

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

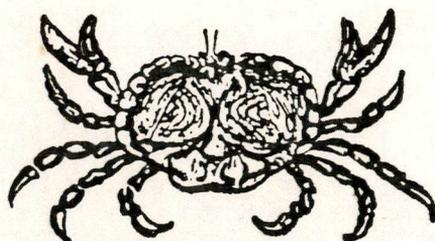
V.19 (24) 1963 Ex.2

515c

# REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Câncer

---



*[Handwritten scribble]*

*Ex 2*

Volume 19

Outubro, 1963

Número 24

*Ex 2*

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_

Brasil

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE  
SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER

Diretor

Dr. MOACYR SANTOS SILVA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

SECÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E  
CONTRÔLE

Diretor

Prof. Dr. Francisco Fialho

Chefe

Dr. Egberto Penido Burnier

\* \* \*

Os artigos originais, enviados à redação da Revista Brasileira de Cancerologia, serão publicados quando os assuntos nêles versados se ajustarem aos moldes da Revista e após terem sido aprovados pelos editôres. Os originais devem ser datilografados em espaço duplo e acompanhados de pequeno resumo em língua portuguesa, inglesa e francesa.

A Revista adota a ortografia oficial.

Os desenhos serão com tinta nanquim e as fotografias nítidas, numeradas no verso, devendo trazer em papel justaposto, os dizeres correspondentes às mesmas.

Bibliografia — Deverá obedecer à seguinte ordem: — Número da citação de acordo com o texto; nome do autor; título do artigo (sublinhado); nome da revista; volume (em algarismos romanos); páginas; mês e ano.

Os autores dos trabalhos originais terão direito a 50 separatas gratuitas.

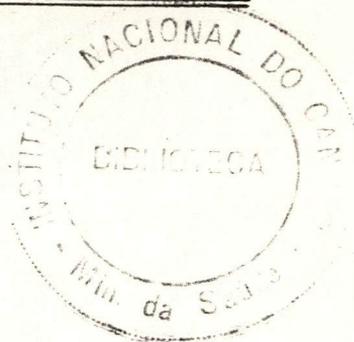
# REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Câncer

(Decreto-lei n.º 3.643 de 2-9-41, art. 4 § 1)

## REDATORES PERMANENTES

<i>Alberto Lima de Moraes Coutinho</i>	— Cirurgião
<i>Amaury Barbosa</i>	— Cirurgião
<i>Antônio Pinto Vieira</i>	— Radioterapeuta
<i>Antônio Prudente</i>	— Cirurgião — Ex-Diretor do S.N.C.
<i>Edésio Maesse Neves</i>	— Citologista
<i>Egberto Moreira Penido Burnier</i>	— Cirurgião — Chefe da S.O.C.
<i>Evaristo Machado Netto Júnior</i>	— Radiologista
<i>Emmanuel Rebello</i>	— Laboratorista
<i>Felix Horácio de Mello Gollo</i>	— Clínico
<i>Feliciano Pinto</i>	— Cirurgião
<i>Francisco Fialho</i>	— Patologista — Diretor do I.N.C.
<i>Georges da Silva</i>	— Cirurgião
<i>Hugo Caire Castro de Faria</i>	— Pesquisador
<i>João Bancroft Vianna</i>	— Cirurgião
<i>João Carlos Cabral</i>	— Radiologista
<i>Jorge de Marsillac</i>	— Cirurgião
<i>Luiz Carlos de Oliveira Júnior</i>	— Cirurgião
<i>Mário Kroeff</i>	— Cirurgião — Fundador do S.N.C.
<i>Moacyr dos Santos Silva</i>	— Clínico — Diretor do S.N.C.
<i>Osolando Júdice Machado</i>	— Radioterapeuta
<i>Sérgio de Barros Azevedo</i>	— Pesquisador
<i>Turíbio Braz</i>	— Cirurgião
<i>Ugo Pinheiro Guimarães</i>	— Cirurgião — Ex-Diretor do S.N.C.



REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Publicação trimestral de distribuição gratuita às instituições médicas do País e do Estrangeiro e aos médicos em geral, de acôrdo com o critério dos editôres.

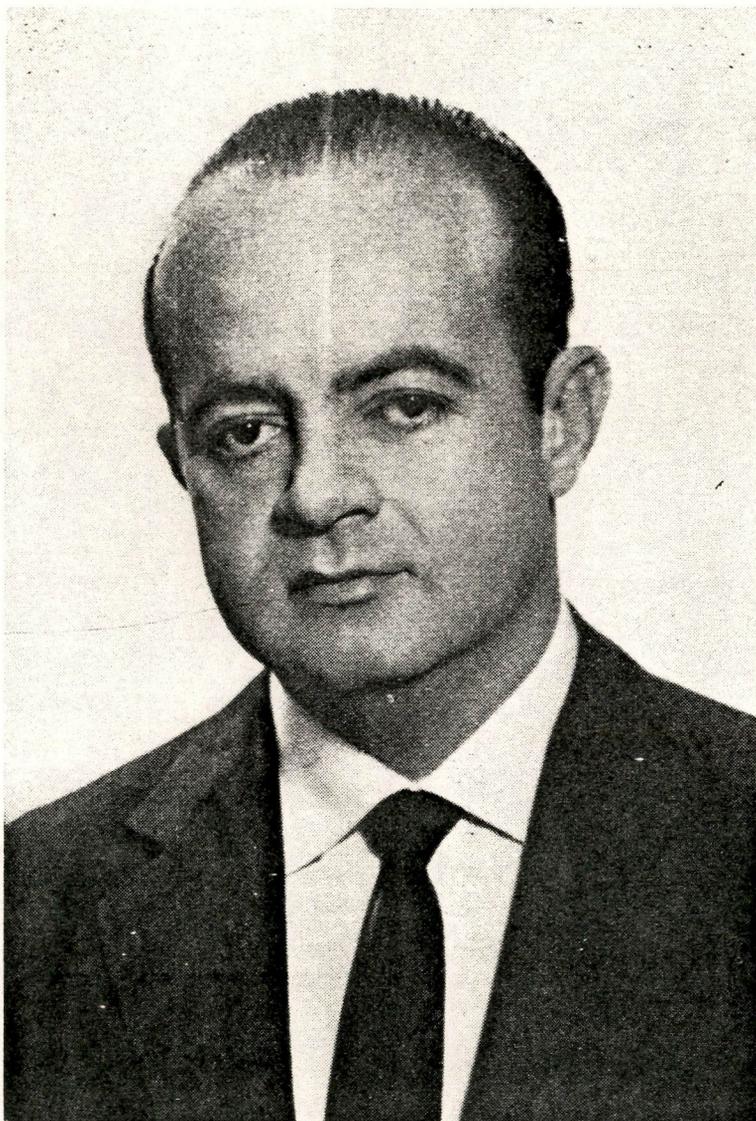
Solicita-se permuta com Revistas Médicas.

SECÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E CONTRÔLE

Serviço Nacional de Câncer

Av. Rio Branco, 124 - 17.º

RIO DE JANEIRO -- BRASIL



É com satisfação e orgulho que a Revista Brasileira de Cancerologia anuncia a nomeação do Dr. Moacyr Santos Silva para a Direção do Serviço Nacional de Câncer.

É ele nosso antigo redator e membro fundador do Instituto Nacional de Câncer, tendo aí exercido várias funções, inclusive a de Diretor. Neste último cargo imprimiu direção com autenticidade, dinamizando, flagrantemente, a administração. Esse ritmo progressista de administrar, está evidente nas numerosas melhorias que existem no Instituto Nacional de Câncer.

Nesta oportunidade, a Revista Brasileira de Cancerologia cumprimenta, afetuosamente, "um dos seus", e apresenta-lhe os votos de administração profícua e vitoriosa.

E. PENIDO BURNIER  
(Chefe da S.O.C.)

Discurso do Dr. MOACYR SANTOS SILVA,  
por ocasião de sua posse no cargo de Diretor do S.N.C.

*É com humildade, consciência da responsabilidade e emoção, que tomo posse como Diretor do Serviço Nacional de Câncer. A humildade que me foi ensinada pela vida, a responsabilidade que me é inspirada pelo exemplo dos eminentes diretores que me antecederam: Dr. MARIO KROEFF, Prof. UGO PINHEIRO GUIMARÃES e Prof. ANTONIO PRUDENTE. A emoção não poderia deixar de acometer a quem, iniciando sua vida médica no Centro de Cancerologia, na data de sua fundação, para onde, como estudante e com menos de 18 anos de idade, foi levado pelas mãos amigas do Dr. ALBERTO LIMA DE MORAIS COUTINHO, se vê, depois de 25 anos de trabalho reiterado, atingir posição de tão grande importância funcional.*

O Câncer deve ser encarado como problema de Saúde Pública. À medida que um país emerge das condições de subdesenvolvimento, sua população, ceifada que era pelas epidemias e endemias, fica à braços com as doenças degenerativas. E isso já acontece no Brasil. A diarreia, a enterite infantil, a tuberculose, as pneumonias e outras doenças ligadas a precariedade das condições do meio, deixaram de figurar como principal causa de morte, pelo menos, nas grandes capitais do país. Na capital de São Paulo, o câncer já figura em primeiro lugar no obituário geral, sendo que no Rio de Janeiro, Pôrto Alegre, Curitiba, Salvador e Recife, ocupa o 2.º e 3.º lugares.

O problema da incidência crescente do câncer é de tal ordem, que se pode afirmar: depois dos 50 anos de idade, UMA entre SEIS pessoas, caso vivam, suficientemente, virá a ser vítima da doença.

Cabe ao Serviço Nacional de Câncer defender o país desta ameaça, dêste mal que acomete o homem freqüentemente em idade útil.

No Brasil, várias fases desta luta já estão, por assim dizer, vencidas. A população tem sido convenientemente alertada e ensinada a defender-se contra a doença. Já existem, espalhadas pelo Brasil, 40 Instituições Médicas de Combate ao Câncer, dirigidas por médicos que prestam inestimável serviço à comunidade e são exemplos de valor e despreendimento. Êsses médicos conseguiram interessar no problema da luta contra o Câncer, a iniciativa privada.

Brasileiros de diferentes camadas Sociais e Intelectuais, constituíram grupos onde pontifica o alto espírito público que deve presidir as grandes causas Nacionais. A êles, daremos o apoio necessário através da Seção de Organização e Contrôlo do Serviço Nacional de Câncer para que continuem nessas beneméritas tarefas, demonstrando dêste modo a alta conta que por êles tem o Governo Federal.

O Instituto Nacional de Câncer, Órgão executivo do Serviço, receberá nossa devida atenção, que para a ser justa, só pode ser máxima. Nêste Instituto estão os pioneiros da Luta Contra o Câncer no Brasil. Obras de Mario Kroeff, do saudoso mestre Amadeu Fialho, Sergio de Azevedo, Alberto Coutinho, Jorge Sampaio de Marsillac, Luiz Carlos de Oliveira Junior, João Bancroft Viana, Turibio Braz, Osolando Machado, Egberto Penido Burnier, Evaristo Machado Netto, Francisco Fialho, Antonio Pinto Vieira, Claudio Barros Barreto, e Georges da Silva, consolidades pela

+

*Administração do Prof. Ugo Pinheiro Guimarães, a cujos esforços se devem as atuais instalações.*

*O Instituto Nacional de Câncer que já presta inestimáveis serviços à população do País, cumprindo assim uma de suas finalidades precípua, que é a assistência Médica especializada e que é realizada segundo os melhores padrões Internacionais, aprofundará de agora em diante seus esforços em mais outro sentido: a formação de técnicos. O Governo Federal, compreende nitidamente sua responsabilidade em formar técnicos em todos os setores de atividade humana. O Brasil cresce em proporção geométrica, com a população anciosa por ultrapassar a atual fase de transição.*

*Cabe ao Instituto Nacional de Câncer, a formação de técnicos em cancerologia. Será também o Instituto Nacional de Câncer responsável pela divulgação dos conhecimentos básicos da cancerologia entre os médicos — pois, a experiência mostra, que, só se poderá lutar eficientemente contra o mal, quando, cada médico, em seu consultório, fôr capaz de diagnosticar a doença. É ainda dever do Instituto Nacional de Câncer estimular a divulgação desses conhecimentos básicos àqueles que, ainda nos bancos das Faculdades, estão sendo preparados para o desempenho da medicina.*

*Na ocasião em que assumo a Direção do Serviço Nacional de Câncer, agradeço a confiança que em mim depositaram S. Excia. Presidente da República, Dr. João Marques Belchior Goulart e S. Excia., o Sr. Ministro da Saúde, Dr. Wilson Fadul. Com o melhor dos meus esforços, com dedicação e com entusiasmo, procurarei corresponder àquela confiança. Move-me, para isso o desejo incontido de bem servir meu País, com honestidade, com prudência e com serenidade.*



O Dr. Moacyr Santos Silva sendo cumprimentado por sua Excia. o Dr. Wilson Fadul, Ministro da Saúde.



Aspecto da assistência ao ato da posse do Dr. Moacyr Santos Silva.

---

## S U M Á R I O

---

Metástase Hematogênica. Uma Atualização do Problema . . . . .	13
<i>I. Ballini e J. P. Guimarães</i>	
Atualização em Cirurgia Neoplásica do Tórax . . . . .	49
<i>Dr. E. M. Penido Burnier</i>	
Experiências com "Tiocolciran" (N-Desacetil-Tiocolchicina — Corpo R-261) no Tratamento Químico de Vários Tipos de Câncer . . . . .	55
<i>M. Santos Silva</i>	
Câncer do Corpo Uterino . . . . .	75
<i>Turíbio Braz</i>	
Contrôle Periódico de Tubos e Agulhas de Radium . . . . .	93
<i>Lúcio dos Reis Piedade</i>	

## METÁSTASE HEMATOGENICA. UMA ATUALIZAÇÃO DO PROBLEMA\*

I. BALLINI\*\* e J. P. GUIMARÃES\*\*\*

### INTRODUÇÃO

O tratado de R. Willis, intitulado "The spread of tumors in the human body" (287), marca o climax e o fim de um período que poderíamos considerar como puramente descritivo no que concerne o problema da disseminação neoplástica.

A localização preferencial de certas metástases representava por esta época o estímulo maior para uma tímida análise da dinâmica do processo, e duas hipóteses principais disputavam aceitação: uma que afirmava serem as peculiaridades circulatórias as determinantes básicas da localização metastática (62, 61, 63, 84, 72) e outra que sustentava como elemento fundamental neste determinismo a natureza do "terreno" ou "solo", isto é, as características metabólicas, fisiológicas e bioquímicas dos diferentes tecidos (16, 68, 90, 128, 153, 179, 220, 260, 286). Da leitura deste texto guarda-se a impressão da estreiteza dentro da qual era tratado o tema e da preocupação dominante de cada um que se ocupava com a questão, de limitar, circunscrever e simplificar a problemá-

tica da metástase com o objetivo de clarear seu entendimento e propiciar meios que impedissem sua formação. O horror da multiplicidade tem causado não poucos insucessos e fracassos na apreciação dos processos vitais, pela razão simples de que a causalidade biológica é essencialmente múltipla. Para cada evento ocorrente num organismo, causas e concausas, combinam-se e cooperam para sua eclosão. Assim é com o problema da metástase ou melhor diríamos com o problema do câncer em geral. O câncer é um problema bi-fronte e só pode ser convenientemente entendido se considerarmos no mesmo plano de apreciação o tecido maligno que cresce e o organismo no qual cresce. O problema central da cancerologia é portanto no nosso entender o da relação tumor-hospedeiro, do qual o sub-problema da metástase é talvez sua expressão mais evidente. É esta relação dinâmica entre o tumor e o hospedeiro que se exterioriza através ações e reações que mutuamente se opoem que vai determinar o comportamento do tumor, sua evolução, sua taxa de crescimento, sua invasibilidade, sua metastatização, etc.

\* Laboratório de Patologia Experimental, Serviço de Pesquisas do I.N.C.

\*\* Biologista do S.N.C., do M.S.

\*\*\* Chefe do Laboratório de Patologia Experimental do I.N.C. Biologista do M.S.

Um tumor não é uma entidade que possa ser abstraída do contexto orgânico onde se insere e estudada em si. Não existe câncer *in vitro*. Uma cultura de tecido que se canceriza só prova esta cancerização depois que é reimplantada no animal de origem e nele crescer sem controle. O câncer se define pois pelo que faz dentro de uma ambiência orgânica própria. Um tecido é canceroso porque cresce além dos limites plásticos, porque não responde aos comandos orgânicos ou o faz defeituosamente, porque exhibe certa rigidez metabólica, porque invade, porque destrói e porque se dissemina no interior do hospedeiro que de uma maneira ou outra condiciona este fenômeno. A não ser na já comentada controversia entre "solo" e circulação, a clássica abordagem do problema da metástase jamais nos adiantou um milímetro na compreensão de seus mecanismos íntimos e de sua dinâmica. É expressivo da situação na época, que num livro de trezentas páginas tenha Willis dedicado apenas 10 a apreciação dos estudos experimentais relativos ao tema. Dentre os trabalhos mais importantes analisados ressaltavam aqueles onde era demonstrado que a remoção de um tumor primitivo em um animal aumentava o número de metástases ou as fazia surgir, o que sugeriu a Ehrlich a hipótese da atrepsia. Seria a demanda excessiva de substâncias nutritivas pelo tumor primitivo que impediria o crescimento das células tumorais em outras partes do corpo, o que poderia ocorrer uma vez removida a massa do tumor primitivo. Há também refe-

rências esparsas a questão do número de células implantadas e a probabilidade de obter crescimento tumoral; a modificação da capacidade metastatizante de certos tumores mediante sangramento do animal portador, etc. Não obstante, a ênfase do tratado é no sentido descritivo e os dados experimentais não são utilizados numa especulação produtiva. Dois fatos revelados no início da década passada provocaram uma retomada de posição em relação ao problema e constituíram-se no ponto de partida de um sem número de investigações que continuam até esta data.

O primeiro consistiu na observação de Agosin e Col. sobre a influência da cortisona sobre a metastatização do adenocarcinoma mamário do camundongo e o segundo no trabalho de revisão de Engells, que confirmando suposições anteriores, definitivamente estabeleceu o fato da existência de células malignas circulantes sem a formação de metástases. Com estes dois dados presentes viamos assim chegar ao plano de importância que lhe era devido, a fisiologia do hospedeiro, no que se relacionava com a questão da metástase. Ganhava o problema uma dimensão nova. Podíamos agora de um lado alterar o comportamento de um tumor mediante modificação na fisiologia do hospedeiro, enquanto de outro adquiriríamos a certeza que invasão vascular não é necessariamente igual a metástase. Na realidade não tem metástase quem quer, mas sim quem pode. Presentemente estuda-se a influência dos hormônios em geral, do esta-

do da coagulação sangüínea, do stress, da lipemia, do sistema retículo-endotelial, da fragilidade capilar, do estado imunológico do hospedeiro, etc., sôbre as metástases, com intuito de determinar com precisão quais os parametros significativos do seu determinismo.

### DINÂMICA DA METASTATIZAÇÃO

Não obstante a variabilidade no comportamento dos diferentes tumores, o processo de metastatização hematogênica segue etapas comuns que podem ser assim sistematizadas: invasão vascular, transporte, nidação e crescimento. Cada uma destas fases sujeitas a influências e condicionadas por inumeros fatores pertinentes seja a célula tumoral própria, dita seja ao hospedeiro no qual prolifera.

### INVASÃO

1 — Entende-se por invasão, a capacidade das células malignas de penetrarem nos tecidos circunstantes; êste poder invasivo decorre do fato delas se libertarem do foco de origem, (tumor primitivo), locomovendo-se através dos interstícios celulares, graças ao movimento amebóide de que são dotadas, semelhante ao encontrado em células normais do organismo, tais como os leucócitos e macrófagos.

O movimento amebóide das células neoplásticas, já fora suspeitada por Virchow (272) em 1863, ao observar célu-

las em movimento em esfregaços de tumores recentemente extirpados; provas não existiam, entretanto, que pudessem confirmar se tais células seriam realmente malignas ou apenas macrófagos.

Com as modernas técnicas de culturas de tecidos, ficou demonstrada que várias espécies de células tumorais são dotadas de movimentos independentes (165, 236, 57, 59, 82, 133, 14, 15).

Enterline (82), porém, estudando o movimento de células malignas humanas e animais, teve também a oportunidade de observar que células retiradas de um quisto mamário humano, locomoviam-se quando isoladas, nos meios de cultura. Assim sendo, células de tecidos não malignos também seriam capazes de se locomoverem, uma vez livres, separadas das demais. A característica principal do poder invasivo das células malignas, não residiria portanto, principalmente na sua capacidade migratória, mas sobretudo na facilidade que têm de se destacar das companheiras, devido à perda de adesão mútua entre elas.

Vários trabalhos (2, 58, 65, 66, 172, 41, 42, 75, 194, 71, 297, 103, 284, 285, 142, 77, 102, 265), têm demonstrado que é a carência de cálcio na membrana das células tumorais que reduz consideravelmente a coesão entre elas enquanto que observações feitas na ultra estrutura das membranas (65, 2, 64, 44) revelaram alterações que corresponderiam a êste baixo teor em cálcio.

Este afrouxamento, esta labilidade adesiva dos elementos malignos, desempenharia assim o papel preponderante na atividade invasiva das células tumorais.

Alguns autores (60, 193, 107, 254) têm se referido a determinados enzimas proteolíticos liberados pelas células e que facilitariam o deslocamento através dos espaços intercelulares.

Estudos recentes tem demonstrado a presença considerável de peptidases e catepsinas no fluido intersticial dos tumores analisados, indicando um extravasamento destes enzimas proteolíticos citoplasmáticos. O significado destes achados em relação a invasibilidade continua em discussão. Segundo Pearse e Col. parece haver uma relação direta entre níveis de catepsina e invasibilidade.

Pressões tissulares (135, 275, 276), relações entre o tumor e células circunstantes (1, 173, 271, 278), virulência do tumor, resistência do hospedeiro. (Fatores imunológicos). São outros tantos fenômenos que condicionam esta primeira etapa do mecanismo de metastatização.

## TRANSPORTE

A presença de células cancerosas no sangue já foi demonstrada através de vários trabalhos clínicos e experimentais (21, 224, 86, 80, 231, 240, 232, 237, 182, 206, 209, 11, 227, 282, 248, 226, 73, 132, 180, 244, 81, 229, 162, 210,

211). Mas, já no dizer de Goldman (116) "tumour embolism is not metastasis"... Tumores experimentais transplantáveis de rato e de camundongo, de regra não metastatizam embora invadam a corrente sangüínea em períodos muito precoces, como já foi demonstrado. Ballini e Col. (22, 23) observaram que em animais portadores de sarcoma de Yoshida, as células tumorais já estão presentes no sangue a partir do 3.º dia após o transplante; no 5.º, no 6.º e 11.º já são vistas com certa freqüência respectivamente nos pulmões, gânglios abdominais e suprarenais. No entretanto, durante todo o período de sobrevivência dos animais não foram notadas metástases. Estes órgãos, quando removidos e transplantados para outros animais, são capazes de produzir o sarcoma. Isto indica que, as células do tumor ali presentes, são viáveis e que o fato de não formarem metástases, deve-se a fatores ainda pouco conhecidos e provavelmente relacionados mais com o hospedeiro do que com o tumor propriamente dito.

Presume-se que, uma vez na corrente sangüínea, as células malignas não se implantam no leito vascular do primeiro órgão que encontram, atravessam-no e são levadas às diversas partes do orgâ-

Suspensões celulares injetadas diretamente na circulação de ratos e coelhos passam através dos pulmões, fígado, baço e rins sem se localizarem imediatamente e circulam por longos períodos (159, 299, 300).

Trabalhos de Ambrus e Col. (16) e Selecki (252), com células de tumores ascíticos, marcadas com fósforo ou crômio radioativo, revelaram uma pronta passagem dos elementos marcados através da circulação geral.

A viabilidade destas células em circulação tem sido testada de maneira convincente e positiva injetando-se em animais recipientes normais o sangue e os órgãos retirados de animais com tumores (22, 23, 36, 101, 111, 140, 143, 153, 233, 249, 240, 274, 202, 141, 146, 98, 109, 110, 162).

Após êste período de permanência no sangue, em determinado momento, e sob influências ainda quase totalmente ignoradas, a célula neoplástica estaciona e se implanta no endotélio vascular onde prolifera ou degenera ou, ainda, entra numa espécie de hibernação, permanecendo latente por períodos indeterminados (88, 127, 183).

Segundo alguns autores (111, 140, 143, 27, 139, 175, 238, 250, 262, 280, 279, 281, 283, 287, 298, 219, 28, 29, 87, 266) a maior parte destas células é destruída na própria circulação ou no ponto em que se localizam. Experimentalmente êste fato tem sido substancialmente demonstrado.

É necessário, portanto, que o tumor lance de maneira constante um número sempre crescente de células para que haja uma concentração sanguínea suficiente capaz de compensar esta contínua destruição e tornar possível a formação da metástase.

Zeidman e Col. (298) usando o sarcoma de Lewis verificaram que é necessário uma inoculação intravenosa de aproximadamente 3.000 células viáveis para haver a formação de apenas uma metástase pulmonar em camundongos normais.

Baserga (29), empregando o tumor ascítico de Ehrlich, demonstrou que a injeção intravenosa de 600.000 células viáveis produzia uma única metástase pulmonar; a inoculação de um milhão de células resultava em cerca de 10 metástases pulmonares por animal. Ballini (22) observou que a capacidade de produzir tumor das células presentes no sangue e órgãos de animais com S. de Yoshida, é diretamente proporcional à concentração nêle existente.

## NIDAÇÃO E COLONIZAÇÃO

Os pesquisadores têm se preocupado em apurar se as metástases sanguíneas se originariam de células alojadas nas arteríolas ou nos capilares.

Willis (287) atribui igual importância às duas fontes, enquanto que Iwasaki e Takahashi (139, 262) são a favor da origem nas arteríolas. Walther (279) em exaustiva investigação de material de autópsias, Coman e Col. (62), Warren e Gates (280), Baserga (27), em trabalhos experimentais, reforçaram a importância do leito capilar como sendo um filtro para as células malignas. Observações de Wood "in vivo" têm confirmado esta última hipótese (293).

O tamanho celular parece não ter nenhuma relação com a parada no leito capilar.

Zeidman (302) recentemente verificou que células neoplásticas mesmo de grandes dimensões como as do carcinoma de Brown Pearce, são dotadas de grande plasticidade, deformando-se e conseguindo atravessar facilmente as junções artério-capilares e os pequenos lumens; entretanto, células diminutas como as do carcinoma V<sup>2</sup> têm mais dificuldade, de se amoldarem e ultrapassarem o capilar, devido a uma certa rigidez da membrana.

Zeidman concluiu que o tamanho da célula, não condicionaria sua parada intra vascular, mas sim a rigidez de sua membrana é que a impediria de se amoldar na direção do maior eixo do lumen capilar, obrigando-a a parar.

Wood (293, 294), em excelente trabalho, usando a técnica da microcinematografia com a câmara transparente adaptada na orelha do coelho, observou "in vivo" detalhadamente a etapa da nidificação e posterior desenvolvimento das células do carcinoma V<sup>2</sup> inoculadas diretamente no sistema vascular.

Em resumo, o fenômeno se desenvolveu da seguinte forma: as células injetadas passavam rapidamente pelas artérias e se estabeleciam nos capilares, firmemente aderidas ao endotélio. Os pontos em que se fixavam as células, não apresentavam nenhuma característica que permitisse prever esta fixação.

Após um período de latência, formava-se em torno das células, um trombo que aumentava aos poucos, aprisionando totalmente as células aderidas.

O endotélio adjacente às células tumorais, sofria uma solução de continuidade e, leucócitos acumulados nas proximidades da área danificada atravessavam a parede vascular por este ponto, seguidos pelas células tumorais que então invadiam o tecido conjuntivo perivascular, iniciando a formação de um novo tumor.

Após a passagem das células, havia um pronto restabelecimento do endotélio, e, originada do vaso, brotava uma rede capilar que iria constituir a vascularização do tumor recém-formado.

Todo o processo se desenvolveu sempre acompanhado de uma reação leucocitária muito significativa, principalmente representada por linfócitos.

A característica que ressaltou durante todo o desenrolar do processo foi a firme aderência das células à parede do vaso, interpretada como decorrente de fatores relacionados com a própria célula, com o endotélio e com o mecanismo da coagulação.

Em relação ao endotélio, tem sido levada em conta sua ultra-estrutura (47); Bennet (32) chegou a propor uma classificação morfológica dos capilares, baseada na presença ou ausência de uma membrana basal contínua e na natureza das células endoteliais.

Segundo alguns A.A. (304, 67, 174, 234), a microscopia eletrônica revelou na superfície interna do endotélio uma camada de substância do tipo protéico, provavelmente fibrina, que desaparece com a administração de anticoagulantes.

Parece evidente, pelos resultados obtidos em vários trabalhos experimentais, que a implantação da célula tumoral no endotélio e posterior formação da metástase, está intimamente ligada ao mecanismo da coagulação sanguínea.

A administração de substâncias fibrinolíticas, e de anti-coagulantes como heparina, dicumarol, etc. reduzem consideravelmente o número de metástases em animais portadores de tumores transplantados.

Por outro lado, um tratamento que promova uma hipercoagulabilidade aumenta a incidência das metástases, como tem sido verificado em animais submetidos ao stress, a uma alimentação hiperlipêmica e a tratamento com hormônios que aumentam o índice de coagulação tais como a cortisona, hidrocortisona, hormônio do crescimento, etc.

Wood verificou também que, antes de aderirem ao endotélio, há uma tendência das células malignas se agruparem

em êmbolos de duas, três e seis células, o que também já fôra observado por Coman e Col. (62). Este fato já é conhecido nos leucócitos, quando há um retardamento na circulação ou ocorre uma lesão local e está relacionado com o aumento na formação de fibrina (12, 13, 33, 70, 105, 196, 216, 245).

A solução de continuidade observada no endotélio e adjacente ao trombo, é interpretada como devida a enzimas proteolíticas liberados pelas células tumorais, semelhantes a substâncias do tipo da histamina e outros aminoácidos e polipeptídeos, cuja ação destruidora do endotélio já é conhecida.

O papel dos leucócitos presentes nas áreas de implantação intra-vascular das células malignas, tem sido objeto de várias pesquisas (176, 257, 258).

Humble (134) verificou "in vitro" uma grande afinidade, uma espécie de intercâmbio, entre os leucócitos, principalmente os linfócitos, e as células malignas, especialmente durante a mitose; a presença constante deste glóbulos brancos nas proximidades dos elementos tumorais nesta fase ativa da metástase, seria interpretada como um veículo de enzimas ou metabólitos, necessários ao crescimento e divisão das células neoplásticas (212).

## FATORES QUE ALTERAM A PRODUÇÃO EXPERIMENTAL DE METÁSTASES

Presença do tumor primitivo	Radiação
Trauma	Quimioterapia
Stress	Heparina
ACTH	Dicumarol
Esteróides da suprarrenal	Agentes fibrinolíticos
Hormônio somatotrópico	Nutrição
Hiperlipêmia	Bloqueio do S.R.E.

### INFLUÊNCIA DO TUMOR PRIMITIVO E DO TRAUMA

Trabalhos clínicos e experimentais, tem demonstrado uma freqüência bastante elevada de células cancerosas no sangue colhido em veias que drenam um tumor, em conseqüência de manipulações inerentes às práticas cirúrgicas (40, 51, 80, 86, 89, 91, 135, 143, 152, 155, 177, 186, 192, 230, 246, 253, 277).

Esta observação, levou Agostino e Col. (6) a indagarem se não haveria uma relação direta entre a presença aumentada de células tumorais nas veias que drenam o carcinoma do colon, após intervenções cirúrgicas, e o aparecimento muito comum de metástases hepáticas em períodos posteriores a estas operações (38, 56, 74, 269).

A experiência de Agostino e Col. consistiu em implantar diretamente no ceco de ratos, carcinoma de Walker, simulando desta forma carcinomas de colon humanos (5, 6).

Os animais empregados foram divididos em 3 grupos: um deles, teve os tumores massageados, um segundo, recebeu

fibrinolisisina antes da massagem e, um terceiro, não recebeu anticoagulantes nem foi manipulado. Todos os animais foram sacrificados e examinados nove semanas depois do implante do tumor. No grupo controle, 16% exibiam metástases hepáticas, enquanto que no grupo massageado a percentagem era de 34%. Nos animais manipulados que receberam fibrinolisisina apenas em 19% foram observados nódulos no fígado. É evidente que a massagem aumentou consideravelmente o número de células em circulação possibilitando o aparecimento de maior número de metástases. A fibrinolisisina inibindo a formação de fibrina indiretamente dificultou a nidação das células tumorais e conseqüentemente reduziu o número de metástases.

A contagem de células cancerosas em circulação logo após a manipulação de um tumor, tem revelado números muito elevados que, baixam poucas horas depois, chegando mesmo, em alguns casos a desaparecer durante um certo período.

Por outro lado, é fato conhecido em clínica que esta manipulação desencadeia a formação de metástases, principalmente quando há intervenção num tumor inextirpável.

O aparecimento de metástases após a remoção do tumor primitivo em animais de experiência tem sido interpretado de várias maneiras (117, 148, 149, 178, 188, 189, 190, 217, 233, 247, 268, 270, 288, 289, 298).

Marie e Clunet em 1910 (185) e Tyzzer em 1913 (270), removendo parcialmente tumores implantados em camundongos, notaram um aumento nas metástases e concluíram que esta remoção parcial teria permitido o suprimento de alguma substância nutritiva necessária ao desenvolvimento das metástases e que era totalmente absorvida pelo tumor primitivo durante sua permanência no hospedeiro.

Esta hipótese é uma modificação da teoria da atrepsia de Ehrlich (79). Schatten (247) é de opinião que um tumor primitivo, após um determinado período de seu desenvolvimento inibe o estabelecimento de novas metástases e impede o crescimento dos focos já existentes. Segundo o A. êstes focos se estabelecem antes que o tumor alcance esta fase do desenvolvimento. A remoção do tumor faz cessar a ação inibidora.

Segundo Zeidman (298), existe uma proporção direta entre o tempo que o tumor permanece no hospedeiro e o número de metástases por êle produzidas.

Wood e Al. (289) estabeleceram uma correlação entre o tamanho final do tumor primitivo e o número de metástases: quanto maior o tumor, maior o número de metástases encontradas. Martinez (188) obteve resultados idênticos.

Ketcham e Al. (148, 150), usando vários tipos de tumores e hospedeiros, observaram que a remoção do tumor, diminui o número de metástases, isto é, impede a formação de novas metástases, porém estimula o crescimento das já existentes na época da remoção. Nos animais em que os tumores não foram removidos, havia um grande número de focos latentes, que não evoluíram, permanecendo de tamanho reduzido. Com a extirpação do tumor primitivo, cessaria o lançamento de novas células na circulação e, em consequência, diminuiria o número de tumores secundários, mas, ao mesmo tempo, a ação inibidora sobre as já existentes desapareceria, permitindo que as mesmas se desenvolvessem.

## COAGULAÇÃO DO SANGUE E METÁSTASES

A formação de metástases a partir de células tumorais presentes na corrente sangüínea parece estar vinculada, pelo menos em parte, com o estado da coagulação do sangue.

De acôrdo com observações "in vivo" de Wood (294) e estudos microscópicos realizados em cortes histológicos de material humano e animal (27, 139, 238, 250, 279, 280, 287), as células malignas

se fixam ao endotélio onde são envolvidas e aprisionadas num trombo.

Antecipando-se a fixação às paredes do vaso, há uma fase de aglutinação dos elementos malignos, em grupos de 2 a 6, observada também nas células normais do sangue quando ocorre uma lesão ou uma diminuição no ritmo circulatório.

Visto que o agrupamento celular e a fixação ao endotélio são os pontos de partida para a formação de uma metástase, e que estes fenômenos parecem depender da formação de fibrina, interferindo-se com o mecanismo da coagulação do sangue, deveríamos ter em consequência uma alteração na produção de metástase. Seguindo este raciocínio, vários trabalhos têm sido realizados empregando enzimas fibrinolíticas e substâncias anticoagulantes, tais como a plasmina humana, heparina e dicumarol (6, 7, 8, 9, 24, 50, 51, 54, 93, 97, 122, 123, 163, 164, 169, 170, 171, 228, 267, 291, 292, 294).

Os tumores mais usados no estudo da ação dessas substâncias têm sido os carcinomas de Brown Pearce e V<sup>2</sup> do coelho, e o carcinosarcoma 256 de Walker dos ratos, por serem já bem conhecidas suas características de crescimento e distribuição das metástases nos diversos órgãos (39, 61, 92, 119, 151, 179, 221, 299).

O carcinoma V<sup>2</sup> é um tumor que possui alto teor de tromboplastina (169), e que, quando injetado intravenosamente em doses massiças, causa a morte do animal em poucos minutos, devido a for-

mação de múltiplos trombos no coração direito e na artéria pulmonar; metastática de preferência nos pulmões e raramente em outros órgãos. O carcinoma de Brown Pearce ao contrário, não possui propriedades tromboplásticas definidas e raramente produz tumores secundários nos pulmões.

Cliffon e Col. (50) estudando a ação da plasmina humana em coelhos portadores dos carcinomas V<sup>2</sup> e de Brown Pearce, verificaram que:

- 1 — A morte produzida por injeção intravenosa de trombina bovina, era sustada pela prévia administração da plasmina humana.
- 2 — Os tumores obtidos pela inoculação intravenosa do carcinoma de Brown Pearce eram consideravelmente diminuídos com a administração da plasmina.
- 3 — O efeito letal da suspensão intravenosa do carcinoma V<sup>2</sup>, era anulado pela plasmina.

Grossi e Col. (122), usaram a fibrinolizina (plasmina) em ratos inoculados com suspensões de carcinosarcoma 256 de Walker; verificaram que a injeção intravenosa de 100.000 células p/ml em ratos controle, é capaz de produzir metástases em 81% dos animais, ao passo que no grupo tratado com a plasmina humana, as metástases pulmonares eram reduzidas para 25%.

A plasmina atua como um enzima, digerindo a fibrina e tem sido usada com sucesso na lise de trombos intravenosos e intra-arteriais em coelhos, macacos, gatos e cachorros (48, 49, 120, 121).

Gliffon em recente trabalho (52, 54), estudou a alteração produzida pela heparina, fibrinolisina, warfarina e dieta rica em gordura, sobre as células tumorais circulantes no sangue de ratos portadores do carcinosarcoma de Walker. Foi observado que a atividade anticoagulante diminui o número de metástases, embora um grande número de células tumorais continue presente na circulação sanguínea. Todavia, tornando o sangue do animal mais coagulável, com uma dieta rica em gordura, as metástases aumentam, enquanto que as células tumorais em circulação rapidamente diminuem, devido, provavelmente ao fato delas ficarem retidas nos capilares, aderidas ao endotélio.

Apesar da quantidade de células malignas presentes no sangue de animais tratados com os anticoagulantes, a injeção deste sangue em ratos recipientes, não reproduz tumores; é possível que as células não consigam se agrupar e fixar a fim de se desenvolverem.

Nos animais hiperlipêmicos, as células tumorais são escassas no sangue, por estarem certamente alojadas e aderidas aos capilares dos pulmões e se desenvolvendo no grande número de metástases verificadas no caso. O sangue destes animais injetados em ratos recipientes,

não produz tumor devido ao número insuficiente de células neoplásticas nêles presentes.

Plasmina, heparina, dicumarol não têm ação direta sobre a célula tumoral, como foi observado "in vitro" (108, 295); de modo que, enquanto dura a atividade inibidora dessas substâncias, as células malignas impossibilitadas de se fixarem e agruparem, permanecem no sangue ou degeneram. Cessada a ação anticoagulante ou fibrinolítica, que é de 2 a 3 horas, as células que continuam no sangue estão aptas a se localizarem e reproduzirem um novo tumor, ou, então, permanecer localizadas nos tecidos em estado de dormência até que um estímulo favorável as solicite.

Agostino e Col. (8) combinaram o efeito dos anticoagulantes com métodos que diminuíssem a vitalidade das células cancerosas, usando para isso a radiação. É sabido que as radiações em determinadas doses devitalizam ou destroem as células cancerosas. Todavia, em ratos injetados intravenosamente com células tumorais irradiadas e não irradiadas, a proporção de metástases pulmonares foi praticamente a mesma (84 e 87%). Quando, porém, heparina ou fibrinolisina foram injetadas antes da inoculação das células tumorais irradiadas, somente 56% dos ratos tratados com fibrinolisina e 18,6% do grupo tratado com heparina tiveram metástases pulmonares. Cliffton e Col. (55), repetindo a mesma experiência com tumor diferente, obteve resultados semelhantes.

## HORMÔNIOS E METÁSTASES

*Hormônios Esteróides da Suprarenal*  
— Em 1952, Agosin e Al. (3), estudando os efeitos da cortisona em camundongos implantados com um adenocarcinoma da mama, verificaram lesões metastáticas em 40% dos animais tratados, em contraste com o grupo contróle que não apresentava nenhuma.

Êstes autores admitiram preliminarmente que a cortisona agiria estimulando a hialuronidase natural e facilitando a invasão por parte tumorais.

Esta suposição, porém, estaria em contradição com trabalhos já realizados nos quais era demonstrada uma ação inibidora da cortisona sôbre o enzima hialuronidase (17, 31).

Desde então, vários trabalhos foram realizados, testando o efeito da cortisona sôbre a incidência das metástases, e os resultados nem sempre são concordantes (4, 10, 19, 76, 91, 101, 106, 112, 124, 145, 156, 157, 166, 167, 168, 187, 200, 201, 205, 207, 213, 222, 246, 255, 263, 268).

Molomut e Al. (199) e Baserga e Al. (25), usando tumores transplantados e induzidos, em camundongos, chegaram a resultados semelhantes aos de Agosin.

Pomeroy (223), injetando suspensões celulares diretamente no sistema venoso dos animais, verificou que a cortisona aumentava consideravelmente a disseminação tumoral, mostrando dêste modo, que a ação dêste hormônio sôbre a metástase ocorreria após a penetração das células malignas no sistema vascular.

Baserga (26) confirmou esta observação fazendo uso da técnica de implantação do tumor na cauda do animal, amputando-a com o tumor já desenvolvido.

O tratamento com a cortisona foi iniciado após a remoção da cauda; dos 38 animais não tratados, nenhum exibia metástases, enquanto que, dos 40 que receberam a cortisona, apenas 3 não apresentavam lesões.

Os resultados desta experiência confirmavam as idéias sugeridas por Pomeroy de que a cortisona estimularia a metástase na fase da disseminação vascular das células.

Zeidman (303) em recente trabalho, empregando a microcinematografia, estudou o comportamento das células tumorais injetadas intravenosamente em coelhos previamente tratados pela cortisona.

Verificou que o maior número de metástases é devido à facilidade com que as células se localizam nos capilares, não pela disparidade entre o tamanho celular e o lumem do capilar, mas possivelmente por alterações do endotélio que favorecem a parada e fixação da célula tumoral (20).

Uma das ações da cortisona é a depressão da atividade funcional do sistema R.E.

Heller (131) demonstrou uma redução de 50% na atividade fagocitária do S.R.E. em animais tratados por êste hormônio.

Stoerk e Solotorovsky (259), após uma injeção de cortisona em coelhos, observaram uma queda na circulação de anticorpos.

A queda de anticorpos e a inibição fagocitária do S.R.E. têm sido outros fatores relacionados com a facilidade das células malignas em circulação de produzirem metástases em animais tratados com a cortisona.

Iversen (137) é de opinião que a cortisona predispõe o organismo a uma disseminação metastática, devido a um aumento na permeabilidade dos vasos sanguíneos e linfáticos.

Iversen e Hjort em 1958 (138) relataram um aumento na frequência de metástases esplênicas em pacientes portadores de carcinoma da mama e tratados com esteróides da suprarenal e relacionaram o fato a uma queda na formação de anticorpos.

Hartmann (130) refere-se a metástases no estômago e duodeno de pacientes portadores de carcinoma da mama. Metástases envolvendo a mucosa e submucosa do estômago e duodeno foram encontradas em 26 dos 38 pacientes, possivelmente facilitadas ou provocadas pela terapia com esteróides da suprarenal a que foram submetidas.

Wood (291, 294), verificou que a administração de uma única dose de 0,5 mg. de hidrocortisona 2 horas apenas antes de inoculação intravenosa de uma suspensão tumoral, ocasionava uma vasta disseminação metastática pulmonar em camundongos. Entretanto, a injeção do hormônio simultaneamente ou logo em

seguida à inoculação da suspensão tumoral não tinha efeito algum sobre a formação de metástases.

Wood é de parecer que o intervalo de 2 horas entre a injeção de cortisona e das células tumorais é insuficiente para produzir qualquer efeito ou modificação na defesa imunológica do animal. Paralelamente a esta experiência, Wood notou que, os animais submetidos a um stress de exposição a um ambiente de baixa temperatura ou com injeções de formalina, 3 horas antes da inoculação intravenosa da suspensão tumoral, desenvolviam também um número consideravelmente maior de metástases pulmonares. Todavia, a injeção de anticoagulantes tais como a heparina ou o dicumarol nas mesmas circunstâncias das experiências anteriores, diminuía ou abolia totalmente as lesões metastáticas. Assim sendo, a ação dos hormônios esteróides estaria também relacionada com o mecanismo da coagulação.

Uma ação direta da cortisona sobre as células tumorais, estudada "in vitro", resultou negativa, provando que a ação destes hormônios no aumento da incidência do hospedeiro.

Ficou provado que a cortisona altera o metabolismo dos lipídios causando uma hiperlipemia, e daí havendo um aumento na coagulabilidade sanguínea (204).

Wood (290, 291, 294) verificou uma alta incidência de metástases pulmonares em animais injetados intravenosamente com suspensões celulares de Sarcoma de Lewis, e previamente tratados com hor-

mônio somatotrópico; êste tratamento mostrou ser eficiente mesmo com apenas duas horas de antecedência à injeção das células tumorais.

Todavia, quando hormônio do crescimento era administrado simultaneamente ou após a injeção das células malignas, não havia aumento na incidência de metástases.

Não foi demonstrada nenhuma ação direta do hormônio sobre as células tumorais; as células do tumor em contato com o hormônio somatotrópico "in vitro", e posteriormente injetadas no animal, mostraram não ter sofrido qualquer alteração. Possivelmente, o hormônio somatotrópico como a cortisona, altera o endotélio dos capilares de maneira a favorecer a parada e adesão das células cancerosas.

Arons (18) em camundongos implantados com tumores, também obteve maior número de lesões metastáticas sob a ação do hormônio do crescimento.

Sparks e Al. (256) não obtiveram efeito algum.

Wood, também conseguiu um aumento nas metástases, com apenas quatro unidades de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) injetado antes da suspensão celular, e considera êste efeito, em parte como conseqüência de uma liberação endógena de esteróides da suprarenal.

Arons, porém, com a ACTH, obteve resultados contrários, verificando que êste hormônio diminua a produção de metástases.

Beuthner e Al. (35) referem-se a uma modificação na quadra das lesões metas-

táticas em ratos injetados com suspensões de Yoshida e tratados com hormônios do ovário.

Guimarães e Col. (124) obtiveram metástases nos pulmões, rins, gânglios linfáticos do mediastino e no coração em ratos com tumor de Yoshida implantados e tratados com estrogênio.

Êstes autores demonstraram também que o tratamento com testosterona em ratos implantados com Yoshida é capaz de promover o aparecimento de metástases (124). (Fig. 1)

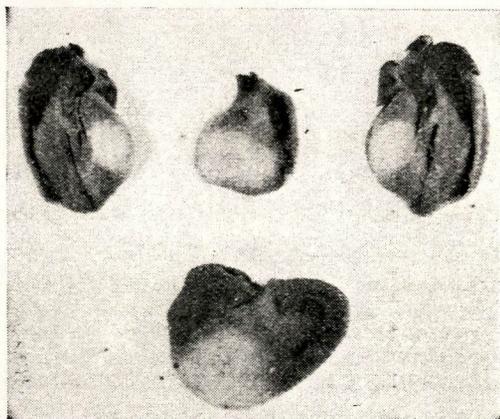


Fig. 1 — Metástases cardíacas e renais em rato implantado com S. de Yoshida e tratado com testosterona.

### STRESS

Tem sido demonstrado que o stress estimula a formação de metástases.

Segundo alguns A.A., esta resposta seria devido, pelo menos em parte, à liberação de esteróides endógenos da suprarenal.

Todavia, Fisher (91) obteve metástases em animais adrenalectomizados e submetidos a trauma hepático, excluindo, neste caso, a existência de um estímulo da suprarenal.

Vários agentes stressantes têm sido

empregados com resultados positivos na produção de metástases, trauma operatório, choques elétricos, injeções de formalina, clorofórmio, éter, exposição a baixas temperaturas, agitação, choques emocionais (43, 45, 104, 125, 129, 178,

184, 191, 197, 198, 205, 225, 246, 261, 291, 294, 296).

Guimarães e Cól. demonstraram o aparecimento de metástases em animais implantados com S. de Yoshida e submetidos a Stress muscular (Figs. 2 e 3).

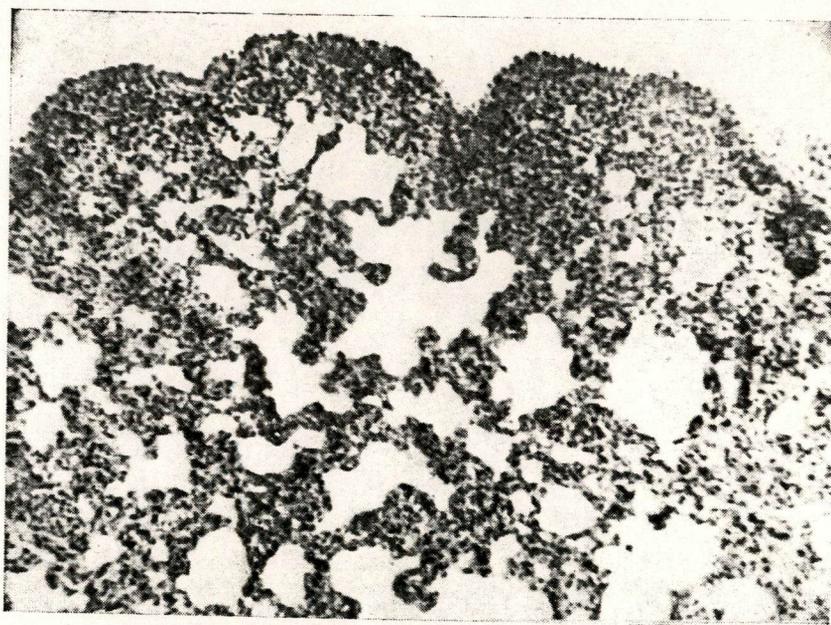


Fig. 2 — Metástases sub-pleural em pulmão de rato implantado com S. de Yoshida e submetido a stress muscular 120 X. H. E.

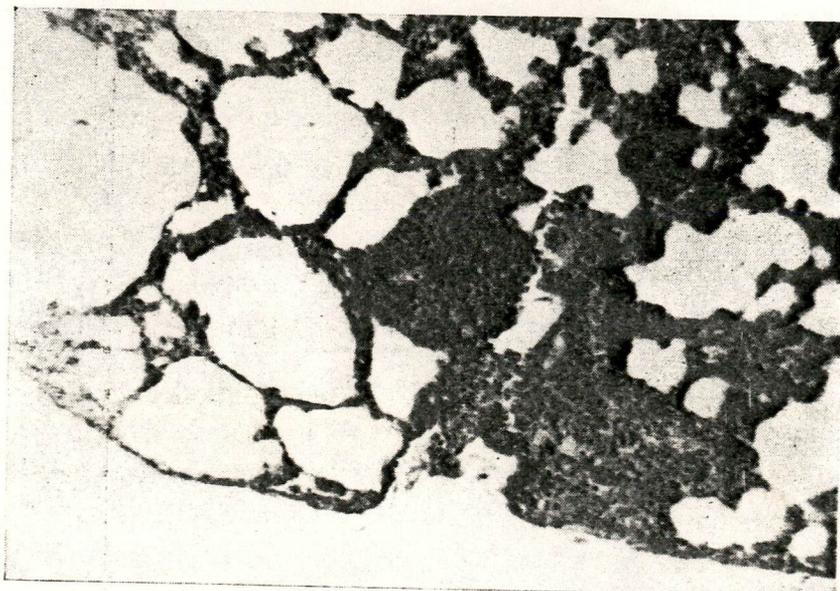


Fig. 3 — Metastase perivascular e sub-pleural em pulmão de rato implantado com S. de Yoshida e submetido a stress muscular 120 X. H. E.

## RADIAÇÕES

Trabalhos experimentais têm demonstrado que, dependendo das doses empregadas, as radiações podem aumentar ou facilitar a formação das metástases. A interpretação deste fato ainda não está bem esclarecido (46, 83, 115, 144, 147, 156, 157, 161, 207, 214, 215, 217, 218, 273).

Kaplan e Murphy (147), após irradiação local de tumores transplantados em camundongos, e Kaae (144), em camundongos com tumores espontâneos, obtiveram uma vasta disseminação metastática comparada com os grupos controles. O fenômeno foi interpretado como "um distúrbio local transitório no sistema tumor-hospedeiro, provavelmente relacionado com um propiciamento para a entrada das células tumorais na corrente sanguínea".

Outros têm sugerido a possível ocorrência de mutações resultando em elementos celulares com características mais favoráveis para a formação de metástases.

## AÇÃO DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A ação dos quimioterápicos tem mostrado variações de acordo com a dose, com o tipo de tumor empregado e com o período de tratamento em relação à evolução do tumor. Assim estes agentes têm se revelado ineficientes, ou até mesmo contraditórios na sua ação, isto é,

ao invés de agir inibindo as metástases, provocam um aumento (53, 69, 136, 156, 157, 158, 168, 205, 208, 239, 241, 242, 243, 251, 274).

Kondo e Col. (158) observaram que o número de metástases pulmonares originadas de injeções intravenosas de células tumorais, é modificado pela administração de certos agentes carcinostáticos; os animais tratados com  $\text{NH}_2$  ou actinomicina D, inicialmente apresentaram um aumento no número de metástases. Todavia, quando a dose era aumentada, as metástases diminuíam. Segundo Kondo, uma propriedade comum aos carcinostáticos de um modo geral, é a interferência com o mecanismo imunológico.

De acordo com Willis (287) o momento crítico para o estabelecimento de uma metástase, é o período compreendido entre o alojamento da célula maligna ao longo do endotélio e a migração para os tecidos perivascularares.

Warren e Gates (280), injetando células de sarcoma de Walker no sistema venoso dos ratos, verificaram após três horas a proliferação de células nas paredes dos vasos pulmonares; 12 horas após já existiam micro-focos extravasculares.

Recentemente, Kinsey e colaboradores (154), inoculando melanoma de Cloudman S 91, notaram suspeita de tumor no tecido perivascular, 36 horas após a injeção, e num intervalo de 48 horas o tumor estava seguramente estabelecido.

Estes dados são de grande interêsse na estratégia do emprêgo dos quimioterápicos. Vários A.A. têm procurado demonstrar que, a maior eficiência destas drogas se exerce sôbre as células em circulação, ou, pelo menos, quando estão no sistema vascular; sendo reduzida ou ineficiente quando as células alcançam uma situação extravascular. Devem ser levadas em conta, nestas interpretações, as doses suportadas pelo organismo.

McDonald e Col. (195) administrando mustarda nitrogenada de thio-TEPA logo após a inoculação intraporta de células do tumor de Walker, conseguiram impedir a formação dos tumores secundários; todavia, quando a droga foi administrada 48 horas após a injeção das células, o efeito era nulo, e as metástases surgiam.

Um trabalho posterior dos mesmos A.A. (203) indicava que a administração das substâncias num período posterior ao de seis horas também já era ineficiente.

Igualmente, Kramer e seu grupo (160), verificaram que a thio-TEPA tinha um efeito reduzido nas metástases pulmonares quando injetada 6 horas após a inoculação do sarcoma, 37 e 48 horas depois da melanoma de Cloudman S 91.

Os resultados destas experiências permitem estabelecer uma relação entre o período de ação de um quimioterápico e o início de crescimento extravascular das células tumorais.

## NUTRIÇÃO

São escassos os estudos relativos à influência da nutrição sôbre o estabelecimento de metástases tumorais.

Tannenbaum e Silverstone (264), submetendo camundongos portadores de carcinomas espontâneos da mama, a um regime de sub-alimentação e baixas calorías, verificaram que as metástases pulmonares diminuíam consideravelmente, quando, em condições normais, eram bastante freqüentes e numerosas.

Fisher e Fisher, na série de investigações sôbre fatôres que influenciam a formação de metástases hepáticas, estudaram também o efeito produzido por uma alteração no conteúdo de proteínas e lipídios nas dietas de ratos com sarcoma de Walker (95). Verificaram que a dieta rica em proteínas favorecia o aparecimento de metástases hepáticas. As dietas ricas em gorduras, mas isentas de colina, também aumentaram as metástases. A colina acrescida à dieta gordurosa, não permitiu o estabelecimento das metástases, provavelmente por impedir a deposição de gordura no fígado.

Na opinião dos A.A. citados, a alteração do conteúdo protéico na alimentação, não agiria sôbre a fase de disseminação das células tumorais, mas provocaria uma modificação no "solo" dificultando a multiplicação e o desenvolvimento das células malignas já alojadas nos tecidos. A explicação seria

análoga à dada nos casos de retardamento do crescimento de transplantes tumorais pela restrição de proteína.

Trabalhos experimentais (126, 235) têm demonstrado que uma depleção protéica inibe o crescimento de tumores transplantados, possivelmente impedindo por parte do hospedeiro, a formação de um tecido conjuntivo de sustentação e uma vascularização, que constituem o estroma tumoral.

No caso das metástases, a insuficiência protéica agiria da mesma forma na fase de desenvolvimento da célula cancerosa, dificultando a formação do seu arcabouço de sustentação e nutrição.

Zeidman e Col. (300) demonstraram que as células tumorais são capazes de atravessar livremente o fígado que tenha uma circulação normal.

Recentemente, Bronstein (37) sugeriu que as células de fígado quando carregadas de glicogênio, podem produzir um bloqueio dos sinusóides, causando ascite; é possível que a sobrecarga gordurosa também provoque um bloqueio dos sinusóides, impedindo a passagem das células tumorais, facilitando a parada e a nidação.

Esta interpretação, dada por Fisher e Fisher, explicaria a influência da dieta rica em gordura na formação de metástases, na fase de disseminação das células, embora os A.A. não excluam também a influência que o "solo" hepático possa ter neste caso.

## SISTEMA RETÍCULO ENDOTELIAL

Segundo alguns A.A., o S.R.E. participa do mecanismo das metástases.

Foulds (99) verificou que em coelhos com tumor de Brown-Pearce, as metástases nos pulmões, fígado e baço, aumentavam consideravelmente quando os animais eram previamente injetados com azul tripan, e sugeriu que o corante fagocitado, deprimia o S.R.E. dos animais hospedeiros.

Mahaley (181), porém, repetindo a mesma experiência em coelhos com carcinoma V<sup>2</sup> e ratos com sarcoma de Walker, encontrou resultados discordantes; possivelmente devido a características diferentes de metastatização de cada tumor.

O aumento das metástases obtida com irradiação total do animal hospedeiro, demonstrada por Cirio e Col. (46), também tem sido atribuída a uma ação depressiva da irradiação sobre o S.R.E.; igual explicação foi dada por Pomeroy (223) em seu trabalho sobre a cortisona.

Fisher (94, 96), usando agentes que estimulam ou bloqueiam o sistema reticuloendotelial, tais como a tinta da China, Thorotrast, Proferrina, obteve um aumento de metástases hepáticas.

A ação destas substâncias, segundo Fisher, consistiria numa intumescência das células de Kupffer resultando numa compressão dos sinusóides, facilitando o aprisionamento das células cancerosas que

atravessam o fígado, logo após a inoculação intravenosa, como foi observado por Zeidman (300).

Baserga (29), injetando doses diversas de células de tumor ascítico de Ehrlich, na veia da cauda de camundongos, comparou os pêsos dos pulmões, fígados e baços dos animais de cada grupo, e concluiu que os dados indicavam uma resposta hiperplástica do S.R.E. provocada pela presença das células tumorais nêstes órgãos dos animais.

Ao tratar da influência do S.R.E. sobre as metástases, somos levados a discutir, ainda que brevemente, a questão das defesas imunológicas específicas e inespecíficas do hospedeiro que se opõem ao crescimento neoplásico. O fato já apontado anteriormente de que um número mínimo de células, de qualquer tumor, deve ser implantado para que se obtenha crescimento, indica que o organismo de uma forma ou de outra destrói as células cancerosas, sendo entretanto vencido quando seu número ultrapassa o limite crítico. Recentemente Southam e Col. (302), procedendo a transplantes autólogos e homólogos de tumores na espécie humana, chegaram as seguintes conclusões que transcrevemos na íntegra: "Autotransplantes de suspensões de células neoplásicas cresceram em pequena proporção dos pacientes estudados (14/59) e somente nos locais onde grande número de células ( $10^5$  a  $10^8$ ) foi injetado. Os achados sugeriram que a autotransplantação ocorre mais prontamente (mais freqüentemente com um menor

número de células) em pacientes que tem extenso cancer residual, e que uma correlação direta existe entre a "pega" do autotransplante e a duração do crescimento das linhagens da célula neoplásica homotransplantada. Estas observações mantem válida a hipótese segundo a qual a iniciação do crescimento neoplásico num nôvo local (seja autotransplante experimental ou metástases naturais) usualmente requer a deposição de um grande número de células neoplásicas viáveis, e que o insucesso de muitos agrupamentos celulares em crescerem possa ser o resultado de fatores ainda não identificados ligados ao hospedeiro, antagônicos ao crescimento das células neoplásicas". Druckrey (303) sugere que se explore êste fato na quimioterapia do câncer.

## COMENTÁRIOS FINAIS

As afirmativas contidas na introdução, no sentido de que a formação da metástase, longe da simplicidade mecânica com que era encarado inicialmente, envolve a cooperação dinâmica de fatores bioquímicos e fisiológicos, foram substanciados cabalmente na análise a que procedemos da literatura mundial. Não obstante o caracter moveção do assunto, consequência da fase de investigação ativa a que é submetido, com o acrescimo quase diário de fatos novos, uma tentativa de sistematização é válida e certamente útil no presente. A caracterização e definição dos fatores que condicionam a metastatização, é imperiosa

para que possamos avaliar a importância relativa de cada um e se possível tentar agir sobre os mais importantes a fim de quebrar a cadeia de eventos que leva a formação de metástases. O quadro que se segue tenta discriminar os fatores que interferem na metastatização, distribuindo-os segundo estejam ligados à célula tumoral ou ao hospedeiro. É curial que o parametro mais importante, na formação de metástases é o número de células em circulação, além de um certo limite crítico, que possa compensar a constante destruição que sofrem as mesmas por parte do organismo. Se este é o parametro básico não é entretanto suficiente. As observações experimentais constantemente citadas no decorrer desta revisão, mostram que um número apreciável de células malignas pode existir na circulação sem crescimento metastático. A constatação de que a remoção de um

tumor primitivo freqüentemente favorece a metastatização, dependendo da idade e tamanho quando removido, obriga-nos a admitir que a presença do tumor modifica de alguma maneira a fisiologia do hospedeiro tornando-o inhóspito para o crescimento tumoral em outros sítios. Em que termos operacionais esta modificação se traduz é o que resta apurar. Estamos assim com Wood (294), quando acentua que a etapa mais importante na formação de metástases hematogênicas é aquela em que as células tumorais circulantes aderem firmemente ao endotélio, isto é a fase de nidação. O estado da coagulação do sangue exerce sobre esta fase uma influência decisiva. Todos os fatores ou agentes que produzem uma hipercoagulabilidade favorecem o estabelecimento, enquanto que aqueles que retardam a coagulação diminuem a incidência de metástases.

### METASTATIZAÇÃO

ETAPAS	FATORES QUE CONDICIONAM A METASTATIZAÇÃO	
	LIGADOS A CÉLULA TUMORAL	LIGADOS AO HOSPEDEIRO
<i>Invasão</i> (Nº de células tumorais em circulação)	Adesividade celular Ameboidismo celular Liberação de enzimas proteolíticos	Natureza do estroma Estrutura e anatomia do leito vascular Fatores hormonais (?)
<i>Nidação e crescimento</i> (viabilidade)	Natureza da membrana celular Índice mitótico	Estado da coagulação do sangue Estrutura do endotélio vascular Fatores imunológicos específicos e inespecíficos Fatores hormonais

No contrôle da metastatização só existem duas alternativas; ou chegamos a nos munir de agentes citostáticos com um coeficiente terapêutico, suficientemente amplo, que permita a esterilização completa de tôdas as células tumorais presentes no organismo, sem lesar seus tecidos normais, ou nos valemos paralelamente a quimioterapia atual de processos que agindo sôbre o hospedeiro, impeçam a

nidação das células tumorais, mantendo-as em circulação e permitindo que os mecanismos imunológicos específicos e inespecíficos ajam sôbre as mesmas destruindo-as. Nêste sentido as perspectivas mais promissoras são aquelas que se relacionam com o estado da coagulação sangüínea e com a fisiologia do endotélio vascular.

## RESUMO

O A. faz uma atualização dos conhecimentos no que se refere ao estudo da metástase hematogênica. Divide o assunto em duas etapas: o da invasão e o da Nidação e Crescimento. Estuda minuciosamente os fatores que condicionam a metastatização, tanto os ligados à célula tumoral como os que dependem do hospedeiro. Nos fatores ligados à célula, estuda a adesividade, o ameboidismo, a liberação de enzimas proteolíticos, a natureza da membrana celular e o índice mitótico. Quanto ao fator hospedeiro, faz considerações em tórno do estroma, a estrutura e anatomia do leito vascular, os fatores hormonais e principalmente o estado da coagulação sangüínea, estrutura do endotélio vascular, fatores imunológicos específicos e inespecíficos e por fim, fatores hormonais.

✓

## CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABERCROMBIE, M.; and HEAYSMAN, J.E.M. - Invasiveness of sarcoma cells. *Nature*, 174: 697-698 1954
- 2 - ABERCROMBIE, M.; and AMBROSE, E.J. - The surface properties of cancer cells a review. *Cancer Research*, 22: 525-48 1962
- 3 - AGOSIN, M.; CHRISTEN, R.; BADINEZ, O.; GASIC, G.; NEGhme, A.; PIZARRO, O.; and JARPA, A. - Cortisone-induced metastases of adenocarcinoma in mice. *Pro. Soc. Exptl. Biol. Med.* 80: 128-131 1952
- 4 - AGOSIN, M.; CHRISTEN, R.; BADINEZ, O.; NEGhme, A.; GASIC, G.; PIZARRO, O.; and JARPA, A. - Cortisone inducing metastasis in an adenocarcinoma of the rat. *Rev. med. Chile*, 80: 404-405 1952
- 5 - AGOSTINO, D.; SEAL, S.H.; and NICKSON, J.J. - Capsule implantation: method for establishing simulated colon carcinoma in rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 100: 717-718 1959
- 6 - AGOSTINO, D.; GROSSI, C.E.; and CLIFFTON, E.E. - Effect of human fibrinolysin on hepatic metastases in simulated colon carcinoma in rats. *Annals of Surgery*, 153: 365-368 1961
- 7 - AGOSTINO, D.; GROSSI, C.E.; and CLIFFTON, E.E. - Effect of heparin on Circulating Walker Carcinosarcoma 256 cells. *Journal of the Nat. Cancer Inst.* 27: 17-24 1961
- 8 - AGOSTINO, D.; and CLIFFTON, E.E. - Decrease of metastases of carcinosarcoma Walker 256 with irradiation and heparin or fibrinolytic agents. *Radiology*. 79: 848-855 1962
- 9 - AGOSTINO, D.; and CLIFFTON, E.E. - Anticoagulants and the development of pulmonary metastases. Anticoagulant effect on the Walker 256 Carcinosarcoma in rats. *Arch. Surg.*, 84: 449-453 1962
- 10 - ALBERT, D.; and ZEIDMAN, I. - Relation of glucocorticoid activity of steroids to number of metastases. *Cancer Research*, 22: 1297-300 1962
- 11 - ALEXANDER, R.F.; and SPRIGGS, A.I. - The differential diagnosis of tumour cells in circulating blood. *J. Clin. Pathol.*, 13: 414-24 1960
- 12 - ALLISON, F.Jr.; SMITH, M.R.; and WOOD, W.B.Jr. - Studies on the pathogenesis of acute inflammation. I. The inflammatory reaction to thermal injury as observed in the rabbit ear chamber. *J. Exptl. Med.*, 102: 655-668 1955
- 13 - ALLISON, F.Jr.; and LANCASTER, M.G. - Studies on the pathogenesis of acute inflammation. II. The relationship of fibrinogen and fibrin to the leukocytic sticking reaction in ear chambers of rabbits injured by heat. *J. Exptl. Med.*, 111: 44-64 1960
- 14 - AMBOSE, E.J.A. - The movement of fibrocytes. *Exp. Cell Research, suppl.*, 8: 54-73 1961
- 15 - AMBROSE, E.J.; and JONES, P.C.T. - Studies of cell movements using the surface contact microscope: studies in cell movements. *Med. and Biol.*, 111: 104-10 1961
- 16 - AMBRUS, J.L.; AMBRUS, C.M.; BYRON, J.W.; GOLDBERG, M.E.; and HARRISON, J.W.E. - Study of metastases with the aid of labeled ascites tumor cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 63: 938-980 1956
- 17 - ANDERSON, G.E.; WIESEL, L.L.; HILLMAN, R.W.; and STUMPE, W.M. Sulfhydryl inhibition as a mechanism in effects of ACTH and cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 76: 825-27 1951
- 18 - ARONS, M.S.; KETCHAM, A.S.; and MANTEL, N. - The effect of growth hormone and ACTH on a transplanted tumor. *Cancer*, 14: 507-511 1961
- 19 - ARONS, M.S.; WEXLER, H.; SABESIN, S.M.; and MANTEL, N. - Effect of cortisone and amputation on metastases. *Cancer*, 15: 227-231 1962
- 20 - ASHTON, N.; and COOK, C. - "In vivo" observations of the effects of cortisone upon the blood vessels in rabbit ear chambers. *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 33: 445-450 1952

- 21 - ASWORTH, T.R. - A case of cancer in which similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Australian Med. J.*, 14: 146-147 1869
- 22 - BALLINI, I. - Estudo sôbre a disseminação hematogênica do Sarcoma de Yoshida. *O Hospital*, 62, 6: 167-177 1962
- 23 - BALLINI, I.; GUIMARÃES, J.P. - Tumor-producing capacity of transplanted lung and spleen taken from Yoshida Sarcoma bearing rats. *Experientia*, 18: 186 1962
- 24 - BANG, N.U.; and CLIFFTON, E.E. - The effect of alimentary hyperlipemia on thrombolytic "in vivo". *Thromb. et Diath. Haem.*, 4: 149-66 1960
- 25 - BASERGA, R.; and SHUBIK, P. - The action of cortisone on transplanted and induced tumors in mice. *Cancer Research*, 14: 12-16 1954
- 26 - BASERGA, R.; and SHUBIK, P. - Action of cortisone on disseminated tumor cells after removal of the primary growth. *Science*, 121: 100-101 1955
- 27 - BASERGA, R.; and SAFFIOTTI, U. - Experimental studies on histogenesis of blood-borne metastases. *A.M.A. Arch. Pathol.*, 59: 26-34 1955
- 28 - BASERGA, R.; KISIELESKI, W.E.; and HALVERSEN, K. - A study on the establishment and growth of tumor metastases with Tritiated Thymidine. *Cancer Research*, 20: 910-17 1960
- 29 - BASERGA, R.; PUTONG, P.B.; TYLER, S.; and WARTMAN, W.B. - The dose-response relationship between the number of embolic tumor cells and the incidence of blood-borne metastases. *Brit. Journal of Cancer*, 14: 173-185 1960
- 30 - BASERGA, R.; KISIELESKI, W.E. - Increased incidence of tumor metastases in female mice. *Science*, 132/3432: 956-957 1960
- 31 - BENDITT, E.P.; SCHILLER, S.; WONG, H.; and DORFMAN, A. - Influence of ACTH and cortisone upon alteration in capillary permeability induced by hyaluronidase in rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 75: 782-84 1950
- 32 - BENNET, H.S.; LUFT, J.H.; and HAMPTON, J.C. - Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. *Am. J. Physiol.*, 196: 381-390 1959
- 33 - BERMAN, H.J.; FULTON, G.P.; LUTZ, B.R.; and PIERCE, D.L. - Susceptibility to thrombosis in normal young, aging, cortisone-treated, heparinized and X-irradiated hamsters as tested by topical application of tromblin. *Blood*, 10: 831-840 1955
- 34 - BERWICK, L. - A comparison of surface ultrastuctures of normal, papillomatous, and carcinomatous epidermal cells. *Cancer Research*, 19: 853-855 1959
- 35 - BEUTHNER, H.; and SCHMAHL, D. - Der einfluss von Ovarial-Hormonen auf die Metastasierung des Yoshida-Sarkoms. *Naturwissenschaften*, 6: 138 1960
- 36 - BLUMENTHAL, F. - Ubel Erzeugung von tumoren mit Blut von Tumortieren. *Z. Krebsforsch.* 29: 549-553 1929
- 37 - BRONSTEIN, N.D.; KANTROWITZ, P.A.; and SCHAFFNER, F. - Marked enlargement of liver and transient ascites associated with treatment of diabetic acidosis. *New England J. Med.*, 261: 1314-1318 1959
- 38 - BROWN, C.E.; and WARREN, S. - Visceral metastases from rectal carcinoma. *Surg. Gynecol. and Obst.*, 66: 611-621 1938
- 39 - BROWN, W.H.; and PEARCE, L. - Studies based on an malignant tumor of the rabbit. I. The spontaneous tumor and tumor and associated abnormalities. *J. Exper. Med.*, 37: 601-629 1923
- 40 - BUINAUSKAS, P.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - Role of operative stress on resistance of experimental animal to inoculated cancer cells. *Ann. Surg.*, 148: 642-648 1958
- 41 - BRUNSCHWIG, A.; DUNHAM, L.J.; and NICHOLS, S. - Potassium and calcium content of gastric carcinoma. *Cancer Research*, 6: 230-32 1946
- 42 - CARRUTHERS, C.; and SUNTZEFF, V. - Calcium, copper, and zinc in the epidermal carcinogenesis of mouse and man. *Cancer Research*, 6: 296-97 1946

- 43 - CASEY, A.E. - Experimental enhancement of malignancy in the Brow-Pearce rabbit tumor. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 29: 816-818 1932
- 44 - CATALANO, P.; NOWELL, P.; BERWICK, L.; and KLEIN, G. - Surface ultrastructure of tumor sublines differing in adhesiveness. *Exp. Cell Research*, 20: 634-35 1960
- 45 - CHAN, P.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - The role of hepatic damage on experimental takes of carcinoma. *Proc. Inst. Med. Chicago*, 22: 72-73 1958
- 46 - CIRIO, L.; and BALESTRA, G. - Tumori primitivi, tumori metastatici e irradiazione X generale nel topo bianco. *Pathologica*, 22: 451-454 1930
- 47 - CLARK, E.R.; and CLARK, E.L. - Observations on changes in blood vascular endothelium in the living animal. *Am. J. Anat.*, 57: 385-438 1935
- 48 - CLIFFTON, E.E.; and CANNAMELA, D.A. - Fibrinolytic and proteolytic activity of a human "plasminogen", prepared from fraction III of human plasma. *J. Appl. Physiol.*, 6: 42-50 1953
- 49 - CLIFFTON, E.E.; GROSSI, C.E.; and CANNAMELA, D. - Lysis of thrombi produced by sodium morrhuate in the femoral vein of dogs by human plasmin (fibrinolysin). *Ann. Surg.*, 139: 52-62 1954
- 50 - CLIFFTON, E.E.; and GROSSI, C.E. - Effect of human plasmin on the toxic effects and growth of blood-borne metastases of the Brown-Pearce carcinoma and the V2 carcinoma of rabbit. *Cancer*, 9: 1147-1152 1956
- 51 - CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Cancer cells in the blood in simulated Colon cancer, resectable and unresectable: effect of fibrinolysin and heparin on growth potential. *Surgery*, 50: 395-401 1961
- 52 - CLIFFTON, E.E.; AGOSTINO, D.; MINDE, K. - The effect of hyperlipemia on pulmonary metastases of Walker 256 carcinosarcoma in the rat. *Cancer Research*, 21: 1062-1067 1961
- 53 - \*\*\* CLIFFTON (ver citação última pág.)
- 54 - CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Factors affecting the development of metastatic cancer. Effect of alteration in clotting mechanism. *Cancer*, 15: 276-283 1962
- 55 - CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Irradiation and anticoagulant therapy to prevent pulmonary metastases of the V2 carcinoma in rabbits. *Radiology*, 80: 236-243 1963
- 56 - COLE, W.H.; PACKARD, D.; and SOUTHWICK, H.W. - Carcinoma of the colon with special reference to prevention of recurrence. *J.A.M.A.*, 155: 1954-1553 1954
- 57 - COMAN, D.R. - Human neoplasms in tissue culture. *Cancer Research*, 2: 618-25 1942
- 58 - COMAN, D.R. - Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Research*, 4: 625-29 1944
- 59 - COMAN, D.R. - Mechanism of the invasiveness of cancer. *Science*, 105: 347-348 1947
- 60 - COMAN, D.R.; McCUTCHEON, M.; and ZEIDMAN, I. - Failure of hyaluronidase to increase the invasiveness of neoplasms. *Cancer Research*, 7: 383-385 1947
- 61 - COMAN, D.R.; EISENBERG, R.B.; McCUTCHEON, M. - Factors affecting the distribution of tumor metastases. Experiments with V2 carcinoma of rabbits. *Cancer Research*, 9: 649-651
- 62 - COMAN, D.R.; De LONG, R.P.; and McCUTCHEON, M. - Studies on mechanism of metastases: distribution of tumors in various organs in relation to distribution of arterial emboli. *Cancer Research*, 11: 648-651 1951
- 63 - COMAN, D.R.; De LONG, R.P. - The role of the vertebral venous system in the metastases of cancer to the spinal column. *Cancer*, 4: 610-18 1951

- 64 - COMAN, D.R. - Cellular adhesiveness in relation to the invasiveness of cancer. Electron microscopy of liver perfused with a chelating agent. *Cancer Research*, 14: 519-521 1954
- 65 - COMAN, D.R.; and ANDERSON, T.F. A. - A structural difference between the surfaces of normal and carcinomatous epidermal cells. *Cancer Research*, 15: 541-543 1955
- 66 - COMAN, D.R. - Reduction in cellular adhesiveness upon contact with a carcinogen. *Cancer Research*, 20: 1202-1204 1960
- 67 - COPLEY, A.L. - Fibrinolysis and atherosclerosis. *Lancet*, 1: 102-103 1957
- 68 - CRILE, G. Jr. - Factors influencing the spread of cancer. *Surg., Gynecol. Obstet.*, 103: 342-352 1956
- 69 - CRUZ, E.P.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - Prophylactic treatment of cancer: the use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastases. *Surgery*, 40: 291-296 1956
- 70 - CURRAN, R.C. - The elaboration of mucopolysaccharides by vascular endothelium. *J. Pathol. Bacteriol.*, 74: 347-352 1957
- 71 - De LONG, R.P.; COMAN, D.R.; and ZEIDMAN, I. - The significance of low calcium and high potassium content in neoplastic tissue. *Cancer*, 3: 718-721 1950
- 72 - De LONG, R.P.; and COMAN, D.R. - Relative susceptibility of various organs to tumor transplantation. *Cancer Research*, 10: 513-515 1950
- 73 - DRYE, J.C. - Prognostic import of circulating cells after curative surgery: a long time follow up study. *Annals of Surgery*, 155: 733-740 1962
- 74 - DUKES, C.E.; and BUSSEY, H.J.R. - Venous spread in rectal Cancer. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 34: 571-573 1941
- 75 - DUNHAM, L.J.; NICHOLS, S.; and BRUSCHWIG, A. - Potassium and calcium of carcinomas and papillomas of the colon. *Cancer Research*, 6: 233-234 1946
- 76 - DURAN-REYNALDS, F. - On the parallel behavior of cancer and bacterial cells in the same host: experiments with cortisone and a transplantable mouse tumor. *Yale J. Biol. and Med.*, 28: 501-514 1956
- 77 - EASTY, G.C.; EASTY, D.M.; and AMBROSE, E.J. - Studies of cellular adhesiveness. *Exp. Cell Research*, 19: 539-47 1960
- 78 - EASTY, G.C.; and MERCER, E.H. - An electron microscope study of the surface of normal and malignant cells in culture. *Cancer Research*, 20: 1608-1613 1960
- 79 - EHRLICH, P. - II - Referat uber die Genese des Carcinoms. *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 12: 12-32 1908
- 80 - ENGELL, H.C. - Cancer cells in the circulating blood: a clinical study on the occurrence of cancer cells in the peripheral blood and in venous blood draining the tumour area at operation. *Acta Chir. Scand. suppl.*, 201: 1-7 1955
- 81 - ENGELL, H.C. - Cancer cells in the blood: a five to nine year follow-up study. *Ann. Surg.*, 149: 457-461 1959
- 82 - ENTERLINE, H.T. - The ameboid motility of human and animal neoplastic cells. *Cancer*, 3: 1033-1038 1950
- 83 - ESSEN, C.F., v.; and KAPLAN, H.S. - Further studies on metastases of a transplantable mouse mammary carcinoma after roentgen irradiation. *J. Nat. Cancer Inst.*, 12: 883-892 1952
- 84 - EWING, G. - *Neoplastic diseases*. p. 86; 3.<sup>a</sup> ed., Philadelphia & London: W.B. Saunders Co. 1928
- 85 - FAVILLI, G. - Some biological aspects of the neoplastic cell in relation to the process of metastasization. *Arch. Sci. Med. (Tor.)*, 112: 434-48 1961
- 86 - FISHER, E.R.; and TURBULL, R.B., Jr. - The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. *Surg., Gynecol. Obstet.*, 100: 102-108 1955

- 87 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. I. The effect of number of tumor cells injected and time of growth. *Cancer*, 12: 926-928 1959
- 88 - FISHER, B.; FISHER, E.R. - Experimental evidence in support of the dormant tumor cell. *Science*, 130: 918-919 1959
- 89 - FISHER, B.; FISHER, E.R. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. III. Effect of surgical trauma with special reference to liver injury. *Ann. Surg.*, 150: 731-744 1959
- 90 - FISHER, E.R.; FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. Effect of cirrhosis. *Cancer*, 13: 860-864 1960
- 91 - FISHER, E.R.; FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. V. Effect of cortisone and adrenalectomy. *Cancer Research*, 20: 492-496 1960
- 92 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Electron microscopy, histologic and histochemical features of the Walker carcinoma. *Cancer Research*, 21: 527 1961
- 93 - FISHER, B.; and FISHER, E.R. - Experimental studies of factors which influence hepatic metastases. VIII. Effect of anticoagulants. *Surgery*, 50: 240-247 1961
- 94 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. VII. Effect of reticuloendothelial interference. *Cancer Research*, 21: 275-280 1961
- 95 - FISHER, B.; and FISHER, E.R. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. VI. Effect of nutrition. *Cancer*, 14: 547-554 1961
- 96 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. X. Effect of reticuloendothelial stimulation. *Cancer Research*, 22: 478-483 1962
- 97 - FREIMAN, A.H.; BANG, N.U.; and CLIFFTON, E.E. - Studies on the production of vascular thrombi and their treatment with fibrinolysin. *Circulation Research*, 8: 409-418 1960
- 98 - FORTNER, J.G.; BHATIA, S.S.; GEORGE, P.A. - The time of metastatic spread. *Surg. Forum*, 11: 63-64 1960
- 99 - FOULDS, L. - The effect of Vital Staining on the distribution of the Brown-Pearce rabbit tumor. 10th Sc. Rep., Imp. Cancer Research Fund., pp. 21-33 1932
- 100 - GABLER, G.; and PECKHOLZ, I. - Metastasization of bronchial carcinoma. Morphological studies on the question of organ-selection of haematogenous metastases. *Beitr. path. Anat.*, 122: 452-494 1960
- 101 - GASIC, G.; and GASIC, T. - A study of tumor cells in cortisone-treated mice. *Brit. J. Cancer*, 11: 88-92 1957
- 102 - GASIC, G.; LOEBEL, F.; and BADINEZ, O. - Cementing substances in metastasizing and non metastasizing transplantable tumors in mice. *Nature*, 185: 864-5 1960
- 103 - GATCH, W.D. - Degree of cohesion of cancer cells and its relations to cancer spread. *A.M.A. Arch. Surg.*, 74: 753-757 1957
- 104 - GAYLORD, H.R.; and SIMPSON, B.T. - The effect of certain anesthetics and loss of blood upon the growth of transplanted mouse cancer. *J. Cancer Research*, 1: 379-382 1916
- 105 - GERSH, I.; and CATCHPOLE, H.R. - Organization of ground substance and basement and its significance in tissue injury, diseases and growth. *Am. J. Anat.*, 85: 457-522 1949
- 106 - GHOSE, T. - The effect of cortisone on tumor growth and metastases, *Indian J. Med. Sci.*, 12: 629-638 1958
- 107 - GHOSE, T. - The role of spreading factors (hyaluronidase) in metastasis. *Indian J. Med. Sci.*, 14: 190-6 1960
- 108 - GOERNER, A. - The influence of anti-clotting agents and growth of tumor tissues. *J. Lab. & Clin. Med.*, 16: 369 1931
- 109 - GOLDIE, H.; FELIZ, M. - Growth characteristics of free tumor cells transferred serially in peritoneal fluid of the mouse. *Cancer Research*, 11: 73-80 1951

- 110 - GOLDIE, H.; JEFFRIES, B.R.; MAXWELL, M.C.; and HAHN, P.F. - Growth of free tumor cells in the pleural exudate and their implantation into the pleura of the mouse. *Cancer Research*, 12: 422-25 1952
- 111 - GOLDIE, H.; JEFFRIES, B.R.; JONES, A.M.; and WALKER, M. - Detection of metastatic tumor cells by intraperitoneal inoculation of organ brei from tumor-bearing mice. *Cancer Research*, 13: 566-572 1953
- 112 - GOLDIE, H.; WALKER, M.; JEFFRIES, B.; and GUY, R. - Promotion of metastatic cell growth by cortisone. *Proc. Am. Assoc. Cancer Research*, 2: 19 1955
- 113 - GOLDIE, H. - Growth characteristics of free tumor cells in various body fluid and tissues of the mouse. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 63: 711-727 1956
- 114 - GOLDIE, H.; TARLETON, G.J.; STRONG, O.; and DEADERICK, L.D. - Inhibition of malignant cell growth and spread by combined internal (topical) and external (systemic) irradiations. *Cancer Research*, 20: 1324-8 1960
- 115 - GOLDIE, H.; TARLETON, G.J.; STRONG, O.; and DEADERICK, L.D. - Assay of chemical and radioactive agents for anhibition of local (topical) and systemic (matastatic) tumor cell spread in the mouse. *J. Nat. Med. Ass.*, 54: 22-7 1962
- 116 - GOLDMAN, E.E. - Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. *Beitr. Klin. Chir.*, 18: 595-686 1897
- 117 - GREENE, H.S.N. - Conception of tumor autonomy based on transplantaion studies; review. *Cancer Research*, 11: 899-903 1951
- 118 - GREENE, H.S.N. - The significance of the heterologous transplantability of human cancer. *Cancer*, 5: 24-44 1952
- 119 - ° GREENE (ver citação última página)
- 120 - GROSSI, C.E.; CLIFFTON, E.E.; and CANNAMEL, D. - The lysis of intravascular thrombi in rabbits with human plasmin (fibrinolysin). *Blodd*, 9: 210-320 1954
- 121 - GROSSI, C.E.; and CLIFFTON, E.E. - The lysis of arterial thrombi in rabbits and dogs by use of activated human plasminogen (fibrinolysin) (plasmin). *Surgery*, 37: 794-802 1955
- 122 - GROSSI, C.E.; AGOSTINO, D.; and CLIFFTON, E.E. - The effect of human fibrinolysin on pulmonary metastases of Walker 256 carcinosarcoma. *Cancer Research*, 20: 605-608 1960
- 123 - GROSSI, C.E.; AGOSTINO, D.; MELAMED, M.; and CLIFFTON, E.E. - The effect of human fibrinolysin on survival of carcinosarcoma 256 Walker cells in the blood. *Cancer*, 14: 957-962 1961
- 124 - GUIMARÃES, J.P.; BALLINI, I.; SANTOS MOTTA, M.C. - Hormonal influence on metastatic spread of the Yoshida Sarcoma. *Experientia*, 19: 199 1963
- 125 - GUIMARÃES, J.P.; SANTOS MOTTA, M.C.; and BALLINI, I. - The effect of muscular stress on the metastatic spread of the Yoshida Sarcoma. *Em publicação*.
- 126 - GURD, F.N.; VARS, H.M.; and RAVDIN, I.S. - Composition of regenerating liver after partial hepatectomy in normal and protein-depleted rats. *Am. J. Physiol.*, 152: 11-21 1948
- 127 - HADFIELD, G. - The dormant cancer cell. *Brit. Med. J. II*. 607-610 1954
- 128 - HADDOW, A. - The liver in relation to normal and malignant growth. A review. *Am. J. Cancer*, 22: 308-25 1934
- 129 - HARANGHY, L.; JELLINEK, H.; MEREI, G.; HARSFALVY, E.; SCHOLZ, M.; RACZ, P.; GORACZ, G. - Studies on relation between tumor formation and the function of the central nervous system. *Schweiz. Med. Wochschr.*, 86: 1072-1974 1956
- 130 - HARTMANN, W.H.; and SHERLOCK, P. - Gastroduodenal metastases from carcinoma of the breast. An adrenal steroid induced phenomenon. *Cancer*, 14: 426-431 1961
- 131 - HELLER, J.H. - Effect of cortisone on function, capacity and activity of reticulo-endothelial system. *Fed. Proc.*, 12: 65 1953

- 132 - HENGESH, J.W.; MCGREW, E.A. - Malignant cells in the peripheral blood of experimental animals. *Acta Cytol.* 6: 143-147 1962
- 133 - HIRONO, I. - Ameboid motility of the ascites hepatoma cells and its significance for their invasiveness and metastatic spread. *Cancer Research*, 18: 1345-1349 1958
- 134 - HUMBLE, J.G.; JAYNE, W.H.W.; and PULVERTAFT, R.J.V. - Biological interaction between lymphocytes and other cells *Brit. J. Haematol.*, 2: 283-294 1956
- 135 - IDE, A.G.; HARVERY, R.A.; and WARREN, S.L. - Role played by trauma in the dissemination of tumor fragments by the circulation. Tumor studied: Brown-Pearce rabbit epithelioma. *A.M.A. Arch. Pathol.*, 28: 851-860 1939
- 136 - ISHIDATE, M.; SAKURAI, Y.; YOSHIDA, T.; and SATOH, H. - Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals. XIV. Inhibiting effect of Nitromin upon small number of Yoshida sarcoma cells. *Gann*, 47: 380 1956
- 137 - IVERSEN, H.G. - The influence of cortisone on the frequency of tumor metastases. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 41: 273-280 1957
- 138 - IVERSEN, H.G.; and HJORT, G.H. - Influence of corticoid steroid on the frequency of spleen metastases in patients with breast cancer. *Acta Pathol. et Microbiol. Scandinav.*, 44: 205-212 1958
- 139 - IWASAKI, T. - Histological and experimental observations on the destruction of tumor cells in blood vessels. *J. Pathol. Bacteriol.*, 20: 85-105 1915-1916
- 140 - JONASSON, O. - The viability of circulating cancer cells in experimental cancer. *Surg. Forum*, 9: 577-580 1959
- 141 - JONASSON, O. - Factors concerned with the metastatic potencial of circulating cancer cells. *Surg. Forum*, 11: 53-5 1960
- 142 - JONES, BRYN, M. - Some studies relating to the problem of celular adhesion. *Proc. Roy. Phys. Soc. Edin.*, 28: 35-42 1960
- 143 - JONESCU, P. - Über das Vorkommen von Geschwulstzellen in stromenden Blut von Tieren mit Impftumoren. *Z. Krebsforsch.*, 33: 264-280 1931
- 144 - KAAE, S. - Metastatic frequency os spontaneous mammary carcinoma in mice following biopsy and following local roentgen irradiation. *Cancer Research*, 13: 744-747 1953
- 145 - KALISS, N.; BORGES, P.R.F.; and DAY, E.D. - The survival and metastatic spread of homografts of mouse tumors in mice pretreated with lyophilized tissue and cortisone. *Cancer Research*, 14: 210-19 1954
- 146 - KALLENBACH, H. - Transplantation experiments with tumor cells in the circulating blood. *Med. Klin.*, 56: 1900-1 1961
- 147 - KAPLAN, H.S.; and MURPHY, E.D. - the biological behaviour of a transplantable the biological behaviour of a transpantable mouse carcinoma. I. Increased frequency of pulmonary metastases. *J. Nat. Cancer Inst.*, 9: 407-413 1949
- 148 - KETCHAM, A.S.; WEXLER, H.; and MANTEL, N. - Effect of removal of "primary" tumor on development of spontaneous metastases; I. development of standardized experimental technic. *Cancer Research*, 19: 904-944 1959
- 149 - KETCHAM, A.S.; KINSEY, D.L.; WEXLER, H.; and MANTEL, N. - The development of spontaneous metastases after the removal of a "primary" tumor. II. Standardization protocol of 5 animal tumors. *Cancer*, 14: 875-882 1961
- 150 - KETCHAM, A.S.; WEXLER, H.; and MANTEL, N. - Studies on the effect of surgery on transplanted animal tumors and their metastases. *Journal Nat. Concer Inst.*, 27: 1311-1319 1961
- 151 - KIDD, J.C.; and ROUS, P. - A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. *J. Exper. Med.*, 71: 813-838 1940

- 152 - KILDUFFE, R.A. - Biopsy in the diagnosis of malignancy. *J. M. Soc. Cape May Country, N.J.*, 43: 3 1942
- 153 - KINSEY, D.L. - An experimental study of preferential metastases. *Cancer*, 13: 674-676 1960
- 154 - KINSEY, D.L.; PRICE, E.B.; and SMITH, R.R. - Effectiveness of chemotherapy in relation to extravascular invasion by embolic tumor cells. *Cancer*, 13: 733-738 1960
- 155 - KNOX, L.C. - The relationship of massage to metastases in malignant tumors. *Ann. Surg.*, 75: 129-142 1922
- 156 - KONDO, T.; and TSUKUR, K. - On the production of metastases from rat tumor by nitrogen mustard-N-oxide, X-ray, and cortisone. *Gann*, 47: 339-342 1956
- 157 - KONDO, T.; and TSUKUR, K. - Effects of Nitrogen Mustard-N-Oxide, X-rays, and cortisone on Yoshida Sarcoma metastases development. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 102: 384-86 1959
- 158 - KONDO, T.; MOORE, G.E. - Production of metastasis by treatment with carcinostatic agents. I. Effects of carcinostatic agents on the host. *Cancer Research*, 21: 1396-1399 1961
- 159 - KORPASSY, B.; KOVÁCS, K.; and TIBOLDI, T. - Transplenic passage of tumor cell emboli. *Acta Morphologica, Academiae Scientiarum Hungaricae*, 4: 271-77 1953
- 160 - KRAMER, W.M.; ECK, R.V.; and SMITH, R.R. - Prevention of experimental lung metastases with triethylene-thiophosphoramidate (thioTEPA). *Surg. Gynec. and Obst.*, 106: 247-434 1948
- 161 - KREBS, C. - The effect of roentgen irradiation on the interrelation between malignant tumors and their hosts: a study. *Acta Radiol. suppl.*, 8: 1-133 1929
- 162 - KURATA, T. - Haematogenous dissemination of tumor cells. (Studies with the ascites hepatoma of the rat). *Trans. Soc. Path. Jap.*, 48: 1329-1337 1960
- 163 - LACOUR, F.; OBERLING, C.; and GUÉRIN, M. - Influence de l'éthyl-dicoumarol sur l'évolution des métastases de l'épithélioma T8 chez le rat (note préliminaire) *Bull. Assoc. Franç. Ét. Cancer* 42: 530-536 — 1955.
- 164 - LACOUR, F.; OBERLING, C.; and GUÉRIN, M. - Influence de l'éthyl-dicoumarol sur l'évolution des métastases de l'épithélioma T8 chez le rat. *Nouvelles recherches. Bull. Ass. Franç. Étude Cancer*, 44: 88-91 1957
- 165 - LAMBERT, N.A. - Tissue culture in the investigation of cancer. *J. Cancer Research*, 1: 169-82 1916
- 166 - LAPIS, K.; and NEMETH, L. - The effect of BCM on the formation of metastases of transplanted animal tumors. *Klin. Wochschr.* 34: 864-867 1956
- 167 - LAPIS, K.; and SAGI, T. - The action of cortisone on the growth and metastases of transplantable tumours. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.*, 7: 91-99 1956
- 168 - LAPIS, K.; and NEMETH, L. - Effect of various chemotherapeutic agents on metastases. *Brit. J. Cancer*, 10: 719-723 1956
- 169 - LAWRENCE, E.A.; BOWMAN, D.; MOORE, D.B.; and BERNSTEIN, G.I. - A thromboplastic property of neoplasms. *Surg. Forum*, 3: 694-698 1953
- 170 - LAWRENCE, E.A.; DUGAN, M.J.; and OVERLEY, T.M. - Further observations on the thromboplastic property of neoplastic tissue and the effect of its control on the distribution of intravenous implants. *Proc. Am. Assoc. Cancer Research*, 1: 32 1953
- 171 - LAWRENCE, E.A.; MOORE, D.B.; and BERNSTEIN, G.I. - The ability of the pulmonary vascular system to influence the spread of tumor emboli. *J. Thoracic Surg.* 26: 233-240 1953
- 172 - LEDUC, E.H. - Metastases of transplantable hepatomas from the spleen to the liver in mice. *Cancer Research*, 19: 1091-1095 1953

- 173 - LEIGHTON, J.; KALLA, R.L.; KLINE, I.; and BELKIN, M. - Pathogenesis of tumor invasion. I. Interaction between normal cells and "transformed" cells of tissue culture. *Cancer Research*, 19: 23-27 1959
- 174 - LEVENE, C.I. - The electron-microscopy of atheroma. *Lancet*, 11: 1216-1217 1955
- 175 - LEVIN, I.; and SITTENFIELD, M.J. - The formation of metastases after an intravascular injection of tumor emulsions. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 8: 114-117 1910-1911
- 176 - LEWIS, T.; and GRANT, R.T. - Vascular reactions of the skin to injury: II. The liberation of a histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart*, 11: 209-265 1924
- 177 - LEWIS, M.R.; and COLE, W.R. - Experimental increase of lung metastases after operative trauma (amputation of limb with tumor). *A.M.A. Arch. Surg.*, 77: 621-626 1958
- 178 - LUCKE, B.; and SCHLUMBERGER, H. - Induction of metastases of frog carcinoma by increase of environmental temperature. *J. Exptl. Med.*, 89: 269-278 1949
- 179 - LUCKE, B.; BREEDIS, C.; WOO, Z.P.; BERWICK, L.; and NOWELL, P. - Differential growth of metastatic tumors in liver and lung; experiments with rabbit V2 carcinoma. *Cancer Research*, 12: 734-738 1952
- 180 - MADDEN, R.E.; and MALMGREM, R.A. - Quantitative studies on circulating cancer cells in the mouse. *Cancer Research*, 22: 62-66 1962
- 181 - MAHALEY, M.S.J., Jr.; and KNISELY, W.H. - Effect of Trypan Blue upon distribution of metastases and transplants of rabbit VX2 and Walker rat 256 tumors. *Cancer Research*, 19: 627-632 1959
- 182 - MALMGREM, R.A.; PRUITT, J.C.; DEL VECCHIO, P.R.; POTTER, J.F. - A method for the cytologic detection of tumour cells in whole blood. *J. Nat. Cancer Inst.*, 20: 1203-1213 1958
- 183 - MAILET, L. - Hibernation de la cellule cancéreuse. *Unio Int. contra Canc. Acta*, 6: 993-1005 1905
- 184 - Y MANDRICK, E.V. (ver citação última página)
- 185 - MARIE, P.; and CLUNET, J. - Fréquence des métastases viscérales chez les souris cancéreuses après ablation chirurgicale de leur tumeur. *Bull. Assoc. Franç. Étude Cancer*, 3: 19-23 1910
- 186 - MARSH, M.C. - Tumor massage and metastases in mice. *J. Cancer Research*, 11: 101-107 1927
- 187 - MARTINEZ, C.; and BITTNER, J.J. - Effect of cortisone on lung metastases production by a transplanted mammary adenocarcinoma in mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 89: 567-570 1955
- 188 - MARTINEZ, C.; MIROFF, C.; and BITTNER, J.J. - Effect of size and/or rate of growth of a transplantable mouse adenocarcinoma on lung metastases production. *Cancer Research*, 16: 313-315 1956
- 189 - MARTINEZ, C.; AUST, J.B.; and BITTNER, J.J. - Growth of an inbred stock mammary adenocarcinoma after transplantation at different times following prior inoculation. *Cancer Research*, 16: 1023-1026 1956
- 190 - MARTINEZ, C. - Factors affecting the transplantability and metastatic growth of tumors in mice. *Ann. Fac. Med. Perugia*, 48: 315-328 1957
- 191 - MATHTES, T. - Experimental data on emotional stress reactions to the growth of tumours in animals. *International Cancer Congress, Abstracts of Papers*. Pg. 218. Moscow 1962
- 192 - MAUN, M.; and DUNNING, W.F. - Is the biopsy of neoplasms dangerous? An experimental study. *Surg. Gynecol. Obstet.* 82: 567-572 1946
- 193 - McCUTCHEON, M.; and COMAN, D.R. - Spreading factors in human carcinomas. *Cancer Research*, 7: 379-82 1947

- 194 - McCUTCHEON, M.; COMAN, D.R.; and MOORE, F.B. - Studies on invasiveness of cancer. Adhesiveness of malignant cells in various human adenocarcinomas. *Cancer*, 1: 460-67 1948
- 195 - McDONALD, G.O.; LIVINGSTONE, C.; BOYLES, C.F.; and COLE, W.H. - The prophylactic treatment of malignant diseases with nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate (thio TEPA). *Ann. Surg.*, 145: 624 1957
- 196 - McGOVERN, V.J. - Thrombosis. *Australian and New Zealand J. Surg.*, 28: 215-220 1959
- 197 - MOLNAR, P.; and KOVACS, K. - The effect of thymus extract on Brown Pearce carcinoma of the rabbit. *Arch. Geschwulstforsch.*, 5: 33-47 1953
- 198 - MOLNAR, P.; KOVACS, K.; TIBOLNI, T.; KURTOSI, L.; and VARADY, I. - The malignancy promoting effect of thymus and other organ extracts on Brown Pearce carcinoma. *Arch. Geschwulstforsch.*, 5: 365-371 1953
- 199 - MOLOMUT, N.; SPAIN, D.M.; GAULT, S.D.; and KREISLER, L. - Preliminary report on the experimental induction of metastases from a heterologous Cancer graft in mice. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 38: 991-95 1952
- 200 - MOLOMUT, N.; SPAIN, D.M.; GAULT, S.D.; and KREISLER, L. - The induction of metastases from sarcoma I in C57BL/6 mice. *Am. J. Pathol.*, 30: 375-389 1954
- 201 - YY MONACO, H. (ver citação última página)
- 202 - MONTAINS, Y.S. - Reproduction du lymphosarcome transplantable de la souris par inoculation du sang et d'organes des animaux porteurs de la tumeur. *Comp. rend. Soc. de Biol.*, 106: 317-72 1931
- 203 - MORALES, F.; BELL, M.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - The prophylactic treatment of cancer at the time of operation. *Ann. Surg.*, 146: 588 1957
- 204 - MORAN, T.J. - Cortisone-induced alterations in lipid metabolism. *Arch. Pathol.*, 73: 300-312 1962
- 205 - MOORE, G.E.; and KONDO, T. - Study of adjuvant cancer chemotherapy by model experiments. *Surgery*, 44: 199-209 1958
- 206 - MOORE, G.E.; and SANDBERG, A.A. - The spread of malignant cells: a review. *Univ. Mich. Med. Bull.*, 25: 191-202 1959
- 207 - MOORE, G.E.; KONDO, T.; and OLIVER, R.J. - Effects of cortisone in tumor transplantation. *J. Nat. Cancer Inst.*, 25: 1097-1110 1960
- 208 - MOORE, G.E.; SANDBERG, A.A.; and WATNE, A.L. - Spread of cancer cells and its relationship to chemotherapy. *J.A.M.A.*, 172: 1729-1733 1960
- 209 - MOORE, G.E. - Tumour cells and their spread. *Canada Med. Assoc. J.*, 84: 1051-1053 1961
- 210 - MUNAKATA, H.; and KURATA, T. - On tumor cells in the circulating blood of rats bearing various strains of the ascites hepatoma. *Tr. Soc. Path. Jap.*, 47: 541 1958
- 211 - MUNAKATA, H.; KAWASHIMA, Y; KANNE, K.; and SATO, H. - Studies on metastasis of cancer. II. Early distribution of the tumors of mouse ascites hepatomas. *Gann*, 49, suppl. 209 1958
- 212 - MURPHY, J.B. - The lymphocyte in resistance to tissue grafting, malignant disease, and tuberculous infection. *Rockefeller Inst. Med. Research, Monograph*, N.º 21 1926
- 213 - NANNICINI, P.A.; and BONFIGLI, E. R. - Ipotesi sull'azione dei cortisonici nelle metastasi di alcuni tumori. *Boll. Soc. Tosco-Umbra Chir.*, 22, 145 1961
- 214 - à NEMETH, L. (ver citações última pg.)
- 215 - Y NEMETH, L. (ver citações última pg.)
- 216 - NICOLL, P.A.; and WEBB, R.L. - Blood circulation in the subcutaneous tissue of the living bat's wing. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 46: 697-711 1946
- 217 - OLCHE, P.D.; ECK, R.V.; and SMITH, R.R. - An experimental study of the effect of external irradiation on a "primary" tumor and its distant metastases. *Cancer*, 12: 23-26 1959

- 218 - OLCH, P.D.; ECK, R.V.; and SMITH, R.R. - An experimental study of the effect of irradiation on the dissemination of cancer. *Cancer Research*, 19: 464-467 1959
- 219 - OSTENFELD, J. - On metastasis problem. *Acta path. et microbiol. scandinav.* 19: 209-219 1942
- 220 - PAGET, S. - The distribution of secondary growth in cancers of the breast. *Lancet*, 1: 571-73 1889
- 221 - PEARCE, L.; and BROWN, W.H. - Studies based on a malignant tumor of the rabbit. II. Primary transplantation and elimination of a coexisting syphilitic infection. *J. Exper. Med.*, 37: 631-645 1923
- 222 - PICKREN, J.W.; MOORE, G.E.; and DAO, Th. - Effects of chemotherapy and hormone administration on fatal cancer (a study of 248 patients with breast carcinoma). VIII Internat. Cancer Congress. Abstracts of papers., pág. 414 Moscovo 1962
- 223 - POMEROY, T.C. - Studies on the mechanism of cortisone-induced metastases of transplantable mouse tumors. *Cancer Research*, 14: 201-204 1924
- 224 - POOL, E.H.; and DUNLOP, G.R. - Cancer cells in the blood stream. *Am. J. Cancer*, 21: 99-102 1934
- 225 - POPOV, V.N. - Metastases of the Brown-Pearce tumor implanted in the brain. *Bull. Exptl. Biol. and Med.*, 45: 93-96 1958
- 226 - PRUITT, J.C. - Quantitative study of malignant cells in local and peripheral circulating blood. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 114: 179-188 1962
- 227 - PAKER, J.W. - Significance of megakaryocytes in the search for tumor cells in the peripheral blood. *New England J. Med.*, 263: 993-996 1960
- 228 - RETIK, A.B. (citação última página)
- 229 - ROBERTS, S.; WATNE, A.; McGRATH, R.; McGREW, E.; and COLE, W.H. - Technique and results of isolation of cancer cells from the circulating blood. *A. M. A. Arch. Surg.* 76: 334-346 1958
- 230 - ROBERTS, S.S.; and COLE, W.H. - Cancer cells in the circulating blood. *Seminar. Rep.*, 4: 2-10 1959
- 231 - ROBERTS, S. - Clinical significance of cancer cells in the circulating blood: two-to-five year survival. *Ann. Surgery*, 154: 362-371 1961
- 232 - ROBERTS, S.; JONASSON, O.; LONG, L.; McGREW, E.A.; McGRAYH, R.; COLE, W.H. - Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation. *Cancer*, 15: 232-240 1962
- 233 - ROMSDAHL, M.M.; CHU, E.W.; HUMME, R.; and SMITH, R.R. - The time of metastases and release of circulating tumor cells as determined in an experimental system. *Cancer*, 14: 883-888 1961
- 234 - ROOS, J. - Blood coagulation as a continuous process. *Thromb. et Diath. Haemorrhag.* 1: 470-481 1957
- 235 - ROUS, P. - The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. *J. Exper. Med.*, 20: 433-51 1914
- 236 - RUSSEL, D.S.; and BLAND, J.O.W. - A study of gliomas by the method of tissue culture. *J. Path. and Bacter.*, 36: 273-283 1933
- 237 - SANDBERG, A.A.; MOORE, G.E.; and SCHUBARG, J.R. - "Atypical" cells in the blood of cancer patients—differentiation from tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 22: 555-565 1947
- 238 - SAPOIR, O. - The fate of carcinoma emboli in the lung. *Am. J. Path.*, 23: 245-253 1947
- 239 - SATO, S.; KAWASHIMA, Y.; and KANNE, K. - Experimental studies on the effect of Nitromin upon tumor growth, with special respect to inhibition of metastasis production. *Gann*, 48: 462 1957
- 240 - SATO, H. - Experimental studies on the mechanism of metastasis formation. *Acta Pathologica Japonica*, 9, suppl. pág. 685-706 1959
- 241 - SATO, H. - Experimental studies on the effects of Nitromin (Nitrogen Mustard Nitride) upon tumor growth, with special

- respect to inhibition of metastasis formation. *Acta Unio Intern. Cancrum*, 15 bis, 253 1959
- 242 - SATO, H. - Experimental studies on the role of cancer chemotherapy for prevention of recurrence and metastasis formation in malignant tumors. *Acta Unio Intern. Cancrum*, 16: 763-768 1960
- 243 - SATO, H. - Studies on the role of cancer chemotherapy for prevention of lymph node metastases. *Cancer Chemotherapy Reports*, 13: 33-40 1961
- 244 - SATO, H. - Cancer cells in the circulating blood, with reference to cancer metastasis. *Bull Who*, 26: 675-681 1962
- 245 - SAWYER, P.N.; and PATE, J.W. - Bioelectric phenomena as an etiologic factor in intravascular thrombosis. *Am. J. Physiol.*, 175: 103-107 1953
- Z246 - SCHATTEN, W.E.; and KRAMER, W. M. - An experimental study of postoperative tumor metastases. II. Effects of anesthesia, operation and cortisone administration on growth of pulmonary metastases. *Cancer*, 11: 460-462 1958
- 247 - SCHATTEN, W.E. - An experimental study of postoperative tumor metastases. I. Growth of pulmonary metastases following total removal of primary leg tumor. *Cancer*, 11: 455-459 1958
- 248 - SCHEININ, T.M. - Large benign cells in circulating blood and their significance in the identification of cancer cells. *Cancer*, 5: 972 1962
- 249 - SCHMAHL, D. - Experimental studies in rats on the mechanism of the blood-borne metastases process. *Unio Intern. contra Cancrum. Acta*, 15: 898-905 1959
- 250 - SCHMIDT, M.B. - "Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukamischen Neubildungen". Gustav Fischer, Jena 1903
- 251 - SCHWARTZ, R.; and DAMESHEK, W. - Drug-induced immunological tolerance. *Nature*, 183: 1682-1683 1959
- 252 - SELECKI, E.E. - A study of the metastatic distribution of Ehrlich ascites tumor cells in mice. *Australian J. Exptl. Biol.*, 37: 489-498 1959
- 253 - SHIVAS, A.A. - The behaviour of Brown-Pearce carcinoma implanted in rabbit brain. *J. Pathol. Bacteriol.*, 78: 81-85 1959
- 254 - SIMPSON, W.L. - Mucolytic enzymes and invasion by carcinomas. *Ann. N.Y. Acad. Sc. (Art. 7)* 52: 1125-1132 1950
- 255 - SPAIN, D.M.; MOLOMUT, N.; KREISLER, L.; and GAULT, S.D. - Histopathology of host-induced alterations in the strain specificity of sarcoma 1 in mice. *Am. J. Pathol.*, 29: 933-941 1953
- 256 - SPARKS, L.L.; DAANE, T.A.; HAYASHIDA, T.; COLE, R.D.; LYONS, W.R.; and LI, C.H. - Effects of pituitary and adrenal hormones on growth of transplanted mammary adenocarcinoma in C3H mice. *Cancer*, 8: 271-284 1955
- 257 - SPECTOR, W.G. - The role of some higher peptides in inflammation. *J. Pathol. Bacteriol.*, 63: 93-110 1951
- 258 - SPECTOR, W.G.; and WILLOUGHBY, D.A. - The demonstration of the role of mediators in turpentine pleurisy in rats by experimental suppression of the inflammatory changes. *J. Pathol. Bacteriol.*, 77: 1-17 1959
- 259 - \*\* STOERK (ver citação última página)
- 260 - SUGARBAKER, E.D. - The organ selectivity of experimentally induced metastases in rats. *Cancer*, 5: 606-612 1952
- 261 - TADENUMA, K.; and OKONOGLI, S. - Experimentelle Untersuchungen über Metastases bei Mausecarcinom. *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 21: 168-172 1924
- 262 - TAKAHASHI, C. - An experimental study of metastasis. *J. Pathol. Bacteriol.*, 20: 1-13 1915-1916
- 263 - TALLMAN, B.; and GASIC, G. - Lisis de cortisona y frecuencia de metástasis en ratones C3H con adenocarcinoma transplantable K7 (variación de la línea K7) *Biologica*, 18: 43-51 1953

- 264 - TANNENBAUM, A.; and SILVERSTONE, H. - Effect of limited food intake on survival of mice bearing spontaneous mammary carcinoma and on the incidence of lung metastases. *Cancer Research*, 13: 532-536 1953
- 265 - TAYLOR, A.C. - Attachment and spreading of cells in culture. *Exp. Cell Research (suppl.)*, 8: 154-73 1961
- 266 - TERRANOVA, T. - The minimal number of tumor cells necessary for the induction of Walker pulmonary tumors. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28: 1222-1224 1952
- 267 - TERRANOVA, T.; and CHIOSSONE, F. - Coagulation factors in the attachment of neoplastic cells introduced into the circulation. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28: 1224-1225 1952
- 268 - TORNERG, B. - Effect of cortisone on formation of lung metastasis in mice after surgical removal of spontaneous mammary carcinomas. *Transplant. Bull.*, 6: 109-110 1959
- 269 - TURNBULL, R.B., Jr. - Cited by Economu, S.G., et al.: Prophylactic measures in the spread of carcinoma of the colon and rectum. *Dis. Colon and Rectum*, 2: 98-108 1959
- 270 - TYZZER, E.E. - Factors in the production and growth of tumor metastasis. *J. Med. Research*, 28: (N.S. 23) 309-332 1913
- 271 - VASILIEV, J.M. - The role of connective tissue proliferation in invasive growth of normal and malignant tissues. A review. *Brit. J. Cancer*, 12: 524-536 1958
- 272 - VIRCHOW, R. - Ueber bewegliche thierische Zellen. *Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 28: 237-30 1863
- 273 - YAMAMOTO, T. - An experimental study of the effect of X-ray to the metastasis malignant tumors, especially in the bones. *Japan. J. Obstet. Gynecol.*, 19: 559-569 1936
- 274 - YOSHIDA, T. - Metastasis and chemotherapy. *Acta Unio Int. Cancrum*, 16: 496-499 1960
- 275 - YOUNG, J.S.; LUMSDEN, C.E.; and STALKER, A.L. - The significance of the "tissue pressure" of normal testicular and of neoplastic (Brown-Pearce) carcinoma tissue in the rabbit. *J. Patol. Bacteriol.* 313-333 1950
- 276 - YOUNG, J.S. - The invasive growth of malignant tumors: an experimental interpretation based on elastic-jelly models. *J. Pathol. Bacteriol.*, 77: 321-339 1959
- 277 - WALLACE, A.C. - The occurrence of metastases in a group of related rat tumors. *Brit. J. Cancer*, 10: 724-732 1956
- 278 - WALLBACH, G. - Metastasis of transplantable tumors implanted in internal organs. *Bull. Assoc. Franç. Étude Cancer*, 28: 871-883 1939
- 279 - WALTHER, H.E. - Krebsmetastasen. Benno Schwabe, Basel 1948
- 280 - WARREN, S.; and GATES, O. - The fate of intravenously injected tumor cells. *Am. J. Cancer*, 27: 485-492 1936
- 281 - WATANABE, S. - The metastasizability of tumor cells. *Cancer*, 7: 215-223 1954
- 282 - WATNE, A.L.; SANDBERG, A.A.; and MOORE, G.E. - The prognostic value of tumor cells in the blood. *Arch. Surg.*, 83: 190-195 1961
- 283 - WEIL, R. - The intravascular implantation of rat tumors. *J. Med. Research*, 28: (N.S. 23), 497-508 1913
- 284 - WEISS, L. - Studies of cellular adhesion in tissue culture. The effect of serum. *Exp. Cell Research*, 17: 499-507 1959
- 285 - WEISS, L. - Studies of cellular adhesion in tissue culture. II. The adhesion of cells to Gel surfaces. *Exp. Cell Research*, 17: 508-515 1959
- 286 - WILLIS, R.A. - Pathology of tumors. Págs. 172-74; pág. 178; St. Louis; C.V. Mosby Co. 1948
- 287 - WILLIS, R.A. - "Spread of tumors in the human body". 2nd ed. C.V. Mosby, St. Louis 1952
- 288 - WOOD, F.C. - Diagnostic incision of tumors. *J.A.M.A.*, 73: 764-766 1919

- 289 - WOOD, S., Jr.; HOLYOKE, E.D.; CLASON, W.P.C.; SOMMERS, S.C.; and WARREN, S. - An experimental study of the relationship between tumor size and number of lung metastases. *Cancer*, 7: 437-443 1954
- 290 - WOOD, S., Jr.; HOLYOKE, E.D.; SOMMERS, S.C.; and WARREN, S. - Influence of pituitary growth hormone on and metastases formation of a transplantable mouse sarcoma. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 96: 93-100 1955
- 291 - WOOD, S., Jr.; HOLYOKE, E.D.; and YARDLEY, J.H. - An experimental study of the influence of adrenal steroids, growth hormone, and anticoagulants on pulmonary metastases formation in mice. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2: 157-158 1956
- 292 - WOOD, S., Jr.; YARDLEY, J.H.; and HOLYOKE, E.D. - The relationship between intravascular coagulation and the formation of pulmonary metastases in mice injected intravenously with tumor suspension. *Proc. Am. A. Cancer Res.*, 2: 260 1957
- 293 - WOOD, S., Jr. - Pathogenesis of metastases formation observed "in vivo" in the rabbit ear chamber. *A.M.A. Arch. of Pathology*, 66: 550-568 1958
- 294 - WOOD, S. Jr.; HOLYOKE, E.D.; and YARLEY, J.H. - Mechanims on metastases production by blood-borne cancer cells. *Canadian Cancer Conference*, vol. 4 1961
- 295 - ZAHL, P.A. - The action of bacterial toxin on tumors. VIII. Factors in their use for cancer therapy. *J. Nat. Cancer Inst.*, 11: 279 1950
- 296 - ZAKRZEWKI, Z. - Investigations on the influence of heparin on the growth of transplantable sarcomas. *Bull. Intern. Acad. Polon. Sci. Classe Med.* June, 10: 239-258 1932
- 297 - ZEIDMAN, I. - Chemical factors in the mutual adhesiveness of epithelial cells. *Cancer Research*, 7: 386-89 1964
- 298 - ZEIDMAN, I.; McCUTCHEON, M.; and COMAN, D.R. - Factors affecting the number of tumor metastases. Experiments with a transplantable mouse tumor. *Cancer Research*, 10: 357-359 1950
- 299 - ZEIDMAN, I.; and BUSS, J.M. - Transpulmonary passage of tumor cell emboli. *Cancer Research*, 12: 731-733 1952
- 300 - ZEIDMAN, I.; GAMBLE, W.; and CLOVIS, W.L. - Immediate passage of tumor cell emboli through liver and kidney. *Cancer Research*, 16: 814-815 1956
- 301 - ZEIDMAN, I. - Metastases: A review of recent advances. *Cancer Research*, 17: 157-162 1957
- 302 - ZEIDMAN, L. - The fate of circulating tumor cells. I. Passage of cells through capillaries. *Cancer Research*, 21: 38-39 1961
- 303 - ZEIDMAN, I. - The fate of circulating tumor cells. II. A machanism of cortisone action in increasing metastasis. *Cancer Research*, 22: 501-503 1962
- 304 - ZWEIFACH, B.W. - The exchange of materials between blood vessels and lymph compartments. *Trans. 5th. Josiaph Macy, Jr., Conf. on Connective Tissues*, New York. Págs. 38-77 1954
- ° GREENE, H.S.N. - The heterologous transplantation of the V2 rabbit carcinoma. *Cancer Research*, 13: 610-612 1953
- °° STOERK, H. C.; and SOLOTOROVSKY, M. - Adrenal cortical activity in relation to lymphoid tissue and immune bodies. (Abstr.) *Am. J. Pathol.*, 26: 708-709 1950
- °°° CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Effect of Nitrogen Mustard on circulating cancer cells and pulmonary metastases from an experimental cecal carcinoma. *Surg., Gynecol. and Obstet.*, 113: 160-166 1961
- NEMETH, L.; LAPIS, K.; and BIHARI, E. - The effect of X-ray and chemotherapy on the formation of metastases in Guérin rat carcinoma. *Strahlentherapie*, 108: 317-323 1959
- NEMETH, L.; LAPIS, K.; and BIHARI, E. - Influencing metastasis production by X-ray irradiation or chemotherapy in Guérat carcinoma. *Acta Unio Int. Cancrum*, 16: 709-713 1960

- γ - MANDRICK, E.V. - The metastasis of Brown-Pearce tumors in conditions of hypothermia. *Vopr. Onkol.*, 6: 49-56 1960
- γγ - MONACO, H.; ALBERTELLI, J.F.; and O'CONNOR, T.E. - Chemotherapy and cortisone in metastasized cancer. *Sem. Med. (B. Aires)*, 117: 1461-1465 1960
- ω - RETIK, A.B.; ARONS, M.S.; KETCHAM, A.S.; and MANTEL, N. - The effect of heparin on primary tumors and metastases. *J. Surg. Res.*, 2: 49-53 1962
- 305 - SOUTHAM, C.M.; BRUNSCHWIG, A. E.; DIZON, G. - Autologous and Homologous Transplantation of Human Cancer. Henry Ford Hospital International Symposium "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962
- 303 - DRUCKREY, H. - Problems of host defence in metastasis and tumor therapy: Experimental Contributions. Henry Ford Hospital International Symposium "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962
- 304 - SYLVEN, B.E.G.V. - The host tumor interzone and tumor invasion. Henry Ford Hospital International Symposium. "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962
- 305 - PEARSE, A.G.E.; HESS, R. e SNYDER, R. - Stromal and tumor cathepsins and their relationship to metabolic activity and invasiveness. Henry Ford Hospital International Symposium. "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962

## ATUALIZAÇÃO EM CIRURGIA NEOPLÁSICA DO TÓRACE \*

Dr. E. M. PENIDO BURNIER \*\*

Em linhas gerais, pouco se tem de novidade na cirurgia das neoplasias do tórax, de dois lustros para cá. Fundamentalmente, pouco se tem modificado a técnica cirúrgica depois dos memoráveis trabalhos de Sweet e Pack.

No setor propriamente dito de *técnica cirúrgica*, assim podemos resumir a orientação de Seção de Tórax no Instituto de Câncer.

a) *Tumores da parede*: ressecção o mais amplo possível, dentro dos preceitos da técnica para tumores malignos. A reconstrução é feita: 1) com elementos da própria parede, quando localizados sob a mama, o omoplata e 2) com enxerto, autógeno e exógeno; os melhores resultados obtidos são com a tela de metal, das quais temos experiências com o tántalo e o aço, este último, superior.

b) *Tumores pulmonares*: modificou-se de uns 2 anos para cá o conceito das ressecções alargadas (pneumectomias totais) em razão de: 1) idade do paciente, 2) quase o mesmo resultado post-operatório com a lobectomia, 3) em razão do problema de insuficiência res-

piratória e post-operatória, por vezes trazendo mais malefícios ao paciente do que o próprio tumor pulmonar.

Não deixamos de aceitar como tratamento radical a pneumectomia total, com dissecação do mediastino, mas as reservamos para casos especiais: jovens, com muito boa capacidade respiratória e perfeito estado de pulmão residual, portador de tumor pequeno e com muito pouco tempo de evolução.

Nos tumores pulmonares secundários, as ressecções pulmonares são sempre as mais conservadoras possíveis.

A técnica da abertura do tórax, (toracotomia) é sistematizada e sempre entramos no espaço intercostal; não praticamos mais a ressecção costal, como no início. Igualmente, utilizamos sistematicamente a desinserção costal posterior ao nível de articulação costo-vertebral.

Só excepcionalmente, quando o caso exige, além de desinserção praticamos também pequenas ressecções posteriores de costelas mais altamente ou inferiormente situadas, no sentido de amplitude do campo.

\* Trabalho apresentado à Seção de Cirurgia Especializada por ocasião do Jubileu de Prata do I.N.C. 22-9-963.

\*\* Chefe de Cirurgia Torácica do Instituto Nacional de Câncer.  
Docente de Clínica Cirúrgica da Faculdade Nacional de Medicina.  
Chefe de Seção de Organização e Controle do Serviço Nacional do Câncer.

A técnica da ligadura vascular bem como da sutura bronquial, usamos a descrita por Sweet, isto é: ligadura vascular isolada de cada elemento, com ponto de sustentação e com fio inabsorvível; por vezes há necessidades da ligadura intrapericárdica; muitas vezes usamos a bainha celular peri arterial, na ligadura da artéria pulmonar ou seus ramos; o fechamento do côto brônquico é sempre com fio inabsorvível e ponto separado, colocado a medida que se secciona.

Quando há necessidade de biopsia peroperatória (casos em que só a céu aberto é possível o diagnóstico) utilizamos material especial para a biopsia, procurando proteger ao máximo o campo operatório; suturamos o mais estanque possível o sitio da biopsia, tanto com interesse hemostático como para evitar contaminação pleural do processo em causa, infeccioso ou blastomatoso.

c) *Tumores esofagianos*: igualmente seguimos, quase sem modificações substanciais a técnica clássica de Sweet e Pack.

Damos preferência e insistimos mesmo na utilização da toracotomia esquerda para as ressecções esofagianas, mesmo para altas. Apesar de concordamos em que o acesso ao esôfago alto é mais fácil pela direita, insistimos em que justamente nos tumores dessa localização é frequente a infiltração da crossa da aorta pelo processo neoplástico; tal fato é muito pouco reconhecível pelo toracotomia direita, enquanto que pela esquerda ela

é bem observada e evita-se assim disabores do meio para o fim da operação.

Na reconstituição do trânsito é geralmente utilizado o estômago, mas também, vez por outra, lançamos mão do ileon, no clássico "Y" de Roux.

A sutura esofagiana é feita com fio inabsorvível, por pontos separados e voltados para a luz esofagiana. Sempre procuramos ancorar firmemente o elemento utilizado para a reconstituição do trânsito.

Não temos tido mal resultado com a utilização da sonda jejunal, através a linha de sutura. Tem-nos proporcionado manter a taxa de proteínas no post-operatório, das condições mais imperiosas para a boa marcha da cicatrização da anastomose.

Como o piloro-espasmo não tem sido cogitação frequente nos nossos post-operatórios, como consequência da lesão dos pneumogástricos, não temos seguido a escola dos que aconselham sistematicamente a piloroplastia preventiva.

d) *Tumores do Mediastino*: localizado, procuramos fazer o diagnóstico etiológico, o que nem sempre é possível. A via de acesso fica determinada na dependência da localização. Temos utilizado frequentemente as vias de acesso laterais e algumas vezes a anterior, com êxito.

Sistematicamente, nos tumores do mediastino anterior, lançamos mão de um meio propedêutico a fim de afastar a hipótese de bocio mergulhante ou aberrante, o cintilograma.

No setor do *Diagnóstico*, é praxe na seção de tórax os seguintes preceitos:

a) Da suspeita até ao diagnóstico mais provável, deverá mediar o menor espaço de tempo possível, no máximo uma semana a 10 dias.

b) Ter sempre presente que: todo tempo perdido em esclarecer com meios propedêuticos complicados, o diagnóstico etiológico, é perder a oportunidade de tratamento.

c) Se o tempo é importante para os tumores em geral do tórax, para os tumores do esôfago ele é imperativo, porque enquanto se espera, aumenta o tumor, as possibilidades de invasão de órgãos vizinhos e à distância, decaem o estado geral rapidamente.

Via de regra, logo na 1.<sup>a</sup> consulta, após a anamnese, faz-se o pedido da radiografia, da citologia do escarro (pulmão) e marca-se a endoscopia para dia e hora compatível com o tempo necessário a ter-se em mãos os primeiros resultados. A confirmação anatomo-patológica da biopsia endoscópica, implica em internação e preparo pré-operatório imediato (com Risco Cirúrgico após completo exame clínico). A não confirmação anatomo-patológica, implica em Mesa Redonda do caso, para deliberação da necessidade ou não de maiores e mais detalhados exames; caso contrário, evidenciada a impossibilidade de maiores esclarecimentos além dos já obtidos, é encaminhado à Toracotomia Exploradora, com indicação de biopsia per-operatória, conforme o caso.

No que concerne ao *Pré-operatório*, dividimos os pacientes em:

a) Estado geral conservado (tumores de parede torácica, pulmão e do mediastino): apenas os cuidados gerais de higiene, toilette, preparação psíquica, exercício respiratório para aumentar a capacidade ventilatória.

b) Estado geral precário (esôfago principalmente e alguns casos de pulmão e de mediastino): neste grupo, diferenciamos aqueles que não estão bem pela própria condição tumoral (compressão mediastinal; compressão pulmonar por volume de tumor, etc.) dos que se apresentam mal, pelo estado geral. Quando o mal estado geral é consequência do próprio tumor, procuramos pela cirurgia, aliviar-los o mais rapidamente possível. Quando ao contrário, o mau Risco é pelo estado geral do enfermo, quase sempre contra-indicamos a cirurgia, salvo nos casos de tumores esofágicos, quando procuramos: 1) corrigir as taxas hemáticas por líquido e sangue principalmente; 2) observar o aproveitamento do paciente, ao tratamento, com o concurso da balança; 3) lançar mão da gastrostomia como 1.<sup>o</sup> tempo da cirurgia.

Mantemos atualmente uma completa aparelhagem para avaliação da capacidade respiratória (setor de pneumologia), bem como de cinesioterapia, no sentido de recuperar e melhorar, avaliando ao mesmo tempo as melhorias obtidas. Assim, temos conseguido recuperar para a cirurgia, muitos doentes, que, antes seriam considerados fora de possibilidades.

Do *Post-operatório*: vamos aqui referir-nos a vários assuntos a ele atinente como sejam:

1) *Drenagem torácica*: Tôda vez que praticamos uma pneumectomia total, fechamos o tórax sem drenagem. Cuidamos e redobramos a vigilância para os fenômenos de hiperpressão, tanto clínico (que a punção torácica e a medida da pressão em centímetros de água, confirma ou infirma) como radiológicos repetidos, nos primeiros dias de operado.

Quando, há ressecção parcial do pulmão, cirurgia do esôfago ou do mediastino, drenar é a regra, mesmo quando a hemostasia é perfeita. Drenar nêstes casos é prevenir e garantir a total e perfeita expansão pulmonar.

A aspiração torácica é feita com o aspirador elétrico, intermitentemente automático, pela drenagem sub-aquática ou pelo processo dos vasos comunicantes em série.

A retirada do dreno é variável. Geralmente, não tendo mais drenagem e verificando-se a boa expansão pulmonar, retiramo-lo.

No local do dreno, aplicamos um ponto ou apenas um agrafe. A retirada do dreno é feita, por volta do 2.º ao 4.º dia de post-operatório.

O dreno por nós usado é indiferentemente a sonda de Pezzer ou a de Mallecot, sempre em sitio fóra da linha de sutura. Raramente usamos mais de um dreno na mesma cavidade torácica.

2) *Exercício Respiratório*: Tão logo o paciente responda e obedeça ordens, é instado a fazer exercício no leito, mudar de posição freqüentemente, tossir e fazer exercício respiratório, sob a supervisão de um dos assistentes especializados nesse setor. Êstes exercícios se prolongarão até mesmo depois da alta do enfêrmo. se assim fôr necessário, na seção de cinesioterapia. Combatemos assim, a insuficiência respiratória post-operatória.

3) *Levantar*: Geralmente, procuramos levantar o mais precocemente nossos enfêrmos, salvo contra-indicação pelo tipo de cirurgia ou quando o estado geral não o permitir. Por volta do 1.º ou 2.º dia é a praxe. O efeito psicológico de tal proceder, é espetacular.

4) *Alimentação*: Logo que as condições o permitam, procuramos paulatinamente voltar a alimentação natural. Nos operados de pulmão e mediastino, alimentamos no dia imediato.

Os operados de esôfago, em que deixamos a sonda jejunal, a partir das 48, 72 horas iniciamos a alimentação através a sonda, com dieta hiperprotéica. Quando não deixamos sonda jejunal, sómente os alimentamos a partir do 3.º ou 5.º dia, sempre com dietas protéicas, porém pouco consistentes.

*Tratamento Complementar dos Operados do Tórax*: — Quando a cirurgia foi completa, radical no sentido anatómico, não fazemos qualquer tratamento complementar. Mas, quando não foi possível ser completa, duas são as indicações:

1) *Radioterapia post-eporatória*. Costumamos deixar marcas com fragmentos de vitálum, circundando e delimitando a zona a ser irradiada oportunamente.

2) De acôrdo com o tipo anátomo-patológico do tumor, encaminhamos o paciente ao setor de *Quimioterapia*. Não usamos a quimioterapia intra-operatória e nem encontramos ainda justificativa para

a quimioterapia extra-corpórea nos tumores do tórax.

A maioria das vêzes que lançamos mão dessa arma moderna, cheia de esperanças e que dela ainda muito esperamos é para os casos de recidiva ou quando, inoperáveis, para prolongarmos com conforto, a vida dos enfermos.

Temos tido casos de sobrevida até de 3 anos com o concurso da radioterapia e quimioterapia associadas.

## RESUMO

O A. traça as linhas de conduta seguida na Clínica de Tórax do Instituto Nacional de Câncer, sob sua chefia, focalizando a técnica cirúrgica, diagnóstico, pré e post-operatório.

Mostra em cada setôr, sua experiência pessoal, como variante apenas da técnica de Sweet e Pack.

Defende a via esquerda nas Toracotomias para cirurgia do esôfago.

Insiste em não perder tempo, procurando-se o diagnóstico etiológico, quando se tem na toracotomia explorada o melhor e mais eficaz meio, através a biópsia pré-operatória.

Só usa a Radioterapia e a Quimioterapia para os casos inoperáveis, em que não foi possível a exérese completa ou ainda, nas recídicas.

## SUMMARY

The author delineate the clinical orientation followed in thoracic surgery at the National Institute of Cancer; shows surgical technics and orientation in pre and post operative procedures are variations from Swett and Pach technics.

Defend the left toracotomie for the esophagus surgery.

Insists in the lose time attempting the etiologic diagnosis when by explorated thoracotomie is the best method by intra-operatorie biopsis.

Radiotherapy and Chemotherapy are used only for inoperable cases incomplet surgery or recurrent cases.

## EXPERIÊNCIAS COM "TIOCOLCIRAN"

(N-Desacetil-Tiocolchicina — Corpo R-261)

### NO TRATAMENTO QUÍMICO DE VÁRIOS TIPOS DE CÂNCER

M. SANTOS SILVA \*

O "Tiocolciran" é o cloridrato de N-desacetil-Tiocolchicina, derivado da Colchicina, alcalóide extraído dos bulbos do "colchicum autumnale" planta da família das melantáceas, originárias da Ásia Menor e de longa data conhecida como possuindo propriedade tóxica. Todavia, a colchicina não tem sido aproveitada para o tratamento das neoplasias, por ser muito tóxica e oferecer margem de segurança clínica muito pequena, pois as doses úteis e as doses tóxicas, quase se confundem. Na tentativa de descobrirem derivados tão úteis, porém menos tóxicos que a colchicina, vários autores estudaram sistematicamente derivados do referido alcalóide e seus análogos sulfurados, sendo que Leon Velluz e colaboradores, chegaram à síntese do N-desacetil-tiocolchicina (Corpo Roussel-261). O N-desacetil-tiocolchicina é derivado e sulfurado de colchicina. Do ponto de vista de atividade antimetabólica, essa substância, daqui por diante referida como R-261, é superior à colchicina, visto ser 23 seu índice de atividade antimetabó-

lica experimental, enquanto que a da colchicina é da apenas 2,8. Estudos comparativos mostram que a dose antimetabólica 100 (D.A.M. 100) é de 9 para o R-261 e 0,7 para a colchicina. O R-261 é tido como 225 vezes menos tóxicos que a colchicina. Devido sua toxicidade menor e por possuir evidente ação antimetabólica, o R-261 merecia ser experimentado no tratamento das neoplasias humanas.

A colchicina interfere bloqueando as duas primeiras fases da divisão celular, isto é, a prófase e a metafase. De acordo com a dose utilizada, a ação antimetabólica pode ser efêmera e reversível ou irreversível.

O R-261, bem como os derivados da colchicina em geral, tem ação acumulativa. Daí a necessidade de serem administrados cautelosamente. Mesmo assim, acidentes tóxicos imprevisíveis e ligados mais à suscetibilidade individual ao medicamento que propriamente às doses empregadas, podem ocorrer.

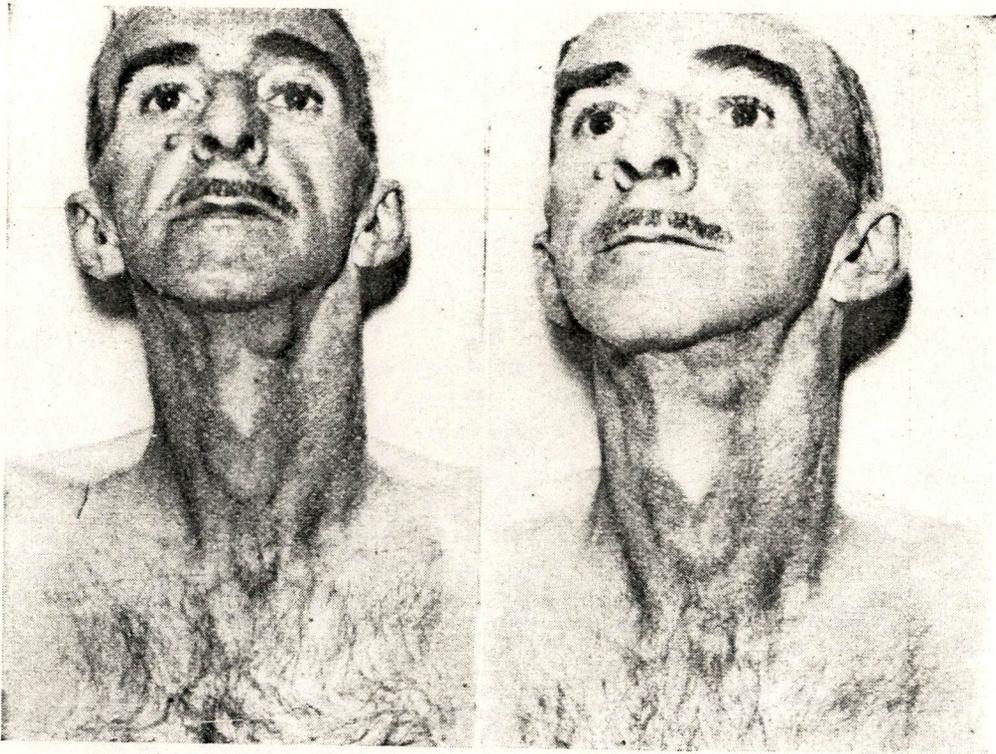
\* Chefe do Departamento de Medicina do I.N.C. Rio de Janeiro, Brasil. Diplomado em Controle de Câncer pelo United States Public Health Service. Diretor do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

Este fato constitui sem dúvida a maior limitação que se pode opor ao tratamento com os derivados da colchicina. Na série de doentes por nós estudada esse tipo de acidente ocorreu cinco vezes: um paciente no 3.º dia de tratamento, (5 - 10 mgrs.) tendo recebido apenas 25 mgrs. da droga, apresentou sinais graves de intoxicação; outro no 15.º dia de tratamento, (5 mgrs.  $\times$  15) com dose total de 75 mgrs. por via intramuscular, apareceu com o mesmo quadro tóxico. Puderam ser recuperados. O mesmo todavia, não foi possível com os outros três intoxicados gravemente, respectivamente com : 30, 95, e 265 mgrs. de R-261, tendo o óbito ocorrido em consequência dessa intoxicação. Por outro lado, certos pacientes toleram doses elevadas do produto, como por exemplo, mais de um grama (1000 mgrs.), sem que se manifeste toxicidade.

Como vem esquematizado no quadro I, tivemos oportunidade de tratar com o R-261, no Unidade de Quimioterapia Experimental do Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro, vinte e cinco pacientes que apresentavam neoplasias várias. O tratamento foi útil apenas em relação a doentes de linfossarcoma e de micose fungóide. Todavia, resultados em tudo semelhantes podem ser obtidos com outros agentes citostáticos que apresentam margem de segurança terapêutica indiscutivelmente maior. Por essa razão, o produto farmacêutico "Tio-cholciran" não deve ser usado para o tratamento corrente de neoplasias, a não ser em situação excepcional, isto é, em caso de resistência comprovada a todas as outras formas de tratamento e assim mesmo tendo em mente que tal tratamento poderá contribuir decisivamente para aumentar a morbidade da doença.

## QUADRO 1

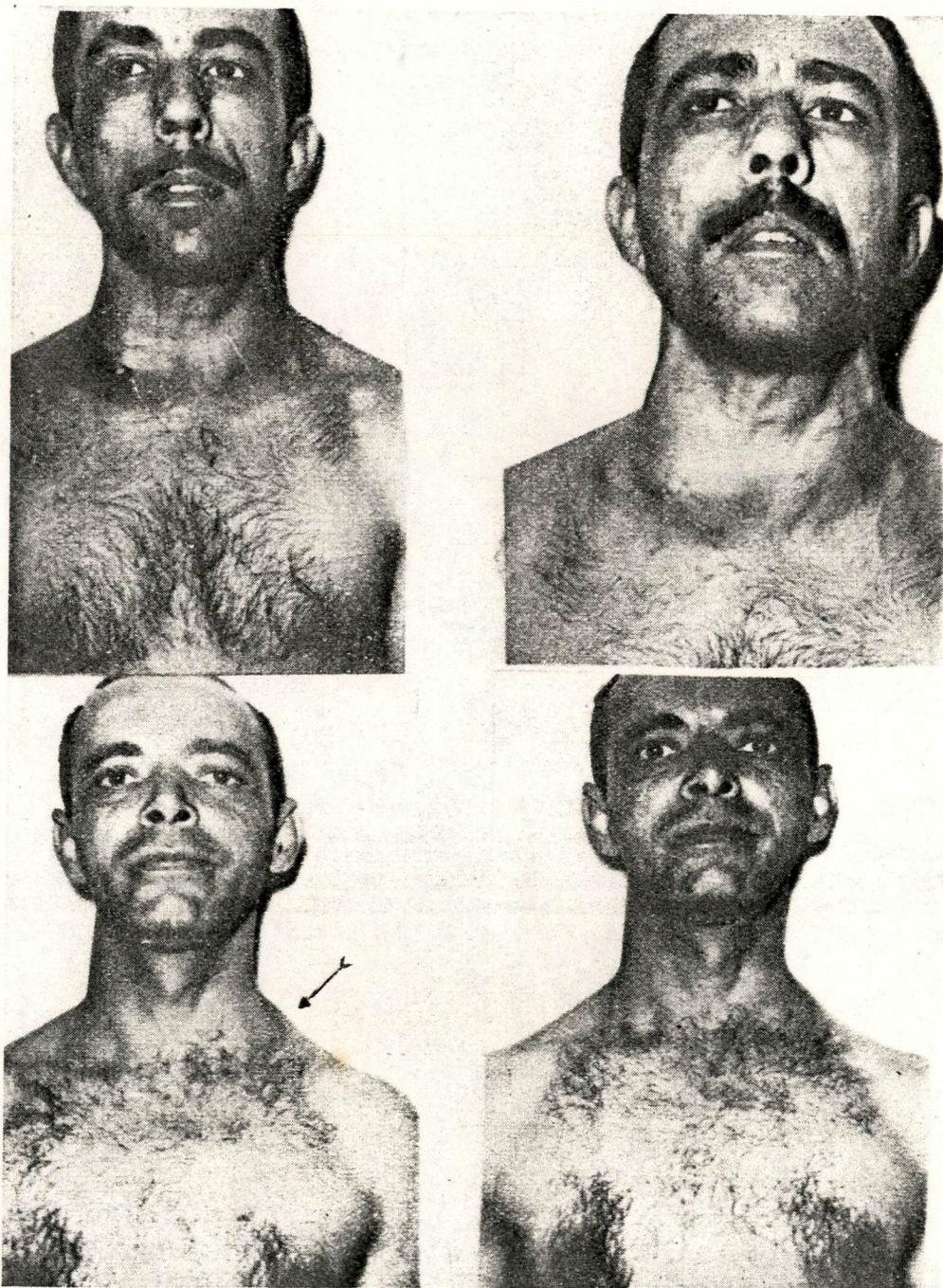
N - DESACETIL-TIOLCHICINA		
TIPO DE DOENÇA	N.º DE CASOS	RESULTADO
Dença de Hodgkin	6	6 × nulo
Linfossarcoma	4	2 × boa palição 2 × mod. palição
Reticulossarcoma	1	1 × mod. palição
Linfoma fungóide	1	Boa palição
Leucemia linfóide crônica	3	1 × mod. palição
Leuceumia mieloide crônica	1	1 × boa palição
Mieloma múltiplo	2	2 × nulo
Lipossarcoma retroperitoneal	1	Nulo
Doença de Kaposi	1	Nulo
Seminoma	1	Nulo
Adenocarcinoma do ovário	1	Boa palição
Carcinoma de mama	1	Nulo
Carcinoma de amígdala	1	Nulo
Carcinoma Cavo	1	Nulo
Total de casos	25	



(1) — DOENÇA DE HODGKIN — CLASSE II

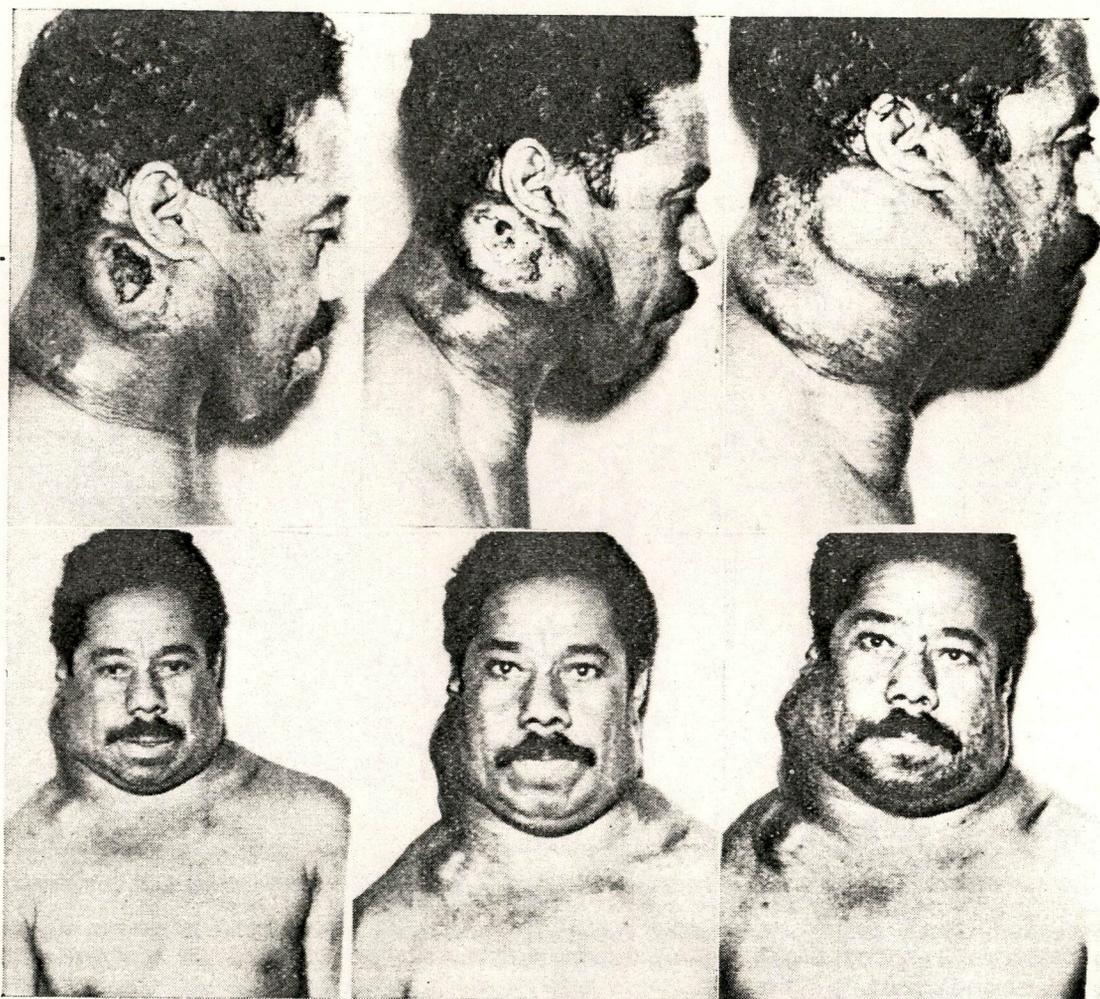
Este paciente num período de 15 dias recebeu 5 mgrs. x 11 de R-261 por via venosa. Apresentou discreta melhora local (Tamanho e consistência das adenopatias). Todavia, quatro dias depois de feita a última injeção, de forma insuspeitada e súbita apareceram os primeiros sinais de intoxicação medicamentosa: náuseas, vômitos, diarréias e em seguida, enterorragia, icterícia, febre, agitação psicomotora.

A autópsia caracterizou hepatite necrótica, tóxica, ao lado dos outros elementos encontrados no aparelho e típicos da intoxicação pelo medicamento.



(2) — DOENÇAS DE HODGKIN — CLASSE II

Ambos os doentes tiveram discreta diminuição das massas ganglionares (fig. inferior) durante o tratamento e rápida recrudescência da doença local (fig. superior) quando a administração do R-261 foi interrompida. Um dos pacientes apresentou sinais de intolerância com dose total = a 25 mgrs.



(3) — DOENÇA DE HODGKIN — CLASSE II

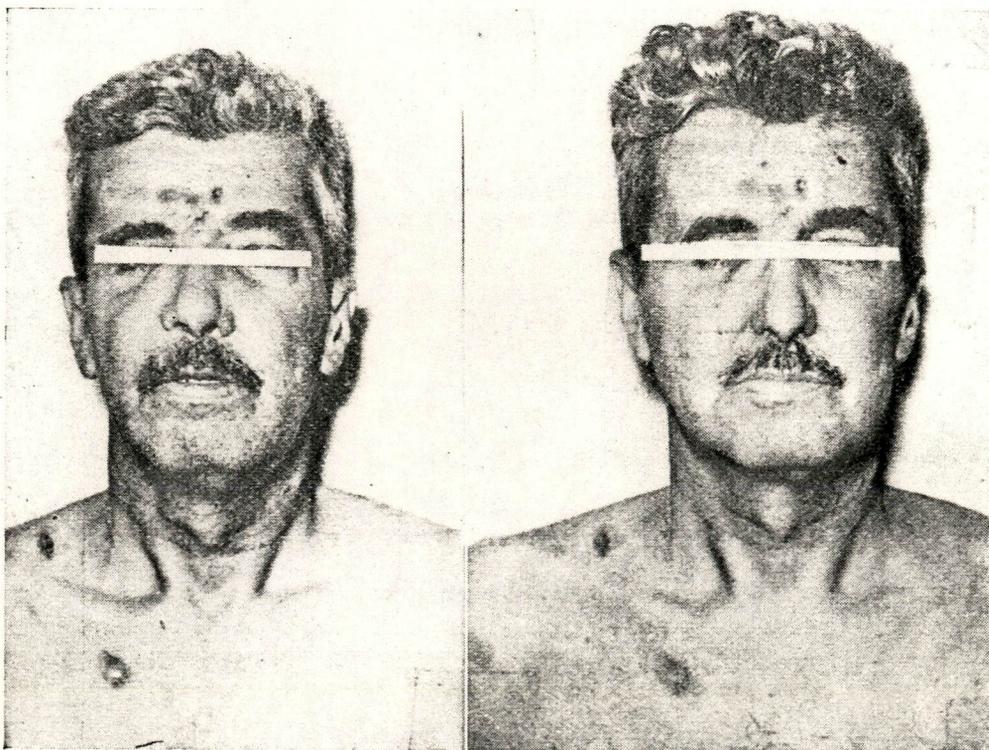
Série de fotografias tiradas no período de 3 (três) semanas. Nota-se progresso rápido da doença local a despeito do tratamento com R-261 tendo sido administrados 185 mgrs. Óbito ligado à asfixia por compressão ocasional da doença.



(4) — DOENÇA (SARCOMA) DE HODGKIN — CLASSE IV

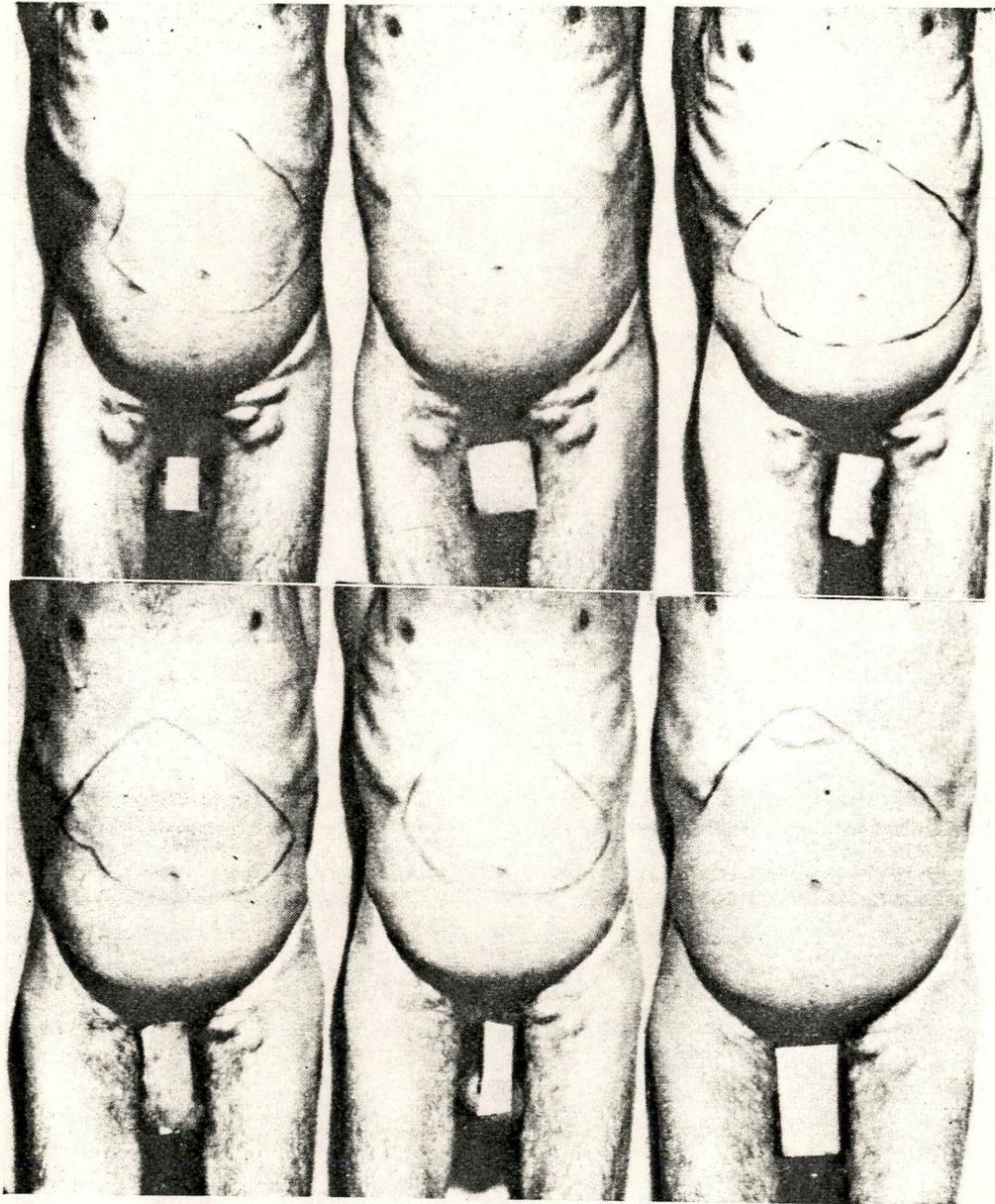
A primeira figura mostra o paciente antes do início do tratamento com o R-261 e a segunda, tirada 30 dias após, o estado em que ficou (intoxicação) durante o tratamento que consistiu em 15 injeções intramusculares de 5 (cinco) mgrs. cada, de "Tiocolciran".

A terceira fotografia (30 dias depois da segunda), mostra o paciente recuperado de intoxicação medicamentosa, o que se consegue. Houve razoável melhora de doença local. Óbito ligado à doença.



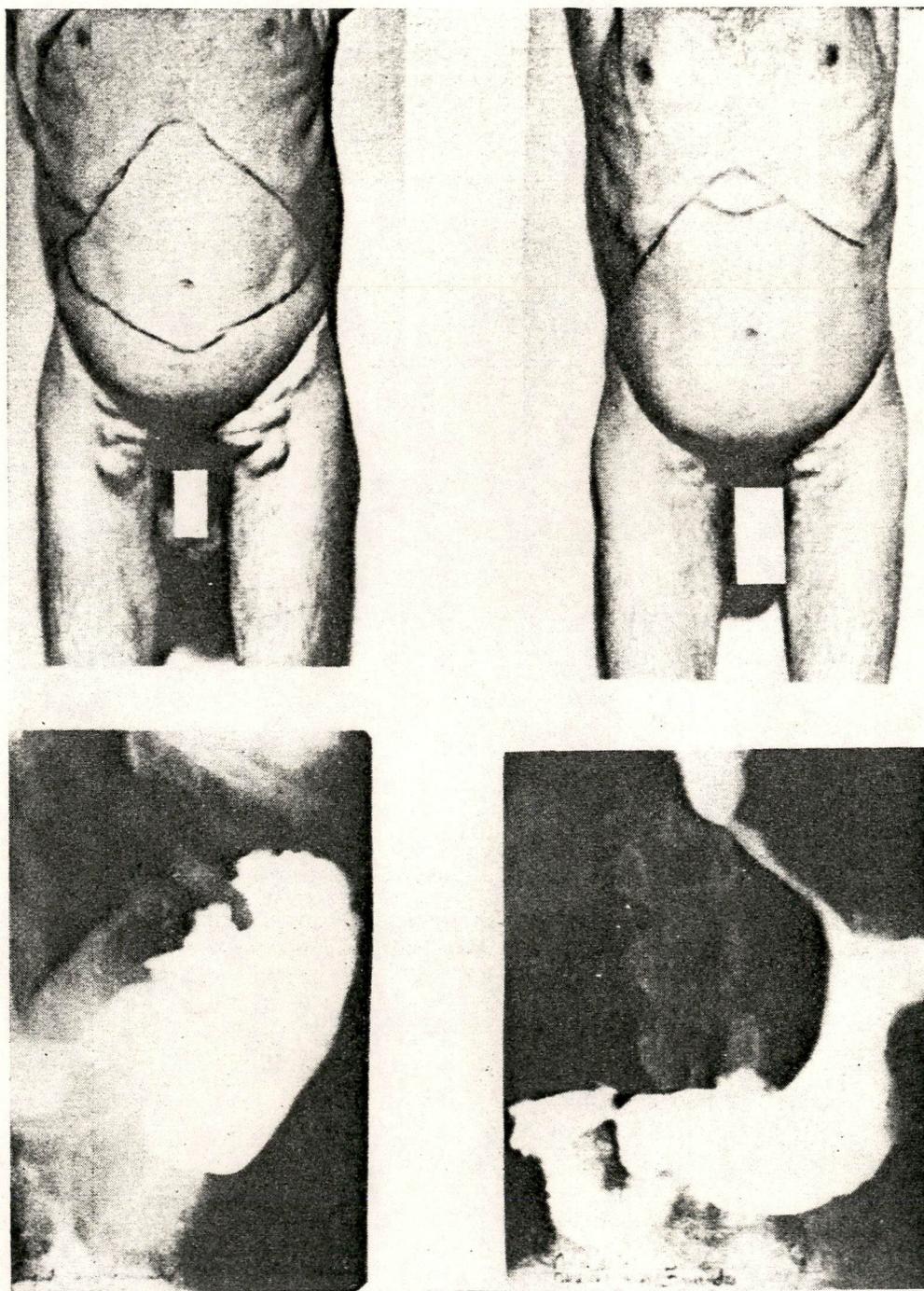
(5) — LINFOMA FUNGÓIDE

Foram administrados 297 mgrs. de R-261 em 60 dias. Houve espetacular melhora das lesões cutâneas, todavia. Óbito por intoxicação inesperada — ulcerações da faringe, esôfago, estômago, intestinos, hepatite tóxica, necrose tubular, aplasia medular.



(6) — LINFOSSARCOMA LINFOCÍTICO — CLASSE IV

Excelente remissão clínica subjetiva e objetiva em 7 (sete) meses —  
1.305 mgrs. de R-261 com perfeita tolerância. Dose/dia máxima —  
15 mgrs. Óbito ligado à doença principal. Manifestações de Leucolin-  
fossarcoma.



(7) – LINFOSSARCOMA – CLASSE IV

Doente de linfossarcoma linfocítico generalizado apresentando comprometimento secundário do estômago, antes e durante o tratamento com o R-261.

No caso deste paciente, obteve-se magnífica palição da doença. Houve sempre necessidade de tratamento de manutenção, pois a resposta terapêutica, de outra forma, é efêmera.

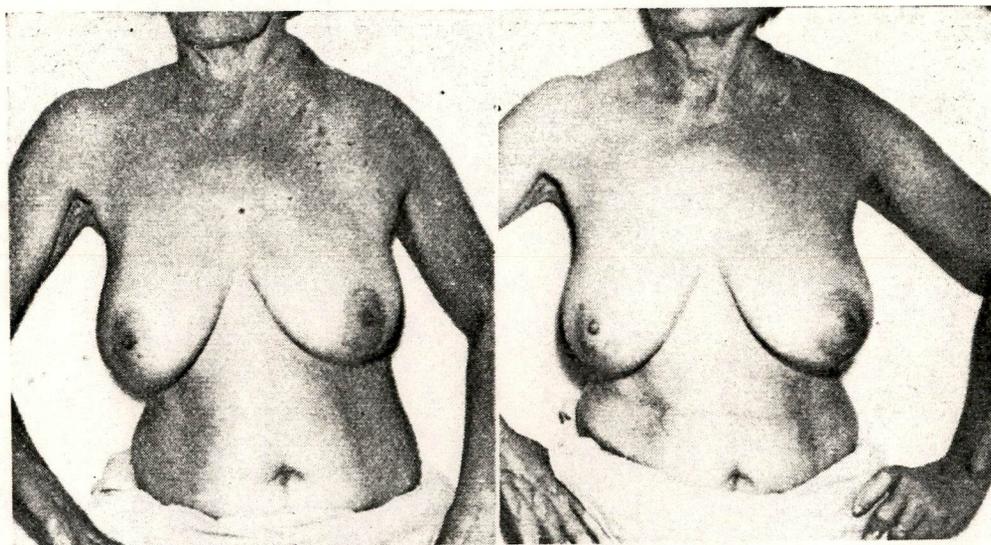


(8) – LINFOSSARCOMA LINFOCÍTICO – CLASSE III

Doente depois de ter recebido em 7 (sete) meses 1,365 mgrs. de R-261.

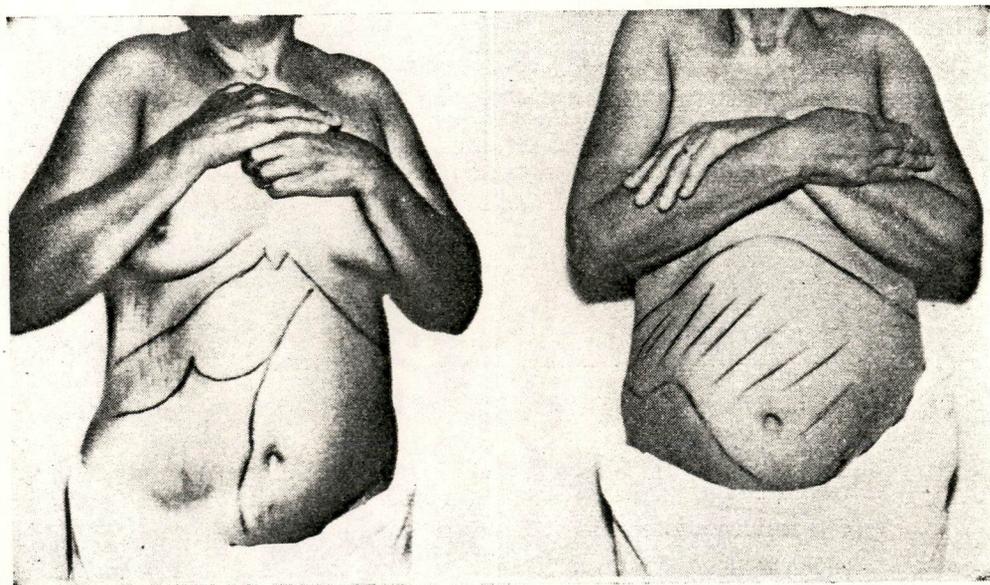
A tolerância à medicação foi absoluta e muito bom o resultado terapêutico.

A sintomatologia subjetiva desapareceu e houve regressão praticamente total das adenopatias palpáveis. Todavia, no curso do tratamento, estabeleceu-se quadro de leucemia linfocítica, sendo êsse o 2.º caso de estabelecimento de leucolinfossarcoma durante o tratamento com o R-261. Recrudescência das adenopatias periféricas e aparecimento de hepatoesplenomegalia na interrupção do tratamento.



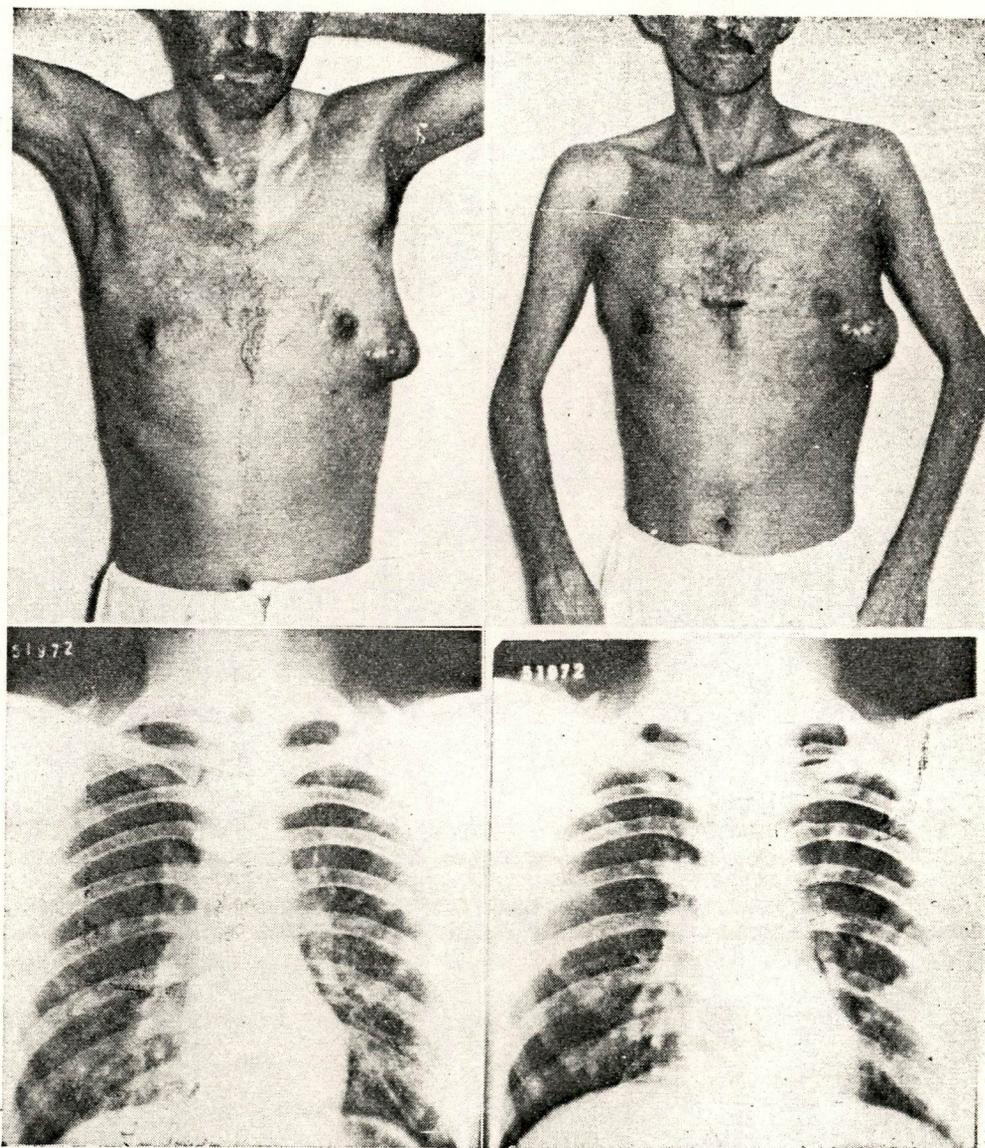
(9) — LINFOSSARCOMA — CLASSE III

Tratamento com Tio Colciran (R-261) — 235 mgrs. Praticamente não foi influenciada a marcha da doença.



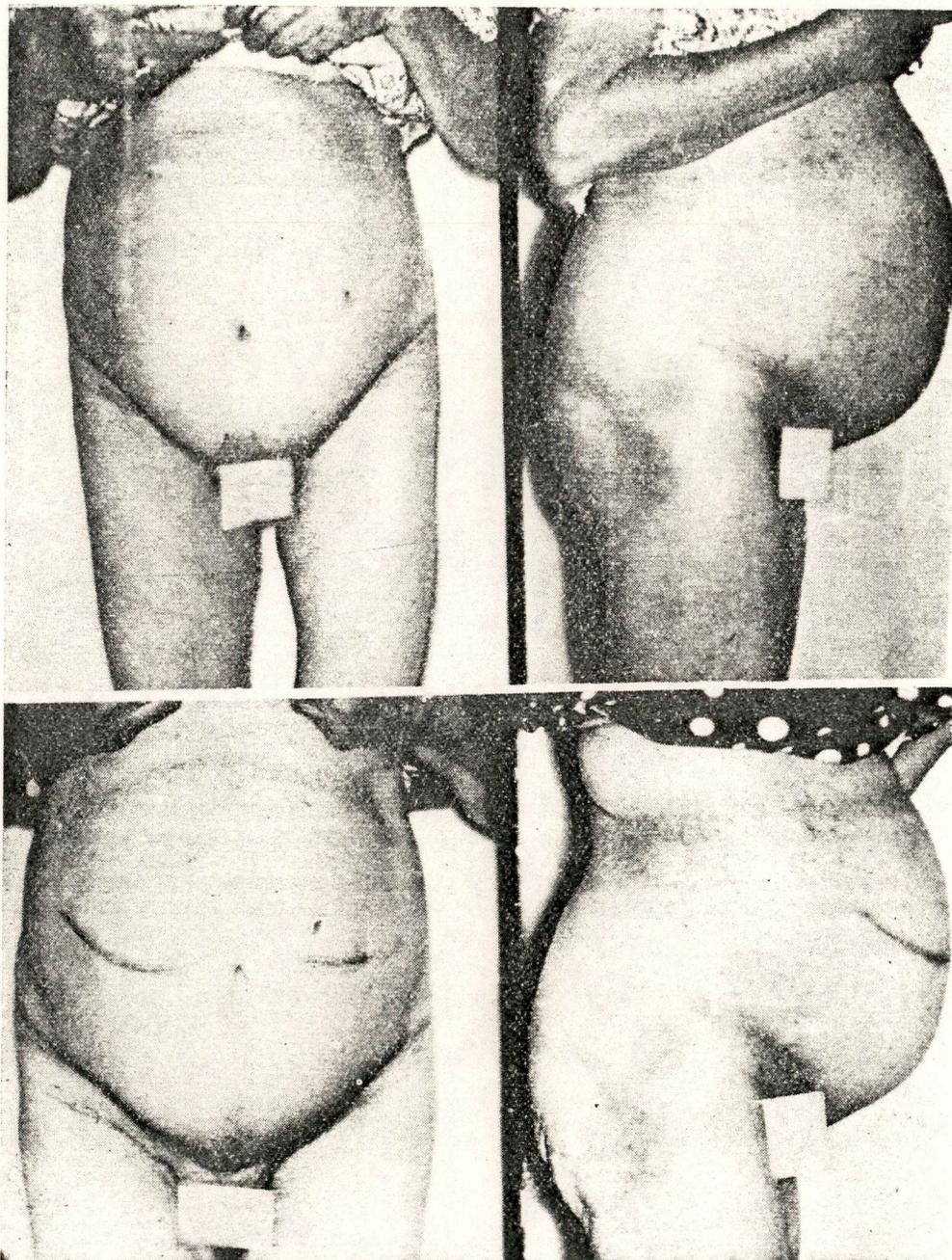
(10) — LEUCEMIA FUNGÓIDE — CRÔNICA

Tratamento com R-261 não influenciou a marcha da doença. No curso do tratamento e depois de administrados 225 mgrs. de N-Desacetiltiocolchicina, houve queda de estado geral a par de aumento da hepatoesplenomegalia.



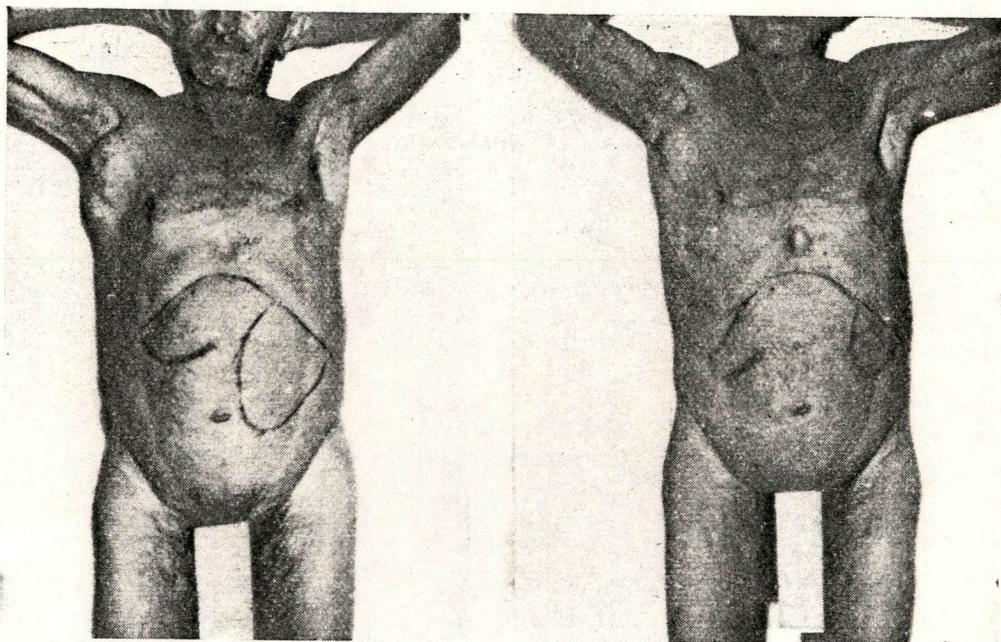
(11) — RETICULOSSARCOMA — CLASSE IV

No período de tempo decorrido entre as duas fotografias, o doente fez uso de 225 mgrs. de R-261. Obteve com o tratamento moderada palição da doença local, com razoável melhora do estado geral do paciente, como se pode notar comparando as fotografias. A doença pulmonar metastática, todavia, não foi sustada.



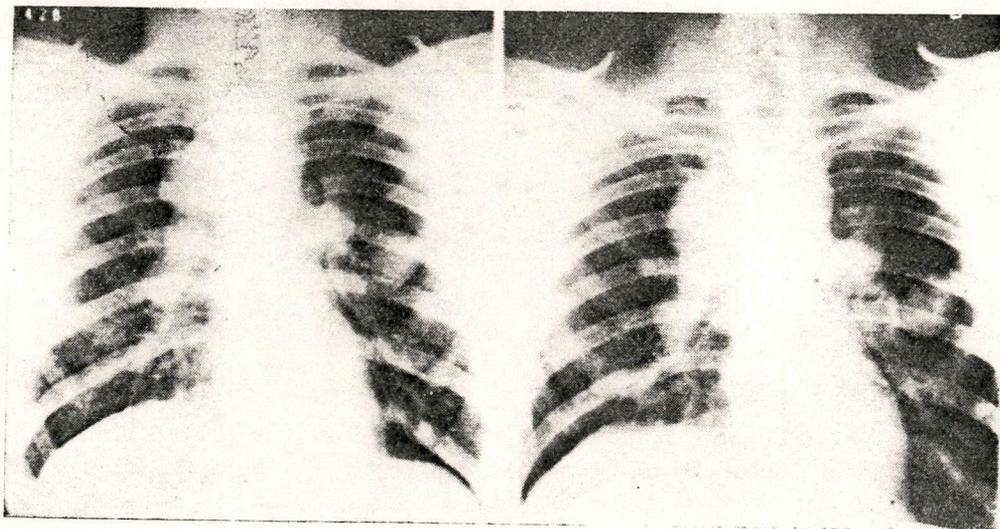
(12) – LEUCEMIA LINFOCÍTICA

Fotografias mostram doentes antes e depois de sete meses de tratamento com o R-261, tempo em que tomou 865 mgrs. da substância. A tolerância ao medicamento foi boa, mas o tratamento não influenciou a marcha da doença favoravelmente.



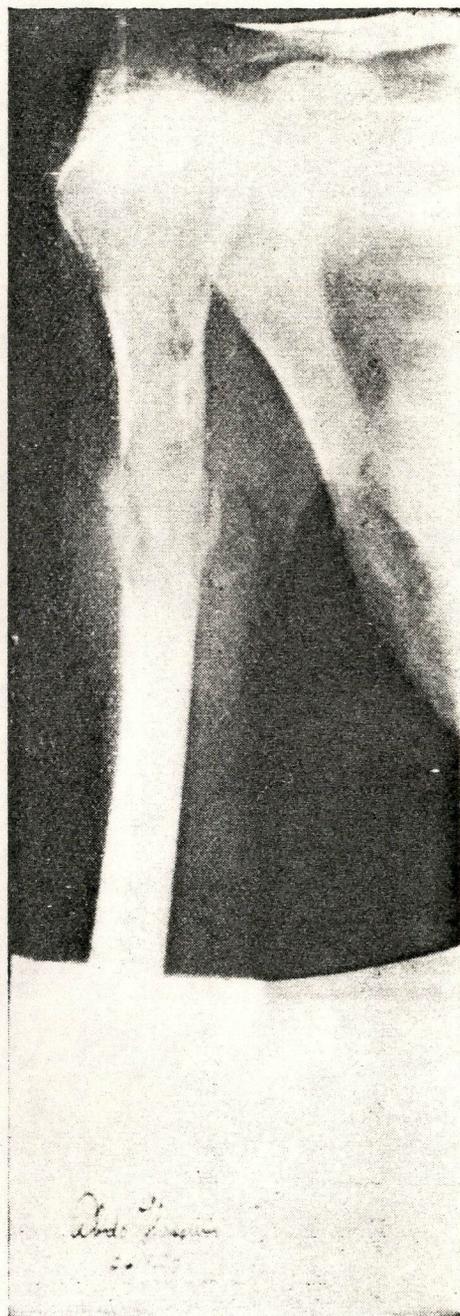
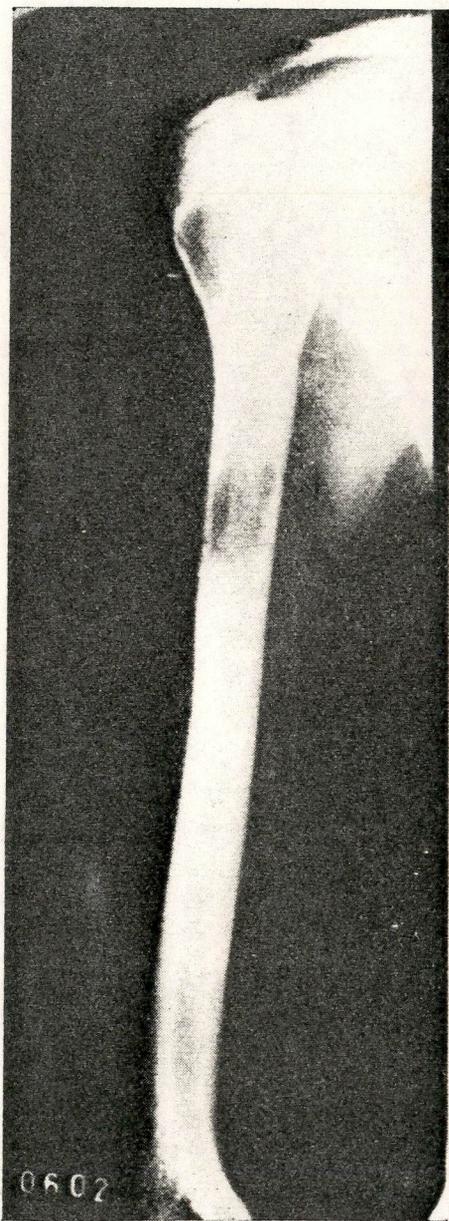
(13) — LEUCEMIA LINFOCÍTICA

As fotografias foram tiradas com 10 dias de intervalo, tendo nesse espaço de tempo o paciente recebido 75 mgrs. de R-261. A primeira injeção foi de 5 mgrs. e as subseqüentes de 10 mgrs. (10 x 7). Houve boa regressão das adenopatias e do baço, sem alteração da leucometria. No oitavo dia do tratamento apareceram os primeiros sinais de intoxicação, que rapidamente assumiram caráter alarmante (febre, sudorese, vômitos, diarreia, oligúria), ocorrendo o óbito no 12.º dia do início do tratamento.



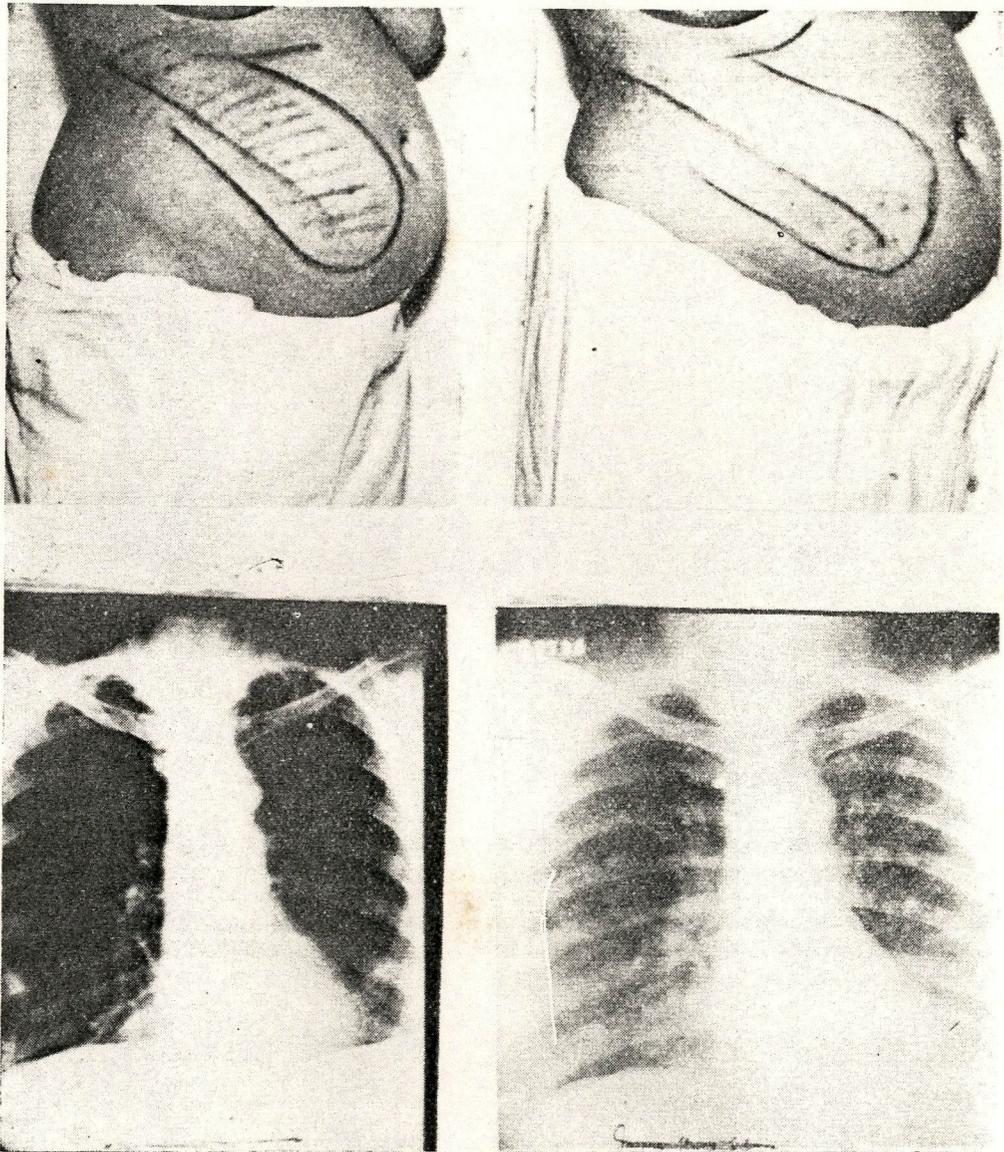
(14) — SEMINOMA

Metástases pulmonares de seminoma progrediram, como mostram as figuras acima, a despeito do tratamento com o R-261, 140 mgrs. por via venosa. O tratamento foi suspenso pois apareceram sintomas da intolerância. Óbito 4 (quatro) meses mais tarde por asfixia com compressão mediastinal.



(15) – MIELOMA MÚLTIPLO

Dois doentes com Mieloma múltiplo foram tratados com o R-261, sendo que em nenhum caso houve modificação da marcha da doença. Num dos doentes houve diminuição da dor, mas o tratamento foi interrompido ao ser atingida a dose de 95 mgrs. (toxicidade). A foto acima mostra o progresso da doença no período de 60 dias, época em que o paciente recebeu 175 mgrs. de R-261, dose total, por via venosa.



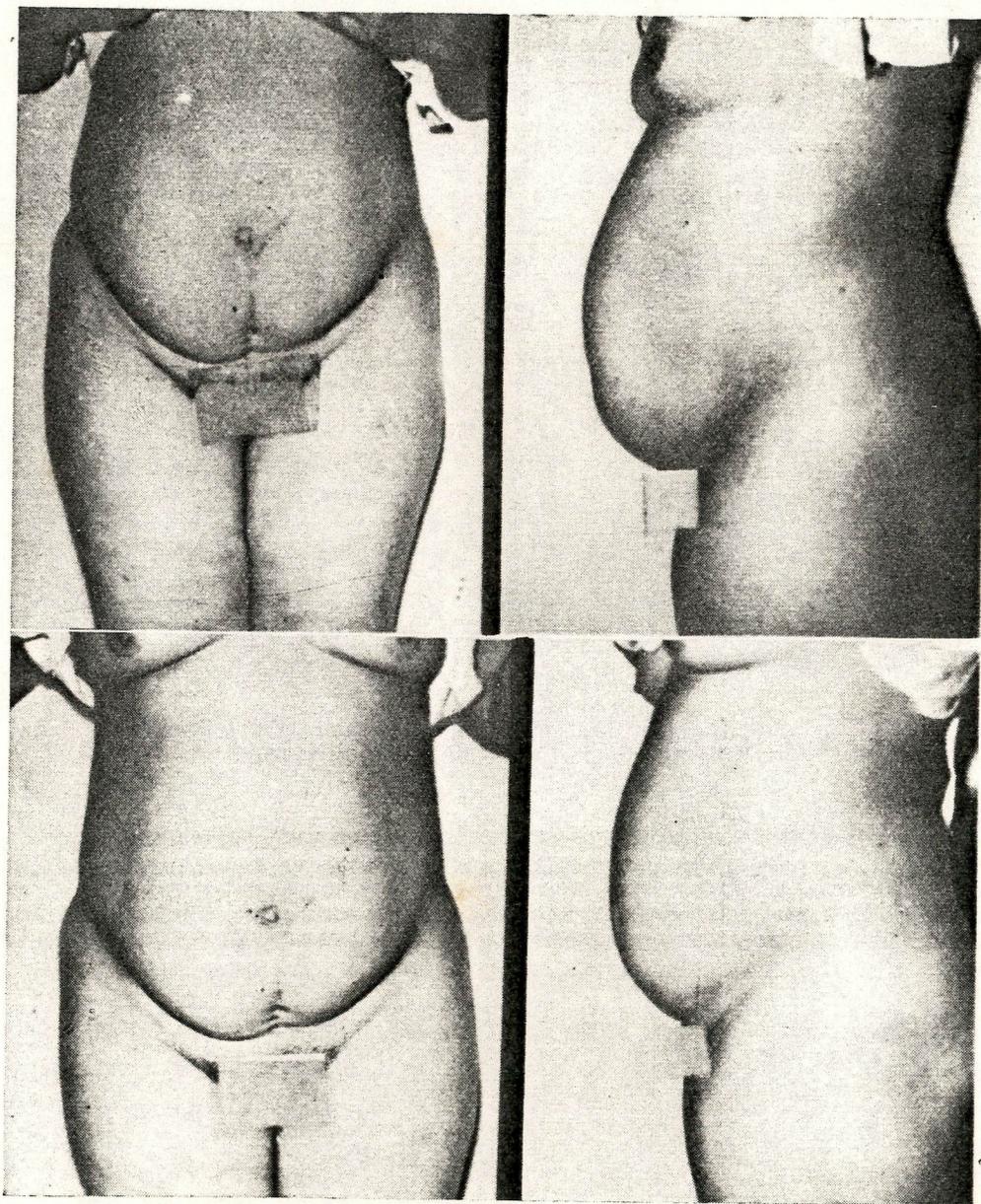
(16) – LIPOSSARCOMA RETROPERITANEAL

A paciente tomou em 7 (sete) meses, 935 mgrs. de R-261, com perfeita tolerância. O tumor intrabdominal manteve-se inalterado no período do tratamento. Todavia, houve franca progressão das metástases pulmonares.



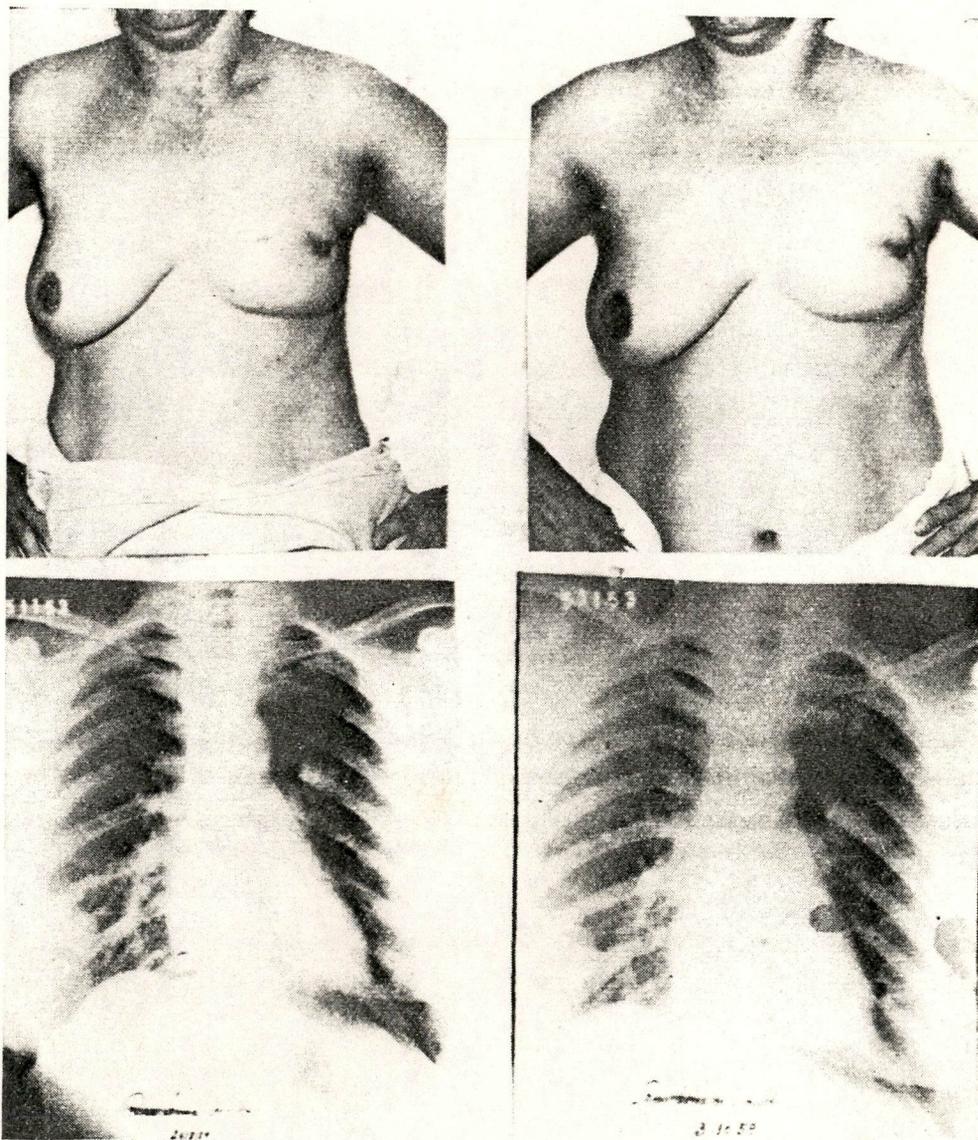
(17) — DOENÇA DE KAPOSI

Doença de Kaposi — Óbito no 5.º dia de tratamento — Intoxicação com 30 mgrs. de R-261 — Angina úlcero necrótica — enterite.



(18) — ADENOCARCINOMA DO OVÁRIO

Adenocarcinoma do ovário — com 180 mgrs. de R-261 em 27 dias — obteve-se boa palição; melhoras subjetivas, diminuição do tumor, reabsorção da ascite, diminuição de 8 cms. na circunferência do ventre. Reoperada sem que fôsse possível retirada do tumor — Dose total R-261 = 670 mgrs./9 (nove) meses.



(19) — CÂNCER DA MAMA

A paciente recebeu em 68 dias, 680 mgrs. de R-261. A tolerância ao tratamento foi boa, mas as fotografias mostram que houve no curso do tratamento, progressão da doença, tanto mamária, quanto pulmonar metastática. Durante o tratamento o estado geral da paciente manteve-se bom, o que sem dúvida independeu do tratamento.

## RESUMO

O A. faz um estudo do Tiocolciran (N-Desacetil Tiocolchicina — Corpo R. 261) no tratamento de vários tipos de câncer mostrando a sua toxicidade e seu efeito cumulativo no organismo.

Tratou 25 casos de neoplasias várias, tendo observado apenas utilidade nos doentes de linfosarcoma e de micose fungoide.

Todavia, resultados semelhantes podem ser obtidos com outros agentes citostáticos menos tóxicos, razão pela qual o produto farmacêutico "Tio-cholciran" não deve ser usado para o tratamento corrente das neoplasias, a não ser em situação excepcional.

## SUMMARY

In his paper the autor presents a serie of patients treated experimentally with (N — Dexacetyl Thiocolchicine).

This drug is rather active against lymphosarcoma and micosis fungoides but have proved too toxic for current clinical use since its acute toxicity is oftentimes unpredictable. This remedy must not be used unless in very special circumstances.

## CÂNCER DO CORPO UTERINO\*

TURÍBIO BRAZ\*\*

Convidados, que fomos pelo nosso ilustrado colega Dr. Eduardo Martins Passos, Diretor-Clínico do Centro de Estudos da Maternidade de São Paulo para tomarmos parte no Simpósio sobre "Tratamento atual do câncer do corpo do útero", por ocasião da inauguração do novo anfiteatro daquela Maternidade, desejamos manifestar os nossos melhores agradecimentos pela indicação do nosso nome para relator de tão sério assunto. Não podemos deixar de louvar a comissão organizadora, pela feliz escolha do tema "Carcinoma do corpo uterino"; capítulo da cancerologia dos mais atuais e complexos, cujos estudos vem se desenvolvendo largamente nêstes últimos anos. Pela bibliografia assim como pelo farto material acumulado, podemos deduzir da sua alta importância e magnitude, propondo-nos a colaborar com tãda honestidade na resolução que fôr possível dêste problema.

Quando não se conhecia a radioterapia, o tratamento do câncer do corpo do útero, era exclusivamente da alçada da cirurgia (panhisterectomia total e anexectomia bi-lateral) tanto por via abdominal como vaginal. Com o advento das irra-

dições, grandes esperanças foram depositadas tanto à roentgenterapia como à curieterapia; em pouco tempo foram largamente usadas, tornando-se armas de grande valor, só ou combinadas. Posteriormente entraram em associação com a cirurgia no pré ou no post-operatório. Hodiernamente as mais variadas técnicas têm sido utilizadas, aproveitando-se as vantagens das irradiações específicas tais como megavoltagem, cobaltoterapia, cesioterapia, ouro radioativo, etc. Os resultados terapêuticos continuam melhorando, nas últimas estatísticas; as divergências percentuais, persistem sendo o pomo das discórdias entre cirurgiões e radioterapeutas. Felizmente nêstes últimos anos vamos sentindo com justeza o lugar e o momento para cada terapêutica. Os diversos métodos de tratamento programados da melhor maneira possível, visam a obtenção de melhores percentuais no cômputo dos resultados deixando de lado interesse e amor próprio de cada terapeuta.

As indicações terapêuticas para o câncer de outras localizações e em particular no corpo uterino estão na dependência dos conhecimentos técnicos e do valor

\* Trabalho apresentado ao Centro de Estudos da Maternidade de S. Paulo — 1962.

\*\* Cirurgião-Chefe da Seção de Ginecologia do Instituto nacional de Câncer.

pessoal dos profissionais que labutam nos diversos hospitais e clínicas. Assim verificamos clínicas que só empregam irradiações (Kott-Meier de Stockholm, e Heyman do Radium Emmet; Paterson e Meredith de Manchester na Inglaterra; Del Regato U.S.A., etc.

Em outros hospitais no entanto só a cirurgia é indicada: Bastianssee na Holanda; Navratil em Viena (cirurgiões da via vaginal); no Instituto de Radium de Paris e na clínica dos irmãos Mayo em Rochester, U.S.A., tal terapêutica é exclusiva.

Alexandre Brunschwig — U.S.A., opinando pela cirurgia alargada com linfadenectomia pélvica como o faz para o colo uterino. J. Meigs — U.S.A. — também segue esta orientação. No relatório anual de Heyman, verificamos que a histerectomia primária variou de 57,5% a 98,5% (Leipzig Tübingen — Amsterdam e Liverpool) sendo operados 1095 casos com cura de 5 anos em 588 ou seja 53,7%. Com a irradiação primária (Stockholm — Londres — Wusburg e Dinamarca) tal método variou de 95,5% a 100%. Em 1890 doentes, houve 1011 curadas depois de 5 anos ou 53,3%.

No IV Congresso Americano e Internacional de Ginecologia coube ao Dr. Harold Speert da Columbia Medical Schede de N. York papel saliente na discussão desse tema com o Prof. Heyman. Suas conclusões merecem ser referidas: "Se o tumor está além dos limites do útero, pode ser escassamente atingido pela radiumterapia intra-ut-

rina. Até com grandes doses de radium, repetidos exames patológicos mostram células ativas cancerosas em 5% dos casos. Se o útero vai ser extirpado para que irradie-lo previamente? *O perigo da difusão pode ser evitado por cuidados cirúrgicos.* O tumor pode estar localizado em partes inacessíveis do útero ou existirem *miomas*. Há ainda possibilidade de necrose, infecção, perfuração, penetração de células nas trompas pelas manipulações exigidas na colocação de radium". No entanto, diz êle, que o assunto não estão esgotado, esperando que grandes clínicos usem alternativamente o emprêgo ou não, pré-operatório do radium, para que dentro de 15 ou 20 anos se possam tirar conclusões definitivas.

Após êste bosquejo geral sôbre o problema do câncer do corpo uterino em várias clínicas do mundo, passamos a expôr o que temos no Instituto Nacional de Câncer, o que vimos fazendo, "quais as técnicas empregadas e em dados estatísticos mostramos a freqüência, a incidência, as percentagens de curas em 5 e 10 anos.

Adotamos as classificações já existentes, clínica e histopatológica da União Internacional de Combate ao Câncer. Nêste momento, desejamos pedir a todos os relatores e có-relatores e aos demais membros deste simpósio, que procurem enquadrar seus casos nas classificações da U.I.C.C., com os respectivos estádios: só assim conseguiremos melhor entendimento internacional e uma pormenorizada avaliação comparativa dos resultados obtidos.

Seguindo em escala ascensional a frequência de pacientes portadores de câncer do corpo uterino, que nos procuram espontaneamente ou são enviadas ao Instituto Nacional de Câncer dos mais distantes pontos do País, algumas vezes para tratamento primário, mas na grande maioria, infelizmente, ainda para orientação terapêutica complementar, após os

mais diversos tratamentos impróprios ou mesmo indevido, costumamos insistir sobre certo conceito tôdas as vezes que se nos apresenta a oportunidade: "A sorte de todos cancerosos está nas mãos do primeiro médico que o examina e o orienta corretamente dentro dos princípios da moderna cancerologia."

*Caso 1 — Reg. 23.386 — H. C. R.*

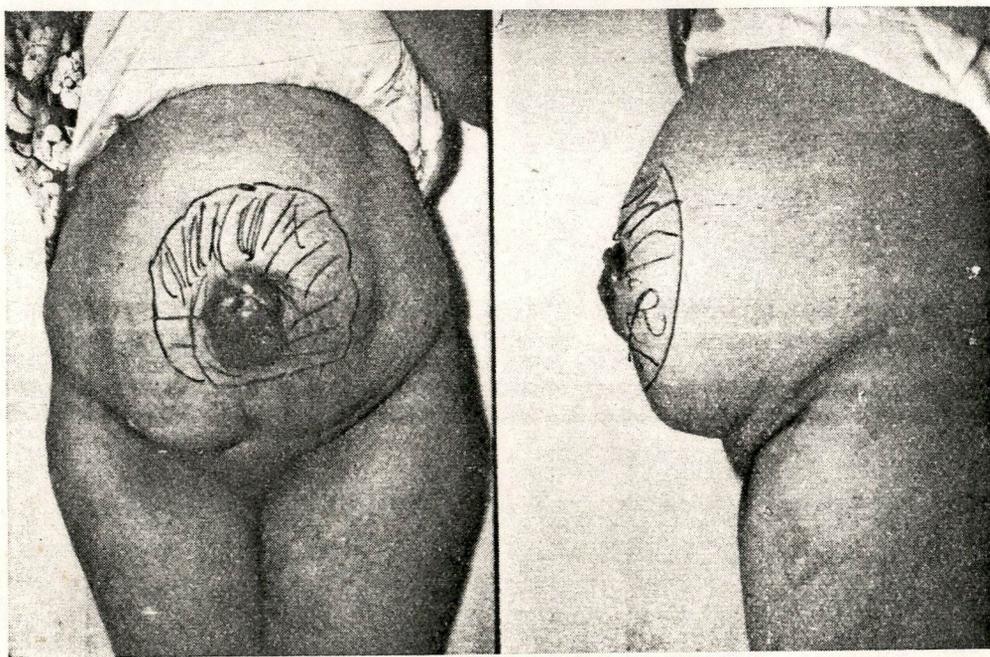


Fig. 1 — Blastoma do corpo uterino já operado, com implante metastático da parede abdominal pré-umbilical.

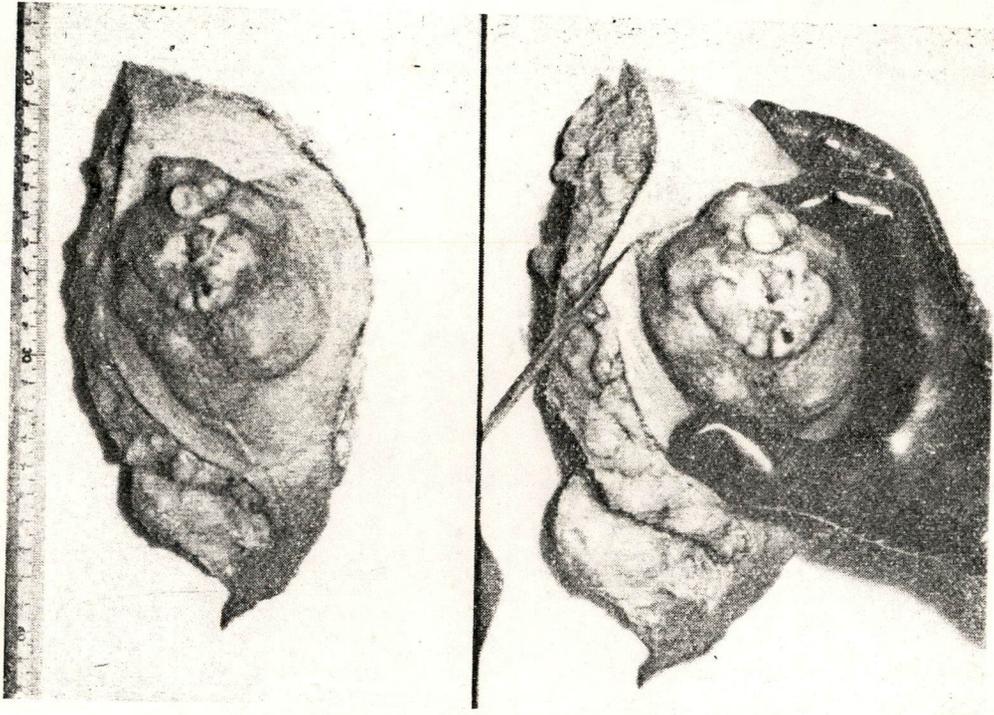


Fig. 2 — P. C. 3.836 (24-4-53). Vista da face externa

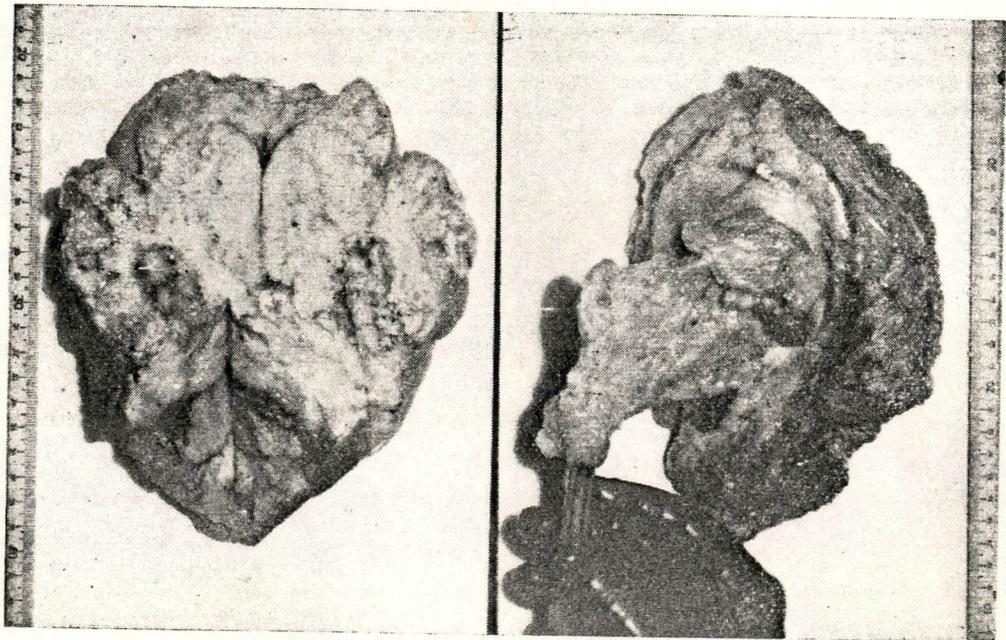
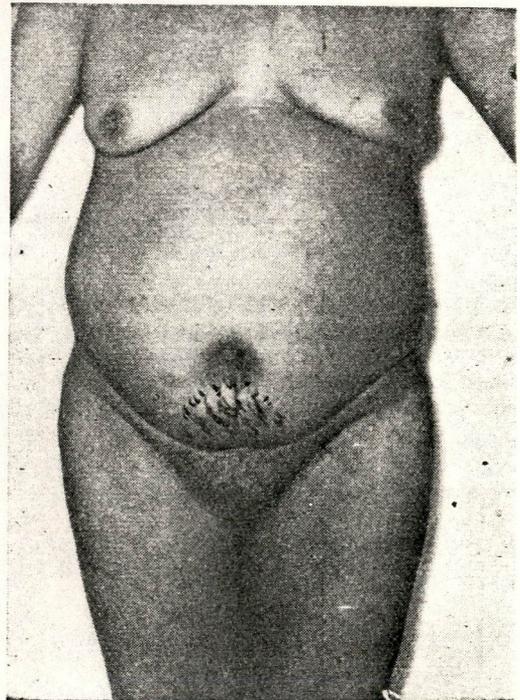


Fig. 3 — P. C. 3.836 (24-4-53). Vista da face interna, com aderências epiplóicas.



Fig. 4 — Aspecto da paciente após cirurgia. Sobrevida: 10 meses. (Óbito em 12-2-54).

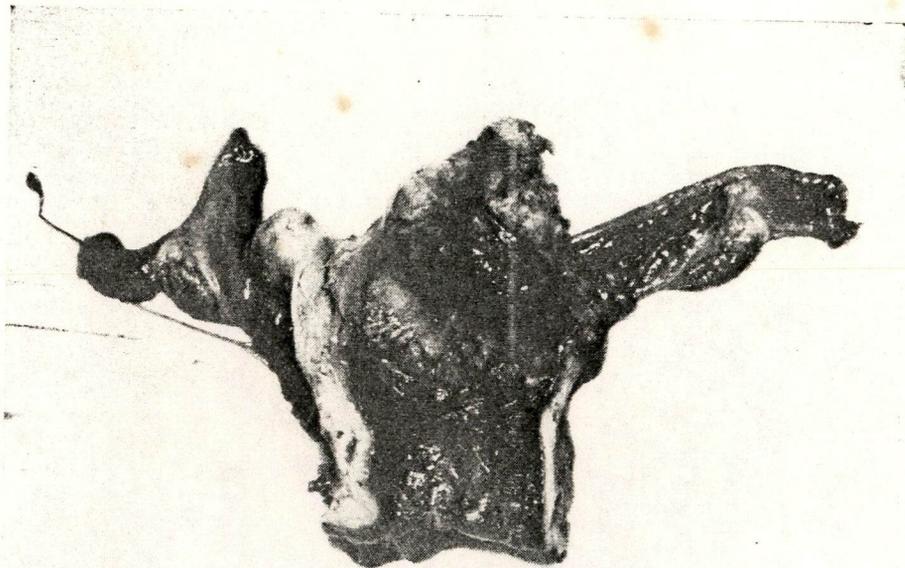
*Caso 2*



M. B. C. — Reg. 24.712 (10-3-53)

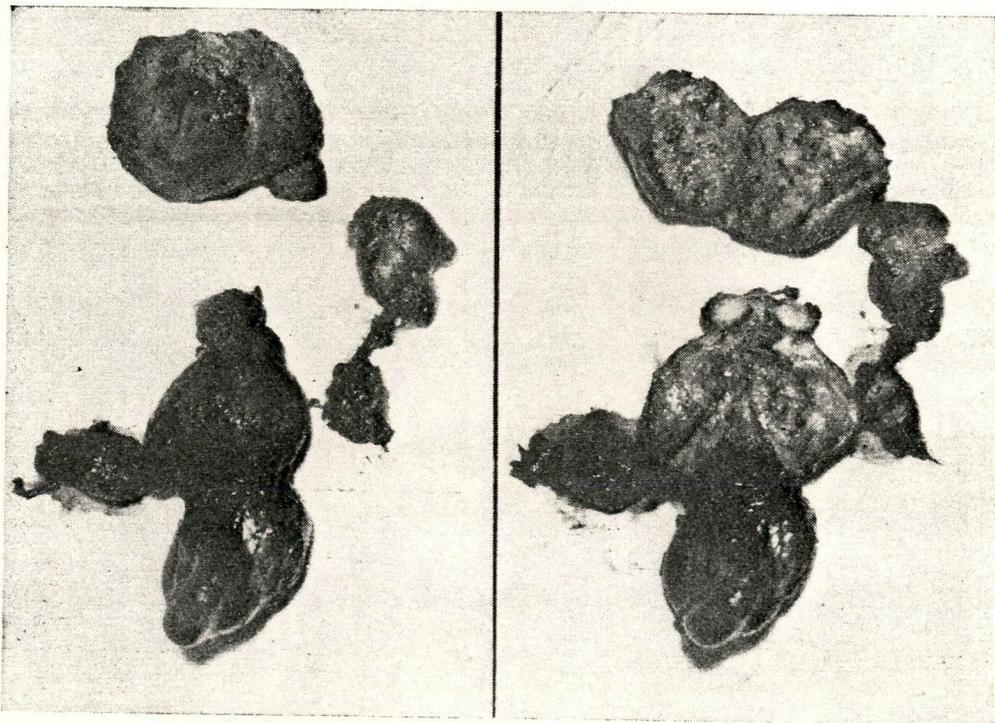
Implante da parede abdominal post-histerectomia por neoplasia do corpo uterino. Estádio II — Fracasso da cirurgia.

Caso 3



J. M. S. — Reg. 23.507 (27-11-52) Blastoma do endométrio-adenocarcinoma papilífero.  
Operado em 27-11-52 Estádio I.

Caso 4



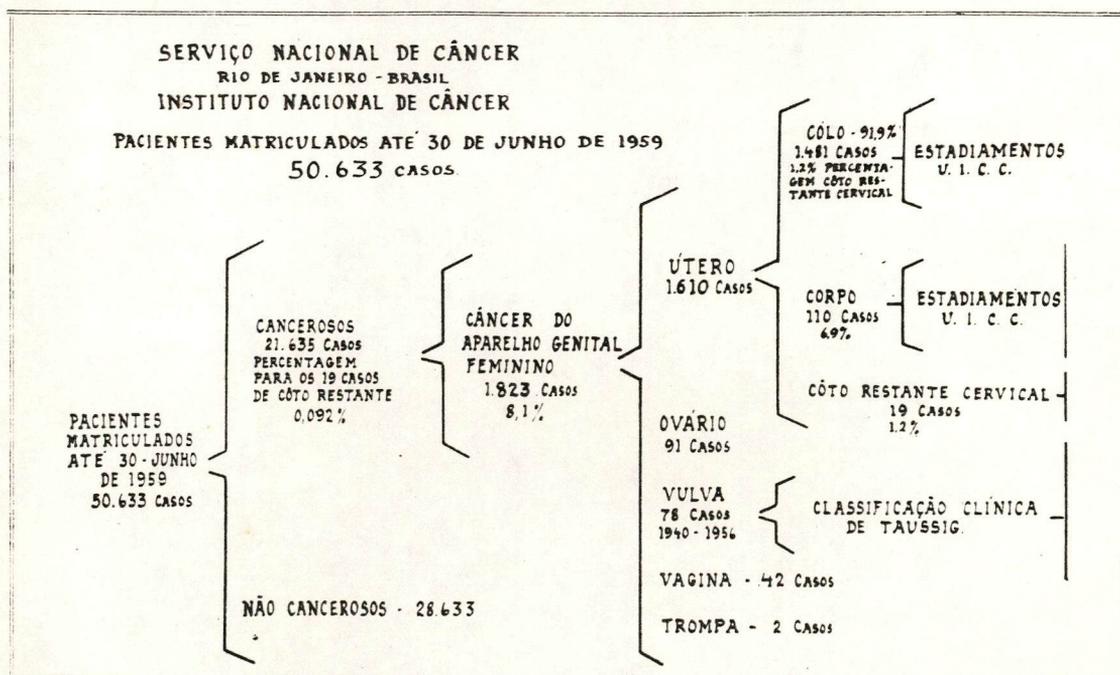
M. B. C. — Reg. 24.712 (23-3-53)  
Histerectomia total em 26-3-53. Linfadenectomia pélvica com exérese de tumor  
da parede abdominal metastático, por implante post-laparotomia exploradora.  
Sofreu roentgenterapia profiláctica de 13-4-53 à 29-5-53, total de 5.000 r. tumor.  
Óbito em 16-7-54. — Sobrevida: 14 meses.

Conforme documentação fotográfica anexa, de numerosos casos oriundos dos mais diversos centros hospitalares do País, não se falando das clínicas privadas, comprovam as conseqüências irremediáveis e desastrosas em tais pacientes e que poderiam ter sido evitadas se tais colegas estivessem a par dos cuidados indispensáveis e eficazes para evitar tais desastres e mesmo verdadeiros crimes profissionais tais como freqüentes implantes-vaginal,

pélvico, epiplons, peritônio parietal, cicatriz operatória, etc. Não basta ser ginecologista ou cirurgião geral, é preciso também estar em dia com os conhecimentos da cancerologia moderna.

Em 50.633 casos registrados no Instituto Nacional de Câncer de 1938 a julho de 1959, foram considerados cancerosos 21.635 e não cancerosos 28.633 (ver quadro n.º 1).

QUADRO 1



Nôvo levantamento estatístico realizado recentemente pela Seção de Bio-estatística do I.N.C. — 1956 a 1960 nos revelou a incidência do câncer do corpo uterino em relação a outras localizações do câncer assim como o percentual de localização no aparelho genital feminino. (Ver quadros n.ºs 2, 3).

### QUADRO 2

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
DISTRIBUIÇÃO NUMÉRICA E PERCENTUAL DE 1764 CASOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS DO APARELHO GENITAL FEMININO  
(1956-1960)

Aparelho Genital Feminino	1956		1957		1958		1959		1960		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%								
Colo uterino (171)	267	81.4	279	86.4	300	70.9	290	81.7	325	84.0	1461	82.8
Corpo uterino (172)	31	9.4	24	7.5	39	10.5	48	13.5	37	9.6	179	10.1
Outras partes do útero (173)	-	-	1	0.3	-	-	-	-	1	0.2	2	0.1
Ovário (175.0)	12	3.7	4	1.2	7	1.9	7	2.0	10	2.6	40	2.3
Trompa (175.1)	1	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1
Vulva (176.0)	16	4.9	14	4.3	23	6.2	7	2.0	12	3.1	72	4.1
Vagina (176.1)	1	0.3	1	0.3	2	0.5	3	0.8	2	0.5	9	0.5
TOTAL	320	100.0	323	100.0	371	100.0	355	100.0	387	100.0	1764	100.0

Nota: Os números entre parêntesis correspondem aos da Nomenclatura Internacional de Doenças e Causas de Morte. Em 1956, 1957, 1954, 1959 e 1960 estão incluídos 2, 6, 9, 6 e 5 casos de côto restante, respectivamente.

### QUADRO 3

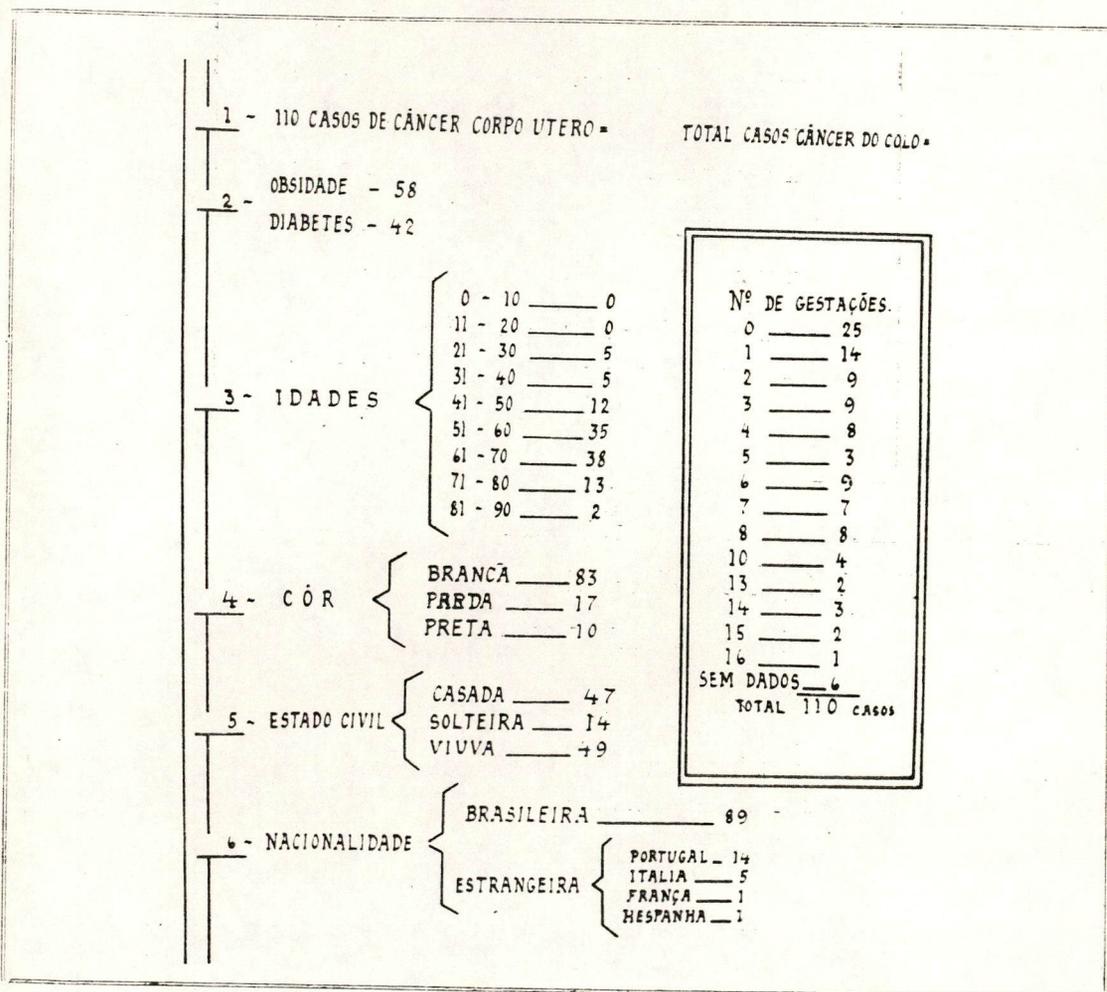
#### DESvantagens da Curieterapia NO Câncer do Corpo Uterino SEGUNDO Bastiante - 1952

- 1.º — Ação retardadora da operação permitindo propagação do processo e suas metástases.
- 2.º — Infecção pela introdução do radium e aumento do perigo da infecção ou até impossibilidade operatória.
- 3.º — A manipulação associada à introdução do radium pode introduzir células cancerosas na rede linfática.
- 4.º — A cessação da hemorragia pode levar a paciente a recusar outro tratamento.

Freqüência dos casos de câncer do corpo em relação ao câncer do colo uterino — no hospital Johns — Hopkins é de 1:8; no Harvard Kelly Hospital 1:4; no Memorial Hospital 1:4; no Woman S. Hospital 1:5; em Amsterdam-Bastiannse encontrou 1:1,7. Os 69 colaboradores

que apresentaram resultados sobre o carcinoma do corpo, no oitavo volume dos relatos de 1946-1952 reuniram 3.847 casos de carcinoma do corpo e 17.539 do colo ou seja a relação de 1:4. No Instituto Nacional de Câncer encontramos 1:69. (ver quadro n.º 4)

QUADRO 4



Exporemos em seguida a classificação dos catalogados no I.N.C. Separando em duas partes 1938-1955; 1956-1959 o U.I.C.C. com os respectivos 110 casos inclusive. (ver quadro n.ºs 5, 6)

QUADRO 5

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO CÂNCER DO CORPO UTERINO U. I. C. C.	
Adenocarcinoma .....	83 casos
Adenocarcinoma papilífero .....	13 casos
Adenoacantoma .....	3 casos
Miosarcoma .....	5 casos
Leiomiiosarcoma .....	1 caso
Sarcoma do endométrio .....	0
Neoplasias malignas de outras partes do útero-corioepitelioma	2 casos
TOTAL.....	110 casos

QUADRO 6

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA - U. I. C. C. CÂNCER DO CORPO UTERINO			
ESTÁDIO 0	{ DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO IMPOSSÍVEL ANTES DA RETIRADA DA PEÇA OPERATÓRIA -	938 - 1955	1956-1959
		1 caso	3 casos
		TOTAL	4 casos
ESTÁDIO I LESÃO CIRCUNSCRITA AO ÚTERO.	{ A - BOM RISCO OPERATÓRIO - B - MAU RISCO OPERATÓRIO - IDADE AVANÇADA - OBESIDADE - DOENÇAS CÁRDIO-VASCULARES - DIABETES - CÂNCER PRIMITIVO EM OUTROS ORGÃOS.	16 casos	27 casos
		4 casos	15 casos
		TOTAL	17 casos
			110 casos
ESTÁDIO II	- LESÃO JÁ ULTRAPASSOU O ÚTERO -	34 casos	12 casos
		46 casos	

Adotamos também a classificação anatomo-patológica indicada pela U.I.C.C. (Ver quadro com os respectivos casos).

QUADRO 7

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER	
1956 - 1960	
Doentes matriculados . . . .	21.520
Casos de câncer . . . . .	8.655
Casos de não câncer . . . .	12.865
Localização aparelho genital feminino . . . . .	1.764 (20,4%)

Orientação terapêutica do Instituto Nacional de Câncer: CURIETERAPIA + CIRURGIA complementar radical via abdominal 60 dias depois do radium. Propuzemos esta orientação pelos resultados altamente satisfatórios obtidos nas mais diversas clínicas do mundo (quadros n.ºs 8, 9).

QUADRO 8

Câncer do Corpo uterino - Estatísticas		
<u>Cirurgia</u>	<u>Radium</u>	<u>R. X</u>
Norris - Danne (1936) - 47.8%	Miller - Anderson (1946) - 30%	Miller - Anderson (1946) - 16.6%
Miller - Anderson (1946) - 50%	Scheffey (1949) - 45.8%	Costolow (1954) - 36%
Arneson (1953) - 70%	Heyman (1955) - 61.8%	Wintz (1941) - 69.1%
Cosbie - Anderson		
Miller e Bunker (1954) - 79.9%		
Cir + Ra. + R. X		
Taylor - Backer (1947) 531 casos	$\left\{ \begin{array}{l} Ra. + R. X = 20\% \\ Ra. + Cir. = 64\% \\ Ra. + R. X + Cir. = 44.6\% \end{array} \right.$	5 anos
Miller - Anderson (1946) 322 casos	$\left\{ \begin{array}{l} Ra. + R. X = 28\% - 30\% \\ Ra. + Cir. + R. X = 66.6\% - 60\% \\ Cir + R. X = 77\% - 65\% \\ Ra. + Cir. = 86\% - 81.8\% \end{array} \right.$	5 anos e 10 anos
Palmer (1949)	$\left\{ \begin{array}{l} Ra. + R. X = 42.2\% \\ Ra. + Cir. = 69.2\% \end{array} \right.$	
Cosbie - Anderson - Miller - Bunker (1954) - Ra. + Cir. - 84.6%		

QUADRO 9

TRATAMENTO CÂNCER CORPO UTERINO		SOBREVIDA		I. N. C.		110 CASOS		1938	1956	TOTAL
CURIETERAPIA	{ 2 TEMPOS	60 DIAS DEPOIS - CIRURGIA RADICAL :		5 ANOS E 10 ANOS - 80%		1938	1956	6	9	15
CIRURGIA	{ 4.000 + 4.000 R\$									
CURIETERAPIA	{ 1 - CURIETERAPIA - 4.000 R\$	4 - CIRURGIA 60 DIAS DEPOIS		12 MESES - 8 MESES						2
ROENTGENTERAPIA	{ 2 - ROENTGENTERAPIA - 3.000 R\$									
CIRURGIA	{ 3 - CURIETERAPIA - 4.000 R\$									
CURIETERAPIA	{ CURIETERAPIA - 2 TEMPOS { 4.000 R\$			12 ANOS						1
CIRURGIA	{ + CIRURGIA									
ROENTGENTERAPIA	{ ROENTGENTERAPIA - 3.000 R\$ (LOCALIZAÇÃO GRANDE)									
CURIETERAPIA	{ CURIETERAPIA: ABANDONO	CIRURGIA		5 ANOS E 10 ANOS		55%		3	1	4
EXCLUSIVA	{ MAUS RISCOS OPERATORIOS					25%		11	4	15
CURIETERAPIA	{ RADIUM { 2 TEMPOS { 3.000 R\$					42%		2	2	4
ROENTGENTERAPIA	{ ROENTGENTERAPIA { 3.000 R\$									
CURIETERAPIA + COBALTOTERAPIA + ROENTGENTERAPIA + CIRURGIA	{ 12 - 22 HORAS 14-3A3-14-07 21 - 16 - 5 A 13-6-53 5.000R\$ 31 - 2.500 R\$ 3 ANOS 12-10-54									1
CIRURGIA	{ LAPAROTOMIA EXPLORADORA { AGULHAS VITALIUM	INOPERAVEL - MUSTARDA NITROGENADA { 10 mg 2 ANOS								3
EXCLUSIVA	{ HISTERECTOMIA TOTAL VIA ABDOMINAL - H <sup>35</sup> V 5 ANOS E 10 ANOS	ESTADIAMENTO - D				60%		17	3	20
CIRURGIA	{ CIRURGIA VITALIUM	CORIOPITELIOMA		1 ANO						1
CURIETERAPIA	{ CURIETERAPIA RECIDIVA VAGINAL, COTO RESTANTE ETC			20%				3	5	8
CIRURGIA + ROENTGENTERAPIA	{ 5 ANOS E 10 ANOS			60%				5	10	15
INOPERAVEL OU ABANDONO								8	6	14
										110

ORIENTAÇÃO DA TÉCNICA: Quando está comprovado o diagnóstico clínico, pelo exame anatomo-patológico será feito a curieterapia na Seção de Radioterapia do Serviço.

Quando houver sinais clínicos, hormonal e mesmos citológicos suspeitos, a paciente será encaminhada a Seção de

Radioterapia, onde internada fará os raspados do canal e cavidade uterina, e introdução do radium intra-cavitário e vaginal, enquanto, aguarda o resultado anatomo-patológico. Sendo êste positivo o tratamento clássico (Curieterapia) será praticado, conforme técnica descrita abaixo:

QUADRO 10  
RADIUM CORPO DE ÚTERO 25 Mg. Rae.

HISTEROMETRIA	N.º DE TUBOS NO TANDEM	Mg. Rae. TOTAL	COMPRIMENTO		Mgh 1.000 r	DOSE/HORA a 2 cm.	N.º HORAS 1.000 r	N.º HORAS 4.000 r	N.º HORAS 5.000 r
			TOTAL	ATIVO					
5,5 - 6	2	50	5,0	4,5	642	78 r	12,8 h	51 h	64 h
8 - 9	3	75	7,5	7,0	812	92 r	11 h	44 h	55 h
11 - 12	4	100	10,5	9,5	1002	100 r	10 h	40 h	50 h

### CURIETERAPIA I

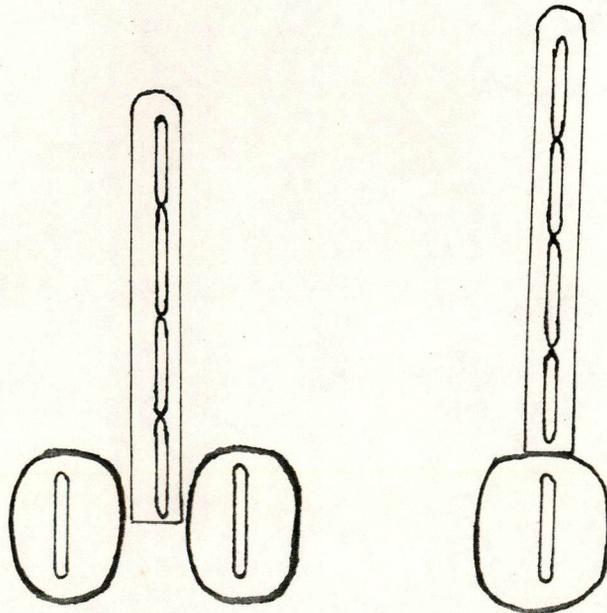
Todo o comprimento do útero, até seu fundo, precisa ser tratado, por isso será inserido o aplicador intra-útero mais longo que o órgão possa comportar. Ao mesmo tempo é necessária a maior dose possível em profundidade, assim o tubo mais grosso deverá ser inserido. Não recorrer à dilatações excessivas.

A quantidade de rádio varia com o comprimento do útero e a técnica é melhor descrita sob a terminologia de unidade, sendo a unidade de 25 mg Rae. com 0,5 mm Pt. de filtragem e 25 mm de comprimento total. Serão empregadas tantas unidades em linha quantas couberem na cavidade uterina, acrescida de uma unidade na vagina.

O aplicador intra-uterino é de borracha dura com 1 cm. de diâmetro, tendo uma de suas extremidades arredondada para facilitar a inserção.

O componente vaginal será obtido de uma das seguintes maneiras:

- a) — em média um ovóide médio carregado com 1 unidade é colocado contra a cervix em linha (em tandem) com o radium intra-uterino. Se a vagina é pequena coloca-se 1 ovóide pequeno com 1 unidade, porém tendo o cuidado de fazer um bom tamponamento, principalmente no sentido do septo reto-vaginal.



b) — se os fundos de saco vaginais forem amplos, o útero móvel e se o colo não estiver comprometido, melhora-se a distribuição da dose fazendo fogo cruzado sobre a cervix. Para isso, 2 ovóides pequenos, cada um contendo a metade da unidade, são colocados nos fundos de saco laterais o mais alto possível e tamponados em posição.

A dose desejada é de 10.000 r no ponto (A), em duas inserções com 5 dias de intervalo. Na realidade esta dose corresponde biologicamente aos 8.000 r feitos no tratamento do câncer do colo uterino.

A dilatação do colo deve ser feita de maneira a permitir a passagem fácil do aplicador que tem 1 cm de diâmetro e deixando naturalmente pequena margem para a drenagem. Nunca dilatar demasiadamente.

Após a dilatação será procedida a curetagem, sendo o radium colocado com o devido tamponamento.

No caso de retro-flexão será tentada sua correção, colocando-se a paciente em decúbito ventral. Caso o útero esteja imóvel ou por qualquer outra razão não fôr possível a correção da posição uterina, coloca-se na extremidade do aplicador, junto do fundo uterino, apenas 1/2 unidade.

Quando o processo propaga-se para a vagina, às vezes tomando toda a parede vaginal, o tratamento mais aconselhado é

feito com a inserção de um tubo espesso de borracha esponjosa, tendo tubos de radium em tandem, de carga equivalente a 1/2 unidade. Nesta circunstância a terapêutica será considerada como paliativa e a dose será de 6.000 r na superfície do tubo de borracha.

Quando a propagação vaginal é feita em lesões independentes e limitadas, cada uma delas será tratada como lesão da vagina.

Se a comprovação histopatológica fôr negativa será o radium retirado e a paciente encaminhada à seção de cirurgia ginecológica. Ali repetiremos a colheita de material por aspiração, para citologia, do canal e cavidade após introdução de 3 cc. de soro fisiológico. Nôvo raspado fraccionado é praticado do canal e endométrico e se continuarem negativos, faremos cirurgia radical profilática devendo ser a peça operatória estudada rigidamente na seção de anatomia patológica visando encontrar o estadiamento 0. Sendo positivo o raspado, na seção de radioterapia, far-se-á a dose completa conforme já explicamos anteriormente.

Decorridos 60 dias, por via abdominal praticamos histerectomia total com ooforo-salpingectomia bilateral com ressecção alargada da vagina. A peça operatória fechada, é enviada ao anátomo patologista que fará a documentação fotográfica e os respectivos estudos, visando verificar a eficácia do radium (células neoplásicas vivas em plena atividade? degeneradas? em degeneração? outras alterações? qual a profundidade atingida pelo ra-

diuim, qual a porção uterina que recebeu mais irradiação e qual a que recebeu menos — frequência? Na nossa casuística podemos apresentar vários casos com 60 dias decorridos — 6 meses — 12 meses — 1 ano — 2 anos, etc. Pediremos aos colegas presentes que não deixem de exigir exames histopatológicos da peça operatória nos casos irradiados e operados seja em que prazo fôr. Pediremos ainda para citar os casos de recidivas locais e a distância — vagina, pelvis, bexiga, reto e implantes após cirurgia — abdome, parede abdominal, etc.

Para a realização desta cirurgia citaremos as técnicas e cuidados seguidas no Instituto Nacional de Câncer tão indispensáveis para evitar metástases, recidivas ou implantes ora na vagina, ora na parede abdominal (cicatriz operatória), ocorrências bastante frequentes e já mencionadas por nós várias vezes.

### TÉCNICA

1 — Assepsia rigorosa da vagina com o auxílio do espécuro. Pequeno tamponamento da cavidade uterina com gaze embebida em formol à 10%.

2 — Fechamento da cavidade uterina, por pontos separados no orifício externo do colo. Pequeno tamponamento vaginal com gaze embebida em metafen.

3 — Aberto o abdome, minuciosa exploração do fígado, estômago, baço, rins, epíplon e gânglios aórticos. Na pélvis exame cuidadoso, delicado manuseio do corpo uterino, trompas, ovários, paramé-

trios, ligamentos, ureteres, bexiga, reto e cadeias ganglionares.

4 — Apreensão e tração do útero por duas pinças longas de Kocher pelos cornos tubários e ligamentares (redondos), completando dêste modo o fechamento da cavidade uterina. Abandonar as clássicas pinças de Museux e Pozzi no fundo do útero, como meio de apreensão e tração uterina.

5 — Os ligamentos infundibulos pélvicos são pinçados ambos ao mesmo tempo bem juntos à pelvis e antes de seccionar um dêles. Abre-se o folheto peritoneal posterior, reconhecer e isolar parcialmente os ureteres.

6 — Os ligamentos redondos são também seccionados entre duas pinças e bem junto a sua saída da pélvis.

7 — Isola-se amplamente a vagina da bexiga e do reto, devendo sua seção se processar quatro centímetros no mínimo da exocervice. Sendo êste limite dado por nôvo tamponamento de gaze pela via vaginal.

8 — O fechamento vaginal será parcial, com catgut, por sutura interrompida e hemostática em tórno de suas paredes. Antibióticos. Não drenamos a pélvis.

9 — Peritonização pélvica a mais completa.

10 — Lavar as mãos em solução de oxianeto de mercúrio, ou melhor ainda, trocar as luvas antes do fechamento do ventre, que deverá ser executado com outro material cirúrgico, para evitar os

tão freqüentes implantes de células cancerosas.

11 — Movimentar a paciente no leito o mais cêdo possível, (flexão e extensão

dos membros inferiores de hora em hora), a fim de se fazer a profilaxia das não raras doenças de estase.

#### QUADRO 11

##### DESVANTAGENS DA CURIETERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA (*Bastiaanse - Cirurgião - Amsterdam*)

I — Adiamento da operação, permitindo a propagação do processo e suas metástases.

II — Infecção pela introdução do radium e aumento do processo inflamatório até a impossibilidade operatória.

III — A manipulação associada a introdução do radium, pode introduzir células cancerosas na rede linfática (perigo de irradiação ao radio-terapêuta).

IV — A cessação da hemorragia, leva a paciente já fora do hospital, a recusar o tratamento complementar (cirurgia).

Para contornarmos êste movimento encaminhamos nossas pacientes para o Hospital Mário Kroeff onde aguardará o tratamento cirúrgico complementar inter-

nada e amparada por terapêutica geral tão necessária nestes casos — mesmo assim, houve abandono do 2.º tempo do tratamento.

## CONCLUSÕES

I — O problema do câncer do corpo uterino está caminhando para uma resolução satisfatória, devido ao diagnóstico precóce pela citologia enriquecida — lavagem endometrial com sôro fisiológico esteril 3 cc. e respectiva aspiração — contrações uterinas pelo tartarato de ergotamina 0,2 mgs. na veia e colheita do material sob o contrôle da colposcopia.

II — O estadiamento 0 (zero) do corpo uterino vem surgindo com certa freqüência, conseqüente à orientação por nós apresentada isto é, sintomas imperitinentes com exames histopatológicos repetidos negativos. Operar radicalmente pensando na possibilidade do carcinoma estadio 0.

III — Com os métodos propedêuticos, atuais na clínica de prevenção do colo uterino procuramos profilaticamente colher material do canal e cavidade uterina como rotina de tôda mulher depois da menopausa. Só assim conseguiremos também o diagnóstico precóce do carcinoma do corpo uterino.

IV — Tôda hemorragia por via vaginal, pensar em primeiro lugar na presença do câncer, mesmo em presença de miomas, polipos, etc. Praticar sintomaticamente os raspados do canal e cavidade uterina nas operações meno-conservadoras (miomectomias — miometrectomia — histerectomia fúndica, etc.) e na histerectomia sub total quando fôr impossível a total.

V — O carcinoma do corpo do útero evolue lentamente, a sua propagação se faz com rara exceção depois que ultrapassa os diversos planos do órgão. Não existe nenhum fundamento cirúrgico até o presente momento, que autorize o cirurgião a extirpar os paramétrios e a fazer linfadenectomia pélvica (Brunswick) nos casos de câncer do corpo uterino operável. Isso agrava o risco operatório. Geralmente, todos nós sabemos, que tais pacientes portadoras dêste tipo de câncer são idosas, obesas, hipertensas, diabéticas não se falando das sérias complicações post-operatórias.

VI — Cautela com as irradiações para o tratamento dos estados mórbidos benignos do aparelho genital, pela alta ocorrência posterior de câncer do endométrio.

VII — Cuidado com a estrogênio-terapia, mesmo em doses mínimas, mas prolongadas, porque o fator tempo é mais importante do que a dose.

VIII — A hiperplasia glandular cística em mulheres idosas post-menopáusicas deve ser considerada como précuroras do câncer do corpo uterino. Operar radical e profilaticamente, havendo ainda possibilidades de se encontrar estadiamento 0.

IX — Os melhores resultados terapêuticos obtidos, foram pela associação do radium, intra cavitário e vaginal como complemento; 60 dias após cirurgia radical via abdominal com cuidados anterior-

mente expostos em 11 ítems, que nos mostraram sua eficácia, evitando os frequentes implantes na cicatriz operatória.

X — Nos casos inoperáveis clínica ou cirurgicamente, impõe-se a curieterapia intra-cavitária seguida ou não de Roentgenerapia (cobalto — cesio — ou megavoltagem, etc.).

XI — Finalmente em 11 casos de carcinoma do corpo uterino nos estadiamentos I-A: 8 casos; I-B: 1 caso; e II: 2 casos, operados entre 1955 e 1959; decorridos de 3 a 10 meses da curieterapia clássica do Serviço, foram estudadas cuidadosamente as peças operatórias pelo anatomo-patologista. Evidenciaram 6 casos positivos, isto é, presença de células cancerosas em plena atividade 58.1%; e 5 casos negativos 41.9%.

### CONCLUIMOS:

1.º — que a curieterapia exclusiva é insuficiente — complementada no entanto pela cirurgia, temos conseguido percentuais de 80% de cura.

2.º — mesmo conhecendo e relembrando as desvantagens da curieterapia pré-operatória proposta por Bastiaanse em 1952, (principalmente nos ítems I adiamento da operação, permitindo a propagação do processo e suas metástases e IV quanto a cessação da hemorragia, leva a paciente já fora do hospital, a protelar e recusar o tratamento cirúrgico complementar) continuamos a empregar a associação das duas armas (curieterapia + cirurgia), sendo a cirurgia executada dentro dos 11 ítems citados neste trabalho.

### RESUMO

O A. faz um estudo da atualização dos conhecimentos sobre o câncer do corpo uterino, baseado em casuística do Instituto Nacional de Câncer.

Conclue :

1.º — Que a curieterapia exclusiva é insuficiente; complementada pela cirurgia tem conseguido percentuais de cura de 80%.

2.º — Que reconhecendo as desvantagens da curieterapia pré-operatória, continua a empregar a associação das duas armas (curie + cirurgia).

### SUMMARY

The author studies the actual knowledge of cancer of uterine body, using the National Institute of Cancer casuistic and conduits.

1st — Curietherapy only is not enough; finished by chirurgic assoatead, has get percentuals of cure of 80%.

2nd — That realizing the disadvantages of the pre-operative curietherapy, continues to use the association of the two arms (curie & surgery).

## CONTRÔLE PERIÓDICO DE TUBOS E AGULHAS DE RADIUM

LÚCIO DOS REIS PIEDADE \*

A utilização de substâncias radioativas na medicina, a par dos grandes benefícios e progressos que proporcionou no diagnóstico e terapêutica de certas doenças, trouxe, também alguns problemas.

Trataremos neste trabalho do controle a que os tubos e agulhas de radium deverão ser submetidos, periodicamente, com o fim de evitar a possibilidade de acidentes sérios e graves.

Um tubo ou uma agulha de radium é constituído por uma quantidade conhecida de um sal de radium (geralmente cloreto) contida no interior de um cilindro ôco, feito de uma liga de platina-irídio com paredes de espessura determinada. O sal de radium pode ser colocado diretamente no tubo ou em pequenas capsulas de vidro ou de metal denominadas células. Desta forma, a distribuição da substância radioativa no interior do tubo pode ser seletiva facilitando a sua utilização, visto algumas vezes, por exigência da técnica utilizada, ser necessário uma carga maior em suas extremidades.

Os tubos são hermêticamente fechados e suas dimensões são conhecidas, bem

como o comprimento da célula ou células onde se acha o material radioativo — fator importante, chamado comprimento ativo.

A liga de platina-irídio que constitui o cilindro que contém o radium é material de grande resistência, durabilidade e de ponto de fusão muito elevado, permitindo a esterilização de tubos e agulhas sem dano. No entanto, o manuseio com pinças metálicas para aplicação no paciente, a fervura em água comum para sua esterilização, choques e quedas sobre superfícies duras, acarretam, no fim de certo tempo, dano às suas paredes metálicas.

O radium, em equilíbrio com os produtos originados de sua desintegração, gera ininterruptamente radon, emissor de partículas alfa, de energia baixa e meia vida curta, que por sua vez, se desintegrando dá lugar à formação de outros elementos emissores de radiação gama. Ora, sendo o radon um gás, facilmente escapa de um tubo ou agulha danificado contaminando o recipiente e os espaços mais próximos e com o tempo até mesmo locais distantes, ocorrendo, então, o perigo de respirar-se a sua

\* Físico da Seção de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer do S.N.C.  
Chefe: Dr. Osolando Machado.

emanação. Desta forma, o uso de tubos ou agulhas de radium que apresentem escapamento de radon pode ser de extrema periculosidade.

O grande perigo consiste, porém, na manipulação de rotina por técnicos, enfermeiras e médicos dos tubos danificados pois o radon pode fixar-se nos pulmões, acarretando todos os problemas de uma radiação não controlada, cuja gravidade facilmente se constata lembrando que a família radioativa do radium possui membros de longa vida — 1690 anos — emissores de beta e gama.

O radon pode também impregnar a roupa, pele, cabelos, unhas e outras partes do corpo, levando a contaminação para outros ambientes, tais como os lares dos trabalhadores, seus lugares habituais de repouso, recreio ou outras ocupações, contaminando objetos, alimentos, e uma infinidade de outras pessoas. Além disso o material utilizado no trabalho com os tubos danificados se contaminado profundamente, torna-se imprestável, passando a ser um novo problema o seu descarte, pois constituirá uma nova fonte permanente de irradiação.

Cofres e emballagens de chumbo, caríssimos, serão contaminados se não fôr feito periódicamente um levantamento das agulhas e tubos em uso, afastando-se as que apresentarem qualquer defeito.

Um dos métodos utilizados neste controle é o seguinte: em um pequeno tubo de ensaio de vidro ou plástico, coloca-se o tubo de radium, em questão,

com algodão, arrolhando-se bem. A seguir, deixa-se em um local especial do Laboratório, com proteção de chumbo. Após vários dias, se o tubo de radium apresentar vasamento, o algodão estará impregnado de radon, isto é, o algodão absorve o radon. É então levado para outra sala onde um aparelho contador de radiações acusa o nível de radiação do algodão. Estando a contagem em torno do nível de "background" o tubo estará perfeito e pode voltar para uso rotineiro por mais um período. Caso o algodão tratado apresente no contador um aumento relativamente grande, em relação ao nível de "background", não há dúvidas quanto ao estado defeituoso do tubo, e este é condenado. Se a contagem dos impulsos é maior apenas duas ou três vezes que a contagem de "background", trata-se de uma pequeníssima fissura no tubo de radium não tendo escapado quantidade de radon suficiente para impregnar o algodão. Neste caso, para evitar dúvidas, deixa-se o tubo de radium em contato com o algodão por um período maior, ou utiliza-se outro processo mais sensível.

Este método descrito, muito simples na sua execução, é realmente eficiente e prático, sendo aconselhável a todas as clínicas que trabalham com radium.

Outro método de testar tubos ou agulhas consiste em deixar-se o tubo de radium mergulhado num tubo de ensaio, com água destilada e carvão ativo. Como no método do algodão, deixa-se algum tempo o tubo de radium, retirando-o

após. No dia seguinte, leva-se a água e o carvão, depositado no fundo do tubo de ensaio, ao contador de poço. O radon é absorvido no carvão ativo muito mais intensamente que no algodão. A vantagem deste processo está na economia de tempo, menor manipulação de tubos e agulhas, possivelmente danificados e, na análise quantitativa do radon emanado, desde que se conheça a quantidade de carvão e de água destilada presente em cada tubo e o fator de sensibilidade do contador de poço. Entretanto, a presença de resíduos radioativos no material e a necessidade de descontaminação de muita vidraria são grandes inconvenientes.

A extrema sensibilidade do método é por um lado um auxiliar precioso, nos casos em que o método do algodão é impreciso. Entretanto, desde que haja emissão de radon, a captação se faz tão intensamente que, sob pena de danificar o contador de poço, se torna impossível a análise quantitativa do material, limitando-se, entretanto, o método à verificação de existência ou não do radon no preparo. É um método delicado, que exige aparelhagem adequada, e que requer pessoal especializado. Como foi dito acima, é útil nos casos em que o método do algodão não consegue precisar se o tubo está ou não danificado, em virtude de pouquíssima emissão de radon.

Outro processo é o da auto-radiografia dos tubos e agulhas que além de demo-

rado, exige grande técnica por parte do operador, visto o resultado depender não só da densidade linear do tubo ou agulha e do tempo de exposição, mas ainda da sensibilidade da emulsão, do tipo de filme, revelador e fixador usados.

Além disso, mesmo obtida uma imagem satisfatória, só quando a danificação do tubo é praticamente macroscópica é que a auto-radiografia revela a fuga do radon. É um método trabalhoso, cujos resultados imprecisos não o indicam para um trabalho de rotina.

Quanto ao destino dos tubos de radium, sem valia para o uso médico, faz-se o seguinte: colocam-se dois, três ou quatro tubos, conforme o caso, até um máximo de 30 miligramas de radium, em um pequeno tubo de vidro, fecham-se o mais rápido e perfeitamente possível, por meio de um maçarico de chama fina, a fim de não afetar mais ainda os tubos. Uma vez lacrados, os tubos de vidro, com etiquetas declarando a quantidade de radium, são depositados num cofre de chumbo, revestido internamente com algodão, que no fim de algumas semanas será testado de modo usual para se ter certeza sobre a vedação dos tubos. Daí por diante, o problema passa à alçada da administração do hospital, que poderá providenciar a recuperação dos tubos de radium com a firma fabricante ou poderá doá-los a instituições de pesquisas físicas e químicas ou a faculdades de ciências, devidamente aparelhadas para tal fim.

## RESUMO

O autor inicia seu trabalho com considerações acêrca da constituição dos tubos e agulhas de radium e sôbre os fatôres externos que causam danos na estrutura metálica.

Revela, em seguida, os perigos provocados pela manipulação de tubos e agulhas danificados e descreve os métodos utilizados no Setor de Física da Seção de Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer no contrôle periódico a que são submetidos.

## SUMMARY

The author in his paper points out the importance of the periodical examination of radium needles and radium tubes aiming at the detection of damage of the metallic structure and gives indication to the factors wich damages such metallic structure.

