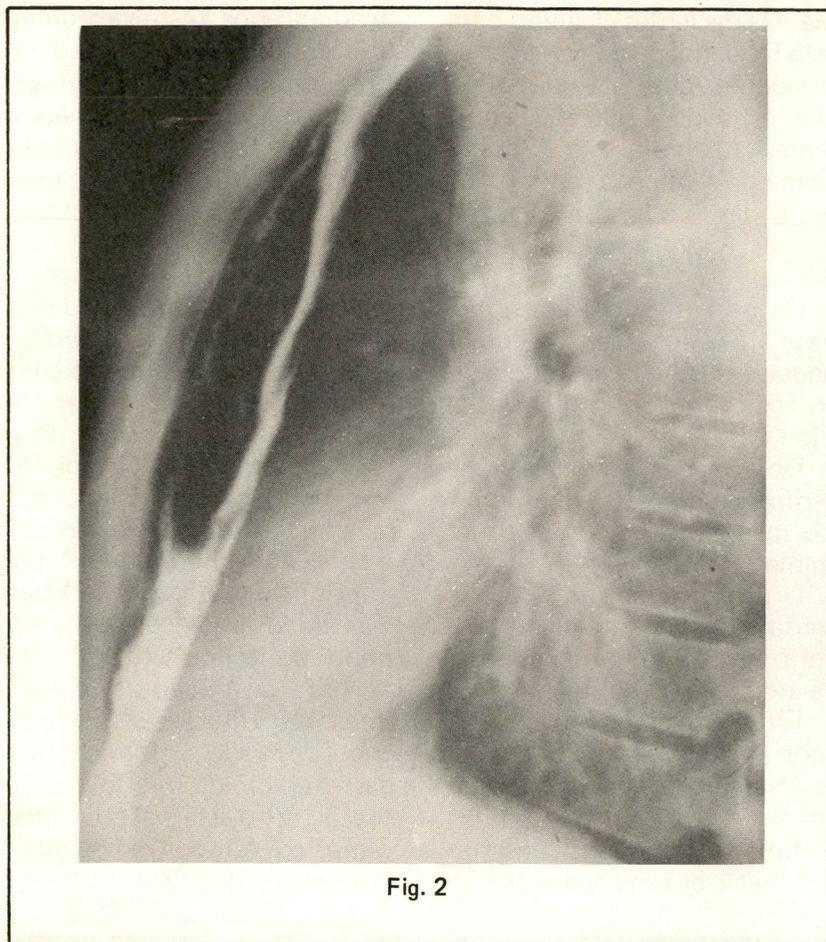


Fig. 2

No que se refere à sobrevida, 4 pacientes (31%) tiveram um *follow-up* com mais de um ano livres de doença.

Em nossa série, tivemos 31% de mortalidade operatória. Estes óbitos deveram-se a deiscência de anastomose esôfago-gástrica cervical com conseqüente mediastinite e, em um caso por ruptura de aorta torácica em virtude de uma lesão irradiada e avançada localmente. Um outro paciente faleceu por embolia pulmonar no pós-operatório imediato. Em 5 pacientes (38%) obtivemos uma sobrevida inferior a um ano sendo que um paciente, operado há menos de um ano, permanece em controle ambulatorial sem evidência de doença em atividade.

Outra complicação a longo prazo até a estenose da anasto-

mose cervical que foi corrigida mediante dilatações endoscópicas periódicas.

### PRÓTESE ENDOESOFÁGICA

Foram elegíveis para este procedimento os pacientes portadores de doença local obstrutiva extensa (T3) por contra-indicação clínica para tratamento por radioterapia radical ou paliativa, aqueles com fístula para a árvore respiratória e por último, nos casos de recidiva com obstrução por radioterapia.

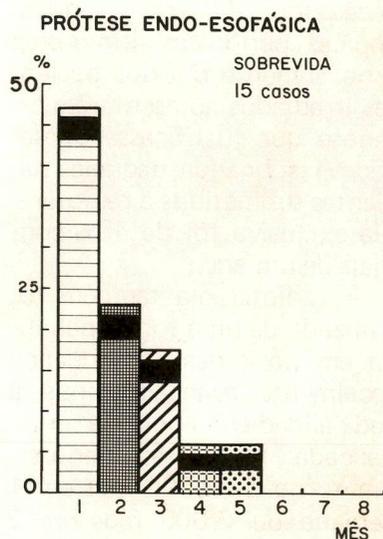
Procedemos à colocação de prótese endoesofágica em 15 pacientes. Em 7 (46,6%) a indicação foi devido à presença de fístula esôfago-brônquica em sua maioria para o brônquio fonte esquerdo nos tumores do terço-médio; 5 (33,4%)

com quadro obstrutivo com comprometimento direto ou indireto da árvore brônquica, comprovada por broncoscopia e que contra-indicavam a radioterapia. Os outros 3 pacientes (20%) haviam sido previamente irradiados sendo dois com obstrução e um com fístula pós-radioterapia.

Todos os pacientes se beneficiaram com a colocação da prótese, obtendo um alívio significativo do quadro obstrutivo e do orifício fistuloso quando ele estava presente.

Em 63% dos casos obtivemos uma sobrevida digna para estes pacientes por mais de 30 dias. Os melhores resultados foram alcançados com as lesões recidivadas e obstrutivas por radioterapia com sobrevida de até 6 meses em condições clínicas satisfatórias (quadro 4).

No quadro 4, vemos o gráfico de sobrevida de nossos pacientes.



Quadro 4 - Gráfico demonstrativo da sobrevida com utilização de prótese endoesofágica.

Com relação às complicações, anotamos dois casos (13%) de obstrução de prótese por restos alimentares, ambos após um mês de sua colocação,

mas que foram desobstruídos facilmente por via endoscópica. Cerca de 90% dos nossos pacientes, entretanto, queixaram-se de dor retro-esternal após a colocação do tubo. Tivemos um caso de drenagem espontânea para o estômago e que necessitou gastrotomia para reposicioná-lo.

Nas figuras 3 e 4 vemos o resultado da colocação de prótese em um paciente portador de fístula esôfago-brônquica.

## GASTROSTOMIA

Analisamos 11 casos onde realizamos gastrostomia exclusiva como medida de palição. Cerca de 27% dos casos vieram encaminhados ao Hospital de Oncologia com gastrostomia já realizada impedindo e, algumas vezes, dificultando uma melhor opção de tratamento. Naqueles pacientes em que indicamos a gastrostomia, em 37,5% foi ela necessária em decorrência de invasão de traquéia ou brônquio fonte. Outros 37,5% em virtude das péssimas condições clínicas e sob anestesia local. Os demais (25%) por apresentarem fístula esôfago-brônquica. Estes últimos pacientes vieram a falecer poucos dias após em decorrência do processo pneumônico persistente. No total, 72% dos casos foram ao óbito em virtude de sua doença básica nos primeiros 30 dias.

## ESOFAGOSTOMIA COM GASTROSTOMIA

Em apenas dois casos efetuamos este procedimento sempre em presença de fístula esôfago-brônquica.

Com o desenvolvimento das próteses endoesofágicas deixamos de utilizar esta técnica em decorrência de sua maior mor-

bilidade e complexidade. Apesar da esofagostomia cervical promover um desvio da secreção salivar estes pacientes vieram a falecer por bronco-pneumonia em poucos dias.

## COMENTÁRIOS

Os tumores do esôfago são, das formas de câncer do aparelho digestivo, os mais agressivos. Precocemente impedem o paciente de se alimentar levando-o em pouco tempo a um estado de caquexia franca.

As complicações inerentes a esta patologia provocam, quando não tratadas, uma sobrevivência sofrida e até desumana, necessitando por isso prioridade hospitalar na internação.

O tratamento dos tumores do esôfago deve ser feito mediante a íntima integração entre o cirurgião, o endoscopista, o radioterapeuta e o oncologista clínico, tendo em vista que a participação de cada um deles será fundamental durante o transcorrer do tratamento. O estadiamento preciso do tumor para instituir-se o plano terapêutico de uma forma multidisciplinar, exige de cada especialista sua participação no momento adequado.

Nos casos avançados devemos também buscar soluções paliativas que ajudem a minimizar o sofrimento destes pacientes e, neste particular, temos nos entusiasmado com a prótese tubular endo-esofágica transtumoral. Como medida paliativa, este procedimento basicamente endoscópico, tem apresentado excelentes resultados quando indicado, principalmente naqueles pacientes portadores de fístula esôfago-brônquica. Portanto, todas as condutas aqui utilizadas têm sua indicação e seus aspectos

positivos e negativos serão a seguir analisados.

## RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

A radioterapia ainda hoje é o tratamento de escolha para os tumores de esôfago. Pela sua menor morbidade e resultados semelhantes às demais modalidades, a radioterapia tem sua indicação radical naqueles tumores em fase inicial e, de uma forma paliativa, naqueles tumores mais avançados. Observamos que o prognóstico da irradiação depende fundamentalmente do grau de diferenciação celular do tumor. Aqueles indiferenciados respondem melhor, favorecendo a possibilidade de erradicação total da doença.

O grande problema da indicação do tratamento radioterápico reside nos tumores mais avançados (estádio II e III). São aqueles "borderline", com dimensões e grau de invasão extra-esofageana duvidosos. A radioterapia nestas lesões pode precipitar a formação de fístula esôfago-brônquica como foi bem demonstrado por Martini<sup>8</sup> em levantamento feito no Memorial, N.Y. Em 111 casos de fístula esôfago-brônquica mostrou que 74% surgiram após o tratamento radioterápico.

Portanto, o exame broncoscópico é o grande dado para indicação da radioterapia.

A radioterapia também apresenta um outro fator de difícil avaliação que deve ser lembrado no momento em que for indicada a técnica de forma exclusiva: é a possibilidade de existir comprometimento de linfonodos do tronco celíaco (já um tumor estágio IV), quando estaremos irradiando de maneira radical um tumor com metástases à distância.

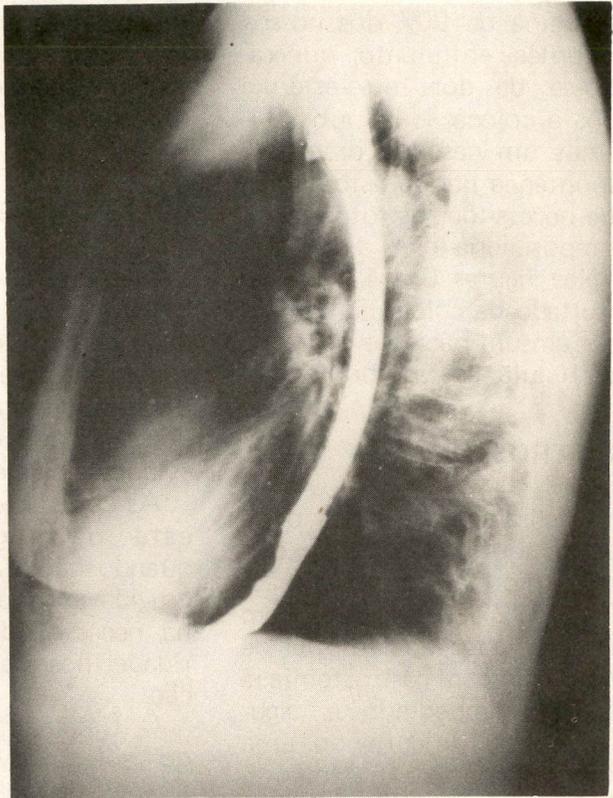


Fig. 3

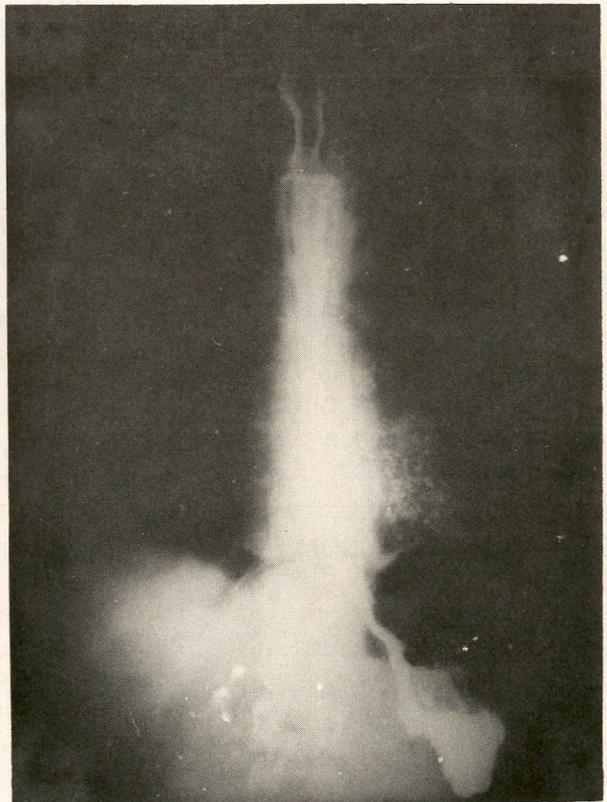
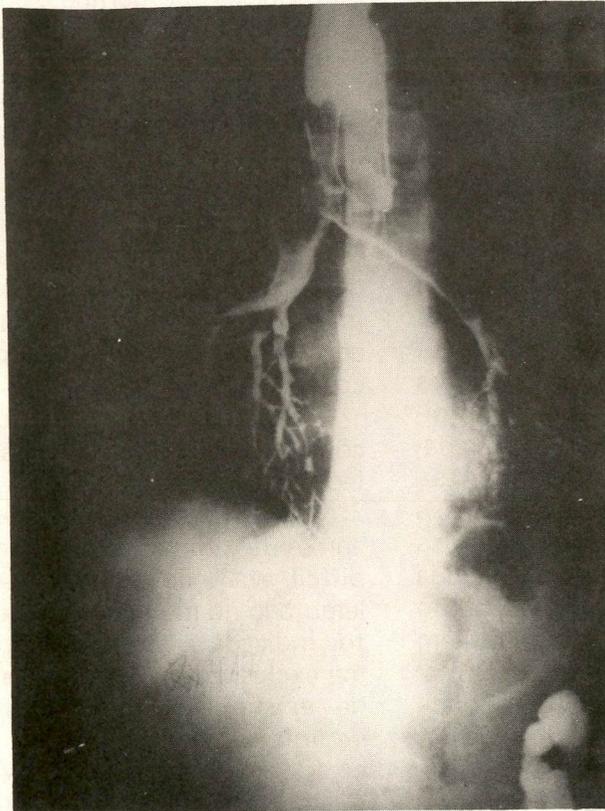


Fig. 4

## RADIOTERAPIA SEGUIDA DE ESOFAGECTOMIA

O tratamento dos tumores do esôfago assim como de todo o aparelho digestivo ainda hoje apresenta os melhores resultados com a cirurgia. Entretanto, o diagnóstico destas lesões em nosso meio tem sido feito já em uma fase avançada, e portanto irressecáveis. Com a utilização da radioterapia pré-operatória, porém, foi possível reduzir substancialmente o volume tumoral, permitindo assim a sua ressecção cirúrgica.<sup>6</sup> Parker<sup>10</sup> em sua experiência conseguiu com a radioterapia pré-operatória subir de 34% para 87% o seu índice de ressecabilidade. A radioterapia prévia à cirurgia também veio a dar um sentido mais radical no tratamento dos tumores do esôfago na medida em que provoca um bloqueio linfático peri-esofageano, diminuindo a disseminação neoplásica durante o ato operatório.<sup>1</sup> Alguns autores como Nakayama,<sup>9</sup> reportaram uma sobrevida de 37,5% em 5 anos com esta modalidade de tratamento.

Belsey<sup>3</sup> numa série de 119 pacientes esofagectomizados paliativamente apresentou uma sobrevida de 25% em um ano ou mais. Sua taxa de mortalidade operatória foi de 28%. Wilson<sup>15</sup> em 20 esofagectomias também paliativas, relatou uma sobrevida média de 11 meses e uma mortalidade em torno de 50%.

Os tumores de esôfago com possibilidade de serem tratados pela cirurgia também nos permitiram um estadiamento definitivo destas lesões através de um estudo anátomo-patológico completo da extensão da doença, principalmente extra-esofageana.

Pudemos verificar que em

cerca de 84% dos nossos pacientes operados, o estadiamento pós-cirúrgico avançou em virtude do comprometimento de linfonodos pára-esofageanos, pericárdicos e tronco celíaco e que puderam ser ressecados, sendo portanto já estágio III e IV. Fatalmente estes pacientes, se não operados, teriam uma sobrevida menor.

A técnica utilizada de nossa preferência é a esofagectomia trans-mediastinal que não nos parece oncológicamente radical, porém, por ser realizada por via abdominal e cervical combinada sem necessidade de uma toracotomia, diminui o tempo operatório e reduz a morbidade. Esta técnica se adapta muito bem para os tumores do terço inferior e médio-inferior (infra-brônquico); porém, para os tumores do terço médio-superior (supra-brônquico) que se encontram intimamente relacionados à carina e vasos pulmonares não é aconselhável.<sup>2</sup> O campo operatório fica muito restrito e a lesão acidental das estruturas vizinhas pode ter conseqüências drásticas.

A inclusão da porção alta da pequena curvatura e do cárdia na peça operatória deve sempre ser realizada porque frequentemente encontramos infiltração submucosa para o estômago. Preconizamos sempre a realização desta operação entre a 4.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup> semanas após o término da radioterapia onde as condições para a dissecação são ideais.

O grande problema das esofagectomias reside na alta mortalidade operatória, apresentando índices variáveis de 10 a 50% na literatura. Isto se deve às fístulas da anastomose esôfago-gástrica cervical ou na sutura da confecção do tubo gástrico (técnica de reconstrução por nós preferida) sendo res-

ponsáveis por um quadro de mediastinite pós-operatório, usualmente fatal.

## PRÓTESE ENDOESOFÁGICA

No que se refere a condutas paliativas a utilização da prótese endoesofágica trans-tumoral vem ganhando nossa simpatia.

Considerada por nós como uma conduta de "fim de linha", apresenta duas grandes indicações: como terapêutica desobstrutiva, permitindo ao paciente alimentar-se por via oral até seus últimos dias e como tratamento paliativo naqueles casos em que existe fístula esôfago-brônquica na medida em que provoca um tamponamento do orifício fistuloso, minimizando a angústia respiratória.

"Devemos nos ater a dar ao paciente, durante seus dias restantes, uma sobrevida mais confortável através de um procedimento paliativo selecionando para cada caso, pesando os benefícios e desvantagens que este procedimento pode proporcionar". Esta filosofia, muito bem colocada por De Vita,<sup>6</sup> adapta-se perfeitamente à utilização da prótese endoesofágica. Por ser um método extremamente simples de ser realizado, atualmente apenas por via endoscópica, permite a pacientes em fase final retornarem a seus lares alimentando-se por via oral, facilitando o convívio familiar e os cuidados que uma gastrostomia necessita.

A prótese tubular usualmente é bem tolerada quando utilizada para os tumores do terço médio do esôfago. Para os tumores do terço superior entretanto, esta conduta não é aconselhável em virtude da constante "sensação de corpo estranho na garganta" de que estes pacientes se queixam. Pa-

ra os tumores de localização inferior, a prótese tem uma indicação muito limitada e deve ser bem questionada antes de ser utilizada, uma vez que a porção inferior do tubo ficará posicionada dentro do estômago permitindo o refluxo gastro-esofageano que, se prolongado, pode trazer maior desconforto do que a patologia tumoral básica. Por este motivo quando indicamos uma prótese para estes pacientes somente o fazemos numa fase adiantada onde a expectativa de vida é muito curta e o refluxo secundário.

Sugerimos sempre que estes pacientes só se alimentem de líquido e pastosos e após cada refeição façam uso de óleo mineral com intuito de lavar a prótese.

Em nossa experiência tivemos dois casos de obstrução tubular em virtude de resíduos alimentares mas que foram desobstruídos facilmente através de ingestão de líquidos efervescentes.

Os melhores resultados com a utilização desta técnica ocorreram naqueles casos apenas obstrutivos, onde a sobrevida chegou em alguns casos a até 6 meses. Naqueles onde havia fístula esôfago-brônquica a sobrevida foi menor em decorrência do grau mais avançado do tumor; entretanto, após a colocação da prótese e conseqüentemente oclusão da fístula, os resultados foram excelentes, com regressão total da bronco-pneumonia que permitiu a estes pacientes um final de vida mais digno e huma-

no. Cukingan<sup>5</sup> relatou em sua série uma eficácia de até 85% com uso da prótese endoesofágica obtendo uma sobrevida média de 4 meses.

## GASTROSTOMIA

Até bem pouco tempo atrás era a única conduta paliativa para os tumores avançados do esôfago. Atualmente, com a utilização da prótese tubular, temos realizado gastrostomia apenas em casos excepcionais.

Nos casos não avançados, passíveis de tratamento, a gastrostomia tem sido por nós evitada numa fase inicial porque, se houver a necessidade de se realizar uma esofagectomia podemos utilizar o estômago para reconstrução do trânsito esofageano, o que não seria possível se este órgão já tivesse sido manuseado por uma gastrostomia.

Estamos portanto, evitando ao máximo este procedimento.

## GASTROSTOMIA ASSOCIADA A ESOFAGOSTOMIA

Tem sua indicação naqueles tumores avançados em presença de fístula esôfago-brônquica. Entretanto nossa experiência não foi boa com este procedimento, tendo em vista a necessidade de se realizar uma cirurgia sob anestesia geral e em pacientes clinicamente de alto risco para uma sobrevida muito curta e sofrida. A utilização da prótese endoesofágica preenche melhor as necessidades destes pacientes.

## SUMMARY

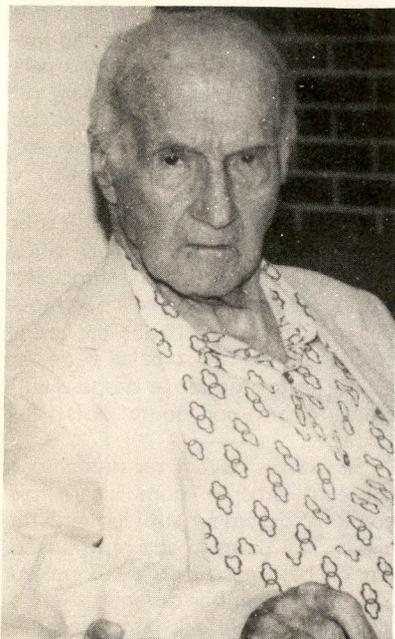
*Seventy-four patients treated for esophageal cancer at the Hospital de Oncologia do Rio de Janeiro are studied. Routine therapy according to the clinico-pathological conditions of patients is discussed, and the best indications for each group of cases are pointed, as the authors' experience suggest.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKAKURA, J.; NAKAMURA, Y.; KAKEGAWA, T., et al. — *Surgery of carcinoma of the esophagus with pre-operative radiation*. Chest., 57:47, 1970.
2. BELSEY, R.; HIEBERT, C.A. — *An exclusive right thoracic approach for cancer of the middle third of the esophagus*. Ann. Thor. Surg., 18:1, 1974.
3. BELSEY, R. — *Palliative management of esophageal carcinoma*. Am. J. Surg., 139:789, 1980.
4. COPELAND III, E.M. — *Surgical Oncology*. A Wiley Medical Publication, N.Y., 275:308, 1982.
5. CURKINGNAM, R.A.; CAREY, J.S. — *Carcinoma of the esophagus*. Ann. Thor. Surg., 26:274, 1978.
6. DE VITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. — *Cancer principles and practice of Oncology*. Lippincott Company, 499:533, 1982.
7. HANKINS, J.R.; COLE, F.N.; ATTAR, S.; McLAUGHIN, J.S. — *Carcinoma of the esophagus: Twelve years experience with a philosophy of palliation*. Ann. Thor. Surg., 33(5):464-472, 1982.
8. MARTINI, N.; GOODNER, J.T.; D'ANGIO, G.J., et al. — *Tracheoesophageal fistula due to cancer*. J. Thor. Cardiovasc. Surg., 59:319, 1970.
9. NAKAYAMA, K.; KINOSHITA, Y. — *Surgical treatment combined with pre-operative concentrated irradiation*. Jama, 227:178, 1974.
10. PARKER, E.E.; GREGOIRE, H.B. — *Carcinoma of the esophagus: long term results*. Jama, 235:1018, 1976.
11. SHACKELFORD, R.T. — *Surgery of the alimentary tract*. 2.º ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1978.
12. WILSON, S.E.; PLESTED, W.G.; CAREY, J.S. — *Esophagogastroctomy versus radiation therapy for mid-esophageal carcinoma*. Ann. Thor. Surg., 10:195, 1970.

# Professor Mário Kroeff<sup>†</sup>

## 1891 – 1983



O falecimento do insigne PROFESSOR MÁRIO KROEFF, patrono e iniciador do Combate ao Câncer no Brasil, ocorrido no dia 23 de de-

zembro de 1983, em Vassouras, veio cobrir de luto a medicina brasileira e em especial a Cancerologia, constituindo perda irreparável quanto ao acervo de cultura que teve o privilégio de possuir e difundir de Norte a Sul do nosso País, deixando em cada Estado e Município sinais indelévels de sua obra, na luta contra o câncer.

MÁRIO KROEFF reuniu em sua trajetória inúmeros títulos: Fundador e Ex-Diretor do Serviço Nacional de Câncer, Idealizador, Fundador e 1.º Diretor do Serviço Nacional de Câncer (1938-1954), Fundador e Ex-Presidente da Associação Brasileira de Assistência aos Cancerosos, Diretor-Executivo da Fundação Napoleão Laureano, Fundador e Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Cancerologia,

Fundador e Ex-Diretor da Revista Brasileira de Cancerologia, Ex-Presidente do Conselho Administrativo do Hospital dos Servidores do Estado (construção do Hospital), Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Comendador da Ordem do Mérito Médico.

Os cancerologistas brasileiros, em respeito à memória do Primaz da Cancerologia Brasileira, deixam consignado o eterno reconhecimento pelas múltiplas realizações do PROFESSOR MÁRIO KROEFF e, sobretudo, pela insaciável vontade de minorar, por todos os meios e modos, o sofrimento dos enfermos que, aos milhares, tiveram a dádiva de conhecê-lo.

Ary Frauzino Pereira

# 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 (a convite da Comissão de Publicações) 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. Cada manuscrito é apreciado pelo menos por dois relatores. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da Revista e da decisão do Corpo Editorial. Os manuscritos não aceitos ficarão à disposição dos interessados pelo prazo de um ano. 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 originais devem ser endereçados em duas vias (um original e uma cópia) para:

Revista Brasileira de Cancerologia

Rua do Resende, 128 — Centro  
Rio de Janeiro — a cargo da  
Redação

(Dr. Jorge Wanderley)

podendo também ser diretamente entregues ao Instituto Nacional de Câncer — Praça Cruz Vermelha, 23 — Redação da Revista.

Devem ser escritos em língua portuguesa, ou em inglês ou espanhol quando apresentados por autores estrangeiros. 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 3 cm. Na página de rosto do manuscrito devem constar o título, nome(s) do(s)

autor(es) 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. O manuscrito deve desenvolver-se nesta seqüência: título do trabalho, nome(s) do(s) autor(es), resumo em português, texto, resumo em inglês, referências bibliográficas. Se houver agradecimentos, acrescentá-los antes do resumo em inglês. Recomenda-se a apresentação dos resumos e das referências bibliográficas em folhas à parte.

Resumos — devem ser apresentados dois resumos, um em português e outro em inglês, no máximo com 300 palavras, observando, para sua redação, as recomendações da UNESCO. Unitermos devem acompanhar os resumos, até o máximo de 10.

Referências Bibliográficas — devem ser apresentadas de acordo com os exemplos abaixo.

Artigos — NOGUEIRA, D.P. & LAURENTI, R. Absenteísmo por doença em mulheres.

*Rev. Saúde Pública*, S. Paulo, 9:393-9, 1975.

Livros — FORATTINI, O.P. *Epidemiologia geral*. São Paulo, Ed. Edgard Blucher. Ed. Univ. São Paulo, 1976.

BRÓLIO, R. & LIMA FILHO, M.T. Tuberculose Pulmonar. In: Veronesi, R. ed. *Doenças infecciosas e parasitárias*, 6. ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara — Koogan, 1976. p. 317-8.

Se mais de dois autores colaborarem numa publicação, todos poderão ser citados ou então somente o primeiro seguido de *et al.* A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. As referências devem ser organizadas em ordem alfabética do sobrenome do autor ou primeiro autor do tra-

balho e numeradas consecutivamente.

Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em nota de rodapé. Trabalhos de difícil obtenção deverão conter informações para que os leitores possam localizá-los. As citações no texto devem ser feitas por números índices, correspondendo às respectivas referências bibliográficas, podendo ser acrescentado o nome do autor e ano.

Exemplo: "Embora a vacinação BCG por via oral seja defendida por muitos autores 1, 8, outros não manifestam o mesmo entusiasmo pela sua administração (Rosen 9, 1958)". Quando houver mais de dois autores, deve ser citado no texto só o primeiro, seguido de "e col".

Tabelas — devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos; e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. O limite de tabelas é de 5; acima deste número a despesa adicional ficará por conta do(s) autor(es).

Figuras — devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos; devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução em clichês reduzidos a 6,3 cm ou 13 cm; os desenhos devem ser feitos a nanquim preta e as letras traçadas com normógrafo. O limite de figuras é de 5; além deste n.º, as despesas ficarão por conta do(s) autor(es).

Separata — de cada trabalho são tiradas 10 separatas, entregues ao autor ou primeiro autor; exemplares adicionais poderão ser fornecidos a pedido, ficando as despesas por conta do(s) autor(es).

Informações aos autores — maiores detalhes sobre a apresentação de trabalhos para publicação na REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA poderão ser fornecidos a pedido por escrito ou diretamente nos endereços mencionados.

