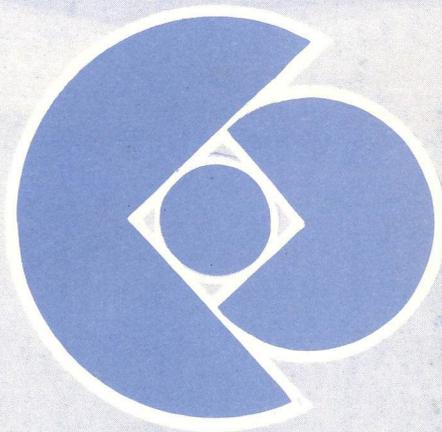


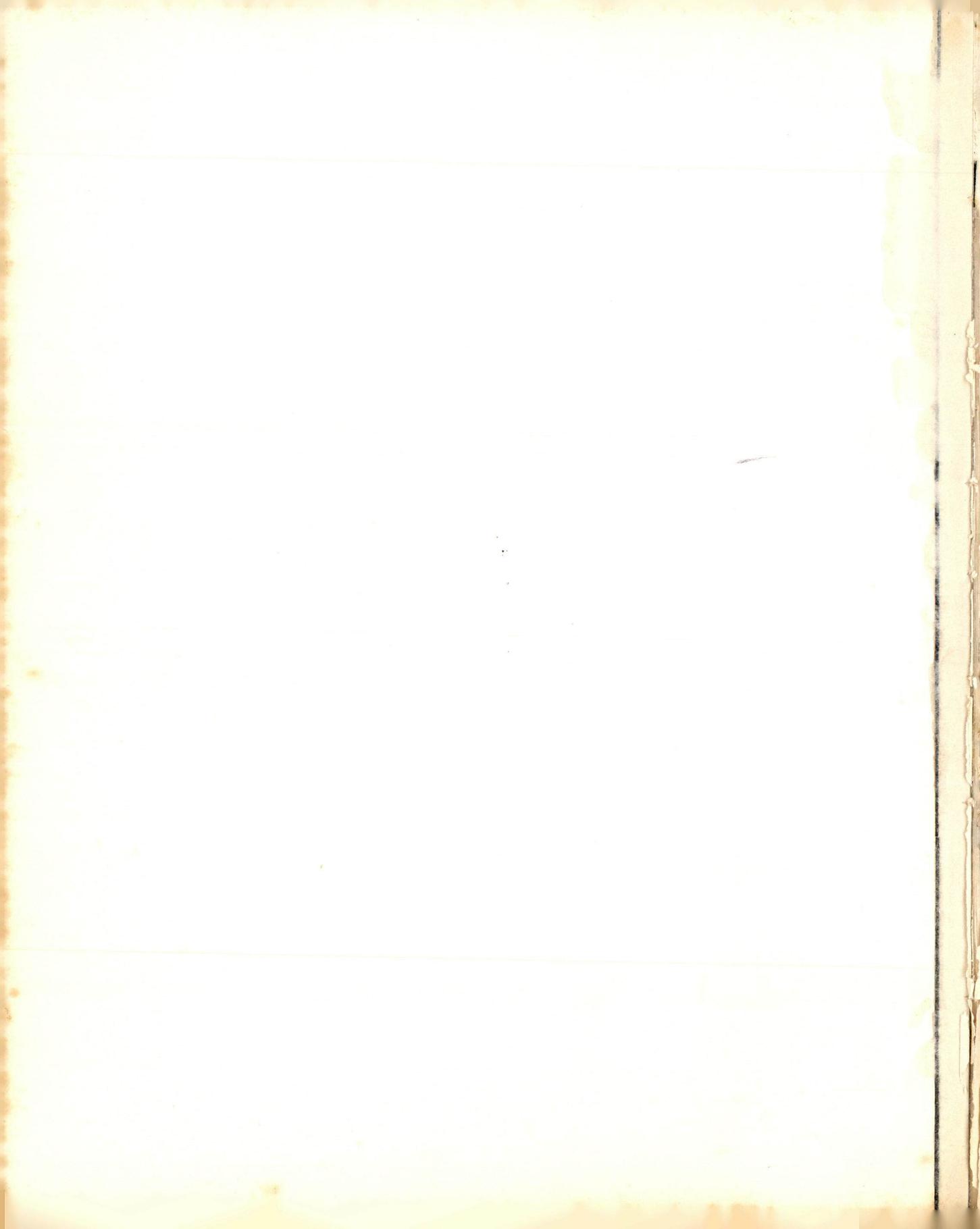
Ex 2

**revista
brasileira de
cancerologia**

24-7-83



Nº 5/76



REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Vol. 26 — Nº 5, Setembro/Outubro, 1976

Fundadores:

Alberto Lima de Moraes Coutinho
Jorge Sampaio de Marsillac Motta
Mario Kroeff
Moacyr Santos-Silva
Sergio Lima de Barros Azevedo



Diretor da Divisão Nacional de Câncer:

Humberto Torloni

Editor-científico:

Helácio José Martins
in memoriam

Editores-assistentes:

Humberto Torloni
Romero Bezerra Barbosa
Djalma de Oliveira

Revisora:

Dra. Corina Desirée da Costa Braga

Representantes:

Associações Nacionais de Controle ao Câncer
Universidades e Faculdades de Medicina e Odontologia
Secretarias de Saúde dos Estados
Instituições Médicas Públicas e Privadas

A
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
é o órgão oficial da
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

Publicação de distribuição gratuita às instituições médicas do País e estrangeiro e aos médicos em geral, de acordo com o critério da Divisão Nacional de Câncer.

Solicita-se permuta com Revistas Médicas

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE

ESPLANADA DOS MINISTÉRIOS – BLOCO 11
3º Andar – Tels.: (0612) 24-9494
24-4676
24-4692

70.000 BRASÍLIA – DF – BRASIL

ÍNDICE

	Pág.
– AÇÃO DO VM-26 EM CASOS DE DOENÇA DE HODGKIN ESTÁDIOS III E IV	5
Sebastião Cabral Filho	
José Ramos Júnior	
Eloy Parisi	
Normando de Bellis	
Itiel Bubman	
Alfonso Jimenes Mendes	
– ANTÍGENOS TUMORAIS, EM ESPECIAL O ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO	15
Evaldo Melo	
Marilene Melo	
Ilda Muramoto	
Ivan E. Rassi	
– MORBIDADE DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM PASSO FUNDO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL	29
Aventino Alfredo Agostini	
Ivo Antonio Vieira	
– CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER GÁSTRICO CONFORME LAURÉN	37
Fernando Paulino	
Anadil Roselli	
– DADOS MÍNIMOS NECESSÁRIOS PARA AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA EM CASOS DE CARCINOMA MAMÁRIO	43
Jaime de Queiroz Lima	
Maria Auxiliadora Cavalcanti da Silva	
– GRUPO DE TRABALHO SOBRE CARCINOMA CÉRVICO – UTERINO NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL	47
– GRUPO TÉCNICO DE ESTUDOS DO BCG EM CÂNCER – JULHO DE 1976 – RIO DE JANEIRO – BRASIL	53
– GRUPO TÉCNICO DE ESTUDOS DO BCG EM CÂNCER – VACINA BCG (BACILLUS CALMETTE – GUÉRIN)	55
– NORMAS E RECOMENDAÇÕES PARA O EMPREGO DO BCG EM CÂNCER	57
– RECOMENDAÇÃO ESPECIAL	59
– NOTICIÁRIO	61
– NORMAS PARA COLABORADORES DA REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA	66

ACÇÃO DO VM-26 EM CASOS DE DOENÇA DE HODGKIN ESTÁDIOS III E IV

Dr. Sebastião Cabral Filho *

Prof. Dr. José Ramos Júnior **

Dr. Eloy Parisi ***

Dr. Normando de Bellis ****

Dr. Itiel Bubman *****

Dr. Alfonso Jimenes Mendes *****

INTRODUÇÃO:

VM-26 é um derivado semi-sintético da podofilotoxina (4'-dimetil epipodofilotoxina β -D-teniliden glucosidico, Fig. 1) o qual tem mostrado acção citostática importante em uma série de tumores sólidos, principalmente nos linfomas.

Como o bloqueio da duplicação celular tem-se verificado na metáfase, parece que uma de suas ações mais importantes é a de "veneno do fuso acromático". De qualquer maneira, uma série de outras ações parece ocorrer na fase pré-mitótica, necessitando-se ainda um maior número de pesquisas para a sua verificação.

* Ex médico residente em Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente - SP.

Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia - Belo Horizonte - MG.

Médico Assistente do Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Santa Mônica - Belo Horizonte - MG.

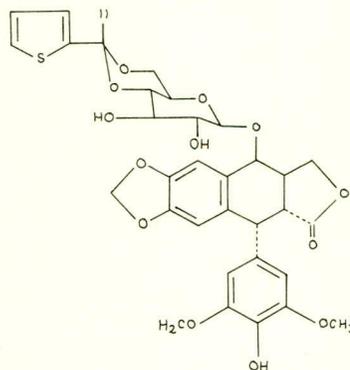
** Diretor do Departamento de Medicina do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

*** Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

**** Médicos titulares do Serviço de Clínica Médica do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

Outro fator importante da droga é a sua lipossolubilidade, o que lhe garante a transposição da chamada barreira hematoencefálica.

Fig. 1 - Fórmula estrutural do VM-26



OBJETIVO

O presente trabalho foi realizado no Hospital A.C. Camargo, da Fundação Antônio Prudente, de São Paulo, como parte de um grupo internacional de estudos, com base em Basileia, na Suíça, visando a verificação da ação da substância em pacientes portadores de moléstia de Hodgkin - estádios clínicos (EC) III e IV, nos quais a terapêutica indicada é a quimioterapia antitumoral.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados no presente estudo 10 (dez) pacientes portadores de doença de Hodgkin estádios III e IV, sendo utilizada a classificação proposta na Conferência de Rye 1965. (11).

A maioria dos pacientes foi classificada além dos critérios clínicos e laboratoriais, através da laparotomia com esplenectomia, mais biopsias hepáticas, ganglionares e de crista ilíaca. (10)

Foram considerados como causas para não inclusão no trabalho:

- a) Pacientes com leucócitos abaixo de $4.500/\text{mm}^3$ ou plaquetas abaixo de $150.000/\text{mm}^3$.
- b) Dúvidas quanto à classificação nos estádios clínicos III e IV.
- c) Tratamento anterior com grandes doses de outros agentes quimioterápicos.
- d) Gravidez.
- e) Pacientes com menos de quatro semanas de intervalo após o último tratamento.
- f) Prognóstico de sobrevivência abaixo de 2 meses.

Todos os casos foram avaliados antes, durante e após cada ciclo de tratamento, usando-se exame físico, exames hematológicos e bioquímicos do sangue e exame radiológico sempre que houvesse doença mensurável por este tipo de exame.

A classificação anátomo-patológica utilizada foi proposta na Conferência de Rye 1965 (predominância linfocitária, esclerose nodular, mista e depleção linfocitária). (11)

ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO

O VM-26 foi utilizado na dose de $30\text{mg}/\text{m}^2$ em dose diária e em ciclos de 5 dias com intervalos de 10 dias sem tratamento.

A administração foi feita por infusão venosa contínua durante 30-60 minutos, utilizando-se como veículo solução de glicose a 5%, 250 ml, tomando-se o cuidado de proteger a mistura da ação da luz.

Estas doses foram reduzidas segundo os seguintes critérios:

- a) Contagem de leucócitos abaixo de $3.000/\text{mm}^3$ e de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, redução da dose para 50%.
- b) Presença de outros efeitos colaterais, tais como alopecia, diarreia ou ulceração da boca, redução da dose para 50% ou 30%, dependendo da intensidade dos efeitos verificados.

A dose foi elevada para $50\text{mg}/\text{m}^2$ após o 2º ciclo, se não houve resposta clínica satisfatória e também se não ocorreram efeitos colaterais que contra-indicassem.

O tratamento foi interrompido sempre que:

- a) Não houve resposta após o 3º ciclo.
- b) Houve contagem de leucócitos abaixo de $2.000/\text{mm}^3$ ou de plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$.
- c) Houve presença de doenças associadas necessitando de suporte clínico intensivo.

AValiação DO EFEITO ANTI-TUMORAL

Todos os casos foram avaliados segundo os seguintes critérios:

a) Remissão completa (RC) — ausência de sinais clínicos laboratoriais ou radiológicos indicativos de atividade da doença.

b) Remissão incompleta (RI) — redução de 50% nos parâmetros mais importantes observados no início do tratamento.

c) Melhora (M) — melhora de menos de 50% nos parâmetros mais importantes observados no início do tratamento.

d) Progressão estacionada (PE) — quando houve interrupção em doença anteriormente em progressão, porém, sem outros benefícios.

e) Sem efeito (SE) — não houve modificação nos parâmetros iniciais da doença.

f) Progressão (P) — piora da doença em relação aos parâmetros iniciais ou aparecimento de novas lesões.

RESULTADOS

A idade dos pacientes variou entre 15 a 72 anos, sendo que somente um paciente do sexo feminino foi incluído no estudo (Tabela I).

No que diz respeito ao tratamento anterior, 6 pacientes haviam sido submetidos a tratamento, sendo que a maioria recebeu quimioterapia. O estadiamento cirúrgico com esplenectomia não foi considerado como tratamento anterior e o único caso considerado como tratamento cirúrgico, aqui incluído, foi submetido a esvaziamento cervical D. (Tabela I).

TABELA I -- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO IDADE, SEXO E TRATAMENTO ANTERIOR

E.C.	IDADE	SEXO		TRATAMENTO ANTERIOR			SEM TRATAMENTO ANTERIOR
		M	F	Cirurgia	Radio-terapia	Quimio-terapia	
III	15,19 20,39	4	0	0	1	2	2
IV	21,15,32 23,18,72	5	1	1	1	2	2

A maioria dos pacientes estudados foi classificada como estágio clínico IV, devendo também se salientar que a maioria foi classificada nas formas histológicas mista e depleção linfocitária da classificação de Rye 1965.

Não houve nenhum caso de remissão completa da doença com o tratamento instituído, porém, 60% dos casos apresentaram alguma resposta ao tratamento, sendo 4 classificados como remissão incompleta e 2 como melhora (Tabela II).

TABELA II -- RESPOSTA DE ACORDO COM ESTADO CLÍNICO

E.C.	RESPOSTAS			
	RC	RI	M	P
III	0	1	1	2
IV	0	3	1	2

RC = Remissão completa

M = Melhora

RI = Remissão incompleta

P = Progressão

Não nos foi possível fazer uma boa correlação entre a resposta verificada ao tratamento com o VM-26 e a forma histológica, devido ao pequeno número de casos, e também pelo fato de que a maioria dos pacientes (90%) se enquadrava em 2 formas histo-

lógicas, por coincidência as consideradas de pior prognóstico (celularidade mista e depleção linfocitária). O único paciente incluído dentre as chamadas formas de melhor prognóstico apresentou remissão incompleta (Tabela III).

TABELA III -- RESPOSTA EM RELAÇÃO À FORMA HISTO-PATOLÓGICA

Forma Histo-Patológica	RESPOSTAS			Nº de Pacientes
	RI	M	P	
Predominância Linfocitária	1	0	0	1
Esclerose Nodular	0	0	0	0
Mista	2	1	2	5
Depleção Linfocitária	1	1	2	4

RI = Remissão incompleta

M = Melhoria

P = Progressão

Quarenta por cento (40%) dos pacientes apresentaram progressão da doença durante o tratamento com VM-26, sendo que um deles evoluiu para o óbito, antes mesmo que se tentasse qualquer outra terapêutica, tendo feito somente o 1º ciclo do esquema proposto. Resolvemos mantê-lo entre os casos estudados, porém, é claro, não poderá ser considerado para as conclusões.

Após o tratamento com VM-26 aqueles casos considerados como não responsivos após o 2º ciclo, foram tratados de acordo com o esquema de De Vita (MOPP) (2).

Dos 5 casos submetidos ao MOPP, somente 2 apresentaram remissão completa, sendo que 2 deles continuaram em progressão, apesar do tratamento (Tabela IV).

TABELA IV – CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA AO VM-26 E RESPOSTA POSTERIOR AO MOPP

E.C.	RESPOSTA AO VM-26			RESPOSTA POSTERIOR AO MOPP				Sem Tratamento Posterior
	RI	M	P	RC	RI	M	P	
III	1	1	2	2	1	0	0	1
IV	3	1	2	0	0	0	2	4

RC = Remissão completa
RI = Remissão incompleta

M = Melhora
P = Progressão

TOXICIDADE

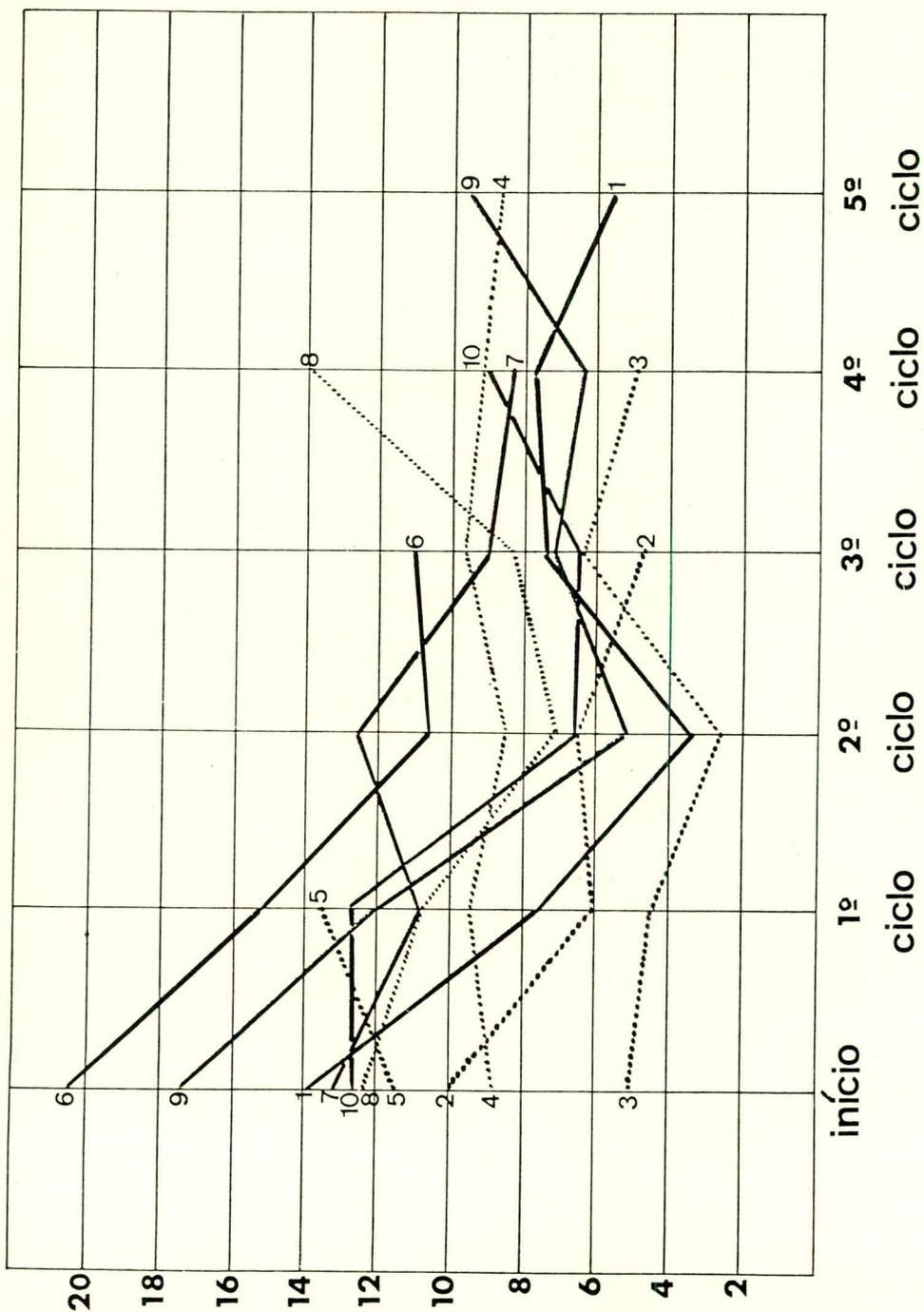
Praticamente não se observaram complicações ou efeitos tóxicos dignos de nota du-

rante o transcorrer dos casos estudados.

Em apenas um deles foi verificada uma contagem de leucócitos abaixo de 3.500/mm³ (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 — Contagem de leucócitos segundo a progressão do tratamento

LEUCOCITOS



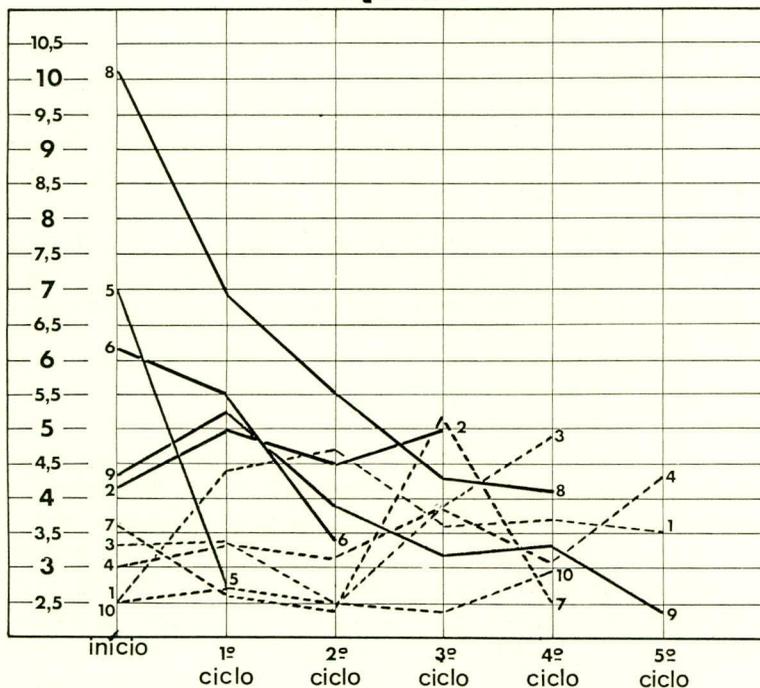
O mesmo ocorreu com a contagem de plaquetas (Gráfico 2), o que significa que a toxicidade para a medula óssea é realmente muito baixa, na dose empregada. Tanto a contagem de leucócitos como a de plaquetas foram feitas diariamente durante o transcorrer do tratamento, porém, para facilitar a análise e como não houve variações consi-

deráveis, resolvemos expor somente os valores iniciais, e aqueles verificados ao fim de cada ciclo.

Em alguns casos foi verificada plaquetose, porém, achamos que o fato foi devido a esplenectomia prévia e não como reação à droga (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 — Contagem de plaquetas segundo a progressão do tratamento

PLAQUETAS



Foram realizados mielogramas no início e no final de cada ciclo e não se encontraram alterações dignas de nota.

Foram analisados, também, todos os dados bioquímicos (provas de função hepática, provas de função renal, glicemia, ácido úrico), sendo que os dados não foram expostos, já que não se verificou nenhuma alteração em qualquer das provas, que se pudesse responsabilizar à medicação usada.

Em dois casos foi verificada alopecia moderada, após o 1º ciclo do tratamento, tendo evoluído no transcorrer de outros ciclos. Nestes casos não se verificou resposta ao tratamento.

Em outro caso houve extravasamento da medicação no tecido subcutâneo com reação local considerada leve. Houve ainda, em 2 outros casos, a verificação de febre após a infusão do medicamento.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Seis de nossos pacientes mostraram respostas objetivas ao tratamento instituído com o VM-26, e embora nenhum deles pudesse ser incluído na categoria e remissão completa, os resultados podem ser considerados bons, já que apresentaram também, em geral, má resposta ao esquema clássico de De Vita (2).

Devemos, ainda, levar em consideração que todos os casos, exceto um, pertenciam a formas histológicas consideradas de pior prognóstico (mista ou depleção linfocitária).

Podemos dizer que não tivemos efeitos colaterais. Um fato que nos chamou atenção e deve merecer registro foi que os dois casos que entraram no estudo e que tinham derrame pleural apresentaram remissão completa do derrame, ao 1º ciclo do tratamento, sendo que este detalhe foi também ressaltado por Mathé (9).

Não nos foi possível estabelecer uma relação entre as doses empregadas e a resposta terapêutica, porém, achamos baixas as doses usadas e serão necessários outros estudos usando-se doses maiores e, talvez, outros esquemas terapêuticos.

A nosso ver, doses semanais ou quinzenais únicas e mais altas, possivelmente em associação com outras drogas, poderiam oferecer melhores resultados. Concluímos, finalmente, que, pela sua eficiência e, principalmente, pela sua qualidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o VM-26 deve merecer estudos mais aprimorados e poderá, assim, compor o arsenal terapêutico antitumoral oferecendo uma opção a mais ao Oncologista Clínico.

SUMÁRIO:

Os autores estudaram a eficácia de uma nova droga derivada da podofilotoxina, em 10 casos de doença de Hodgkin EC III e IV, encontrando 60% de respostas objetivas, entretanto, sem nenhum caso de remissão completa. Além de 2 casos de alopecia de média intensidade, praticamente não encontraram efeitos colaterais ao tratamento instituído.

Os autores acharam baixas as doses empregadas, propondo estudos posteriores usando-se doses mais elevadas e em novos esquemas, principalmente com associação a outras drogas para melhor aproveitamento da potencialidade do VM-26. Finalmente, concluíram que o mesmo poderá compor o arsenal terapêutico antitumoral, considerando além da sua eficácia, a sua capacidade de transpor a barreira hematoencefálica.

SUMMARY

The authors studied the efficiency of a new podophyllotoxin derivative, in 10 patients with Hodgkin's disease stage III and IV. They obtained 60% of objective responses but no one case of complete remission. Apart from 2 cases of alopecia of median intensity, there were not any side effects with the treatment employed.

The authors also found that the doses given were low, proposing further studies with higher doses and new schemes, including the association of VM-26 to other drugs for a better use of the potentiality of this new compound. Finally they concluded that VM-26 could be part of the antitumoral therapeutic arsenal considering its efficiency and its capacity of transposing the hematoencephalic barrier.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BURCHENAL, J.H., CARTER, S. K.: "New cancer chemotherapeutic agents", *Cancer* **6**:1639, 1972.
- 2 — DE VITA, V.T. Jr., SERPICK, A. and CARBONE, P.P.: Combination of chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease, *Ann. Intern. Med.* **73**:881, 1970.
- 3 — European Organization for Research and the Treatment of Cancer: Clinical screening of 4'demethylepipodophyllotoxin-B-thenylidene glucoside (VM-26) in malignant lymphomas and solid tumors. *Brit. Med. J.* **2**:744, 1972.
- 4 — GLATSTEIN, E.; TRUEBLOOD, H.W., ENRIGHT, L.P., ROSENBERG, S.A. and KAPLAN, H.S.: Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease. *Radiology* **97**:425, 1970.
- 5 — GRADWOHL, P.R. and STAHELIN, H.: Effect of VM-26, a podophyllotoxin glucoside derivative on the uptake of 3H-thymidine, 3H-uridine, and 3H-leucine by P-815 mastocytoma cells in vitro. *International Cancer Congress Abstracts; Houston, Texas*, page 398, 1970.
- 6 — JUNGI, W. F.; SENN, H.J.: Clinical study of the new podophyllotoxin derivative, 4'demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethylidene-B-D-glucopyranoside) (NCS-141540; VP 16-213), in solid tumors in man. *Cancer Chem Rep.*, **59**:737, 1975.
- 7 — MATHÉ, G.; SCHWARZENBERG, L.: Two epipodophyllotoxin derivatives, VM-26 and VP 16213, in the treatment of leukemias, hematosarcoma, and lymphomas. *Cancer* **34**:985, 1974.
- 8 — MUGGIA, F.M.: Phase 1 study of 4'demethylepipodophyllotoxin-B-D-thenylidene glucoside (PTG, NSC 122819). *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* **11**:58, 1970.
- 9 — MUGGIA, F.M.; SELAWRY, O.S., and HANSEN, H.H.: Clinical Studies with a new podophyllotoxin derivative, 4'demethylepipodophyllotoxin-B-D-thenylidene glucoside. *Cancer Chemother Rep.* **55**:575, 1971.
- 10 — RIVERA, G.; AVERY, T.; PRATT, G.: 4'demethylepipodophyllotoxin-9'-(4,6-O-2-thenylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-122819: VM-26) and 4'demethylepipodophyllotoxin-9 (4,6-O-ethylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-141540: VP-16213) in childhood cancer: Preliminary Observations. *Cancer Chem Rep.* **59**:743, 1975.
- 11 — ROSENBERG, S. MD.: "A critique of the value of laparotomy and splenectomy and the evaluation of patients with Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **31**:1737, 1971.
- 12 — ROSENBERG, S.A. and KAPLAN, H.S.: "Hodgkin's disease and other malignant lymphomas". *Calif. Med.* **113**:23, 1970.
- 13 — SKLANSKY, B.D., MANN-KAPLAN, R.S.: 4'demethylepipodophyllotoxin-B-D-thenylidene-glucoside (PTG) in the treatment of malignant intracranial neoplasms. *Cancer* **2**:460, 1974.
- 14 — STAHELIN, H.: 4'Demethylepipodophyllotoxin-thenylidene-glucose (VM-26) a podophyllotoxin compound with new mechanism of action. *Europ. J. Cancer* **6**:301, 1970.
- 15 — STAHELIN, H.: VM-26 a new podophyllotoxin glucoside derivative with anti-L-1210 activity. *Proc. Amer. Cfncer-Res.* **10**:68, 1969.
- 16 — TREMPPE, G., SYKES, M., YOUNG, C., and KRAKOFF, J.: Phase 1 trial of the podophyllotoxin derivative VM-26. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* **11**:79, 1970.
- 17 — ULTMANN, E.; JOHN, M.D. Moran, M. and Edgard, MD: "Clinical course and complication in Hodgkin's disease. *Arch. Intern. Med.* **131**:332, 1973.

ANTÍGENOS TUMORAIS, EM ESPECIAL O ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO

Evaldo Melo, Marilene Melo, Ilda Muramoto, Ivan E. Rassi.

A procura de teste diagnóstico seguro para rastrear populações e firmá-las como negativas, na ausência de tumores, ou precocemente positivas, nos que albergam neoplasias malignas, foi sonho e continua a ser preocupação entre os médicos.

Foi grande esperança, neste sentido, a des-

coberta de inúmeros tumores humanos estarem associados a antígenos (6).

As TABELAS 1 e 2 esquematizam os antígenos mais pesquisados, destacando-se, entre eles, a alfa-1-fetoproteína e o antígeno carcinoembriônico (CEA).

TABELA 1
ANTÍGENOS ASSOCIADOS A TUMORES HUMANOS

PARTE 1

Nº	SUBSTÂNCIA	VALORES SUPRANORMAIS	QUEDA DAS TAXAS APÓS TERAPÊUTICA EFICIENTE
01	ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO	CA ENDODÉRMICOS & OUTRAS CONDIÇÕES	SIM
02	ALFA-1 FETOPROTEÍNA	HEPATOMA (++++) HEPATITE CIRROSE CA METASTÁTICO DE FÍGADO OUTROS CA GRAVIDEZ NORMAL	SIM
03	ALFA-2-H FETOPROTEÍNA	VÁRIAS NEOPLASIAS	
04	BETA-S FETOPROTEÍNA	NEOS HEPÁTICOS CA GÁSTRICOS TIPOS DE LINFOMAS	

TABELA 2
ANTÍGENOS ASSOCIADOS A TUMORES HUMANOS

PARTE 2

Nº	SUBSTÂNCIA	VALORES	QUEDA DAS TAXAS
		SUPRANORMAIS	APÓS TERAPÊUTICA EFICIENTE
05	ANTÍGENOS ASSOCIADOS ÀS LEUCEMIAS	LEUCEMIAS (1/3)	NEM SEMPRE
06	ANTÍGENO FETAL HETERÓFILO	ALGUNS LEUCÊMICOS	
07	FOSFATASE ALCALINA CARCINOPLACENTÁRIA	ALGUNS NEOPLÁSICOS	SIM
08	ANTÍGENO SULFOGLICO-PROTEICO FETAL	CA GÁSTRICO ULCERA PÉPTICA	NEM SEMPRE
09	S ₂	VÁRIOS NEOS	
10	ANTÍGENO POLIPTÍDICO ASSOCIADO AOS TUMORES	VÁRIOS NEOS	

GOLDMANN, J.M. & col.: JAMA 216:1618, 1972

ALFA-1-FETOPROTEÍNA

A alfa-1-fetoproteína (AFP) é globulina alfa-1 de peso molecular entre 64000 e 70000. Mostra duas formas moleculares diferentes, com sítios antigênicos comuns, na eletroforese em gel de acrilamida. O nível máximo de AFP é atingido por volta da 12ª - 15ª semanas de vida intra-útero. Há progressivo declínio das suas taxas com o evoluir da gestação, de sorte a ser microtraço na primeira semana pós-natal e com o progredir da vida (3). Nas crianças e adultos, só pode ser quantificada através de sen-

síveis técnicas de radioimunoensaio, com duplo anticorpo (2, 15, 18). Contudo, a dosagem da AFP tropeça, por baixa estabilidade dos reagentes (8 dias).

A produção de AFP pode ser provocada experimentalmente com tetracloreto de carbono, em doses hepatóxicas ou após hepatectomias. Demonstra, nestas condições, vida média biológica de 4 a 6 dias e relação com atividade mitótica regenerativa do fígado (1, 15).

Não há supressão total da síntese hepática

de AFP, mesmo na vida adulta, explicando manter-se como taxa sérica normal de 1–20ng/ml. Durante a gestação, por influência do metabolismo fetal, há aumento significativo na concentração de AFP durante o primeiro trimestre, atingindo o acme na 32ª semana, quando então as taxas séricas declinam. Verificaram-se altos teores de AFP no soro de gestantes e de portadores de aborto retido (morte intra-útero com ou sem maceração fetal).

Indivíduos normais exibem taxas entre 1 e 20ng/ml e atingem o acme, durante a gravidez, na 32ª semana, com níveis de até 400ng/ml (1, 15). Por isso, não pode ser detetada pela imunodifusão radial sensível a concentrações de 250000ng/ml ou maiores (8).

Esta substância tem sido encontrada, em valores supranormais, associada a carcinoma hepatocelular, teratoma maligno e hepatite a virus.

A medida da AFP tem como principais aplicações clínicas (1, 15):

- a) Rastrear populações de alto risco para carcinoma primário do fígado, em áreas endêmicas, mormente na África e na China.
- b) Sugerir, frente à queda de seu teor no líquido amniótico ou no sangue da gestante, a possibilidade de malformações fetais (spina bífida e anencefalia), tendo como pré-requisito antecedentes obstétricos para estes eventos.
- c) Diferenciar, no recém-nato, icterícia obs-

trutiva de hepatite viral, esta sempre com taxas elevadas.

d) Apesar do nível absoluto de AFP no soro não ter valor clínico absoluto, o incremento das taxas deverá alarmar. Sempre níveis superiores a 20ng/ml serão confirmados antes de valorizá-los na assistência oncológica, por indicarem recorrência ou metástases tumorais. Taxas de 150ng/ml ou maiores indicam neoplasmas malinos ou gestação.

Nas hepatites, o acme de AFP persiste somente durante 2 ou 3 semanas, decrescendo na convalescença e diferenciando-se, por isso, das neoplasias.

Como a meia-vida biológica da AFP é de 4 a 6 dias, medidas semanais permitirão vislumbrar o prognóstico pós-terapêutico nos hepatomas.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO

O antígeno carcinoembriônico (CEA) é o mais usado antígeno associado a tumores, havendo atualmente um único ensaio aprovado pelo FDA (EUA) — o kit da HOFFMAN-LAROCHE, que utiliza a precipitação com gel de zirconil.

Este antígeno foi descoberto por GOLD & FREEDMAN (4,5), em 1965, expressando-se suas principais características no ESQUEMA 1, onde se ressalta o relacionamento desta mucoproteína ao endoderma fetal.

ESQUEMA 1

CEA – ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO

CONCEITOS

- (1) DESCOBERTO E CORRELACIONADO POR GOLD & col. COM OS ADENOCARCINOMAS COLÔNICOS

GOLD, P. & col.: J. Exp. Med. **121**:439 e 467, 1965

Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. **64**:161, 1969

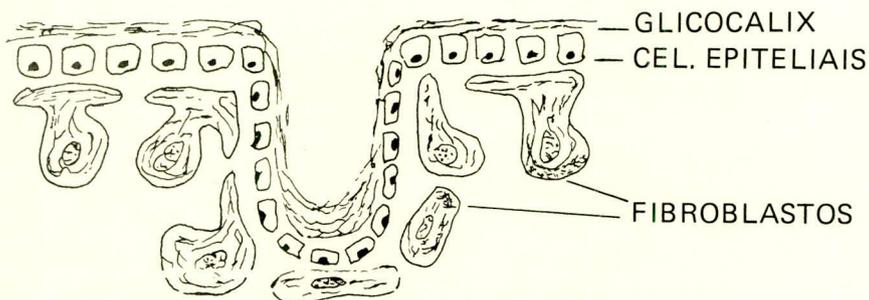
- (2) GLICOPROTEÍNA (MUCOPROTEÍNA)

P.M. 150000–200000

GLOBULINA BETA-2

SOLÚVEL EM ÁCIDO PERCLÓRICO & $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ 50%

- (3) ENCONTRADA NA GLICOCALIX DAS CÉLULAS GI



- (4) PRESENTE EM EXTRATOS DE TECIDOS GI FETAIS
(2º e 3º TRIMESTRE DA GESTAÇÃO)

- (5) PRESENTE COMO LUBRIFICANTE NA GLICOCALIX, INDO DA BOCA AO RETO.

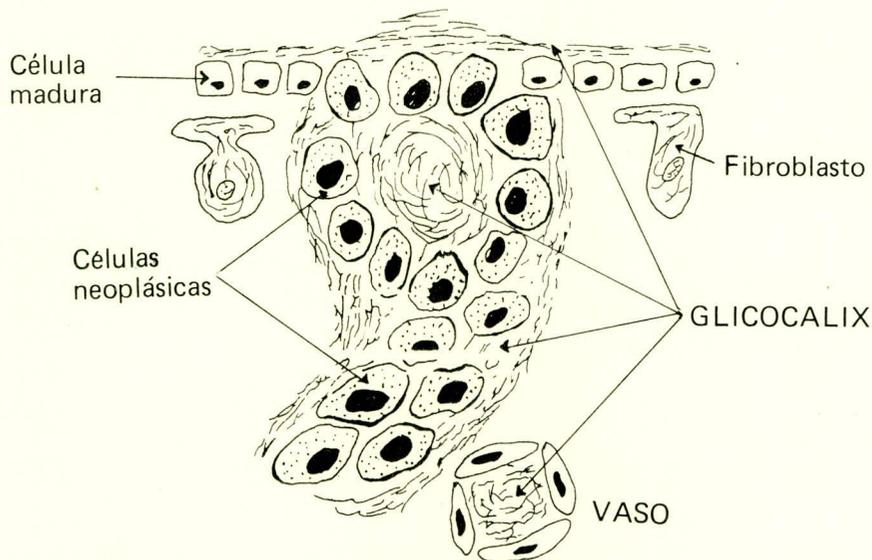
O mecanismo patogênético descrito por MARTIN & MARTIN (13), em 1972, como consignado no ESQUEMA 2, admite não ser esta glicoproteína absorvida pela mucosa íntata, atingindo, porém, o meio interior face a invasões ou ulcerações do epitélio intestinal, acompanhadas de exsudação de gli-

cocalix, na submucosa. KLAVINS e col. (9) admitiram, em 1971, incremento de produção de CEA após interferência nos genomas controladores de sua síntese, através de vírus ou carcinogênicos químicos, concomitantemente provocadores de neoplasias.

ESQUEMA 2
CEA – MECANISMO PATOGENÉTICO

MARTIN, F. & col.: Int J. Cancer 9:641, 1972

- (1) EROSÕES OU INVASÕES DESINTEGRAM A MEMBRANA BASAL, PERMITINDO QUE A GLICOCALIX ATINJA O TECIDO CONJUNTIVO
- (2) A ABSORÇÃO DA MUCOPROTEÍNA PELOS VASOS LINFÁTICOS E VENOSOS PROPICIA AS TAXAS SÉRICAS SUPRANORMAIS DE CEA, EM CONDIÇÕES NEOPLÁSICAS OU NÃO
- (3) NOS ADENOCARCINOMAS COLÔNICOS PICNORICAMENTE OCORRE O SEGUINTE:



BASES METODOLÓGICAS

O princípio do radioimunoensaio do CEA é análogo ao dos métodos assim categorizados (16). Assim, CEA marcado com radio-nuclídeo (^{125}I) em presença de padrões ou de CEA plasmático não marcado, compete por sítios de ligação do anticorpo (anti-CEA). A fração ligada é separada da livre por precipitações com sais (o fosfato de zirconil) ou com segundo anticorpo, este atuando sobre o primeiro (7).

Obtem-se o anticorpo injetando, durante 6 a 7 semanas, extrato de tecidos fetais humanos suspensos em adjuvante de Freund, em coelhos ou, como é mais usual, em cabras (9). Sangrado o animal, o plasma contendo anti-CEA é adsorvido, para remover glicoproteínas e antígenos inespecíficos, com extrato de baço normal em mistura com ácido perclórico (12).

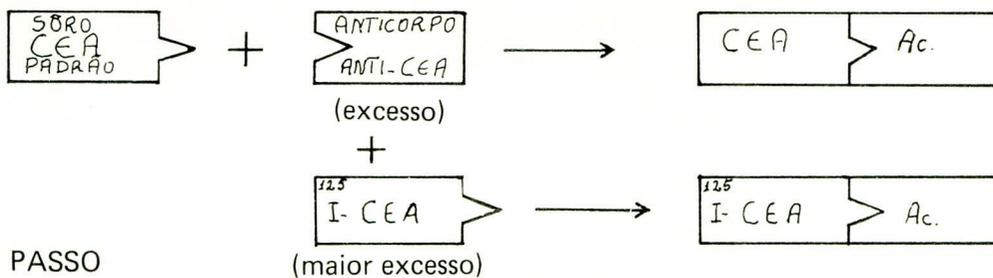
O segundo anticorpo provém de coelhos, para as técnicas com anti-CEA obtido em cabras.

As amostras de sangue do paciente são colhidas em tubos contendo EDTA e o plasma é armazenado a -4°C . A heparina interfere em algumas técnicas, não sendo empregada.

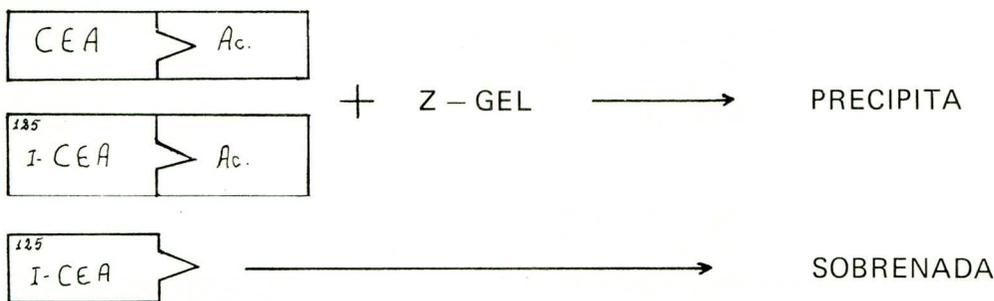
Plasmas contendo CEA até 20ng/ml são extraídos com ácido perclórico (método indireto), porém taxas mais elevadas não exigem esta etapa (método direto). Contudo, como veremos, o método direto proporciona valores 30 a 50ng/ml mais elevados do que o plasma extraído com ácido perclórico (12).

No método de HANSEN e col. (7) (Figura 1 e ESQUEMA 3), a fração ligada é precipitada com o gel fosfato de zirconil e admite atividade específica 10 vezes maior para o ^{125}CEA . Contudo, a substância deste modo marcada sofre radiólise após 1–2 semanas, em vez de 2 meses, como nos outros processos. Nesta última categoria, enquadra-se a técnica de THOMSON e col. (21), precipitando a fração ligada com sulfato de amônio.

1º PASSO



2º PASSO



3º PASSO

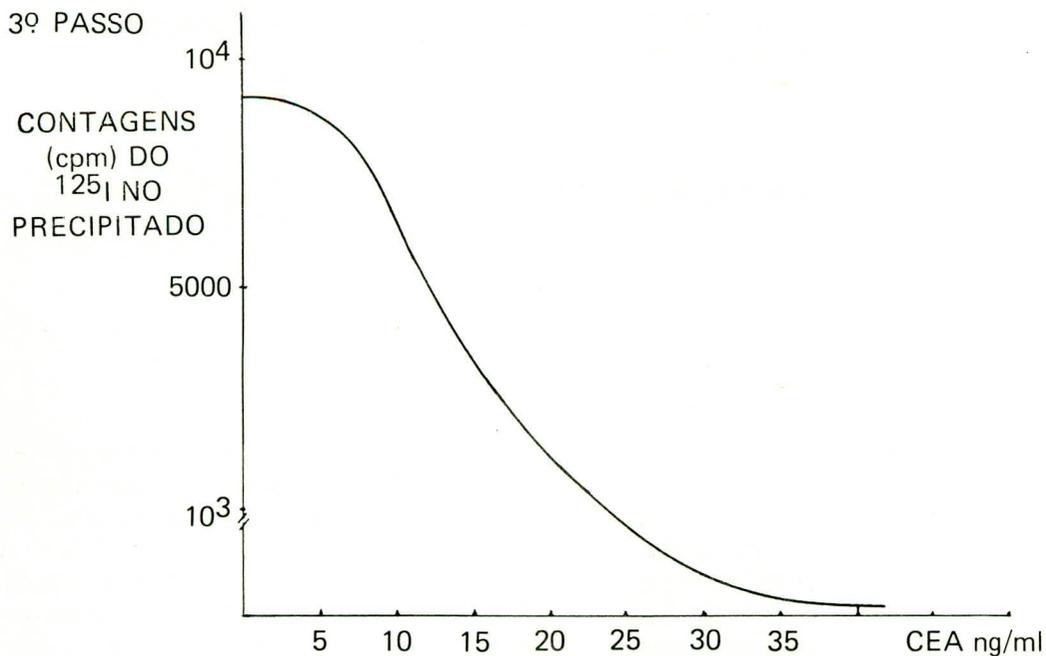


Fig. 1 — Etapas principais do método de Hansen para a quantificação do antígeno carcinoembriônico

ESQUEMA 3
CEA – RADIOIMUNOENSAIO
MÉTODO DE HANSEN
GEL-Z

- (1) ADICIONE EXCESSO DE ANTI-CEA AOS PADRÕES OU SOROS
- (2) INCUBE PARA FORMAR OS COMPLEXOS Ag-AC
- (3) ACRESCENTE EXCESSO DE ^{125}I -CEA PARA COMBINAR COM O EXCESSO DE AC-CEA
- (4) INCUBE PARA FORMAR OS COMPLEXOS AC- ^{125}I -CEA
- (5) PRECIPITE OS COMPLEXOS COM O Z-GEL (GEL DE FOSFATO DE ZIRCONIL)
- (6) SALVE O PRECIPITADO PARA AS CONTAGENS, DESCARTANDO O SOBRENADANTE (CONTENDO ^{125}I -CEA)

HANSEN. H.J. & col.: Human Pathology 5:139, 1974

PATOLOGIA CLÍNICA

Para os métodos de THOMSON e col. (21) e de HANSEN e col. (7) consideram-se como limite superior normal 3,0ng/ml; fronteiro, entre 3 e 5ng/ml e definitivamente supranormais os valores superiores a 5ng/ml.

OS ESQUEMAS 4 e 5 ilustram como empregar o teste, inclusive suas limitações. A

prova não é específica, em valores supranormais, para os carcinomas derivados do endoderma do trato gastrointestinal (Fig. 2), como pioneiramente admitiram GOLD & FREEDMAN (4,5). STEVENS & MACKAI (20) alertaram, em 1973, ser imperioso inquirir os pacientes sobre tabagismo, desde que 19% dos fumantes exagerados (um maço diário nos últimos dez anos) mostraram significativo incremento do CEA.

ESQUEMA 4
CEA – NÍVEIS NORMAIS & PATOLOGIA CLÍNICA

PARTE 1

INTERPRETAÇÃO:

LIMITE MÁXIMO NORMAL	= 2,5–3,0ng/ml
FRONTEIRIÇO	= 3,1–5,0ng/ml
ELEVADOS	= 5,0ng/ml e mais
ALERTA	= 20,0ng/ml e mais

NOS CA COLÔNICOS:

1. DECRÉSCIMO ABAIXO DE 2,5ng/ml = TERAPÊUTICA EFETIVA
2. ACRÉSCIMO A 20 ng/ml ou mais = DOENÇA METASTÁTICA (EXCEÇÃO CA DE RETO E DE PÂNCREAS)
3. PODE HAVER METÁSTASES COM NÍVEIS INFERIORES A 20 ng/ml

ESQUEMA 5
CEA – NÍVEIS NORMAIS & PATOLOGIA CLÍNICA

PARTE 2

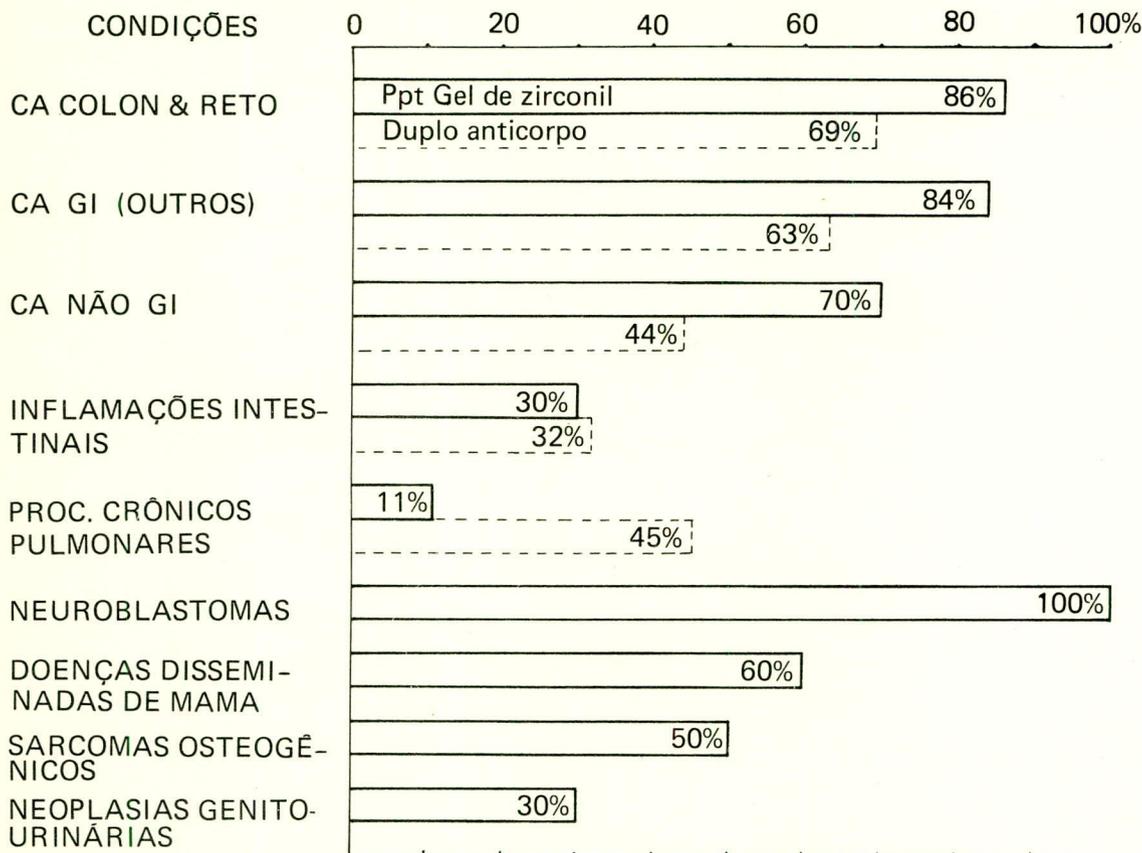
USO DO TESTE:

- A. COMO "ADJUNTO" DIAGNÓSTICO NOS SUSPEITOS DE CA (ASSINALA OS "ALTOS RISCOS")
- B. PERMITE SEGUIR A EVOLUÇÃO DA NEOPLASIA & MUDÁ-LA, INTRODUCINDO TERAPIA PRECOCE

LIMITAÇÕES:

- A. OCORREM ELEVAÇÕES EM CA NÃO ENDODÉRMICOS
- B. HÁ NÍVEIS ALTOS EM CONDIÇÕES NÃO NEOPLÁSICAS: 10% ACIMA DE 5,0ng/ml
- C. HÁ INCREMENTO NO PERÍODO PÓS-TERAPÊUTICO DURANTE 30 DIAS
- D. FUMANTES ULTRAPASSAM O NÍVEL NORMAL INFERIOR (19%) E MESMO 5,1 ng/ml (4%)

PORCENTAGENS DE VALORES SUPRANORMAIS



Z gel — LoGERFO, P. & col.: *N. Eng. J. Med.* 285:138, 1971

CHU, T. N. & col.: *Clin. Chem.* 18 :918, 1972

REYNOSO, C. & col.: *JAMA* 220:361, 1972

Duplo anticorpo — LAURENCE, D.J. & col.: *Brit. Med. J.* 3:605, 1972

Fig. 2 — CEA — Antígeno carcinoembriônico — Valores supranormais

A avaliação dos níveis do CEA é indicada principalmente para o diagnóstico de pacientes portadores de neoplasias malignas, (mormente do endoderma GI) ou de condições de alto risco, tais como as associadas a enfisema pulmonar, colite ulcerativa e cirrose hepática. Obtém-se a linha basal de CEA para o paciente, reiterando-se as me-

das, em intervalos periódicos, para detectar alterações significativas (10, 17, 19, 22).

É fundamental, sob o ponto de vista psicológico, não provocar nos pacientes angústias iatrogênicas com rótulos agressivos ou usar as taxas de CEA como dado isolado (17,19).

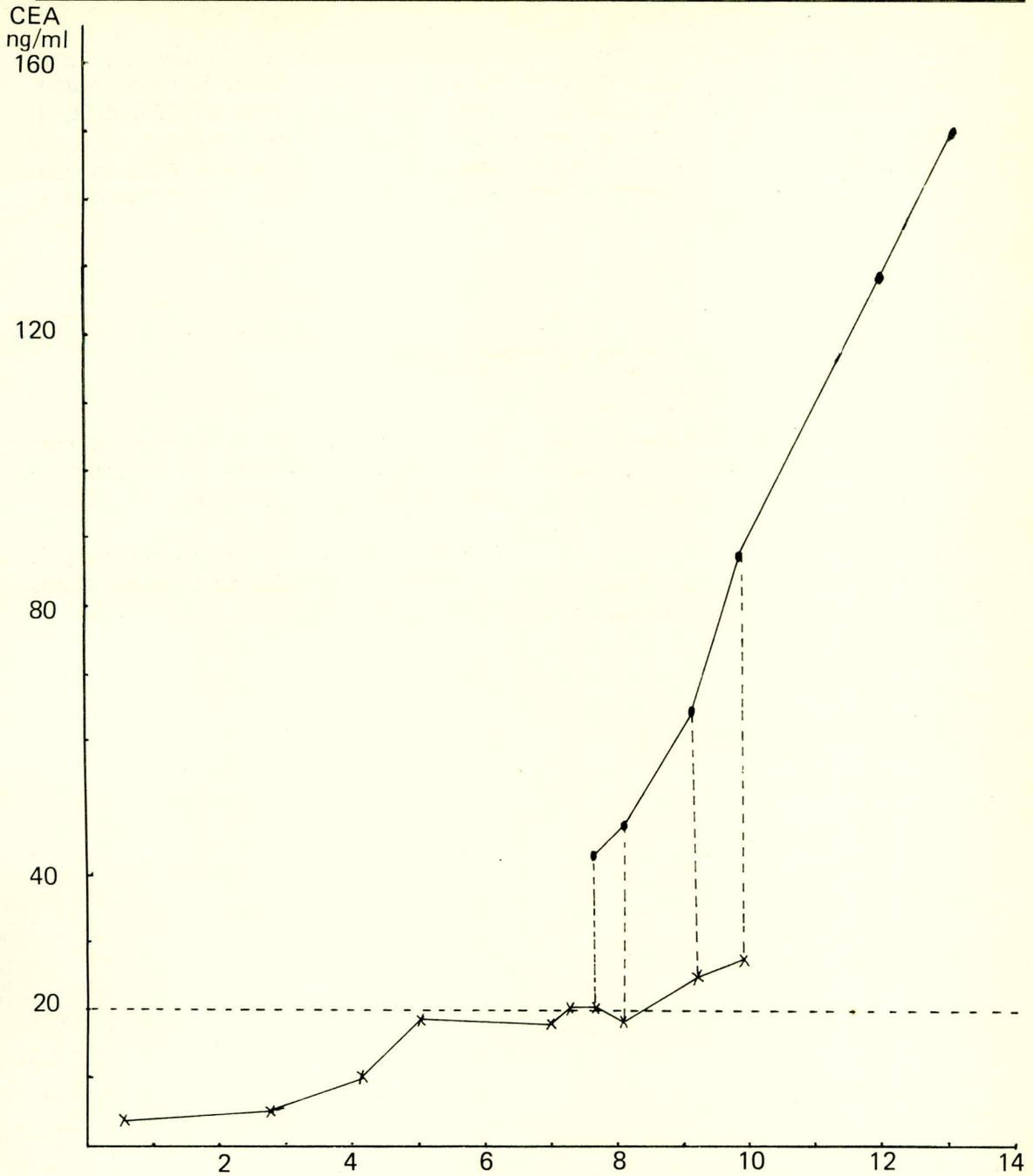


Fig.3 — Taxas de antígeno carcinoembriogênico avaliadas por dois métodos CEA-ROCHE: Sem extração (●—●) e com extração pelo ácido perclórico (x—x) LOEWENSTEIN, M. S. & col.: *New Engl. J. Med.* 294: 1123, 1976)

O manuseio do neoplásico tem, na dosagem do CEA, importante adjunto. Permite bem ajuizar a resposta ao tratamento oncológico, cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico. São valorizadas as taxas acima de 20ng/ml como índices de recorrência ou metástases tumorais (17, 19).

Importante, entretanto, é observar a metodologia utilizada nas quantificações seriadas, como bem descreveram LOEWENSTEIN, KUPCHIK & ZAMPECK (11). A transição para direto, do método com extração, proporciona desvios de até 19–52ng/ml (Fig. 3).

RESUMO E CONCLUSÕES

Os antígenos associados a tumores são adjuntos diagnósticos e auxiliares no manuseio terapêutico dos portadores de neoplasias.

Os radioimunoensaios para alfa-1-fetoproteína e antígeno carcinoembrionário estão

bem padronizados, porém sujeitos a prematura radiólise (1–2 semanas), limitando a possibilidade atual do emprego no Brasil.

A revisão efetuada descortina as principais indicações e limitações da dosagem destes antígenos em oncologia.

REFERÊNCIAS

- 01 — BUFFE, D. — Les antigènes de tumeurs et leur détection dans le serum: intérêt des méthodes radio-immunologiques. Coll. Instambul IEFA 177/210, 1973.
- 02 — CHAYVIALLE, J.A. & GANCULI, P.C. — Radioimmunoassay of α -fetoprotein in human plasma. Lancet 1:1355, 1973.
- 03 — GITLIN, D. & BOESMAN, M. — Serum alpha-fetoprotein. Albumin and fetoglobulin in the human conceptus. J. Clin. Invest. 45:1826, 1966.
- 04 — GOLD, P. & FREEDMAN, S.O. — Demonstration of tumor — specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med. 121:439, 1965.
- 05 — GOLD, P. & FREEDMAN, S.O. — Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive systems. J. Exp. Med. 122:467, 1965.
- 06 — GOLDMANN, J. M., GOODMAN, M. & MILLER, D. — Antibody to Epstein-Barr virus in American patients with carcinoma of the pharynx. JAMA 216:1618, 1972.
- 07 — HANSEN, M.J., LANCE, K.P. & KRUPPEY, J. — Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using Zirconyl phosphate. Clin Res. 19:143, 1971.
- 08 — INSTITUTO BEHRING (HOECHST) — M-Partigen, São Paulo, 1975.
- 09 — KLAVINS, J.V., MESA-TEBAJA, R. & WEISS, M. — Human carcinoma antigens cross-reacting with antiembryonic antibodies. Nature 234:153, 1971.
- 10 — LAURENCE, D.J., STEVEN, U., BETTLEHEIM, R. & col. — Role of CEA in diagnoses of cancer. Br. Med. J. 3:605, 1972.
- 11 — LOEWENSTEIN, M. S., KUPCHIK, H.Z. & ZAMCHECK, N. — Disparity between CEA-ROCHE "indirect" and "direct" carcinoembryonic antigen values: clinical relevance. N. Engl. Med. J. 294:1123, 1976.
- 12 — MACH, J.P. & PUSZTASVERI, G. — Demonstration of a partial identity between CEA and another glycoprotein. Immunochemistry 9:1031, 1972.
- 13 — MARTIN, F. & MARTIN, M.S. — RIA of CEA in extracts of human colon and stomach. Int. J. Cancer 9:641, 1972.
- 14 — MASSEYEFF, R., KREBS, B.P., CASSUTO, J.P. & col. — Dosagem de l'AFP. Intérêt de la méthode radioimmunologique in clinique. Bull. Cancer 60:383, 1973.
- 15 — MASSEYEFF, R., BONET, C., DROUET, J. & col. Radioimmunoassay of AFP. I. Technique and serum levels in normal adult. Digestion 10:17, 1974.
- 16 — MELO, E., MURAMOTO, I., RASSI, I., BARALDI, V. & MELO, M. R. — Metodologia de radioisótopos "in vitro", cap. IX. Princípios básicos dos ensaios de saturação. Rev. Bras. Pat. Clin. (em publicação).
- 17 — REYNOSO, C., CHU, T.M., HOLYOKE, D. & col. CEA in patients with different cancers. JAMA 220:361, 1972.
- 18 — RUOSLAHTI, E. & SEPPALA, M. Studies of carcino-fetal proteins. 3. Development of a radioimmunoassay for α -fetoprotein. Demonstration of α -fetoprotein in serum of healthy human adults. Int. J. Cancer 8:374, 1971.
- 19 — SOROKIN, J.J., SUGARBAKER, P.H., ZAMCHECK, N. & col. — Serial carcinoembryonic antigen assays: use in detection of cancer recurrence. JAMA 228:49, 1974.
- 20 — STEVENS, D.T. & MACKAY, I.R. — Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. Lancet 2:1238, 1973.
- 21 — THOMSON, D.M.P., KRUPPEY, J., FREEDMAN, S.O. & col. — The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 64:161, 1969.
- 22 — ZAMCHECK, N. & KUPCHIK, H.Z. — The interdependence of clinical investigations and methodological development in the early evolution of assays for carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 34:2131, 1974.

MORBIDADE DE NEOPLASIAS MALÍGNAS EM PASSO FUNDO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

* Aventino Alfredo Agostini
** Ivo Antônio Vieira

O presente trabalho tem por objetivo demonstrar a freqüência relativa em séries de biopsias das doenças neoplásicas no Município de Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul. Particulariza grupos de tumores, segundo a localização anatômica e a classificação histológica.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo se baseia no exame de 1857 peças cirúrgicas ou biópsias, registradas no Instituto de Patologia de Passo Fundo, no período de 15 de abril de 1975 a dezembro do mesmo ano.

Este material é de pacientes que procuraram os três hospitais da cidade e, em menor número, material enviado de cidades vizinhas.

Os casos estão ordenados, segundo o percentual de neoplasias malignas, no total de exames anátomo-patológicos realizados. São considerados também o sexo, a raça e a idade.

A localização topográfica e a classificação histológica obedecem às normas recomendadas pela Divisão Nacional de Câncer e publicadas no Manual de Nomenclatura e Codificação de Tumores por Organização Pan-Americana da Saúde — Organização Mundial da Saúde. (7)

* Professor Titular de Patologia da Faculdade de Medicina de Passo Fundo.

** Estudante de Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.

RESULTADOS

Quadro I – Total de Casos e Percentual de Tumores Malignos

Nº de Peças Cirúrgicas ou Biopsias	Total de Tumores	Percentagem
1857	264	14,22

Quadro II – Relacionado à Idade e ao Sexo

Idade	♂	%	♀	%	Total	% do Total
0-9	0	0	0	0	0	0
10-19	4	1,5	0	0	4	1,5
20-29	5	1,8	8	3,0	13	4,9
30-39	6	2,2	14	5,3	20	7,5
40-49	30	11,3	30	11,3	60	22,7
50-59	41	15,5	23	8,7	64	24,2
60-69	33	12,5	20	7,5	53	20,0
70-79	21	7,9	8	3,0	29	10,9
80-89	1	0,3	2	0,7	3	1,1
Sem not. de Idade	11	4,1	7	2,6	18	6,8
TOTAL	152	57,58	112	42,42	264	99,6

Quadro III – Relacionado ao Sexo

Total de Casos	♀	♂
264	112	152
	42.42%	57.58%

Quadro IV – Relacionado à Raça

Total	Branco	Pretos
264	257	7
	97.35%	2.65%

Quadro V – Relacionado à Topografia

	♂	%	♀	%	Total	% do Total
Órgãos digest. e perit.	57	21.5	22	8.3	79	29.9
Pele e Mama	28	10.6	49	18.4	77	29.1
Órgãos Geniturinários	21	7.9	34	12.8	55	20.8
Cav. Bucal e Faringe	20	7.5	3	1.1	23	8.7
Gânglios Linfáticos	11	4.1	1	0.3	12	4.5
Ossos e Articulações	7	2.6	0	0	7	2.6
Aparelho Respiratório	4	1.5	1	0.3	5	1.9
Sistema Nervoso	3	1.1	0	0	3	1.1
Glândulas Endócrinas	1	0.3	2	0.7	3	1.1
Total	152	57.58%	112	42.42	264	99.6

Quadro VI – Tipo Histológico Relacionado com as Localizações Topográficas mais Freqüentes

a) Órgãos Digestivos e Peritônio

Órgão	Total	Sexo		Idade mais Freqüente	Tipo Histológico	Total
		M	F			
Estômago	32	25	7	60–69	Adenocarcinoma Outros	24 8
Esôfago	18	16	2	60–69	Ca. Epidermóide Outros	15 3
Colon, Ceco e Reto	14	6	8	60–69	Adenocarcinoma Outros	11 3
Fígado	3	3	0	50–59	Hepatoma	3
Outros	12					12
Total	79					79

b) Órgãos Genitourinários

Órgão	Total	Sexo		Idade mais Freqüente	Tipo Histológico	Total
		M	F			
Colo Uterino	19	0	19	40–49	Ca. Epidermóide Ca. in situ	16 3
Bexiga	10	8	2	70–79	Ca. de Cel de Trans.	8
Pênis	6	6	0	40–49	Ca. Epidermóide Ca. in situ	4 2
Próstata	6	6	0	60–69	Adenocarcinoma	6
Ovário	4	0	4	30–39	Adenocarcinoma	4
Outros	10	1	9	60–69		10
Total	55	21	31			55

c) Cavidade Bucal e Faringe

Órgão	Total	Sexo		Idade mais Frequente	Tipo Histológico	Total
		M	F			
Corda Vocal	8	8	0	50-59	Ca. Epidermóide	8
Parótida	6	4	2	40-49	Ca. Indiferenciado	3
					Outros	3
Outros	9	6	3	40-49		9
Total	23	18	5			23

d) Pele e Mama

Órgão	Total	Sexo		Idade mais Frequente	Tipo Histológico	Total
		M	F			
Pele	52	32	20	40-49	Ca. Basocelular	30
					Ca. Epidermóide	22
Mama	25	0	25	40-49	Adenocar. Ductal	24
					Adenocar. Mucinoso	1
Total	77					77

COMENTÁRIOS

De 1857 exames anátomo-patológicos realizados, foram observados 264 tumores malignos (14,22%). Deste total, 209 casos pertencem a pacientes do Município de Passo

Fundo, e esta é a incidência por 100.000 habitantes em nove (9) meses de observação.

Quanto ao sexo, houve leve predomínio para o masculino: 1, 2 : 1, diferente de Porto Alegre, onde o sexo masculino tem uma predominância de 2:1 (1).

Como em outros centros (4,6) o grupo etário mais atingido está na faixa dos 40 a 60 anos de idade.

A população deste Município se compõe quase que exclusivamente de indivíduos de raça branca, de origem predominantemente italiana, mesclada a parcela importante de descendentes alemães e portugueses. São pouco numerosos os pretos; assim, nesta área, o predomínio dos tumores nos pacientes de raça branca, na proporção de 37,7 : 1, não tem valor significativo.

Em nossa casuística, os sistemas mais comprometidos foram: pele e mama, órgãos digestivos e peritônio, órgãos geniturinários, cavidade bucal e faringe. Destes sistemas, considerando os órgãos isoladamente, (com excessão da pele) obtivemos os seguintes resultados (em ordem de freqüência): estômago, mama, colo de útero e esôfago. Em Porto Alegre, no ano de 1974, a ordem de freqüência foi a seguinte: mama, esôfago, colo uterino e estômago (1).

Os dados acima enumerados mostram que o câncer do colo uterino e do esôfago ocupam 3º e 4º lugares, respectivamente, em Passo Fundo e Porto Alegre. A incidência difere apenas no 1º lugar para o câncer de estômago, em Passo Fundo e 1º lugar para o câncer de mama, na Capital do Estado.

As neoplasias de mama e colo uterino mereceram das Autoridades Governamentais um cuidado especial. E, nesta área, a Divisão Nacional de Câncer e a Secretaria de Saúde do Estado, progressivamente implantam uma infra-estrutura eficaz, através dos Ambulatórios de Prevenção do Câncer Ginecológico do Posto de Saúde local e da Universidade de Passo Fundo.

Entretanto, para esta região, e se persisti-

rem os dados deste estudo preliminar, medidas semelhantes e esforço redobrado deverão ser dirigidos para a prevenção ou diagnóstico das neoplasias dos órgãos digestivos e peritônio, cavidade bucal e faringe. E isto porque as neoplasias destes sistemas superam as demais, como demonstram os quadros V e VI. Ainda porque, para o Câncer do colo de útero, a metodologia aplicada é de técnica relativamente fácil, de baixo custo operacional, e pode ser aplicada a grande parcela da população (6). Para a detecção do câncer gástrico ou esofágico, a técnica atualmente usada é mais complexa e de alto custo operacional, se aplicada a grande parcela da população (5). Outro fato adverso são os dados epidemiológicos atuais e locais, que não permitem ainda a identificação dos indivíduos considerados de alto risco para o Ca. gástrico, para que, somente nesses indivíduos, se processem os exames laboratoriais adequados. Também não existe, por parte dos médicos ou odontólogos, a preocupação rotineira em orientar o exame clínico da mucosa oral, na pesquisa de lesões pré-cancerosas. Ainda não se solicitam, sistematicamente, exames citopatológicos ou histopatológicos em lesões orais existentes e não definidas clinicamente.

Embora as neoplasias, que se desenvolvem no sistema digestivo, cavidade bucal e faringe, tenham agentes às vezes considerados comuns, como o fumo, álcool, bebidas exageradamente quentes e em grandes quantidades (chimarrão) (3), não devemos esquecer que a população interiorana é de difícil acesso, com hábitos e costumes de vida profundamente arraigados e difíceis de demover. Os indivíduos somente procuram os serviços médicos quando as manifestações dolorosas ou as alterações funcionais são intoleráveis.

Se os fatores acima enumerados dificultam a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento das neoplasias do sistema digestivo e cavidade bucal e faringe, por si sós, justificam planificação adequada e maior aplicação de recursos específicos.

Tratando-se de um estudo preliminar, consideramos oportuno descrever os aspectos geográficos do Município, para que estes dados possam ser comparados com possíveis regiões brasileiras semelhantes.

Passo Fundo é a principal cidade do Planalto Médio do Rio Grande do Sul. A 709 metros acima do nível do mar, a temperatura varia de 10 a 26° C, raramente oscilando para mais ou para menos. Com uma área física de 1954 km² tem uma população estimada em 100.000 habitantes. Destes, 70.000 se concentram na sede do Município e os demais em sete vilas (ou distritos), e na área rural. Dedicam-se, predominantemente, à pecuária e ao comércio, indústria de implementos agrícolas, madeira, frigoríficos, cortumes, fábricas de bebidas, calcários e óleos vegetais. É um dos Municípios

gaúchos de maior produção de soja e trigo. Entretanto, é relativamente pequena a parcela da população que se dedica a esta atividade, em virtude do alto nível de mecanização da lavoura.

SUMÁRIO

Os autores fazem um estudo estatístico preliminar da morbidade das neoplasias no Município de Passo Fundo. Salientam a maior incidência no sistema digestivo e peritônio e os fatores que dificultam atualmente a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento destas neoplasias.

SUMMARY

The authors carry out a preliminary statistical research of the morbidity of tumours, in the town of Passo Fundo. They emphasize the higher incidence in the digestive system and peritoneum and the factors that make prevention, the precocious diagnosis and the treatment of these tumours more difficult.

BIBLIOGRAFIA

1. Equipe de Estatística — Dados da Secretaria da Saúde. Estado do Rio Grande do Sul.
2. DICKINSON, L.: Evolution of the Effectiveness of Cytologic Screening for cervical Cancer. Costbeneficial analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 47:550-55; 1972.
3. RAMOS, Jr. J. *Oncologia Clínica*. Primeira Edição, Servier, São Paulo, 1974.
4. ROBBINS, S.L. *Neoplasia "in": Patologia Estrutural e Funcional*. Primeira Edição, Interamericana, Rio de Janeiro, 1975.
5. STRAUSZER, F. Csendes, A.: *Cancer Gástrico*. Centro de Colaboracion para la Evoluación de los Metodos de Diagnóstico y Tratamento de Cancer Gástrico. Organización Mundial de la Salud. Santiago de Chile, 1975.
6. WARREN, Shields: *Neoplasms "in"* W.A.D. Anderson: Pathology, Fourth Edition, Mosby Co. St. Louis, 1961.
7. *Manual de Nomenclatura e Codificação de Tumores* — Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde.

CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER GÁSTRICO CONFORME LAURÉN

Fernando Paulino
Anadil Roselli
(Rio de Janeiro, R.J.)

A classificação de Laurén (1) para os tumores epiteliais do estômago despertou grande interesse entre os especialistas porque aborda um aspecto inédito que é a possibilidade de correlação entre a histologia com etiologia, patogenia, e mesmo a epidemiologia do câncer gástrico (2, 3, 4).

Hirayama (3), Correa, Cuello e Duque (4) assinalaram a necessidade de mencionar o tipo histológico do tumor de acordo com a classificação de Laurén nos estudos epidemiológicos, porque admitem que no futuro seja possível correlacionar alguns fatores predisponentes para o aparecimento do câncer gástrico com essa classificação.

Tal possibilidade valoriza consideravelmente a diferenciação histológica descrita por Laurén.

Laurén (1) propôs uma classificação do carcinoma gástrico baseada em estudos sobre metaplasia intestinal da mucosa gástrica em pacientes portadores de lesões benignas e malignas do estômago. Observou que 53 por cento dos carcinomas gástricos se originam em mucosa com metaplasia intestinal e por isso os denominou de carcinoma gástrico do "tipo intestinal". Histologicamente, os tumores do tipo intestinal apresentam estrutura glandular bem diferenciada.

O segundo grupo de classificação de Laurén é chamado difuso e observado em 33% das peças examinadas. Caracteriza-se pelo aspecto histológico indiferenciado. Quatorze por cento dos tumores gástricos examinados por Laurén não puderam ser classificados entre os dois tipos básicos, já assinalados.

A diferença entre os dois tipos de carcinoma gástrico assinalados por Laurén pode ser resumida na forma seguinte.

O carcinoma gástrico do tipo intestinal é bem diferenciado histologicamente e mais comum em homens, sobretudo nos de idade avançada. Ocorre, com maior frequência, em mucosa gástrica com metaplasia intestinal e nos países com elevada incidência de carcinoma gástrico. A variedade chamada difusa não tem predileção por sexo, é mais freqüente em jovens e nos países de menor incidência de câncer do estômago.

Ainda mais, é possível ou mesmo provável que os dois tipos (intestinal e difuso) de Laurén tenham patogenia e etiologia diversas.

As conseqüências de ordem epidemiológica decorrentes desses fatos são consideráveis e foram mencionadas por especialistas

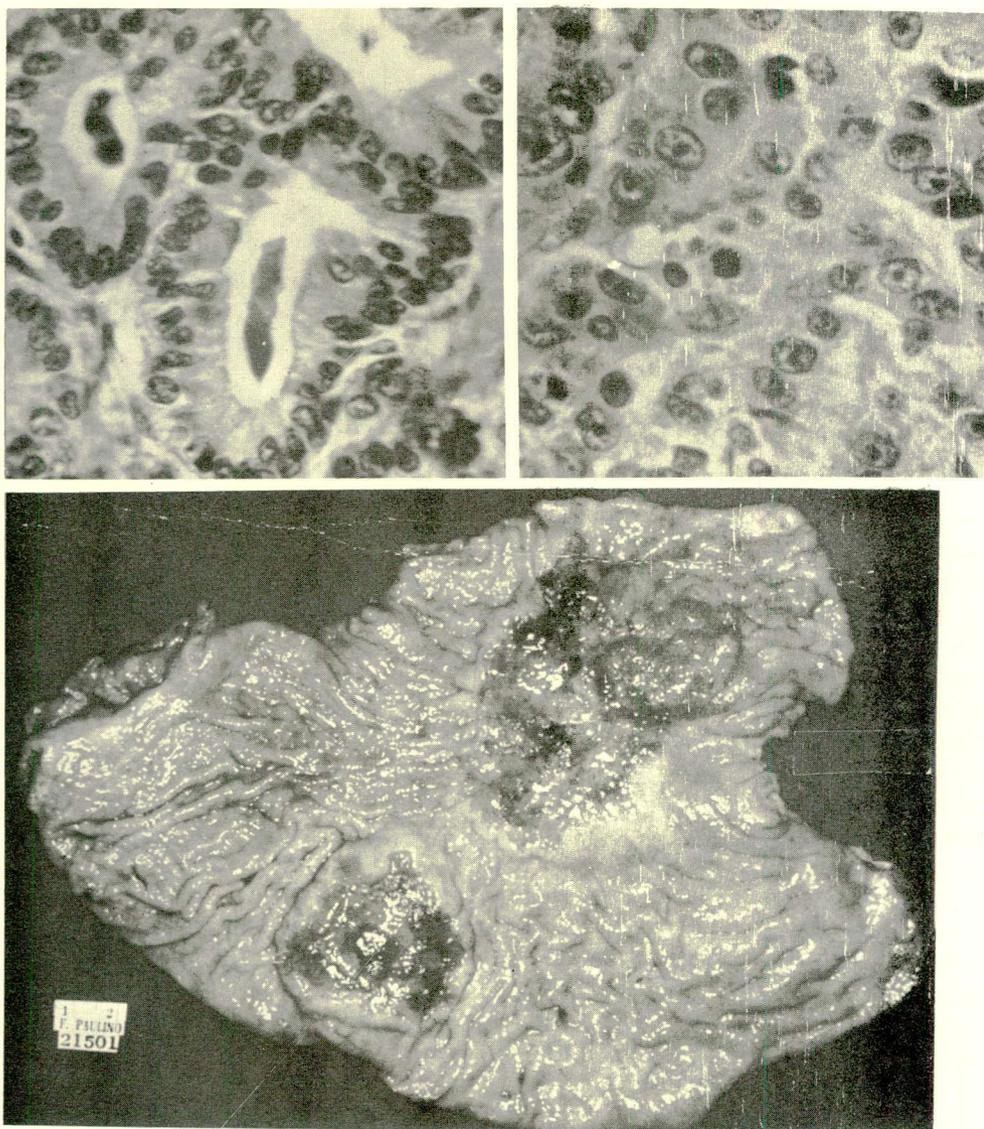


Figura 1. Estômago contendo dois tumores com características macro e microscópicas diversas. O tumor próximo ao piloro é bem delimitado e histologicamente bem diferenciado (tipo intestinal de Laurén). O outro tumor sem contorno nítido e indiferenciado (tipo difuso de Laurén).

categorizados (2, 3, 4, 5). Tivemos a oportunidade de estudar 181 peças cirúrgicas ressecadas, em pacientes com câncer gástrico. Nessas 181 peças cirúrgicas encontramos o "tipo intestinal" em 100 casos e o "tipo difuso" em 63. Em 18 tumores não foi possível uma classificação exata. É interessante referir a coexistência do tipo intestinal e difuso no mesmo estômago em pacientes com tumores múltiplos, demonstrada em nosso material.

Tal constatação, (bem documentada na figura 1), representa uma interrogação pertinente e não foi ainda analisada na literatura médica.

Em nosso material, a metaplasia intestinal foi encontrada em 58.8% dos casos, coincidindo com o estudo realizado por Morson e colaboradores (6) na Inglaterra.

Gastrite e metaplasia intestinal são muito freqüentes nos tumores bem diferenciados, do tipo intestinal de Laurén e foram observadas, respectivamente, em 83.1% e 64.2% em nossos casos. Tanto a gastrite como a metaplasia foram menos freqüentes nos tumores do tipo difuso. Em 58 tumores do tipo difuso constatamos gastrite em 68.9% e metaplasia em 50% dos casos estudados.

Classificação de Laurén em relação com o prognóstico e a epidemiologia do câncer gástrico

A correlação do aspecto anátomo-patológico com o prognóstico foi sempre muito difícil. Algumas publicações autorizadas refletem a preocupação de correlacionar a classificação de Laurén com o prognóstico (3,5). Teoricamente, é aceitável presumir que a evolução clínica e a sobrevida após ressecção cirúrgica sejam diferentes nos dois tipos descritos por Laurén. Tumores

gástricos bem delimitados, com acentuada diferenciação histológica e que ocorrem predominantemente em pacientes velhos, terão melhor prognóstico do que tumores difusos e indiferenciados. Essa hipótese foi confirmada na prática por Inberg e colaboradores (7), após o estudo em 235 pacientes submetidos a gastrectomia por câncer, na Universidade de Turku.

Infelizmente, o "follow-up" nos 181 pacientes submetidos a ressecção gástrica por câncer em nosso serviço não atingiu a exatidão desejável, devido à impossibilidade de obtermos informações precisas sobre alguns operados. No entanto, comprovamos com segurança que nos pacientes com sobrevida prolongada o tumor ressecado correspondia quase sempre à variedade intestinal.

Em pacientes com longa sobrevivência pós-gastrectomia parcial ou total, observamos intensa infiltração linfocitária e necrose no tumor ressecado.

Sob o ponto de vista epidemiológico, é justo admitir que as duas variedades de tumor descritas por Laurén, além de diferenças estruturais, tenham etiologia e possivelmente patogenia diversas.

Muñoz e Asvall (5) admitem que a etiologia é diferente nos dois tipos e recomendam que estudos epidemiológicos realizados no futuro sejam planejados tomando com base a diferenciação dos casos, de acordo com a classificação de Laurén.

Muñoz e Asvall (5), Lilienfeld (2) e Hirayama (3), em trabalhos de caráter epidemiológico, sugerem que valiosas conclusões poderão ser tiradas, no futuro, sobre a epidemiologia do câncer gástrico, quando se considerar separadamente em que indiví-

duos e em que regiões os dois tipos (intestinal e difuso) são mais freqüentes. Os fatores predisponentes de ambos os tipos devem ser esmiuçados, inclusive a influência genética em contraposição com os fatores ambientais.

Correa, Cuello e Duque (4), estudando a epidemiologia do câncer gástrico na Colômbia, confirmaram, em 1970, vários as-

pectos da relação do tipo intestinal com pré-existência de metaplasia da mucosa gástrica, a qual, por sua vez, pode ser considerada como um indicador de maior probabilidade para o aparecimento do câncer do estômago.

Consideramos razoável assinalar e resumir fatos tão importantes, para divulgação entre os cirurgiões do nosso País.

RESUMO

Os autores assinalam a importância da classificação de Laurén para os tumores epiteliais do estômago. Tal classificação é atualmente utilizada pelos epidemiologistas com a finalidade de correlacionar o tipo histológico do tumor com os fatores que predis põem ao seu aparecimento.

O trabalho inclui a análise de 181 peças cirúrgicas estudadas pelos autores, classificadas segundo Laurén, mencionando-se as referências bibliográficas mais recentes sobre o assunto.

SUMMARY

The authors pointed out the importance of the classification of LAUREN for epithelial tumors of the stomach. Such classification is currently being used by the epidemiologists, trying to correlate the histological type with the etiologic factors in gastric cancer.

The paper also includes the study of 181 surgical specimens classified according to Laurén, mention also being made about the most recent articles on this subject.

REFERÊNCIAS

- 1 – LAURÉN, P. – The two histological main types of gastric carcinoma – diffuse and the so – called intestinal type carcinoma. Acta path. et microbiol. Scandinav. **64**: 31, 1965.
- 2 – LILIENFELD, A. – Epidemiology of gastric cancer. New England J. Med. **286**: 316, 1972.
- 3 – HIRAYAMA, T. – Epidemiology of stomach cancer; gann monograph on cancer; early gastric cancer. Research No. 11, 1971, University of Tokyo Press, pp. 3-19.
- 4 – CORREA, P., CUELLO, C. e DUQUE, E. – Carcinoma, an intestinal metaplasia of the stomach in colombian immigrants. J. Nat. Cancer Int. **44**: 297, 1970.
- 5 – MUÑOZ, N. & ASVALL, J. – Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. Internat. J. Cancer **8**: 144, 1971.
- 6 – MORSON, B.C. – Intestinal metaplasia of the gastric mucosa. Brit. J. Surg. **9**: 365, 1955.
- 7 – INBERG et AL – Factors influencing survival after radical operation for gastric carcinoma. Acta Chir. Scandinav. **132**: 195, 1966.

DADOS MÍNIMOS NECESSÁRIOS PARA AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA EM CASOS DE CARCINOMA MAMÁRIO

DR. JAIME DE QUEIROZ LIMA

Chefe do Departamento de Patologia Mamária do Hospital de Câncer de Pernambuco.

DRA. MARIA AUXILIADORA CAVALCANTI DA SILVA

Estagiária do Departamento de Patologia Mamária do Hospital de Câncer de Pernambuco.

Para que se possa comparar resultados e avaliar protocolos de tratamento é necessário tomar por base uma série de "dados mínimos" de informações.

Recentemente, Rosen, em editorial publicado em "Breast", enfatiza, como indispensável, um mínimo de informações para que se possa avaliar resultados terapêuticos. Lembremos que "Breast" é a primeira publicação periódica especializada sobre doenças da mama. Diz o editorialista, textualmente: "para comparar resultados de diferentes métodos de tratamento é necessário estabelecer a comparabilidade dos pacientes tratados".

Sentindo o mesmo problema e a mesma necessidade, principalmente na conjuntura brasileira — fruto de uma longa observação em reuniões científicas sobre patologia ma-

mária — é que havíamos anteriormente publicado um modelo de ficha contendo as informações mínimas necessárias a serem catalogadas, para que se possa verificar e comparar qual a melhor forma, esquema ou protocolo empregado nos diferentes centros que mantêm serviços de patologia mamária.

Posteriormente, algumas modificações foram introduzidas na ficha original. No modelo anexo estão referidos os pontos básicos requeridos e que permitem uma comparação entre os pacientes submetidos a tratamento e, logicamente, dando informes necessários para a pretendida avaliação dos resultados dos tratamentos realizados. Essa é a conduta adotada no Departamento de Patologia Mamária do Hospital de Câncer de Pernambuco.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ROSEN, P.P. — "Is there a best method for treating carcinoma of the breast?" — BREAST 2:3, 1976.
- 2 — LIMA, J.Q. — Patologia Mamária — Unidade Oncológica UPJOHN 1:4, 1974.

GRUPO DE TRABALHO SOBRE CARCINOMA CÉRVICO-UTERINO NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL

CARCINOMA CÉRVICO-UTERINO NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL

COMPOSIÇÃO:

Humberto Torloni,
Hebe Quezado de Magalhães,
Maria das Mercês Pontes Lima Cunha,
Nisio Marcondes Fonseca,
Domingos Machado,
Domingos Delascio,
José Maria de Magalhães Netto,
Alberto Henrique Rocha,
Iracema M. Baccarini.

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER - MS

21 a 22 de junho de 1976

BRASÍLIA - DF

1. INTRODUÇÃO

A simultaneidade do carcinoma do colo uterino e do ciclo grávido-puerperal proporcionalmente em ambos os estados ou processos particularmente importantes pelo seu flagrantemente antagonismo.

Numerosas são as referências da literatura sobre o assunto. Já Hipócrates, na mais remota antiguidade, referiu-se à coincidência do carcinoma do útero e gravidez. Fazemos apenas referência a algumas literaturas atuais que, a nosso ver, situam bem o problema:

Em 1970, Wied, G. coordenou um Simpósio, onde foram convidados 14 participantes, os mais representativos da ginecologia, para discutirem o epitélio cervical no ciclo grávido-puerperal, tanto sob o aspecto de suas modificações normais, como nas displasias (Leve, Moderada e Acentuada), e no carcinoma "in situ".

Fizeram parte desse Simpósio os seguintes cientistas: Bret, J., Burghart, E., Christerson, W., De Brux, J., Gordon, H., Greene, R., Koss, L., Meisels, A., Melamed, M., Navratil, E., Sawaya, G., Ullery, J., Wachtel, E., Von Ham, E.

Em outras palavras, podemos concluir que a gravidez não "cria", nem faz "desaparecer", tais lesões patológicas quando corretamente diagnosticadas. A gravidez não "mascara" o carcinoma "in situ" da cérvix uterina, mas apenas o torna mais difícil de detectar. Este mesmo autor refere que não há diferença estatística entre o carcinoma "in situ" de uma mulher grávida de outra não grávida.

Quanto à incidência das displasias e do carcinoma "in situ" no ciclo grávido-puerperal, nesse mesmo Simpósio De Brux referiu uma incidência de carcinoma "in situ" de 1:600 e de displasias, 1:120.

Wachtel, em seu serviço de pré-natal do Hammermith Hospital, dá uma incidência

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA NACIONAL DE SAÚDE
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

CARCINOMA CÉRVICO-UTERINO NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL

1. INTRODUÇÃO

A simultaneidade do carcinoma do colo uterino e do ciclo grávido-puerperal proporciona ao médico um cotejo de dois estados ou processos particularmente importantes pelo seu flagrante antagonismo.

Numerosas são as referências da literatura sobre o assunto. Já Hipócrates, na mais remota antiguidade, referiu-se à coincidência do carcinoma do útero e gravidez. Fazemos apenas referência a algumas literaturas atuais que, a nosso ver, situam bem o problema:

Em 1970, Wied, G. coordenou um Simpósio, onde foram convidados 14 participantes, os mais representativos de todo o mundo, para discutirem o epitélio cervical no ciclo grávido-puerperal, tanto sob o aspecto de suas modificações normais, como nas displasias (Leve, Moderada e Acentuada), e no carcinoma "in situ".

Fizeram parte desse Simpósio os seguintes cientistas: Bret, J., Burghart, E., Christopherson, W., De Brux, J., Gordon, H., Greene, R., Koss, J., Meisels, A., Melamed, M., Navratil, E., Sawaya, G., Ullery, J., Wachtel, E., Von Haam, E.

Todos esses autores afirmaram não haver dúvidas sobre o correto diagnóstico citopatológico e anátomo-patológico dessas lesões (displasias, carcinoma "in situ") na puerperalidade.

O epitélio cervical na gravidez apresenta alterações próprias, quer do ponto de vista clínico, quer do ponto de vista citopatológico e anatomopatológico (hiperplasia das células de reserva ou subcilíndricas, metaplasia escamosa), que são perfeitamente diagnosticáveis, sem confundí-las com as displasias e o carcinoma "in situ".

Em outras palavras, podemos concluir que a gravidez não "cria", nem faz "desaparecer" tais lesões patológicas quando corretamente diagnosticadas. A gravidez não "mascara" o carcinoma "in situ" da cérvix uterina (Koss). Este mesmo autor refere que não pode distinguir o carcinoma "in situ" de uma mulher grávida de outra não grávida.

Quanto à incidência das displasias e do carcinoma "in situ" no ciclo grávido-puerperal, nesse mesmo Simpósio De Brux referiu uma incidência de carcinoma "in situ" de 1:600 e, de displasias, 1:120.

Wachtel, em seu serviço de pré-natal do Hammersmith Hospital, dá uma incidência

do carcinoma "in situ" da cérvix na gravidez de 1:120.

Christopherson afirma que a incidência das displasias e carcinoma "in situ" da cérvix na gravidez ou fora da gravidez é a mesma. Navratil e Burghardt referem que a incidência do carcinoma "in situ" na gravidez está relacionada com a idade das pacientes, bem como com o seu nível sócio-econômico, fatores esses que são os mesmos quando se analisam incidências de displasias e carcinoma "in situ" da cérvix fora da gravidez.

Outro trabalho que gostaríamos de citar, sem dúvida de grande importância, é o de Jones & Col., 1968, que num estudo de 90.000 gestantes, acompanhadas durante 5 anos nos serviços de pré-natal, da cidade de Los Angeles, encontraram incidência de 1:370 para o Ca "in situ" da cérvix.

Sabemos que as displasias e carcinoma "in situ" têm a sua maior incidência na menacme. No nosso meio, não há estatística global a respeito. Entretanto, trabalhos isolados parecem indicar a maior incidência dessas lesões em pacientes bastante jovens.

Em serviços de pré-natal, com pacientes mais jovens, talvez se faça mais diagnóstico de displasias do que de carcinoma "in situ" da cérvix uterina, o que de maneira alguma invalida uma propedêutica de detecção precoce do carcinoma cervical, pois estamos convencidos, através de numerosos estudos da morfogênese do carcinoma cervical, que este, na sua quase totalidade se inicia ou tem como precursor as displasias cervicais.

2. CONDUTA DIAGNÓSTICA

Recursos para chegar-se ao diagnóstico de

malignidade cérvico uterina no ciclo grávido-puerperal.

2.1 – Exame obstétrico-ginecológico

2.2 – Exame citopatológico

Durante o exame obstétrico-ginecológico o toque deverá ser precedido pelo exame especular e pela colheita citológica.

2.2.1 – COLHEITA:

A colheita deverá ser feita por médico e, exclusivamente, na falta dele, por pessoal habilitado.

A técnica da colheita deverá ser dupla (orifício externo do colo e fundo de saco posterior da vagina), em lâmina única; Tríplice apenas em serviços especializados. (anexo I).

2.2.2 – INTERPRETAÇÃO:

As alterações morfológicas de malignidade das células são idênticas na gestação e fora dela.

2.2.3 – RESULTADO:

O resultado deverá ser emitido de acordo com a nomenclatura da OMS-1972. (anexo II).

a) Resultado citológico **negativo** para displasia, carcinoma "in situ", microcarcinoma e carcinoma (invasor): o médico deverá orientar a paciente para novo exame após o puerpério.

b) Resultado citológico **positivo** para displasia leve ou moderada: acompanhar a paciente com novos exames citológicos.

c) Resultado **positivo** para displasia acentuada ou carcinoma "in situ": o médico deverá proceder à biópsia dirigida, preferentemente pela colposcopia e na falta desta, orientada pelo teste de Schiller, ficando re-

servada a conização diagnóstica para casos de dúvida.

d) Nos casos de **citologia positiva** para displasia acentuada e carcinoma "in situ" com **colposcopia negativa**, o médico deverá repetir a citologia e eventualmente poderá proceder à conização.

2.3 – Exame colposcópico

A colposcopia deve ser estimulada como propedêutica toco-ginecológica e não como especialidade médica por si mesma.

3. CONDUTA TERAPÊUTICA

A paciente, em todos os caso, deve ser esclarecida e consultada sobre o desejo de conservar a vida fetal mesmo com seu próprio risco.

3.1 – NA GESTAÇÃO

3.1.1 – Displasia leve ou moderada:

Acompanhamento citológico. Tratamento dos processos inflamatórios porventura existentes.

3.1.2 – Displasia acentuada ou carcinoma "in situ":

Vigilância clínico-citológica. Reavaliação dois meses após o parto, procedendo-se então, como fora da prenhez.

3.1.3 – Microcarcinoma:

Nos 1º e 2º trimestres: Wertheim em útero grávido.

No 3º trimestre: aguardar a viabilidade fetal enquanto se prepara a paciente para cesárea corporal seguida de Wertheim.

3.1.4 – Carcinoma (invasor):

Estádios Ib e II:

1ª – metade: Wertheim em útero grávido mais irradiação adequada.

2ª – metade: próximo da viabilidade (um mês), esperá-la e proceder à cesárea seguida de Wertheim e irradiação adequada.

3.1.5 – Estádio III:

1ª metade: microcesárea mais irradiação adequada.

2ª – metade: aguardar viabilidade. Cesárea e irradiação adequada.

3.1.6 – Estádio IV:

Esperar viabilidade. Cesárea e tratamento oncológico possível.

3.2 – No Parto

A displasia acentuada e o carcinoma "in situ" não constituem indicação de cesárea, embora uma minoria de autores recomende a via alta.

3.3 – No Puerpério

A conduta é idêntica àquela fora da prenhez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – WIED, G.L. — Epithelial abnormalities on the ectocervix during pregnancy. *The Jour. Reprod. Med.*, **4**:13, 1970.
- 2 – JONES, E. G. — and col. — Cancer Detection during Pregnancy. *Am. J. Obstet. and Gynec.*, **101**:298, 1968.
- 3 – REAGAN, J.W. — and Patten, S. F. — Dysplasia: a basic reaction to injury in the uterine cervix. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **97**:662, 1962.
- 4 – RICHART, RM. — Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intra-epithelial neoplasia. *Cancer*, **19**:1635, 1969.
- 5 – RICHART, RM. — and BARRON, B.A. — Follow-up study of Patients with cervical dysplasia. *AM. J. Obstet. Gynec.*, **105**:386, 1969.

GRUPO TÉCNICO DE ESTUDOS DO BCG EM CÂNCER

Julho de 1976 RIO DE JANEIRO-BRASIL

INTRODUÇÃO

O uso de BCG em Câncer vem despertando grande interesse não só entre médicos, como na população em geral. A fim de melhor orientar a classe médica sobre o problema, a Divisão Nacional de Câncer designou, oficialmente, um Grupo Técnico de Estudos para assessorá-la sobre a matéria.

Considerando a experiência e a tradição da Fundação Ataulpho de Paiva na pesquisa, produção e utilização do BCG na prevenção da tuberculose no Brasil, sendo, inclusive, organização ligada ao laboratório de referência da OMS, foi essa Instituição convidada a participar do Grupo.

Compõem o Grupo Técnico de Estudos do BCG em Câncer os seguintes médicos:

HUMBERTO TORLONI, Presidente;
ADAYR EIRAS DE ARAÚJO, Coordenador;
HIRAM SILVEIRA LUCAS, Secretário Executivo;
ALDEMAR NEVES FILHO,
ALFREDO NORBERTO BICA, ÁLVARO ALBERTO S. PONTES,
ANTONIO OLIVEIRA LIMA, J. FONSECA DA CUNHA,
JOSÉ RAMOS JÚNIOR e MILTON FONTES MAGARÃO.

O Grupo Técnico de Estudos, em suas várias reuniões, tomou conhecimento de alguns resultados preliminares obtidos com o uso do BCG em Câncer no Brasil. Por outro lado, a Divisão Nacional de Câncer, através notícia divulgada pelo Jornal da Associação Médica Brasileira, procurou obter o máximo de informações sobre o emprego do BCG em nosso país. As respostas obtidas foram analisadas profundamente, evidenciando-se relativo empirismo nos estudos até agora levados a efeito.

O Grupo Técnico de Estudos criado tem caráter permanente e a Divisão Nacional de Câncer pretende publicar, periodicamente, informações científicas para orientação e atualização da classe médica. Tendo em vista o grande interesse despertado pelas publicações das notícias referentes ao uso do Imuno BCG-F (Instituto Pasteur — Paris) e a impossibilidade de colocar, a curto prazo, em nosso meio, a quantidade desejável do produto francês, de difícil manuseio, resolveu o Grupo de Estudos solicitar à Fundação Ataulpho de Paiva a fabricação de um BCG liofilizado, concentrado, (BCG-C), contendo em média 800.000.000 (8×10^8) de u.v. em ampolas de 40 mg.

Como resultado desses trabalhos a Divisão Nacional de Câncer leva ao conhecimento

da classe médica as primeiras atividades do Grupo Técnico de Estudos:

1 — Publicação de um Boletim Informativo (número 1).

2 — Informação de que foi firmado convênio entre a Divisão Nacional de Câncer e a Fundação Ataulpho de Paiva para cooperação científica permanente.

3 — Elaboração de protocolo a ser publicado em breve para utilização do BCG-C no tratamento do Câncer.

A Divisão Nacional de Câncer solicita a todos interessados no assunto que enviem sugestões, críticas e comentários, bem como informações e experiência pessoal para os seguintes endereços:

— DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios — Bl. 11
3º Andar
70.000 — Brasília — DF

— INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Praça Cruz Vermelha, 23
20.000 — Rio de Janeiro

É pensamento da Divisão Nacional de Câncer, uma vez coletada toda informação científica do uso do BCG no País, reuni-la, sob forma de publicação, após seu minucioso exame pelo Grupo Técnico de Estudos.

Brasília, 30 de julho de 1976

DR. HUMBERTO TORLONI
Diretor
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

GRUPO TÉCNICO DE ESTUDOS DO BCG EM CÂNCER VACINA BCG (Bacillus Calmette-Guérin)

O BCG é uma vacina preparada com **germes vivos** e atenuados, utilizada para a imunização contra a tuberculose. Ainda que não confira completa imunidade às pessoas vacinadas, promove aumento de resistência contra a referida doença.

Três tipos de vacina BCG são atualmente utilizados com **essa finalidade**:

- a — Vacina BCG líquida, para uso oral;
- b — Vacina BCG líquida, para emprego intradérmico;
- c — Vacina BCG liofilizada para utilização intradérmica.

A vacina líquida, para uso oral ou intradérmico, entre outros inconvenientes, tem um prazo de validade curto (em média 25 dias), além de necessitar conservação em baixa temperatura (2 a 4^o C) e abrigo de luz solar (**direta ou indireta**). A vacina liofilizada tem prazo de validade de, pelo menos, doze meses devendo também ser mantida em baixa temperatura.

No Brasil, a Fundação Ataulpho de Paiva, entidade que mantém estreita relação com o Laboratório de referência da Organização Mundial de Saúde em Copenhagen, fabrica vacina BCG obtida de culturas vivas do Bacilo Calmette-Guérin, amostra MOREAU —

Rio de Janeiro, a qual é mantida sob o sistema de "lote-semente" no referido Laboratório, o Statens Seruminstitut.

O sistema de "lote-semente" tem a vantagem de impedir alterações biológicas da amostra, assim como modificações na sua ação protetora e virulência residual para animais de laboratório e para o próprio homem.

O controle de qualidade da vacina BCG requer período de **seis semanas**, obedecendo rigorosamente às "NORMAS MÍNIMAS" estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde, desde a sementeira da amostra até a liberação final da vacina, através do controle bacteriológico e determinação do pH dos meios de cultivo, da massa bacilar (véus homogeneizados), da vacina fresca e, finalmente, da vacina liofilizada. A partir de então, 40 (quarenta) tubos de culturas de 4 (quatro) diferentes tipos são semeados com a vacina para as provas de esterilidade.

Além destes testes, são realizadas as seguintes provas de controle:

- 1 — Concentração bacilar (opacimetria);
- 2 — respiração bacteriana (Warburg);
- 3 — determinação da umidade residual;
- 4 — termo-estabilidade;

- 5 — teste de viabilidade;
- 6 — provas de toxicidade e inocuidade em animal.

Finalmente, a Fundação Ataulpho de Paiva envia, periodicamente, amostras da vacina ao Statens Seruminstitut de Copenhagen para os controles oficiais de qualidade.

A prova de "viabilidade" com a amostra MOREAU — Rio de Janeiro, com a vacina liofilizada, em ampola de 5mg, demonstra em média 20.000.000 de unidades viáveis (u.v.)/mg. Isto significa que ao ser vacinada, **por via intradérmica** (0,1ml), uma pessoa receberá cerca de 2.000.000 u.v., dose suficiente para induzir a alergia tuberculínica, sem a ocorrência de reações locais e gerais indesejáveis, o que obviamente poderá acontecer com a administração de dose superior. Deve-se ressaltar que a vacina liofilizada

NÃO PODE ser aplicada pelas vias subcutânea, intramuscular e intravenosa.

A Fundação Ataulpho de Paiva produz os seguintes tipos de vacina BCG:

VACINA BCG LÍQUIDA (uso oral), em flaconetes de 100mg

VACINA BCG LIOFILIZADA (emprego intradérmico), em ampolas de 5mg.

Como conseqüência das investigações procedidas pelo "Grupo Técnico de Estudos do BCG em Câncer", nomeado em Portaria pela Divisão Nacional de Câncer do Ministério da Saúde, a Fundação Ataulpho de Paiva passou a fabricar a **VACINA BCG-C**, liofilizada, concentrada, para uso por escarificação ou multipuntura, em ampolas de 40mg (ver folha nº).

NORMAS E RECOMENDAÇÕES PARA O EMPREGO DO BCG EM CÂNCER

1. CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

1.1 — O BCG é um dos estimuladores inespecíficos mais efetivos do sistema imunopoiético, de acordo com demonstrações em Imunologia Experimental.

1.2 — A administração experimental do BCG tanto na prevenção do desenvolvimento de tumores experimentais, como na regressão dos já estabelecidos, demonstrou certo grau de proteção em vários tumores sólidos e leucemias.

1.3 — Diversos trabalhos têm demonstrado que a administração do BCG prolonga satisfatoriamente a sobrevivência nas leucemias agudas experimentais e humanas, uma vez obtida sua remissão.

1.4 — O uso do BCG em linfomas e tumores sólidos, em remissão, ou considerados "curados", parece ser eficiente; porém, até o momento atual, não existem conclusões e conceitos definitivos.

1.5 — Desta forma, o BCG deve ser considerado um adjuvante aos métodos de tratamento atualmente utilizados em cancerologia.

2. INDICAÇÕES

A imunoestimulação pelo BCG é indicada nos três grandes grupos de neoplasias malignas.

- leucemias (agudas e crônicas)
- linfomas e tumores sólidos

existindo, tal como para as outras formas terapêuticas contra as neoplasias, um momento oportuno para sua indicação.

Experimentalmente, a condição de maior efetividade de imunoterapia corresponde a uma população celular maligna de até 10^5 , ou seja, 0,1mg de tecido tumoral. Por esta razão **NÃO se recomenda o uso do BCG no tratamento de tumores volumosos.**

Por estes motivos, o emprego do BCG é indicado nos pacientes portadores de neoplasias malignas considerados "curados" ou em remissão e, **somente nesta fase haveria, segundo os conhecimentos atuais, uma indicação precisa.**

A despeito destes conhecimentos demonstrados experimentalmente, existem, em muitos centros oncológicos do mundo, pro-

tochos clínico-terapêuticos em plena fase experimental, utilizando BCG e outras armas (cirurgia, radioterapia e quimioterapia), seqüencial ou simultaneamente.

RECOMENDAÇÃO ESPECIAL

A IMUNOTERAPIA PELO BCG OU POR QUALQUER OUTRO MÉTODO DEVERÁ SEMPRE SER PRECEDIDA E ACOMPANHADA PELA AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA DO PACIENTE.

3. CONTRA-INDICAÇÕES

Todas as condições de imunossupressão VIGENTE constituem contra-indicação para a imunoterapia pelo BCG assim como:

- 3.1 — pré e pós-operatório imediato;
- 3.2 — durante o tratamento pelas irradiações, bem como no período imediato.
- 3.3 — durante e logo após a quimioterapia antineoplásica;
- 3.4 — durante e pós-corticoidoterapia;
- 3.5 — estados infecciosos agudos;
- 3.6 — eczemas e outras afecções dermatológicas extensas;
- 3.7 — estado de subnutrição avançado (hipovitaminose, intensa hipoproteïnemia, caquexia).

4. ADVERTÊNCIAS E COMPLICAÇÕES

4.1 — O BCG é um bacilo vivo e atenuado destinado a administração em indivíduo que possua reserva funcional de sua vigilância imunológica. Deve ser advertido, portanto, que a imunoestimulação pelo BCG, em pacientes com imunossupressão, pode acarretar complicações como por exemplo, "BCGites".

4.2 — Poderão ocorrer inclusive reações paradoxais, como: bloqueio do sistema imunitário, facilitando desta forma a progressão da doença neoplásica.

4.3 — Sintomas gerais, como febre com calafrio, aumento de volume e dor em linfonodos regionais e mal estar geral, podem ocorrer na vigência da estimulação por BCG, sem que estes efeitos colaterais impliquem obrigatoriamente na suspensão da terapêutica.

5. VACINA BCG-C (BCG-concentrada)

5.1 — No consenso internacional referente à estimulação máxima do sistema imunitário, exige-se o emprego de bacilos viáveis da ordem de 600 milhões (6×10^8) de unidades viáveis (u.v.).

5.2 — A vacina BCG-C (concentrada), liofilizada, fabricada pela Fundação Atauilho de Paiva, contém por ampola 40mg de baci-

los, o que equivale, em média, a 800 milhões (8×10^8) de u.v.

5.3 — A vacina BCG-C, além de possuir a concentração de bacilos exigida para a efetivação do tratamento, tem a vantagem de possuir uma validade mínima de doze meses, desde que conservada em geladeira.

5.4 — O imuno BCG-F, preparado pelo Instituto Pasteur de Paris, por processo especial, na concentração média de 600 milhões (6×10^8) u.v., tem a duração de três meses, conservado entre 2 e 4° C.

NOTICIÁRIO

SEXTO SEMINÁRIO SOBRE TELETERMOGRAFIA DINÂMICA

Presidente: J. M. Spitalier (Marselha)

Data: 23 – 26 de maio de 1977, em Marselha.

Organizado pelo Club Français de Telethermographie Clinique

Tópicos:

- Prognóstico termográfico de câncer
- Estudo termográfico de tireóide
- Patologia vascular periferal e cerebral
- Patologia ósteo-articular
- Câncer sub-clínico de mama
- Teletermografia dinâmica no mundo

Línguas oficiais: Francês – Inglês

Informações e pré-inscrições:

Club Français de Telethermographie
B. P. nº 179
F 13 275 – Marseille – Cedex 2

XII CONGRESSO INTERNACIONAL DEL CANCER

El XII Congreso Internacional del Cáncer organizado bajo los auspicios de la U.I.C.C. tendrá lugar en Buenos Aires, Argentina, del 5 al 11 de octubre de 1978.

Se realizará en un área circunscripta situada en el centro de la ciudad y compuesta por los hoteles Sheraton, Plaza y edificios adyacentes, donde se llevará a cabo la totalidad de las actividades.

Siguiendo los lineamientos dados en la reunión de la U.I.C.C. en Ginebra, en enero de 1975, el Programa Científico comprende:

Conferencias magistrales sobre Avances en Oncología.

Symposia sobre temas biológicos y de investigación.

Paneles multidisciplinarios sobre las localizaciones más frecuentes del cáncer.

Sesiones informales.

Reuniones con Expertos.

Podrán presentarse también **Temas libres**,

sobre cualquier aspecto de la cancerología, los que se discutirán agrupados por temas afines en **Grupos de trabajo** con participación de los autores.

Se prestará especial atención a la muestra de películas científicas, técnicas y educativas.

Se realizarán también Exposiciones Científicas, Técnicas y Comerciales.

Los idiomas oficiales serán inglés, francés y español, con traducción simultánea en dos o tres idiomas.

Los acompañantes de los Miembros Titulares deberán inscribirse como Miembros Asociados y participarán en Programas Culturales, Sociales y Turísticos.

Cuota de inscripción hasta el 31 de diciembre de 1977:

MIEMBRO TITULAR:	U\$\$ 150
MIEMBRO ASOCIADO:	U\$\$ 75

XII CONGRESSO INTERNACIONAL
DEL CANCER

Casilla de Correo Nº 397
Buenos Aires — Argentina
Dirección telegráfica
CANCER CONGRESS

AGENTES OFICIALES DE TURISMO

Delefino Turismo — San Martín 427
Eurotur S.R.L. - Viamonte 486

TRANSPORTADOR OFICIAL

Aerolíneas Argentinas

PROGRAMA CIENTÍFICO PRELIMINAR

CONFERÊNCIAS

- Ambiente y Cáncer
- Inmunología y Cáncer
- Cáncer mínimo: concepto y manejo
- Conceptos modernos en terapia del Cáncer
- Oncogénesis viral

SIMPOSIA

Durante las mañanas, con una duración de 3 horas.

- Oncogénesis Viral
- Oncogénesis Química y Mutagénesis
- Oncogénesis Física
- Biología Celular y Cáncer
- Inmunidad y Cáncer
- Membrana Celular y Cáncer
- Interacción entre factores genéticos Y ambientales en Cáncer humano
- Progresos en Radiobiología del Cáncer humano
- Hormonas y Cáncer
- Educación en Cáncer
- Bases biológicas de la Quimioterapia del Cáncer
- Epidemiología en Cáncer
- Métodos físicos de diagnóstico del Cáncer
- Inmunoterapia en Cáncer
- Campañas de lucha contra el Cáncer
- Impacto Psicológico del Cáncer
- Biología Celular cuantitativa en el diagnóstico del Cáncer

- Cambios biológicos en Cáncer humano
- Procesamiento de datos en Cáncer
- Leucemia comparada
- Seroepidemiología y Cáncer humano
- Aspectos biológicos de la Cirugía del Cáncer
- Sistemas de bioensayo para carcinógenos
- Progresos en terapia con partículas de alta energía
- Desarrollo de nuevas drogas antitumorales
- Cáncer ocupacional

PANELES MULTIDISCIPLINARIOS

Revisión de diferentes aspectos de localizaciones seleccionadas del cáncer humano. Se desarrollarán en sesiones de mañana (3 horas) y tarde (4 horas).

- Leucemia
- Linfomas no Hodgkin
- Tumores malignos de la infancia
- Melanoma
- Cáncer de la mama
- Cáncer del pulmón
- Cáncer colorectal
- Cáncer uterino
- Tumores del hueso y tejidos blandos
- Cáncer de tiroides - Cáncer oral
- Cáncer del páncreas
- Cáncer gástrico y esofágico
- Cáncer de la vejiga y próstata
- Cáncer del ovario

Sociedade Brasileira de Histotecnologia

A Sociedade Brasileira de Histotecnologia foi fundada em 11 de março de 1975, por ocasião do II Curso Internacional de Histotecnologia, realizado em Brasília, D.F.

A S.B.H. visa a congregar os técnicos que trabalham em Histologia nas áreas de Anatomia Patológica, Morfologia e Medicina Legal.

Os Histotecnologistas, que desejarem

pertencer ao quadro social da Entidade, poderão obter maiores informações escrevendo para o endereço seguinte:

Sociedade Brasileira de Histotecnologia
Sede: Unidade de Patologia — Centro de
Reabilitação Sarah Kubitschek
Av. W-3 Sul — Quadra 501
70.000 — Brasília — D.F.

Em caso de mudança de endereço preencha e remeta-nos este cartão.

AO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
Serviço de Programação e Orientação Técnica
Esplanada dos Ministérios – Bloco 11 – 3º andar
70.000 BRASÍLIA – DF – BRASIL.

Nome

Endereço

.....

Cidade

Estado

CEP

NORMAS PARA COLABORADORES DA REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

A Revista Brasileira de Cancerologia, publicação bimestral, é editada pela Divisão Nacional de Câncer e visa a publicar artigos inéditos sobre temas de Oncologia ou afins.

Os trabalhos deverão ser enviados a Dr. Romero Bezerra Barbosa, Editor Assistente da Revista Brasileira de Cancerologia — Ministério da Saúde — Bloco 11 — 3º andar — Brasília — Distrito Federal.

Os Artigos apresentados para publicação serão submetidos a parecer do Corpo Editorial, que dispõe de plena autoridade para decidir sobre a conveniência do acolhimento da matéria apresentada.

A Revista Brasileira de Cancerologia não devolve os originais de trabalhos recebidos, mesmo os que não forem publicados. Reserva-se o direito de, através do Corpo Editorial, fazer modificações necessárias ao enquadramento do artigo às normas da Revista.

Os artigos assinados são de responsabilidade técnica e administrativa exclusiva do autor.

Somente com a autorização escrita da Direção Científica da Revista poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, artigos publicados na Revista Brasileira de Cancerologia.

Os trabalhos deverão ser redigidos de acordo com o "GUIA PARA REDAÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS DESTINADOS À PUBLICAÇÃO", publicado pela UNESCO, isto é, deverão trazer: título conciso e explícito, nome do autor (ou dos autores) e da instituição a que pertence, introdução, materiais e métodos, resultados, comentários, resumo e referências bibliográficas.

Texto: o texto do artigo em duas vias (original e uma cópia) não deverá exceder a 20 páginas datilografadas em papel formato ofício, numa só face, com espaço duplo, deixando margem de 2,5 cm, no mínimo, de cada lado. Todas as páginas deverão ser numeradas.

Os artigos devem ser escritos em língua portuguesa obedecendo à ortografia vigente no País. Os artigos escritos em língua estrangeira devem ser acompanhados da respectiva tradução para o português apresentada pelo autor.

Resumo: Todo trabalho deve ser acompanhado de um resumo em português e outro em inglês, podendo acrescentar-se, a critério do autor, resumos em francês e alemão. O resumo de, no máximo, 150 palavras, deve conter os seguintes elementos: a) experiências ou pesquisas realizadas; b) resultados encontrados; c) conclusão.

Ilustrações: As ilustrações podem constar de gráficos, tabelas, desenhos (feitos a nanquim) e fotografias (cópias em papel brilhante), não devendo ser coladas. Anotar no verso, a lápis, o número da figura, o título do artigo e o lado de cima da ilustração.

Legendas: As legendas das ilustrações devidamente numeradas devem ser enviadas em folha anexa.

Bibliografia: Todo trabalho deve ser acompanhado, no final, de uma bibliografia, que deverá se restringir aos trabalhos consultados que contenham as idéias básicas utilizadas pelo autor para desenvolver sua argumentação.

As referências bibliográficas devem ser ordenadas alfabeticamente de acordo com o sobrenome dos autores e numeradas consecutivamente, referindo-se no texto o número correspondente. Devem ter as indicações necessárias à perfeita identificação da obra referenciada.

Na numeração das notas de rodapé, usa-se o número alto, tanto no texto quanto no rodapé. No texto, o número da nota deve ser colocado logo depois da pontuação que encerra a citação.

As citações de artigos de revistas devem conter os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es) (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome), título completo do artigo, nome da Revista (abreviação para citação), número do volu-

me em algarismos arábicos, número do fascículo entre parênteses, páginas inicial e final do artigo referenciado, local e ano da publicação.

Exemplo: BUCHSBAUM, Herbert J., Lymphangitis Carcinomatosa Secondary to Carcinoma of Cervix. *Obstet. Gynecol.* 36 (6): 850-60, dec. 1970.

As citações de livros devem indicar: nome (s) do(s) autor(es), título do livro, número da edição, local (cidade), editora, ano, volume (quando houver mais de um). Quando a obra tem dois autores, mencionam-se ambos, na ordem em que aparecem na publicação, ligados por & (sempre o sobrenome, em letra de caixa alta, antecedendo o prenome).

Exemplo: GOLIGHER, J.C., *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 2. ed. London, Gassell, 1967.

Se a citação for de capítulo de livro, a indicação deverá ser assim: autor(es) do capítulo, título do capítulo "in" nome do editor, título do livro (sublinhado), número da edição, local (cidade), editora, ano, indicação do capítulo, páginas inicial e final.

Exemplo: ROWSON, K.E.K. & JONES, H. M., Herpes Simplex Type 1 and Type 2 Antibody Levels in Patients With Carcinoma of the Cervix or Larynx IN P.M. BRIGGS G. de - THÉ & L.N. PAYNE, *Oncogenesis and Herpesviruses*, IARC Scientific Publications nº 2, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1972, 428 - 431.



**IMPRESSOS TIPOGRÁFICOS E OFF SET, ENCADERNAÇÕES
E ARTIGOS DE PAPELARIA EM GERAL
CLS 206 – Bloco A – Loja 36 – Fone: 43-1389
Brasília – D. Federal**

