

Proteínas totais no LCR antes e após radioterapia

CSF protein contents before and after radiotherapy

JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO¹, AFONSO CARLOS NEVES²,
NEIL FERREIRA NOVO³

Unitermos: Barreira hemato-encefálica. Líquido cefalorraquiano. Irradiação.

Key Words: Blood-Brain barrier. Cerebrospinal fluid. Irradiation.

RESUMO — Com o uso da radioterapia e quimioterapia intratecal associados, passou-se a observar alterações do sistema nervoso central que denotaram lesões neuronais ou vasculares. A atribuição da causalidade dessas alterações a um dos dois fatores terapêuticos passou a ser estudada. Quanto ao papel da radioterapia, há trabalhos experimentais e clínicos que apontam para a possibilidade de ser um fator lesivo. É cogitada a possibilidade da radioterapia lesar a barreira hematoencefálica, permitindo com isso a entrada de amethopterin no sistema nervoso. Como as dosagens de irradiação usadas experimentalmente são bem maiores que as terapêuticas, a analogia feita com o tratamento profilático de pacientes leucêmicos não parece bastante clara.

O propósito deste trabalho é estudar a taxa de proteínas totais no líquido cefalorraquiano de pacientes com leucemia aguda, sem comprometimento do sistema nervoso, submetidos a radioterapia, como parâmetro de avaliação de perturbação da barreira hematoencefálica. Para este estudo foram selecionados 18 pacientes com leucemia aguda, sendo 16 com leucemia linfóide aguda e 2 com leucemia mielóide aguda e que não tinham sinais ou sintomas clínicos de comprometimento neurológico, nem células blásticas no LCR. As amostras de LCR para este estudo foram colhidas até 8 dias antes do início da radioterapia e de 1 semana até 6 meses após o término dessa mesma seqüência radioterápica. A dosagem da taxa de proteínas totais foi feita pelo método de Denis & Ayer.

Em conclusão, pelo método de avaliação empregado, não se pode evidenciar alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, decorrente de irradiação do sistema nervoso central para profilaxia da neuroleucemia.

Introdução

A terapêutica da leucemia aguda, nos últimos 30 anos, tem tido evolução dramática, com melhora considerável da sobrevida dos pacientes.

A quimioterapia intratecal, embora efetiva, banha apenas as meninges, nem sempre atingindo todas as células blásticas que se alojam em locais do sistema nervoso central mais distantes do sítio da injeção. (DRITSCHILLO & cols, 1976). Com o intuito de destruir estas células passou-se a fazer uso da radioterapia aplicada ao neuroeixo, mórmente ao crânio (AUR & cols, 1972; DRITSCHILLO & cols, 1976; FONTANA & cols, 1975). Atualmente, há controvérsias a esse respeito.

Com o uso da radioterapia e quimioterapia intratecal associadas, passou-se a observar alterações do sistema nervoso central que denotaram lesões neuronais ou vasculares (DAHL & cols, 1978; LAMBERT, TOM & RIDER, 1959; MANDELLI & cols, 1982; PRICE & JOHNSON, 1975). A atribuição da causalidade dessas alterações a um dos dois fatores terapêuticos passou a ser estudada.

Quanto ao papel da radioterapia, há trabalhos experimentais e clínicos que apontam para a possibilidade de ser um fator lesivo. Trabalhos realizados com irradiação aplicada a animais demonstraram lesões do sistema nervoso central (LAMBERT & cols., 1959; NAKAGAKI & cols, 1976; RUSSELL, WILSON & TANSLEY, 1949; SCHETTLER & SHEALY, 1970). As alterações, em pacientes leucêmicos, observadas na tomografia cerebral (BRECHER & cols, 1985; DAY & cols, 1978; OCHS & cols, 1980; PEYLAN RAMU & cols, 1978), no eletrencefalograma (DIGILIO & cols, 1975; 1974), no potencial evocado (YAAR & cols., 1980), ou mesmo no desempenho intelectual (HUBENER & cols., 1980; MOSS, NANNIS & POPLACK, 1981;) têm sido atribuídas em parte, à radioterapia, por correlação com outros processos neurológicos que usam radioterapia e também apresentam lesões neurológicas.

Trabalho realizado no Setor de LCR da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina. Rua Botucatu, 740. São Paulo - Brasil - 04023. Apresentado no XIIIº Congresso Brasileiro de Neurologia, São Paulo, 27/09/88.

Trabalho parcialmente financiado pelo CNPq. 1. Prof. Adjunto, Chefe do Setor e Pesquisador pelo CNPq; 2. Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Neurologia Clínica da Escola Paulista de Medicina; 3. Prof. Adjunto da Disciplina de Bioestatística.

É cogitada a possibilidade da radioterapia lesar a barreira hematencefálica, permitindo com isso a entrada de amethopterin no sistema nervoso. Como as dosagens de irradiação usadas experimentalmente são bem maiores que as terapêuticas, a analogia feita com o tratamento profilático de pacientes leucêmicos não parece bastante clara. Há algumas observações de alterações com pequena intensidade de radioterapia que carecem de dados mais sólidos (YAAR & cols., 1980; DIGILIO & cols., 1975), havendo apenas evidências indiretas de comprometimento cerebral.

Há algumas hipóteses de como se formam essas alterações no tecido encefálico. Em virtude do tecido cerebral ser bem mais resistente à irradiação do que os vasos sangüíneos, alguns postulam um mecanismo de lesão vascular, na micro e macrocirculação, com conseqüente lesão isquêmica, para explicar a maneira de formação das lesões no tecido cerebral (Conomjy & cols., 1974; Lalande & cols., 1980; Wright & cols., 1976). Isso parece ser correto para os casos de neoplasias da região craniocervical que necessitam de doses elevadas de radioterapia. Nos casos de leucemia aguda em que as doses de irradiação usadas são menores, é possível questionar a origem das lesões vasculares no encéfalo dos pacientes com essa patologia. Se isso parece razoavelmente claro para grandes vasos, não é tão evidente para a microcirculação. Neste ponto é que se discute a eventual possibilidade de comprometimento da barreira hematencefálica em conseqüência de doses moderadas ou pequenas de radioterapia. A maneira de como se daria esse comprometimento também é controversa e as hipóteses associam-se à possibilidade de eventual lesão nas diferentes estruturas que compõem a barreira.

A integridade da barreira hematencefálica pode ser avaliada por diversos métodos indiretos. Experimentalmente pode-se usar a injeção de corantes ou de substâncias com proteínas de baixo peso molecular (Bradbury, 1979; Wood, 1980). Para uso clínico, pode-se contar com a dosagem da taxa das proteínas totais no líquido cefalorraquiano (Bradbury, 1979; Reis & col., 1980 & Wood, 1980).

O propósito deste trabalho é estudar a taxa de proteínas totais no líquido cefalorraquiano de pacientes com leucemia aguda, sem comprometimento do sistema nervoso, submetidos à radioterapia, como parâmetro de avaliação de perturbação da barreira hematencefálica.

Material e Método

As amostras de LCR para este estudo foram colhidas de 18 pacientes, até 8 dias antes do início da radioterapia e de 1 semana até 6 meses após o término dessa mesma seqüência radioerápica.

Para este estudo foram selecionados 18 pacientes com leucemia aguda, sendo 16 com leucemia linfóide aguda e 2 com leucemia mielóide aguda. Em virtude de a taxa de proteínas totais do LCR poder estar aumentada em pacientes com neuroleucemias, (Jimenez, 1981; Reis Filho, 1983) neste estudo tomaram parte aqueles pacientes que se submeteram à radioterapia e medica-

ção intratecal simultaneamente, para profilaxia da neuroleucemia, e que não tinham sinais ou sintomas clínicos de comprometimento neurológico, nem células blásticas no LCR.

A dose de radioterapia craniana, com Cobalto 60, usada foi de 2.400 rad, dividida em 10 seções no transcorrer de 14 dias. Antes, concomitantemente e depois da radioterapia, os pacientes foram submetidos à quimioterapia intratecal, à base de amethopterin associado ou não à arabinosil-cytosina e à dexametasona.

Em 6 desses 18 pacientes foi feita a dosagem da taxa de proteínas totais no LCR, também durante a radioterapia.

A taxa das proteínas totais foi dosada nas amostras de LCR colhidas por ocasião da punção lombar, imediatamente antes da injeção do quimioterápico.

A dosagem da taxa de proteínas totais foi feita pelo método de Denis & Ayer (Denis & Ayer, 1920).

No estudo estatístico foram utilizados testes não paramétricos, tendo em vista a natureza das variáveis estudadas. Foram aplicados o teste de Wilcoxon para duas amostras não independentes, com o objetivo de comparar os valores das taxas de proteínas totais de amostras de LCR obtidas antes e após a radioterapia e a análise de variância por postos de Friedman para comparar os valores protéicos observados nos períodos antes, durante e após a irradiação (Siegel, 1975). Em todos os testes foi fixado em 0,05 ou 5% (alfa menor ou igual a 0,05) o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

Os resultados das dosagens da taxa de proteínas totais nas amostras de LCR dos pacientes com leucemia aguda, antes e após a radioterapia estão na Tabela 1; na tabela 2 estão relacionados os resultados das taxas de proteínas dos 6 casos que foram estudados antes, durante e depois da radioterapia. Nos dois grupos não houve diferença significativa quando se comparou estatisticamente a taxa das proteínas totais.

Discussão

Os resultados deste trabalho não permitem afirmar que a irradiação terapêutica, nas doses utilizadas no tratamento de pacientes leucêmicos, possa ser responsável por alterações da permeabilidade da barreira hematencefálica, pelo menos no que se refere à alteração da taxa das proteínas totais.

Alterações no sistema nervoso central, após radioterapia, podem surgir em fase aguda, subaguda ou crônica, sendo que estas podem manifestar-se até mais de um ano depois da irradiação. No material deste trabalho a análise do LCR foi realizada em amostra colhida até 6 meses após a radioterapia.

Em casos de tumores cerebrais há uso de radioterapia em doses elevadas, doses estas que alteram a permeabilidade da barreira e facilitam a penetração do amethopterin; no entanto, em casos de leucemia, a irra-

dição não é usada com esta finalidade. Isso não significa que o amethopterin não possa atravessar a barreira irradiada. Porém, este é um ponto não comprovado, mas sugerido por dados indiretos já referidos. Como o amethopterin possui molécula bem menor do que as proteínas, pode-se aventar que a lesão da barreira seja suficiente para passagem do quimioterápico e não das proteínas. Este fenômeno poderá ter ocorrido com os pacientes observados neste trabalho. Esta hipótese, no entanto, é passível de críticas visto que uma parte do amethopterin circula ligado a proteína.

Tabela 1 - Taxas de proteínas totais do LCR em mg/100 ml observadas antes e depois da irradiação.

CASO N°	ANTES	DEPOIS
1	40	25
2	41	53
3	23	28
4	21	24
5	17	12
6	19	39
7	20	37
8	39	52
9	15	29
10	39	25
11	18	24
12	40	55
13	22	20
14	20	22
15	26	36
16	20	30
17	40	22
18	28	15
MÉDIA	27,1	30,4

Teste de Wilcoxon para duas amostras não independentes.
(Pré X Pós irradiação)
T calculado = 60,50 T crítico = 40

Há estudos, no que diz respeito à taxa de proteínas totais no LCR, em pacientes com leucemia aguda tratados com radioterapia. Essas pesquisas apresentam porém, dados estatísticos insuficientes, pouca referência de dados clínicos ou ainda inferindo alteração protéica mediante o uso de métodos experimentais indiretos, que não consideram a avaliação objetiva da taxa de proteínas. Não há também referência se o sistema nervoso estava afetado pela leucemia; sabe-se que a infiltração leucêmica no sistema nervoso pode ser causa do aumento da taxa de proteínas totais do LCR (Jimenez, 1981; Reis Filho, 1983). Outro fator não menos importante e raramente mencionado é o modo como é feita a medica-

Tabela 2 - Taxas de proteínas do LCR em mg/100 ml, observadas antes, durante e depois da irradiação.

CASO N°	ANTES	DURANTE	DEPOIS
9	15	16	29
10	39	25	25
11	18	26	24
12	40	43	55
15	26	23	36
16	20	25	30
MÉDIA	26,3	26,3	33,2
SOMA DE POSTOS	9	11,5	15,5
X ² calculado = 3,74		X ² crítico = 5,99	

ção intratecal. Esta também pode ser responsável por lesões neurológicas que alteram a taxa de proteínas totais. Sabe-se que doses elevadas, diluição insuficiente, borbotagem e uso de diluentes que não a água destilada podem trazer sérias conseqüências e danos para o sistema nervoso (Zukerman, 1965).

A utilização de diversos métodos para avaliar o comprometimento da barreira hematencefálica tem tido resultados contraditórios. Desde os primeiros trabalhos com alterações mais grosseiras do sistema nervoso, em conseqüência de radioterapia, até trabalhos mais recentes utilizando métodos mais modernos de exame, ou ainda métodos experimentais mais sofisticados, tem-se um longo caminho percorrido paralelamente à melhora da sobrevida, ou mesmo cura, dos pacientes com leucemia aguda. No transcorrer desses avanços têm sido questionados os métodos diagnósticos (Borowitz e col, 1981) e terapêuticos (Komp e cols., 1982) utilizados, em virtude de experiência adquirida e refinamentos dos processos científicos. A radioterapia não foi poupada a esse questionamento e, por vezes, tem sido combatida ou contra-indicada, embora toda a discussão de como se dariam esses efeitos prejudiciais ao organismo.

Com a melhora objetiva do prognóstico dos pacientes com leucemia aguda, torna-se mais refinada essa crítica aos métodos diagnósticos e terapêuticos. Isso implica em ter-se que considerar cada vez mais os diversos fatores em jogo, em cada caso observado. Esses pacientes apresentam, freqüentemente, comprometimento multisistêmico, em virtude de sua baixa imunidade, das alterações sangüíneas e da infiltração blástica. Sendo assim, o indivíduo leucêmico é mais suscetível, por esses fatores, a sofrer comprometimento do sistema nervoso. Além da própria infiltração blástica, distúrbios circulatórios decorrentes de crase sangüínea alterada, ou mesmo quadros infecciosos, podem comprometer o sistema nervoso. Esse comprometimento pode acarretar algum distúrbio da barreira hematencefálica,

o que pode trazer outras conseqüências, as quais podem ser detectadas por diversos tipos de exames. Dessa forma, se não forem levadas em conta todas essas possibilidades, poder-se-á incorrer em erro na atribuição dos fatores etiológicos das lesões encontradas.

Os fatores que mais dificultam a atribuição exclusiva de lesões do sistema nervoso central em decorrência de radioterapia, nas leucemias agudas, são a dosagem e o fracionamento das aplicações, que, até o momento, parecem estar dentro dos limites de tolerância do sistema nervoso central. Dentro desses limites, não se pode afirmar que haja comprometimento da barreira hematoencefálica, com base na avaliação da taxa das proteínas totais do LCR. As inferências feitas mediante outros métodos, juntamente com este novo dado, constituem um conjunto de fatores que devem ser levados em conta ao indicar-se a radioterapia, bem como podem servir de base para novos trabalhos que possam trazer mais luz a esse problema.

Os resultados deste trabalho mostram que, se há lesão nos vasos do sistema nervoso central pela irradiação, esta não é suficiente para alterar a permeabilidade da barreira, pelo menos no que se refere às proteínas totais.

Conclusão

Considerando os elementos colhidos na análise dos dados, é lícito formular a seguinte conclusão:

pelo método de avaliação empregado, não se pode evidenciar alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, decorrente de irradiação do sistema nervoso central para profilaxia da neuroleucemia.

Summary

With the use of radiotherapy and intrathecal chemotherapy in treatment leukaemia, neuronal and vascular lesions were observed. Many experimental and clinical surveys have indicated that radiation could damage the blood-brain barrier, allowing chemical toxins to pass through. The purpose of this paper is to investigate the blood-brain barrier permeability measuring the total protein contents in CSF of patients with acute leukemia who underwent radiotherapy. For this end were selected 20 patients with acute leukaemia that showed no one sign or symptom of neurological disorders and that blast cells were not present in the cytologic study of CSF. In these patients was done the determination of protein levels in CSF before and after the radiotherapy. The CSF samples were collected must before the intrathecal chemotherapy. In conclusion there were no significant difference between the protein contents when the determination were done before and after the radiotherapy.

Referências Bibliográficas

1. AUR, R.J.A.; SIMONE, J.V.; HUSTU H.O. & VERZOSA, M.S. - A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 29: 381-391, 1972.
2. BOROWITZ, M.; BIGNER, S.H. & JOHNSTON, W.W. - Diagnostic problems in the cytologic evaluation of cerebrospinal fluid for lymphoma and leukemia. *Acta Cytol.* 25:665-674, 1981.
3. BRADBURY, M. - The concept of a blood-brain barrier. John Wiley & Sons (Edit.), Chichester, 1979.
4. BRECHER, M.L.; BEGER, P.; FREEMAN, A.I.; KRISCHER, J. BOYETT, J.; GLIKSMAN, A.S.; FOREMAN, E.; HARRIS, M.; JONES, B.; COHEN, M.E.; DUFFNER, P.K.; ROWLAND, J.H.; HUANG, Y.P. BATNITZKY, S. - Computerized tomography scan findings in children with acute lymphocytic leukemia with three different methods of central nervous system prophylaxis. *Cancer* 56-2430-2433, 1985.
5. CONOMY, J.P. & KELLERMEYER, R. - Delayed cerebrovascular consequences of stroke due to radiation-related cervical carotid arteritis. *Neurology* 24:2187-2192, 1978.
6. DAHL, G.V.; SIMONE, J.V.; HUSTU, H.O. & MASON, C. - Preventive central nervous system irradiation in children with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 42:2187-2192, 1978.
7. DAY, R.E.; KINGSTON, J.; BULLIMORE, J.A.; MOTT, M.G. & THOMSON, J.L.G. - CAT brain scans after central nervous system prophylaxis for acute lymphoblastic leukaemia. *Brit. Int. Med. J.* 23-30: 1752-1753, 1978.
8. DENIS, W. & AYER, J.B. - Method for quantitative determination of protein in cerebrospinal fluid. *Arch. Int. med.* 26:436, 1920.
9. DIGILIO, G.; IANETTI, P.; DEL PRINCIPE, D. & MULTARI, G. - Alterazioni elettroencefalografiche e neurologiche in bambini sottoposti a profilassi endorachidea con amethopterin e metilprednisolone. *Minerva Pediat.* 27: 721-722, 1975.
10. DRITISCHILLO, A.; CASSADY, J.R. CAMITTA, B.; JAFFE, N.; FURMAN, L. & TRAGGIS, D. - The role of irradiation in central nervous system treatment and prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 37:2729-2735, 1976.
11. DULAC, O.; FROMAGE, A. & ARTHUIS, M. - Complications neurologiques des leucémies aiguës. *Arch. Fr. Pediatr.* 38:183-193, 1981.
12. ESPOSITO, L. & DI TULLIO, M.T. - Sulla profilassi della meningosi leucemica nell'ambito della terapia della leucemia linfoblastica acuta del bambino. *Minerva Pediat.* 29:2279-2283, 1977.
13. EVANS, A.E. & CRAIG, M. - Central nervous system involvement in children with acute leukemia. A study of 921 patients. *Cancer* 17:256-258, 1964.
14. EVANS, A.E.; GILBERT, E.S. & ZANDSTRA, R. - The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. *Cancer* 26:404-409, 1970.
15. FONTANA, G.; RIZZO, S.C.; ASCARI, E.; RICEVUTI, G.; BALDUINI, C. & SANTAGATI, G. - Profilassi e terapia delle complicanze neuromeningee delle leucosi linfatiche acute. Contributo casistico e revisione della letteratura. *Haematologica* 60:206-229, 1975.
16. FRIGUGLIETTI, D.; ZORLINI, G.; BRAGA, F.; REIS-FILHO, I.; BEI, A.; RAMOS JR, J.; SILVA, M.P. & REIS, J.B. - Neuroleucemias. *O Hospital* 67:745, 1965.
17. GAGLIANO, R.G. & COSTANZI, J.J. - Paraplegia following intrathecally Methotrexate. Report of a case and review of the literature. *Cancer* 37:1663-1668, 1976.
17. GORDON, S.; RAIK, E.; HEWITT, B. & MOORE, P. - Cerebrospinal fluid involvement in patients with adult acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Aust. Nz. J. Med.* 10:509-512, 1980.

19. GRIFFIN, T.W.; RASEY, J.S. & BLEYER, W.A. - The effect of photon irradiation on blood-brain barrier permeability to methotrexate in mice. *Cancer* 40:1109-1111, 1977.
20. GROBE, H.; SCHELLONG, G. & WANNEMMACHER, M. - Polychimiothérapie de la leucémie lymphoïde aigüe chez l'enfant associée à une irradiation crânienne prophylactique. *Dtsch. Med. Wschr.* 102:49-54, 1977.
21. HUBENER, K.H.; TREUNER, J.; VOB, A.C. & METZGER, H.O.F. - Séquelles tardives d'une radio et chimiothérapie preventive du crâne cérébral chez des enfants atteints de leucémie aigüe. *Strahlentherapie* 156:26-29, 1980.
22. HUSTU, H.O.; AUR, J.A.; VERZOSA, M.S.; SIMONE, J.V. & PINKEL, D. - Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. *Cancer* 32:585-597, 1973.
23. INATI, A.; ALLAN, S.E.; CASSADY, J.R.; HITCHCOCK-BRYAN, S.; CLAVELL, L.A.; BELLI, J.A. & SOLLEE, N. - Efficacy and morbidity of central nervous system prophylaxis in childhood acute lymphoblastic leukemia: eight years experience with cranial irradiation and intrathecal methotrexate. *Blood* 61:297-303, 1983.
24. JIMENEZ, R.A.; APESTEGUI, A.; JIMENEZ, E.; TREJOS, R.; MORA, L.A.; CARILLO, L.N.; NAVARRETE, M. & LOBO, J. F. - Protein changes in cerebrospinal fluid of children with meningeal leukemia. *Acta Haematol.* 65:48-53, 1981.
25. KOMP, D.M.; FERNANDEZ, H.; FALLETTA, J.M.; RAGAB, A.H.; HUMPHREY, G.B.; PULLEN, J.; MOON, T. & SHUSTER, J. - CNS prophylaxis in acute lymphoblastic leukemia. Comparison of two methods. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 50:1031-1036, 1982.
26. LALANDE, G.; DULAC, O.; MARSAULT, C. & BENET, J. - Accident vasculaire cérébral après traitement prophylactique sur le système nerveux central au cours de leucémie aigüe lymphoblastiques. *Ann. Radiol.* 23:81-86, 1980.
27. LAMBERT, P.; TOM, M.I. & RIDER, W.D. - Disseminated demyelination of the brain following Co60 (Gamma) radiation. *Arch. Path.* 68:322-330, 1959.
28. LIEVEN, H.; HEINEZ, J.H. & LAMPERT, F. - Irradiation crânienne à titre prophylactique au cours du traitement de la leucémie lymphoblastique aigüe lors de l'enfance. *Strahlentherapie* 151:3-9, 1976.
29. LIVREA, P.; TROJANO, M.; SIMONE, I.L.; ZIMATORE, G.B.; LOGROSCINO, G.C.; PISICCHIO, L.; LOJACONO, G.; COLLELLA, R. & CECI, A. - Acute changes in blood - CSF barrier permselectivity to serum proteins after intratecal Methotrexate and CNS irradiation. *J. Neurol.* 231:336-339, 1985.
30. MOSS, H.A.; NANNIS, E.D. & POPLACK, D.G. - The effects of prophylactic treatment of the central nervous system on the intellectual functioning of children with acute lymphocytic leukemia. *Amer. J. Med.* 71:47-52, 1981.
31. MURIEL, F.S.; SVARCH, E.; PAVLOVSKY, S.; EPPINGER-HELFT, M.; BRAIER, J.; VERGARA, B.; GARAY, G.; KVICALA, R.; DIVITO, J.M.; FAILACE, R.; DIBAR, E. & JIMENEZ, E. - Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial radiation and intrathecal Methotrexate versus intrathecal Methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 62:241-250, 1983.
32. NAGAKAKI, H.; BRUNNHART, G.; KEMPER, T.L. & CAVENESS, W.F. - Monkey brain damage from radiation on the therapeutic range. *J. Neurosurg.* 44:3-11, 1976.
33. NESBIT, M.E.; ROBINSON, L.L.; LITMAN, P.S.; SATHER, H. N.; D'ANGIO, G.J.; HAMMOND, G.D. - Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of 1800 rad and 2400 rad. A report for Children's Cancer Study Group. *Lancet* 1:461-466, 1981.
34. OCHS, J.J.; BERGER, P.; BRECHER, M.L.; SINKS, L.S.; KINKEL, W. & FREEMAN, A.I. - Computed tomography brain scans in children with acute lymphocytic leukemia receiving Methotrexate alone as central nervous system prophylaxis. *Cancer* 45:2274-2278, 1980.
35. OLIFF, A.; BLEYER, W.A. & POPLACK, D.G. - Acute encephalopathy after initiation of cranial irradiation for meningeal leukemia. *Lancet* 2:13-15, 1978.
36. PEYLAN RAMU, N.; POPLACK, D.G.; PIZZO, P.A.; ADORNATO, B.T. & CHIRO, G. - Abnormal CT scans in asymptomatic children after prophylactic cranial irradiation and intrathecal chemotherapy. *New Engl. J. Med.* 298:815-818, 1978.
37. PINKEL, D.; HUSTU, H.O.; AUR, R.J.A.; SMITH, K.; BORELLA, L.D. & SIMONE, J. - Radiotherapy in leukemia and lymphoma of children. *Cancer* 39:817-824, 1977.
38. PINKERTN, C.R. & CHESSELLS, J.M. - Failed central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: treatment and outcome. *British J. Haematol.* 57:553-561, 1984.
39. POUILLART, P.; SCHWARTZENBERG, L.; BELPOMME, D.; DE VASSAL, F.; HAYAT, M.; AMIEL, J.L. & MATHE, G. - La prévention des méningites leucémiques. *Bull. Cancer* 61:403-410, 1974.
40. PRICE, R.A. & JOHNSON, W.W. - The central nervous system in childhood leukemia. II. Subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 35:306-318, 1975.
41. REINARTZ, G.; KOGELNIK, H.D.; KREPLER, P.; SCHMIDMEIER, W. & PICHLER, E. - Preventive cranial irradiation in the treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *Radiol. Clin.* 47:380-389, 1978.
42. REIS, J.B.; BEI, A. & REIS-FILHO, J.B. - Líquido cefalorraquiano. São Paulo, Editora Sarvier, 1980.
43. REIS, J.B. & ZUKERMAN, E. - Via intratecal em terapêutica neurológica. *Rev. Paul. Med.* 67:243, 1965.
44. REIS-FILHO, J.B. & ADAMS, J.G. - Estudo das variações da taxa de proteínas totais no líquido cefalorraquiano de pacientes com leucose aguda. *Rev. Assoc. Méd. Bras.* 29:35, 1983.
45. RUSSEL, D.S.; WILSON, C.W. & TANSLEY, K. - Experimental radionecrosis of the brain in rabbits. *J. Neurol. Neurosurg. & Psych.* 12:187-195, 1949.
46. SCHETTLER, T. & SHEALY, N. - Experimental selective alteration of blood-brain barrier by X-irradiation. *J. Neurosurg.* 32:89-94, 1970.
48. SIEGEL, S. - Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de al conducta. Biblioteca Técnica de Psicología, Editorial Trillas, México, 1975.
48. SIMILA, S.; HEIKKINEN, E.; BLANCO, G.; TASKINEN, P.J.; KOUVALAINEN, K.; LANNING, M. & SAUKKONEN, A.L. - Brain damage in relation to irradiation and chemotherapy of central nervous system. *Lancet* 2:1000-1001, 1977.
49. STEPHANI, U.; RATING, D.; KORINTHENBERG, R.; SIEMENS, H.; RIEHM, H. & HANEFELD, F. - Radiation related disturbance of blood-brain barrier during therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 29:1036-1037, 1983.
50. STEWART, D.J.; KEATING, M.J.; McCREDIE, K.B.; SMITH, T.L.; YOUNESS, E.; MURPHY, S.G.; BODEY, G.P. & FREIREICH, E.J. - Natural history of central nervous system acute leukemia in adults. *Cancer* 47:184-196, 1981.
51. SULLIVAN, M.P.; CHEN, T.; DYMENT, P.G.; HVIDZALA, E. & STEUBER, C.P. - Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood* 60:948-958, 1982.

52. SULLIVAN, M.P.; HUMPHREY, G.B.; VIETTI, T.J. & HARGARD, M.E. - Superiority of conventional intrathecal Methotrexate therapy, unmaintained, or radiotherapy (2.000 rad, 2.500 rad) in treatment for meningeal leukemia. *Cancer* 35:1066-1073, 1975.
54. WEIZSAECKER, M. & KOELMEL, H. - Meningeal involvement in leukemias and malignant lymphomas of adults: incidence, course of disease and treatment for prevention. *Acta Neurol. Scand.* 60:363-370, 1979.

54. WOOD, J.H. - Neurobiology of cerebrospinal fluid. - Plenum Press, New York, 1980.
55. WRIGHT, T.L. Y BRESNAN, M.J. - Radiation induced cerebrovascular disease in children. *Neurology* 26:540-543, 1976.
56. YAAR, I.; RON, E.; MODAN, M.; PERETZ, H. & MODAN, B. - longterm cerebral effects of small doses of X irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. *Ann. Neurol.*: 8:261-268, 1980.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A "ACTA ONCOLÓGICA BRASILEIRA", revista quadrimestral, é o órgão oficial científico da FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE - INSTITUTO CENTRAL e destina-se a publicar trabalhos científicos de pesquisadores nacionais e estrangeiros relacionados à Cancerologia, desde que aprovados pelo seu órgão diretivo.

Os trabalhos enviados para publicação devem ser endereçados ao Editor da Revista e devem obedecer às seguintes normas:

- 1) A redação deve ser clara e concisa;
- 2) Os trabalhos para publicação devem ser encaminhados em duas vias, datilografados em espaço duplo, contendo:
 - a) Título (com tradução para o inglês);
 - b) Nome(s) completo(s) do(s) autor(es);
 - c) Citação do local, com endereço completo, onde foi realizado o trabalho e se o mesmo foi apresentado em algum simpósio, congresso, reunião, etc.;
 - d) Título(s) do(s) autor(es);
 - e) Resumo do artigo em português e em inglês. Os resumos não devem exceder o limite de 250 palavras;
 - f) Unitermos (palavras ou expressões que identificam o conteúdo do trabalho) no idioma de origem e em inglês. Não devem exceder o limite máximo de dez, assinalando-se com asterisco os três principais;
 - g) Introdução; casuística (ou material) e métodos; relato do caso (quando couber); resultados; discussão ou comentários; conclusões (sempre que necessário);
 - h) De acordo com as normas técnicas de publicações, referências bibliográficas devem estar ordenadas alfabeticamente e serão compostas exclusivamente de autores citados no texto,

constando nome do autor e de todos os co-autores, título do artigo, nome do periódico abreviado de acordo com o INDEX MEDICUS, volume, páginas inicial e final e o ano de publicação. As citações no texto devem ser por número, correspondendo às respectivas bibliografias. Tratando-se de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro, tradutor, edição, local de publicação, editora, ano, páginas e volume. Sendo feita citação de capítulo do livro, indicar nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra "IN", nome do autor e título do livro e as demais indicações referidas acima;

- 3) As ilustrações, que compreendem FIGURAS e TABELAS, deverão ser enviadas com as respectivas legendas datilografadas abaixo dos mesmos de maneira clara e concisa. Poderão ser sob forma de desenho ou em fotografia;
- 4) Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Mapeamentos, radiografias, ECG, EEG, etc. deverão ser fotografados em papel brilhante e acompanhados das respectivas legendas;
- 5) As fotografias coloridas, por requererem reprodução especial, correrão por conta do(s) autor(es).

- O Conselho Editorial se dá o direito de suprimir ilustrações excessivas ou redundantes.
- Os artigos aceitos para publicação não serão devolvidos.
- Os trabalhos que não se enquadrarem nos requisitos expostos serão enviados aos respectivos autores, para que façam as adaptações necessárias.
- As afirmações contidas nos artigos, bem como as opiniões emitidas, são de responsabilidade exclusiva do autor.

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

The "Acta Oncológica Brasileira" is the official scientific publication of Fundação Antônio Prudente - Instituto Central, issued every four months, devoted to publish papers in Oncology of authors from any country approved by the Editorial Board.

The papers submitted to publication should be addressed to the journal's editor in accordance with the following regulation:

- 1) Writing should be clear and concise;
- 2) There must be copies of typewritten manuscripts, double spaced, including:
 - a) Title with English translation;
 - b) Full name(s) of the author(s);
 - c) Department(s), institution(s), address(es), phone number(s) of the author(s) and indication if the paper has been presented at any symposium, congress, meeting, etc.;
 - d) Degree of author(s);
 - e) Abstract with no more than 250 words;
 - f) Key-words (words or expressions identifying the subject of the article) in the original language and in English. Indicate with asterisks the three main ones. Not more than ten;
 - g) Introduction, study of cases (or material) and methods; case report (when justified); results; discussions or comments; conclusions (if necessary);
 - h) References listed without omissions, in alphabetical order, comprising only the authors referred in the text, in agreement with the technical standard arrangement for publications: author(s) and co-author(s), title of the paper, name of journal abridged according to Index medicus, volume num-

ber, first and last page numbers and year. Citations in the text by numbers, corresponding to the respective bibliographic reference. In case of books: author, title of book, translator, edition, place of edition, publisher, year, pages and volume. Chapters of books: chapter author's name, title of chapter, followed by the word "in", author's name and the title of the book plus indications above mentioned;

- 3) Illustrations such as line drawings, tables, charts, graphs or photographs are to be sent with typed legends underside in a clear and concise way;
- 4) Only illustrations permitting good reproduction will be accepted. Scannings, radiographies, ECG, EEG, etc. should have legends and be photographed on glossy paper;
- 5) Color photographs are reproduced only at the author's expense.

- The Editorial Board reserves the right to leave out figures that do not increase understanding of the article or repeat information given in the text. In like manner, this journal edits the papers for style, grammar and punctuation.
- Accepted manuscripts will not be returned to the authors.
- All articles must be in accordance with the instructions, or else they will be returned to the authors for the required changes.
- Statements and conclusions on the papers are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editorial board.