

EX-2
R

ISSN 0034-7116
Abr/Mai/Jun - 2000

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Nº 2

46

- Sociedade Brasileira de Cancerologia
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
- Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
- Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
- Sociedade Brasileira de Enfermagem Oncológica
- Sector de Radioterapia - Colégio Brasileiro de Radiologia



Revista Brasileira de Cancerologia Vol. 46 n.º 2 Abril/Maio/Junho 2000

visit **our** site

visit **nosso** site
NA INTERNET NA INTERNET NA INTERNET NA



INCA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

<http://www.inca.org.br>

Instituto Nacional
de Câncer

Para maiores informações, contate o:
For more information, please contact:

Instituto Nacional de Câncer

Praça da Cruz Vermelha, nº 23 – Centro
CEP 202230-130 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil
Tel.:55(021) 217-4110/263-8565
Fax:55(021) 242-2420/516-3459

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Diretor Geral

Jacob Kligerman

Editor Chefe

Luiz Eduardo Atalécio

Editor Executivo

Pedro Luiz Fernandes

Conselho Diretor

Fermin R. Schramm
Ivano Marchesi
Jeannine Leal
José Kogut
Luiz Eduardo Atalécio
Luiz Otávio Olivatto
Maria Alice Sigaud
Maria Inez Pordeus Gadelha
Pedro Luiz Fernandes

Conselho Editorial

Ademar Lopes (SP)	Marcia Fróes Skaba (RJ)
Alberto Ribeiro Gonçalves (RJ)	Marcos Moraes (RJ)
Ana Lucia Eisenberg (RJ)	Maria Ângela Marchevsky (RJ)
Beatriz de Camargo (SP)	Maria da Glória Gimenes (SP)
Benedito Valdecir de Oliveira (PR)	Maria da Penha Silva (RJ)
Carlos Eduardo Pinto (RJ)	Maria do Socorro P. Oliveira (RJ)
Carlos Henrique Menke (RS)	Maria Gaby Rivero de Gutiérrez (SP)
Cesar Gomes Victora (RS)	Maria Izabel Sathler Pinel (RJ)
Claudia Burlá (RJ)	Mario Brock (Alemanha)
Daniel Goldberg Tabak (RJ)	Mario Eisenberger (USA)
Denise Madeira Moreira (RJ)	Matti Apro (Suíça)
Eugenio Del Vigna Filho (MG)	Maurilio Arthur de O. Martins (RJ)
Fermin Roland Schramm (RJ)	Milton Rabinowits (RJ)
Fernando Luiz Dias (RJ)	Oswaldo Gianotti Filho (SP)
Gilberto Schwartzmann (RS)	Paulo Eduardo Novaes (SP)
Hector Nicolas Seuánez Abreu (RJ)	Raquel Maia (RJ)
Heloisa de Andrade Carvalho (SP)	Regina Moreira Ferreira (RJ)
Herbert Praxedes (RJ)	Renato Martins (RJ)
James Freitas Fleck (RS)	Ricardo Pasquini (PR)
João Paulo Matushita (MG)	Rossana Corbo Mello (RJ)
Joel Gonçalves (RJ)	Sergio Koifman (RJ)
José Carlos do Valle (RJ)	Sergio Luiz Faria (SP)
Luis Souhami (Canadá)	Silvia Brandalise (SP)
Luiz Claudio Thuler (RJ)	Stella Aguinaga Bialous (EUA)
Luiz Paulo Kowalski (SP)	Vânia Teixeira (RJ)
Marcelo Barcinsky (RJ)	Vera Luiza da Costa e Silva (RJ)
Marcelo Gurgel Carlos Silva (CE)	Vivian Rumjanek (RJ)



Revisor

Carlos André Oighenstein

Secretária

Pilar Schlaepfer Prado

A *Revista Brasileira de Cancerologia* (ISSN 0034-7116) é uma publicação do Instituto Nacional de Câncer/
Ministério da Saúde
É editado um volume anual dividido em quatro números.
Impresso no Brasil/Printed in Brazil

Endereço Editorial:
Revista Brasileira de Cancerologia
Coordenadoria de Ensino e Divulgação Científica
Instituto Nacional de Câncer
Rua do Resende, 128 – Centro
20231-092 – Rio de Janeiro- RJ – Brasil
Tel.: (021) 242-1122 ramal 2396
Fax: (021) 221-7983
Internet: <http://www.inca.org.br/rbc/index.html>
e-mail: rbc@inca.org.br



Informações sobre o direito de cópia (*copyright*): É condição, para efeitos da publicação, que os manuscritos enviados a esta revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia (*copyright*) incluem os direitos exclusivos para produzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagens ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida ou arquivada em sistema recuperável, ou de transmissão em qualquer outra forma, sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (*copyright*).

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

Os autores são os responsáveis exclusivos pelas opiniões expressas nos trabalhos assinados. A menção a companhias ou empresas específicas ou de produtos manufaturados não implica sua recomendação ou endosso pelos editores.

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

Revista Brasileira de Cancerologia
© 1997 Instituto Nacional de Câncer

Projeto Gráfico
Imagemaker Programação Visual
Tel.: (0xx21) 233-7790



Produção, impressão e acabamento
Imprinta
Tel.: (0xx21) 560-6731 / 560-6343

Editorial / Editorial **135****Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2000**

Estimates of cancer incidence and mortality in Brazil - 2000

Jacob Kligerman

Diretor Geral do Instituto Nacional de Câncer

*Executive-Director of the Brazilian National Cancer Institute**Incluso
congresso***Condutas do Instituto Nacional de Câncer** **137****Controle de sintomas e cuidados paliativos de criança**

Symptoms management and palliative care in children

Artigos **147**

Articles

O risco genético das terapias do câncer **147**
The genetic risk of cancer therapy

**Cuidando de pacientes que faleceram por câncer de mama:
a experiência dos familiares** **155**
Caring for patients who died of breast cancer: the experience of
family members

**Quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama localmente avançado:
análise imunohistoquímica é preditiva da resposta à quimioterapia** **163**
Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer:
immunohistochemical analysis is predictive of response to chemotherapy

Melanoma de mucosa oral, genital e anorretal **173**
Melanoma of oral, genital and anorectal mucous membrane

Câncer de boca: Um estudo no Hospital Universitário de Santa Maria **179**
Oral cancer: A Santa Maria University Hospital study

Etiologia do carcinoma epidermóide de hipofaringe **183**
Etiology of the hypopharynx squamous cell carcinoma

Carcinoma de pequenas células em esôfago - Relato de caso e revisão **191**
Small cell carcinoma of the esophagus - A case report and literature review

Informes	197
Reports	

Endereço eletrônico da RBC	199
RBC email address	

Eventos	201
Events	

Atualização Científica	211
Abstracts	

Normas para Publicação	229
Publishing instructions	

ESTIMATIVAS SOBRE A INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL - 2000

Estimates of cancer incidence and mortality in Brazil - 2000

Embora conhecido há muitos séculos, somente nas últimas décadas o câncer vem ganhando uma dimensão maior, convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial. No Brasil, o cenário não tem sido diferente, observando-se, a partir dos anos 60, que as doenças infecciosas e parasitárias deixaram de ser a principal causa de morte, sendo substituídas pelas doenças do aparelho circulatório e pelas neoplasias. O câncer é a terceira maior causa de mortes por doença, entre os brasileiros, representando 11,84% do total dos óbitos registrados no país. Muitos fatores têm contribuído para isso, merecendo destaque o envelhecimento da população, resultante do intenso processo de urbanização, e das ações de promoção e recuperação da saúde, que propiciam a exposição contínua a fatores ambientais e mudanças de comportamento responsáveis pela carcinogênese.

Essa progressiva ascensão da mortalidade por doenças crônico-degenerativas, conhecida como transição epidemiológica, impõe a elaboração de um sistema de informações voltado às doenças crônicas não transmissíveis. Nesse contexto, as neoplasias malignas merecem abordagem diferenciada, pelo aumento da sua prevalência, por utilizarem grande volume de recursos financeiros, por representarem importante ônus institucional e social, e ainda, por sua crescente importância como causa de adoecimento e de morte no país.

Há mais de 10 anos o Instituto Nacional de Câncer – INCA, do Ministério da Saúde, implementou os Registros de Câncer, que compreendem os de base populacional (RCBP) e os registros hospitalares (RHC), distribuídos pelo território nacional. Desde então, tem-se verificado uma melhoria progressiva dos dados dos RCBP, especialmente por causa da maior especialização dos seus profissionais e pelo intercâmbio internacional e entre os diversos Registros. Por sua vez, os RHC têm também melhorado os seus processos e métodos,

resultando em melhores dados hospitalares coletados pelos respectivos RCBP. Isto sem contar com o Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM, do Ministério da Saúde, que já dispõe de uma série histórica de 20 anos, o que muito contribui para aumentar a confiabilidade dos seus dados.

As dificuldades e limitações, ainda hoje existentes, no que diz respeito à atualização e cobertura dos dados dos RCBP, estão associadas a um certo grau de imprecisão e ao próprio método de projeção do número de casos novos e óbitos por câncer. O que não invalida, atualmente, a utilização dos dados atualmente disponíveis e atualizados, no âmbito nacional, para o planejamento das ações na área da saúde.

Atento a tudo isso, o Ministério da Saúde, por meio do seu Instituto Nacional de Câncer, convocou todas as Unidades da Federação a participarem do Programa de Avaliação e Vigilância de Câncer e seus Fatores de Risco. Com essa iniciativa, espera-se prover o Brasil de um sistema de informações progressivamente mais consistente, que gere dados sobre a incidência e a mortalidade por câncer, bem como sobre a exposição da população aos principais fatores de risco de desenvolvimento desta doença entre nós, e considerando as características de cada estado brasileiro. Ao ampliar a cobertura, padronizar métodos, regulamentar a geração e disponibilização dos dados e garantir a qualidade dos números gerados pelas diferentes fontes de informação, o Ministério está assegurando que, nos próximos anos, as estatísticas e estimativas cada vez mais se aproximarão da realidade nacional.

Elaborada a partir de novas bases metodológicas e apresentada em um novo formato, a Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil para o ano 2000 propõe-se a contribuir para um melhor conhecimento da incidência e mortalidade por câncer em cada unidade da federação e auxiliar gestores e profissionais da saúde no planejamento de atividades,

ações, programas e políticas públicas de controle de câncer.

A análise dos 284.205 casos novos e dos 113.959 óbitos por câncer, estimados para 2000, no Brasil (dos quais, respectivamente, 138.755 e 61.522 entre os homens e 145.450 e 52.437 entre as mulheres), remete-nos às seguintes observações.

O principal câncer a acometer a população brasileira continuará a ser o câncer não melanótico de pele (42.305 casos novos), seguido pelo carcinoma da mama feminina (28.340 casos), pulmão (20.082 casos), estômago (19.860 casos) e colo do útero (17.251). Mama, colo do útero, estômago e pulmão também serão as quatro localizações tumorais mais comuns em termos de mortalidade.

Um dado de alerta é que, pela primeira vez, os óbitos associados ao câncer de pulmão entre as mulheres irão ultrapassar, no ano 2000, aqueles provocados pelo câncer do colo do útero, até então o segundo de maior mortalidade, atrás apenas do câncer de mama. É possível que isto seja reflexo do tabagismo que se estabeleceu fortemente entre as mulheres, a partir da década de 60. Este fato demonstra, mais uma vez, a necessidade do combate contínuo ao tabagismo, em nosso país.

Há de se considerar, também, que o método usado este ano alterou os números do câncer do colo do útero. Até então, para efeito de estimativas, a designação "útero sem outra especificação" era considerado colo do útero, o que aumentava os números de casos e óbitos registrados e estimados. Se assim considerado, o número de casos novos sobe de 17.251 para 18.070 e o de óbitos de 3.606 para 5.930.

Os principais tipos de câncer apresentam-se diferentemente entre as regiões brasileiras, por conta das discrepâncias observadas no grau de expectativa de vida, industrialização, exposição a fatores de risco e acesso aos serviços de saúde.

Em termos gerais das estimativas, o câncer de pele tem a maior incidência entre homens e mulheres, nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul (sendo que, nas últimas últimas, o câncer de pele supera o câncer de mama), dividindo o primeiro lugar com o de estômago,

na Região Nordeste. No Norte, o câncer de estômago é, isoladamente, o mais incidente.

Considerando-se apenas o sexo feminino, o câncer de mama é o que tem a maior incidência entre as mulheres, na Região Sudeste. Já nas Regiões Norte e Nordeste, o câncer do colo do útero supera todos os demais. Já entre os homens, o câncer de pulmão tem altas incidências em todas as regiões do país, revezando-se com o câncer de próstata e de estômago.

O câncer de pulmão é, entre homens, é o que mais mata no país, exceto no Nordeste, onde prevalece o câncer de próstata. Na Região Sul, o câncer de pulmão é o segundo de maior mortalidade entre as mulheres. É no Sul onde está localizada a maior produção de fumo e onde mais se tem consumido cigarros nos últimos 30 anos.

Entre as mulheres, o câncer de mama é o de maior mortalidade, exceto na região Norte, onde prevalece a por câncer do colo do útero.

Só essas comparações, feitas a grosso modo, já demonstram e confirmam a necessidade de se dispor no Brasil, por Estado da União, tanto do número absoluto de casos novos como das taxas de incidência, para um planejamento mais eficaz, em termos de priorização, implantação e avaliação de programas de controle do câncer e de serviços assistenciais.

Tomando-se em conta os tipos de câncer que serão mais prevalentes no Brasil, em 2000, ou seja, neoplasias malignas de mama, colo uterino, estômago, pulmão, cólon/reto, próstata e esôfago, percebe-se que a maioria desses tumores ou está relacionada com fatores ambientais ou se relaciona com um estímulo hormonal constante, cíclico (mamas) ou contínuo (próstata). Isto significa que são tipos de câncer previsíveis e que, quando não podem ser prevenidos, podem ser detectados em fases mais precoces, por intermédio de programas estruturados, de tal modo a atender as características de cada região, e que alteram positivamente a situação.

Somente assim conseguiremos caminhar no sentido de, efetivamente, modificar o quadro de incidência e mortalidade por câncer no Brasil, com um inquestionável ganho de qualidade de vida para os brasileiros.

Jacob Kligerman

Diretor Geral do Instituto Nacional de Câncer

Executive-Director of the Brazilian National Cancer Institute

e-mail: kligerman@inca.org.br

CONTROLE DE SINTOMAS E CUIDADOS PALIATIVOS DE CRIANÇA

Symptom Management and Palliative Care in Children

Com o progresso ocorrido no tratamento dos tumores malignos na infância, houve um aumento considerável da possibilidade de cura. Atualmente, considerando-se todos os tumores, 70% das crianças acometidas podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas por equipes especializadas. Porém, os cuidados paliativos também se fazem necessários às crianças com câncer. O tratamento paliativo deve ser instituído desde o diagnóstico e durante todo o curso da doença, visando dar maior conforto ao paciente, cura e melhor qualidade de vida. O maior medo enfrentado pelos pais é que as crianças sofram neste momento. É necessário desenvolver rotinas em consenso com a equipe multidisciplinar para assegurar aos pacientes e parentes que o alívio de sintomas, e especialmente da dor, é possível na maioria dos casos.

I - Dor

A dor em crianças com tumores malignos está relacionada à doença, aos procedimentos diagnósticos ou ao tratamento da neoplasia. Independentemente da causa, a criança deve ser adequadamente tratada da sua dor.

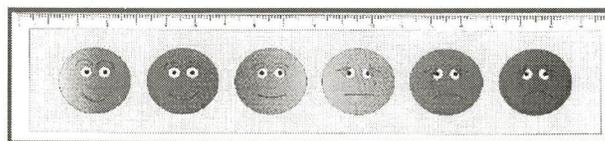
1. Avaliação da Dor em Criança

Toda criança deve ser avaliada em termos de dor potencial, pois crianças podem sentir dor sem que sejam capazes de verbalizar. Os seguintes tópicos devem ser considerados:

- Acreditar na queixa da criança;
- História e característica da dor;
- Aspectos psicológicos e sociais;
- Exame físico e exames de investigação (para estabelecer a causa da dor);
- Tratamento da causa primária.

2. Medida da Intensidade da Dor

- Auto-relato → Crianças com idade superior a 6 anos podem utilizar uma escala analógica visual com números, faces ou cor, expressando a intensidade da dor.



- Observação comportamental → Menos fidedigna, é utilizada em criança em fase pré-verbal ou com alterações cognitivas. Deve-se observar a expressão facial, movimentos dos membros, choro, sendo que, frequentemente, a criança fica imóvel na cama quando sente dor.
- Medida fisiológica → A frequência cardíaca, a pressão arterial e a frequência respiratória aumentam quando há dor e diminuem com a ação de analgésicos.

3. Mecanismos da Dor

- Ao diagnóstico (início do tratamento), predomina a dor relacionada ao tumor.
- Durante o tratamento, predomina a dor relacionada ao tratamento: mucosite, membro fantasma, infecção, pós-operatório, procedimentos (punção de medula óssea, punção lombar, retirada de cateter venoso central e venopunção).
- Durante a recaída e na fase terminal, a dor volta a ser relacionada ao tumor. O acometimento tumoral direto do osso, víscera oca ou nervos pode ocasionar, respectivamente, dor somática, visceral ou neuropática. A dor somática é tipicamente bem localizada, relacionada à doença óssea primária ou metastática ou após incisão cirúrgica. A dor visceral é mal localizada e resulta de infiltração, compressão, distensão ou estiramento de víscera abdominal ou torácica, por tumor primário ou metastático. A dor neuropática resulta mais comumente de compressão

tumoral ou infiltração de nervos periféricos ou do canal medular.

4. Normas para Tratamento Analgésico

Escada Analgésica

- A prescrição de medicamentos para criança com dor é baseada na escada analgésica da OMS, por sua vez feita de acordo com a intensidade da dor.

Escada Analgésica		
Degrau	Analgésico	Associação
1. Dor leve	Não opiáceos	± adjuvantes
2. Dor leve-moderada	Opiáceo fraco	+ não opiáceo ± adjuvantes
3. Dor moderada-forte	Opiáceo forte	± não opiáceo ± adjuvantes

OPIÁCEOS FRACOS - Codeína, Tramadol

OPIÁCEOS FORTES - Morfina, Metadona, Fentanila

5. Posologia de Opiáceos para Crianças

Opiáceo	Dose inicial IV ou TD	Dose inicial oral
<i>Meia-vida curta</i>		
Codeína		0,5-1 mg/kg/dose 4/4h
Tramadol		1-2 mg/kg/dose 6/6h
Morfina	Dose em bolus: 0,1 mg/kg a cada 2 - 4h - IV Infusão contínua : 0,03 mg/kg/h - IV	0,3 mg/kg/dose 4/4h
Fentanila	Uso contínuo: 0,5-2mcg/kg/h - TD	
<i>Meia-vida longa</i>		
Morfina de liberação lenta		0,6 mg/kg/dose 8/8h 0,9 mg/kg/dose 12/12h

- A dose total de morfina regular utilizada em 24 horas deve ser dividida em duas doses para utilização de morfina de liberação lenta.
- O comprimido de morfina de liberação lenta não pode ser partido. No caso de cápsula, abrir e dissolver em suco, sem triturar os grânulos.
- Há morfina disponível em gotas.
- Morfina não tem dose máxima, podendo ser gradativamente aumentada de acordo com a intensidade da dor.

Aspectos Importantes

- O esquema analgésico deve ser rigorosamente seguido nos horários e doses estipuladas. Nunca se deve esperar pelo aparecimento da dor para usar o analgésico. Não existem, assim, no contexto da dor do câncer, as prescrições "SOS", "EM CASO DE DOR", "SE NECESSÁRIO"...
- Não prescrever opiáceo forte + opiáceo fraco (ex.: morfina + codeína), pois eles competem pelos mesmos receptores.
- Derivados morfínicos como a meperidina NÃO devem ser prescritos para uso crônico em doente com câncer, pois o acúmulo do metabólito tóxico, normeperidina, pode causar excitação do SNC, incluindo tremores e convulsões.
- É importante orientar os parentes da criança, para desfazer a idéia falsa de que morfina é sinônimo de vício.
- A administração oral do analgésico deve ser usada sempre que possível.
- Na suspensão do opiáceo, as doses devem ser diminuídas gradualmente, para se evitar dor e sintomas de abstinência.

6. Posologia de Analgésicos Não Opiáceos e Medicamentos Adjuvantes

Analgésicos/Adjuvantes	Dose	Via de Administração
Adjuvantes		de Administração
Dipirona	12,5-25 mg/kg/dose cada 4 -6h	IV ou VO
Paracetamol	10 mg/kg/dose 4/4h	VO
Anti-depressivos tricíclicos	0,2-0,5 mg/kg/dose 24/24h	VO
Dexametasona	0,15-0,5 mg/kg/dose 6/6h	VO
Carbamazepina	<6anos 5-10 mg/kg/dia ÷ 2 doses >6anos 10 mg/kg/dia ÷ 2 doses	VO VO
Fenitoína	2,5 mg/kg/dose de 12/12 h	VO
Haloperidol	0,01- 0,1 mg/kg/dose cada 8 -12h	VO

7. Controle dos Efeitos Colaterais dos Opiáceos

Efeito colateral	Tratamento
Constipação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Usar regularmente laxativos (do tipo estimulante da peristalse) 2. Manter ingestã adequada de água.
Sedação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alcançada a analgesia, tentar a redução da dose. 2. Se não contra-indicado, associar analgésico não sedativo, como acetaminofeno ou aspirina, e reduzir a dose do opiáceo conforme tolerado. 3. Considerar troca do opiáceo.
Náusea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Excluir causas (ex: obstrução intestinal, hipertensão intracraniana). 2. Anti-eméticos (metoclopramida, ondansetrona.) 3. Considerar troca do opiáceo.
Retenção urinária	<ol style="list-style-type: none"> 1. Excluir causas (ex: obstrução tumoral, hipovolemia, insuficiência renal) 2. Evitar drogas com efeitos anticolinérgicos (ex: antidepressivos, tricíclicos, anti-histamínicos) 3. Cateterismo vesical de curta duração 4. Considerar redução da dose, se alcançada a analgesia; ou troca do opiáceo, se analgesia insuficiente.
Disforia/ Confusão/ Alucinações	<ol style="list-style-type: none"> 1. Excluir outras causas 2. Trocar o opiáceo 3. Considerar a associação de neurolépticos como haloperidol (0,01-0,1 mg/kg VO/IV 8/8h; dose máxima de 30mg/dia).

8. Medicamentos – Analgésicos Especiais

Constituem um grupo heterogêneo de drogas que têm efeito analgésico em algumas condições dolorosas.

Antidepressivos Tricíclicos

- ✦ São usados para neuralgia herpética e pós-herpética e como analgésico adjuvante em caso de dor do câncer, inclusive na dor neuropática. São utilizados também na dor do membro fantasma.

Corticóides

- ✦ Têm ação analgésica em casos de câncer, por uma variedade de mecanismos, incluindo-se efeitos antiinflamatórios e redução do edema tumoral. Têm ação na dor óssea metastática, edema cerebral por doença primária ou metastática, compressão medular e dor neuropática. A dexametasona tem sido mais utilizada devido à sua alta potência, longa duração de ação e menor efeito mineralocorticoide.

Anticonvulsivantes

- ✦ Também utilizados na dor neuropática. A carbamazepina é a que tem melhor evidência de ação. Fenitoína e ácido valpróico podem também ter efeitos semelhantes. O mecanismo de ação é desconhecido, mas parece ser relacionado à diminuição das descargas paroxísicas dos neurônios centrais e periféricos. São utilizados também na dor do membro fantasma e neuralgia herpética e pós-herpética.

9. Tratamentos Não Medicamentosos

Técnicas como distração, atenção, imaginação, relaxamento e condução do comportamento podem fazer a criança entender o que está ocorrendo e diminuir a sua ansiedade.

II- Outros sintomas que não dor

1. Sintomas gastrintestinais e distúrbios da alimentação

1.1. Alimentação

- A alimentação é orientada após avaliação do estado nutricional e das condições clínicas do paciente.

- Com o objetivo de evitar a broncoaspiração, deve ser orientada a alimentação posicionando-se o paciente em 30° com o pescoço flexionado. Em casos de distúrbios da deglutição, pode ser utilizada sonda nasointestinal, sendo a gastrostomia outra opção, em casos selecionados.
- Em pacientes terminais, a alimentação está indicada para todos que tenham fome e algum grau de consciência. Pacientes comatosos, em geral, não requerem alimentação. Entretanto, mesmo sabendo que a criança não sente fome ou do real perigo de pneumonite por aspiração, os pais ou responsáveis podem querer alimentar a criança, o que deve ser considerado e discutido.

1.2. Anorexia

- A anorexia pode derivar de desconforto bucal, náuseas, dificuldade de deglutir, constipação, dor, doença avançada, depressão, uso de fármacos ou disfunção neurológica irreversível. Se possível, deve-se tratar a causa. Aconselhar aos pais oferecer à criança pequenas quantidades dos alimentos preferidos, independentemente dos valores nutricionais.

Em alguns casos pode ser utilizado:

Metoclopramida - 0,1 a 0,2 mg/kg (máximo de 0,8mg/kg/24h), antes das refeições, para melhorar a motilidade gástrica.

1.3. Desconforto Bucal

- Candidíase bucal, úlceras aftosas, herpes e outras infecções acometem a criança submetida a tratamento oncológico, assim como pacientes sob cuidados paliativos e terminais.

Medidas Gerais:

- ✦ Higiene bucal com solução bicarbonatada a 1%. Em casos selecionados pode-se utilizar solução de xilocaína viscosa a 2% diluída em água, tendo-se o cuidado de não ultrapassar 3mg/kg/dose e não repetir antes de 2 horas.
- ✦ Em casos de dor forte, utilizar morfina em infusão endovenosa contínua, em dose baixa.

Infecções específicas:

- ✦ *Candidíase* - Constituem sintomas associados a *Cândida albicans*: alterações do paladar, dor, inflamação da mucosa e sangramento durante

a higiene bucal. A candidíase esofageana está associada a disfagia, dor retroesternal ou sensação de obstrução na deglutição.

Tratamento:

- *Nistatina* - 200.000 – 500.000 U em bochecho, gargarejo e deglutido 4X/dia.
- *Cetoconazol* - 5 a 10 mg/kg/dia, dose única ou
- *Fluconazol* - 3 a 6 mg/kg/dia, dose única.
- * *Observar interação medicamentosa do cetoconazol e fluconazol com cisaprida, pelo risco de arritmia cardíaca.*

▼ *Herpes oral*

Acyclovir - 750 mg /m²/dia 8/8h IV ou 200mg/dose 5x ao dia VO.

▼ *Infeção por anaeróbio*

Metronidazol - 7,5 mg/kg/dose 6/6h.

1.4. Náusea e Vômitos

A causa da náusea e do vômito deve ser determinada e tratada.

Oferecer alimentos em quantidade reduzida e em menor intervalo. Evitar alimentos de odor forte, salgados, ácidos, gordurosos ou condimentados.

Recomenda-se:

- ▼ *Metoclopramida* - 0,1 a 0,2 mg/kg/dose IV ou IM ou VO 8/8h
- ▼ *Ondansetrona* - 5mg/m²/dose cada 8 h VO ou IV. É altamente ativo para o tratamento da náusea e do vômito induzido por QT, mas experiências sugerem ser menos efetivo para estes sintomas, quando não devidos à quimioterapia.
- ▼ *Dexametasona* - Dose inicial: 10mg/m²/dose IV (máximo de 20 mg).
Doses subsequentes: 5mg/m²/dose 6/6h IV
- ▼ *Prometazina* - 0,25 a 0,5 mg/kg/dose cada 4 a 6 horas VO ou IV
- ▼ *Haloperidol* - 0,01- 0,1 mg/Kg/dose VO a cada 8 -12 h
- ▼ *Obstruções mecânicas parciais causadas por tumores e aderências ou por refluxo gastrintestinal (frequente em pacientes neuropatas) podem ser tratadas com metoclopramida, com o objetivo de aumentar o esvaziamento gástrico.*

- ▼ *Associar antiácidos e bloqueadores de receptores H2.*

1.5. Constipação Intestinal

Imobilidade, disfunção muscular, síndromes pseudo-obstrutivas, estenose anal adquirida, distúrbios metabólicos e medicamentos podem causar constipação.

Considerar se há distúrbio metabólico reversível; caso não haja, estão indicados os lubrificantes e laxativos.

Tratamento:

- *Óleo mineral* – dose de ataque : 5 -11 anos – 30 ml para cada 10 kg dividido em 2 - 4 x dia
12 anos – 15 - 45ml/dia dividido em 1- 3 x dia
- *Deve-se ter cuidados especiais com pacientes neurológicos por causa da broncoaspiração de óleo. Nestes casos pode-se usar supositórios ou enemas, sendo que estes devem ser evitados sempre que possível.*
- *Causas neuro-musculares não melhoram com laxativos osmóticos (óleo mineral) e estes ainda aumentam a incontinência fecal. Nestes casos, usar mais fibras na dieta e supositórios para estimular a defecação. Em casos seletivos, pode ser utilizada a estimulação por enema.*

Resolvida a impactação, o tratamento de manutenção consiste de:

- *Aumento da ingestão de fibras na dieta.*
- *Aumento da ingestão de líquidos.*
- *Laxativos- devem ser sempre usados em pacientes que tomam opiáceos:*
Óleo mineral - 5 a 10 ml/dose VO 1- 4 x dia

Supositórios e enemas estão contra-indicados em pacientes neutropênicos e plaquetopênicos.

1.6. Diarréia

Diarréia pode ocorrer por alteração da reabsorção de líquidos, por alteração de mucosa intestinal (desnutrição), hipersecreção de líquidos para a luz do intestino (endotoxina bacteriana, secreção de peptídeo intestinal vasoativo, em casos de em neuroblastoma), hipermotilidade ou hiperosmolaridade do intestino (laxativos).

A diarreia pode também ocorrer por infecção patológica da flora intestinal normal e patógenos comuns, e infecções oportunistas, como por *Cryptosporidium* e *Isospora belli*. Outros agentes causadores de diarreia são os protozoários *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*, bactérias como a *Salmonella*, vírus como os Rotavírus e Citamegalovírus e fungos, particularmente a *Candida albicans*.

Tratamento:

- Manter a alimentação com dieta branda. Evitar alimentos ácidos, gordurosos e condimentados.
- Suspender laxativos. Rever a medicação do paciente.
- Sempre que possível, tratar a causa básica.
- A terapia de reidratação oral, (TRO) pode prevenir e tratar alguns casos de desidratação nas crianças com câncer. Seu uso tão difundido em pediatria baseia-se no conhecimento do movimento da água, glicose e eletrólitos através da mucosa intestinal. Utiliza-se solução de reidratação oral (fórmula da OMS/UNICEF, produzida pelo MS).

Criança com diarreia e sem sinais de desidratação

- Recomendar o aumento da ingestão de líquidos.
- Oferecer a TRO após cada evacuação:
Crianças < 12 meses - 50 a 100 ml
Crianças > 12 meses - 100 a 200 ml
- Ensinar os parentes ou cuidadores a reconhecer sinais de desidratação (boca seca, pouca urina, muita sede), para que sejam tomadas então outras medidas, caso evolua para a desidratação.

Criança com diarreia e sinais de desidratação

- TRO, 50 a 100ml/kg no período de 4 a 6 horas. Se o paciente vomitar, o volume administrado deve ser reduzido e a frequência de administração, aumentada. Se a criança se reidratar, segue-se como no esquema anterior repondo-se após cada evacuação diarreica.
- Se a criança tiver dificuldades para ingerir o soro ou estiver com vômitos persistentes ou distensão abdominal pode ser necessário o uso da reposição venosa conforme necessidades individuais.

2. Sintomas Respiratórios

2.1. Tosse

O tratamento da tosse cuja causa básica não pode ser combatida é controverso e baseia-se em experiências com adultos. São usados:

- Codeína - dose antitussígena: 1- 1,5 mg/kg/24h dividido em 4/4 ou 6/6h
- Nebulização com broncodilatadores - Fenoterol 1gota/3kg
- Corticosteróides - Prednisona 1mg/kg dividido em 12/12h VO

2.2. Controle de Secreções

Acometimento neurológico grave implica em dificuldade de deglutir saliva. Isto leva a desconforto por acúmulo de secreções salivares. Medicamentos anticolinérgicos podem ser usadas:

- Hioscina - 0,06125 a 0,250mg VO 4/4h
- Amitriptilina - 0,1 mg/kg VO ou IM
- Atropina - 0,01mg/kg/dose SC ou VO

Casos graves agudos:

- Hioscina - 0,1 a 0,5 mg a cada 15 min IV ou SC

2.3. Pneumonia e Outras Infecções

Dependendo da condição clínica da criança fora de possibilidades terapêuticas, considerar conduta no sentido de prover apenas tratamento sintomático: **Oxigênio, broncodilatadores e morfina** ou sedação para aliviar a dispnéia.

2.4. Dispnéia

Sintomas de insuficiência respiratória incluem irritabilidade, medo de dormir, sonolência diurna, cefaléia matutina, palpitações e náuseas. Na angústia da dificuldade respiratória é muito importante a confiança na equipe terapêutica. Podem se utilizar:

- Oxigênio
- Cabeceira elevada
- Opiáceos (morfina)
- Benzodiazepínicos – Midazolam - 0,1 - 1 mcg/kg/h

Observação: utilizar a morfina associada a benzodiazepínico, quando houver taquipnéia com fâcias de sofrimento e uso dos músculos acessórios da respiração. Pode ser necessárias doses extremamente altas de morfina.

Situações específicas que devem ser consideradas para tratamento ou alívio da dispnéia:

- Derrame pleural – punção aliviadora ou drenagem pleural fechada e pleurodese.
- Anemia - Transfusão de concentrado de hemácias.
- Distensão abdominal – Se por ascite, considerar punção aliviadora; se por ar deglutido, pode ser utilizados dimeticona VO e sonda de alívio.
- Síndrome de compressão da veia cava superior - Pode ser considerada a radioterapia paliativa.
- Obstrução de vias aéreas superiores por tumor- Traqueostomia

3. Sintomas Neurológicos

3.1. Distúrbios do Sono

Esse tipo de distúrbio pode ter causas variadas, como depressão, alterações metabólicas ou uso de alguns medicamentos. A insônia pode causar ansiedade e irritabilidade na criança, e muitas vezes também desestabiliza o familiar que a acompanha, uma vez que esse também fica com seu sono comprometido.

Conduta:

- ✔ *Suporte emocional à criança e aos seus familiares ou responsáveis;*
- ✔ *Uso de benzodiazepínico - 0,12 - 0,8/kg/24h dividido em 6/6h ou 8/8h .*

3.2. Ansiedade

Pode ser manifestada pela criança de diversas formas, como inquietude, irritabilidade, agitação e angústia, sendo que essa é muitas vezes verbalizada pela criança. É necessário que a criança esteja acompanhada por alguém que seja afetivamente significativo para ela e sintá-se acolhida pela equipe.

O uso de corticóides por períodos prolongados pode causar sintomas psicóticos, que geralmente vêm acompanhados de intensa ansiedade.

Quando for necessário, pode ser introduzida medicação anti-ansiolítica.

Conduta:

- ✔ *Suporte emocional à criança e a seus familiares ou responsáveis.*
- ✔ *Uso de benzodiazepínico.*
- ✔ *Uso de haloperidol (somente em casos de sintomas psicóticos, tais como delírio e alucinações).*
- ✔ *Uso de prometazina para prevenir efeitos colaterais decorrentes do uso de haloperidol.*

3.3. Depressão

Os critérios diagnósticos são os mesmos utilizados para adultos, salientando-se que, na criança, a observação de seu comportamento e de suas reações é particularmente importante. Quando a psicoterapia não for suficiente, deve-se usar medicação antidepressiva.

Conduta:

- ✔ *Suporte emocional à criança e aos seus familiares ou responsáveis.*
- ✔ *Uso de amitriptilina ou imipramina- Começar com 10 mg/dia aumentando para 20mg/dia para crianças entre 5 e 8 anos; para até 50mg para crianças de 9 a 14 anos; e para maiores de 14 anos aumentar até 75mg/24h.*
- ✔ *Uso de citalopram, antidepressivo que provoca menos efeitos colaterais (só deve ser usado em pacientes acima de 15 anos) - 20mg/dia.*

3.4. Agressividade

Pode ser de intensidade variada e muitas vezes é decorrente de alterações metabólicas e neurodegenerativas. Deve-se atentar para o risco de auto-agressão e de agressão a terceiros, e também para o impacto que causa aos familiares. Nesses casos, é necessário medicar.

Conduta:

- ✔ *Suporte emocional para a criança e seus familiares ou responsáveis.*
- ✔ *Uso de haloperidol 0,25mg duas vezes ao dia, podendo aumentar lentamente até 5mg.*
- ✔ *Uso de prometazina associada ao uso de haloperidol.*

3.5. Convulsões

Por progressão de doença neurológica ou alteração metabólica:

- Fenitoína dose de ataque - 15 mg/kg/dose
dose de manutenção - 5 a 7 mg/kg/dia dividido em 2-3 doses.
- Fenobarbital dose de ataque - 10-20 mg/kg/dose.
dose de manutenção - 3 a 5 mg/kg/dia dividido em 1-2 doses.
- Carbamazepina .. dose de manutenção - 10 a 40 mg/kg/dia – 8/8 ou de 6/6 h.

3.6. Hipertensão Intracraniana

Pacientes terminais com tumores de SNC (sistema nervoso central)

- ▼ *Dexametasona*- Ataque: 1 a 2 mg/kg/dose VO, IV IM – dose única
Manutenção: 1- 1,5 mg/kg/24 h dividido a cada 4 ou 6h
- ▼ *Manitol* - 0,25g/kg/dose IV em 20-30 min e se preciso aumentar até 1g/kg/dose. Furosemida - 1mg/kg junto ou 5 min antes do manitol.
- ▼ *Acetazolamida (em caso de hidrocefalia)* – 25 mg/kg/dia dividido em 3 doses VO. Dose máxima – 100 mg/kg/dia. (Uso individualizado)
Observação: Em caso de cefaléia intensa em pacientes com doença avançada em fase não terminal, enquanto se aguarda o efeito das medidas anti-hipertensivas, opta-se por analgesia com cloridrato de tramadol, para evitar alteração do sensório.

3.7. Espasticidade

Pode estar associada a tumores de SNC:

- Diazepam - 0,12 – 0,8mg/kg/24h dividido 6/6h ou 8/8h VO (dose sedativa e miorelaxante).
- Baclofeno - 10-15 mg/dia divididos cada 8 h. Dose máxima - 2 a 7 anos - 40 mg/dia e > 8 anos - 60 mg/dia. (Uso individualizado)
- Clonidina - começar com 0,05 mg/dose à noite e aumentar 0,05 mg em 24 h com intervalo de 1 semana. Dose máxima - 0,3 - 0,4 mg/dia. Retirada gradual em 4 dias. (Uso individualizado)

4. Outros

4.1. Sangramento

É estressante para a criança e para a família. Em caso de sangramentos externos, utilizar:

- Transusão de concentrado de plaquetas, se houver trombocitopenia.
- Transusão de concentrado de hemácias, em caso de anemia aguda.
- Ácido épsilon-aminocapróico, em caso de sangramento de mucosa bucal.
- Vitamina K e plasma fresco, em caso de insuficiência hepática.
- Ranitidina, em caso de sangramento digestivo.

4.2. Úlceras Cutâneas

Problemas cutâneos são comuns na criança acamada por tempo prolongado. Úlceras podem ser prevenidas com:

- Mudança de decúbito
- Colchão em caixa de ovo
- Colchão d'água

Quando ocorrer infecção, pode ser necessário o uso de antibióticos tópicos.

Dermatite das fraldas em geral está associada com infecção por cândida, e agentes antifúngicos tópicos devem ser usados. Manter o paciente sem fraldas o maior tempo, e usar uma lâmpada para aquecê-lo por 20 minutos, a cada 4 horas. Utilizar creme de óxido de zinco e nistatina.

4.3. Prurido

Pode estar associado ao uso de opiáceos, pele seca, etc.

Prescrição:

- ▼ *Emolientes*
- ▼ *Anti-histamínicos:*
Prometazina - 0,25 - 0,5 g/kg/dose cada 4 a 6 h
- ▼ *Ácido ursodeoxicólico pode ser usado, em caso de obstrução biliar.*

III - Referências Bibliográficas

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Orientações para prescrição de analgésicos no tratamento do câncer. (mimeo)
2. WEISMAN S.J. Pediatric Palliative Care: A Field in Evolution. In: Portenoy/ Bruera, "Topics in Palliative Care", Volume 3, 1998. p.3

3. LEVETOWN, M. Treatment of symptoms other than pain in Pediatric Palliative Care. In: Portenoy/Bruera, "*Topics in Palliative Care*", Volume 3, 1998. p.51
4. COLLINS, J.J. and BRED, C.B. Management of cancer pain in children. In: Pizzo and Poplack. "*Principles and Practice of Pediatric Oncology*". 3rd edition. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1997.
5. WOLRD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTER FOR POLICY AND COMMUNICATIONS IN CANCER CARE. Pain in Children with Cancer: The World Health Organization-IASP Guidelines. Em Cancer Pain Relief. Volume 12, nº 1, 1999.
6. BENITZ, Willian and TATRO, David. The Pediatric Drug Handbook. 3rd edition. Mosby-Year Book, Inc., 1995.

*O Instituto Nacional de Câncer - INCA lançou, em CD-ROM, **Falando sobre doenças da mama**, uma obra integrada ao Programa de Prevenção e Controle do Câncer de Mama e que tem como finalidade ampliar o conhecimento sobre aos aspectos epidemiológicos, técnicos e operativos de profissionais multiplicadores na área da saúde.*

Falando sobre doenças da mama já era disponível em forma de livreto e disquete.

Para maiores informações, contate:

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo,
Prevenção e Vigilância do Câncer - CONPREV

Rua dos Inválidos, 212 - 2º andar

20231-020 Centro Rio de Janeiro - RJ

Tel.: (21)221-6652 / Fax: (21)221-7006

e-mail: conprev@inca.org.br

**Falando sobre doenças
da mama**



O RISCO GENÉTICO DAS TERAPIAS DO CÂNCER

The Genetic Risk of Cancer Therapy

Eliana Maria Minicucci¹, Daisy Maria Favero Salvadori²,
Lúcia Regina Ribeiro³, Maria Aparecida Conti Maia⁴, João
Lauro Viana de Camargo⁵

Resumo

O presente artigo descreve as conseqüências de algumas terapias utilizadas para o câncer sobre o material genético de pacientes com neoplasias. O objetivo é ressaltar a importância da avaliação da relação risco/benefício dos diferentes tratamentos utilizados para o câncer, e da continuidade de pesquisas para o desenvolvimento de novas formas de terapia e de novas drogas antineoplásicas. Faremos breve exposição sobre o processo de carcinogênese de múltiplas etapas, destacando o conceito geral de que o câncer é uma doença genética. São apresentados os efeitos mutagênicos das radiações ionizantes e de algumas classes de quimioterápicos sobre o material genético. Além dos efeitos deletérios desses agentes para o paciente, são também relatados efeitos nocivos para os indivíduos que manipulam ou que são responsáveis pela condução dos tratamentos. Abordaremos de modo geral, os danos genéticos induzidos por agentes antineoplásicos mutagênicos tanto para o paciente como para os indivíduos que os manipulam, predispondo-os ao desenvolvimento de um segundo tumor ou de um tumor primário, respectivamente.

Palavras-chave: risco genético; radioterapia; braquiterapia; quimioterapia

Abstract

The present paper indicates the effects of the most common practices for cancer treatment on the genetic sample of the patient. The main objective of this report is to stress the importance of the risk/benefit assessment of the different therapeutic protocols adopted for cancer and the need for the development of new therapeutic practices and chemotherapy agents. After stressing the fact that cancer is a genetic disease that develops through multiple steps, the effects of ionizing radiation and of some therapeutic chemicals on the DNA are presented. Besides, the deleterious effects on the DNA of the technical personnel who provides treatment are also indicated. Therefore, this paper discusses in a general way the genetic damage induced by anti-neoplastic agents, which increases the risk for the development of another primary tumor.

Key words: genetic risk; radiotherapy; brachytherapy; chemotherapy

1 – Cirurgião-dentista, mestranda em Patologia na Faculdade de Medicina – UNESP, Botucatu – SP.

2 – Bióloga e biomédica, doutora em genética pela USP, pesquisadora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina – UNESP, Botucatu, SP.

3 – Bióloga, doutora em genética pela USP, pesquisadora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina – UNESP, Botucatu, SP.

4 – Médica Radioterapeuta – Hospital A.C. Camargo – São Paulo

5 – Médico Patologista, professor titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina – UNESP, Botucatu, SP.

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina – UNESP, Depto. de Patologia, Rubião Júnior, Botucatu – SP; 18618-000. dfavero@fmb.unesp.br

Monografia para qualificação de Mestrado, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia – Faculdade de Medicina – UNESP.

I - Introdução

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas que pode ser iniciado pela exposição de uma célula normal a um agente lesivo para o DNA denominado genotóxico. O estabelecimento de uma seqüência temporal para a gênese do câncer, caracteriza cada uma dessas etapas através de eventos biológicos importantes (Figura 1).

A etapa da iniciação, à qual este trabalho dará ênfase, é caracterizada por lesão irreversível no DNA (mutação), induzida por agentes genotóxicos. Embora a literatura seja rica em evidências que apoiam o conceito geral de que o câncer é uma doença genética, e que tanto alterações cromossômicas numéricas quanto estruturais tenham sido observadas em células cancerosas *in vitro* e *in vivo*⁽¹⁾, deve-se, também, dar especial atenção aos eventos genéticos que ocorrem nas células "saudáveis" e que podem levar à iniciação do processo carcinogênico.

Venkatachalam et al.⁽²⁾, por exemplo, observaram aumento na freqüência de aberrações cromossômicas e micronúcleos em linfócitos de indivíduos portadores de tumores sólidos. Resultados similares já haviam sido obtidos por Antonie et al.⁽³⁾, que observaram aumento na freqüência de cromossomos dicêntricos em linfócitos de sangue periférico de mulheres com câncer cervical.

A forte correlação entre mutação somática e câncer fez com que inúmeros estudos fossem conduzidos no intuito de identificar agentes capazes de induzir mutação e também de conhecer os mecanismos pelos quais esses agentes exercem seu potencial cancerígeno.

Testes que detectam alterações genéticas indicam a exposição do indivíduo a agentes mutagênicos, que são fatores de risco para o desenvolvimento neoplásico. Dentre esses testes, os mais utilizados são os que detectam aberrações cromossômicas numéricas e estruturais, troca entre cromátides irmãs (TCI), micronúcleo (fragmento ou cromossomo inteiro que não é inserido no núcleo principal durante a mitose) e mutações gênicas (*hprt*).

Embora o controle do desenvolvimento do câncer dependa de um conjunto de medidas em diversas áreas, é a terapêutica especializada, com o emprego de tecnologia e medicamentos de alto custo, o que é mais utilizado. No entanto, sabe-se, hoje, que os tratamentos antineoplásicos podem ser, também, deletérios para o organismo. Além de causar danos em células somáticas, podem causar mutações em células germinativas, tornando-se fatores de risco para os descendentes⁽⁴⁾.

Novos tumores podem se desenvolver logo após, ou algum tempo depois do tratamento do tumor primário, podendo refletir um dano genético ou imunológico relacionado ao tratamento ou à exposição a carcinógenos ambientais⁽⁵⁾. Travis e colaboradores verificaram aumento de 4,5 vezes no risco de desenvolvimento de câncer de bexiga em pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados com ciclofosfamida, sendo este risco dependente da dose acumulada⁽⁶⁾. Outros autores verificaram aumento na freqüência de mutações no gene *hprt* em linfócitos de sangue periférico de pacientes com leucemia linfoblástica aguda até 16 anos após o término da quimioterapia, sugerindo que os danos causados pelos antineoplásicos podem persistir por longo período⁽⁷⁾.

Abordamos a seguir algumas conseqüências das diferentes terapias sobre o material genético de indivíduos com neoplasias.

II - Radioterapia

A radioterapia (Rt), modalidade terapêutica que utiliza as radiações ionizantes no tratamento dos pacientes com neoplasias malignas (e ocasionalmente benignas) é, hoje empregada em aproximadamente 50% dos pacientes com diagnóstico precoce. Apesar da finalidade da Rt ser liberar uma dose de radiação que erradique o tumor, com mínimo dano para os tecidos vizinhos, esta pode, também, ser um indutor de câncer^(8, 9, 10).

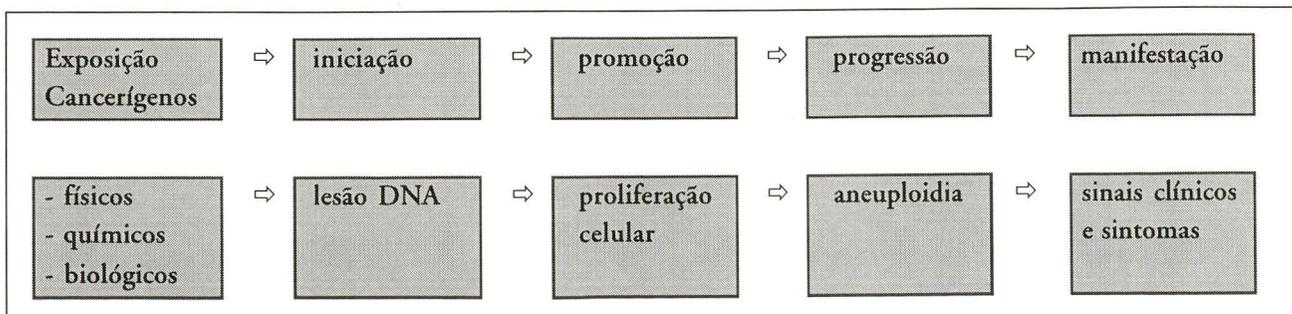


Figura 1. Etapas da carcinogênese química e os principais eventos associados a cada uma delas.

Os danos provocados pelas radiações ionizantes são causados, ou por uma interação direta com moléculas alvo ou, indiretamente, pela formação de elementos químicos ativos e altamente reativos (radicais livres) que persistem por fração de segundos⁽¹¹⁾, mas que possuem alta afinidade pela molécula de DNA⁽¹¹⁾. Acredita-se que o dano provocado no DNA seja o principal mecanismo pelo qual a radiação mata as células.

As alterações genéticas causadas pela radiação dependem do tipo de energia, da dose, da velocidade de administração, da capacidade de reparo do DNA, da fase do ciclo celular, entre outros fatores. Embora as radiações ionizantes induzam mais freqüentemente a quebras de fita simples de DNA, as quebras de fita dupla são as principais responsáveis pela indução de aberrações cromossômicas⁽¹²⁾.

Além das alterações cromossômicas estruturais, que podem ser facilmente detectadas por microscopia óptica de luz, as mutações gênicas induzidas pela radiação podem também levar à instabilidade genômica e ao câncer. Alterações, por exemplo, no gene p53 - gene supressor de tumor que atua impedindo a proliferação de células geneticamente alteradas através da indução de apoptose - podem fazer com que este perca sua atividade, permitindo que as células alteradas continuem a se dividir, o que pode resultar em processo neoplásico⁽¹³⁾.

Kleineinan e colaboradores observaram que pacientes submetidas à Rt para câncer cervical desenvolveram uma segunda neoplasia no reto, vagina, vulva, ovário e bexiga, anos após o tratamento.⁽¹⁴⁾ O risco de desenvolver um tumor sólido, especialmente câncer de mama, foi alto em mulheres com doença de Hodgkin tratadas na infância com radiação⁽¹⁵⁾. Trabalhos publicados relataram o aparecimento de câncer de tireóide doze a treze anos após a Rt profilática de sistema nervoso central em crianças portadoras de leucemia linfóide aguda⁽¹⁶⁾. Além disso, alterações no desenvolvimento ósseo, complicações na maturação do esqueleto, incluindo osteorradionecrose, fraturas patológicas e neoplasias radioinduzidas, como osteocondromas e sarcomas, também foram observados como efeitos secundários da radioterapia⁽¹⁷⁾.

A melhor evidência dos efeitos das radiações em seres humanos são os estudos epidemiológicos dos sobreviventes de Hiroshima e Nagasaki. Esses estudos

mostraram uma relação linear entre a indução do câncer e a exposição a uma dose extremamente alta de radiação⁽¹⁸⁾.

Após o acidente radioativo de Goiânia, no qual centenas de pessoas foram expostas ao césio 137 proveniente de um aparelho de raio X, observaram-se aumentos nas freqüências de micronúcleos, de aberrações cromossômicas (cromossomos dicêntricos e em anéis) e aumento na freqüência de mutação no gene *hprt* em linfócitos de sangue periférico, que foram relacionados à dose de radiação^(19,20,21,22,23).

III - Braquiterapia

A braquiterapia, que consiste na colocação de fontes radioativas em contato com o tecido alvo do tratamento, foi primeiramente utilizada em 1901, três anos após a descoberta do rádio²²⁶ por Marie e Pierre Curie⁽²⁴⁾.

Inicialmente, os tratamentos eram feitos com aplicações superficiais de rádio. Em 1929, Cade descreveu o tratamento do câncer de próstata, em que agulhas de rádio eram introduzidas no tumor, onde permaneciam por 3 semanas⁽²⁵⁾. Gradualmente, o rádio foi sendo substituído por outras fontes e, atualmente, têm sido utilizados na braquiterapia o Cs¹³⁷, Ir¹⁹², I¹²⁵, Au¹⁹⁸ e Sr⁹⁰, Pd¹⁰³ e Y⁹⁰. No início, as fontes eram inseridas manualmente trazendo, com isso, riscos não somente aos pacientes mas também aos médicos e técnicos. Atualmente são utilizados aparelhos nos quais o cálculo e a aplicação das doses de radiação são feitos por computador, aumentando, assim, tanto a qualidade do tratamento como a segurança no manuseio. Entretanto, como acontece para a radioterapia, os isótopos utilizados na braquiterapia também apresentam potencial mutagênico/cancerígeno. Após o acidente radioativo de Chernobyl, em 1986, no qual indivíduos foram expostos ao I¹³¹, foram observados aumentos na incidência do câncer de tireóide em crianças, na freqüência de micronúcleos em linfócitos, além de alterações na espermatogênese^(26, 27, 28, 29, 30). Em 1997 foi descrita a indução de efeitos clastogênicos e aneugênicos em linfócitos de mulheres com câncer de tireóide, submetidas ao tratamento com I¹³¹. Contudo, pouco se sabe sobre os efeitos genotóxicos dos radioisótopos em indivíduos que utilizam a braquiterapia⁽³¹⁾.

IV - Quimioterapia (Qt)

Há cinco décadas agentes químicos vêm sendo utilizados para o tratamento do câncer e, ainda hoje, constituem-se em ferramentas importantes no combate dessa doença. A quimioterapia (Qt) é a forma de tratamento antineoplásico sistêmico que tem como finalidade destruir as células tumorais com o mínimo de toxicidade para as células normais. A atividade tóxica dos quimioterápicos podem ocorrer por interferência na duplicação e síntese do DNA, na transcrição do RNA e nos mecanismos de transporte citoplasmático. Eles são tóxicos tanto para o tumor como para o hospedeiro, o que é esperado uma vez que os tumores originam-se de tecidos normais, havendo poucas diferenças bioquímicas entre os dois tipos de células⁽³²⁾.

Quando se estuda a exposição de seres humanos a agentes químicos, devem ser avaliados parâmetros genéticos, como a indução de danos no DNA, o acúmulo de danos após exposições repetidas que permite o entendimento sobre efeito único versus exposições repetidas, e a persistência dos danos depois de terminada a exposição, para a compreensão da cinética de reparação, que inclui o reparo do DNA e regeneração dos tecidos.

Avaliou-se o acúmulo e a persistência de alterações no DNA de linfócitos de paciente com câncer de mama antes da quimioterapia, várias vezes durante o tratamento e depois deste com ciclofosfamida, doxorubicina e fluorouracil. O resultado mostrou que a frequência de trocas entre cromátides irmãs (TCI) induzidas pelos antineoplásicos diminuiu rapidamente poucas semanas após o tratamento. No entanto, o dano residual permaneceu por nove meses após a quimioterapia⁽³³⁾. Também foi descrito o aumento na frequência de micronúcleos em linfócitos de sangue periférico de indivíduos com carcinoma testicular nove anos após o término da quimioterapia, e sugeriram que a persistência do dano cromossômico, possivelmente relacionado a quimioterapia poderia ser o evento iniciador do desenvolvimento de uma segunda neoplasia⁽³⁴⁾. O uso de esquemas quimioterápicos está baseado na classificação dos agentes antineoplásicos, dependendo de sua estrutura química ou modo de ação. A classificação de Ferguson e Denny divide estes agentes antineoplásicos de acordo com seu mecanismo de ação ou alvos celulares em alquilantes, inibidores das topoisomerasas, produtores de radicais livres, inibidores da mitose e antimetabólitos⁽³⁵⁾.

Os alquilantes são, hoje, os mais amplamente utilizados. Por apresentarem alta reatividade química, possuem a capacidade de se ligar a macromoléculas como proteínas e DNA, podendo causar tanto mutações como interrupção da divisão celular⁽³⁵⁾. O uso destas drogas pode causar leucemia mielóide aguda, precedida por mielodisplasia, com deleção completa ou parcial nos cromossomos 5 ou 7. O risco está relacionado à dose acumulada, sendo que as mutações induzidas nos genes p53 e NF1 e o genótipo nulo do GSTT1 poderiam ser as responsáveis pelo aumento deste⁽³⁶⁾.

Já os agentes inibidores das topoisomerasas são compostos que atuam sobre as enzimas responsáveis por espiralizar ou desespiralizar a molécula de DNA durante os processos de replicação e empacotamento. Os compostos inibidores das topoisomerasas agem pela formação de complexo ternário enzima-DNA-droga, que resulta em quebra da molécula de DNA⁽³⁷⁾.

Quando os inibidores da topoisomerase II foram desenvolvidos, havia esperança de que esses agentes não fossem cancerígenos *per se*⁽³⁸⁾. No entanto, sabe-se, hoje, que muitos deles causam câncer, principalmente leucemias^(36,39,40). Estudos citogenéticos em pacientes com tumores secundários, induzidos por inibidores da topoisomerase II, têm mostrado que esses tumores estão associados a alterações genéticas distintas^(41,42). Aparentemente, as substâncias inibidoras da topoisomerase II não causam, *per se*, mutações de ponto (lesões que afetam um ou poucos nucleotídeos), mas sim alterações cromossômicas.

Os agentes geradores de radicais livres são compostos citotóxicos porque transferem radicais para o DNA, resultando na quebra da cadeia. Existem evidências relacionando uma variedade de mutações em bactérias e em células de mamíferos com a formação de radicais livres, sendo esses eventos mutacionais mais comumente ligados a alterações cromossômicas do que à mutação pontual^(33,43,44).

Os agentes inibidores da mitose são agentes anti-proliferativos que atuam bloqueando a formação do fuso mitótico. Esses compostos agem ligando-se às tubulinas, inibindo sua polimerização para formar os microtúbulos do fuso mitótico e, possivelmente, dos centríolos^(45,46). O fato dos compostos inibidores da mitose geralmente produzirem respostas negativas em testes de mutação gênica e, por outro lado, induzirem quebras cromossômicas *in vitro* e *in vivo*, e ainda por

provocar em aneuploidias, sugere que esses compostos não causam mutações pontuais, mas sim alterações cromossômicas^(33, 47, 48, 49).

Os agentes antimetabólitos, estruturalmente semelhantes a precursores endógenos dos ácidos nucleicos, podem ser metabolizados pelas mesmas vias utilizadas pelas purinas e pirimidinas endógenas. A atividade citotóxica desses compostos ocorre quando seus metabólitos são incorporados ao ácido nucleico em locais onde naturalmente ocorreria nucleosídeos, ou quando inibem enzimas importantes para a síntese deste⁽⁵⁰⁾. Embora alguns agentes antimetabólitos tenham a capacidade de causar mutação de pontual, provocam, predominantemente, alterações cromossômicas^(51, 52).

Alterações na expressão de genes que podem afetar a progressão no ciclo celular (aumento da expressão dos genes da ciclina D1 ou mutação em genes reguladores como o p53), já foram detectadas em todos os tipos de cânceres humanos. Atualmente, existem várias evidências que tais alterações podem modular a resposta celular com quimioterápicos. Em muitos casos, as alterações genéticas podem induzir resistência ao tratamento, como é o caso das mutações no gene p53. Contudo, a perda da regulação de genes envolvidos com o ciclo celular pode, também, alterar diretamente a expressão dos alvos dos agentes quimioterápicos, aumentando a sensibilidade ao tratamento. Assim, torna-se crucial o entendimento das interações entre o mecanismo de ação dos compostos e as alterações genéticas do câncer, a fim de explorar as áreas nas quais as alterações encontradas no tumor possam constituir potencial vulnerabilidade ao tratamento⁽⁵³⁾.

Desta forma, o desenvolvimento de novas drogas requer a investigação de sua eficácia e segurança. Para isso, as avaliações pré-clínicas objetivam, principalmente: (1) identificar a dose inicial segura e o subsequente escalonamento da dose para seres humanos ou estabelecer a dose mínima tolerada; (2) identificar os órgãos alvo potenciais da toxicidade e reversibilidade da toxicidade; (3) identificar o potencial para a indução de dano no material genético (genotoxicidade); e (4) identificar parâmetros para acompanhamento clínico⁽⁵⁴⁾.

Além dos efeitos deletérios ao paciente, os agentes antineoplásicos podem, também, produzir efeitos nocivos na equipe responsável por sua manipulação. A

inalação, absorção cutânea e ingestão acidental são as principais vias de contaminação^(55,56). Alguns autores relatam aumentos espontâneos de abortos e de fetos malformados, que parece estar associado à exposição a esses agentes^(57, 58). Além disso, vários estudos utilizando testes *in vitro*, identificaram mutágenos na urina de enfermeiras que manipulavam esses agentes. Aumentos de danos no DNA, na frequência de aberrações cromossômicas, na frequência de micronúcleo e de troca entre cromátides irmãs foram, também, observados em indivíduos que manipulavam substâncias quimioterápicas^(54, 55, 60, 61, 62).

Desta forma, pode-se concluir que as alterações genéticas induzidas por agentes antineoplásicos mutagênicos podem afetar os pacientes e indivíduos que os manipulam, predispondo-os ao desenvolvimento tanto de um tumor primário como de uma segunda neoplasia⁽⁶³⁾.

Assim, o risco/benefício das terapias para o câncer e a possibilidade do desenvolvimento de novas formas de tratamento e de novas drogas antineoplásicas devem ser continuamente avaliados.

V - Referências Bibliográficas

1. COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. – Neoplasias. In: Cotran, R.S.; Kumar, V.; Collins, T. eds. Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 329-402, 1999.
2. VENKATACHALAM, P.; PAUL, S.F.D.; MOHANKUMAR, M.N.; et al – Higher frequency of dicentric and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of cancer patients. *Mutat. Res.*, 425: 1-8, 1999.
3. ANTOINE, G.B.; GERBER, G.B.; LEONARD, A.; RICHARD, F.; WAMBERSIE, A. – Chromosome aberration in patients treated with telecobalt therapy for mammary carcinoma. *Radiat. Res.*, 86: 171-177, 1981.
4. BYRNE, J.- Long-term genetic and reproductive effects of ionizing radiation and chemotherapeutic agents on cancer patients and their offspring. *Teratology.*, 59: 210-215, 1999.
5. KAISER, H.E.; NASIR, A.; GROGER, A.M.; LINK, C.J.Jr. - The etiology of second primary tumor. *In Vivo*, 12:89-93, 1998.

6. TRAVIS, L.B.; CURTIS, R.E.; GLIMELIUS, B.; et al. - Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87: 524-530, 1995.
7. KOISHI, S.; KUBOTA, M.; SAWADA, M.; et al - Biomarkers in long survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: late effects of cancer therapy *Mutat. Res.*, 422:213-222, 1998.
8. ELKING, M.M. - Repair processes in radiation biology. *Radiat. Res.*, 100: 425-449, 1984.
9. ALVARES, L.C.; FREITAS, J.A.S.; TAVANO, O. - Considerações gerais: fundamentos da radiologia. In: Alvares, L.C.; Tavano, O. *Curso de Radiologia em Odontologia*. São Paulo: Santos, p.1-16, 1987.
10. ENGELS, H; WAMBERSIE, A. - Relative biological effectiveness of neutrons for cancer induction and other late effects: a review of biological data. *Recent Results Cancer Res.*, 150: 54-87, 1998.
11. PHIL, A.; ELDJARAN, L. - Pharmacological aspects of ionizing radiation and chemical protection in mammals. *Pharmacol. Res.*, 10:437-4, 1958.
12. NARATAJAN, A.T.; OBE, G. - Molecular mechanisms involved in the production of chromosomal aberrations. I. Utilization of neurospora endonucleases for the study of aberration production in G₂ stages of the cell cycle. *Mutat. Res.*, 52:137-149, 1978.
13. LANE, D. - p53, guardian of the genoma. *Nature*, 358: 15-16, 1992.
14. KLEINERMAN, R.A.; BOICE, J.D.; STORM, H.H.; et al - Second primary cancer after treatment for cervical cancer. *Cancer*, 76:442-452, 1995.
15. BHATIA, S.; ROBISON, L.L.; OBERLIN, O.; et al.- Breast cancer and other second neoplasm after childhood Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.*, 334:745-751, 1996.
16. PEREL, Y.; LEVERGER, G.; CARRERE, A. et al - Second thyroid neoplasms after prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Hematol.*, 59: 91-94, 1998.
17. MITCHELL, M.J.; LOGAN, M.- Radiation-induces changes in bone. *Radiographics*, 18:1125-1136, 1998.
18. POLLYCOVE, M. Nonlinearity of radiation health effects. *Environ. Health Perspect.*, 106: 363-368, 1998.
19. Da CRUZ, A.D.; MCARTHUR, A.G.; SILVA, C.C.; CURADO, M.P.; GLICKMAN, B.W.- Human micronucleus counts are correlated with age, smoking, and cesium-137 dose in Goiania (Brazil) radiological accident. *Mutat. Res.*, 313: 57-68, 1994.
20. RAMALHO, A.; CURADO, M.; NATARAJAN, A.T.- Lifespan of human lymphocytes estimated during a six year cytogenetic follow-up of individuals accidentally exposed in the 1987 radiological accident in Brazil. *Mutat. Res.*, 331:47-54, 1995.
21. RAMALHO, A.T.; COSTA, M.L.; OLIVEIRA, M.S. - Conventional radiation-biological dosimetry using frequencies of unstable chromosome aberrations. *Mutat. Res.*, 404:97-100, 1998.
22. SADDI, V.; CURRY, J.; NOHTURFFT, A.; WOLFGANG, K.; GLICKMAN, B.W.- Increased hprt mutant frequencies in brasilian children accidentally exposed to ionizing radiation. *Environ. Mol. Mutagen.*, 28:267-275, 1996.
23. SKANDALIS, A.; CRUZ, A.D.; CURRY, J.; NOHTURFFT, A.; CURADO, M.P.; GLICKMAN, B.W. - Molecular analysis of T-lymphocyte HPRT mutations in individuals exposed ionizing radiation in Goiânia, Brazil. *Environ. Mol. Mutagenesis*, 29:107-116, 1997.
24. AISEN, S.; CARVALHO, H.A.; ADDAD, C.M.K. - Aplicações Clínicas. In: Salvajoli, J.V.; Souhami, L.; Faria, S.L. Editores. *Radioterapia em Oncologia*, Parte B, Rio de Janeiro, Medsi, 190-218, 1999.
25. BIRKENHAKE, S.; SAUER, R. - Historical essentials in influencing the development of radiooncology in the past 100 years. *Experientia*, 51: 681-685, 1995.
26. BLEUER, J.P.; AVERKIN, Y.I.; ABELIN, T.- Chernobyl related thyroid cancer: what evidence for role of short lived iodines?. *Environ Health Perspect.*, 105: 1483-1578, 1997.
27. GOLDMAN, M.- The russian radiation legacy: its integrated impact and lessons. *Environ. Health. Perspect.*, 105: 1385-1391, 1997.
28. FENECH, M.; PEREPETSKAYA, G.; MIKHALEVICH, L.A.- More comprehensive application of the micronucleus technique for biomonitoring of genetic damage rates in human populations-experiences from the Chernobyl Catastrophe. *Environ. Mol. Mutagen.*, 30:112-118, 1997.

- 29 OGILVY-STUART, A.L.; SHALET, S.M.- Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ. Health Perspect.*, 101:109-116, 1993.
30. FISHBEIN, A.; ZABLUDOVSKY, N.; ELTES, F.; VALENTIN, G.; BARTOOV, B.- Ultramorphological sperm characteristics in the risk assessment of health effects after radiation exposure among salvage works in Chernobyl. *Environ. Health. Perspect.*, 105:1445-1449, 1997.
31. RAMIREZ, M.J.; SURRALES, J.; GALOFRE, P.; CREUS, A.; MARCOS, R. – Radioactive iodine induces clastogenic and age-dependent aneugenic effects in lymphocytes of thyroid cancer patients as revealed by interphase FISH. *Mutagenesis*, 12: 449-55, 1997.
32. CLETON, F.J.-Chemotherapy general aspects. In: Peckham, M.; Pinedo, H.M.; Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology, Oxford: Oxford Medical Publications, v.1, 445-468, 1995.
33. TUCKER, J.D.; WYROBEK, A.J.; ASHWORTH, L.K.; et al.- Induction, accumulation, and persistence of sister chromatid exchanges in women with breast cancer receiving cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res.*, 50:4951-4956, 1990.
34. OSANTO, S.; THIJSSSEN, J.C.; WOLDERING, V.M.; van RIJN, J.L.S.; NATARAJAN, A.T.; TATES, A.D.- Increased frequency of chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes up to nine years following curative chemotherapy of patients with testicular carcinoma *Environ. Mol. Mutagenesis*, 17:71-78, 1991.
35. FERGUSON, L.R.; DENNY, W.A - Anticancer drugs an underestimated risk or an underutilised resource in mutagenesis?. *Mutat. Res.*, 331:1-26, 1995.
36. WORKMAN, LEWIS, A .D.; CASSIDY, J. Alkylating agents and related drugs. In: Peckham, M.; Pinedo, H.M.; Veronesi, U. Oxford Textbook of Oncology. Oxford: Oxford Medical Publications, 1:495-513,1995.
37. RALPH, R.K.; JUDD, W.; POMMIER, Y.; et al.- DNA topoisomerases. In: Neidle, S.; Waring, M, J. Topics in Molecular and Structural Biology Molecular Aspects of Anticancer Drug-DNA Interactions. 2 ed. London: MacMillan, 1-95, 1994.
38. DE LA INGLESIA, F.A .; FITZGERALD, J.E.; McGUIRE, E.J.; KIM, S.N.; HEIFETZ, C.L.; STONER, G.D.- Bacterial and mamalian cell mutagenesis, sister-chromatid exchange and mouse lung adenoma bioassay with the antineoplastic acridine derivative. *J. Toxicol. Environ. Health*, 14:667-681, 1984.
39. PEDERSEN-BJERGAARD, J.; PHILIP:- Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase-II. *Blood*, 78:1147-48, 1991a.
40. SANDOVAL, C.; PUI, C.H.; BOWMAN, L.C. et al. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase-II inhibitors, and irradiation. *J. Clin. Oncol.*, 11:1039-1045, 1993.
41. PEDERSEN-BJERGAARD, J.; PHILIP: - Two different classes of therapy-related and de-novo acute leukemia? *Cancer Cytogenet.*, 55:119-24, 1991b.
42. SANDOVAL, C.; HEAD, D.H.; MIRRO, J. -The t(9;11)(p21;q23) in pediatric de novo and secondary acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*, 6:513-519, 1992.
43. DE FLORA, S.; RAMEL, C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. *Mutat. Res.*, 202: 285-306,1988
44. MENEGHINI, R. - Genotoxicity of active oxygen species in mammalian cells. *Mutat. Res.*, 195:215-230, 1988.
45. JORDAN, M.A.; THROWER, D.; WILSON, L. – Effects of vinblastine, phodoohyllotoxin and nocodazole on mitotic spindles. Implications for the role of microtubule dynamics in mitosis. *J Cell Sci*, 102: 401-16, 1992.
46. WENDELL, K.L.; WILSON, L.; JORDAN, M.A. – Mitotic block in HeLa cells by vinblastine ultrastrutural changes in kinetochore-microtubule attachment and in centrosomes. *J Cell Sci*, 104: 261-274, 1993.
47. LONG, B.H.; FAIRCHILD, C.R.- Paclitaxel inhibits progression of mitotic cells to g(1) phase by interference with spindle formation without affecting other microtubule functions during anaphase and telophase. *Cancer Res.*, 54:4355-4361, 1994.

48. TINWELL, H.; ASHB, J.- Genetic toxicity and potential carcinogenicity of taxol. *Carcinogenesis*, 15:1499-1501, 1994.
49. NATARAJAN, A.T.; DUIVENVOORDEN, W.C.; MEIJERS, M.; ZWANENBURG, T.S.- Induction of mitotic aneuploidy using Chinese hamster primary embryonic cells. Test results of 10 chemicals. *Mutat. Res.*, 287:47-56, 1993.
50. DAHER, G.C.; HARRIS, B.E.; DIASIO, R.B.; Metabolism of pyrimidine analogues and their nucleosides. *Pharmacol. Ther.*, 48:189-222, 1990.
51. GENTHER, C.S.; SCHOENY, R.S.; LOPER, J.C.; SMITH, C.C.- Mutagenic studies of folic and antagonists. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 12:84-92, 1977.
52. CLIVE, D.; GLOVER, P.; APPLGATE, M.; HOZIER, J.- Molecular aspects of chemical mutagenesis in L5178Y/tk +/- mouse lymphoma cells. *Mutagenesis*, 5: 191-197, 1990.
53. HOCHHAUSER, D.- Modulation of chemosensitivity through altered expression of cell cycle regulatory genes in cancer. *Anticancer Drugs*, 8:903-910, 1997.
54. NATH, J.; KRISHNA, G.- Safety screening of drugs in cancer therapy *Acta Haematologica*, 99:138-147, 1998.
55. GRUMMT, T.; GRUMMT, H.J.; SCHOTT, G. - Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs *Mutat. Res.*, 302: 19-24, 1993.
56. HIRST, M.; MILLS, D.G.; TSE, S.; LEVIN, L.; WHITI, D.F. - Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet*, 1:186-188, 1984.
57. SIEBERT, S.; ADAMSON, R.H. - Toxicity of antineoplastic agents in man: chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations and carcinogenic potential. *Adv. Cancer Res.*, 22:57-155, 1975.
58. SELEVEN, S.G.; LINDBOEHM, M.L.; HORNUNG, R.W.; HEMMINKI, K. - A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurse. *New. Engl. J. Med.*, 313:1173-1178, 1985.
59. BOS, R.P.; LEENARS, A.O.; THEUWS, P.T.; HENDERSON, P.T. - Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 50:359-369, 1982.
60. ÜNDEGER, Ü.; BASARAN, N.; KARS, A.; GÜÇ, D. - Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat. Res.*, 439:277-285, 1999.
61. ANWAR, WA.; SALAMA, S.I.; EL SERAFY, M.M.; HEMIDA, S.A.; HAFEZ, A.S.- Chromosomal aberrations and micronucleus frequency in nurses occupationally exposed to cytotoxic drugs *Mutagenesis*, 9:315-317, 1994.
62. NORPPA, H.; SORSA, M.; VAINIO, H.; et al.- Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 6:299-301, 1980.
63. RICH, D.C.; CORPIO, C.A.; SMITH, M.B.; BEACK, C.T.; LALLY, K.P.; ANDRASSY, R.J.- Second malignant neoplasms in children after treatment of soft tissue sarcoma. *J. Pediatr. Sug.*, 32:369-372, 1997.

CUIDANDO DE PACIENTES QUE FALECERAM POR CÂNCER DE MAMA: A EXPERIÊNCIA DOS FAMILIARES

Caring for patients who died of breast cancer: the experience of family members

Adriana García Beltran¹, Silvana dos Santos Barreto¹,

Maria Gaby Rivero de Gutiérrez²

Resumo

A assistência a pacientes com câncer avançado tem se constituído num desafio para os serviços de saúde e para os familiares. Assim, conhecer a experiência de familiares em relação a assistência domiciliar prestada a parentes que faleceram por câncer de mama constitui-se no principal objetivo deste estudo. Para tanto, foi solicitado, por carta, o consentimento para concessão de uma entrevista a familiares de 77 pacientes que haviam falecido por câncer de mama, em 1996, em quatro distritos do município de São Paulo. Foi-lhes informado, previamente, os objetivos da pesquisa e assegurado que as informações coletadas seriam tratadas de maneira sigilosa, preservando a identificação individual dos participantes. Obteve-se resposta positiva de familiares de 14 pacientes. O resultado da análise das entrevistas mostra que, de maneira geral, a experiência foi percebida como difícil e sofrida, devido à sensação de impotência perante a doença, falta de ter com quem compartilhar sentimentos e responsabilidades, e sobrecarga física e emocional. Constatou-se que o período de incapacidade total das pacientes variou de 15 dias a um ano, e as pessoas que assumiram seu cuidado foram, principalmente, as filhas e as irmãs. Destacaram, ainda, a necessidade de contar com suporte profissional, tanto para os aspectos técnicos do cuidado como para os psicossociais envolvidos na situação.

Palavras-chave: Câncer de mama, assistência domiciliar, enfermagem em oncologia.

Trabalho apresentado no 50º Congresso Brasileiro de Enfermagem. Salvador, BA, 1998

1. Alunas do Curso de Graduação em enfermagem da UNIFESP/IEPM. Bolsistas PIBIC.

2. Professor Adjunto do Departamento de Enfermagem da UNIFESP/IEPM. Orientadora da Pesquisa.

Endereço para correspondência: Maria Gaby Rivero de Gutiérrez. R. Napoleão de Barros, 754, Vila Clementino – São Paulo – SP – CEP: 04024-002

Abstract

Care provided for advanced stage cancer patients has proven to be a challenge for healthcare services and patient families. This study was mainly intended to understand the experience of relatives in caring for those patients at home. Informed Consent letters were mailed to families of 77 patients whose deaths were ascribed to breast cancer in four districts of the Municipality of São Paulo, Brazil, in 1996. The families were asked to be interviewed and informed about the investigation purposes, and were assured that the gathered information would be confidential and the respondents' individual identification would be undisclosed. Families of 14 patients agreed to take part. The results attained by interview analysis showed that, generally, the experience was perceived as difficult and painful, mostly because of the feeling of impotence to cope with the disease, lack of support from others to share feelings and responsibilities, and the physical and emotional burden. It was observed that the impairment of patients ranged from 15 days to 12 months and care givers were mainly daughters and sisters; also, answers emphasized the need for professional support either to perform technical caring procedures and the psychosocial aspects involved in that situation.

Key words: Breast cancer, home care, oncology nursing

I - Introdução

O desenvolvimento deste trabalho teve como fundamento principal a gravidade da dimensão que a mortalidade por câncer de mama representa no Brasil e no município de São Paulo.

A estimativa de mortalidade por câncer no Brasil para 1998⁽¹⁾ prevê a ocorrência de 107.950 óbitos, sendo 58.070 no sexo masculino e 49.880 no sexo feminino. As localizações topográficas responsáveis pelas mais altas taxas de incidência e mortalidade no país são pulmão, estômago, próstata para o sexo masculino; e mama, cérvico-uterino e estômago para o sexo feminino. Foi estimado, também, que o câncer de mama será responsável por 7.165 mortes de mulheres, o que corresponde a 14,36% do total de óbitos por câncer no sexo feminino.

Na cidade de São Paulo⁽²⁾, os cânceres no sexo feminino ocuparam o segundo lugar entre as causas de morte de mulheres em 1997, representando 18,7% dos 28.771 óbitos de mulheres ocorridos. O câncer de mama foi a principal localização, sendo responsável por 977 mortes, ou seja 19,5% do total. Segundo a mesma fonte, entre 1991 e 1997, houve um aumento no risco de morte por câncer em mulheres, uma vez que o coeficiente de mortalidade passou de 15 para 19/100.000.

Outro aspecto agravante do quadro apresentado é que, segundo Moraes⁽³⁾, “70 a 80% dos tumores malignos, são no Brasil, diagnosticados em estádios avançados da doença. Esta situação promove um fluxo constante de

pacientes que necessitam de cuidados paliativos para os quais o sistema de saúde brasileiro não tem atendido de forma adequada. Esta modalidade de cuidados constitui, atualmente, uma das prioridades estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde – OMS, e representa um desafio profissional e gerencial em nosso meio”.

Levando-se em consideração a observância a esta prioridade, algumas instituições de saúde organizaram serviços destinados ao cuidado paliativo desenvolvido no domicílio, com a participação de familiares na prestação desse cuidado. Esta modalidade de assistência, de acordo com o autor supracitado, constitui um fator primordial para o alcance do equilíbrio psicoemocional à manutenção de uma vida compartilhada e digna.

No que diz respeito ao Hospital São Paulo (HSP) tem-se constatado um aumento crescente do número de atendimentos ambulatoriais e de internações de pacientes com câncer, dos quais, cerca de 70% em estágios avançados da doença. Em 1997, constituiu a segunda causa de óbito nesta instituição¹.

O Núcleo de Enfermagem em Oncologia (NEO) do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), sensível a esta situação, vem discutindo o assunto junto ao Grupo Multidisciplinar de Oncologia (GMO) dessa instituição, procurando encontrar formas de intervenção, visando atender as necessidades de cuidado paliativo de um grande número de pacientes que, no momento, não contam com os benefícios desse tipo de atendimento.

Schoeller e Marcelino⁽⁴⁾ referem que a OMS considera que “as enfermeiras têm um papel fundamental, com particular responsabilidade para informar, aconselhar e educar os pacientes e suas famílias, facilitando assim a continuidade do cuidado entre a casa e o hospital”.

O presente trabalho faz parte de um estudo mais amplo sobre o impacto da mortalidade por câncer de mama em quatro distritos do Município de São Paulo, localizados na área de abrangência do HSP, e tem, como meta principal, obter subsídios para a organização de um serviço de assistência domiciliar a pacientes com câncer em estádios avançados da doença.

Considerando ainda que, como referem Given e col.,⁽⁵⁾ Hense e Pfeiffer⁽⁶⁾, são os familiares, e não os profissionais de saúde, os que prestam a maior parte dos cuidados aos pacientes em situação crônica de doença, julgou-se de suma importância conhecer as experiências dos familiares das pacientes deste estudo no desempenho do papel de cuidadores.

Assim, os dados aqui utilizados são os relativos ao atendimento das necessidades de cuidado domiciliar relatados por familiares de 14 pacientes falecidas por câncer de mama, no ano de 1996, nos distritos de Vila Mariana, Saúde, Moema e Jabaquara.

II - Objetivos

- 2.1. Identificar o período de tempo que, segundo os cuidadores, as pacientes do estudo ficaram impossibilitadas de desempenhar suas atividades de vida diária;
- 2.2. Identificar, entre os membros da família, aqueles que desempenharam o papel de cuidadores;
- 2.3. Descrever as atividades de cuidado desenvolvidas pelos familiares e a sua percepção sobre a experiência no desempenho do papel de cuidador.

III - Metodologia

3.1. População e Amostra

A população do estudo constitui-se de familiares de 77 pacientes que faleceram por câncer de mama em 1996, em quatro distritos do Município de São Paulo: Vila Mariana, Moema, Saúde e Jabaquara. A amostra foi composta de familiares de 14 pacientes, que concordaram em participar da pesquisa.

3.2. Coleta de Dados

Em outubro de 1997, após aprovação do projeto de investigação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP, os familiares foram localizados a partir dos atestados de óbito fornecidos pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (FSeade). Confirmados os endereços das 77 falecidas, enviou-se uma carta aos seus familiares, contendo informações sobre a equipe de pesquisadores e o motivo da pesquisa, bem como solicitando-lhes a possibilidade de conceder uma entrevista a fim de coletar as informações necessárias ao estudo, assegurando-lhes que as mesmas seriam tratadas de maneira sigilosa, preservando a identificação individual dos participantes.

A primeira correspondência teve um baixo número de respostas e, tendo em vista a proximidade do fim do ano, decidiu-se aguardar até o início de 1998 para enviar uma segunda correspondência, a qual foi respondida por um maior número de pessoas que, somadas às do ano anterior, totalizaram as 14 famílias que constituíram os sujeitos desta investigação. Assim sendo, a coleta de dados processou-se de novembro de 1997 a abril de 1998.

O agendamento das entrevistas foi feito por telefone e a maior parte delas realizou-se no domicílio dos familiares, após explicação detalhada do estudo e consentimento formal dos mesmos. Participaram da realização das entrevistas, com duração média de uma hora, dois membros da equipe de pesquisadores, acompanhados, em algumas delas, por duas bolsistas em iniciação científica.

3.3. Instrumento de Coleta de Dados

O instrumento de coleta de dados foi um formulário contendo quatro conjuntos de perguntas, a maioria delas fechadas, relativas aos vários aspectos que estavam sendo investigados.

3.4. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tendo em vista que a experiência dos familiares relatada neste estudo foi relacionada ao cuidado de parentes que faleceram por câncer de mama, considerou-se importante apresentar, inicialmente, alguns dados relativos à caracterização dessas pacientes. Os dados que dizem respeito à experiência dos familiares serão analisados qualitativamente, buscando identificar os temas recorrentes que emergiram dos seus depoimentos.

IV - Resultados

4.1. Caracterização das Pacientes Quanto à Idade, Escolaridade e Local de Ocorrência do Óbito.

Pelos dados expostos na Tabela 1, pode-se constatar que 50% dos óbitos ocorreu entre mulheres jovens, em idades compreendidas dos 40 aos 59 anos. Esta distribuição aproxima-se da encontrada na população do estudo, onde 46,7% dos óbitos aconteceram nessas faixas etárias.

No município de São Paulo, no ano de 1997, foram registrados dados semelhantes, com 48,8 % das mortes por câncer de mama ocorridas entre mulheres com menos de 60 anos, e 42,2%, na faixa etária dos 40 aos 59 anos⁽²⁾.

No Brasil estima-se que, em 1998, 52,6% dos óbitos por câncer de mama, no sexo feminino, ocorrerão entre mulheres com menos de 60 anos⁽¹⁾.

Estes dados evidenciam a necessidade de se investir em programas de educação profissional e comunitária, visando a detecção precoce do câncer de mama, de modo a possibilitar uma intervenção oportuna, e

Tabela 1. Pacientes que faleceram por câncer de mama em quatro distritos do Município de São Paulo em 1996, segundo faixa etária e escolaridade na época de ocorrência do óbito. São Paulo, SP, 1998.

Faixa etária (anos)	Escolaridade							
	1º grau		2º grau		3º grau		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
40 - 49	2	14,3			1	7,1	3	21,4
50 - 59	1	7,1	2	14,3	1	7,1	4	28,6
60 - 69	3	21,4					3	21,4
70 - 79	2	14,3					2	14,3
80 ou mais	2	14,3					2	14,3
Total	10	71,4	2	14,3	2	14,3	14	100,0

Fonte: FSeade.

conseqüentemente, maiores possibilidades de cura ou controle mais eficaz do processo da doença.

No que se refere à escolaridade, a maioria das pacientes, 71,4%, possuía apenas o primeiro grau, sendo que as 28,6% restantes tinham níveis de escolaridade mais elevado. Cabe ressaltar que esta distribuição não corresponde ao perfil da população do estudo, no qual 47,0% das mulheres tinham segundo ou terceiro graus de instrução. As mulheres compreendidas nas faixas etárias mais jovens foram as que apresentaram níveis de escolaridade mais elevado. Este fato poderia estar relacionado a uma das conseqüências do movimento de emancipação feminina, qual seja, o maior acesso das mulheres à educação e, conseqüentemente, à informação. No entanto, os dados obtidos sobre a prática de exames periódicos por parte das pacientes deste estudo, levam a inferir que o presumível acesso à informação e aos serviços de saúde não foram suficientes para que essa população incorporasse ou modificasse determinados comportamentos de saúde.

Quanto ao local de óbito, pode-se constatar que a maioria das pacientes, 64,3%, faleceu em instituições particulares. Este fato poderia ser explicado por ser esta uma população que possuía um padrão sócio econômico que lhes possibilitava o pagamento de planos de saúde. Nas entrevistas realizadas, dez familiares afirmaram que as parentes falecidas possuíam algum tipo de convênio. Vale ressaltar que uma das pessoas entrevistadas afirmou que sua parente, embora tivesse convênio, faleceu em uma instituição pública porque seu plano de saúde não dava cobertura para a doença. O atendimento de pacientes com doenças crônicas por parte dos planos de assistência médica privada é um problema que vem sendo discutido há algum tempo, mas que ainda não tem uma solução satisfatória.

Pode-se observar também que apenas uma, paciente faleceu no domicílio. A carência de um serviço especializado de suporte à família do paciente com câncer, bem como seu custo elevado, foram referidos como aspectos que dificultam o atendimento deste em casa.

4.2. Caracterização das pacientes quanto à dependência de cuidados para o desempenho das atividades de vida diária

Um dos aspectos abordados no estudo foi o relacionado ao período de tempo que as pacientes ficaram sem condições de se autocuidar até o falecimento. Sabe-se que as pessoas com câncer, no decorrer da doença, têm uma variedade de déficits funcionais que as limitam ou impedem de realizar uma série de atividades de vida diária, requerendo, portanto, cuidados de outrem.

Apresenta-se a seguir, o período que, segundo as informações dos familiares, as pacientes ficaram impossibilitadas de se autocuidar.

Os dados da Tabela 2 mostram que a maioria das pacientes (78,6%) ficou totalmente incapacitada para autocuidar-se por períodos que variaram de 1 a 6 meses. Cabe ressaltar, ainda, que os familiares informaram que antes desse período de dependência total, as pacientes já vinham requerendo ajuda por aproximadamente um ano, para desempenhar algumas atividades de vida diária. Esse longo período de dependência para cuidados parciais ou totais por parte das pacientes trouxe como consequência a necessidade de uma série de ajustes na dinâmica familiar. Algumas famílias buscaram a ajuda de terceiros para suprir as necessidades de cuidado pessoal das pacientes ou para desempenhar as atividades domésticas antes exercidas por elas. Outras distribuíram entre os membros da própria família as responsabilidades decorrentes das limitações impostas pela doença.

Tabela 2. Pacientes que faleceram por câncer de mama, em quatro distritos do Município de São Paulo em 1996, segundo o período de tempo decorrido entre a perda da capacidade de se autocuidar e o óbito. São Paulo, 1998.

Período de incapacidade	Nº	%
< 1 mês	2	14,3
1 a 3 meses	8	57,1
4 a 6 meses	3	21,4
> 7 meses	1	7,1
Total	14	100,0

Assim, além dos familiares desempenharem seus papéis habituais, tiveram que responder pelo cuidado da parente com câncer. Esta situação foi percebida por alguns membros das famílias entrevistadas como estressante. Os depoimentos a seguir são elucidativos:

“... a sobrecarga do cuidado, a falta de ter com quem compartilhar o sofrimento, o sentimento de culpa por perder a paciência A pessoa que tem dor fica diferente, impaciente, e a gente entra num círculo que é muito desgastante.”

“... o cansaço, a insegurança e a desesperança tomavam conta da gente. Às vezes cheguei a perder a paciência ...”

A literatura tem relatado situações semelhantes^(5, 6, 7,8), evidenciando a necessidade de, ao se planejar o cuidado do paciente crônico, ampliar-se o foco de intervenção de modo a incluir os familiares.

No que diz respeito aos membros da família que desempenharam o papel de cuidadores durante o período de incapacidade de suas parentes, destacaram-se as mulheres. Elas assumiram tanto as atividades relacionadas às tarefas do lar, como as do próprio cuidado das pacientes. As filhas foram as principais cuidadoras (50% dos casos), seguidas pelas irmãs das falecidas (28,6%). Os filhos ou maridos foram pouco mencionados como prestadores de cuidado (14,3%). Embora os homens estejam participando cada vez mais das atividades consideradas “do lar”, ainda cabe às mulheres a maior responsabilidade pela execução das mesmas, incluindo o cuidado dos membros da família que adoecem.

Constatou-se ainda que, apesar de terem sido mencionados vários membros da família como participantes dos cuidados prestados às pacientes, algumas entrevistadas referiram que a tarefa de cuidador recai, muitas vezes, sobre uma determinada pessoa da família. Esta situação também foi encontrada em estudo realizado por GIVEN e col.,⁽⁵⁾ onde o cuidado do paciente com câncer era exercido basicamente por um único membro da família, o esposo ou esposa.

Por outro lado, destaca-se que 50% das famílias entrevistadas contavam com os serviços de empregadas domésticas e 21,4% tiveram orientação e ajuda de um profissional de enfermagem, sendo que, em um dos casos, a enfermeira era membro da família da paciente.

Como mencionado anteriormente, as pacientes começaram a precisar de ajuda para a execução das atividades instrumentais de vida diária ou de autocuidado, em média, um ano antes do óbito.

Com relação às atividades instrumentais, das 14 pacientes, 12, ou seja, 87,5% precisaram, segundo os familiares, de alguém que as ajudasse a executar uma ou mais das atividades mencionadas a seguir: usar o telefone, 3 pacientes; tomar os medicamentos receitados, 6; lidar com as próprias finanças, 7; tomar condução, 9; limpar e arrumar a casa, cozinhar, lavar e passar roupa, 10 pacientes.

Pelo exposto, pode-se constatar que o maior número de requerimentos foi para os afazeres domésticos, fato que explicaria a maior participação feminina, quer seja de um membro da família ou de uma empregada doméstica.

Para as atividades do próprio cuidado, 10 (dez) pacientes foram apontadas como dependentes de ajuda, dentro da média temporal supracitada. As principais atividades de autocuidado mencionadas foram: usar o sanitário, escovar os dentes e lavar o rosto, 7 pacientes; tomar as refeições e pentear-se, 8 pacientes; vestir e despir-se, locomover-se, deitar e levantar-se da cama, 9; tomar banho, 10 pacientes.

Tendo em vista as demandas de autocuidado requeridas pelas pacientes, pode-se inferir que a intervenção familiar é bastante intensa nessa esfera, ocasionando às vezes, como referida anteriormente, considerável desgaste físico e emocional.

As conseqüências de se ter um membro da família com diagnóstico de câncer e precisando de cuidados não afetam apenas a estrutura familiar no sentido de sua reorganização para atender as necessidades cotidianas e de cuidado à saúde, afetam também os relacionamentos. O diagnóstico de câncer continua causando um impacto profundo sobre as pessoas e, os familiares experimentam uma variedade de sentimentos e dúvidas no decorrer do convívio com um de seus membros acometidos pela doença.

Segundo Zanchetta⁽⁹⁾, a diversidade de sentimentos faz com que a família do paciente oncológico manifeste comportamentos contraditórios que vão da superproteção à hostilidade, de demonstrações de extremo amor e preocupação à culpa.

Os relatos dos familiares do presente estudo, quanto a sua experiência de cuidadores, evidenciam também que o convívio diário com a pessoa com câncer é permeado de uma multiplicidade de situações e sentimentos que fazem com que essa experiência seja única, embora muitas vezes comum a outras famílias.

Um dos temas recorrentes que emergiu da análise das entrevistas com os familiares foi o relacionado ao **sofrimento pessoal**, como conseqüência do **sentimento de impotência** diante da progressão da doença, experimentando a dor e a perda antecipatória, bem como a sensação de estar sozinho, de não ter com quem compartilhar sentimentos e responsabilidades e da **exaustão física e emocional**. A dor do paciente, diz Gasparly e Deitos⁽¹⁰⁾, “se estende à família, aos amigos e até aos profissionais que lidam diretamente com ele”.

Transcrevem-se, a seguir, alguns trechos de falas dos familiares na tentativa de expor a complexidade da situação e a dimensão do sofrimento:

“... é muito difícil acompanhar o declínio de uma pessoa que se quer bem e não poder fazer muita coisa para ajudá-la. É a sensação de impotência que só a fé em Deus ajuda a superá-la ...”

“... não ver o retorno, a resposta aos cuidados, ao contrário, o dia a dia mostrava que a doença avançava. Do restante a gente se revezava até para chorar...”

Chamou a atenção a referência de alguns familiares ao grande sofrimento ocasionado pela depressão apresentada pelo ente querido.

“... A depressão dela... a gente não sabia o que fazer para ela sair do canto dela. Muitas vezes ela ficava me olhando enquanto eu cuidava dela, não falava nada, escorriam lágrimas, me segurava com o força a mão e não falava nada. Isso me deixava muito mal, porque eu não sabia o que fazer, o que falar...”

“ ... A sensação de impotência e a depressão dela. A dúvida de saber o que era melhor para ela, saber ou não saber que tinha câncer. É muito difícil viver na mentira, mas ao mesmo tempo achava que isso era melhor para ela. Nem ela, nem eu, nunca abrimos o jogo sobre o que ela tinha de fato...”

Estudos como os de Brown e Stetz⁽⁸⁾, Ferrell e col.⁽¹¹⁾, e Person e col.⁽¹²⁾, dentre outros já mencionados neste trabalho, confirmaram esse tipo de situação vivenciada pela família e reafirmaram a necessidade de um atendimento familiar global, prestado por uma equipe multiprofissional. A família desempenha um papel fundamental no cuidado de pacientes crônicos e por isso deve merecer toda a atenção necessária da equipe de saúde, no sentido de instrumentalizá-la e apoiá-la nesse tipo de experiência.

Os familiares deste estudo destacaram a necessidade de contar com uma equipe de profissionais que lhes dê suporte para o cuidado domiciliar de seus parentes. Foi enfatizada a importância da relação de confiança entre o paciente, o familiar e a equipe de saúde. O parente bem informado, diz Ternstedt Andershed⁽¹³⁾, tende a ter um envolvimento significativo e a tornar-se um membro da equipe de saúde. Quando esse tipo de relação não existe, ou quando o familiar não é esclarecido sobre a situação, tendo que contornar as dificuldades no escuro, na tentativa de ajudar o paciente, a tendência, referem os mesmos autores, é a interação e colaboração tornarem-se difíceis ou insuficientes.

A “cultura da rapidez” dizem eles, pode tornar mais difícil o relacionamento, pois a pressa para conversar ou responder as dúvidas dos pacientes ou familiares não propicia o estabelecimento de uma relação de confiança.

Apesar das dificuldades apontadas, a experiência de cuidar de parentes com câncer, foi vista também como fonte de profundo enriquecimento pessoal e espiritual.

Pelo exposto, o cuidado domiciliar e o exercício do papel de cuidador constituem um verdadeiro desafio para os serviços de saúde e para a sociedade como um todo. Em nosso meio esta experiência ainda é incipiente, mas o próprio Sistema de Saúde já reconhece a sua importância.

V - Conclusões

- o período de incapacidade total, portanto, de dependência de cuidado dos familiares, variou de menos de 1 mês a 1 ano;
- as filhas foram as principais cuidadoras (50%), seguidas das irmãs (28,6%);
- as cuidadoras tiveram que assumir alguns afazeres domésticos, antes executados pelas pacientes, principalmente, limpar e arrumar a casa, cozinhar, lavar e passar roupa;
- as atividades de autocuidado assumidas pelas cuidadoras relacionaram-se a ajuda no atendimento das necessidades de higiene, conforto e locomoção das pacientes;
- os familiares consideraram a experiência como causadora de sofrimento pessoal, em consequência ao sentimento de impotência diante da progressão da doença, de não ter com quem compartilhar sentimentos e responsabilidades e da exaustão física e emocional. No entanto, para alguns deles a experiência constituiu-se em fonte de enriquecimento pessoal e espiritual.

VI - Referências Bibliográficas

1. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer (Pro-Onco). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998. Rio de Janeiro, Pro-Onco/INCA, 18, 1998.
2. SÃO PAULO, Prefeitura do Município de São Paulo, PRO-AIM – Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade, Boletim 28: 2, 1998.
3. MORAES, M. Cuidados paliativos, uma imperiosa necessidade brasileira. *Rev. Bras. Cancerol.* 42: 81, 1996.
4. SCHOELELER, M.I.E.; MARCELINO, S. Câncer: o que fazer quando não há mais esperanças. *Arg. Catarin. Med.* 20: 119-121, 1991.
5. GIVEN, B. et al. Family caregivers of cancer patients: reactions and assistance. In: International Conference on Cancer Nursing. 5th London, 1988. Proceedings. Macmillan Press, 39-43, 1998.
6. HENSE, D.S.S.; PFEIFER, S. A. A família do paciente crônico: iniciando reflexão sobre a assistência e o papel do enfermeiro. *Rev. Ciênc. Saúde.* Florianópolis, UFSC, XXII: 76-83, 1993.

7. BIELEMAN, V. L. M. O ser com câncer - Uma experiência em família, Florianópolis, UFSC, 160, 1998.
8. STETZ, M.S.; BROWN, M.A. Taking care: caregiving to persons with cancer and AIDS. *Cancer Nursing*. 20: 12-22, 1997.
9. ZANCHETTA, M.S. Enfermagem em Cancerologia: prioridades e objetivos assistenciais. Rio de Janeiro, Revinter, 160, 1993.
10. DEITOS, T.F.H.; GASPARY, J.F.P. Efeitos biopsicossociais e psiconeuro-imunológicos do câncer sobre o paciente e seus familiares. *Rev. Bras. Cancerol.* 43: 117-125, 1997.
11. FERRELL, B.R.; Grant, M.; Funk, B.; Otis-Green, S.; Garcia, N. Quality of life in breast cancer. Part II Psychological and spiritual well being. *Cancer Nursing*. 21: 01-09, 1998.
12. PERSSON, L.; RASMUSSON, M.; HALBERG, I.R. Spouses' view during their partners' illness and treatment. *Cancer Nursing*. 21: 97-105, 1998.
13. ANDERSHED, B.; TERNESTEDT, B. M. Involvement of relatives in the care of the dying in different care cultures: involvement in the dark or in the light? *Cancer Nursing*. 21: 106-116, 1998.

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO: ANÁLISE IMUNOHISTOQUÍMICA É PREDITIVA DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA

Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: immunohistochemical analysis is predictive of response to chemotherapy

Dr. Daniel Herchenhorn¹, Dra. Lídia Magalhães Rezende², Dr. Luiz Claudio Thuler³, Dra. Raquel C. Maia⁴, Dr. Morvan Medina⁵, Dr. Mário Alberto Dantas da Costa⁶

Resumo

A quimioterapia é o tratamento padrão inicial para câncer de mama localmente avançado. A correlação entre a resposta à quimioterapia neoadjuvante e fatores prognósticos pode ser útil nesta doença.

De setembro 1996 a dezembro de 1997, 25 pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado (UICC – estágio IIIA, IIIB e inflamatório (1), foram submetidas a 4 ciclos de quimioterapia neoadjuvante com doxorubicina 60mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m² a cada 21 dias, mastectomia à Patey e tratamento adjuvante. A resposta clínica e patológica foi correlacionada com marcadores obtidos através de análise imunohistoquímica da biópsia do tumor. Os marcadores analisados foram: receptores hormonais, p53, HER/neu (cerb-B2), MIB, grau nuclear, PCNA.

A resposta clínica objetiva foi de 74%. Vinte e um de 23 pacientes (91%) analisadas foram submetidas à cirurgia. Quatro pacientes não apresentavam doença microscópica na mama (19%). Destas pacientes, 2 também não apresentavam doença em linfonodos axilares, enquanto 4 apresentavam doença residual na mama de até 2 cm (19%). Todos os marcadores apresentaram positividade em percentuais elevados. A positividade do p53 e do MIB apresentou correlação com a resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, porém não alcançou significância estatística. Os resultados iniciais sugerem uma relação entre a positividade do p53 com a resposta clínica e com a resposta patológica, relação esta que não é demonstrada em estudos anteriores. A presença do MIB positivo também esteve associada com uma resposta patológica favorável.

Palavras-chave: Câncer de mama localmente avançado, quimioterapia neoadjuvante, marcadores biológicos

1. Médico Oncologista Clínico, ex-residente do Hospital do Câncer

2. Patologista do Serviço da Anatomia Patológica do Hospital do Câncer

3. Médico Epidemiologista do Serviço de Pesquisa Clínica do Hospital do Câncer

4. Médica Hematologista do Hospital do Câncer

5. Médico Mastologista do Hospital do Câncer

6. Médico Oncologista Clínico do Hospital do Câncer

Endereço para correspondência: Serviço de Oncologia Clínica
Instituto Nacional de Câncer - Unid. Hosp. I
Praça da Cruz Vermelha, 23 - Cep. 20230-130
Rio de Janeiro - RJ

ABSTRACT

Neoadjuvant chemotherapy is the standard initial treatment for locally advanced breast cancer, and correlation between response to chemotherapy and prognostic factors may be useful in this disease.

From September 1996 to December 1997, 25 patients with breast cancer stage IIIA, IIIB and inflammatory were submitted to 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy consisting of doxorubicin 60mg/m² and cyclophosphamide 600mg/m² every 3 weeks, Patey mastectomy and adjuvant treatment. Clinical and pathological responses were related to biological markers studied by immunohistochemical analysis.

The markers analyzed were: hormonal receptors, p53, HER/neu (cerb-B2), MIB, nuclear grade and PCNA. Objective clinical response was 74%. Twenty one out of 23 patients (91%) were operated. Four patients had a complete response on the breast (19%), and two of them also had no axillary disease; 4 patients had residual tumor of less than 2 cm (19%).

All markers were overexpressed. Overexpression of p53 and MIB on immunohistochemical analysis had an association with response to neoadjuvant chemotherapy, but it was not statistically significant.

There was a positive relation between p53 and clinical and pathological response that was not found in previous studies. Besides p53, MIB overexpression was also related to a favorable pathological response.

Key words: locally advanced breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, biological markers

I. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente entre as mulheres segundo estatísticas do Instituto Nacional de Câncer americano (2). Cerca de 182.000 novos casos foram diagnosticados nos naquele país em 1995 e, nesse ano, 46.000 mortes foram relacionadas a esta neoplasia (2).

Também segundo estatísticas americanas 10 a 20% das pacientes se apresentam com tumores localmente avançados UICC IIIA e III B (2). De acordo com dados do Serviço de Mastologia do Hospital do Câncer - INCA foram diagnosticadas 2.321 novos casos de câncer de mama neste serviço no período de 1988 a 1994. Deste total, 1.023 pacientes (44%) se apresentavam com câncer de mama estágio III. Esta alta incidência de tumores em fase mais avançada está de acordo com dados de outros países em desenvolvimento, onde o acesso ao sistema de saúde, e medidas preventivas, como mamografias de rotina, não são realizadas na maioria da população.

Este grupo de pacientes é candidato a tratamento quimioterápico pré-operatório (neoadjuvante), que visa reduzir o volume tumoral, possibilitar ressecção posterior do tumor, e ainda tratar possíveis focos de micrometástases precocemente. A taxa de resposta média a quimioterapia neoadjuvante é de 70% a 90% na maioria

das séries, variando conforme as doses e esquema de quimioterápicos empregados (3, 4).

Apesar das taxas de resposta objetiva à quimioterapia serem altas e o tratamento local radical, a maioria das pacientes acaba recaindo com doença loco-regional ou à distância. Tal progressão pode ocorrer, em parte, pelo desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos empregados. Assim, apenas cerca de 50% das pacientes estarão vivas em 5 anos a despeito do tratamento realizado (2).

Como a quimioterapia tem papel fundamental no tratamento destas pacientes, o estudo do desenvolvimento de resistência a estas drogas é de suma importância, podendo inclusive indicar subgrupos de pacientes de pior prognóstico previamente ao tratamento quimioterápico.

Além disso, a identificação de marcadores biológicos que tenham não só valor prognóstico, mas também valor preditivo da resposta ao tratamento permitiria no futuro a individualização dos esquemas quimioterápicos, além do desenvolvimento de terapias direcionadas contra marcadores celulares específicos.

Assim sendo, correlacionamos neste estudo preliminar, a expressão de marcadores biológicos com a resposta à

quimioterapia neoadjuvante. Incluiremos futuramente, a dosagem de p-glicoproteína antes e após a quimioterapia, e sua relação com a resposta ao tratamento.

Os marcadores biológicos (ou tumorais) são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em líquidos biológicos, produzidos primariamente por ele ou, secundariamente, pelo paciente, em resposta à presença do tumor. A utilização dos marcadores biológicos na avaliação do prognóstico do câncer de mama têm sido alvo de inúmeros estudos recentemente. Muitos destes marcadores, podem agora ser identificados através de imunohistoquímica ou hibridização *in situ*. Incluem-se nesta ampla categoria uma variedade de proteínas, algumas relacionadas a oncogenes e outras a atividade proliferativa do tumor (5).

Serão avaliados neste estudo os seguintes marcadores: p53, receptores hormonais (estrogênio e progesterona), cerb-B2, catepsina D, MIB-1, PCNA. Estes marcadores foram escolhidos por serem, segundo a literatura, os mais importantes em termos de prognóstico do câncer e também pela facilidade operacional.

Diversos mecanismos de resistência têm sido intensamente estudados nos últimos anos, dentre estes destaca-se a resistência a múltiplas drogas (MDR) a qual é mediada pela glicoproteína-P (gpP), codificada pelo gene *mdr1*. A principal característica deste fenômeno de resistência é o acúmulo reduzido das drogas no interior da célula; resultado direto da expressão da gpP na membrana celular das células resistentes (6). A glicoproteína-P funciona como uma bomba de efluxo, dependente de energia, para um grupo de agentes citotóxicos não relacionados estruturalmente e funcionalmente. No câncer de mama (especialmente tumores localmente avançados), freqüentemente encontramos níveis elevados da gpP ou do gen *mdr1*. De fato, existem evidências que a gpP/*mdr1* pode ter um papel na resistência a determinadas drogas citotóxicas (drogas indutoras de *mdr*) utilizadas no tratamento do câncer de mama. Além da gpP, um fator prognóstico potencial em câncer de mama, é o acúmulo da proteína p53. A p53 mutante tem sido sugerida como co-responsável pela resistência aos quimioterápicos e por tumores mais agressivos e que determinam menor sobrevida (7, 8). A proteína p53 tipo selvagem é um gene supressor tumoral que, nos casos de lesão do DNA regula o ciclo celular, proporcionando tempo para o reparo. Não havendo o reparo ocorre indução de apoptose (morte celular programada). Se a p53 está inativa, ocorre perda da função controladora do crescimento celular e, conseqüentemente, lesão do genoma. Observou-se que

no câncer humano, ocorre freqüentemente perda da atividade da p53 selvagem (9). O acúmulo da p53 pode ser visto no câncer de mama e parece estar associado com vários fatores prognósticos, indicando um tumor mais agressivo e rapidamente proliferativo. A coexpressão da p53 com a gpP tem sido considerada como um fator de pior prognóstico no câncer de mama. Estudos *in vitro* tem demonstrado que a p53 mutante pode ativar o promotor do gene *mdr1* e estar de algum modo envolvida no fenômeno da resistência às drogas (9). Pinedo e colaboradores também demonstraram correlação da presença da gpP com a p53, principalmente em tumores localmente avançados, além de confirmar a associação de ambas as proteínas como importante fator prognóstico neste grupo de pacientes (9). Porém, neste estudo não houve pior resposta à quimioterapia neoadjuvante no grupo de pior prognóstico (p53 e p-gp positivos). Tal fato pode estar relacionado ao pequeno número de pacientes avaliados ou às doses mais altas de quimioterapia empregadas. A expressão da p53 em estudos como de Pinedo et al. (9) e Linn et al. (8) não se correlacionou com a resposta à quimioterapia, enquanto que outros autores como Berruti et al. (10) e Koechli et al. (11) demonstraram uma relação inversa entre a expressão do marcador e a resposta à quimioterapia neoadjuvante.

A presença de receptores hormonais (estrogênio ou progesterona) tem se mostrado como fator prognóstico favorável, além de ser um fator preditivo da resposta ao tratamento hormonal. Estudos em pacientes com câncer de mama avançado evidenciaram taxas de resposta ao tratamento hormonal em 77% dos pacientes com receptor hormonal positivo e 11% para aqueles em que o receptor negativo (12). O valor prognóstico dos receptores hormonais é mais evidente nas mulheres na pré menopausa (13).

O *cerbB-2*, também conhecido como HER/*neu2*, é um proto-oncogene que codifica uma glicoproteína transmembrana com estrutura similar ao receptor do fator de crescimento epidérmico. Foi encontrada uma freqüência amplificada da ordem de 50% no carcinoma ductal *in situ*.

Mansour et al. demonstraram em um grupo de pacientes com câncer de mama axila negativa e receptores positivos que 80% apresentava sobrevida livre de doença para os tumores que exibiam baixa expressão de HER/*neu*, enquanto que a sobrevida para os tumores com alta expressão foi de 43% (14). A positividade para o HER/*neu* ocorre em cerca de 10% a 30% dos tumores de mama, e, principalmente nas pacientes mais jovens, com tumores de alto grau histológico e com receptores

hormonais negativos (15). Assim sendo, a positividade deste marcador está associada a tumores mais agressivos, com pouca resposta a manipulação hormonal, já tendo sido demonstrado que estes pacientes se beneficiam do uso de quimioterapia adjuvante (16). Recentemente, estudos clínicos iniciais com anticorpos anti-HER/neu, isolados ou em combinação com quimioterápicos demonstraram ser uma opção terapêutica valiosa no tratamento do câncer de mama avançado (17).

A catepsina D é uma proteinase ácida lisossomal que está envolvida no turnover de proteínas intracelulares. Foi demonstrado que níveis aumentados de catepsina D no câncer de mama pode estar associado à agressividade do tumor, ao seu tamanho, ao alto grau histológico e ao acometimento dos linfonodos axilares (18).

Outro dado de interesse para avaliarmos a agressividade dos tumores é a avaliação da atividade mitótica. A contagem de mitoses requer padronização e envolve algum grau de subjetividade. Atualmente existem técnicas que permitem esta avaliação, por proteínas celulares que só estão presentes em células em proliferação. Vários antígenos tem sido identificados, incluindo o Ki-67 (MIB) e o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA). Uma alta proporção de células tumorais coradas pelo Ki-67 e PCNA associa-se com a desdiferenciação celular e com a agressividade tumoral (19).

O Ki-67 é uma proteína nuclear não-histona achada em todas as fases do ciclo celular, menos na G₀. O PCNA é também uma proteína nuclear não-histona que funciona como uma proteína acessória à DNA polimerase delta; seus níveis se correlacionam particularmente com a síntese de DNA. A medição destes dois marcadores demonstrou associação com a atividade mitótica e o grau tumoral. Honkoop et al. em recente estudo demonstraram a relação de altos índices de K1-67 após a quimioterapia, com pior prognóstico (7).

Tais marcadores nos fornecerão dados da agressividade dos tumores do grupo em estudo, e possibilitarão a correlação de sua expressão com a resposta clínica e patológica à quimioterapia neoadjuvante.

II - Materiais e Métodos

O estudo foi realizado em pacientes com tumores localmente avançados (UICC-AJCC SYSTEM IIIA/IIIB) e inflamatórios vistos nos Serviços de Oncologia Clínica, Mastologia e Anatomia Patológica (1). Na figura 1 temos a seqüência de avaliação e tratamento das pacientes.

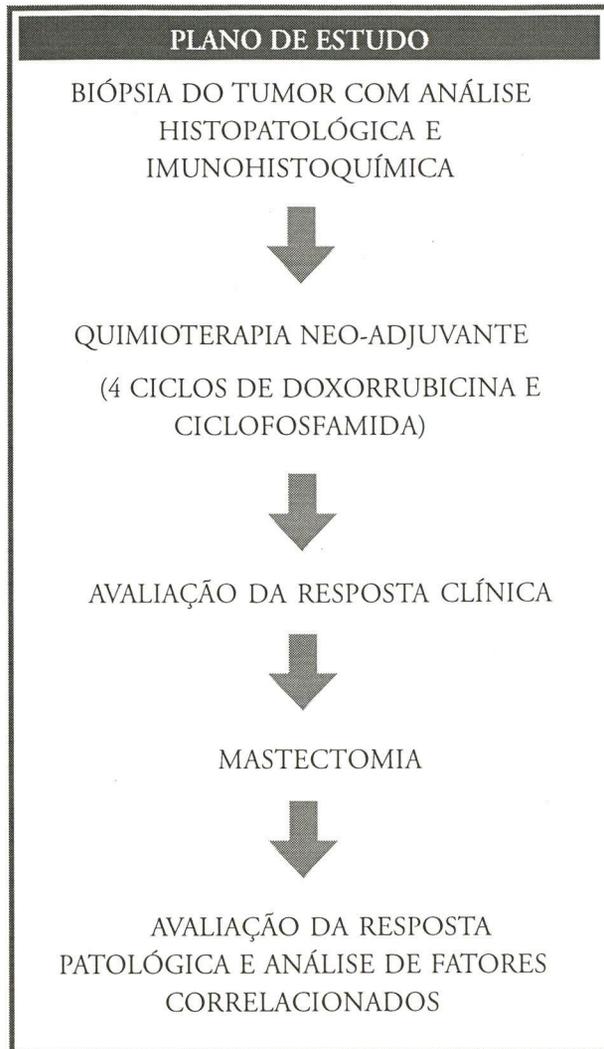


Figura 1 - Seqüência de avaliação e tratamento de câncer de mama com tumores localmente avançados e inflamatórios (UICC - AJCC System IIIA/IIIB)

2.1 Seleção de Pacientes

No período de Setembro de 1996 a Dezembro de 1997 foram selecionadas 25 pacientes portadoras de câncer de mama sem tratamento prévio, doença localmente avançada estágio clínico IIIA, IIIB e inflamatório (UICC) com idade até 75 anos. As pacientes não possuíam doença hepática, cardíaca ou renal que contra-indicasse a quimioterapia.

Foram feitos os seguintes exames antes do tratamento: hemograma completo, contagem plaquetária, bioquímica sérica (sódio, potássio, uréia, creatinina, glicose, cálcio, desidrogenase láctica, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas), parasitológico de fezes, elementos anormais e sedimento de urina (se indicado), ecocardiograma (se indicado), ECG, cintilografia óssea, USG abdominal, RX tórax, mamografia bilateral. Previamente a cada ciclo de

quimioterapia era realizado novo hemograma e nova avaliação clínica. Os exames de estadiamento foram repetidos após o último ciclo de QT neoadjuvante.

Todas as pacientes apresentavam PS 0-1, e estavam cientes de sua participação na pesquisa mediante consentimento informado assinado previamente.

2.2 Esquema de Tratamento e Avaliação de Resposta

O esquema de quimioterapia neoadjuvante consistiu de doxorrubicina 60mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m² i.v. em infusão lenta por 30 minutos, a cada 3 semanas (ou epirubicina 60mg/m² no lugar de doxorrubicina) num total de 4.

As pacientes foram divididas em relação à resposta à quimioterapia de acordo com os seguintes critérios: resposta clínica completa - ausência de tumor palpável ao exame clínico, resposta clínica parcial - diminuição de mais de 50% do volume tumoral (medida bidimensional ao exame clínico), doença estável - diminuição menor que 50% do volume tumoral ou aumento do volume tumoral menor que 25%, progressão de doença - aumento do tumor maior que 25% ou surgimento de novas lesões locais ou à distância.

Consideramos como resposta clínica favorável todos os pacientes que obtiveram resposta clínica objetiva, ou seja, resposta clínica completa e resposta parcial. Com relação à avaliação patológica, consideramos como resposta patológica objetiva aquelas pacientes que apresentavam na peça cirúrgica doença residual até 2 cm no maior diâmetro (pT1) (incluindo as respostas patológicas completas). Todas as pacientes com doença residual maior que 2 cm foram consideradas como tendo ausência de resposta patológica. Este limite de 2 cm foi estabelecido após a análise dos dados preliminares, que evidenciaram haver uma grande semelhança no padrão de expressão dos marcadores imunohistoquímicos no grupo de pacientes sem doença residual e com doença residual microscópica comparando com o grupo com doença residual até 2cm.

Ao final do tratamento neoadjuvante as pacientes eram encaminhadas à cirurgia e, após a cirurgia as pacientes completavam o tratamento quimioterápico de acordo com o critério do investigador (baseado na resposta ao tratamento neoadjuvante, na idade e na dosagem dos receptores hormonais), sendo que todas foram submetidas à radioterapia no plastrão em caráter adjuvante.

2.3 Análise de Técnica

As análises imunohistoquímicas foram realizadas em blocos de parafina de onde foram feitos cortes de 3 a 4 mm (10 cortes por bloco) que eram colocados em lâmina com cola especial. Após a desparafinização dos cortes, a recuperação antigênica foi obtida através de calor úmido (panela de pressão). O método de detecção utilizado foi a reação do complexo peroxidase-anti-peroxidase (PAP). Os anticorpos utilizados, clones, diluição e respectivos fabricantes, são colocados ao lado de cada um dos marcadores na tabela 1.

Tabela 1. Anticorpos utilizados para técnica de imunohistoquímica

Receptor de estrogênio: AC monoclonal anti-estrogênio; clone 1D5; 1/50; DAKO

Receptor de progesterona: AC monoclonal anti-progesterona; clone 1 A6; 1/20; NOVOCASTRA

Cerb-B2: AC policlonal - oncoproteína anti-cerbB-2; 1/400; DAKO

Catepsina D: AC policlonal anti-catepsina D; 1/300; DAKO

MIB-1 (K1-67): AC monoclonal anti-MIB-1; clone K1-67; 1/50; AMAC

PCNA: AC monoclonal anti-PCNA; clone PC-10; 1/200; DAKO

p53: AC monoclonal anti-p53; clone DO-7; 1/100; DAKO

As lâminas foram todas analisadas e revisadas pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer, sendo realizada comparação dos resultados com amostra de grupo controle sem que houvesse conhecimento prévio da resposta clínica ou patológica de cada paciente. Foi realizada avaliação da porcentagem de células coradas e somente aquelas intensamente coradas foram consideradas positivas. O ponto de corte utilizado (*cut-off*) para separar colorações positivas das negativas foi de 10% de células coradas, seguindo critérios utilizados na literatura (20).

2.4 Análise Estatística

As frequências serão apresentadas como números absolutos e proporções, sendo a significância estatística entre duas diferenças verificada pelo teste do qui-quadrado. Para

a medida da intensidade da associação entre os marcadores tumorais e o desfecho clínico ou patológico será calculada a razão de chances (*odds ratio*). A análise estatística foi realizada com o apoio do "software" EPI INFO (Center for Disease Control and Prevention- USA).

III - Resultados

Das 25 pacientes previamente selecionadas, 2 foram retiradas do estudo após abandono do tratamento. Assim, 23 pacientes serão substrato para análise. O tempo dos sintomas até o início do tratamento variou de 3 a 30 meses, média de 10 meses. Treze pacientes apresentavam tumor estágio IIIB, 5 estágio IIIA e 5 com tumor inflamatório. A idade variou de 30 a 72 anos, média de 49 anos. Todas as pacientes tinham PS 0-1 na avaliação inicial. Invasão cutânea na biópsia inicial foi verificada em 9 pacientes (39%); 22 pacientes eram portadoras de carcinoma ductal infiltrante e 1 carcinoma mucinoso. O tamanho dos tumores à avaliação inicial ficou entre 5cm e 16cm no maior diâmetro, média de 9,2cm.

Vinte e uma pacientes receberam os 4 ciclos propostos de quimioterapia sem redução ou atraso de dose (91%). Uma paciente recebeu um 5º ciclo por atraso na realização da cirurgia e, em outra paciente doxorubicina foi substituída por epirrubina por se tratar de paciente cardiopata e idosa. O tratamento foi muito bem tolerado, não tendo ocorrido nenhuma toxicidade grau 3 (seguindo padrões da tabela de toxicidade da Organização mundial da Saúde).

Vinte e uma pacientes (91%) realizaram cirurgia posterior - Mastectomia à Patey e esvaziamento axilar, ficando sem evidência de doença após o procedimento. Uma paciente apresentou progressão de doença em fossa supraclavicular imediatamente após o 4º ciclo de quimioterapia, sendo encaminhada à radioterapia exclusiva, e outra paciente não foi operada por apresentar plaquetopenia prolongada, sendo retirada da análise patológica.

A taxa de resposta objetiva clínica foi de 74%, sendo que 2 pacientes obtiveram resposta clínica completa (8,7%) e 15 resposta parcial (65,3%). Cinco pacientes evoluíram com doença estável (21,7%), porém puderam ser submetidas a cirurgia.

Na análise patológica, 4 pacientes não apresentavam tumor residual na mama (19%), e destas, 2 também não apresentavam doença axilar. Outras 4 pacientes (19%) apresentavam doença residual até 2 cm no maior

diâmetro, e as demais apresentavam doença residual volumosa. Foram isolados da dissecação axilar de 4 a 29 linfonodos axilares (média - 18), 7 pacientes não apresentavam doença axilar (33%), 5 pacientes apresentavam de 1 a 3 linfonodos (23%) e 9 pacientes apresentavam mais de 4 linfonodos acometidos (43%). O seguimento foi de 8 a 23 meses (mediana-20 meses), e até o momento deste relato 21 em 23 pacientes estão vivas e sem evidência de doença.

Após a cirurgia as pacientes foram tratadas com AC (doxorubicina e ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluoro-uracil) ou tamoxifen de acordo com a idade e resposta a quimioterapia inicial. Todas foram submetidas à radioterapia no plastrão.

A positividade dos marcadores na análise imunohistoquímica está disposta na tabela 2. A alta incidência de expressão dos marcadores de alta proliferação como MIB e PCNA, além da expressiva positividade do p53 e do *cerb-B2* confirmam dados da literatura, onde a incidência destes marcadores se mostrou mais presente em tumores localmente avançados quando comparados com tumores menores (9). Além disso, a expressão aumentada de fatores de mau prognóstico corrobora para considerarmos este grupo de pacientes com prognóstico muito reservado, não só pelo volume inicial do tumor, mas também, por ser ele tumor com altos índices de proliferação celular e potencial metastático. Além disto, todos os tumores apresentavam grau nuclear 2 ou 3 na análise da contagem mitótica.

Tabela 2. Expressão dos marcadores imunohistoquímicos analisados

Marcador	Positividade %
p53	47
Receptor hormonal (est ou prog)	60
<i>cerb-B2</i>	48
Catepsina D	91
MIB	65
PCNA	78

est = *estrogênio*

prog = *progesterona*

Quando comparamos a expressão dos marcadores imunohistoquímicos com a resposta clínica e patológica (tabelas 3 e 4), podemos observar a presença de forte

Tabela 3: Relação dos marcadores imunohistoquímicos com a resposta clínica

marcador	resposta clínica objetiva	ausência de resposta	odds ratio	p
RH -	11(64,8%)	2(33,3%)	4,7	0,1
CATPD -	16(94%)	5(83,3%)	3,2	0,46
P53 +	10(58,8%)	1(16,7%)	7,1	0,09
CerbB-2+	9(52%)	1(16,7%)	5,6	0,14
MIB +	13(76,5%)	2(33,3%)	4,8	0,13
PCNA +	14(82,4%)	4(66,7%)	2,3	0,39

Resposta clínica objetiva = resposta clínica completa + resposta parcial

Ausência de resposta = doença estável ou progressão de doença

Tabela 4: Relação dos marcadores imunohistoquímicos com a resposta patológica

marcador	resposta patológica objetiva	doença residual	odds ratio	p
RH+	4(50%)	5(38,5%)	0,96	0,66
Catep. D+	1(22,5%)	1(7,7%)	1,7	0,62
P53 +	6(75%)	4(30,8%)	6,7	0,06
Cerb-B2 +	5(57,2%)	5(38,5%)	2,6	0,26
MIB +	7(87,5%)	7(53,8%)	8,1	0,07
PCNA +	7(87,5%)	9(69,2%)	3,1	0,34

Resposta patológica objetiva = doença residual na cirurgia < 2cm

Doença residual = a doença > 2cm na cirurgia

associação entre a positividade do p53 e uma resposta clínica e patológica favorável. Dez em 11 pacientes com p53 positivos apresentaram resposta clínica objetiva, enquanto que 7 em 12 com p53 negativo não apresentaram resposta objetiva clínica. Com relação à resposta patológica, 6 em 10 com p53 positivo tiveram resposta patológica favorável e apenas 2 em 11 com p53 negativo obtiveram resposta patológica. Tal relação se traduziu em uma razão de chances (*odds ratio*) em torno de 7 vezes para ambas as respostas. Porém não alcançou significância estatística, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes analisados.

A positividade do MIB também mostrou forte associação com a resposta patológica. Sete em 14 pacientes com MIB positivo tiveram resposta comparado com apenas 1 em 7 com MIB negativo.

IV - Discussão

O câncer de mama localmente avançado tem se mostrado como modelo clínico interessante para investigação da expressão de marcadores celulares e sua

relação com o tratamento quimioterápico. O grande volume tumoral, com fácil acesso para biópsia e a rapidez com que obtemos dados de resposta ao tratamento estimulam tais estudos.

Diversos estudos têm correlacionado fatores como p53 e cerbB-2 com tumores que determinam pior sobrevida global e livre de doença. Recentemente, com o início da terapia genética, utilizando anticorpos anti-HER/neu (cerb-B2) em pacientes que expressam tal antígeno obteve-se resultados favoráveis com o uso isolado ou associado à quimioterapia destes anticorpos (17). Há correlação entre a positividade destes marcadores e ausência de resposta ao tratamento hormonal, bem como parece haver benefício com uso de quimioterapia adjuvante a base de antracíclicos nestes pacientes.

Em nosso estudo preliminar, apesar do pequeno número de pacientes avaliáveis, observamos uma forte relação entre a expressão do p53 com a resposta clínica e patológica e do MIB com a resposta patológica. A positividade do p53, que ocorreu em 47% dos casos, esteve associada à resposta clínica objetiva com *odds*

ratio de 7 vezes e $p=0,09$ e para resposta patológica o odds ratio foi de 6 vezes com $p=0,07$; enquanto que o MIB esteve presente em 65% dos pacientes e sua positividade se associou com a resposta patológica com odds ratio de 8 vezes e $p=0,07$.

Não houve associação entre a expressão dos outros marcadores analisados e a taxa de resposta a quimioterapia, assim como não foi possível correlacionar a positividade do HER/neu com a resposta ou falha ao tratamento quimioterápico. Também não houve associação com a negatividade dos receptores hormonais ou idade.

Recentemente, 3 estudos publicados por grupos holandeses falharam em correlacionar os fatores aqui estudados com a resposta à quimioterapia em um grupo de 40 pacientes com tumor localmente avançado (7, 8, 9). Estes estudos se diferenciam pelo tipo de quimioterapia empregada e pela titulação dos anticorpos utilizados para análise imunohistoquímica. Seria possível que, com o esquema de quimioterapia neoadjuvante mais intenso tendo doxorrubicina $100\text{mg}/\text{m}^2$ e ciclofosfamida $1.000\text{mg}/\text{m}^2$ por 3 a 6 ciclos, sobrepujássemos tais mecanismos de resistência. Além disso, Pinedo et al. não observaram relação do MIB com a resposta a quimioterapia (9). Porém, estudo anterior de Remvikos et al. demonstrou associação da positividade do MIB com resposta a quimioterapia à base de doxorrubicina (22). Ao contrário do nosso achado, outros autores como Berruti et al. e Koechli et al. demonstraram uma relação inversa entre a expressão do marcador e a resposta à quimioterapia neoadjuvante (10, 11). O grande volume dos tumores por nós analisados (média de 9cm), além do parâmetro utilizado como resposta patológica em nosso estudo (*cut-off* de 2cm) são diferenças entre nosso estudo e o de Pinedo, onde o parâmetro para resposta patológica foi a presença de resposta completa ou doença apenas microscópica na peça cirúrgica.

Berruti et al. demonstraram relação entre a ausência de mutação do p53 e resposta clínica completa à quimioterapia neoadjuvante com CMF (ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoro-uracil) ou epirrubicina isolada; também não foi analisada a relação com a resposta patológica (10).

Devemos também considerar a possibilidade de diferenças em relação às técnicas utilizadas nas diversas séries e no *cut-off* de cada estudo. Em nosso trabalho não subdividimos os pacientes de acordo com a intensidade

da positividade do marcador, apenas dividimos entre negativos e positivos (>10% de expressão).

Todos os aspectos supra citados, justificam que tenhamos extrema cautela na análise dos resultados obtidos especialmente no que diz respeito a relação direta sugerida entre o p53 e respostas favoráveis à quimioterapia neoadjuvante. É fundamental que ampliemos o número de pacientes analisados para conclusões mais concretas e maior valor estatístico, principalmente quando confrontamos nossos dados com os dados dos estudos acima citados.

Devemos ressaltar que, apesar das diferenças existentes entre as avaliações clínica e patológica em nosso estudo, tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

V - Conclusão

As taxa de resposta objetiva ao esquema AC empregado foi de 74%, compatível com dados da literatura.

A presença de marcadores biológicos de mau prognóstico como p53, cerb-B2, MIB, PCNA e grau nuclear foi significativamente elevada neste grupo de pacientes, confirmando o grande potencial de malignidade do grupo estudado e a alta expressão de marcadores em tumores localmente avançados.

Houve associação entre a positividade da p53 e do MIB e respostas favoráveis ao tratamento.

O emprego destes marcadores na predição da resposta à quimioterapia neoadjuvante não deve ser indicada de rotina, devendo-se aguardar estudos maduros com maior número de pacientes para conclusões definitivas.

IV - Referências Bibliográficas

1. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Manual of staging of cancer. Philadelphia: J.B.Lippincott Co., 4th ed, 1992.
2. HARRIS, JR.; MORROW, M.; BONADONNA, G. Cancer of the Breast. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg AS. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott. 5th edition vol 2: 1557-1616, 1997.

3. BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; ZAMBETTI, M.; et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 15: 137-147, 1990.
4. FISHER B, MAMOUNAS E. et al.: Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, vol 13,3:537-540, 1995.
5. ROSEN, P.P. Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
6. MAIA, RC.; RUMJANEK, VM. Importância clínica da resistência a múltiplas drogas nas leucemias agudas. *Rev Ass Med Brasil*, 42(2): 101-108, 1996.
7. HONKOOP, AH.; VAN DIEST, PJ.; JONG, JS.- Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br. J. Cancer*, 77(4): 621-26, 1998.
8. LINN, C.; PINEDO, HM.; HONKOOP, AH.- Expression of drug resistance proteins in relation to chemotherapy. *Int. J. Cancer*, 71:787-795, 1997.
9. PINEDO, HM.; HONKOOP, AH.; VAN DIEST, PJ.; JONG, JS.: p53 and P-glycoprotein are often co-expressed and are associated with poor prognosis in breast cancer. *Br Journal Cancer*, 74: 63-68, 1996.
10. BERRUTI, A.; BOTTINI, A.; BERSIGA, M.; et al.: p53 expression and reduction in kinetic cell activity in predicting clinical complete response to primary chemotherapy in breast cancer patients. *Proceedings American Soc. of Clinical Oncology*, abstr. 393, 1998.
11. KOECHLI, O.; SCHARE, GN.; SEIFERT, B. et al.: Mutant p53 protein associated with chemosensitivity in breast cancer specimens. *Lancet*, 344:1647-1648, 1994.
12. OSBORN, CK.; YOCHMOWITZ, MG.; KNIHT, WA. Et al. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer*, 46:2884-2888, 1980.
13. THORPE, SM. Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. *Cancer Research*, 47:6125-6133. 1987.
14. MANSOUR, EG.; RAVDIN, PM.; DRESSLER, L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer*, 74:381-400, 1994.
15. ALFRED, DC.; CLARCK, GM.; MOLINA, R. et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Human Pathology*, 23:974-979, 1992.
16. CARLOMANGO, C.; BIANCO, AR.; LAURENTTIS, M.; et al.: 20 year update of the Naples Gun Trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence of interaction between CerbB-2 expression and Tamoxifen efficacy. *Proceedings American Soc. of Clinical Oncology*, abstr. 387, 1998.
17. SLAMON, D.; LEYLAND-JONES, B.; SHAK, S.; et al.: Addition of Herceptin to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity. A randomized controlled phase III trial. *Proceedings American Soc. of Clinical Oncology*, abstr. 377, 1998.
18. GION, M.; MIONE, R.; DITTADI, R. et al.: Relationship between cathepsin D and other pathological and biological parameters in 1752 patients with primary breast cancer. *European Journal of Cancer*, 31 A:671-677, 1995.
19. LEONG, AS.; LEE, AK. Biological indices in the assessment of breast cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 48: M221-M238, 1995.
20. ROSEN, PP.; LESSER, ML.; ARROYO, CD. et al.: p53 in node-negative breast cancer: imunohistochemical study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, 13:821-830, 1995.
21. BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; BRAMBILLA, C. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience at the Milan Cancer Institute. *Journal of Clinical Oncology*, 16:93-100, 1998.
22. REMVIKOS, Y.; BEUZEBOC, P.; ZAJDELA, A.; VOILLEMOT, N. Correlation of pretreatment proliferative activity of breast cancer with response to cytotoxic chemotherapy. *J. Nat. Cancer. Inst.*, 81:1383-1389, 1989.

O Instituto Nacional de Câncer - INCA lançou a 4ª edição de

O Problema do Câncer no Brasil.

Nesta edição o texto foi enriquecido com epidemiologia específica de cânceres prevalentes no Brasil e dos tumores de crianças e adolescentes; inclui os dados mais recentes de registros de câncer de base populacional e de base hospitalar brasileiros; disserta mais sobre a sobrevivência dos pacientes, o estadiamento dos tumores e os custos dos tratamentos; teve atualizados os dados de mortalidade de 1988 para 1994; pela primeira vez, divulga dados de mortalidade brasileiros ajustados por idade; e já incorporou a estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil calculada para 1997.

O PROBLEMA DO CÂNCER NO BRASIL

4ª Edição



Ministério
da
Saúde



Para maiores informações, contate:

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo,
Prevenção e Vigilância do Câncer – CONPREV

Rua dos Inválidos, 212 – 2º andar

20231-020 Centro Rio de Janeiro – RJ

Tel.: (21)221-6652 / Fax: (21)221-7006

e-mail: conprev@inca.org.br

MELANOMA DE MUCOSA ORAL, GENITAL E ANORRETAL

Melanoma of Oral, Genital and Anorectal Mucous Membrane

¹Edmundo C. Mauad ²Uilho A. Gomes ³Miguel Aboriham
Gonçalves ⁴Geraldo Santiago Hidalgo
⁵José Reynaldo W. Almeida ⁵Domingos Boldrini

Resumo

Entre 1970 e 1997, 411 pacientes com diagnóstico de melanoma foram atendidos no Hospital São Judas Tadeu de Barretos. Destes, 7 (1,7%) eram de mucosa e os respectivos prontuários foram analisados para este trabalho. Quanto à localização, eram anorretal; 2 eram vulvovaginal, e 1 localizava-se no palato; havia seis pacientes do sexo feminino e um masculino variando as idades de 31 a 81 anos (média = 61 anos). Apenas um paciente apresentou tumor localizado (está com quase 5 anos de sobrevida), 4 tinham doença regional (todos faleceram antes de 3 anos após o diagnóstico) e dois tinham metástases (óbitos ocorridos antes de um ano após diagnóstico). Os tratamentos variaram de conformidade com o estadiamento da doença.

Os dados evidenciam o prognóstico ruim da moléstia, que se apresenta, usualmente em estádios avançados e, freqüentemente, com metástases.

Palavra-Chave: melanoma, membrana mucosa, oral, genital, anorretal

SUMMARY

Between 1970 and 1997, 411 patients were diagnosed with malignant melanoma at the São Judas Tadeu Hospital, in Barretos. In 7 (1,7%) cases the tumor affected the mucous membrane and the respective charts were analysed for the writing of this paper. There were 4 anorectal tumors, 2 vulvovaginal ones and one was in the palatal region; 6 patients were male and 1 female, with ages varying from 31 to 84 years (mean = 61 years). Only one patient had a local tumor (still alive after almost 5 years), 4 had regional disease (all died within 3 years of diagnosis), and 2 had metastases (dead within a year). The treatments varied according to the stage of the disease.

The data points to a poor prognosis of the melanoma of mucous membrane, wich usually is diagnosed in late stages, in advanced and, often, with metastasis.

Keyword: melanoma, mucous membrane, oral, genital, anorectal

¹ Departamento de Gastroenterologia Fundação Pio XII, Barretos, SP

² Departamento de Saúde Pública da Universidade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, SP

³ Departamento de Radioterapia

⁴ Departamento de Anatomia Patológica

⁵ Departamento de Cirurgia Oncológica

Este trabalho foi sumariamente apresentado no 17th International Cancer Congress no Rio de Janeiro (Brazil) nos dias 24-28 de Agosto de 1998.

*Endereço para Correspondência: Dr. Edmundo Carvalho Mauad, Rua 20, 221 - Centro
Tel/Fax: (017) 322-8822 CEP 14780-070 Barretos/SP*

e-mail: saojudas@investnet.com.br

I - Introdução

O melanoma é uma neoplasia maligna de baixa prevalência, constituindo em torno de 1% de todos os cânceres. Apresenta-se sob várias formas, sendo a mais freqüente delas a cutânea (em área exposta ao sol), seguida de longe pela ocular, pela mucosa e pela primária desconhecida⁽¹⁻³⁾.

Embora mais freqüente, a forma cutânea, pela sua localização, permite um diagnóstico mais precoce resultando numa sobrevida em 5 anos de 80,8%, ao contrário do melanoma de mucosa (M.M.), para o qual esta sobrevida é de 25%. Ainda em relação à precocidade do diagnóstico, mais de 90% dos melanomas de pele são tratados apenas através de cirurgia ao passo que os da forma mucosa exigem outros recursos terapêuticos e, por vezes, permitem apenas tratamento paliativo⁽⁴⁻⁸⁾.

O MM é raro e pouco conhecido pela maioria dos médicos, sendo diagnosticado, na maior parte das vezes, em fase avançada, o que justifica uma atenção maior a esta patologia⁽⁹⁻¹⁰⁾.

O MM pode ser melanótico ou amelanótico. Na mucosa retal, geralmente se origina junto, ou na linha pectínea, e assume a forma de pólipos, podendo ser único ou múltiplo. O mesmo se observa em relação à origem vaginal. Na vulva, os aspectos são semelhantes aos encontrados na pele. Em cavidade oral, são lesões associadas a placas pigmentadas. Em dois terços dos casos as células neoplásicas mostram atividade juncional, observando-se padrão lentiginoso. Há ainda as lesões constituídas por células fusiformes. O prognóstico está diretamente relacionado ao tamanho da lesão e sua profundidade⁽¹¹⁾.

Quanto ao tratamento do MM a melhor opção atual continua sendo a cirurgia, mas a extensão da ressecabilidade tem sido muito discutida, principalmente na lesão anorretal⁽¹²⁻¹⁴⁾.

A finalidade deste estudo foi avaliar os aspectos clínicos e terapêuticos de sete pacientes com melanoma de mucosa, tratados em uma Instituição Oncológica.

II - Material e Método

No período de 1970 a 1997 foram atendidos no Hospital São Judas Tadeu de Barretos 411 pacientes com diagnóstico de melanoma dos quais 7 (1,7%) eram de mucosa. Os prontuários destes foram então utilizados para o presente estudo. Os seguintes aspectos foram abordados na descrição dos casos: idade, gênero, localização da lesão, estadiamento, tratamento e sobrevida. Para o estadiamento

clínico usou-se a seguinte classificação: Estadio I, doença local, Estadio II, doença clinicamente loco-regional e Estadio III, doença metastática.⁽¹⁵⁾

Todos os casos foram confirmados histologicamente.

III - Resultados

As características dos pacientes quanto aos vários aspectos estão resumidos no quadro I. A idade variou de 31 a 84 anos, com a média de 61 anos. Havia, 6 mulheres e 1 homem. A localização mais freqüente foi a região anorretal, com 4 pacientes, seguido da vagina com 2 e orofaringe com 1.

Nos pacientes com MM anorretal o quadro mais freqüente foi: sangramento e sensação de massa retal, enquanto que as pacientes com tumores vaginais apresentavam sangramento, sensação de massa vulvo-vaginal e nódulo inguinal.

Quanto aos aspectos microscópicos, em todos os casos revisados a neoplasia mostrou-se ulcerada e com espessura maior que 1,5mm. Somente a lesão de palato apresentou crescimento lentiginoso na borda; as restantes exibiram padrão nodular. Os melanócitos atípicos assumiram a forma epitelióide, dispostas em tocas irregulares ou então fusiformes com arranjo fasciculado.

Os achados macroscópicos mostraram lesões originadas em mucosa anal constituídas por pólipos enegrecidos, por vezes ulcerados, ocupando parcialmente a ampola retal. (fig. 1) Em vulva observaram-se úlceras com bordas enegrecidas. No palato constatou-se lesão enegrecida de crescimento progressivo.

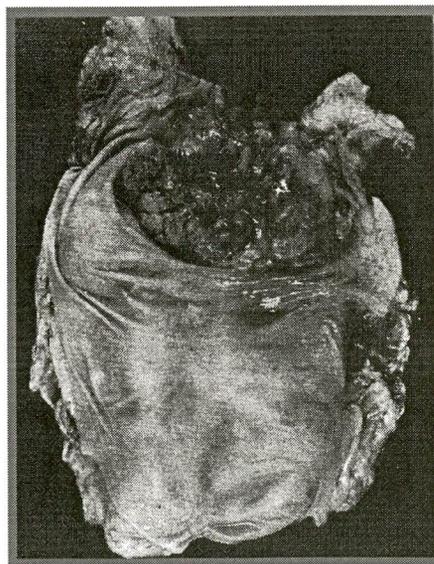


Figura 1 – Aspecto macroscópico de lesão vegetante ulcerada da mucosa retal, com intensa pigmentação.

Em relação ao estadiamento, só 1 paciente apresentou doença localizada e está com quase 5 anos de sobrevida. Quanto ao restante, 4 apresentaram doença regional e foram a óbito dentro de 3 anos; 2 que apresentaram a doença metastática ao diagnóstico foram a óbito antes de 1 ano.

Dos 4 pacientes com tumor anorretal, 3 foram submetidos a cirurgia e radioterapia adjuvante em região pélvica com telecobalterapia ou acelerador linear (6 Mev) com doses variadas de 5.000 a 6.000 cGy, dose diária 180 a 200 cGy. Dos 3 operados o primeiro foi submetido a excisão local do tumor em outra instituição e apresentou recidiva loco regional, metástase hepática e supra renal 3 meses após a cirurgia, indo ao óbito 15 meses após seu diagnóstico. O segundo paciente foi submetido a amputação abdominoperineal do reto nesta instituição e apresentava somente doença local e está viva sem recidiva após quase 5 anos. O terceiro paciente foi submetido a amputação abdominoperineal do reto também nesta instituição, e o exame anátomo patológico revelou doença loco regional; na evolução apresentou recidiva perineal e metástase hepática dois anos após o diagnóstico com óbito 10 meses após a recidiva. O último paciente tinha doença metastática para fígado quando do diagnóstico sendo tratado com quimioterapia (dacarbazina 1000mg/m² dia, a cada 28 dias). Foi a óbito após 4 meses.

Em relação às duas pacientes com a neoplasia na região vulvo-vaginal, uma apresentava doença loco-regional sem tratamento prévio, tendo sido encaminhada a esta instituição um ano após o diagnóstico com metástase hepática e pulmonar, e foi submetida a radioterapia paliativa vulvo-vaginal com seguinte esquema: telecobalterapia, com dose de 5.000 cGy (25 x 200 cGy) em campo anterior e posteriormente tratada com quimioterapia (dacarbazina = dose e esquema acima) indo ao óbito em 11 meses depois. A outra paciente foi submetida a excisão local do tumor em outra instituição e após 3 meses nos foi encaminhada e submetida a vulvotomia ampliada e esvaziamento inguino-ílfaco bilateral. O exame anátomo patológico não mostrou presença de tumor residual em vulva mas, sim, metástase inguinal direita e, após 31 meses, a paciente foi a óbito em sua residência por causa desconhecida.

O paciente com tumor de palato duro e mole foi tratado com 5 sessões de crioterapia e nos foi encaminhado depois deste tratamento. Foi ao óbito 8 meses após o diagnóstico por causa desconhecida em sua residência.

A sobrevida geral dos pacientes foi muito baixa (quadro I).

Quadro I: Características Clínicas dos Pacientes

Pac.	Idade Sexo	Localização Anatômica	Estadiamento Clínico	Tratamento	Sobrevida e Mortalidade (meses)
1	79/M	Palato	II	Crioterapia	08 o
2	31/F	Vulvo-Vaginal	III	Irrad./QT.	11 o
3	73/F	Vulvo-Vaginal	II	Exerese vulva e vagina + esvaziamento inguinoílfaco bilateral	31 o
4	34/F	Anorretal	II	Excisão Local/ Irrad.	15 o
5	60/F	Anorretal	I	Miles / Irrad.	56 vs
6	69/F	Anorretal	III	QT.	4 o
7	84/F	Anorretal	II	Miles / Irrad.	36 o

F = Feminino; M = Masculino; Irrad. = Irradiação; QT = quimioterapia; o = óbito vs = vivo sem doença

IV - Discussão

Neste trabalho, observou-se que o melanoma raramente se desenvolve na mucosa. O mesmo foi visto em vários países, com exceção do Japão, em que a incidência desta neoplasia na mucosa é maior que nos países ocidentais^(16,17).

Em relação à idade, observamos ser uma doença preferencialmente de idosos, com idade média de 61 anos. Resultados semelhantes foram relatados por outros autores⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Apesar do pequeno número de casos, nas lesões anorretais, 100% dos casos era do sexo feminino. A frequência maior neste sexo também foi verificado em outros relatos⁽²¹⁻²³⁾.

A maioria dos pacientes teve a doença primária localizada na região anorretal ou vulvo-vaginal, concidentemente com outros autores^(15,19), mas outros relatos divergem apresentando a doença primária com localização principal em regiões de cabeça e pescoço^(16,18). Entretanto, a escassez de dados disponíveis não permite, ainda, verificar se esta diferença é real ou simplesmente casual.

As localizações destes tumores (faringe, anorretal e vaginal) por serem pouco acessíveis à visualização, causam dificuldades para o diagnóstico inicial. Isso associado ao fato de ocorrerem preferencialmente em pessoas idosas, que são mais refratárias aos exames preventivos regulares, levam a uma forma de apresentação da doença com estadiamento avançado. Disto resulta um prognóstico reservado com baixa sobrevida (menos de 3 anos nos casos aqui descritos), o que concorda com dados da literatura⁽²⁴⁻²⁸⁾.

O acometimento de linfonodos regionais no MM já é invariavelmente indicação de prognóstico desfavorável⁽²⁹⁻³¹⁾. Esta evolução desfavorável do MM também se verifica quando se compara com o melanoma de pele, neste o estágio I tem sobrevida geral em 5 anos de 70% e o estágio II de 30%, enquanto que o MM no estágio I e II determina uma sobrevida menor de 20%^(16,32,33,34).

Entretanto trabalho recente reunindo grande número de casos de melanoma de vulva sugere que o comportamento biológico deste tumor parece ser semelhante ao melanoma cutâneo⁽³²⁾.

O tratamento do melanoma de mucosa é bastante controverso, mas parece que as cirurgias radicais melhoram o controle local mas não a sobrevida geral^(18,26).

A dificuldade de se estabelecer um tratamento decorre da escassa casuística quer pessoal, quer institucional.

Concluimos que o melanoma de mucosa parece ter um comportamento biológico mais agressivo, se apresenta geralmente em estadiamento avançado com prognóstico ruim e a história natural deste tumor só mudará se a conscientização dos profissionais da área de saúde e da população em relação ao diagnóstico precoce se alterar.

VI - Referências Bibliográficas

1. PACK, GT; DAVIS, J; OPPENHEIM, A. – The relation of race and complexion to the incidence of males and melanomas. *Ann NY Acad Sci*; 100:719-742, 1963.
2. ROGERS, RS and GIBSON LE – Mucosal, genital and unusual clinical variants of melanoma. *Mayo Clin Proc*; 72:362-366, 1997.
3. WEINSTOCK, MA – Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. *Gastroenterology*; 104:174-178, 1993.
4. CHANG, AE; KARNELL, LH; MENCK, HR – The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma – A summary of 84.836 cases from the past decade. *Cancer*; 15:1664-1678, 1998.
5. CAGIR, B.; WHITEFORD, MH.; TOPHAM, A.; RAKINIC, J.; FRY RD. – Changing epidemiology of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum*; 42:1203-1208, 1999.
6. DELIKARIS, P; KOUTMERIDIS, D; TSONIS, G; ASIMAKI, A; MOURATIDOU, D. – Synchronous anorectal malignant melanoma and rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*; 40:105-108, 1997.
7. THIBAUT, C; SAGAR, P; NIVATVONGS, S; ILSRUP, DM; WOLFF, BG. – Anorectal melanoma – an incurable disease?. *Dis Colon Rectum*; 40:661-668, 1997.
8. WONG, JH; CAGLE, LA; STORM, FK; MORTON, DL. – Natural history of surgically treated mucosal melanoma. *Am J Surg*; 154:54-57, 1987.
9. SCOTTO, J; FRAUMENI, JF; LEE, JAH. – Melanoma of the eye and other noncutaneous sites: Epidemiological aspects. *JNCI*; 56:489-491, 1976.
10. CHAUDHRY, AP; HAMPEL, A; GORLIN, K. – Primary malignant of the oral cavity. *Cancer*; 11:923-928, 1958.

11. ROSAI, J. – Ackerman's Surgical Pathology, Eighth Edition, Mosby, 1996.
12. ROSS, M; PEZZI C; PEZZI T; MEURER D; HICKEY R; BALCH C. – Patterns of failure in anorectal melanoma. *Arch Surg*; 125:313-316, 1990.
13. GARNICK, M; LOKICH, JJ. – Primary malignant melanoma of the rectum: rationale for conservative surgical management. *J Surg Oncol*; 10:529-531, 1978.
14. WANEBO, HJ; WOODRUFF, JM; FARR GH, QUAN, SH. – Anorectal Melanoma. *Cancer*; 47: 1891-1900, 1981.
15. MCKINNON, G; KOKAL, WA; NEIFELD, JP; KAY S. – Natural history and treatment of mucosal melanoma. *J Surg Oncol*; 41:222-225, 1989.
16. KATO, T; TAKEMATSU, H; TOMITA, Y; TAKAHASHI, M; ABE, R. – Malignant melanoma of mucous membranes. *Arch Dermatol*; 123:216-220, 1987.
17. TAKAGI, M; ISHIKAWA, G; MORI, W. – Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. *Cancer*; 34:359-370, 1987.
18. HARWOOD, AR; CUMMINGS, BJ. – Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*; 8:1121-1126, 1982.
19. GUTMAN, M; INBAR, M; CHAITCHIC, S; MERHAV, A; PAUSNER, D; SKOZNIK, Y; ILIE, B; ROZIN, RR; KLAUSNER, JM. – Malignant melanoma of the mucous membranes. *Eur. J. Surg. Oncol.*; 18:307-312, 1992.
20. MILLER BJ; RUTHERFORD LF; MCLEOD GRC; COHEN JR – Where the sun never shines: anorectal melanoma. *Aust N Z J Surg*; 67:846-848, 1997.
21. GOLDMAN, S; GLIMELIUS, B; PAHLMAN, L. – Anorectal malignant melanoma in Sweden: report of 49 patients. *Dis. Colon Rectum*; 33:874-877, 1990.
22. WEINSTOCK, MA. – Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. *Gastroenterology*; 104:174-178, 1993.
23. SLINGLUFF, CL JR; VOLLMER, RT; SEIGLER, HF. – Anorectal Melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients. *Surgery*; 107:1-9, 1990.
24. GOMES, UA; MAUAD, EC. – Knowledge of and access to screening in women with carcinoma of the cervix in Brazil. *Rev. Bras. Cancerol*; 38 (2/3):99-102, 1992.
25. CRAIG, L; SLINGLUFF JR; VOLLMER, R; SEIGLER, HF. – Anorectal melanoma: Clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients. *Surgery*; 107:1-9, 1990.
26. BRADGATE, MG; ROLLASON, TP; MCCONKEY CC; POWELL, J. – Malignant melanoma of the vulva: a clinicopathological study of 50 women. *Br J Obstet Gynaecol*; 97:124-133, 1990.
27. CHUNG, AF; WOODRUFF, JM; LEWIS, JL JR. – Malignant melanoma of the vulva – A reports of 44 cases. *Obstet Gynecol*; 45:638-646, 1975.
28. RAGNARSSON – OLDING, B; JOHANSSON, H; RUTGUIST, LE; RINBORG, V. – Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence age distribution and long-term surgical among 245 consecutive cases in Sweden. *Cancer*; 71:1893-1897, 1993.
29. MORROW, CP; DI SAIA, PJ. – Malignant melanoma of the female genitalia: a clinical analysis. *Obstet Gynecol Surg*; 31:233-271, 1976.
30. PHILLIPS, GL; TWIGGS, LB; OKAGAKI, T. – Vulvar melanoma: a microstaging study. *Gynecol Oncol*; 14:80-88, 1981.
31. RÄBER, G; MEMPEL, V; JACKISCH, C; HUNDEIKER, M; HEINECKE, A; KÜREL, R; GLAUBITZ, M; ROMPEL, R; SCHNEIDER, HPG. Malignant melanoma of the vulva. Report of 89 patients. *Cancer*; 78:2353-2358, 1996.
32. PILSKIN, ME. – Malignant melanoma of the oral cavity. In: Clark, WH Jr, Goldman, LI; Mastrangelo, MJ eds, Human Malignant Melanoma. *New York: Grune & Stratton*: 125-137, 1979.
33. PRESENT, CA. – Malignant melanoma of mucosal site. In: Constanzi JJ ed, Malignant Melanoma. I. Dordrecht, Netherlands: Martinus Nijhoff Publishers; 55-83, 1983.
34. DAS GUPTA, TK; BOWDEN, L; BERG, JW. – Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet*; 112:341-345, 1963.

*O Instituto Nacional de Câncer - INCA acaba de lançar a **Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2000**, que se destina a divulgar o número estimado de casos novos e dos óbitos por câncer que ocorrerão no país em 2000. As fontes de dados utilizados nos cálculos foram as Estatísticas de Mortalidade do Brasil para os anos de 1980 a 1999, publicação do Ministério da Saúde também disponível na homepage/DATASUS/MS; os censos demográficos brasileiros de 1980, 1991 e a Recontagem Populacional de 1996 e as Estimativas Populacionais Para os Anos Inter-sensitoriais divulgados pelo IBGE; e o Câncer no Brasil - Dados de Registros de Câncer de Base Populacional, volumes I e II, publicados pelo INCA em 1991 e 1995, com os dados atualizados e publicados dos Registros de Câncer Populacional em atividade no Brasil.*

Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2000

está disponível em forma de livreto e no home page do INCA: <http://www.inca.org.bra>

Para maiores informações, contate:
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo,
Prevenção e Vigilância do Câncer – CONPREV
Rua dos Inválidos, 212 – 2º andar
20231-020 Centro Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21)221-6652 / Fax: (21)221-7006
e-mail: conprev@inca.org.br

**ESTIMATIVAS
DA INCIDÊNCIA E
MORTALIDADE POR
CÂNCER
NO BRASIL**

2000

CÂNCER DE BOCA: UM ESTUDO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA

Oral Cancer: A Santa Maria University Hospital Study

Cristiane Cademartori Danesi¹; Marlon Cesar
Marconato²; Lauren Spara³

Resumo

O presente artigo realizou uma análise retrospectiva do perfil epidemiológico de 124 pacientes com câncer de boca atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) no período compreendido entre 1994 e 1998. O tipo histológico predominante foi o carcinoma de células escamosas, com 117 (94,35%) casos, sendo a língua o sítio topográfico mais acometido, com 51 (41,13%) casos. O sexo masculino predominou, com uma relação homens:mulheres de 4,9:1. Considerando os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca, verificamos que 95 (76,61%) pacientes eram tabagistas, etilismo foi relatado por 59 (47,58%) pacientes e 48 (38,70%) usaram prótese dentária. Em relação à sintomatologia, a presença de lesão 97 (78,22%) e dor 68 (54,83%) foram os sintomas mais frequentes. A combinação cirurgia e radioterapia foi o tratamento mais empregado, em 57 (45,98%) casos. Concluímos que os dados deste estudo não diferem dos da literatura mundial.

Palavras-Chaves: Câncer de boca; epidemiologia.

ABSTRACT

The present study provided a retrospective analysis of the epidemiologic profile of 124 oral cancer patients treated at Santa Maria University Hospital between 1994 and 1998. The predominant histological type was squamous cell carcinoma with 117 (94,35%) cases, being the tongue the most common site presented, in 51 (41,13%) cases. The predominant gender was male, with a ratio male: female of 4,9:1. Considering the risk factors for oral cancer, it was observed that 95 (76,61%) patients were smokers, 59 (47,58%) were alcoholics and 48 (38,70%) worn a dental prosthesis. With regard to the symptoms, the most common ones were: the presence of lesions in 97 (78,22%) cases and pain in 68 (54,83%) cases. The most common treatment was the combination of surgery and radiation therapy in 57 (45,98%) cases. The data in this study supports world published reports.

Key Words: Oral cancer; epidemiology.

1 – Professora das disciplinas de Patologia Geral e Patologia Bucofacial da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) – RS.

2 – Acadêmico do Curso de Medicina da UFSM.

3 – Acadêmica do Curso de Odontologia da UFSM.

Endereço para correspondência:

■ Hospital Universitário de Santa Maria
Avenida Roraima, sn – CEP 97.100-000.

■ Rua Barão do Triunfo, 1330/403 – CEP 97.015-060 – Santa Maria, RS

I - Introdução

O câncer de boca perfaz 4% de todos os tumores malignos⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. A preocupação com esta patologia no Brasil remonta de 1938, quando Mário Kroeff, através de palestras e trabalhos procurava conscientizar os cirurgiões-dentistas e, paulatinamente, a classe médica para a detecção precoce das lesões iniciais, visando amenizar a morbimortalidade⁽⁴⁾.

A cavidade bucal está sujeita a ser sede de vários tumores malignos ou benignos. Das neoplasias malignas, aproximadamente 95% são representadas pelo carcinoma epidermóide, e os outros 5% por neoplasias de glândulas salivares, linfomas, doenças metastáticas e uma variedade de sarcomas raros⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Como outras neoplasias malignas, o câncer de boca tem o seu desenvolvimento estimulado pela interação de fatores ambientais e fatores do hospedeiro. Ambos são variados e o seu papel na gênese do câncer de boca não está completamente esclarecido, apesar da influência de fatores do hospedeiro, como herança genética, sexo, idade e raça; e de fatores externos, entre eles o tabagismo, etilismo, higiene oral deficiente, irritação por próteses mal adaptadas e radiação solar, já estarem suficientemente documentadas⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Segundo o Ministério da Saúde, estudos realizados em hospitais e centros especializados em diagnóstico e tratamento do câncer bucal mostram que, ainda hoje, mais de 80% dos pacientes que procuram ou são encaminhados para esses locais já revelam estágios avançados da doença, fase em que as possibilidades de cura estão dramaticamente reduzidas, alcançando uma taxa de mortalidade superior a 60%. Quando a neoplasia maligna da boca é detectada em sua fase inicial, o índice de sobrevida aumenta de forma considerável. O diagnóstico da fase inicial da doença, combinado com um tratamento adequado, parece ser o método mais eficaz para o controle do câncer bucal⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

II - Materiais e Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva de 124 prontuários de pacientes do HUSM com diagnóstico de câncer de cavidade bucal, no período compreendido

entre 1994 e 1998. O sítio topográfico incluído no estudo foi categorizado de acordo com a classificação internacional de doenças CID 10, como lábio (C00), cavidade oral (C01-C06)⁽¹⁴⁾.

Foi analisado o local da lesão, sexo, cor, faixa etária, história social e sintomatologia dos pacientes, bem como o tipo histológico dos tumores e os procedimentos terapêuticos empregados.

III - Resultados

O tipo histológico predominante foi o carcinoma de células escamosas, com 117 casos (94,35%), seguido pelo carcinoma basocelular com 7 casos (5,65%).

A Figura 1 mostra os tumores distribuídos de acordo com sua localização. Em relação ao sexo, houve predomínio do masculino, com 103 casos (83,06%).

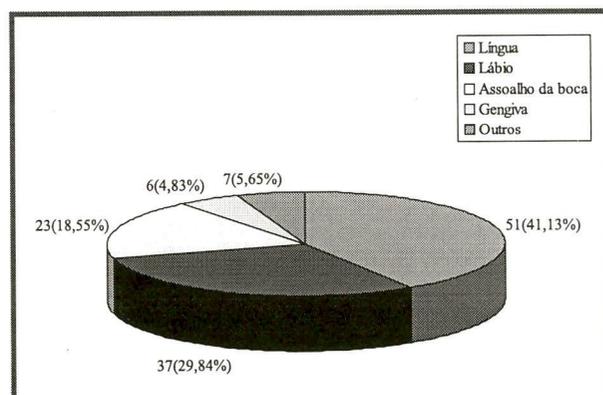


Figura 1 – Distribuição dos pacientes segundo o sítio topográfico do tumor.

Observou-se a predominância da cor branca, 115 pacientes (92,74%), em relação à negra, 9 pacientes (7,26%). A faixa etária dos pacientes variou de 19 a 95 anos (M = 58,4 anos) com predomínio entre 51 e 60 anos, 37 casos (29,84%).

Analisando-se os fatores de risco, observou-se que a maioria dos pacientes eram tabagistas 95 casos (76,61%), sendo o etilismo relatado por 59 pacientes (47,58%). Em contrapartida, o uso de prótese foi relatado por apenas 48 (38,70%) pacientes.

Verificamos que o sintoma mais relatado foi a presença da lesão, seguida de dor (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos sintomas referidos pelos pacientes.

Sintomatologia	
Presença de lesão	97 (78,22%)
Dor	68 (54,83%)
Disfagia	49 (39,51%)
Emagrecimento	35 (28,22%)
Sangramento	21 (16,94%)
Prurido	7 (5,65%)
TOTAL	124

A Figura 2 mostra os métodos terapêuticos empregados, dos quais predominou a combinação cirurgia e radioterapia.

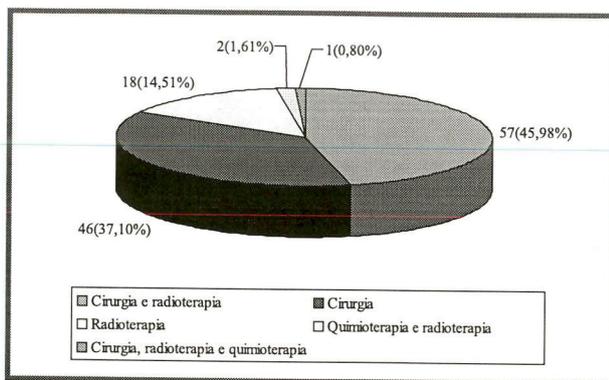


Figura 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a terapêutica empregada.

IV - Discussão

Nas últimas décadas, o perfil de mortalidade da população brasileira se modificou, e o câncer substituiu, nos anos 80, as doenças infecciosas, passando a ocupar o 2º lugar entre as causas de óbito por doenças.

Essa mudança verificada no perfil epidemiológico está em parte associada a transformações ocorridas na estrutura sócio-econômica do país, caracterizadas pelo processo de industrialização e pela urbanização acelerada⁽⁷⁾⁽¹⁵⁾.

Uma das formas mais incidentes de câncer é a que compromete a localização da boca. Torna-se um problema em saúde pública uma vez que as taxas de incidência e mortalidade estão entre as mais altas do mundo⁽¹⁾⁽¹⁶⁾. Nos países ocidentais industrializados, o câncer de boca representa de 2% a 15% da incidência de todas as formas

de câncer. No Brasil, o câncer de boca situa-se entre as cinco localizações mais frequentes⁽¹⁷⁾.

A região anatômica que predominou foi a língua, contrariando estudos que apontam o câncer de lábio como a localização mais frequente na região sul do Brasil⁽⁴⁾⁽⁶⁾ e confirmando a literatura mundial que traz a língua como a região mais acometida⁽¹⁾⁽⁷⁾⁽¹²⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

Em relação ao sexo, predominou o masculino em comparação com o feminino na proporção de 4,9:1. Esse dado pode estar associado ao maior consumo de tabaco e álcool pelo homem. No entanto, nos últimos anos esses hábitos estão mais difundidos entre as mulheres, podendo ser uma causa do aumento da incidência de câncer bucal entre elas.

O câncer, geralmente, é uma doença que acomete mais pessoas de meia-idade e idade avançada, sendo raro nas crianças e adultos jovens⁽²⁰⁾. Observou-se o predomínio de pacientes com idades entre 51 e 60 anos, o que está de acordo com os dados da literatura.

Na produção de neoplasias malignas na cavidade da boca atuam agentes carcinogênicos que induzem transformações atípicas nas células. A conjugação dos fatores do hospedeiro com os fatores externos associados ao tempo de exposição é a condição básica na gênese dos tumores malignos que acometem a boca⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Porém, os fatores externos parecem exercer um papel preponderante⁽⁷⁾. Entre eles, destacam-se: tabaco, álcool, uso de prótese dentária mal-adaptada, radiação solar.

O tabaco possui um papel importante na etiologia do câncer de boca. Foram isoladas aproximadamente 70 substâncias carcinogênicas em sua fumaça e que somadas ao calor da combustão do fumo, promovem alterações na mucosa⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾⁽²¹⁾. No presente estudo, constatou-se que a maioria dos pacientes eram tabagistas.

A ingestão de bebidas alcoólicas é relacionada com o aumento de risco para o câncer de boca, principalmente os do assoalho bucal e da língua. Além da possível existência de agentes carcinogênicos no álcool, acredita-se que ele possa agir como um solvente local. Neste estudo, constatou-se que aproximadamente metade dos pacientes eram etilistas o que confirma os achados em estudos anteriores⁽¹⁰⁾⁽¹⁷⁾.

Existem, basicamente, três modalidades de tratamento para as neoplasias malignas bucais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. As duas primeiras são usadas na maioria dos tumores, enquanto que a quimioterapia é usada basicamente como tratamento paliativo em tumores

avançados⁽²²⁾⁽²³⁾. Na presente casuística, observou-se que o tratamento mais empregado foi a combinação de cirurgia e radioterapia, sendo a opção de tratamento para aproximadamente metade dos casos.

Deve-se salientar a importância da cooperação de profissionais de diversas áreas: oncologistas, cirurgiões, cirurgiões-dentistas, radioterapeutas, psicólogos, entre outros, para o sucesso do tratamento dessas neoplasias.

Concluindo, os dados analisados pretendem demonstrar o perfil dos pacientes que apresentam câncer de boca, bem como alertar o profissional da saúde para a realização rotineira do exame da cavidade oral a fim de diagnosticar precocemente as lesões, diminuindo com isso a morbimortalidade.

V - Referências Bibliográficas

1. CHEN, Y.K.; HUANG, H.C.; LIN, L.M.; LIN, C.C. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncology*, 35: 173-179, 1999.
2. BOYLE, J.O.; MACFARLANE, G.J.; MAISON-NEUVE, P. et al. Epidemiology of mouth cancer in 1989: a review. *Journal of Royal Society of Medicine*, 83: 724-730, 1990.
3. SHAFER, W.G. et al. *Tratado de patologia bucal*. 4.ed. Ed. Interamericana, p. 104-110, 1985.
4. POHLMANN, P.R.; VENEGAS, L.F.; FERREIRA FILHO, A.F.; MACHADO, V.L.; FLECK, J. Suspeita de neoplasia. In: SOUZA, C.E.L.; BERGER, H.M. *Medicina interna – do diagnóstico ao tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 581-595, 1995.
5. BUENO, S.F.; SILVA, C.T. Aspectos clínicos do câncer de boca. In: GENOVESE, W.J. *Câncer de boca – noções básicas para prevenção e diagnóstico*. São Paulo: Fundação Peirópolis, p. 55-63, 1997.
6. SHAFER, W.G.; HINE, M.K.; LEVY, B.M. *Tratado de patologia bucal*. 4.ed. Rio de Janeiro: Interamericana. 1985.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Câncer de boca*, INCA. Coordenação de Programas de Combate ao Câncer. Rio de Janeiro, 53 p., 1992.
8. FRANCO, E.L. et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case - control study. *Int. J. Cancer*, 43: 992-1000, 1989.
9. BARASH, A. et al. Smoking, gender and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. *Cancer*, 73: 509-513, 1993.
10. GRAHAM, S. et al. Dentition, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J. Nat. Cancer Inst.*, 59: 1611-1615, 1977.
11. FIELD, J. The role of oncogenes and tumor-suppressor genes in the aetiology of oral, head and neck squamous cell carcinoma. *J. of Royal Society of Medicine*, 88: 35-38, 1995.
12. ALVES, C.A.F.; ALVES, M.B.R. Epidemiologia do câncer bucal. In: GENOVESE, W.J. *Câncer de boca – noções básicas para prevenção e diagnóstico*. São Paulo: Fundação Peirópolis, p. 13-23, 1997.
13. KOWALSKI, L.P. Carcinoma de boca: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Acta WHO*, 10: 128-134, 1991.
14. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS. 10ª Revisão. São Paulo.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas. *Doenças Crônico-Degenerativas: Evolução e Tendências Atuais – I*. Cadernos. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1988.
16. PERCY, C. et al. Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *AJPH*, 71: 242-250, 1981.
17. LEITE, I.C.G.; KOIFMAN, S. Revisão dos fatores de risco para o câncer de boca e faringe. *Rev. Bras. Cancerol.*, 44: 317-325, 1998.
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de detecção de lesões suspeitas, INCA. *Coordenação de programas de combate ao câncer*. Rio de Janeiro, 52 p., 1993.
19. CHEN, G.S.; CHEN, C.H. A study on survival rates of oral squamous cell carcinoma. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 12: 317-325, 1996.
20. MORSE, D.E.; PENDRY, D.G.; NEELY, A.L.; PSOTER, W.J. Trends in the incidence of lips, oral, and pharyngeal cancer: Connecticut 1935-94. *Oral Oncology*, 35: 1-8, 1999.
21. KABAT, G. et al. The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and pharyngeal cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 23: 1137-1144, 1994.
22. MATURELLI, P.S.; GALVÃO, R. Tratamento do câncer de boca. In: GENOVESE, W.J. *Câncer de boca – noções básicas para prevenção e diagnóstico*. São Paulo: Fundação Peirópolis, p. 65-71, 1997.
23. WANG, Y.I.; CHANG, S.Y.; HWU, B.C. et al. The factors of diagnosis and treatment delay in the late stage of cancers in pharynx, larynx and oral cavity. *Chin. Med. J.*, 49: 86-91, 1992.

ETIOLOGIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE HIPOFARINGE

Etiology of the Hypopharynx Squamous Cell Carcinoma

Rogério A. Dedititis¹

Resumo

A carcinogênese é uma alteração do controle do crescimento celular devido a uma exposição prolongada a algum agente com potencial mutagênico. O tabagismo é um importante determinante do risco de câncer de faringe, e a associação com o etilismo aumenta ainda mais este risco. Fatores nutricionais, como na síndrome de Plummer-Vinson, em que há uma anemia ferropriva, parecem ter também importância. Como apenas uma fração dos indivíduos expostos a tabagismo e etilismo desenvolvem câncer, sugere-se que fatores específicos do hospedeiro estabeleçam suscetibilidade diferente. Assim, o sexo masculino é o mais acometido, bem como a sexta e sétima décadas. Encontrou-se um risco relativo maior com a exposição a certas substâncias. Portadores de um primeiro tumor, exposição a radioterapia prévia e aos vírus da papilomatose humana (HPV) e, menos frequentemente, EBV, apresentam maior risco de desenvolvimento de um câncer faríngeo. Parece ainda haver uma predisposição familiar, bem como uma correlação com a ativação de oncogens e a inativação de gens supressores de tumores, como o p53.

Palavras chaves: neoplasias hipofaríngeas – etiologia; prognóstico; carcinogênese

Abstract

Carcinogenesis is the change on the cell growth control due to a prolonged exposition to any agent with mutagenic potential. Smoking is an important factor for pharyngeal cancer, specially when associated to alcohol use. Some nutritional factors are also related, such as in Plummer-Vinson syndrome, in which there is iron deficiency. Nevertheless, there are people with no exposition to these factors who develop cancer. So it means that individual host factors must be considered. Males and people in the sixth and seventh decades present a higher incidence of pharyngeal cancer. Exposure to some inhalant substances is considered an element of risk. Previous tumor, radiation therapy exposure, contact with human Papilomavirus, and less frequently Epstein-Barr virus are also mentioned. The occurrence of family cases is an indicator of the role of genetics. The oncogens activation and spressor genes inactivation are strongly suggested as important components. Both have been associated to a worse prognosis of the tumor and have been considered as efficient tumor markers. Nowadays, the genetic component and the cell nuclear changes induced by external factors are being strongly correlated to carcinogenesis in carcinoma of hypopharynx.

Key words: hypopharyngeal neoplasms – etiology; prognosis; carcinogenesis

¹ Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Metropolitana de Santos, Santos; Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Complexo Hospitalar Heliópolis, São Paulo; aluno (Doutorado) da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

Trabalho realizado no Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Metropolitana de Santos, Santos.

Endereço para correspondência:

Rua Olinto Rodrigues Dantas, 343 conjunto 92 - 11050-220 SANTOS, SP.

Fone fúx (013): 221-1514 / 222-6770. E-mail: r.dedititis@bsnet.com.br

I - Introdução

A carcinogênese é uma alteração fundamental do controle do crescimento celular devido a uma exposição prolongada a algum agente físico ou químico com potencial mutagênico. O acúmulo de mutações em série em genes celulares interrompe o crescimento e a diferenciação normais e dá às células mutagênicas uma vantagem no crescimento em relação às células hospedeiras¹.

Tabagismo excessivo, abuso de álcool e deficiências nutricionais parecem estar presentes em todos os casos de câncer de hipofaringe. Existe ainda uma incidência elevada de carcinoma em área pós-cricóidea nos pacientes com síndrome de Plummer-Vinson, em que há uma anemia ferropriva, mas outras deficiências metabólicas, como mal-absorção de vitamina B12 podem também ter um papel na origem desses tumores².

Entretanto, o fato de uma fração dos indivíduos não expostos a tabagismo e etilismo desenvolverem também câncer sugere que fatores específicos do hospedeiro estabeleçam suscetibilidade diferente³.

II - Epidemiologia

Sexo e Idade

Os homens são mais acometidos, com incidência anual de 1 para 100.000 habitantes nos Estados Unidos. A ocorrência é maior na sexta e sétima décadas². Em estudo epidemiológico realizado no Egito⁴, 69,7% dos 317 pacientes estudados eram do sexo masculino. A incidência por faixas etárias teve dois picos: dos 31 aos 35 anos e dos 56 aos 60 anos. O primeiro pico constituía-se de pacientes do sexo feminino em sua maioria, ao contrário do segundo pico. Os autores atribuíram o primeiro pico a deficiências nutricionais.

Tabagismo e Etilismo

O tabagismo é um importante determinante do risco de câncer de faringe e a associação com o etilismo aumenta ainda mais este risco. Isoladamente, o tabagismo é a mais importante causa de câncer no homem⁵. Dados similares são relatados para tumores localizados especificamente em hipofaringe^{6, 7, 8}.

Os derivados do tabaco agem como fortes carcinogênicos, exibindo um efeito tumorigênico linear dose-resposta⁹. É difícil estabelecer a ação do álcool, ou melhor, do etanol como um agente carcinogênico independente, pois são incomuns os indivíduos não-fumantes etilistas. O que está bem estabelecido é que, para um determinado nível de exposição ao tabagismo, níveis elevados de exposição simultânea ao álcool aumentam o risco de câncer. Está bem estabelecido também o sinergismo dos dois agentes. Além do efeito local do álcool e como substância solvente, devem ser considerados seus efeitos sistêmicos, como aqueles associados a deficiências nutricionais, hepatotoxicidade e imunodeficiência⁹.

Para hipofaringe, sugere-se um efeito carcinogênico maior para os pacientes que consomem bebidas alcoólicas pesadas (uísque, rum, "brandy") do que para os que consomem as mais leves (vodca, gin, "bacardi")¹⁰.

Foi demonstrado que cigarros sem filtro aumentam o risco. Cachimbos e charutos levam a um risco elevado de câncer de faringe, porém, menor que cigarros, como reflexo do menor nível relativo de carboxiemoglobina.

Existe uma progressiva diminuição do risco de câncer em pacientes que cessam o uso de cigarros com o passar do tempo, a ponto de não haver risco detectado após 10 anos³.

Cannabis

Casos isolados de câncer de hipofaringe têm sido relatados em indivíduos jovens com uso sabido de marijuana¹¹. A maioria dos usuários de marijuana são também tabagistas e etilistas, o que dificulta analisar seu efeito isoladamente³.

Risco Ocupacional

Foram estudados 105 pacientes portadores de câncer de oro- e hipofaringe, de diversas profissões, comparados a um grupo controle constituído por 420 indivíduos selecionados conforme idade, sexo e área residencial¹². O estudo encontrou um risco relativo de 2,5, já ajustado para etilismo e tabagismo, entre os trabalhadores da construção. Foram ainda encontrados um risco relativo de 3,7 para trabalhadores expostos a petróleo, 2,7 a poeira de ferro, 2,5 a asbestos, 2,2 a cimento e 3,6 a produtos do carvão de pedra e alcatrão.

Fatores Nutricionais

O baixo consumo de certos componentes dietéticos, principalmente frutas e vegetais, parece ter uma associação com aumento do risco de câncer de laringe e hipofaringe^{6, 8}. Em um estudo de caso-controle entre 1.147 casos de câncer de laringe e hipofaringe⁶ e 3.057 controles da mesma população, investigaram-se a dieta habitual, a exposição a tabagismo e etilismo e a história ocupacional. Os principais resultados relativos à dieta indicam que uma alta ingestão de frutas, vegetais, óleo vegetal, peixe e um baixo consumo de manteiga e alimentos em conserva estão associados com um risco reduzido de câncer na topografia estudada. Entre os nutrientes, um risco reduzido foi encontrado para a ingestão elevada de vitamina C e E e para uma relação elevada de consumo de ácidos graxos poli-insaturados/saturados. Não está claro se as propriedades biológicas desses nutrientes apresentam um efeito protetor⁴. Já os b-carotenos parecem desempenhar este papel para a laringe⁸.

Resultados de experimentos de quimioprevenção para tumores de cabeça e pescoço demonstraram um efeito inibidor no desenvolvimento de segundo tumor primário com uso de ácido 13-*cis*-retinóico³.

Doença de Plummer-Vinson

Mulheres do norte da Suécia com câncer da parte inferior da hipofaringe freqüentemente têm síndrome de Plummer-Vinson (denominada síndrome de Patterson-Kelly, na Escócia) e apresentam longa história de disfagia, anemia ferropriva, mucosa atrófica e baqueteamento ungueal. Muitas se mantêm com dietas deficientes em carne vermelha, peixe, vegetais verdes e frutas frescas. Tal dieta é pobre em vitamina C e ferro¹³. A síndrome de Plummer-Vinson está associada a um aumento de incidência da carcinoma em região pós-cricóidea. A disfagia deve-se à formação de membranas mucosas na junção entre a hipofaringe e o esôfago¹⁴.

Existe controvérsia na literatura quanto à associação entre a síndrome de Plummer-Vinson e o carcinoma de área pós-cricóidea. A má nutrição é um achado comum entre pacientes com membranas esofágicas e pode estar implicada no desenvolvimento de câncer nesta área¹⁵. Uma série egípcia mostrou um pico de elevada incidência de câncer de hipofaringe em mulheres dos 31 aos 35 anos, podendo atribuir-se à deficiência nutricional, principalmente de vitamina C na região estudada e à alta prevalência de anemia sideropênica⁴.

Carcinoma Epidermóide Prévio

A incidência de tumores múltiplos nos portadores de carcinomas das vias aerodigestivas superiores é de 4,3%¹⁶. Em séries que empregam endoscopia tríplice (laringoscopia direta, esofagoscopia e broncoscopia), as taxas de diagnóstico de segunda lesão costumam ser maiores, chegando a 8,4% para mulheres e 9,8% para homens com até 5 anos de seguimento para tumores metacrônicos¹⁷. Pacientes portadores de um primeiro tumor experimentam dez vezes maior risco de um câncer adicional nas vias aerodigestivas superiores, esôfago ou pulmão. Considerando somente tumores não simultâneos, a elevação do risco é de oito vezes. De 85 casos de segunda lesão neoplásica, 60 estavam localizados em região de cabeça e pescoço, sendo que 10 em hipofaringe. Destes 10 casos, 2 eram simultâneos (identificados dentro de um período máximo de um mês após a identificação do tumor primário), 2 eram sincrônicos (identificados entre um e seis meses após o primeiro tumor) e 6, metacrônicos (intervalo superior a seis meses)¹⁶. Foram encontrados como fatores de risco para o surgimento de segundo primário a persistência em tabagismo e etilismo^{8, 18}. Tumores em estadiamentos mais avançados tiveram menor incidência de segundo primário, em virtude da maior exposição destes pacientes aos carcinógenos¹⁶. Sugere-se que um defeito nos genes de reparação do DNA possa ter um papel importante no desenvolvimento de segundo primário¹⁹.

Radioterapia Prévia

Um total de 1640 pacientes portadores de carcinoma de esôfago e área pós-cricóidea foram revisados. Deste grupo 5 pacientes apresentaram neoplasia em área pós-cricóidea, entre 7 a 39 anos, pós radioterapia para condições diversas tais como hipertireoidismo, espondilite anquilosante, tuberculose ganglionar e patologias malignas²⁰.

III - Vírus

Papilomavírus e Vírus de Epstein-Barr

O vírus de Epstein-Barr (EBV) é um herpesvírus humano. O papilomavírus humano (HPV) é da família *Papovaviridae*, tendo sido identificados mais de 60 tipos. Ambos infectam epitélio escamoso de pele e mucosa²¹.

A relação entre o HPV e o câncer do trato aerodigestivo superior é controversa. Não há dúvidas de que pelo menos alguns tumores de faringe contêm ácido desoxirribonucleico (ADN) de HPV. A frequência de envolvimento dessas lesões de cabeça e pescoço pelo HPV apresenta variações de 5% a 90% nos diversos relatos²². HPV tipos 6, 11, 16 e 18 foram detectados em câncer de cabeça e pescoço tendo os tipos 16 e 18 maior frequência³.

O HPV-16 e HPV-18 têm dois genes produtores de oncoproteínas, denominados E6 e E7, que agem diretamente aumentando o tempo de vida proliferativa das células epiteliais queratinizadas²³. Indiretamente, a proteína E6 estimula a proliferação das proteínas do gene supressor p53. Entretanto, não se sabe se a mutação no locus p53 em indivíduos com papiloma causaria progressão para câncer²⁴.

Em uma série, foi analisado o ADN de 31 espécimes tumorais de pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço por citometria de fluxo. O ADN do HPV esteve presente em 22,5%, ou seja, 7 casos, sendo 5 deles o tipo HPV-6b e 2 o HPV-16²⁵. Dezoito casos (58%) apresentaram aneuploidia, que foi relacionada com os tumores pouco diferenciados. O HPV não foi relacionado à ploidia nem ao grau de diferenciação.

Avaliando a presença de vírus de EBV e HPV, TYAN e cols. estudaram 12 casos de carcinoma de hipofaringe pelos métodos de reação de cadeia de polimerase (PCR) e de análise da seqüência do ADN. Em 7, foi encontrada associação com o HPV-16. Dentre estes 7, em 3 foi também encontrado o EBV²¹. Apesar de a associação do EBV não ser tão forte nos casos de câncer de hipofaringe como é com os de nasofaringe, estes 3 casos indicam que isto pode ser possível. O método de identificação deve incluir a hibridização "in situ", já que a reação da cadeia da polimerase isoladamente pode proporcionar resultados falso-positivos²⁶.

IV - Genética

A predisposição genética parece desempenhar um papel como fator de risco para o câncer da hipofaringe. A análise de 500 pacientes portadores de carcinoma de laringe e hipofaringe quanto ao grupo sanguíneo ABO, por exemplo, revelou que o tipo A1B é o mais freqüente no grupo com câncer de hipofaringe²⁷. O crescimento e a proliferação celulares são estimulados tanto pela produção de oncogenes quanto inibidos por genes supressores de tumor, que previnem um crescimento

anormal. A malignização pode, então, resultar tanto da ativação de um oncogene quanto da perda de um gene supressor. A ação do oncogene é dominante e requer apenas uma simples mutação para o crescimento celular incontrolado. Já a ação de genes supressores requer a deleção ou mutação de ambos os alelos²⁸.

Predisposição Familiar

FRANK e cols. analisaram 617 familiares de primeiro grau de 105 pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço, encontrando-se 31 casos de câncer de trato aerodigestivo superior, que foi significativamente maior que para o grupo controle, demonstrando um risco relativo de 14,6²⁹. Em outra série, publicada por MORITA e cols., foram analisados 167 pacientes portadores de carcinoma de hipofaringe e esôfago cervical quanto à história familiar de câncer do trato aero-digestivo superior, encontrando-se um risco relativo de 2,6³⁰.

Ativação de Oncogenes

Estudou-se a amplificação do cromossomo 11q13 em 85 pacientes com tumores de cabeça e pescoço, dos quais 19 eram de hipofaringe. Demonstrou-se a amplificação em 68% dos espécimes de tumores de hipofaringe. A amplificação foi também associada ao grau histológico do tumor³¹.

Nove desses 19 pacientes com tumor primário em hipofaringe foram estudados, dois anos após, para determinação do valor prognóstico da amplificação desse cromossomo. Foi verificado que existe uma associação com a piora do prognóstico em pacientes com carcinoma epidermóide de hipofaringe, podendo ser considerado um bom marcador biológico¹⁸.

A amplificação do ADN do locus 13 do braço longo do cromossomo 11 presumivelmente contribui para a transformação celular por aumentar o número de cópias de um ou mais oncogenes, e a subsequente super-expressão confere uma vantagem seletiva para a célula, que escapa do controle sobre o crescimento normal, resultando em malignidade¹⁸.

É descrita a amplificação do locus c-erbB1 em 6 de 31 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço (6,9%). A amplificação foi relacionada com tamanho do tumor, metástases linfonodais, baixo grau de diferenciação e localização em hipofaringe, parecendo ter um valor prognóstico³².

A alta frequência da matrix metaloproteinase MMP2 positiva e dos marcadores de invasão NM23 baixo e CD44v3 positivo, estudados por imunohistoquímica, foram relacionados à alta capacidade invasiva do carcinoma de hipofaringe, quando comparado com o perfil do carcinoma de laringe³³.

Inativação de Gene Supressor de Tumor

Durante a divisão celular, diversas alterações ocorrem no ADN e mecanismos celulares intrínsecos existem para reparar prováveis danos. Se este é muito severo, inicia-se a apoptose ou morte celular. Esta função é realizada por genes supressores de tumor e a perda desta regulação preserva a célula com ADN danificado, que inicia o ciclo de divisão celular²⁸.

A mutação do gene p53, que é um gene supressor de tumor, é o evento genético mais comumente relacionado ao câncer humano. Localizado no locus 13 do braço curto do cromossomo 17 (17p13), codifica uma proteína nuclear que induz a interrupção do ciclo celular em G1 quando diante de um dano irreparável de DNA, levando ao seu reparo ou a apoptose. Mais de 50% dos tumores de cabeça e pescoço mostram mutações do p53. Estas mutações são encontradas mais frequentemente em tabagistas e mais ainda em indivíduos que são tanto tabagistas quanto etilistas²⁸. Foram avaliados 43 espécimes de carcinoma epidermóide de hipofaringe e a expressão do p53 foi significativamente maior nos portadores mais jovens, em estadiamento clínico mais avançado e com maior expressão de receptores para fator de crescimento epitelial. Apesar de seu achado ser comum no câncer de hipofaringe, apresenta pouco significado clínico, já que sua expressão não pode ser relacionada ao prognóstico³⁴. Já em outra série, o p53 aparece em 66% dos tumores de hipofaringe e associa-se com um aumento significativo da sobrevida³⁵.

Alguns braços de cromossomo frequentemente demonstram alto nível de perda de heterozigose em câncer de cabeça e pescoço²⁸.

V – Conclusões

O tabagismo, especialmente quando em associação com o etilismo; fatores nutricionais, como na anemia ferropriva da síndrome de Plummer-Vinson; e a exposição a certas substâncias e aos vírus HPV e, menos frequentemente, EBV são fatores de risco para o carci-

noma espinocelular de hipofaringe. Indivíduos do sexo masculino; na sexta e sétima décadas; portadores de um primeiro tumor; e sob exposição prévia a radioterapia apresentam também maior risco. Parece ainda haver uma predisposição familiar e uma correlação com a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumores, como o p53. A tendência atual é o estudo do componente genético e das mutações celulares provocadas por agentes externos como fator causal do câncer de hipofaringe.

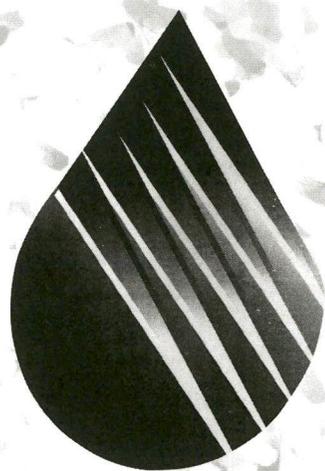
VI - Referências Bibliográficas

1. PILLSBURY III, H. C. & CLARK, M.: A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope*, 107: 1294-315, 1997.
2. CASSISI, N. J.: Clinical evaluation of pharyngeal tumors. In Thawley, S. E. & Panje, W. R.: *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*, volume 1, Saunders, Philadelphia, 1989, pp. 614-29.
3. SPITZ, M. R.: Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Sem Oncol*, 21: 281-8, 1994.
4. SALEH, E. M.; ABDULLWAHAB, A. A.; KAMMAL, M. M.: Age and sex incidence of hypopharyngeal tumours in Upper Egypt: Assuit University experience. *J Laryngol Otol*, 109: 737-40, 1995.
5. LA VECCHIA, C.; BOYLE, P.; FRANCESCHI, S.; LEVI, F.; MAISONNEUVE, P.; NEGRI, E.; LUCCHINI, F.; SMANS, M.: Smoking and cancer with emphasis on Europe. *Eur J Cancer*, 27: 94-104, 1991.
6. ESTEVE, J.; RIBOLI, E.; PEQUIGNOT, G.; TERRACINI, B.; MERLETTI, F.; CROSIGNANI, P.; ASCUNCE, N.; ZUBIRI, L.; BLANCHET, F.; RAYMOND, L.; REPETTO, F.; TUYNS, A. J.: Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in Southwestern Europe. *Cancer Causes Control*, 7: 240-52, 1996.
7. MacFARLANE, G. J.; EVSTIFEEVA, T. V.; SCULLY, C.; BOYLE, P.: The descriptive epidemiology of pharyngeal cancer in Scotland. *Eur J Epidemiol*, 9: 587-90, 1993.

8. RIBOLI, E.; KAAKS, R.; ESTEVE, J.: Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes Control*, 7: 147-56, 1996.
9. DECKER, J. & GOLDSTEIN, J. C.: Risk factors in head and neck cancer. *N Eng J Med*, 306: 1151-5, 1982.
10. ROTHMAN, K. J.; CANN, C. I.; FRIED, M. P.: Carcinogenicity of dark liquor. *Am J Public Health*, 79: 1516-20, 1989.
11. RICHTER, B.; MARANGOS, N.; JERON, A.; IRSCHIED, S.: Drei unterschiedliche malignome des aerodigestivtraktes nach chronischem abusus von cannabisprodukten. *HNO*, 43: 728-31, 1995.
12. MAIER, H.; FISCHER, G.; SENNEWALD, E.; HELLER, W.-D.: Berufliche risikofaktoren für rachenkrebs. *HNO*, 42: 530-40, 1994.
13. MARKS, J. E.: Treatment of tumors of the hypopharynx - Radiation therapy In Thawley, S. E. & Panje, W. R.: Comprehensive management of Head and Neck Tumors, volume 1, Saunders, Philadelphia, 1989, pp. 756-74.
14. HOFFMAN, R. M. & JAFFE, P. E.: Plummer-Vinson syndrome. A case report and literature review. *Arch Intern Med*, 155: 2008-11, 1995.
15. MOHANDAS, K. M.; SWAROOP, V. S.; DESAI, D. C.; DHIR, V.; NAGRAL, A.; IVER, G.: Upper esophageal webs, iron deficiency anemia, and esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*, 86: 117-18, 1991.
16. KANDA, J. L.: Tumores múltiplos das vias aerodigestivas superiores, análise dos fatores de risco no aparecimento da segunda lesão. Tese de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1992, 213p.
17. ROBINSON, E.: Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 76: 1684-5, 1995.
18. MEREDITH, S. D.; LEVINE, P. A.; BURNS, J. A.; GAFFEY, M. J.; BOYD, J. C.; WEISS, L. M.; ERICKSON, N. L.; WILLIAMS, M. E.: Chromosome 11q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. Association with poor prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 790-4, 1995.
19. SHIMADA, M.; HORII, A.; SASAKI, S.; YANAGISAWA, A.; KATO, Y.; YAMASHITA, K.; OKAGAWA, K.; YAMASAKI, K.; ISHIGURO, S.; INOUE, M.; SHIOZAKI, H.; NAKAMURA, Y.: Infrequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers of the esophagus and various other tissues. *Jpn J Cancer Res*, 86: 511-5, 1995.
20. PEARSON, J. G.: The radiotherapy of carcinoma of the oesophagus and postcricoid region in South-east Scotland. *Clin Radiol*, 17: 242-6, 1966.
21. TYAN, Y.-S.; LIU, S.-T.; ONG, W.-R.; CHEN, M.-L.; SHU, C.-H.; CHANG, Y.-S.: Detection of Epstein-Barr virus and Human Papillomavirus in head and neck tumors. *J Clin Microbiol*, 31: 53-6, 1993.
22. LINDBERG, H. & KROGDAHL, A.: Laryngeal dysplasia and the human papillomavirus. *Clin Otolaryngol*, 22: 382-6, 1997.
23. HOWLEY, P. M.: Role of the human papillomavirus in human cancer. *Cancer Res Suppl*, 51: 5019-22, 1991.
24. KNUDSON, JR, A.: Genetics of tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119: 735-7, 1993.
25. RODRIGO TAPIA, J. P.; ALVAREZ ALVAREZ, I.; MARTINEZ SANCHEZ, J. A.; LAZO, P. S.; RAMOS, S.; SAMPEDRO NUNO, A.; SUAREZ NIETO, C.: Relación entre el virus del papiloma humano y el contenido celular de ADN en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 47: 343-7, 1996.
26. ZHOU, L.; MIYAGI, Y.; HIROSHI, E.; TANAKA, Y.; AOKI, I.; TSUKUDA, M.: Evaluation of Epstein-Barr Virus infection in hypopharyngeal carcinomas from 37 Japanese patients. *Mod Pathol*, 11: 509-12, 1998.
27. PYD, M.; RZEWNICKI, I.; SUWAYACH, U.: ABO blood groups in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Pol*, 49 Suppl 20: 396-8, 1995.
28. SAUNDERS, J. R.: The genetic basis of head and neck carcinoma. *Am J Surg*, 174: 459-61, 1997.
29. FRANK, J. L.; BUR, M. E.; GARB, J. L.; DAY, S.; WARE, J. L.; SISMANIS, A.; NEIFELD, J. P.: p53 tumor suppressor oncogene expression in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Cancer*, 73: 181-6, 1994.

30. MORITA, M.; KUWANO, H.; NAKASHIMA, T.; TAKETOMI, A.; BABA, H.; SAITO, T.; TOMODA, H.; EGASHIRA, A.; KAWAGUSHI, H.; KITAMURA, K.; SUGIMACHI, K.: Family aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer*, 76: 468-81, 1998.
31. WILLIAMS, M. E.; GAFFEY, M. J.; WEISS, L. M.; WILCZYNSKI, S. P.; SCHUURING, E.; LEVINE, P. A.: Chromosome 11q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119: 1238-43, 1993.
32. RODRIGO TAPIA, J. P.; MARTINEZ SANCHEZ, J. A.; SANCHEZ LAZO, P.; RAMOS, S.; SAMPEDRO NUNO, A.; SUZREZ NIETO, C.: Amplificación del oncogen c-erbB α y contenido celular de ADN en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuell. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 47: 97-103, 1996.
33. RÉPASSY, G.; FORSTER-HORVATH, C.; JUHASZ, A.; ADANY, R.; TAMASSY, A.; TIMAR, J.: Expression of invasion markers CD44v6/v3, NM23 and MMP2 in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Pathol Oncol Res*, 4: 14-21, 1998.
34. COPPER, M. P.; JOVANOVIĆ, A.; NAUTA, J. J. P.; BRAAKHUIS, B. J. M.; DE VRIES, N.; VAN DER WAAL, I.; SNOW, G. B.: Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 157-60, 1995.
35. ROWLEY, H.; ROLAND, N. J.; HELLIWELL, T. R.; CASLIN, A.; KINSELLA, A. R.; JONES, A. S.: p53 protein expression in tumours from head and neck subsites, larynx and hypopharynx, and differences in relationship to survival. *Clin Otolaryngol*, 23: 57-62, 1998.

O QUE VOCÊ PODE FAZER PELO INCA



O BANCO DE SANGUE

O Serviço de Hemoterapia do Instituto do Câncer, fundado em 1950, foi totalmente remodelado e equipado para atender com conforto, rapidez e segurança a todos aqueles que nos procuram para doar sangue ou participar dos programas de doações de plaquetas.

O PERFIL DO DOADOR

O doador deve:

Ter entre 18 e 60 anos

Pesar mais de 50 quilos

Trazer Carteira de Identidade ou Carteira Profissional

Alimentar-se antes da doação, evitando apenas alimentos gordurosos

E SER SOLIDÁRIO !

ONDE DOAR

*Instituto Nacional do Câncer - Serviço de Hemoterapia
Praça Cruz Vermelha, 23 - 2º andar
Centro - Rio de Janeiro*

MAIS INFORMAÇÕES

506-6050 / 506-6021 / 506-6064

A SUA DOAÇÃO CONTRIBUI COM:

A realização de atos cirúrgicos

Transplantes em pacientes do Centro Nacional de Transporte de Medula Óssea

Pacientes em tratamento oncológico, quimioterápico ou radioterápico

Crianças em tratamento oncológico

A vida

E COM VOCÊ !

Sua cirurgia, ou a de um amigo seu, pode ser suspensa por falta de sangue.

Não deixe uma vida ficar por uma

GOTA .



CARCINOMA DE PEQUENA CÉLULAS EM ESÔFAGO

RELATO DE CASO E REVISÃO

Small Cell Carcinoma of the Esophagus

A case report and literature review

José Luiz Miranda Guimarães ¹, Alessandra Notari ², Fábio André Franke ², Marli Boniatti Colle ², André Borba Reiriz ², Sören Franz Marian Chicata Suttmöller ², Marcelo Oliveira de Menezes ³

Resumo

O caso de um paciente do sexo masculino, com 54 anos, portador de carcinoma de pequenas células primitivo em terço inferior de esôfago. As manifestações iniciais da doença se caracterizaram por emagrecimento acentuado e dores epigástricas com 3 meses de evolução. Ao exame físico observamos sinais evidentes de doença consuntiva. O estadiamento oncológico revelou acometimento secundário de linfonodos para-aórticos, mesentéricos e do tronco celíaco (doença extensa), além de possível invasão de aorta descendente. O tratamento baseou-se na quimioterapia com cisdiaminodicloroplatinum e etoposide, obtendo-se remissão clínica completa com três ciclos. Como consolidação do resultado, o paciente recebeu radioterapia externa dirigida ao local do tumor primário, porém a resposta obtida não se manteve, havendo progressão local e sistêmica após 40 dias do término da radioterapia. O óbito se deu em função de infecção respiratória e múltiplas metástases 9 meses do diagnóstico. Nós discutimos o mau prognóstico deste tipo de tumor, sobretudo em função do comportamento biológico agressivo e fazemos uma análise crítica da orientação terapêutica proposta, concluindo que o tratamento principal para os carcinomas de pequenas células de esôfago locorregionalmente avançado deve ser baseado na quimioterapia.

Palavras-Chave: carcinoma de pequenas células, carcinoma de pequenas células do esôfago, carcinoma de esôfago

Trabalho realizado no Serviço de Oncologia do Grupo Hospitalar Conceição – Porto Alegre - RS

1 - Preceptor Chefe do PRM de Oncologia Clínica do Grupo Hospitalar Conceição.

Oncologista Clínico – Cancerologista (Téca)

2 - Médicos residentes do PRM de Oncologia Clínica do Grupo Hospitalar Conceição.

3 - Médico residente do PRM de Medicina Interna do Grupo Hospitalar Conceição.

Endereço para correspondência:

Dr. José L. M. Guimarães :

Rua Cap. Pedro Werlang, 614 – Partenon – Porto Alegre

CEP: 91.530-110 - RS - Brasil

Fone/Fax: 0 xx (51) 230.2712

e-mail: jlguima@terra.com.br

Summary:

A case of primary small cell carcinoma in the lower third of the thoracic esophagus in a 54-year old white man is presented. The initial symptoms was weight loss and epigastric pain in the last 3 months. The physical examination showed the evident signs of the constitutional disease. Accurate clinical staging was performed and revealed metastases in para-aortic, mesenteric and celiac lymph nodes. This case was characterized by a possible extensive local growth with invasion to the aorta. The treatment performed was systemic chemotherapy with cisplatin and etoposide (VP-16) combined with radiotherapy. After 3 courses of chemotherapy the complete clinical remission was achieved, and to consolidate the local result, the patient received external beam irradiation and further chemotherapy with the same drugs. However, the local and systemic progression occurred 40 days after the radiotherapy. He died nine months after admission of respiratory infection with multiple metastases. We discuss the prognosis and the biological behavior of this aggressive disease and make the critical analysis of the therapeutic options. The main treatment for the advanced primary small cell carcinoma of the esophagus is based in systemic chemotherapy.

Key Words: small cell carcinoma, small cell carcinoma of the esophagus, carcinoma of the esophagus

I - Introdução

O carcinoma de pequenas células em esôfago é uma neoplasia maligna incomum, atingindo de 0,05% a 7,6% das neoplasias deste órgão (1,2,3,4,5,6,7,8). A faixa etária mais acometida situa-se entre a sexta e oitava décadas de vida (9). Ocorre mais freqüentemente em terço médio e inferior do esôfago (1,9), com apresentação clínica comum às demais formas histológicas e tendo a disfagia como o sintoma mais freqüente (5,10,11,12,13).

Embora a apresentação clínica e os sintomas iniciais possam ser similares, este tipo de tumor apresenta um comportamento biológico agressivo, com disseminação precoce. Baseado nestas evidências o prognóstico é bastante ruim, mesmo com a associação das diferentes modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

II - Relato do Caso

D. O., 54 anos, masculino, branco, casado, agricultor e procedente de Redentora (RS). Paciente internou em nosso serviço em 02/12/1997, após ser encaminhado da cidade de Três Passos (RS), onde consultou 1 mês antes, referindo dor surda em andar superior do abdômen que se acentuava com a alimentação há 3 meses. Referia também sintomas constitucionais, como inapetência e emagrecimento de 15 Kg neste período. Nega outras patologias associadas. Tabagista de longa data (há 30 anos)

e colecistectomizado há 8 anos, em função de litíase biliar sintomática. O exame clínico evidenciava um paciente emagrecido, porém sem visceromegalias ou linfonodomegalias. A cavidade oral apresentava peças dentárias em mau estado de conservação e algumas sépticas. Todos os outros aspectos do exame físico se encontravam dentro da normalidade. Diante disto, um RX contrastado de esôfago, estômago e duodeno foi realizado e revelou uma estenose no terço distal do esôfago de aproximadamente 8 cm de extensão. A endoscopia digestiva alta mostrou, aos 38 cm da arcada dentária superior, uma lesão úlcerovegetante de mais ou menos 5 cm de diâmetro na parede ânterolateral direita com obliteração parcial da luz (mais ou menos 70%) e que permitia a passagem do aparelho, porém com dificuldade. A lesão descrita foi biopsiada. Os exames laboratoriais de rotina foram normais, bem como o ECG e o RX simples de tórax. A hipótese diagnóstica operacional formulada, foi de carcinoma de esôfago, razão pela qual a tomografia computadorizada do tórax e abdômen superior foram realizados. A avaliação tomográfica permitiu visualizar uma possível invasão da aorta descendente por contiguidade, linfadenomegalias paraórticas, mesentéricas e em tronco celíaco. O diagnóstico inicial foi de neoplasia de esôfago estágio IV (T4 N1 M1) confirmado no estudo anátomo patológico da biópsia realizada através da endoscopia digestiva que mostrou tratar-se de um carcinoma indiferenciado de pequenas células primitivo em esôfago. Baseado neste diagnóstico histológico, definiu-se o caso como um "Carcinoma Indiferenciado de Pequenas Células no Esôfago" em estágio avançado (extensive disease) (figuras 1, 2, 3 e 4).

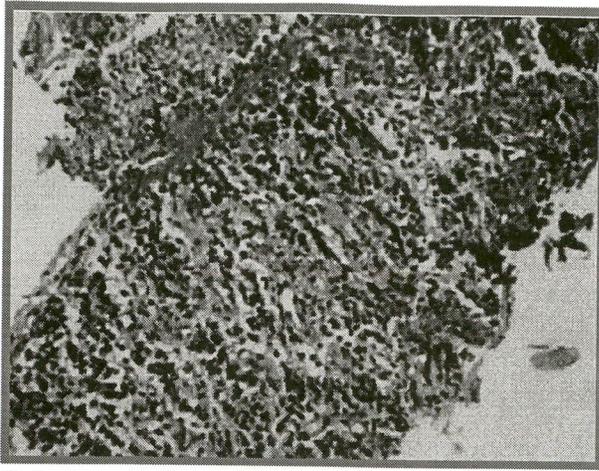


Fig 1 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 70 X).

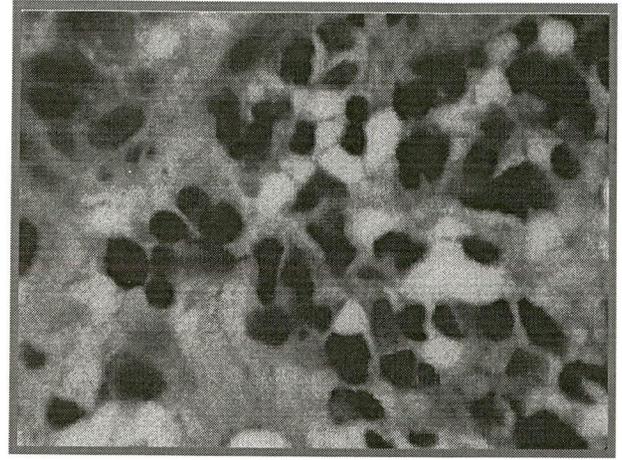


Fig 4 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 390 X).

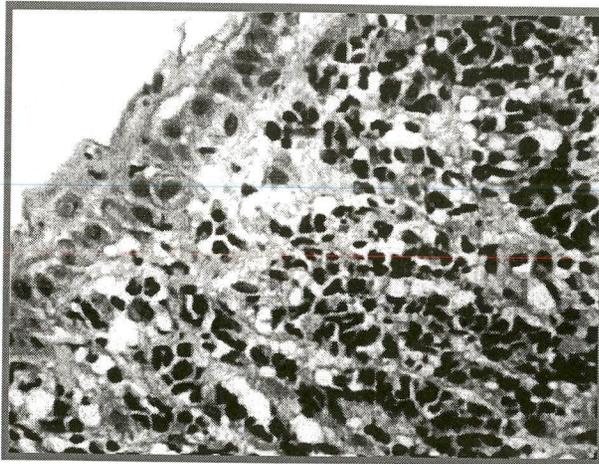


Fig 2 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 150 X).

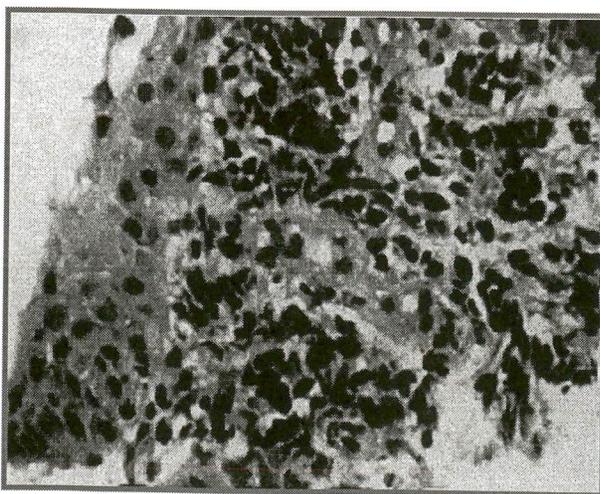


Fig 3 - Aspecto histológico evidenciando elementos característicos de carcinoma indiferenciado de pequenas células do esôfago, com grandes núcleos, nucléolos proeminentes e bordas citoplasmáticas distintas (HE 150 X).

A terapêutica proposta consistiu de quimioterapia com cisplatina 50 mg IV no 1^a dia e etoposide 200 mg IV por 3 dias consecutivos (no 1^a, 2^a e 3^a dia) repetidos a cada 3 semanas, com finalidade paliativa, iniciada em janeiro de 1998. Quando do início do segundo ciclo o paciente já apresentava excelente estado geral (PS: 0), com ausência de sintomatologia da qual fora objeto da internação. A toxicidade, avaliada pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi: alopecia grau III, vômitos grau II e mucosite grau I. Após o terceiro ciclo estava em remissão clínica completa. Entretanto, ainda havia evidências microscópicas de doença, em área hiperemiada de aproximadamente 3 cm de extensão no esôfago, constatado através da endoscopia digestiva alta que foi tratada na dose de 5000cGy/5 semanas apresentando toxicidade aceitável. Entretanto, duas semanas após o término da radioterapia houve disseminação para o fígado, linfonodos retroperitoneais e pulmões. Reiniciamos a quimioterapia com o mesmo esquema, tendo sido submetido a mais dois ciclos (julho e agosto de 1998). Houve piora progressiva do quadro clínico, progressão de doença e óbito, em setembro de 1998, por infecção respiratória.

III - Discussão

Descrevemos uma rara patologia, com 134 casos publicados (14, 15, 16). Sabe-se que este tipo histológico é mais freqüente em pulmão, porém já descritos em vários outros órgãos como o estômago, pâncreas, intestino delgado, laringe, hipofaringe, timo, rim próstata, mama, colo

uterino, pele, bexiga e parótida (4, 9). Evidencia-se neste paciente, faixa etária e localização inteiramente compatíveis com os achados descritos na literatura. É citado que esta neoplasia pode ter uma apresentação variando desde uma pequena lesão mucosa até uma grande massa fungóide (17). A presença de grânulos neurosecretórios intracelulares confirma o origem neuroendócrina deste tumor, inclusive com o relato da utilização da enolase neuroespecífica como marcador. Os níveis séricos deste marcador tumoral indica uma forte correlação com a atividade da doença, permitindo suspeitar de recidiva quando da elevação deste. Uma das razões para se encontrar com mais freqüência carcinoma indiferenciado de pequenas células em terço inferior do esôfago, é que nesta área há um maior número de células do sistema APUD, confirmando-se o caráter neuroendócrino (18, 19, 20, 21, 22). A despeito das várias modalidades disponíveis de tratamento, as respostas obtidas têm sido bastantes modestas, gerando inúmeras controvérsias sobre a melhor opção terapêutica. A quimioterapia parece ter um papel mais bem definido, pois baseia-se nos mesmos princípios do tratamento do seu homônimo pulmonar, utilizando-se drogas como cisplatino, etoposide, ciclofosfamida, doxorubicina e mais recentemente taxóides e inibidores da topoisomerase (4, 22, 23).

A radioterapia exclusiva dirigida ao tumor primário e áreas de drenagem linfática, consegue um bom controle local da doença com doses que variaram de 4200 a 5500 cGy em 5 a 6 semanas, proporcionando sobrevida livre de doença em torno de 40 meses (28). Entretanto, tais resultados não foram reproduzidos na literatura. Outra opção seria a esofagectomia radical. Nishimaki e colegas realizaram 9 esofagectomias radicais em 13 pacientes e os resultados chegam a uma sobrevida projetada de 22,2% em 5 anos (26). A associação de tratamentos tem lugar na terapêutica desta doença, considerando sua disseminação precoce e na tentativa de melhorar o controle local. Com este intuito, Mimori inova ao propor, experimentalmente, a combinação de hipertermia, radioterapia externa e quimioterapia sistêmica com cisplatino em caráter pré-operatório. Dos dois casos tratados desta maneira, num deles obteve-se remissão histológica completa e o outro caso atingiu uma sobrevida de 33 meses (27). Outra abordagem interessante é a quimioterapia neoadjuvante seguida de radioterapia e complementada com quimioterapia em caráter adjuvante. Esta alternativa de tratamento proposta por Casas e colegas, permitiu uma sobrevida de 6 anos em um paciente (24). Ainda tomando como base o uso de quimioterapia de forma semanal, por um período não inferior a 16 semanas, seguido de

radioterapia externa, usada por Tabbara foi possível obter resposta completa em 100% dos casos (25). Este é mais um dado a favor da hipótese de que o tratamento sistêmico é inquestionável para esta neoplasia rara. É de se salientar que a busca de novas alternativas de tratamento, muitas vezes não encontra um sólido embasamento científico, fazendo com que determinadas propostas terapêuticas sejam veementemente questionáveis, sobretudo do ponto de vista ético. Um caso que nos parece exemplar é a proposta de Mc Cullen que relatou uma sobrevida de 3 anos para um paciente já com doença metastática tratado com quimioterapia, transplante de medula óssea e radioterapia externa (29). Por outro lado, há quem defenda estas alternativas de tratamento por atingirem taxas de sobrevida bastante razoáveis (em doença já metastática ao diagnóstico), para uma neoplasia de características agressivas. Contudo, nos parece que estes relatos de longas sobrevidas apenas reforçam a idéia de que não conhecemos suficientemente bem o comportamento biológico do carcinoma indiferenciado de pequenas células primitivo do esôfago e, que estes casos se configuram como exceções à regra. É de se atentar de que a maioria das propostas terapêuticas são experimentais, objetivando uma alternativa mais atraente e com melhores resultados de que se dispõe. Portanto, acreditamos que a finalidade paliativa deve nortear o tratamento a ser empregado numa doença já metastática. Ademais, não se tem absoluta certeza do real comportamento biológico de uma neoplasia que se instala num órgão que não é afeito a este tipo histológico. Baseado neste conceito, Di Felice e seu grupo propõem tratamento paliativo endoscópico com laser e colocação de endoprótese com resultados bastante interessantes (30). No caso por nós descrito, apesar da excelente resposta obtida inicialmente não houve benefícios claros com relação a sobrevida, quando comparado com a literatura. É de se salientar que apesar da boa resposta clínica, não houve remissão histológica completa, fato este que poderia influenciar na sobrevida global. Apesar de termos tido uma postura paliativa e de aceitarmos de forma incontestada o caráter sistêmico desta doença, mesmo assim indicamos um tratamento complementar locoregional através da radioterapia. A atitude tomada teve por base tratar doença residual microscópica no local. Além disto, nos sentimos de certa forma motivados com o controle das metástases, que de certa forma poderia influir decisivamente na evolução clínica. Certamente a opção cirúrgica radical, no nosso entender, não encontra sustentação em função do estágio. Alguns autores acreditam que possam contribuir para o aumento de sobrevida

optando por uma conduta radical mesmo nos casos de doença metastática. Outro aspecto a ser considerado, é a agressividade (comportamento biológico) constatada neste caso, e que seguramente nos parece ser um apanágio dos carcinomas indiferenciados de pequenas células. Este dado, mais uma vez justifica uma abordagem sistêmica, talvez incluindo os taxóides ou talvez intensificando os esquemas terapêuticos já existentes. Baseado nos estudos já descritos e principalmente, nos altos índices de disseminação precoce e em sobrevidas que em média não superam os 7 meses, percebe-se o caráter sistêmico desta neoplasia esofágica (6, 11, 26, 31, 32). Portanto, a opção terapêutica mais indicada é a quimioterapia, ainda é motivo de especulação mas nos parece que deverá objetivando um controle sistêmico o mais precoce possível. O melhor esquema quimioterápico ainda é motivo de especulação mas nos parece que deverá incluir o cisplatino. Tal afirmação é resultado da transposição dos esquemas utilizados no mesmo subtipo histológico pulmonar em que a base do tratamento sistêmico recai no uso de compostos da platina até o presente momento. A esofagectomia radical não parece ser uma medida razoável a ser tomada num paciente que se apresenta com doença metastática, sobretudo em função de uma morbimortalidade que não deve ser desprezada, e com resultados no mínimo questionáveis. Talvez haja lugar para este procedimento em casos selecionados que apresentem a doença restrita ao esôfago, não havendo invasão de adventícia. A radioterapia é uma boa opção paliativa e poderá ser empregada na associação com quimioterapia mesmo nos casos de doença metastática. Ainda não conseguimos estabelecer qual o melhor momento do uso da radioterapia e se há benefícios claros quanto ao hiperfracionamento. Em se tratando de uma doença rara é bastante difícil que se possam realizar estudos com poder estatístico necessário para responder a questões essenciais, seja em função do número reduzido de casos ou em virtude da falta de cooperação entre as instituições para desenvolver um protocolo único, objetivando respostas simples e talvez indicando uma melhor maneira de tratar esta situação. De certa forma, podemos tirar algumas lições deste caso e da literatura revisada e que nos parecem importantes: a) é evidente o perfil sistêmico desta doença; b) a quimioterapia sistêmica é o principal tratamento; c) o fato de haver remissão completa clínica e histológica com quimioterapia, não significa melhoria na sobrevida. Para finalizar, o tratamento, por nós recomendado, para carcinomas indiferenciados de pequenas células em esôfago locorregionalmente avançados, consiste de quimioterapia paliativa, tendo como base o cisplatino.

IV - Referências Bibliográficas

1. HUNCHAREK, M.; MUSCAT, J.: Small cell carcinoma of the esophagus. The Massachusetts General Hospital experience 1978 to 1983. *Chest*, 1995, 107: 179-81.
2. GUALCO, G.; ARDAO, G.; PANUNCIO, A.; REISSENWEBER, N.: Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 1995, 25: 171-5.
3. LOW, S. Y.; FOK, M.; LAM, K. Y.; LOKE, S. L.; MA, L. T.; WONG, J.: Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 1994, 73: 2894-9.
4. CIRERA, L.; TRESSERA, F.; GONZALES-PONT, G.: Extrabronchial small cell carcinoma: apropos 6 cases. *Med Clin*, 1993, 100: 542-4.
5. CHEN, Y. H.: Primary esophageal small cell carcinoma – a report of 10 cases and review of literature. *Chung Hua Chung Lu Tsa Chih*, 1991, 13: 366-8.
6. ISOLANI, J.; MATTILA, J.; KALLIONIAMI, O. P.: Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathological and flow cytometric evaluation of eight cases. *J Surg Oncol*, 1991, 46: 174-7.
7. RUIZ, M.; ESQUIUS, J.; BLAVIA, R.: Oat cell carcinoma of the esophagus. *Revista Esp Enferm Apar Dig*, 1989, 76: 475-8.
8. NICHOLS, G.L.; KELSON, D.P.: Small cell carcinoma of the esophagus. The Memorial Hospital experience, 1970 to 1987. *Cancer*, 1989, 64: 1531-3.
9. ATTAR, B.M.; LEVENDOGLU, H.; RHEE, H.: Small cell carcinoma of the esophagus – report of the three cases and review of the literature. *Dig Dis Sci*, 1990, 35: 145-52.
10. MELO, C.R.; MELO, I.S.; CERSKI, L.T.: Small cell carcinoma of the esophagus. Clinicopathological and immunohistochemical findings in four cases. *Arq Gastroenterol*, 1993, 30: 52-7.
11. CALDWELL, C.B.; BAINS, M.S.; BURT, M.: Unusual malignant neoplasms of the esophagus. Oat cell carcinoma, melanoma and sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101: 100-7.
12. MULDER, C.D.; GARDINER, G.; WEEKS, D.A.A.: Primary small cell carcinoma of the esophagus: case presentation and review of the literature. *Gastrointest Radiol*, 1991, 16: 5-10.

13. Mc FADDER, D.W.; RUDNICK, M.; TALOMINI, M.A.: Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg*, 1989, 47: 477-80.
14. FUJIWARA, Y.; NAKAGAWA, K.; TANAKA, T.: Small cell carcinoma of the esophagus combined with superficial esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*, 1996, 43: 1360-9.
15. SECO, J.L.; GARCIA, E.; SANCHEZ, J.: Undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus. *Rev Esp Enf Dig*, 1995, 87: 319-21.
16. PROCTOR, D.D.; FRASER, J.L.; MAMGAMO, M.M.: Small cell carcinoma of the esophagus in a patient with longstanding primary achalasia. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87: 664-7.
17. CLARK, T.; LEË, M.J.; MUNK, P.L.: Primary small cell carcinoma of the esophagus with spontaneous esophageal perforation following chemotherapy. *Austr Radiol*, 1996, 40: 250-3.
18. BEYER, K.L.; MARSHALL, J.B.; DIAZ-AMAS, A.: Primary small cell carcinoma of the esophagus. Report of 11 cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*, 1991, 13: 135-41.
19. LIU, Y.H.: Clinicopathologic and imunohistochemical study on 22 cases of small cell carcinoma of the esophagus. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih*, 1991, 13: 123-5.
20. SASAJIMA, K.; WATANATE, M.; ANDO, T.: Serum neuro specific enolase as a marker of small cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12: 384-8.
21. KOBAYASHI, H.; KOYAMA, S.; CHUGANJI, Y.: Combined treatment of esophageal small cell carcinoma with radiation and chemotherapy. *Gan No Rinsho*, 1990, 36: 824-30.
22. KAMPFE, V.; GARTNER, C.; WIDANA, K.: A rare primary small cell cancer of the esophagus. *Z Gesante Inn Med*, 1989, 44: 373-5.
23. PARAF, F.; SERRE, I.; SARFATI, E.: Carcinoma neuroendocrine of the esophagus. *Ann Chir*, 1990, 44: 249-51.
24. CASAS, F.; FARRUS, B.; DANIELS, M.: Six years follow-up of primary small cell carcinoma of the esophagus showing a complete response: a case report. *J Clin Oncol*, 1996, 26: 180-4.
25. TABBARA, I.A.; QUESENBERRY, P.J.; HAHN, S.S.: Treatment of small cell carcinoma with weekly combination chemotherapy. A pilot study. *Anticancer Res*, 1989, 189-92.
26. NISHIMAKI, T.; SUZUKI, T.; NAKAGAWA, S.: Tumor spread and outcome of treatment in primary esophageal small cell carcinoma. *J Surg Oncol*, 1997, 64: 1304.
27. MIMORI, K.; MORI, M.; KUWANO, H.: Hipertermochemoradiotherapy is effective for small cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol*, 1995, 59: 63-66.
28. DING, J.R.: Primary small cell carcinoma of the esophagus – report on 8 patients. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih*, 1992, 14: 222-4.
29. Mc CULLEN, M.; VYAS, S.K.; WINWOOD, P.J.: Long-term survival associated with metastatic small cell carcinoma of the esophagus treated by chemotherapy, autologous bone marrow transplantation and adjuvant radiation therapy. *Cancer*, 1994, 73 : 1-4.
30. DI FELICE, G.; DAL FANTE, M.; SPINELLI, P.: Small cell carcinoma of the esophagus, Treatment by endoscopy. *Surg Endosc*, 1990, 4: 110-21.
31. HUSSEIN, A M.; FEUN, L.G.; SRIDHAR, K.S.: Combination chemotherapy and radiotherapy for small cell carcinoma of the esophagus. A case report of long term survival and review of the literature. *Am J Clin Oncol*, 1990, 13 : 369-73.
32. GE, X.Z.: Surgical treatment of primary small cell carcinoma of the esophagus. Clinical analysis of 11 cases. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih*, 1992, 29: 753-4.

IMPRESSO

INCA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Coordenação de Ensino e Divulgação Científica
Rua do Rezende, 128 - Centro
20.231-092 - Rio de Janeiro - RJ

Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer

Residência Médica



Concurso 2001

**Anatomia Patológica-Anestesiologia-
Cirurgia de Cabeça e Pescoço-Cirurgia
Plástica-Hematologia/Hemoterapia-
Oncologia Cirúrgica (Abdome-Ginecologia
e Mastologia)-Oncologia Clínica-
Radiologia-Radioterapia**

Coordenação do Programa

Instituto Nacional de Câncer
Dr. Jacob Kligerman
Coord. de Ensino e Divulgação Científica
Prof.ª Maria Alice Sigaud M. Coelho
Coordenador Geral da Residência Médica
Dr. Marcos José Pereira Ronni
Anatomia Patológica
Dr. Wilhermo Torres
Anestesiologia
Dr. Paulo Sérgio Lavinas
Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Dra. Izabella Costa Santos
Cirurgia Plástica
Dra. Angélica Maria Fausto de Souza
Hematologia
Dr. Ernesto de Meiss
Oncologia Cirúrgica
Dr. Leonaldson Santos de Castro - HC I
Dr. Rafael Oliveira Albaghi - HC II
Dr. José Sigiliano Gomes Filho - HC III
Oncologia Clínica
Dr. Fábio Affonso Peixoto - HC I
Dr. Celso Roslein - HC II
Dr. Gilberto Luiz da Silva Amorim - HC III
Radiologia
Dr. Luis Belmar
Radioterapia
Dr. Miguel Guzzardi

Visite o Site do INCA
www.inca.org.br

E-mail: ensimed@inca.org.br

Residência Médica do INCA

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Centro Nacional de Referência para o Diagnóstico, Tratamento e Pesquisa do Câncer apresenta o seu Programa de Residência Médica, para o ano de 2001.

O INCA possui uma das maiores bibliotecas de livros e periódicos de câncer da América Latina, oferecendo possibilidade de consulta de dados bibliográficos entre eles MedLine e Oncodisc. Oferece treinamento teórico/prático em programas de Residência Médica credenciados pela Comissão Nacional de Residência Médica.

O Programa de Residência Médica do INCA oferece as seguintes vagas:

- Anatomia Patológica (04 vagas), Anestesiologia (04 vagas), Cirurgia de Cabeça e Pescoço (04 vagas), Cirurgia Plástica (03 vagas), Oncologia Cirúrgica (11 vagas)*, Oncologia Clínica (10 vagas), Radiologia (05 vagas), Radioterapia (06 vagas) e Hematologia (deverão ser oferecidas 02 vagas)**.
- * - Área de Concentração em Abdome - 05 vagas
- Área de Concentração em Ginecologia e Mastologia - 06 vagas
- ** - Aguardando parecer do CNRM

O Programa de Residência Médica do Instituto Nacional de Câncer mantém convênios com várias instituições de renome no intuito de aprimorar e diversificar seu treinamento, oferecendo estágios obrigatórios e optativos.

Clientes
Médicos graduados.

Titulação
O INCA concederá certificado desde que o médico cumpra os requisitos de frequência e entrega da monografia no final do curso.

Carga Horária
60 horas semanais.

Pré-Requisitos
Exige-se pré-requisito de Residência Médica em Programas credenciados pela Comissão Nacional de Residência Médica nas seguintes áreas:

- ✓ Hematologia / Hemoterapia - 2 anos de Residência em Clínica Médica ou Pediatria.
- ✓ Oncologia Clínica - 2 anos de Residência Médica em Clínica Médica.
- ✓ Oncologia Cirúrgica, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Cirurgia Plástica - 2 anos de Residência Médica em Cirurgia Geral.

As demais áreas não exigem pré-requisito de Residência Médica.

Facilidades
Será oferecida uma Bolsa de Estudos no valor de R\$ 1.081,16 (hum mil e oitenta e um reais e dezasseis centavos) paga pelo INCA, alimentação, crachá, uso da biblioteca (100 cópias xerox), alojamento (caso resida fora do Grande Rio de Janeiro) e plano de saúde (optativo).

Inscrições e Informações
O Instituto Nacional de Câncer receberá inscrições para seleção de candidatos ao Programa de Residência Médica, de 11 de setembro a 17 de novembro de 2000, no horário de 9 às 16 horas.
Local: - Coordenação de Ensino e Divulgação Científica - Sator de Ensino Médico.
Rua do Rezende, 128 - Centro - Rio de Janeiro
Informações pelo telefone: (0**21) 242-1122 - Ramal: 2406 - Tel/Fax: (0**21) 221-7983 - Falar com o Sr. Valdemir ou Srta. Marisol.
E-mail: ensimed@inca.org.br
Informações detalhadas no Manual do Candidato ou na Home Page do INCA.

Documentos Exigidos

- ✓ Ficha de inscrição e matrícula (fornecida pela Coordenação de Ensino e Divulgação Científica - CEDC ou disponível na Home Page do INCA);
- ✓ Xerox da Carteira do Conselho Regional de Medicina - CRM;
- ✓ Xerox da Carteira de Identidade;
- ✓ Curriculum Vitae (modelo INCA);
- ✓ Xerox do documento CPF;
- ✓ Xerox do diploma de graduação em medicina;
- ✓ 1 folio (3x4) colorida;
- ✓ Xerox do Comprovante de Residência Médica credenciada;
- ✓ Taxa de inscrição: R\$ 80,00 (oitenta reais) Banco do Brasil S.A. Agência Fátima - 3118-6 Conta corrente: 204.882-5, para crédito da: Fundação Ary Frauzino

Seleção
Prova Escrita: 04 de dezembro de 2000.
Horário: 08:00 horas.
Local: Hospital do Câncer - Praça Cruz Vermelha, 23 - 8º andar
Auditório Nobre Moacyr Santos Silva
Entrevista: 05 de dezembro de 2000.
Horário: 08:00 horas (local a definir).
Resultado: 11 de dezembro de 2000.

Matrícula
No período de 11 a 14 de dezembro de 2000.
1ª Reclassificação: 03 de janeiro de 2001.
2ª Reclassificação: 01 de fevereiro de 2001.
Início da Residência: 05 de março de 2001.

Web site: www.inca.org.br/ensino_pesquisa/concurso/residencia_medica2001.html

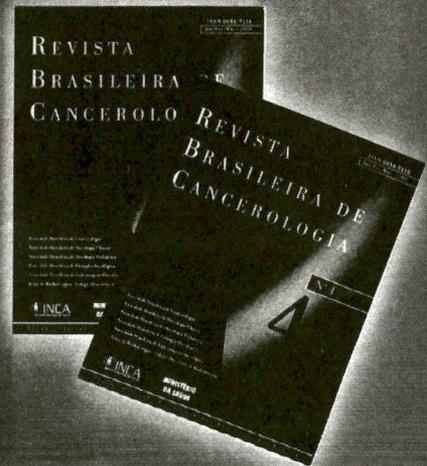
Nossos Leitores já conhecem a RBC.

A Revista Brasileira de Cancerologia, ou RBC, tem como missão o intercâmbio e a divulgação de informações e atualidades da área oncológica.

Criada em 1948, a RBC sempre publicou ao longo de sua história trabalhos dos principais nomes da oncologia nacional e internacional. Este prestígio junto aos profissionais da área de saúde deve-se, em grande parte, à distribuição: a revista chega simultaneamente aos cinco continentes.

A publicação também é indexada pelo LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), uma base de dados do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, mais conhecido como BIREME.

A Revista Brasileira de Cancerologia é lida, não só por profissionais ligados à oncologia, mas também, por todos os profissionais de saúde com interesse nesta especialidade. Os leitores contam ainda com um site na Internet, agilizando ainda mais o processo de busca e disseminação do conhecimento.



www.inca.org.br/index.rbc

ATENÇÃO LEITOR DA RBC !

Atendendo à inúmeras solicitações, informamos que a partir do vol. 46 n° 1 a Revista Brasileira de Cancerologia está disponibilizada no site do Instituto Nacional de Câncer – www.inca.org.br – na sua totalidade.

Converse conosco, mande os seus comentários e sugestões pelo nosso e-mail – rbc@inca.org.br

PREZADO LEITOR,

Devido a grande demanda por e-mail solicitando sites de interesse para a Oncologia, informamos que ao acessar a home page do INCA - www.inca.org.br - é oferecido em “outros links sobre câncer” o acesso a várias instituições.

No caso de pesquisas bibliográficas, seguem alguns sites de interesse para o leitor:

Referência:

Pills

Medicina: ciência e arte

Jun/Jul/Ago - Ano II/número 6 - 99

- www.coiera.com/aimd.thm
- ms.ie.org/websin/text.html
- www.aids.gov.br
- www.pitt.edu/HOME/GHnet-p.html
- www.nebinlm.nih.gov/PubMed
- www.healthgate.com
- www.bireme.br
- ejournals.cic.net
- www.pediatrics.org.br
- www.cardiosource.com
- www.immune.com/allergy/index.html
- www.epub.org.br/informaticamedica/
- www.americanheart.org/Scientific/statements

Programa de Ensino do INCA

PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU

- Residência Médica Oncológica
- Residência de Enfermagem Oncológica

Cursos de Especialização na Área de Saúde

- Anestesia
- Cirurgia Pediátrica Oncológica
- Cirurgia Torácica Oncológica
- Endoscopia Digestiva Oncológica
- Medicina Intensiva
- Medicina Paliativa Oncológica
- Neurocirurgia Oncológica
- Oncologia Pediátrica
- Tecido Ósseo Conectivo Oncológico
- Terapia Analgésica da Dor Oncológica
- Transplante de Medula Óssea
- Especialização em Física Médica - Área de Radioterapia
- Especialização em Enfermagem no Controle do Câncer
- Especialização em Nutrição Oncológica
- Especialização em Serviço Social

Cursos de Atualização

CURSOS DE GRADUAÇÃO

- Medicina
- Enfermagem

CURSOS PARA TÉCNICOS DE NÍVEL MÉDIO

- Curso de Qualificação Profissional de Técnico em Citologia
- Curso de Especialização de Nível Médio em Enfermagem Oncológica

ESTÁGIOS DE TREINAMENTO PROFISSIONAL E CIENTÍFICO

(Nível Superior e Nível Médio)

ESTÁGIOS CURRICULARES (Nível Superior e Nível Médio)

VISITAS DE OBSERVAÇÃO (Nível Superior)

Para maiores informações, visite a home page do INCA: www@inca.org.br

Abril**91st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR)**

1 a 5 de abril
 São Francisco - California - USA
 Fax: +1 215 351 9165
 e-mail: meetings@aacr.org
<http://www.aacr.org>

Curso de Especialização em Nutrição Oncológica

3 de abril a 31 de outubro
 INCA - CEDC
 Fax: 021 221-7983
 e-mail: ensino@inca.org.br

Seminários sobre Estudos Multidisciplinares de Leucemias Agudas

3 de abril a 31 de maio
 INCA - Unidade Hospitalar I
 Fax: 021 221-7983
 e-mail: ensino@inca.org.br

ESSO 2000 - 10th Congress of the European Society of Surgical Oncology

5 a 8 de abril
 Groningen - Bélgica
 Fax: + 32 2 775 0200
 e-mail: ESSO2000@fecs.be
<http://www.fecs.be>

III Curso Internacional de Cirurgia da Base do Crânio

6 a 8 de abril
 INCA - Unidade Hospitalar I
 Fax: 021 221-7983
 e-mail: ensino@inca.org.br

III EUROGIN 2000**European Research Organization on Genital Infections and Neoplasia**

Global Challenge of Cervical Cancer Prevention - 4th
 International Multidisciplinary Congress
 Paris - França
 Fax: + 33 1 55 20 23 93
 e-mail: duraincie.baxon@covos.fr
<http://www.eurogin.com>

II Simpósio Mineiro de Oncologia

12 a 15 de abril
 Belo Horizonte - Minas Gerais
 e-mail: scitto@net.em.com.br

III Seminário Int. de Cuidados Paliativos

13 a 15 de abril
 Fax: 011 853-3757
 e-mail: dayeare@mandic.com.br

2nd European Oncology Nursing Society Spring Convention

14 a 15 de abril
 Praga - República Checa
 Fax: + 32 2 775 0200
 e-mail: Kris@fecs.be
<http://www.fecs.be>

Avanços e Dor em Cuidados Paliativos

17 de abril
 INCA - Unidade Hospitalar III
 Fax: 021 221-7983
 e-mail: ensino@inca.org.br

KUWAIT 1st International Conference on Smoking Prevention and Control

17 a 19 de abril
 Kuwait City - Kuwait
 Fax: + 965 251 0137
 e-mail: futureks@ncc.moc.kw

1st SIOP – International Society for Paediatric Oncology – Asia Congress: Meetign the Challenges of Paediatrc Oncology in Asia

26 a 28 de abril

Singapura

Fax: + 65 225 5155

<http://www.academyofmedicine.edu.sg/conferences/1stSIOPAsiaCongress/index.htm>

CRILA 2000: Congreso del Círculo de Radioterapeutas Ibero-Latino Americano

26 a 29 de abril

Oaxaca – Mexico

Fax: + 525 513 5093

e-mail: emmilu@hotmail.com

4th International Congress of Oncology

26 a 29 de abril

Cuenca – Equador

Fax: + 593 7 381 294

e-mail: solca@etapa.com.ec

Oncologia 2000 Pianeta Maratea, Collegio Primari

Oncologi Medici Ospedalieri

28 a 29 de abril

Maratea – Italia

Fax: + 390971 613000

Maio

1st Intercontinental Congress of Pathology

1 a 6 de maio

Ilha da Madeira – Portugal

VI Congresso Brasileiro de Psico-Oncologia

3 a 7 de maio

Gramado – Rio Grande do Sul

Fax: 51 311-2578/ 311-9456

e-mail: plenary@zaz.co.br

www.sbpo.com.br/vicongresso

International Oncological Symposium

5 a 6 de maio

Praga – República Checa

Fax: + 420 2 293 157

e-mail: IACPRAQUE@pha.pvtnet.cz

<http://welcome.to/czech.cancer.league>

Virusis in the Etiology of Human Tumours

7 a 10 de maio

Heidelberg – Alemanha

Fax: + 49 6221 422840

e-mail: U.Schoettler@dkfz-heidelberg.de

<http://www.dkfz-heidelberg.de>

Jornada de Bioética em Assistência Oncológica

9 de maio

INCA – Unidade Hospitalar I

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

Reach to Recovery International Breast Cancer Support Conference: New Millenium – New Goals

10 a 13 de maio

Grado – Itália

Fax: +39 040 766 953

e-mail: stucogr@tin.it

25th Annual Congress of the Oncology Nursing Society

11 a 14 de maio

Texas – USA

Fax: + 1 412 921 6565

e-mail: meeting@nos.org

<http://www.ons.org>

Semana da Enfermagem do INCA

16 de maio

INCA – Unidade Hospitalar I

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

XI International Congress of Senology of the Senologic International Society

XI Latin American Congress of Mastology of Flam
II National Congress of Mexican Association of Mastology
16 A 20 de maio
Cancun – México
Fax: + 525 559 9497 or 575-9937
e-mail: servimed@compuserve.com
<http://www.servimed.com.mx>

2nd Joint Meetign of the American Brachytherapy Society

Groupe Européen de Curiethérapie
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
Grupo Latino Americano Curieterapia
19 a 21 de maio
Washington, DC – USA
Fax: + 1 630 571 783
e-mail: sansone@rsna.org
<http://www.rsna.org>

Educacional Symposia

American Society of Clinical Oncology – ASCO
19 de maio
Louisiana – USA
Fax: + 1 703 299 1044
e-mail: momburgs@asco.org
<http://www.asco.org>

36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)

20 a 23 de maio
Louisiana – USA
e-mail: momburgs@asco.org
<http://www.asco.org>

Oncology 2000: 2nd Congress of Oncologists of the Cis Member States

23 a 26 de maio
Kiev – Ucrânia
Fax: + 380 44 267 16 56
e-mail: onco2000@onconet.kiev.ua
<http://www.onconet.kiev.ua/onco2000/>

7th International Paediatric Haemtology & Oncology

24 a 26 de maio
Edimburgo – Escócia
Fax: + 44 1794 511455
e-mail: icms@dial.pipex.com

International Conference on Basic & Clinical Aspects of Cell Cycle Control

29 a 31 de maio
Siena – Itália
Fax: + 39 0577 232 134

EACR XVI – 2000 Biennial Meeting of the European Association for Cancer Research

30 de maio a 3 de junho
Halkidiki – Grécia
Fax: + 30 31 231 849
e-mail: gsamaras@med.auth.gr
<http://www.med.auth.gr/conf/eacr/eng>

Junho

UICC COPES – Première Reencontre Humanitaire

5 a 7 de junho
Montpellier – França
Fax: + 33 4 67 61 31 16
e-mail: HSGarnier@valdorel.fnclcc.fr

III Curso – Avances en Patologia Quirurgica Diagnostica

Instituto Valenciano de Oncologia
5 a 8 de junho
Valencia – Espanha
Fax: + 1 202 782 7166
e-mail: MORANO@afig.osd.mil

III Jornada de Urologia do Hospital S. Lucas da PUC/RS

III Encontro de Ex-Residentes do Serviço de Urologia
8 a 10 de junho
Fax: 051 311-2578/3119456
e-mail: plenar@zaz.com.br

**Organization of European Cancer Institutes of Pathology,
Armed Forces of the USA (AFIP)**

9 a 10 de junho
Valencia – Espanha
Fax: + 34 96 386 4173
e-mail: Antonio.Llombart@uv.es

2ND UICC Breast Cancer Meeting

The Psycho-Social Impacts of Breast Cancer
11 a 14 de junho
Helsinki – Finlândia
Fax: + 41 22 809 18 74
e-mail: congrex@congrex.ch
<http://bc2000.uicc.org>

**ICBM 2000 – International Congress on Bone
Metastases**

22 a 24 junho
Paris – França
Fax: + 33 1 42 17 71 22
e-mail: oriex@oriex.fr

**5th International Consultation on Benign Prostatic
Hyperplasia**

24 a 28 de junho
Paris – França
Fax: + 33 142 17 71 22
e-mail: consulturo@aol.com
<http://www.urology-publications.com>

Methods in Clinical Research

24 a 29 de junho
Flims – Suíça
Fax: + 32 2 775 0200
e-mail: workshop@fecsb.be
<http://www.fecsb.be>

**II Curso de Cirurgia Torácica Oncológica do
INCA**

29 a 30 de junho
INCA – Unidade Hospitalar I
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

Julho

**Tratamento Sistêmico do Câncer de Próstata: do Presente
ao Futuro**

5 de julho
INCA – Unidade Hospitalar I
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

II Jornada de Enfermagem Oncológica

6 e 7 de julho
INCA – CEDC
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

**5th International Summer School of Oncology for Medi-
cal Students**

9 a 22 de julho
Groningen – Holanda
Fax: + 31 50 361 4873
e-mail: j.de.vries@chir.azg.nl
<http://surf.to/summerschool>

Curso de Reciclagem de Cirurgia do CBC

17 a 21 de julho
INCA – Unidade Hospitalar I – Seção de Abdômen
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

Curso Teórico-Prático em Biologia Molecular

17 a 28 de julho
INCA – Unidade Hospitalar I
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

**12th Annual Meeting of Spanish Association of Cervi-
cal Pathology and Colposcopy**

21 a 28 de julho
Barcelona – Espanha
Fax: + 34 93 451 74 38
e-mail: gp@paifico-meetings.com
<http://www.hpv2000.com>

I Curso de Interpretação Laboratorial na Prática Clínica

22 de julho

INCA – Unidade Hospitalar II

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

Curso de Especialização em Serviço Social

28 de julho a 28 de fevereiro de 2001

INCA – CEDC

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

5th International on Head and Neck Cancer

29 de julho a 2 de agosto

San Francisco – California – USA

Fax: + 1 412 243 5160

e-mail: rwagner@pitt.edu

<http://www.headandneckcancer.org>

11th International Conference on Cancer Nursing: Building Bridges for the Future

30 de julho a 3 de agosto

Oslo – Noruega

Fax: + 44 171 874 0298

e-mail: christinej@healthcare.emap.co.uk

Agosto

Curso Teórico-Prático: Profilaxia Psicomotora Hospitalar – Brincar é Viver

1 de agosto a 28 de novembro

INCA – COAGE

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

Workshop sobre Epidemiologia e Patogênese das Leucemias do Lactente

1 a 2 de agosto

INCA – Unidade Hospitalar I

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

A Brinquedoteca na Pediatria do INCA

3 de agosto

INCA – Unidade Hospitalar I

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

11th World Conference on Tobacco or Health

6 a 11 de agosto

Chicago – Illinois – USA

Fax: + 1 312 464 4111

e-mail: 11thwctoh@ama-assn.org

<http://www.wctoh.org/>

Workshop em Linfomas e Doença de Hodgkin

19 de agosto

INCA – Unidade Hospitalar I

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

I Encontro de Divulgação Científica do INCA

22 de agosto

INCA – Unidade Hospitalar I

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

X Jornada de Oncologia da São José do Rio Preto

II Encontro Científico da Sociedade Brasileira de
Radioterapia

IV Jornada de Enfermagem Oncológica

II Jornada de Psicologia, Serviço Social e Reabilitação
em Oncologia

24 a 26 de agosto

Fax: (17) 225-5488

e-mail: cenacon@zaz.com.br

Rio Melanoma 2000

24 a 25 de agosto

INCA – Unidade Hospitalar I

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

Curso de Atualização em Bioética na Assistência Oncológica

24 de agosto a 7 de dezembro
INCA – CEDC
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

Jornada de Terapia Intensiva do Hospital de Oncologia

25 de agosto
INCA – Unidade Hospitalar II – Centro de Estudos
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

1st Interdisciplinary World Congress on Spinal Surgery

27 de agosto a 1 de setembro
Berlim – Alemanha
Fax: +49 30 8445 25 31
e-mail: neurochirurgie@medizin.fu-berlin.de

Setembro

Curso Teórico-Prático em Terapia Intensiva para Estudantes de Fisioterapia

1 de setembro a 24 de fevereiro de 2001
INCA – Unidade Hospitalar I e Unidade Hospitalar II
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

2nd European Conference on the Economics of Cancer

3 a 5 de setembro
Bruxelas – Bélgica
Fax: +32 2 772 6233
e-mail: economics_conference@eortc.be

XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics

3 a 8 de setembro
Washington – DC – USA
Fax: + 1 514 288 3783
e-mail: info@eventsintl.com
<http://www.figo2000.com>

ICHC 2000 – XI International Congress of Histochemistry and Cytochemistry

3 a 8 de setembro
York – Inglaterra
Fax: 44 1865 791 237
e-mail: info@rms.org.uk
http://www.med.ic.ac.uk/external/ichc_2000

UICC Interim Council Meeting

5 a 7 de setembro
Genebra - Suíça
Fax: +41 22 809 18 10
e-mail: direction@uicc.ch

I Encontro de Aconselhamento Genético em Câncer de Mama e Ovário do INCA

6 de setembro
INCA – Unidade Hospitalar I
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

UICC Conference on Cancer Control Issues in the Year 2000

8 a 9 de setembro
Seattle – WA - USA

9th World Conference on Lung Cancer

11 a 15 de setembro
Tokio – Japão
Fax: + 81 3 3263 7077
e-mail: wclc2000@ics-inc.co.jp
<http://www.tokyo-med.ac.jp/>

14th Annual Scientific Meeting of the Society for Biological Therapy

14 a 16 de setembro
Berlim – Alemanha
Fax: + 1 216 595 0757
e-mail: sbt@proedcom.com

International Conference on High-Dose Chemotherapy in Breast and Ovarian Cancer

14 a 16 de setembro
Florença – Itália
Fax: + 41 61 686 7788
e-mail: info@akm.ch
<http://www.akm.ch/hdcboc2000>

A Dor no Paciente Oncológico

15 de setembro

INCA – Unidade Hospitalar II

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

GI Malignancies are Preventable: From Bench to Bedside

17 a 20 de setembro

Jerusalem – Israel

Fax: + 972 3 697 4622

e-mail: nadir@tasmc.health.gov.il

Treinamento em Cirurgia de Alta Frequência para o Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer

18 a 29 de setembro

INCA – Unidade Hospitalar II

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

19th Estro Annual Meeting

19 a 23 de setembro

Istambul - Turquia

Fax: + 90 212 224 0878

Treinamento em Consulta Médica Especializada para o Diagnóstico do Câncer de Mama

20 a 22 de setembro

INCA – Unidade Hospitalar III e CONPREV

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

2nd European Breast Cancer Conference

26 a 30 de setembro

Bruxelas – Bélgica

Fax: + 32 2 775 0200

e-mail: EBCC-2@fecsb.be

<http://www.fecsb.be>

Outubro

32nd Meeting of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)

4 a 7 de outubro

Amsterdã – Holanda

Fax: + 31 20 50 40 225

e-mail: siop2000@congress.nl

8th Meeting of the European Society of Gene Therapy (ESGT)

7 a 10 de outubro

Estocolmo – Suécia

Fax: + 468 459 6600

e-mail: esgt@congrex.se

<http://www.cbt.ki.se/esgt>

Cancer Therapy for the New Millenium: Mainstream, Complementary and Alternative Care

12 a 14 de outubro

Palermo – Sicília

Fax: + 1 201 342 5300

e-mail: Ilisanti@cbbiomed.com

25th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress

13 a 17 de outubro

Hamburgo – Alemanha

Fax: + 41 91 950 07 87

e-mail: esmo@dial.eunet.ch

<http://www.esmo.org/congress/congress.htm>

Treinamento em Cirurgia de Alta Frequência para o Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer

16 a 27 de outubro

INCA – Unidade Hospitalar II

Fax: 021 221-7983

e-mail: ensino@inca.org.br

42nd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

22 a 26 de outubro

Boston – Massachusetts – USA

Fax: + 1 703 502 7852

e-mail: GeorgetteS@ASTRO.org

<http://www.astro.org>

Novembro/2000

16^o Congresso Brasileiro de Citopatologia

1 a 5 de novembro

Belo Horizonte – Minas Gerais

5th International Symposium on Predictive Oncology and Therapy: Impact of Biotechnology on Cancer

2 a 5 de novembro
Viena – Áustria
Fax: + 43 1 535 60 16
e-mail: maw@media.co.at
<http://www.cancerprev.org>

Joint Meeting of American Association for Cancer Education and European Association for Cancer Education

2 a 5 de novembro
Washington, DC – USA
Fax: + 1 404 321 4669
e-mail: gkrawiec@cancer.org

Oncology Nursing Society Institute of Learning

3 a 5 de novembro
Charlotte – Carolina do Norte – USA
Fax: + 1 412 921 6565
e-mail: member@nos.org
<http://www.ons.org>

11th National Cancer Institute-European Organization for Research and Treatment of Cancer

7 a 10 de novembro
Amsterdam – Holanda
Fax: + 31 20 444 2767
e-mail: congress@nddo.nl
<http://www.nddo.nl>

Jornada de Fisioterapia em Oncologia

9 a 11 de novembro
INCA – Unidade Hospitalar II
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

1st Kuwait International Conference on Lung Cancer – Prevention and Treatment

13 a 15 de novembro
Kuwait City – Kuwait
Fax: + 965 251 0137
e-mail: futureks@ncc.moc.kw

4th Leura International Breast Cancer Conference

15 a 19 de novembro
Leura – Sydney – Australia
Fax: + 61 2 9845 7246
e-mail: leura.conf@bci.org.au

XV Congresso Brasileiro de Cancerologia

26 a 30 de novembro
Salvador – Bahia

27th Annual Scientific Meeting Communications and Cancer

29 de novembro a 1 de dezembro
Adelaide – Australia
Fax: + 61 2 9380 9033
e-mail: cosa@cancer.org.au

Dezembro

Watch 2000: World Assembly on Tobacco Counters Health

4 a 8 de dezembro
Nova Delhi – Índia
Fax: + 91 11 694 4472
e-mail: varora@ndf.vsnl.net.in

I Encontro de Gerenciamento de Enfermagem em Oncologia

5 de dezembro
INCA – Unidade Hospitalar III
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

6^o Simpósio Internacional de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

7 a 9 de dezembro
INCA – Unidade Hospitalar I
Fax: 021 221-7983
e-mail: ensino@inca.org.br

Estro – Meeting on Radiation Morbidity

10 a 12 de dezembro
Bruxelas – Bélgica
Fax: + 32 16 347 681

Janeiro

7th European Winter Oncology Conference

21 a 26 de janeiro
Méribel-Mottaret – França
Fax: + 32 2 775 0200
e-mail: EWOC-7@fecs.be
<http://www.fecs.be>

Fevereiro

7th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer

21 a 24 de fevereiro
St. Gallen – Suíça
Fax: + 41 71 245 6805
e-mail: eso-d@sg.zetup.ch
<http://www.zetup.ch>

Março

92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research

24 a 28 de março
Nova Orleans – Louisiana – USA
Fax: + 1 215 351 9165
e-mail: meetings@aacr.org
<http://www.aacr.org>

Abril

5th Asian Clinical Oncology Society Conference

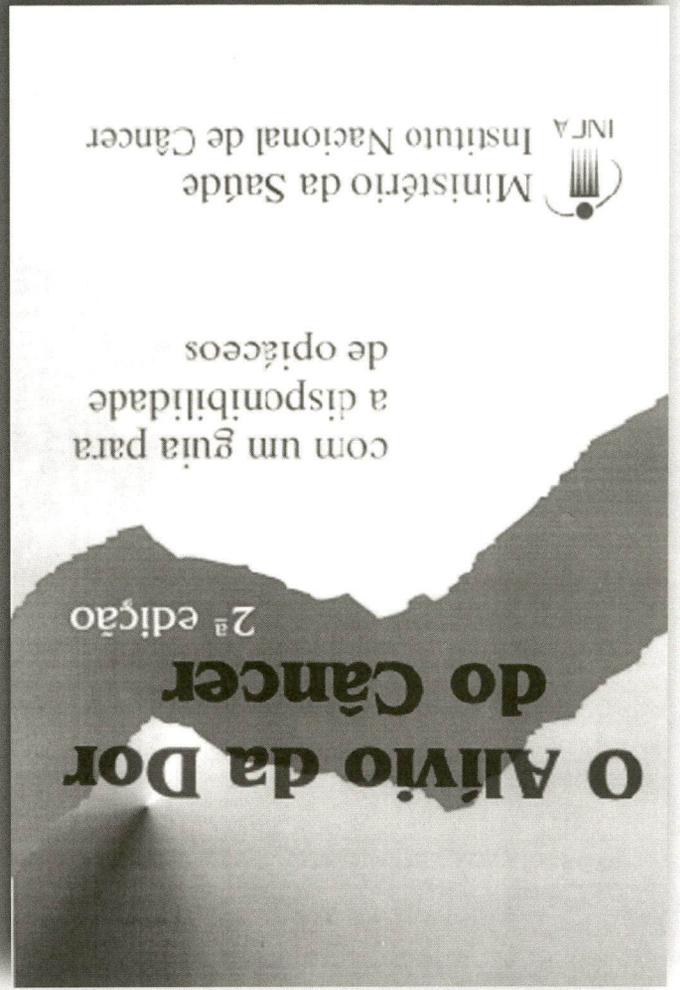
Taipei – Taiwan
Fax: + 886 2 2871 6467

7th International Congress on Oral Cancer

22 a 26 de abril
The Hague – Holanda
Fax: + 31 50 351136
e-mail: j.l.n.roodenburg@kchir.azg.nl

O Instituto Nacional de Câncer lançou **O Alívio da Dor** do Câncer, tradução da segunda edição da obra da Organização Mundial de Saúde, editada em inglês e publicada em 1996. A primeira edição, de 1986, propôs o tratamento medicamentoso como a base para o controle da dor do câncer, método que passou a ser utilizado em muitos países e teve a sua eficácia largamente comprovada. Esta nova edição incorpora muitos dos conhecimentos e práticas adquiridos nos dez anos de intervalo entre as duas edições, e inclui um guia que visa a facilitar a disponibilidade de opiáceos. O Instituto Nacional de Câncer espera que **O Alívio da Dor** do Câncer contribua decisivamente para que os pacientes brasileiros também se beneficiem de uma adequada prescrição de analgésicos, somando-se aos que com esta já contam, em todo o mundo.

Para maiores informações, contate:
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo,
Prevenção e Vigilância do Câncer – CONPREV
Rua dos Invalidos, 212 – 2º andar
20231-020 Centro Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21)221-6652 / Fax: (21)221-7006
e-mail: conprev@inca.org.br



ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

Responsável
Luiz Eduardo Atalécio

Esta seção tem por objetivo divulgar os resumos dos mais recentes artigos publicados na literatura mundial a respeito de epidemiologia, prevenção, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prognóstico do câncer. Caso o colega deseje receber separatas dos artigos referidos (máximo cinco) assinale suas opções com um X e envie para:

Instituto Nacional de Câncer
Coordenadoria de Ensino e Divulgação Científica
Revista Brasileira de Cancerologia
Rua do Resende, 128
20231-092 Rio de Janeiro - RJ
Fone: (21) 242-1122 R. 2396
Fax: (21) 221-7983
E-mail: rbc@inca.org.br

Endereço para a remessa do material:

Nome completo

Endereço

Nº Ap, sala, grupo, etc

Cep Cidade Estado

Desejo receber separata dos artigos assinalados:

Trabalhos nº 31/01 31/02 31/03 31/04 31/05 31/06
 31/07 31/08 31/09 31/10 31/11 31/12
 31/13 31/14 31/15 31/16 31/17 31/18
 31/19 31/20 31/21 31/22 31/23

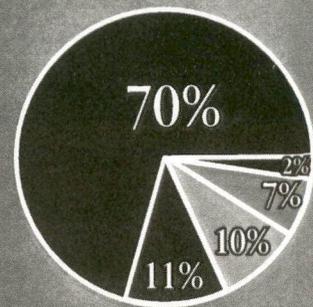
Nossos Leitores

agora podem conhecer você.

Pela primeira vez, a Revista Brasileira de Cancerologia está abrindo suas páginas para a publicação de anúncios. Aproveite a chance de falar com um público qualificado, segmentado e com grande potencial consumidor. Veja as vantagens e faça da RBC a sua melhor mala-direta.

Distribuição

- 70% para profissionais da saúde
- 11% para hospitais especializados
- 10% para bibliotecas nacionais
- 7% para bibliotecas internacionais
- 2% para conselhos



Características Gráficas

Capa em papel couché, impresso em policromia;
Miolo em papel A4 offset 90g, impresso em preto e branco;
Anúncios totalmente em papel couché.

Preço do espaço publicitário

Cinta	Segunda Capa	Terceira Capa	Quarta Capa	Miolo Simples	Miolo Duplo	Segunda Capa Espelhada	Terceira Capa Espelhada
R\$ 2.500,00	R\$ 3.000,00	R\$ 2.500,00	R\$ 3.500,00	R\$ 2.000,00	R\$ 5.000,00	R\$ 7.000,00	R\$ 6.000,00

O espaço publicitário desta revista não deverá conter anúncios ligados à indústria fumageira e a nomes comerciais, ou genéricos, de medicamentos.

LIGUE E ANUNCIE ▶ telefax: (21) 221-7983 • e-mail: rbc@inca.org.br

The second decision was represented by the obligation taken by each officer, to personally pursue antismoking campaigns in his own country. Therefore, when the concerned Director of an Italian newspaper offered me two pages of the local Genuese edition. I filled this space with the following four titles. 'Prevention and surgical approach to lung cancer', 'Three weapons for defeating the killer', 'Sparing tissue and pulmonary function through the advanced sleeve bronchial resection and reanastomosis', and 'Tar and nicotine: a ravager combination'. The last issue informed in depth about the various carcinogens produced by tar and nicotine while burning as well as the addictive effect of nicotine and its virus HIV epidemic-like diffusion among the young generations. Lastly, updated information was also given on the industrial process of modern cigarette making. The last information, which I had just received during the Colorado Springs Conference (2-4), was presenting cigarette as a finished good made by a mixture of chemically refined and somewhere else previously extracted nicotine, with minced residual of dried tobacco leaves and stalks, tobacco powder, glues, ashes, vegetable strengthening fibers and finally, a series of wetting, moistening and seasoning of other compounds!

31/04 – *Lung Cancer* 29:57-66, 2000

The potential role of amifostine in the treatment of non small cell lung cancer

Federico Castiglione ^a, Gianfranco Porcile ^a, Cesare Gridelli ^b

^a Medical Oncology Service, Civic Hospital, Alba, Italy

^b Division of Medical Oncology B. National Cancer Institute, Naples, Italy

Amifostine protects healthy tissues but not tumor cells from the damage induced by cytotoxic treatments, particularly ionizing radiations, alkylating and platinating agents. The clinical effectiveness of amifostine has been demonstrated by randomized trials in ovarian and head-and-neck cancer patients treated with chemotherapy with or without radiation therapy. The available pharmaco-economic data confirm a favorable cost/utility ratio. The majority of non small cell lung cancer (NSCLC) patients receive radio and/or chemotherapy. A role for amifostine in these patients has been hypothesized, and some experiences performed. The aim of this paper is to outline the present role of amifostine in the treatment of NSCLC.

31/05 – *British Medical Journal* 314:174-177, 1997

Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study

Tim Gulliford, Magi Opomu, Elena Wilson, Iain Hanham, Richard Epstein

Cancer Research Campaign. Department of Medical Oncology. Charing Cross Hospital, London.

Objective: To compare the experiences of patients with breast cancer who were conventionally monitored with those in whom routine follow up was restricted to the time of mammography.

Design: Randomisation to conventional schedule of clinic visits or to visits only after mammography. Both cohorts received identical mammography and were invited to telephone for immediate appointments if they detected symptoms.

Setting: Combined breast clinic, Chelsea and Westminster Hospital.

Subjects: 211 eligible outpatients with a history of breast cancer.

Main outcome measures: Acceptability of randomisation, interim use of telephone and general practitioner, satisfaction with allocation to follow up.

Results: Of 211 eligible patients, 196 (93%) opted for randomisation in the study. Of these, 55 were under 50 years, 78 were diagnosed fewer than five years before, 90 had stage T2-4 tumours, and 71 had involved axillary nodes. Patients who did not participate were more likely to be under 50 years, to be two to five years after diagnosis, and to have had aggressive primary disease. Twice as many patients in both groups expressed a preference for reducing rather than increasing follow up. No increased use of local practitioner services or telephone triage was apparent in the cohort randomised to less frequent follow up by specialists.

Conclusions: Reducing the frequency of routine follow up has so far proved popular among patients with breast cancer at standard risk in this cohort. A multicentre study is needed to determine the effectiveness and cost-effectiveness of routine follow up with respect to disease outcomes.

31/06 – *British Journal of Cancer* 75(5):698-702, 1997

Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease

M. Tampellini¹, A Berruti¹, A Gerbino¹, T Buniva, M Torta¹, G Gorzegno¹, R Faggiuolo¹, R Cannone¹, A Farris², M Destefanis², G Moro⁴, F Deltetto⁵ and L Dogliotti¹

¹Oncologia Medica, Università di Torino, Azienda Ospedaliera San Luigi, I-10043, Orbassano, Turin; ²Oncologia Medica, Università di Sassari, Sassari; ³Oncologia Medica, Ospedale Civile, Alba; ⁴Divisione di Radioterapia, Ospedale Civile, Biella; ⁵Divisione Universitaria di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Mauriziano, Turin, Italy.

In order to study the relationship between circulating levels of CA 15-3 and the disease extent in predicting survival, we prospectively followed 312 breast cancer (BC) patients, from October 1988 to March 1995, from the time of first relapse. CA 15-3 values were assessed before treatment onset. Disease extent was defined as the percentage of liver or lung involvement and the number of bone segments positive at scintigraphy. The covariates were primary tumour characteristics (T, N and hormone receptor status) and patient characteristics at recurrence (menopause, performance status and age). Higher CA 15-3 serum levels were found in patients with visceral metastases or with pleural effusion. A logistic regression model selected disease extent in liver, lung and bone as independent variables for the determination of abnormal CA 15-3 values. Univariate survival analysis confirmed the positive prognostic influence of low CA 15-3 serum levels, absence of visceral metastases and the presence of only one metastatic site. Multivariate Cox's survival analysis selected disease extent in liver, lung, bone and soft tissue but not level of CA 15-3 as prognostic factors. In conclusion, CA 15-3 is not an independent variable in determining survival, its prognostic role being linked to the disease extent. This association suggests that CA 15-3 may be useful in assessing disease extent when this is not easily assessable.

31/07 – *British Medical Journal* 313:665, 1996

Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial

Eva Grunfeld, David Mant, Patricia Yudkin, Ruth Adewuyi-Dalton, David Cole, Jill Stewart, Ray Fitzpatrick, Martin Vessey
University of Oxford, Department of Public Health and Primary Care, Oxford

Abstract

Objective: To assess the effect on time to diagnosis of recurrence and on quality of life of transferring primary responsibility for follow up of women with breast cancer in remission from hospital to general practice.

Design: Randomised controlled trial with 18 month follow up in which women received routine follow up either in hospital or in general practice.

ATUALIZAÇÃO CIENTÍFICA

31/01 – *J Clin Oncol* 18:2648-2657, 2000

Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin Versus Etoposide, Leucovorin, and Fluorouracil Versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group

By Udo Vanhoefer, Philippe Rougier, Hansjochen Wilke, Michel P. Ducreux, Angel J. Lacave, Eric Van Cutsem, Manfred Planker, José Guimaraes Dos Santos, Pascal Piedbois, Bernard Paillot, Heinrich Bodenstern, Hans-Jochen Schmoll, Harry Bleiberg, Bernard Nordlinger, Marie-Laure Couvreur, Benoit Baron, and Jacques A. Wils.

Purpose: To compare the efficacy and tolerability of etoposide, leucovorin, and bolus fluorouracil (ELF) or infusional fluorouracil plus cisplatin (FUP) with that of the reference protocol of fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric cancer.

Patients and Methods: A total of 399 patients with advanced adenocarcinoma of the stomach were randomized and analyzed for toxicity, tumor response, and progression-free and overall survival. Only reviewed and confirmed responses were considered. The analysis of remission was based on assessable patients with documented measurable lesions. The intent-to-treat principle, log-rank test, and Cox regression model were used for the statistical analysis of time-to-event end points.

Results: The overall response rate for 245 eligible patients with measurable disease was 9% with ELF, 20% with FUP, and 12% with FAMTX, with no significant differences. One hundred twelve patients were eligible for efficacy in assessable, nonmeasurable disease. No change was observed in 66% of patients treated with ELF, 56% with FUP, and 55% with FAMTX. Two patients achieved a complete tumor regression (one each for ELF and FAMTX). With a median follow-up time of 4.5 years, the median survival times were 7.2 months with ELF, 7.2 months with FUP, and 6.7 months with FAMTX, respectively, with no significant differences. Nonhematologic and hematologic toxicities of ELF, FUP, and FAMTX were acceptable, with neutropenia being the major toxicity for all three regimens. Seven treatment-related deaths occurred (two with FUP and five with FAMTX).

Conclusion: All three investigated regimens demonstrate modest clinical efficacy and should not be regarded as standard treatment for advanced gastric cancer. New strategies should be considered to achieve a better clinical efficacy in the treatment of advanced gastric cancer.

A preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program for patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer

Shinzo Takamori ^{a*}, Toru Rikimaru ^b, Akihiro Hayashi ^a, Kohsuke Tayama ^a, Masahiro Mitsuoka ^a, Kiminori Fujimoto^c, Masahiko Horiuchi ^d, Naofumi Hayabuchi ^c, Kotaro Oizumi ^b, Kazuo Shirouzu ^a

^a Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, 67, Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan

^b First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan

^c Department of Radiology, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan

^d Department of Surgery, National Sanatorium Ohmuta Hospital, 1044-1 Tachibana, Ohnuta 837-0911, Japan

The objective of the present study was to evaluate the feasibility and toxicity of a preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program followed by surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). The tumor response, resection rate, tumor/lymph node downstaging, and survival were also evaluated. The positive predictive value (PPV) in the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis was 81% using conventional magnetic resonance imaging (MRI) with short inversion-time inversion recovery (STIR) technique (STIR-MRI) on our criteria. Eligible patients had clinical N2 lesions (stage IIIA) and a World Health Organization (WHO) performance status of 0-2. The treatment program consisted of two courses of preoperative cisplatin, vindesine, and ifosfamide; alternating with radiotherapy, including two courses of 20 Gy radiation. Surgery was performed within 4 weeks after the treatment. Twenty-two patients with stage IIIA (N2) NSCLC (20 men and two women, age 35-71 years) were enrolled into the study. Hematologic and other toxicities were within an acceptable range. Surgery was not indicated for two patients because of distant metastasis: one patient with renal dysfunction and one with pancytopenia during this treatment underwent surgery subsequently. The clinical response rate was 50% (partial response in 11/22). Definitive surgery was indicated for 18 patients resulting in 17 patients with complete resection and one exploratory thoracotomy. A pathologic complete response of the primary tumor occurred in 41% of the patients (seven of 17; without residual tumor), whereas 58% (ten of 17) were pathologic N0. The median survival was 33 months with an actuarial 4-year survival rate of 33% in 17 patients with complete resection and 30 months with 28% 4-year survival rate in all entered patients. A randomized phase-III study using this approach for stage IIIA (clinical N-2 disease) is warranted.

Lung cancer and tobacco control

Wath do we have to do ... more?

G. Motta*

Department of General and Thoracic Surgery, University of Genoa, Largo Rosanna Benzi, 81-161332, Genova, Italy

Just after being committed as President Elect of the International Association for the study of Lung Cancer (IASLC) in August 1994 at the 7th World Conference on Lung Cancer of Colorado Spring, once back home, I felt obliged to inform the Genoa citizens about lung cancer and the close relationship with tobacco smoking. It should also have represented the starting point of my personal action against cigarette smoking to be developed in the whole of Italy. The IASLC board had approved a ten-point program of tobacco control policy, which covered the most important aspects of the problem, from the tax increases on tobacco product to the plans to encourage smoking cessation (1). Actually, it was the last step forward for the IASLC, to enter the present role as the world leader Society on Lung Cancer.

Subjects and setting: 296 women with breast cancer in remission receiving regular follow up care at district general hospitals in England.

Main outcome measures: Time between first presentation of symptoms to confirmation of recurrence; quality of life measured by specific dimensions of the SF-36 schedule, the EORTC symptom scale, and hospital anxiety and depression scale.

Results: Most recurrences (18/26, 69%) presented as interval events, and almost half (7/16, 44%) of the recurrences in the hospital group presented first to general practice. The median time to hospital confirmation of recurrence was 21 days in the hospital group (range 1-376 days) and 22 days in the general practice group (range 4-64). The differences between groups in the change in SF-36 mean scores from baseline were small: - 1.8 (95% confidence interval - 7.2 to 3.5) for social functioning, 0.5 (-4.1 to 5.1) for mental health, and 0.6 (-3.6 to 4.8) for general health perception. The change from baseline in the mean depression score was higher in the general practice group at the mid-trial assessment (difference 0.6, 0.1 to 1.2) but there was no significant difference between groups in the anxiety score or the EORTC scales.

Conclusion: General practice follow up of women with breast cancer in remission is not associated with increase in time to diagnosis, increase in anxiety, or deterioration in health related quality of life. Most recurrences are detected by women as interval events and present to the general practitioner, irrespective of continuing hospital follow up.

31/08 – *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 43(5): 1001-1008, 1999

An initial experience using concurrent paclitaxel and radiation in the treatment of head and neck malignancies

Roy B. Tishler, M.D., Ph.D.,[†] Paul M. Busse, M.D., Ph.D.,[†] Charles M. Norris Jr., M.D.,^{††} Renée Rossi, M.D., Mark Poulin, M.D.,^{††} Lee Thornhill, B.A.,[†] Rosemary Costello, R.N.,[†] Edward S. Peters, D.M.D.,[†] A. Dimitrios Colevas, M.D.,[†] and Marshall R. Posner, M.D.[†]

* Joint Center for Radiation Therapy, Boston, Ma; [†]Dana Farber Cancer Institute, Head and Neck Oncology Program, Boston, MA; ^{††}Beth Israel Deaconess Medical Center Department of Surgery and Harvard Medical School, Boston, MA

Background: Combined modality therapy plays a central role in the management of head and neck malignancies. This study examined the feasibility and preliminary results of treating a group of patients using concurrent bolus paclitaxel (TaxolTM) and radiation therapy.

Methods: Fourteen patients with a median age of 56 years (range 42-81) were treated. Paclitaxel was given every 3 weeks at a dose of 100 mg/m² concurrently with external beam radiation. The patients treated included those who had failed to achieve a complete response (CR) to induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin (PFL), or who had locally advanced disease not previously treated.

Results: Median follow-up from the initiation of treatment is 40 months (range 23-48). The majority of patients (13/14) achieved clinical CRs at the primary site. The development of responses was characterized by a long time course. Three patients who were nonresponders (NRs) to induction PFL chemotherapy were treated. One was a clinical CR at the primary site, one did not achieve a CR, and the other had residual disease in the neck. Four patients have failed, one with local-regional disease, one with a marginal failure, one with distant metastases, and one was not rendered disease-free by the treatment. As expected, significant local toxicity was observed. Most patients were managed with the aid of a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Two patients experienced significant moist desquamation and required treatment breaks of greater than 1 week.

Conclusion: Paclitaxel can be given on a 3-week schedule at 100 mg/m² concurrently with radiation. The preliminary results indicate good local responses and acceptable toxicity. This treatment approach merits further study in the treatment of head and neck malignancies, and should be considered as an option in other sites.

Assessing the risk of breast cancer

Katrina Armstrong, M.D., Andrea Eisen, M.D., and Barbara Weber, M.D.

From the Department of Medicine (K.A., A.E., B.W.) and the Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics (K.A.), University of Pennsylvania School of Medicine; the University of Pennsylvania Cancer Center (K.A., A.E., B.W.); and the Leonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania (K.A.) – all in Philadelphia. Address reprint requests to Dr. Armstrong at 1233 Blockley Hall, 423 Guardian Dr., Philadelphia, PA 19104-6021, or at karmstro@mail.med.upenn.edu.

Each year in the United States, breast cancer is diagnosed in more than 170,000 women.¹ Despite this substantial burden of disease, however, assessment of breast-cancer risk has received very little attention outside the oncology clinic.^{2,3} In primary care, the main result of the recognition of individual variation in breast-cancer risk is the use of age to determine recommendations regarding mammography (older age is a strong risk factor for breast cancer).⁴

Recent developments in the ability to predict and alter breast-cancer risk warrant a new look at the role of assessment of this risk in primary care. Physicians must become adept at evaluating breast-cancer risk and counseling women about its effect on medical decisions. To provide both the rationale and the tools for evaluating breast-cancer risk, this article examines the effects of breast-cancer risk on medical decisions and explains current methods of assessing risk.

Why evaluate breast-cancer risk?

Several important medical decisions may be affected by a woman's underlying risk of breast cancer. These decisions include whether to use postmenopausal hormone-replacement therapy, at what age to begin mammographic screening, whether to use tamoxifen to prevent breast cancer, and whether to perform prophylactic mastectomy to prevent breast cancer.

31-10 - J Clin Oncol 18:2665-2675, 2000

Randomized Comparison of Cisplatin/Vincristine/Fluorouracil and Cisplatin/Continuous Infusion Doxorubicin for Treatment of Pediatric Hepatoblastoma: A Report From the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group

By Jorge A. Ortega, Edwin C. Douglass, James H. Feusner, Marleta Reynolds, John J. Quinn, Milton J. Finegold, Joel E. Haas, Denis R. King, Wen Liu-Mares, Martha G. Sensel, and Mark D. Krailo

Purpose: Previous studies demonstrated that chemotherapy with either cisplatin, vincristine, and fluorouracil (regimen A) or cisplatin and continuous infusion doxorubicin (regimen B) improved survival in children with hepatoblastoma. The current trial is a randomized comparison of these two regimens.

Patients and Methods: Patients (N = 182) were enrolled onto study between August 1989 and December 1992. After initial surgery, patients with stage I-unfavorable histology (UH; n = 43), stage II (n = 7), stage III (n = 83), and stage IV (n = 40) hepatoblastoma were randomized to receive regimen A (n = 92) or regimen B (n = 81). Patients with stage I-favorable histology (FH; n = 9) were treated with four cycles of doxorubicin alone.

Results: There were no events among patients with stage I-FH disease. Five-year event-free survival (EFS) estimates were 57% (SD = 5%) and 69% (SD = 5%) for patients on regimens A and B, respectively (P = .09) with a relative risk of 1.54 (95% confidence interval, 0.93 to 2.5) for regimen A versus B. Toxicities were more frequent on regimen B. Patients with stage I=UH, stage II, stage III, or stage IV disease had 5-year EFS estimates of 91% (SD = 4%), 100%, 64% (SD = 5%), and 25% (SD = 7%), respectively. Outcome was similar for either regimen within disease stages. At postinduction surgery

I, patients with stage III or IV disease who were found to be tumor-free had no events; those who had complete resections achieved a 5-year EFS of 83% (SD = 6%); other patients with stage III or IV disease had worse outcome.

Conclusion: Treatment outcome was not significantly different between regimen A and regimen B. Excellent outcome was achieved for patients with stage I-UH and stage II hepatoblastoma and for subsets of patients with stage III disease. New treatment strategies are needed for the majority of patients with advanced-stage hepatoblastoma.

31/11 – *Lancet* 354:1425-30, 1999

Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials

Inger Højris, Marie Overgaard, Jens Juul Christensen, Jens Overgaard, on behalf of the Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group

Summary

Background: Radiotherapy in addition to systemic treatment after mastectomy prolongs survival in high-risk breast-cancer patients. However, adjuvant radiotherapy has a potential association with ischaemic heart disease. We assessed morbidity and mortality from ischaemic heart disease in patients treated with postmastectomy radiotherapy.

Methods: Between 1982 and 1990, we randomly assigned 3083 women at high risk of breast cancer, after mastectomy, adjuvant systemic treatment with (n = 1538) or without (n = 1545) radiotherapy. An anterior photon field was used against the periclavicular region and the axilla. The chest wall was treated through two anterior shaped electron fields, one including the internal mammary nodes. The intended dose was 48-50 Gy in 22-25 fractions, at four to five fractions per week. We obtained information on morbidity and mortality of ischaemic heart disease over a median of 10 years. Analysis was by intention to treat.

Findings: More women in the no-radiotherapy group than in the radiotherapy group died of breast cancer (799 [52.5%] vs 674 [44.2%]), whereas similar proportions of each group died from ischaemic heart disease (13 [0.9%] vs 12 [0.8%]). The relative hazard of morbidity from ischaemic heart disease among patients in the radiotherapy compared with the no-radiotherapy group was 0.86 (95% CI 0.6-1.3), and that for death from ischaemic heart disease was 0.84 (0.4-1.8). The hazard rate of morbidity from ischaemic heart disease in the radiotherapy group compared with the no-radiotherapy group did not increase with time from treatment.

Interpretation: Postmastectomy radiotherapy with this regimen does not increase the actuarial risk of ischaemic heart disease after 12 years.

31/12 - *The New England J. Medicine* 342:1960-1968, 2000

Chemoprevention of Colorectal Cancer

Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., and Robert J. Mayer, M.D.

From the Department of Adult Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, and Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston. Address reprint requests to Dr. Mayer at the Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney St., Boston, MA 02115.

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer-related deaths in the United States. It is estimated that this cancer will develop in 130,000 people in the United States in 2000 and that 56,000 will die from the disease.¹ Surgical resection remains the only curative treatment, and the likelihood of cure is greater when the disease is detected at an

earlier pathological stage. Early detection is the goal of screening programs that use periodic examination of stool for occult blood, with or without intermittent endoscopic examination of the bowel. Three randomized studies have shown a reduction in mortality of 15 to 33 percent in those who undergo routine screening.²⁻⁴ Flexible sigmoidoscopy has been shown in case-control studies to decrease the incidence of and mortality associated with colorectal cancer.⁵⁻⁶ Nevertheless, the optimal method for early detection remains uncertain, and despite widely published recommendations for such screening programs, compliance remains poor.⁷

An alternative approach to reducing mortality from colorectal cancer involves the long-term use of a variety of oral agents that can prevent neoplasms from developing in the large bowel. Such pharmacologic prevention, known as chemoprevention, is directed at preventing the development of adenomatous polyps and their subsequent progression to colorectal cancers. Colon cancers are thought to arise as the result of a series of histopathologic and molecular changes that transform normal colonic epithelial cells into a colorectal carcinoma, with an adenomatous polyp as an intermediate step in this process (Fig. 1).⁸ Polyps occur universally in those with familial adenomatous polyposis, an autosomal dominant hereditary condition, but this disorder accounts for only 1 percent of cases of colorectal cancer.⁹ Adenomatous polyps are found, in approximately 33 percent of the general population by the age of 50 years and in approximately 50 percent by the age of 70 years.¹⁰

Molecular analyses of colorectal adenomas and carcinomas have led to a genetic model of colon carcinogenesis, in which the development of cancer results not from any single genetic event but from the accumulation of a number of genetic alterations (Fig. 1).⁸ By interfering with these molecular events, chemoprevention could inhibit or reverse the development of adenomas or the progression from adenoma to cancer. Recent studies have suggested the potential of this approach in patients with familial adenomatous polyposis as well as in persons with no known genetic syndrome but with a history of sporadic polyps. As evidence emerges of the efficacy of chemoprevention in persons at high risk for colorectal cancer, it seems appropriate to consider a similar strategy for the general population.

31/13 – *Eur J. Surg* 165:917-923, 1999

Laparoscopic Splenectomy for Haematological Diseases: Review of Current Concepts and Opinions

Umberto Baccarani,¹ Annibale Donini,¹ Giovanni Terroni,¹ Alberto Pasqualucci² and Fabrizio Bresadola¹

From the ¹Department of Surgery and ²Intensive Care Unit, University Hospital, Udine, Italy

Abstract

Laparoscopic splenectomy is now currently used by most surgeons in the treatment of many haematological diseases. The operative technique varies depending on the surgeon, but results are usually comparable among published series. We have reviewed 104 papers about laparoscopic splenectomy for haematological diseases and paid particular attention to surgical aspects and early postoperative results. We searched MEDLINE from January 1989 to April 1998, and of the 104 papers that we found 41 fulfilled our criteria of large series published in peer-reviewed journals that had been cited often. They usually compared laparoscopic and open splenectomy and focused on common problems (such as accessory spleens) and technical aspects (such as bleeding).

Laparoscopic splenectomy is reported by most authors to be as safe and effective as open splenectomy for haematological diseases. It also has several advantages over the open approach, such as shorter and less complicated postoperative stay with better cosmetic results and more rapid return to full activities.

Key words: laparoscopic surgery, splenectomy, haematology, lymphoma, leukaemia, anaemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, complications, laparotomy.

Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Dissection in Breast Cancer: Results in a Large Series

Umberto Veronesi, Giovanni Paganelli, Giuseppe Viale, Viviana Galimberti, Alberto Luini, Stefano Zurrada, Chris Robertson, Virgilio Sacchini, Paolo Veronesi, Enrico Orvieto, Concetta De Cicco, Mattia Intra, Giampiero Tosi, Daniela Scarpa

Istituto Europeo di Oncologia Milan, Italy.

Background: Axillary lymph node dissection is an established component of the surgical treatment of breast cancer, and is an important procedure in cancer staging; however, it is associated with unpleasant side effects. We have investigated a radioactive tracer-guided procedure that facilitates identification, removal, and pathologic examination of the sentinel lymph node (i.e., the lymph node first receiving lymphatic fluid from the area of the breast containing the tumor) to predict the status of the axilla and to assess the safety of foregoing axillary dissection if the sentinel lymph node shows no involvement.

Methods: We injected 5-10 MBq of ^{99m}Tc -labeled colloidal particles of human albumin peritumorally in 376 consecutive patients with breast cancer who were enrolled at the European Institute of Oncology during the period from March 1996 through March 1998. The sentinel lymph node in each case was visualized by lymphoscintigraphy, and its general location was marked on the overlying skin. During breast surgery, the sentinel lymph node was identified for removal by monitoring the acoustic signal from a hand-held gamma ray-detecting probe. Total axillary dissection was then carried out. The pathologic status of the sentinel lymph node was compared with that of the whole axilla.

Results: The sentinel lymph node was identified in 371 (98.7%) of the 376 patients and accurately predicted the state of the axilla in 359 (95.5%) of the patients, with 12 false-negative findings (6.7%; 95% confidence interval = 3.5% - 11.4%) among a total of 180 patients with positive axillary lymph nodes.

Conclusions: Sentinel lymph node biopsy using a gamma ray-detecting probe allows staging of the axilla with high accuracy in patients with primary breast cancer. A randomized trial is necessary to determine whether axillary dissection may be avoided in those patients with an uninvolved sentinel lymph node.

Can dietary factors influence prostatic disease?

M.S.Morton, A, Turkes, L. Denis* and K. Griffiths

Tenovus Cancer Research Centre, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff, UK and * Oncology Centre Antwerp, Antwerp, Belgium

Prostate cancer is now one of the most commonly diagnosed cancers in the West [1]; worldwide, the incidence is rising annually by 2-3% [2]. In North American men prostate cancer is now the second most commonly diagnosed cancer after skin cancer, and the second most common cause of death from cancer after that of the lung. There were 317 000 new cases diagnosed in the USA in 1996 and 41 000 men died from the disease that year [3].

There is considerable geographical variation in the age-adjusted incidence of cancer of the prostate [4]. However, autopsy studies reveal that the incidence of latent carcinoma of the prostate is the same in men from both East and West [5]. The incidence of clinically malignant disease is highest in black North American men, some 30-fold greater than in Japanese men, and 120 times greater than that seen in Chinese men in Shanghai [4]. For Japanese migrants to North America the incidence increases to about half that of the indigenous population within one or two generations [6]. The epidemiological phenomena observed in migrating populations appears sufficiently quickly to suggest that dietary and environmental factors, rather than genetic ones, are responsible.

Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study

Katarina Augustsson, Kerstin Skog, Margaretha Jägerstad, Paul W Dickman, Gunnar Steineck

Summary

Background: Heterocyclic amines formed in cooked meat and fish are carcinogenic in animal models and form DNA adducts in human beings. We undertook a study to assess whether these substances are related to the risks of cancer in the large bowel and urinary tract.

Methods: In a population-based case-control study, cases were identified from the Swedish cancer registry. Controls were randomly selected from the population register. Information on intake of various foods and nutrients was assessed by questionnaire, with photographs of foods cooked at various temperatures. We measured the content of heterocyclic amines in foods cooked under these conditions.

Findings: Information was retrieved from 553 controls, 352 cases of colon cancer, 249 cases of rectal cancer, 273 cases of bladder cancer, and 138 cases of kidney cancer. The response rate was 80% for controls and 70% for cases. The estimated daily median intake of heterocyclic amines was 77 ng for controls, and 66 ng, 63 ng, 96 ng, and 84 ng for cases with cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney, respectively. The relative risk for the intake of heterocyclic amines (highest vs lowest quintile) was 0.6 (95% CI 0.4-1.0) for colon cancer, 0.7 (0.4-1.1) for rectal cancer, 1.2 (0.7-2.1) for bladder cancer, and 1.0 (0.5-1.9) for kidney cancer. Seven cases, but no controls, had an estimated daily intake of heterocyclic amines above 1900 ng.

Interpretation: Intake of heterocyclic amines, within the usual dietary range in this study population, is unlikely to increase the incidence of cancer in the colon, rectum, bladder, or kidney. For daily intakes above 1900 ng, our data are consistent with human carcinogenicity, but the precision was extremely low.

Tomatoes, Tomato-Based Products, Lycopene, and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature

Edward Giovannucci

Channing Laboratory, Department of Medicine. Brigham and Women's Hospital

The epidemiologic literature in the English language regarding intake of tomatoes and tomato-based products and blood lycopene (a compound derived predominantly from tomatoes) level in relation to the risk of various cancers was reviewed. Among 72 studies identified, 57 reported inverse associations between tomato intake or blood lycopene level and the risk of cancer at a defined anatomic site; 35 of these inverse associations were statistically significant. No study indicated that higher tomato consumption or blood lycopene level statistically significantly increased the risk of cancer at any of the investigated sites. About half of the relative risks for comparisons of high with low intakes or levels for tomatoes or lycopene were approximately 0.6 or lower. The evidence for a benefit was strongest for cancers of the prostate, lung, and stomach. Data were also suggestive of a benefit for cancers of the pancreas, colon and rectum, esophagus, oral cavity, breast, and cervix. Because the data are from observational studies, a cause-effect relationship cannot be established definitively. However, the consistency of the results across numerous studies in diverse populations, for case-control and prospective stud-

ies, and for dietary-based and blood-based investigations argues against bias or confounding as the explanation for these findings. Lycopene may account for or contribute to these benefits, but this possibility is not yet proven and requires further study. Numerous other potentially beneficial compounds are present in tomatoes, and, conceivably, complex interactions among multiple components may contribute to the anticancer properties of tomatoes. The consistently lower risk of cancer for a variety of anatomic sites that is associated with higher consumption of tomatoes and tomato-based products adds further support for current dietary recommendations to increase fruit and vegetable consumption.

31/18 – JAMA 281:720-726, 1999

Stage at Diagnosis and Treatment Patterns Among Older Women With Breast Cancer

An HMO and Fee-for-Service Comparison

Gerald F. Riley, MSPH; Arnold L. Potosky, PhD; Carrie N. Klabunde, PhD; Joan L. Warren, PhD; Rachel Ballard-Barbash, MD

Context: Few studies have compared patterns of care in health maintenance organization (HMO) and fee-for-service (FFS) settings.

Objective: To examine breast cancer stage at diagnosis and, for those at an early stage, treatment patterns for elderly women in HMO and FFS settings.

Design: Cancer registry data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program linked to Medicare enrollment records.

Settings and Participants: Women aged 65 years or older residing in 11 geographic areas who were newly diagnosed as having breast cancer between 1988 and 1993.

Main Outcome Measures: Standardized percentage of cases diagnosed at late stages for HMO vs FFS; standardized percentage of early-stage cases undergoing initial treatment with breast-conserving surgery (BCS); and, among BCS cases, standardized percentage receiving adjuvant radiation therapy. Standardization was achieved through logistic regression, controlling for patient demographics, cancer history, county of residence, year of diagnosis, and educational attainment at the census tract level. Analyses of treatment patterns were controlled for stage at diagnosis and tumor size.

Results: The HMO enrollees were less likely to have breast cancer diagnosed at late stages than FFS patients (HMO, 7.6%; FFS, 10.8%; difference, - 3.2% [95% confidence interval (CI), - 4.2% to -2.2%]). Among early-stage cases, the percentages undergoing BCS were similar in HMO and FFS settings overall (HMO, 38.4%; FFS, 36.8%; difference, 1.6% [95% CI, 0.0%-3.2%]); percentages varied markedly at the individual plan level. Among women undergoing BCS, HMO enrollees were significantly more likely to receive radiation therapy but, again, results varied by plan (HMO, 69.0%; FFS, 63.7%; difference, 5.3% [95% CI, 2.9%-7.7%]). In general, use of BCS and radiation therapy was substantially higher than that found in an earlier study examining cases diagnosed between 1985 and 1989.

Conclusions: Treatment of early-stage breast cancer in HMOs often differs from local FFS patterns, but not in a consistent way. During the period of our study, elderly HMO enrollees did not appear to have systematic access problems with adjuvant radiation therapy following BCS compared with women in a FFS setting.

The clinical utility of the Revised European – American Lymphoma (R.E.A.L.) Classification: Preliminary results of a prospective study in patients with non-Hodgkin's lymphoma from a single centre

J. W. Sweetenham,¹ P. F. M. Smartt,¹ B. S. Wilkins,² J. C. Pellatt,¹ J. L. Smith,³ A. Ramsay² & J. M. A. Whitehouse¹

¹CRC Wessex Medical Oncology Unit, Departments of ²Pathology and ³Immunology, University of Southampton and Southampton University Hospitals NHS Trust, Southampton, UK

Background: The clinical applicability of the Revised European-American Lymphoma (R.E.A.L.) Classification has been demonstrated in several retrospective studies. The present, ongoing study was initiated to evaluate the clinical and pathological utility of the R.E.A.L. Classification compared with the Working Formulation (WF) in a prospective fashion, in an unselected patient population treated at a single institution.

Patients and methods: Prospective data were collected on 596 biopsies from 557 patients referred with an initial diagnosis of lymphoma. After initial histologic review, 465 biopsies from 441 patients were confirmed as non-Hodgkin's lymphoma (NHL), 412 of which could be classified in R.E.A.L. and WF.

Results: According to WF criteria, 25% were low grade, 58% intermediate grade and 2% high grade. 14% could not be allocated to a WF subtype. According to R.E.A.L., 46% were diffuse large B cell, 19% follicle centre lymphoma, 6% marginal zone, 6% small lymphocytic, 4% mantle cell, and 3% T-cell anaplastic large cell. For those with B-cell NHL, 7% were unclassifiable in WF compared with 1% in R.E.A.L. Corresponding figures for T-cell NHL were 68% and 3%, respectively.

Conclusions: Preliminary results confirm the clinical utility of the R.E.A.L. Classification in a single institution setting, demonstrating that cases were more readily sub-typed in R.E.A.L. compared with WF. Frequencies are comparable with I.L.S.G. data. Further follow up with large patient numbers is on-going to analyse survival data with reference to clinical prognostic factors.

Key words: lymphoma, non-Hodgkin's, R.E.A.L. Classification.

p53 and chemosensitivity

C.G. Ferreira, C. Tolis & G. Giaccone

Department of Medical Oncology, University Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Summary

Background: Although hematologic malignancies and some solid tumors such as germ cell tumors and pediatric malignancies can be cured by cytotoxic treatment, the most prevalent solid tumors are relatively resistant to these interventions. Apoptosis is involved in the cell kill of anticancer drugs and *p53* is believed to be of principal importance in this process. However *p53* also plays a role in cell cycle arrest and DNA repair, cellular processes that can decrease the sensitivity to chemotherapy. Therefore, *p53* may play a dual role after exposure to cytotoxic treatment, activating either mechanisms that lead to apoptosis or launching processes directing to DNA repair and survival of the cell.

Design: In this article, we review in details the *p53* functions involved in the mediation of chemosensitivity. The preclinical and clinical data published in the recent years about the relation between *p53* and chemosensitivity are discussed and the potential pitfalls associated to most of these studies, and that may account for the contradictory results produced so far are also mentioned.

Key words: apoptosis, chemosensitivity, cytotoxicity, *p53*

Breast cancer risk among women with psychiatric admission with affective or neurotic disorders: a nationwide cohort study in Denmark

K Hjerl¹, EW Andersen², N Keiding², A Sawitz³, JH Olsen⁴, PB Mortensen⁵ and T Jorgensen⁶

¹Department of Surgery K. Copenhagen University Hospital Corporation, Bispebjerg Hospital, DK-2400 Copenhagen NV Denmark; Departments of ²Biostatistics and ³Social Medicine and Psychosocial Health, Institute of Public Health, University of Copenhagen, 3 Blegdamsvej, DK-2200 Copenhagen N., Denmark; ⁴Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, 49 Strandboulevarden, DK-2100 Copenhagen ø, Denmark; ⁵Institute for Basic Psychiatric Research, Department of Psychiatric Demography, University of Aarhus, Psychiatric Hospital of Aarhus, DK-8240 Risskov, Denmark; ⁶Centre of Preventive Medicine, Medical Department C/F, Glostrup University Hospital, 57 Nordre Ringvej, DK-2600 Glostrup, Denmark

Summary: There is a considerable interest in the possible relationship between psychosocial factors and the onset of breast cancer. This cohort study was based upon two nationwide and population-based central registers: The Danish Psychiatric Central Register, which contains all cases of psychiatric admissions, and the Danish Cancer Registry, which contains all cases of cancer. The register-linkage was accomplished by using a personal identification number. The study population comprised all women admitted to psychiatric departments or psychiatric hospitals in Denmark between 1969 and 1993 with an affective or a neurotic disorder. Overall, 66 648 women comprising 199 910 admissions and 775 522 person-years were included. The incidence of breast cancer in the cohort was compared with the national breast cancer incidence rates adjusted for age and calendar time. In all, 1270 women with affective or neurotic disorders developed breast cancer subsequent to the first admission as compared with the 1242 women expected, standardized incidence ratio (SIR) = 1.02 (95% confidence interval 0.97 – 1.08). None of the hypothetical risk factors: type of diagnosis, age or calendar period at cohort entry, age at breast cancer, alcohol abuse, alcohol/drug abuse without further specification, total number of admissions, total length of admissions, or time from first admission showed a statistically significant effect on the relative risk of breast cancer. We found no support for the hypothesis that women admitted to a psychiatric department with an affective or a neurotic disorder subsequently have an increased risk of breast cancer.

Keywords: neoplasm breast; aetiology; affective disorder; neurotic disorders; alcohol abuse; non-specified abuse

Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil in previously treated metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study (PA 185)

Omer Kucuk¹, Kishan J. Pandya², Roland T. Skeel³, Howard Hochster⁴, and Martin D Abeloff⁵

¹Karmanos Cancer Institute, Wayne State University Detroit, Michigan; ²St. Mary's Hospital, Rochester, New York; ³Medical College of Ohio, Toledo, Ohio; ⁴New York University Medical Center, New York, NY; ⁵Johns Hopkins University Medical Center, Baltimore, Maryland

Purpose: The present study was conducted to investigate the efficacy and toxicity of a cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) combination in previously treated advanced breast cancer.

Methods: Thirty-six women with recurrent metastatic breast cancer were entered on a phase II study of 5-FU 1000 mg/m²/day given intravenously as a continuous infusion on days 1-3 and cisplatin 30 mg/m²/day given intravenously over 1 h on days 2-4, repeated every 21 days. All subjects had received one previous chemotherapy regimen for

metastatic disease and either progressed during treatment or relapsed after responding to previous chemotherapy. Fourteen patients had also received previous adjuvant chemotherapy, 17 patients had previous radiation therapy, and 29 patients had previous hormonal therapy.

Results: Among 32 response-evaluable patients, there were 10 partial remissions (31%) and 1 complete remission (3%), with an overall objective response rate of 34%. Median duration of response was 4 months. Median survival was 10.5 months for responders and 9.5 months for the entire group. Toxicity was mild to moderate in most patients. Overall twelve patients experienced grade 3 toxicity (10 hematologic, 1 mucositis, and 2 nausea). There were no grade 4 or 5 toxicities.

Conclusion: Infusional cisplatin and 5-FU is a well tolerated and active regimen in women with previously treated advanced breast cancer.

Key words: chemotherapy, cisplatin, 5-fluorouracil, metastatic breast cancer.

31/23 – *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 32, 113-124, 1999

Economic evaluations of systemic adjuvant breast cancer treatments: methodological issues and a critical review

Petra J. van Enchevort^a, Elisabeth M. TenVergert^a, Sandra Schrantee^a, Frans F.H. Rutten^b, Elisabeth G.E. de Vries^c

^aOffice for Medical Technology Assessment, University Hospital Groningen, P.O. Box 30.001, CMC4 Y2129, 9700 Groningen, Netherlands

^bInstitute for Medical Technology Assessment, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands

^cDepartment of Medical Oncology, University Hospital Groningen, Groningen, Netherlands

During the last 2 decades economic evaluations became more and more important. The reason for this is 2-fold. First of all, in this period, there was a high increase in health care costs. Secondly, the available resources are limited. Therefore, it became increasingly important that the available resources were used in an optimal way, that is, in such a way that the most benefit for the patients is obtained. To realise this maximum benefit, economic evaluation is an important tool. Economic evaluation can help to make clear which health care interventions give good value for money, that is, which interventions give a high benefit in relation to what they cost.

Economic evaluations are particularly important in health care areas in which considerable costs are induced. Breast cancer is a major public health problem and therefore leads to considerable costs. Annually, in the USA 183 000 women are diagnosed and 46 000 women are dying of breast cancer [1]. In 1993, the health care costs of initial, continuing and terminal breast cancer treatment in the USA were estimated to be US\$ 10813, 1084 and 17 686 per patient, respectively [2].

In the Netherlands, breast cancer is the most frequent invasive tumour among females and accounts for one-third of all cancers in females [3]. The total health care costs of breast cancer in the Netherlands were estimated at 253 million Dutch guilders in 1988, which is about 13% of the total health care costs of cancer [4].

In this article, first we will address some basic concepts of economic evaluations. Afterwards, a review will be given of economic evaluations of adjuvant treatments for breast cancer. After describing briefly which treatments belong to the adjuvant treatments of breast cancer, the economic evaluations of systemic adjuvant breast cancer treatments will be critically examined. Finally, the results of the economic evaluations and the merit of those results will be discussed.

This article was written with clinical researches in mind. The aim of this article is to show clinicians which issues are important in economic evaluations, particularly when they are performed for adjuvant breast cancer treatments.

A *Revista Brasileira de Cancerologia – RBC* tem por finalidade publicar trabalhos relacionados a todas as áreas da Cancerologia. Serão artigos, opiniões, notas, debates, resenha, tese e informes.

Para cada trabalho publicado na *RBC* serão fornecidas cinco separatas ao primeiro autor.

Os textos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente à *RBC*, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da *RBC* e da decisão do seu Conselho Editorial. Os manuscritos não aceitos serão devolvidos ao autor. Os trabalhos aceitos publicados passarão a ser propriedade da *RBC* sendo vedada tanto sua reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, assim como sua tradução para outros idiomas, sem prévia autorização desta.

Os trabalhos aceitos para publicação poderão sofrer sua perfeita adequação no estilo editorial-gráfico da *RBC*, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico-científico seja alterado. No caso de o trabalho incluir tabelas e ilustrações previamente publicadas por outros autores e em outros veículos, é da responsabilidade do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos detentores do *copyright* dos mesmos.

Os trabalhos devem ser enviados, em duas vias (uma original e uma cópia), para:

Revista Brasileira de Cancerologia
Coordenação de Ensino e Divulgação Científica
– INCA/MS
R. do Rezende, 128 – Centro
20231-092 – Rio de Janeiro – RJ

No caso de estudos experimentais é obrigatório a inclusão da declaração de que todos os procedimentos propostos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

Diretrizes para a preparação do original

O original deve ser enviado em três cópias impressas, em folha de papel branco, tamanho A4 (210 X 297 mm); com margens de 25 mm em ambos os lados e espaço

duplo em todas as seções; fonte Times New Roman, tamanho 11; páginas numeradas no canto superior direito, a começar pela página de rosto. Utilizar preferencialmente o processador de textos Microsoft Word. Não enviar cópia em disquete inicialmente, pois um grande número de originais retornam aos autores para que sejam atendidas sugestões dos revisores; recomenda-se guardar uma cópia do trabalho em disquete, que será solicitado em caso de aceitação para publicação. O tamanho máximo recomendado é de 15 páginas para artigos originais, 8 páginas para relatos de caso e duas páginas para cartas ao editor, incluindo as referências bibliográficas.

O original, incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas, deve seguir os requisitos uniformes para originais submetidos à revistas biomédicas. Cada seção deve ser iniciada em nova folha, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras. Seguem as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto

Desta lauda devem constar o título do trabalho (na língua original e em inglês), o(s) nome(s) do(s) autor(es) e sua(s) qualificação(ões) profissional(is) e docente(s), além do local de realização do trabalho e seu endereço. Caso o trabalho tenha sido apresentado em reunião científica, isso deve ser indicado no rodapé da lauda; o mesmo se aplica a subvenções, com indicação do patrocinador e do número do processo.

Resumos

Devem ser apresentados dois resumos: um em Português, ou na língua original em que o trabalho foi escrito, e outro em Inglês. Cada resumo deve conter cerca de 200 palavras e vir acompanhado de um máximo de seis palavras-chave e key words.

Texto propriamente dito

O texto dos trabalhos deverá ser dividido nos principais subtítulos: *Introdução, Revisão de Literatura, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências Bibliográficas.*

As subdivisões dessas seções deverão estar bem claras, preferencialmente pelo uso de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex. 1., 1.1., 1.2.1, etc.). Outras modalidades de trabalhos deverão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

Tabelas

Cada tabela deverá ser digitada em lauda separada, numerada consecutivamente com algarismos arábicos e com um título que defina e identifique, sucintamente, seu conteúdo (p.ex. Tabela 5. Alterações circadianas nas frações de colágeno em ossos e cartilagens). Suas informações devem ser suficientemente claras e devem complementar – e não duplicar – o texto.

Ilustrações

São consideradas ilustrações todas as fotografias, radiografias, desenhos, esquemas, croquis, resultados de documentos (fichas médicas, laudos de laboratório etc.), entre outros.

A fim de que sejam bem reproduzidas, as ilustrações devem ser originais (e não fotocópias). No caso de desenhos, esquemas etc., estes devem ser feitos sobre papel sclöller, vegetal ou outro de uso técnico, traçados a nanquim preto; palavras, símbolos, algarismos etc., que componham as ilustrações, devem ser aplicados sobre papel vegetal, que recubra, de modo preciso, as mesmas ilustrações. No caso de fotografias, estas devem ser em preto-e-branco e sobre papel fosco, com pelo menos 12 X 9 cm. Radiografias, ultra-sonografias e similares poderão receber uma máscara que indique a melhor área a ser reproduzida.

Cada ilustração deverá ser colocada sobre uma lauda cujo rodapé contenha sua legenda, datilografada nos mesmos moldes dos títulos das tabelas (p.ex. Figura 2. Úmero de quatro dias.) (PAS; 400X).

Fotos coloridas custarão aos autores o preço dos fotolitos (contato prévio com os editores).

Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na ordem em que são citadas (entre parênteses) no texto. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o *Index Medicus*. Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos etc. não devem ser

incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

A *RBC* segue as orientações para elaboração de referências bibliográficas do Comittee of Journal Editors e publicadas sob o nome Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (*Annals of Internal Medicine* 1982; 96 - part 1: 766-771) e sugere aos autores sua consulta em caso de dúvida. Seguem alguns exemplos:

- *Artigos de revista* – listar todos os autores quando seis ou menos; se forem sete ou mais, listar somente os três primeiros e acrescentar et al.

KROEFF, M. Câncer e gravidez. Sarcoma da parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. *Rev Bras Cancerol* 1947; 1: 31-41.

HERSH, E.M.; MAVLIGIT, G.M.; GUTTERMAN, J.U. Immunodeficiency in cancer and the importance of immuneevaluation in the cancer patient. *Med Clin North Am* 1976; 60: 623-639.

- Livros

ELSEN, H.N. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974.

- Capítulo de livro

WEINSTEIN, L.; SWARTZ, M.N. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman W A Jr. Sodeman W A, eds. Pathologic physiologic: mechanisms of disease. 2^a ed., Philadelphia: WB Saundes 1994; 457-472.

- Referências bibliográficas

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47

Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J. Pediatr (Rio J.)* 1997; 73:213-24.

Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *DOU* 1996 Oct 16; nº 201, seção 1:21082-21085.

The purpose of the *Revista Brasileira de Cancerologia* – RBC (“The Brazilian Journal of Oncology”) is to publish cancer-related manuscripts. There will be accepted articles, opinions, comments, notes, summaries and written debates.

Five copies of each published manuscript will be given to the main author.

The manuscripts must have never been published before, and should have been sent to RBC only. It is not allowed for a manuscript to be forwarded to another periodical. Publishing of the manuscript will depend on the strict observance of RBC’s guidelines and by decision of the editorial board. Manuscripts that are not accepted will be sent back to their authors. Manuscripts that are accepted and published will become property of RBC, and it is forbidden their publication in other periodicals or their translation to other languages without prior authorization by RBC.

Manuscripts accepted for publication may have their texts slightly modified to suit RBC’s graphic and editorial style, without any change of the technical and scientific content. In case there are tables and/or illustrations of previously published articles, it is up to the author to provide proof of authorization for their use, properly signed by copyright holders.

Three copies of the manuscript should be sent to:

Revista Brasileira de Cancerologia
 Coordenação de Ensino e Divulgação Científica –
 INCA/MS
 R. do Rezende, 128 – Centro
 20231-092 – Rio de Janeiro – RJ

In the case of experimental studies, it is mandatory the inclusion of a declaration stating that all proposed procedures were approved by the ethics in research committee of the organization the authors work at, or, if there is no such committee, by another ethics committee in research referred to by the National Committee of Ethics in Research, of the Brazilian Ministry of Health.

Guidelines for presenting manuscripts

The manuscript should be sent in three printed copies, in white paper size A4 (210 X 297 mm); margins of 25 mm in both sides and double space in all sections; font Times News Roman, size 11; numbered pages on the upper right side, starting with the cover page. Preference is given to the use of Microsoft Word word processor. Do not send a copy in a disquette, at first, as a high number of originals are returned to their authors for revision to be made; however, a copy should be kept in a disquette, as this will be required for publication. The manuscript should have 15 pages at the most for original articles, 8 pages for case reports and 2 pages for letters to the editor, including references.

The manuscript, including tables, illustrations and references, should follow the established requirements for biomedical publications. Each section should begin in a new page, in the following order: cover page, abstract in Portuguese, abstract in English, text, acknowledgements, references, tables (each complete table with the title and footnote should be in a separate page) and illustration with legends. The main guidelines for each section are:

Cover Page

In this page, there should be the title of the manuscript (in its original language and in English), the name(s) and professional qualification of the author(s), the facility where the work was carried out, and the authors’ address. In case the work has been presented in a scientific meeting, this should be indicated by the footnote on the page; the same goes for grants, with the indication of sponsor and process number.

Abstracts

Abstracts should be presented in their original language and in English. Each abstract should have about 200 words, and a maximum of six key words.

The Manuscripts

The manuscript should be divided in the main subtitles: *Introduction, Review of Literature, Methods, Results, Discussion, Conclusion, and References.*

The subdivisions of these section should be very clear; preference is given to the use of arabic numbers, in such a way that hierarchy of the different subtitles is clear (for instance, 1., 1.1., 1.2.1, etc.). Other types of work should keep an appropriate sequence, to keep the hierarchy of the text.

Tables

Each table should be typed in a separate page, consecutively numbered with arabic numbers, and displaying a title that summarizes its content (for instance, Table 5. Circadian Changes in Colagenous Fractions in Bones and Cartilage). Its information should be very clear and add to the text, not replicate it.

Illustrations

All pictures, X-ray plates, drawings, diagrams, sketches, document outcomes (medical files, lab reports, etc.), among others, are considered illustrations.

For a better print quality, the illustration should be original (and not a photocopy). In the case of drawings, sketches, etc., one must use sclöller or any other type of special drawing paper, and the work should be in black China ink; words, symbols, numbers, etc. that are part of the illustration should be placed on the paper in such a way that it matches precisely the illustration. In the case of pictures, they should be black and white on a matte paper, with a minimum size of 12 X 9 cm. X-ray plates, ultra-sound plates and alike may receive a mask indicating the best area to be reproduced.

Each illustration should be placed in a page with the legend on the footnote typed just like the title of the tables (for instance, Figure 2. A four-day umerus) (PAS; 400X).

For color pictures, the authors will have to pay for the photolotography, upon previous consent of the editors.

References

They should be listed in the order they appear (in parenthesis) in the text. The titles of the journals should be abbreviated according to the *Index Medicus*. Personal notes, papers under development or unpublished should not be included in the references, but rather mentioned in a footnote. Accuracy of the references is responsibility of the authors.

RBC follows the Committee of Journal Editors guidelines for references, published as Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Annals of Internal Medicine 1982; 96 - part 1: 766-771), and suggest authors to read it, if there is any question. Below, there are some examples:

- *Journal articles* – list all authors when less than six; if seven or more, list the first three and add et al.

KROEFF, M. Câncer e gravidez. Sarcoma da parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. *Rev Bras Cancerol* 1947; 1: 31-41.

HERSH, E.M.; MAVLIGIT, G.M.; GUTTERMAN, J.U. Immunodeficiency in cancer and the importance of immuneevaluation in the cancer patient. *Med Clin North Am* 1976; 60: 623-639.

- Books

ELSEN, H.N. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974.

- Chapter of a book

WEINSTEIN, L.; SWARTZ, M.N. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman W A Jr. Sodeman W A, eds. Pathologic physiologic: mechanisms of disease. 2^a ed., Philadelphia: WB Saundes 1994; 457-472.

- References

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47

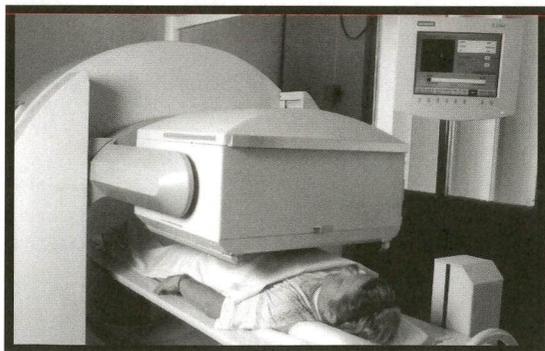
Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J. Pediatr.* (Rio J.) 1997; 73:213-24.

Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *DOU* 1996 Oct 16; n° 201, seção 1:21082-21085.

Exames de Medicina Nuclear



Gerência Comercial
Rua do Rezende,
128 - 3º andar / Centro
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: 242-1122 ramal 2320
Fax: 509-2811
e-mail: gercom@inca.org.br



O Hospital do Câncer I é um dos poucos no Rio de Janeiro que oferece tratamento do Câncer de Tireóide com Iodo¹³¹.

O Hospital dispõe de duas Gama Câmaras para realização dos exames de Medicina Nuclear.

Marcação de exames

Na semana de chegada da solicitação (em média cinco dias).

Os exames considerados de urgência poderão ser realizados dentro de 72 horas.

Agilidade

O laudo é fornecido no prazo de três a cinco dias, conforme o exame, podendo, porém, ser dado no mesmo dia do procedimento, se houver urgência.

Segurança no resultado

Os laudos são dados por dois médicos e liberados por um terceiro.

Infra-estrutura

- Localizado no 3º andar do Hospital do Câncer I, o setor ocupa uma área de 345 m².
- Salas de espera para os pacientes, sendo que os que estão acamados ficam em uma sala própria para maior comodidade.

Equipamentos de última geração

Os aparelhos existentes no Setor são duas Gama Câmaras (uma da marca GE e outra da marca SIEMENS) novas, e com grande qualidade de imagem, e que possibilitam exames com cortes tomográficos.

Capacidade de atendimento

De 30 a 40 exames/dia.

Os exames são considerados de ótimo padrão em relação às médias no Brasil.

Procedimento

(In vivo) - Cardiovascular

- Cintilografia do miocárdio - necrose
- Cintilografia do miocárdio - perfusão
- Cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas - repouso
- Cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas - esforço
- Fluxo sanguíneo das extremidades
- Hemorragias ativas
- Hemorragias não ativas
- Quantificação de "shunt" da direita para esquerda
- Quantificação de "shunt" periférico
- Venografia radioisotópica

(In vivo) - Músculo Esquelético

- Cintilografia das articulações ou extremidades
- Cintilografia óssea (corpo total)
- Fluxo sanguíneo ósseo

(In vivo) - Digestivo

- Cintilografia das glândulas salivares com ou sem estímulo
- Cintilografia do fígado e baço
- Cintilografia do fígado e vias biliares
- Divertículo de Meckel
- Esvaziamento esofágico - líquido
- Esvaziamento esofágico (semi-sólidos)
- Esvaziamento gástrico
- Refluxo gastro-esofágico
- Fluxo sanguíneo hepático

(In vivo) - Terapia

- Hipertireoidismo (Graves)
- Hipertireoidismo (Plummer)
- Câncer da tireóide
- Tratamento com MIGB
- Tratamento com samário (dor óssea)

(In vivo) - Oncologia/Infecologia

- Cintilografia com gálio 67
- Pesquisa de metástases do corpo inteiro
- Linfocintilografia
- Qualificação da captação pulmonar com gálio 67
- Cintilografia de mama (bilateral)

(In vivo) - Geniturinário

- Cintilografia renal (quantitativa ou qualitativa)
- Cistografia indireta
- Cintilografia testicular (escrotal)
- Estudo renal dinâmico
- Estudo renal dinâmico com diurético

(In vivo) - Hematológico

- Cintilografia do sistema reticulo-endotelial (medula óssea)

(In vivo) - Respiratório

- Aspiração pulmonar
- Cintilografia pulmonar (perfusão)

(In vivo) - Sistema Nervoso

- Cintilografia cerebral
- Fluxo sanguíneo cerebral
- Perfusão cerebral
- Spect cerebral

(In vivo) - Outros

- Cintilografia com MIGB (metaiodobenzilguanidina)

(In vivo) - Sistema Endócrino

- Cintilografia da tireóide com ou sem captação (I¹³¹)
- Cintilografia da tireóide com ou sem captação (Tc99m)
- Teste de estímulo da tireóide com TSH
- Teste de supressão da tireóide com T₃
- Teste do perclorato
- Cintilografia de paratireóide
- Cintilografia de parótidas

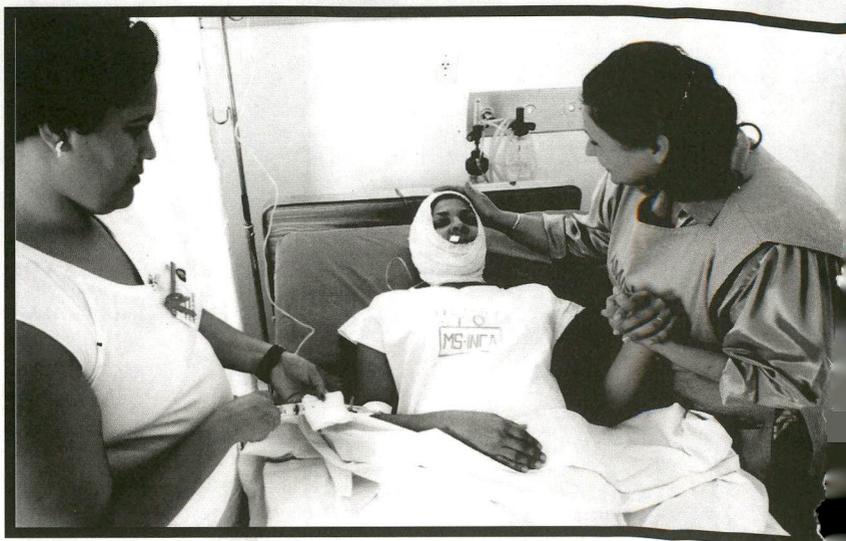
Suporte para pacientes com câncer

- *Internação domiciliar*
- *Internação hospitalar*
- *Atendimento ambulatorial e de emergência*

O Centro de Suporte Terapêutico Oncológico (CSTO), do INCA, destina-se ao atendimento hospitalar e ambulatorial de pacientes que necessitam de suporte clínico, mas tem como principal atividade a internação domiciliar.

Infra-estrutura hospitalar

- 84 leitos distribuídos em seis andares, em dependências do tipo quarto com banheiro, com dois leitos por quarto.
- Área para os atendimentos de Emergência e Ambulatorial, concebida para facilitar a movimentação de pedestres e dos pacientes em viaturas e cadeiras de roda, oferecendo conforto e ambiente agradável para todos.



Recursos humanos do CSTO

- Equipe de médicos, enfermeiros, assistentes sociais, nutricionistas, psicólogos, farmacêuticos, administradores, auxiliares de nível médio, motoristas etc.
- Serviços terceirizados desenvolvem as atividades de manutenção e infra-estrutura.

Horário de atendimento

- *Setor de emergência:* 24 horas por dia.
- *Ambulatório:* dias úteis, mediante agendamento prévio dos pacientes.
- *Internação domiciliar:* dias úteis, mediante agendamento prévio da equipe de visitação.



Gerência Comercial
Rua do Rezende,
128 - 3º andar / Centro
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: 242-1122 ramal 2320
Fax: 509-2811
e-mail: gercom@inca.org.br

Durante o período de internação do paciente, é desenvolvido o treinamento específico do cuidador pelo respectivo profissional.

Serviço de Terapia Nutricional

O Serviço de Nutrição do Hospital do Câncer I presta atendimento na área de Terapia Nutricional com eficácia e qualidade reconhecida há mais de 15 anos.

Os benefícios obtidos nesta terapia, tanto para os pacientes internados como para os pacientes ambulatoriais, justificam o investimento feito, anualmente.

Vantagens

A Terapia Nutricional do paciente portador de neoplasia é decisiva para o sucesso da terapêutica antitumoral.

O resgate do estado nutricional nesta população, cuja incidência de desnutrição é altíssima, permite uma evolução mais favorável deste paciente sob tratamento.

Formação de profissionais

O Serviço de Nutrição forma especialistas na área de Nutrição Oncológica, graduando duas turmas por ano, já tendo formado um total de mais de 25 especialistas.

Alguns módulos deste curso são específicos na formação e qualificação do profissional na área de Terapia Nutricional Enteral e Parenteral.

O Serviço de Nutrição do INCA oferece também estágios curriculares, com duração de seis meses, para alunos do 7º período do curso universitário de Nutrição na área de Nutrição Clínica.

O INCA foi pioneiro nesta atividade ambulatorial no Brasil, e mais uma vez se propõe a cumprir este papel científico, social e econômico.

Pesquisa

O INCA tem linhas de pesquisas abertas na área de nutrição, buscando determinar novas condutas na terapêutica enteral e parenteral do paciente desnutrido.

Essas pesquisas também procuram determinar as necessidades de suplementação e complementação de micronutrientes específicos para uma população de pacientes submetidos a condições hipercatabólicas.

Recentemente, o INCA desenvolveu um sistema de informatização para a Nutrição Clínica.

Regulamentação

A Terapia Nutricional Enteral e Parenteral foi recentemente regulamentada, criando-se desta forma rotinas para a sua execução.

Nesta regulamentação, passou-se a prever todas as etapas para a prescrição, preparo, transporte, administração, controle, evolução e avaliação terapêutica.

O INCA, porém, já se encontrava habilitado antes mesmo de se abrir fórum de discussão quanto a todas as etapas acima descritas.

Preparo e manipulação de dietas enterais

Equipamentos de qualidade

- Filtro de Osmose reserva, carvão ativado e filtragem até 0,5 micras, que garante uma excelente qualidade da água.
- Filtro absoluto de ar ambiente, com pressão positiva, que garante uma excelente qualidade do ar.
- Autoclaves, que garantem a esterilidade de todos os utensílios usados no preparo e envasamento.
- Capela de fluxo laminar, que garante um adequado ambiente de envasamento das dietas enterais.
- Pessoal experiente e qualificado na área de Terapia Nutricional Enteral e Parenteral, que permite precisão na indicação, na avaliação e na evolução terapêutica.

Serviços

- Indicação da Terapia Nutricional.
- Avaliação Nutricional por meio de Bioimpedância, Antropometria e Bioquímica.
- Evolução Nutricional Diária.
- Colocação de Sonda para a administração da dieta enteral.
- Entrega da dieta enteral no local duas vezes por dia.
- Dieta enteral com a marca INCA, adequada a todas as neoplasias e necessidades do paciente.



Gerência Comercial
Rua do Rezende,
128 - 3º andar / Centro
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: 242-1122 ramal 2320
Fax: 509-2811
e-mail: gercom@inca.org.br

Esterilização por Plasma Peróxido de Hidrogênio

O Hospital do Câncer I dispõe do que existe de mais moderno em equipamento de esterilização por plasma peróxido de hidrogênio.

O equipamento disponível é o STERRAD/G.E.

Características do Serviço

- Esterilização sem impregnação tóxica.
- Embalagem super-resistente: não rasga.
- Indicador químico de esterilização em cada embalagem.
- Processo de esterilização totalmente automático.
- Relatório de controle de qualidade por ciclo.
- Entrega e retirada do material pelo cliente.



Prazo de entrega: 6 horas

Restrições

- Materiais que contêm celulose ou algodão.
- Materiais tubulares com diâmetro menor que 1mm e comprimento maior que 2m.

Recebimento e Devolução:

- Realizado pela Central de Esterilização, nos dias úteis, nos seguintes horários:
 - *Recebimento: 8 às 12 horas*
 - *Devolução: 6 horas após recebimento*
 - *Recebimento: 12 às 18 horas*
 - *Devolução: a partir das 10 horas do dia seguinte*

 **INCA**
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Gerência Comercial

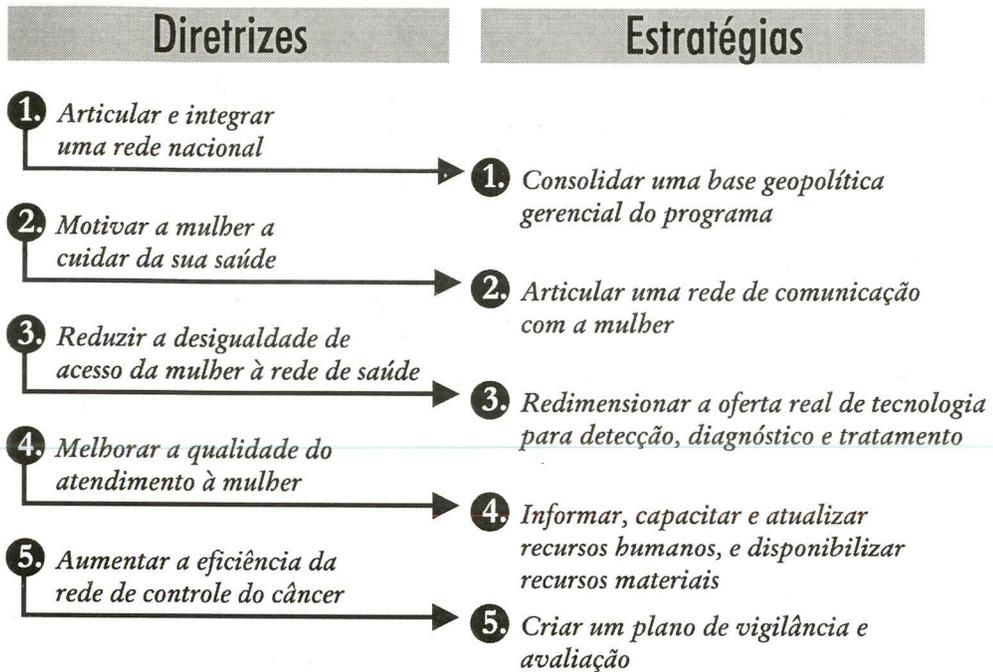
Rua do Rezende,
128 - 3º andar / Centro
Rio de Janeiro - RJ
Tel.: 242-1122 ramal 2320
Fax: 509-2811
e-mail: gercom@inca.org.br

• ERRATA •

Com referência ao artigo “Recomendações Básicas para o Controle do Câncer do Colo do Útero no Brasil” publicado na Rev. Bras. Cancerol. 46(1): 23-33, 2000 informamos:

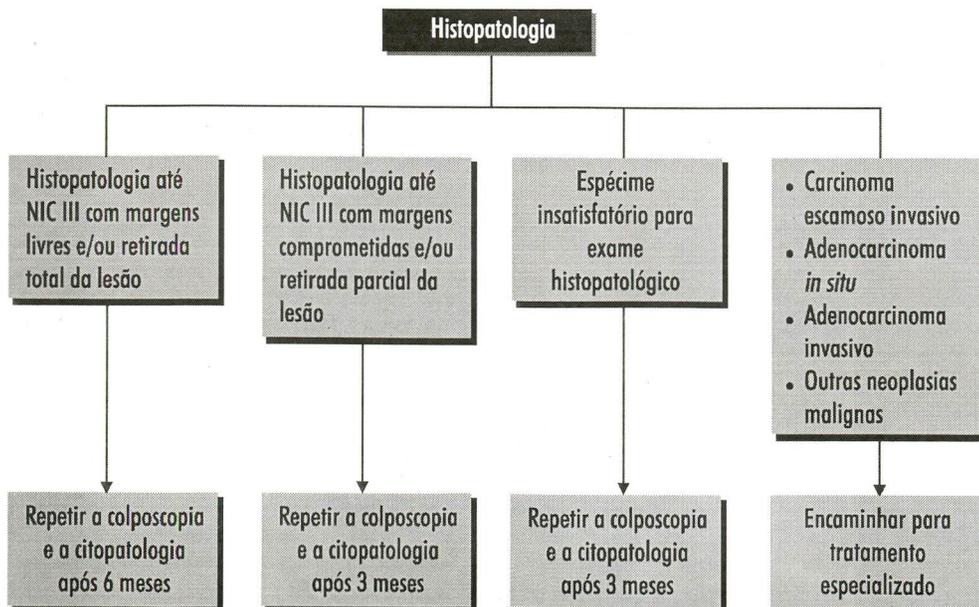
Aonde se lê:

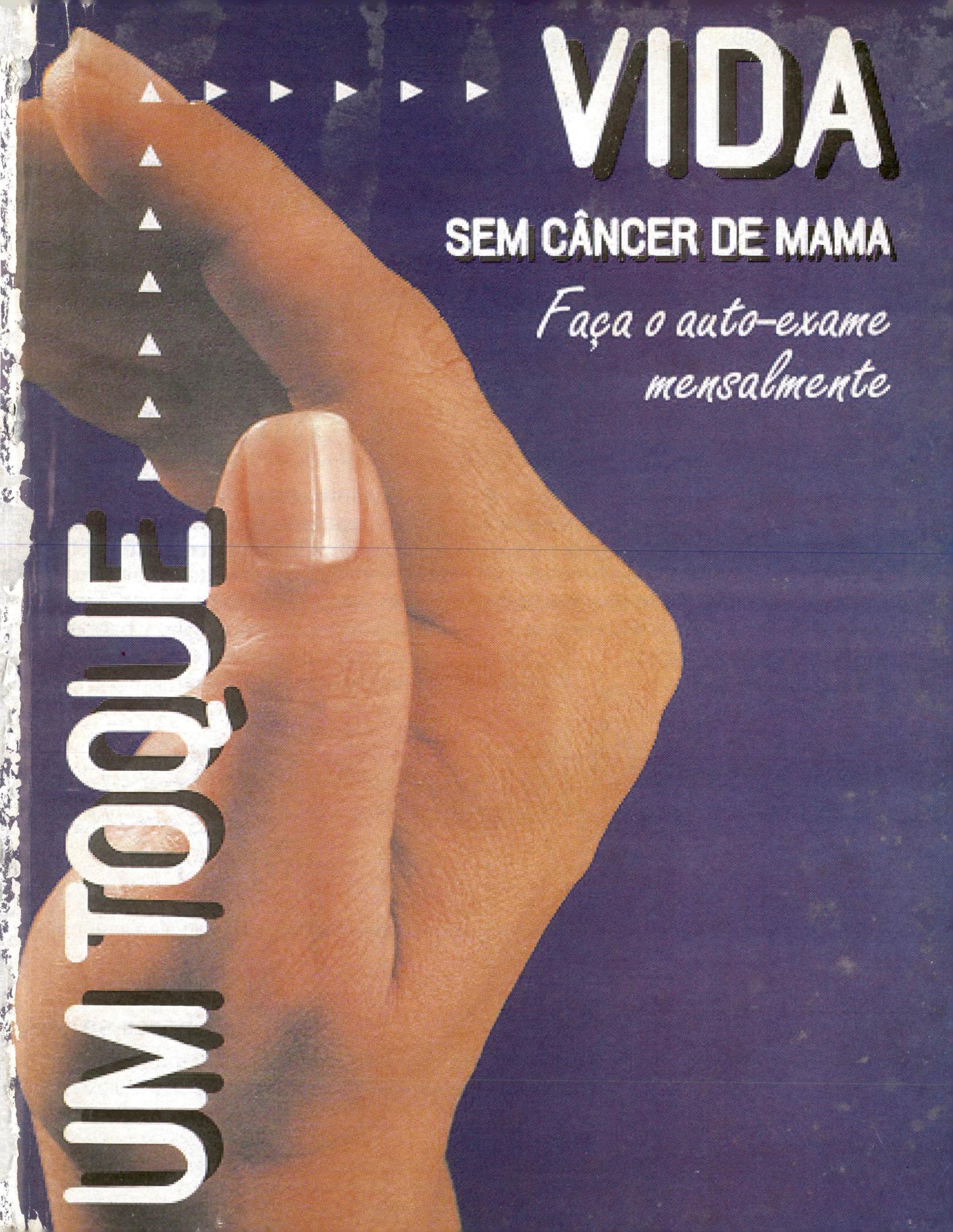
Quadro 6 - Condutas clínicas de acordo com o resultado do exame histopatológico.



Leia-se:

Quadro 6 - Condutas clínicas de acordo com o resultado do exame histopatológico.





VIDA

SEM CÂNCER DE MAMA

*Faça o auto-exame
mensalmente*

UM TOQUE

