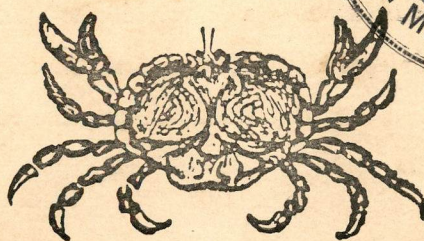
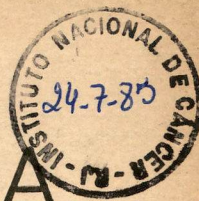


Ex 2
515C

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Câncer




INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
BIBLIOTÉCA

Volume 21

Dezembro, 1965

Número 30

Rio de Janeiro, _____ Brasil

 **PODE S. IR NA 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 acôrdo 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

Este número da Revista Brasileira de Cancerologia é dedicado à memória do Prof. Antônio Prudente, ex-Diretor do Serviço Nacional de Câncer, exemplo de amor e dedicação ao trabalho, um dos pioneiros da Luta Contra o Câncer no Brasil.

ANTÔNIO PRUDENTE antes de tudo era um justo. Tive a satisfação de pelo menos nos seus últimos 3 lustros de vida laboriosa, trabalhar de perto sob sua orientação no Serviço Nacional de Câncer. Simples, sereno, trabalhador e de pureza inigualável no que concerne aos problemas da cancerologia, sempre teve como escopo a elevação do bom nome da Instituição que por duas vêzes dirigiu como Diretor. Além de seu auxiliar direto, como Chefe da Seção de Organização e Contrôle do Serviço Nacional de Câncer, tive a felicidade de conviver com seus familiares desde longa data e sinto, como homem, amigo, médico e colaborador esta perda irreparável da Medicina Brasileira.

Sua conduta reta e desinteressada, não o fez rico, mas granjeou de seus patrícios e no exterior o respeito e a admiração.

A Revista Brasileira de Cancerologia dedica êste número à sua memória.

Dr. E. PENIDO BURNIER
Redator da R. B. C.

PALAVRAS PROFERIDAS PELO DR. M. SANTOS-SILVA,
DIRETOR DO S.N.C., AO DAR INÍCIO À REUNIÃO
ESPECIAL DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER EM
HOMENAGEM PÓSTUMA AO DR. ANTÔNIO PRUDENTE

Santo Agostinho definia a ansiedade que acompanha o homem, como a expressão subjetiva decorrente da certeza da morte. Todavia, para combater êsse sentimento, o homem, que não tem êle mesmo experiência sôbre a natureza da morte, adquire a sensação da imortalidade e assume atitude imortal, mesmo em face da doença incurável.

Essa foi sempre a atitude de Antônio Prudente. Morreu como acentuou F. Fialho, fazendo planos para o futuro. Que seus planos frutifiquem, pois eram planos não individualistas, mas que visavam o bem-estar comum — a causa da luta contra o câncer. Prudente deixou escola — o formidável grupo de São Paulo que, certos estamos, manterá imortal a obra de Prudente, seu ideal e sua memória.

SESSÃO DA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DO DIA
23 DE SETEMBRO DE 1965.

Sr. Presidente :

Quero solicitar da Academia um voto de profundo pesar pelo passamento de um dos mais conspícuos membros desta casa, o Prof. ANTÔNIO PRUDENTE.

Emérito cirurgião, notabilizou-se particularmente pela sua extrema dedicação à causa do câncer, sendo um dos pioneiros da luta contra essa doença em nosso país.

Sua obra em São Paulo foi verdadeiramente notável, pois contando apenas com a contribuição do povo, construiu um hospital que é hoje verdadeiro monumento para o estudo e o tratamento do câncer.

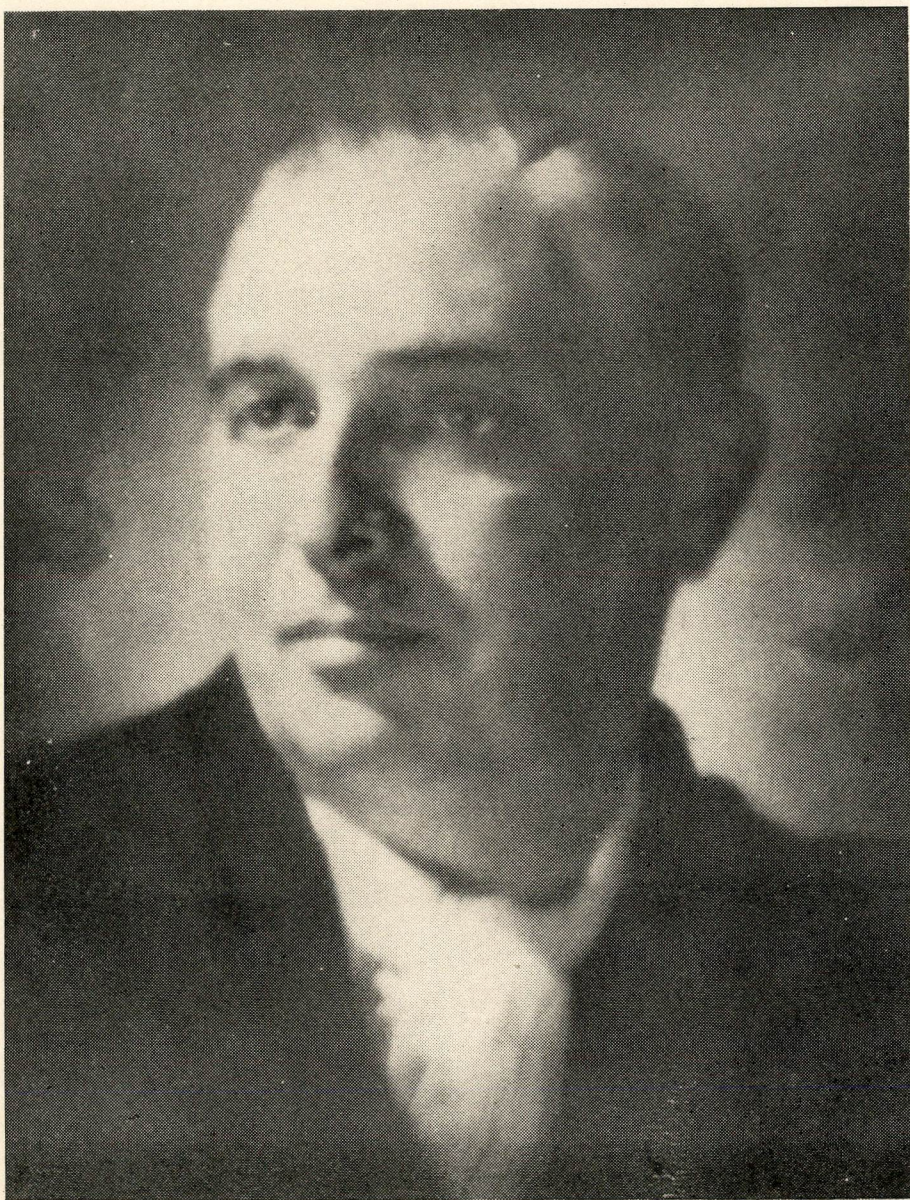
Os reflexos desta obra fizeram-se sentir em outras cidades do interior, com a criação de novos hospitais e ambulatórios ao mesmo tempo que estendeu em todo o território paulista uma vasta rede de propaganda e educação, visando a levar ao público os conhecimentos básicos relativos ao diagnóstico precoce do câncer, chave de todo o problema.

Neste sentido, contou sempre com a colaboração preciosa e inestimável de sua esposa, D. Carmen Annes Dias Prudente, a quem rendemos nossas homenagens.

Tendo sido o organizador do IV Congresso Internacional de Câncer, realizado em São Paulo em 1954, teve daí para cá a sua saúde seriamente abalada.

Assim mesmo, por duas vezes, assumiu a direção do Serviço Nacional de Câncer, oportunidade em que como seu Vice-Diretor, tive ocasião de observar ao lado do grande e operoso técnico e administrador, um idealista de vontade férrea, ilibado caráter, reunindo tôdas as qualidades de grande cidadão brasileiro.

Acadêmico Sérgio Azevedo



SUMÁRIO

Introdução	3
Antônio Prudente, meu Marido	8
<i>Carmen Prudente</i>	
Carta de Carmen Prudente, lida na abertura da III Convenção Brasileira de Organizações Femininas de Luta Contra o Câncer	10
Curriculum Vitae do Prof. Antônio Prudente	10
<i>Prof. Antônio Prudente</i>	
Tratamento do Câncer do Esôfago	37
Orientação para Diagnóstico e Tratamento das Afecções Malignas da Mama e região Mamária	49
<i>Jaime de Queiroz Lima</i>	
Ante-Projeto do Serviço de Registro de Câncer de Pernambuco	57
<i>Adonis de Carvalho</i>	
Reação de Guerreiro e Machado em Portadores de Neoplasias Malignas	65
<i>Edison Reis Lopes</i>	
<i>Fausto Edmundo Lima Pereira</i>	
<i>Edmundo Chapadeiro</i>	
Perspectivas da Pesquisa em Cancerologia	69
<i>M. Santos-Silva</i>	
Câncer e Charlatanismo	73
<i>Antônio Carlos Campos Junqueira</i>	
Epidemiologia do Câncer no Brasil — Registros de Câncer	77
<i>Antônio Pedro Mirra</i>	
The Genesis of Human Breast Cancer	85
<i>Aurélio Monteiro</i>	
Alterações no Organismo Provocadas pelo Câncer	101
<i>José Ramos Júnior</i>	
Radiações Ionizantes e Carcinogênese	127
<i>Aristides Pinto Coelho</i>	

NOTICIÁRIO

Discurso de Agradecimento do Dr. M. Santos-Silva em Pôrto Alegre	175
Discurso proferido pelo Dr. M. Santos-Silva na Seção de Instalação da IV ^a . Jornada Brasileira de Cancerologia	176
Discurso do Dr. Carlos Osório Lopes, por ocasião da Inauguração do Pavilhão de Fisioterapia do Hospital de Câncer de Pôrto Alegre	178

ANTÔNIO PRUDENTE, MEU MARIDO

Carmen Prudente

Antônio Prudente, foi, mais do que tudo, um homem bom. Idealista absoluto sacrificou conscientemente a sua vida para atingir os seus fins — a luta contra o câncer, em tôdas as frentes. Iniciou-a em 1929 e só a deixou, arrebatado pela morte. Afligido pela artrite reumatoide, após o término do 6.º Congresso Internacional de Câncer, que presidiu em São Paulo em 1954, foi-lhe aconselhado moderar a atividade intensa. Com um sorriso de confiança prosseguiu na luta, porém, serenamente, sem ligar para o prejuízo que essa dedicação poderia causar à sua saúde e aos seus interesses particulares.

Tenho pena daqueles que compreenderam, tarde demais, que seu idealismo estava muito acima dos interesses mesquinhos de classe; que as suas mãos generosas esbanjavam os convites que recebia, enviando colegas em seu lugar, a fim de desfrutar as viagens e as facilidades que o seu nome respeitado atraía.

Sofremos muitas injustiças, e até calúnias, por causa das campanhas em favor do Instituto Central do Câncer de São Paulo, mas êle jamais guardou ódios, nem rancores. Quando me via indignada, sentindo-o profundamente magoado, dizia-me carinhosamente: “Deixe, meu bem, Deus está vendo tudo. É melhor ser ofendido do que ofender. . . Tenho pena dos remorsos que vão sentir. . .” A maior provação mandou-lhe Deus no próprio dia em que devíamos festejar vinte e cinco anos de uma união perfeita. O sofrimento que começou nesse dia prolongou-se por vinte e um meses, entre horas de angústia e clarões de esperança.

Sua extraordinária fibra moral jamais permitiu que, durante todo êsse tempo, uma só queixa, uma só palavra de revolta, entristecesse aqueles que tanto o amavam, cercando-o de carinho até o fim.

Pelo contrário, quando mais se intensificava o seu sofrimento, mais êle se aproximava de Deus na paciência e na conformidade. Seu espírito fervoroso oferecia o sacrifício de seus padecimentos em favor das almas

abandonadas. E, no entanto, Antônio Prudente, amava a vida com entusiasmo pelo que ela dava de felicidade no lar e no trabalho, nas viagens — de que tanto gostava — que sempre estavam ligadas à nossa tarefa, no cumprimento do dever, na solidariedade humana total.

Antônio Prudente jamais teve uma atitude que não fôsse honesta. Nunca transigiu com a consciência. Sempre procedeu com integridade absoluta.

Criar um hospital para atender os indigentes que tivessem câncer, foi a sua obsessão e Deus permitiu que realizasse o seu sonho em 1953, inaugurando o Instituto Central da Associação Paulista de Combate ao Câncer.

Sua vida foi tôda um canto de amor ao próximo. Como se aplicam à sua impressionante personalidade, as palavras das Escrituras : "... e êle se foi, deixando de sua vida, a saudade da felicidade que deu aos seus e do bem que fêz aos outros".

A recompensa divina veio colhê-lo, inesperadamente, mansamente, enquanto dormia. Deus poupou-lhe, e a mim, a amargura de um último olhar de amor e despedida.

Afinal descansou, mesmo, na santa paz do Senhor para acordar na Vida Eterna.

E com o coração cheio de tristeza e de tanta saudade, dobrando-me ante a Vontade implacável de Deus Nosso Senhor — tão dura de aceitar — eu peço com as palavras de São Bernardo :

"Consolai, Senhor, o coração que despedaçaste e ajudais-me a viver e a olhar para o Céu, onde acreditamos firmemente que êle nos espera e de onde vela por nós. Não separeis, Senhor, aquêles que se amaram na Terra".

CARTA DE CARMEM PRUDENTE, LIDA NA ABERTURA DA
III CONVENÇÃO BRASILEIRA DE
ORGANIZAÇÕES FEMININAS DE LUTA CONTRA O CÂNCER

São Paulo, 14 de outubro de 1965.

Sra. Presidente da *III Convenção Brasileira de Organizações Femininas de Luta Contra o Câncer*, e demais Autoridades presentes :

Esta III CONVENÇÃO, lançada entre aplausos e expectativas, não saiu de meu pensamento nestes dois anos de intervalo.

Outros convites foram-nos enviados, ao Prudente e a mim, com um ano de antecedência, para a mesma época em que viria a ser marcada essa magnífica Reunião de Pôrto Alegre.

Se, antes, a premência do compromisso assumido com tanta antecedência me impediria o comparecimento à III CONVENÇÃO, agora tenho a dupla responsabilidade de manter a palavra dada por meu marido. Tanto eu, quanto o Prudente, fomos convidados como Hóspedes Oficiais e Relatores do Congresso Internacional de Voluntários do Câncer, que abre em Toronto, Canadá, no mesmo dia e à mesma hora em que se inaugura, em Pôrto Alegre, esta Convenção.

Criador da RÊDE FEMININA DE COMBATE AO CÂNCER da ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE COMBATE AO CÂNCER, do primeiro movimento do País — era o maior desejo do Prudente que essa denominação se estendesse a tôdas as Organizações de Combate ao Câncer do Brasil, pois a simples expressão RÊDE mostra a forma de agir, apanhando o inimigo, nas suas malhas, ou os recursos para destruí-lo.

Agradeço a tôdas as amigas aqui reunidas, que atenderam o meu apêlo, desde a I Convenção.

Agradeço a colaboração que vêm dando ao grande problema da Luta Contra o Câncer no nosso País.

Agradeço a lealdade que sempre encontrei nas discussões francas dos nossos encontros, cujo único objetivo sempre foi o bem-estar do indigente atingido pelo Câncer.

Nesta hora, em que estão tôdas aqui reunidas, peço que o pensamento se volte para a amiga distante que, acabrunhada pela tristeza, enfrenta sòzinha, pela primeira vez, a responsabilidade de continuar a luta sem o companheiro perfeito, cujo nome não pode morrer.

CURRICULUM VITAE
do Prof. Antonio Prudente

FULL NAME: ANTÔNIO PRUDENTE MEIRELLES DE MORAES

BORN: JULY 8, 1906, in SÃO PAULO — BRAZIL

A) DIDATIC ACTIVITIES-TITLES FROM UNIVERSITIES

- 1) 1931-1934 — He started his teaching activities as Assistant Professor of Surgical Technic in the Faculty of Medicine of the University of São Paulo, on the Department headed by Prof. Benedito Montenegro.
- 2) Full professor of Reconstructive and Plastic Surgery at the "ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA" (São Paulo).
- 3) 1939-1940 — Teacher of General Surgery in the "Escola Paulista de Medicina".
- 4) 1940 — Post-graduated conference: "Emergency Surgery" (20 lectures).
- 5) 1943 — Lectures about "War Surgery" in the American Red Cross and in the University of Brazil.
- 6) Invited speaker in several conferences about Surgery and Cancerology in many cities of Brazil.
- 7) Lectures as invited professor in several Universities of Brazil: Rio de Janeiro, Paraná, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Bahia, Pernambuco, São Paulo and Catholic University of São Paulo.
- 8) 1947 — Lecture as invited professor in the New York Scholl of Medicine about "Surgical treatment of breast cancer".
- 9) 1950 — Lecture (Conférence Magistrale) in the University of Paris, about "The problem of amputation in cancer".

- 10) 1956 — As invited professor in the University of Cairo, two series of lectures for Doctors and Students about "Cancer Surgery" (30 lectures), Directed 10 Symposia and performed 10 operations as practical demonstrations.
- 11) Lectures in the Faculty of Medicine and Medical Societies of Buenos Aires, Montevideo, Assuncion, Rosario de Santa Fé, Santiago do Chile, Lima, Bogotá, Mexico-City, New York, Chicago, St. Louis, New Orleans, Paris, Berlin, Giessen, Rome, Padova, Lisboa, Cairo, Tokyo, Osaka.
- 12) In 1939 he received the title of Associated Professor of Surgery at the Faculty of Medicine — University of Brazil, after having participated in a competition, in which was classified as first.
- 13) In 1950, 1951 and 1952, special courses of 45 lectures each, with operative demonstrations about "Surgery of Cancer".
- 14) Organized the program for the residents of the "Instituto Central de Câncer", including 150 lectures and 40 demonstrations of surgery in "cadaver", Large part of the program was given by himself.
- 15) Lectures in the Annual Conference for Volunteers in Cancer (1961-1962-1963), held at the "Instituto Central do Câncer".
- 16) Member of the Board in several competitions to chairs of Surgery. Gynecology and Orthopedics in Several Faculties of Medicine of Brazil.

B) PRESENT POSITIONS AND ACTIVITIES

- 1) Full professor of Surgery at the "Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal".

- 2) Director of the "Instituto Central do Câncer" — São Paulo.
- 3) Vice-President of the Pan-Pacific Surgical Society.
- 4) Member of the Executive Committee of the U.I.C.C.
- 5) President of the Technical Council of the "Associação Paulista de Combate ao Câncer".

C) PAST POSITIONS AND ACTIVITIES

- 1) Assistant Professor of Surgery at the "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo" — 1931-1934.
- 2) Head of the Department of Surgery of the "Caixa de Aposentadoria e Pensões dos Ferroviários da Sorocabana" — 1934-1942.
- 3) Head of Surgery at the "Departamento Estadual de Lepra" — 1934/1937.
- 4) Director of the "Primeira Clínica de Tumores da Associação Paulista de Combate ao Câncer" — 1948/1953.
- 5) President of the Section of Surgery of the "Associação Paulista de Medicina" — 1940.
- 6) President of the "Latin American Society of Plastic Surgery" — 1940/1943.
- 7) Member of the Executive Committee of the U.I.C.C. — 1947-1950.
- 8) Vice-President of the U.I.C.C. — 1950/1953.
- 9) Member of the International Cancer Research Committee of the U.I.C.C. — 1947/1950.
- 10) President of the "Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica" — 1951.
- 11) President of the Section of Cancerology of the "Associação Paulista de Medicina" — 1953.
- 12) Director of the "Serviço Nacional do Câncer do Ministério da Saúde" — 1954.
- 13) Director of the "Serviço Nacional do Câncer do Ministério da Saúde" — 1961-1963.
- 14) President of the First Latin American Congress of Plastic Surgery, São Paulo — 1941.
- 15) Vice-President of the Pan-American League Against Cancer — 1942.
- 16) President of the Latin-American Subcommittee of the Geographic Pathology Committee of the U.I.C.C. — 1957/1961.
- 17) President of the VIth International Cancer Congress, São Paulo — 1954.
- 18) Member of the Committee of Patient Care of the Control Commission of the U.I.C.C. — 1947/1948.
- 19) Brazilian Delegate to the 1st International Cancer Congress — Madrid 1933.
- 20) Brazilian Delegate to the 2nd International Cancer Congress — Brussels 1936.
- 21) Brazilian Delegate to the 4th International Cancer Congress — St. Louis, (U.S.A.) — 1947.
- 22) Brazilian Delegate to the Vth International Cancer Congress — Paris, 1960.
- 23) Brazilian Delegate to the VIIth International Cancer Congress — London, 1958.
- 24) Brazilian Delegate to the VIIIth International Cancer Congress — Moscow, 1962.
- 25) Brazilian Delegate to the U.I.C.C. — Lisbon, 1951.
- 26) Brazilian Delegate to the General Assembly of the U.I.C.C. Bombay — 1952/1953.
- 27) Brazilian Delegate to the General Assembly of the U.I.C.C., Rome — 1956.
- 28) Brazilian Delegate to the General Assembly of the U.I.C.C., Tokyo — 1960.

- 29) Brazilian Delegate to several Congress of Surgery, Cancerology, and Plastic Surgery, hold in Latin American countries, as Argentina, Uruguay, Chile, Peru, Paraguay, Colombia and México.
- 30) Member of the Pan-American Organization Meeting, about "Prevention of Cancer in Latin America, held in Lima, in 1963.

D) HONORARY TITLES

- 1) Honorary President of the 2nd Latin-American Congress of Plastic Surgery — Buenos Aires, 1942.
- 2) Honorary President of the IIIrd Latin-American Congress of Plastic — Surgery — Santiago do Chile, 1944.
- 3) Honorary Member of the "Centro Acadêmico Oswaldo Cruz — Faculty of Medicine — University of São Paulo.
- 4) Honorary Member of the "Ateneu de la Historia de la Medicina" — Buenos Aires.
- 5) Honorary Member of the "Sociedad Cubana de Cancerologia".
- 6) Honorary Member of the "Centro de Estudos da Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer".
- 7) Honorary President of the "Sociedade Sul-Riograndense de Combate ao Câncer".
- 8) Honorary President of the "Associação Paulista de Combate ao Câncer".
- 9) Honorary Member of the "Centro Acadêmico Pereira Barreto da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo".
- 10) Honorary Member of the "Sociedade de Medicina de Sorocaba".
- 11) Honorary guest of the XIth International Congress of Sugery — Buenos Aires, 1940.
- 12) Member emeritus of the International Cancer Research Committee — U. I. C. C. — 1950.
- 13) Honorary guest of the VIIth Congress of the Pan-Pacific Surgical Society — Honolulu — 1957.
- 14) Honorary guest of the 4th American Cancer Convention — 1950.
- 15) Honorary Member of the "Sociedad Argentina de Cancerologia".
- 16) Honorary Member of the "Sociedad Colombiana de Cancerologia".
- 17) Condecorated with the "Princesa Leopoldina" medal (Brazil).
- 18) Condecorated with the "Ordem do Mérito" medal (Brazil).
- 19) Officer of the "Knights of Malta".

E) MEMBERSHIPS IN SCIENTIFIC SOCIETIES

- 1) "Academia Nacional de Medicina" — (Brazil).
- 2) "Academia Paulista de Medicina" — (Brazil).
- 3) "Academia Peruana de Medicina" — (Peru).
- 4) "American College of Surgeons" — (U. S. A.).
- 5) "International College of Surgeons" — (U. S. A.).
- 6) "Colégio Brasileiro de Cirurgiões" — (Brazil).
- 7) "Sociedad Argentina de Cirurjanes" — (Argentina).
- 8) "Sociedad de Cirurgia del Uruguay" — (Uruguay).
- 9) "Sociedad de Cirurgia del Chile" — (Chile).
- 10) "Pan - Pacific Surgical Society" — (U. S. A.).
- 11) "Société des Chirurgiens de Paris" — (France).
- 12) "Sociedad de Cirurgia de Rozario" — (Argentina).
- 13) "Society of Head and Neck Surgeons" — (U. S. A.).

- 14) "Sociedade Brasileira de Cancerologia" — (Brazil).
- 15) "Società Italiana de Cancerologia" — (Italia).
- 16) "Sociedad Cubana de Cancerologia" — (Cuba).
- 17) "Sociedad Argentina de Cancerologia" — (Argentina).
- 18) "Sociedad Colombiana de Cancerologia" — (Colombia).
- 19) "Sociedad Mexicana de Cancerologia" — (Mexico).
- 20) "Sociedade Brasileira de Quimioterapia Antineoplásica" — (Brazil).
- 21) "Southern Society of Cancer Cytology" — (U. S. A.).
- 22) "Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica" — (Brazil).
- 23) "Sociedad Chilena de Cirurgia Plástica" — (Chile).
- 24) "Sociedade Latino-Americana de Cirurgia Plástica" — (Brazil).
- 25) "Sociedade de Medicina de Sorocaba" — (Brazil).
- 26) "Colégio Médico da Associação Paulista de Combate ao Câncer" — (Brazil).
- 27) "Asociación Médica Argentina" — (Argentina).
- 7) "Nouvelles Techniques operatoires dans la chirurgie du cancer" — Masson et Cie. — Paris — 1951.
- 8) "Interscapule mamothoracic amputation" — In "Treatment of cancer and allied Diseases" — Edited by Pack and Ariel — New York — 1960.

b) BOCKLET

"Prevenção e detecção do câncer em consultório médico" — Serviço Nacional do Câncer — Rio de Janeiro — 1962.

c) PAPERS

He published 106 papers in medical journals of several countries, according to the following list.

Many of these papers constitute original contributions to surgical and cancerologic problems. Some papers are about hormonal treatment of breast cancer. He was the first to publish definite results with statistical significance using testosterone. Other original papers were about inter-scapulo-thoracic amputations, transplantation of muscles, gastrostomy, esophago-gastrectomy, malignant melanoma, formation of metastases, tissues regeneration, aorta ligation and free graft of the nipple.

- 1) Considerações gerais sobre eletro-cirurgia. Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia, 23: 305-314, 1932.
- 2) Pré-câncer malvar. Rev. de Ginec. e Obst., 27: 97-113, 1933.
- 3) O Câncer das cicatrizes de queimadura. Caso operado pela eletro-cirurgia. Reconstituição plástica original. Publicações médicas, 55: 3-17, Abril, 1933.
- 4) Limite de l'operabilité des tumeurs malignes en electro-chirurgie. Annals du 1^{er} Congrès International de Lutte Scientifique e Sociale Contre le Cancer, Vol. II — 2nd part. Madrid, 1933.
- 5) Adenoma tubular do palato mole. Tratamento eletro-cirúrgico. Rev. Otolaringológica de São Paulo. 1: 456-460, Nov.-Dec. 1933.

F) PUBLICATIONS

a) BOOKS

- 1) "Tratamento dos fibro-miomas uterinos" — Scheling — São Paulo — 1929.
- 2) "O Câncer precisa ser combatido" — Calvino & Filho — Rio de Janeiro — 1934.
- 3) "Cirurgia Plástica Mamária" — São Paulo — 1936.
- 4) "Pré-Câncer em clínica" — São Paulo — 1937.
- 5) "Reparação no câncer" — São Paulo — 1939.
- 6) "Tratamento das feridas" — Arq. de Cirurgia — São Paulo — 1941.

- 6) Limite de operabilidade dos tumores malignos diante da eletro-cirurgia. *Rev. de Cir. de São Paulo*, 1: 185-206, Nov. 1933.
- 7) Sobre um novo instrumento (haloniótomo) ideado pelo autor para cirurgia plástica mamária. *Rev. da Ass. Paul. Med.* 3: 51, Julho, 1933.
- 8) Primeiro Congresso de Luta científico-social contra o câncer. *Rev. da Ass. Paulista de Med.* 4: 142-147, March, 1934.
- 9) Da anestesia retal pela avertina em casos avançados de tumor maligno. *Rev. Bras. Cir.* 2: 27-32, Oct. 1934.
- 10) Correção cirúrgica do nariz em sela simples pela inclusão parcial do marfim. *Rev. Ass. Paul. de Med.* 5: 75-78, Aug. 1934.
- 11) Cirurgia reparadora após as intervenções de câncer. *Bol. Acad. Nac. de Med.* 105: 194-198, Aug.-Sept. 1934.
- 12) Em torno da oto-néo-plástica. *Rev. Oto-laringológica de S. Paulo*. 2: 388-392, Sept.-Oct. 1934.
- 13) Sobre um caso de reconstituição total do nariz. *Rev. Ass. Paulista de Med.* 5: 222-224, oct. 1934.
- 14) Quelques considerations sur la correction chirurgicale des malformation des oreilles. *Bull. de la Soc. Franc. de Chir. Reparatrice, Plastique et Esthetique.* 2: 15-19, Feb. 1934.
- 15) O câncer e o médico. *O Átomo*. 1, 3-4, Aug. 1935.
- 16) O pré-câncer em clínica. *Anais do 1.º Congresso Bras. de Câncer*. 1: 166-260, 1936.
- 17) Pré-câncer em clínica. *Rev. de Cir. de S. Paulo*, 2: 217-254, Fev., 1936.
- 18) Pré-câncer vulvar. *Rev. Cir. de S. Paulo*, 2: 349-363, Dec., 1936.
- 19) Pré-câncer vulvar. *Rev. Cir. de S. Paulo*, 2: 349-368, Dec., 1936.
- 20) Plástica mamária. *Rev. da Ass. Paul. de Med.*, 7: 242, Oct., 1935.
- 21) Possibilidades da eletro-cirurgia aliada à cirurgia de reparação no tratamento operatório das neoplasias malignas. *Anais do 1.º Cong. Bras. de Câncer*, 2: 142-150, 1936.
- 22) Estudo estatístico da frequência e mortalidade por câncer em S. Paulo. *Anais do 1.º Cong. Bras. de Câncer*, 1: 34-44, 1936.
- 23) Contribuição ao estudo do problema do câncer no Brasil. *Anais do 1.º Cong. Brasileiro de Câncer*, 2: 241-258, 1936.
- 24) Projeto de organização anti-cancerosa para o Estado de São Paulo. *Anais Paul. de Med. e Cir.* 32: 2-14, Nov. 1936.
- 25) Enxerto de pele toral. *Rev. Ass. Paul. de Med.* 8: 270, April, 1936.
- 26) Cancer du nez et chirurgie de réparation. *Annales du 2ème Congrès Intern. de Lutte Scientif. et Sociale contre le Cancer*, 2: 313-322, Brussel, 1936.
- 27) La désarticulation inter-scapulo thoracique dans des cas de recidive de cancer du sein avec métastases axillaires inopérables par acces direct. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 116: 23-26, Nov. 1936.
- 28) Reparação das perdas de substância do pescoço conseqüentes a queimaduras extensas. *Rev. da Ass. Paul. de Med.* 11: 43-51, July 1937.
- 29) Bases fisiológicas, mecânicas e técnicas da cirurgia torácica. *Anais Paulistas de Med. e Cir.*, 84: 221-334. Oct. 1937.
- 30) La chirurgie structive em face des deux plus grands fléaux de l'humanité: le cancer et la lepre. *Rev. de Chir. Structive.* 7: 148-155, June, 1937.
- 31) O enxerto cutâneo livre ao nível da comissura interdigital como primeiro tempo do tratamento cirúrgico da sindactilia. *Rev. da Assoc. Paul. de Med.* 11: 345 — Nov. 1937.
- 32) Alguns comentários sobre o problema do câncer após a realização do Congresso de Bruxelas. *Rev. Cir. São Paulo*, 3: 291-320, Oct. 1937.

- 33) Hemi-ressecção do maxilar inferior seguida de enxerto ósteo-periosteal imediato num caso de epiteloma multilocular, 3: 245-258, Aug. 1938.
- 34) O problema da amputação do pé ao nível do tarso e a operação de Ricard. Anais Paulistas de Med. e Cir., 35: 21-34, Jan. 1938.
- 35) La chirurgie structive faciale appliquée aux opérations pour cancer. Bull. et. MEM de la Soc. de Chirurgiens de Paris, 28: 485-496, Nov. 1936.
- 36) Protección de las superficies cruentas consecutivas a la extirpación de las cánceres, por transplante cutánea. Archivos Uruguayo de Med. Cir. Y Especialidades, 12: 196-209, Feb., 1938.
- 37) As conquistas modernas da cirurgia no tratamento do câncer. O Hospital, 51: 841-853, May, 1939.
- 38) Nova técnica para esvaziamento ganglionar inguino-crural em casos de adenopatias cancerosas recidivadas, comprometendo os tecidos vizinhos. Rev. Cir. São Paulo, 4: 385-393, June, 1939.
- 39) Correção cirúrgica de deslocamento do pavilhão auricular. Rev. Cir. São Paulo, 4: 17-26, July-Aug. 1939.
- 40) Cancer da mama. Arq. Cir. Clin. e Exp. 7: 28-39, August, 1939.
- 41) Cirurgia — Arte em evolução. Med. Cir. e Farm. 29: 43-46, May, 1939.
- 42) Acidente das amassadeiras. Anais Paul. Med. Cir. 38: 75-76, July, 1939.
- 43) Cancer da mama: como melhorar os resultados operatórios; observação de 182 casos. Arq. do Cir. Clin. e Expr. 3: 312-322, Aug. 1939.
- 44) O seguro social e a organização das caixas alemãs, com especial referência às estradas de ferro. Ann. Paul. de Med. e Cir. 38: 295-306, Oct. 1939.
- 45) La correction chirurgicale des difformités nasales occasionées par la lèpre. Presse med. 48: 156-158, Feb. 6, 1940.
- 46) Cancer do colo. Rev. Bras. Med. 7: 283-284, April, 1940.
- 47) Ressecção das duas veias jugulares internas no esvaziamento ganglionar bi-lateral do pescoço. Arq. Cir. Clin. e Exp. Número especial. p.p. 718-128, June-Aug. 1941.
- 48) Orientação plástica no tratamento das feridas. Arq. do Cir. Clin. e Exper. 5: 126-244, Oct. 1941.
- 49) Franz Keysser e a plástica do câncer. Bol. d. Inst. Clin. Quir. 18: 224-226, May, 1942.
- 50) Androgens in postoperative prophylaxis and treatment of breast cancer. Acta Ciba, 2: 299-311, 1950.
- 51) Testosterone propionate in treatment of mammary cancer. Acta Internationalis Contra Cancrum, 6: 1.116-1.123, 1950.
- 52) Rino-néo-plástica total (8 casos). Arq. do Cir. Clin. e Exper. 6: 178-183, April-June, 1942.
- 53) Técnica de regeneração em cirurgia plástica. Arq. de Cir. Clin. e Exper. 6: 272-280, April-June, 1942.
- 54) Franz Keysser e a plástica do câncer. Arq. de Cir. Clin. e Exper. 6: 316-330, April-June, 1942.
- 55) Amputação plástica da mama na mastopatia fibrosa crônica cística regeneração glandular. Arq. do Cir. Clin. e Exper. 6: 670-686, 1942.
- 56) and Arié, G. Integração fisiológica dos transplantes cutâneos. Arq. de Cir. Clin. e Exper. 6: 577-586, April-June, 1942.
- 57) Vencimento ganglionar del cuello em los cánceres bucales e faringeos com metastasis. Bol. y Trat. Acad. Argent. de Cir. 26: 1.030-1.031, Oct. 28, 1942.
- 58) Transplante músculo-cutâneo e sua importância em cirurgia de guerra. Rev. Paul. de Med. 22: 435-436, June, 1943.

- 59) A pele em cirurgia plástica. *Rev. Paul. de Med.* 22: 439-441, June, 1943.
- 60) Recuperação biológica dos transplantes cutâneos fadados à necrose por meio da histamina (nota prévia com apresentação de doentes). *Rev. Paul. de Med.* 23: 262-265, Nov. 1943.
- 61) Transplante livre do músculo e sua aplicação em cirurgia de guerra. *Rev. Paul. de Med.* 23: 244-245, Dec. 1943.
- 62) Free muscle transplantation in restoration of lips and cheeks. *J. Internat. Coll. Surgeons*, 7: 312-313, July-Aug. Dec. 1943.
- 63) And Arié, G. Tratamento cirúrgico da leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Paul. de Med.* 23: 287-291, Dec. 1943.
- 64) Cirurgia Plástica e Guerra. *Imprensa Med. Rio de Janeiro*, 19: 39-58, Sept. 1943.
- 65) Considerações em torno de 308 casos de câncer. *Rev. Paul. Med.* 25: 233-242, Oct. 1944.
- 66) Postoperative prophylaxis of recurrent mammary cancer with testosterone propionate. *Surg. Gynec. & Obst.* 80: 375-392, June, 1945.
- 67) Pesquisas sobre câncer. *Rev. Bras. de Canc.* 1: 91-96, Dec. 1947.
- 68) Critério atual no tratamento do câncer da mama. *Rev. Bras. de Canc.* 1: 11-29, Sept. 1947.
- 69) Farina, R. and Noronha, J. Recuperação circulatória dos transplantes cutâneos por meio da histamina. *Salud e Belleza* (num. 77), 8: 18-23. Dec. 1947, Jan. 1948.
- 70) Complete ligation of abdominal aorta for aneurysm by spiral method; case controlled by aortography. *A. M. J. Surg.* 77: 79-92, Jan. 1949.
- 71) Orientação técnica nos vários tipos de prolapso mamário. *Cong. Latino-Am. Cir. Plást.* (1947) 1: 257-261, 1949.
- 72) and da Silva, J. N. P. Indicações da mastectomia plástica. *Cong. Latino-Am. Cir. Plást.* (1947) 4: 257-261, 1949.
- 73) L'amputation inter-scapulo-mammothoracique (technique et resultats) *J. Chir.* 65: 729-746, 1949.
- 74) La lutte contre le cancer au Bresil. *Acta. Unio Internationalis Contre cancerum*, 6: 8-9, 1950.
- 75) The use of testosterone propionate after surgical tretment of breast cancer. *Preceedings of the secon National Cancer Conference.* 269-277, 1952.
- 76) Definition et traitement des melanomes malins de la peau. L'operation monobloc *Acta. Unio Intern. Contra cancerum*, 9: 794-821, 1953.
- 77) and da Silva Netto, J. B., Abrão, A., and Mirra, A. P. Câncer de cicatriz de queimadura. Estudo clínico de 23 casos. *Rev. Assoc. Med. Brasil.* 2: 227-236, May, 1956.
- 78) Aparecimento de metástase após exérese de tumor maligno primário. *Rev. Bras. de Cir.* 38: 153-159, August, 1959.
- 79) O ensino de cancerologia. *Rev. Bras. de Cir.* 38: 67-71, July, 1959.
- 80) with Bandiera, D. C. Gastrectomia valvular permanente com segmento-jejunal isolado. *Rev. Bras. Cir.* 28: 160-167, August. 1959.
- 81) Linfomas do Mediastino. *Rev. Bras. Cir.* 38: 213, Sept. 1959.
- 83) Proservação dos doentes tratados de câncer. *Rev. Bras. Cir.* 38: 321-328, Oct. 1959.
- 84) and Bandiera, D. C.; and Calvis, L. Metástases cutâneas de carcinoma gástrico. Dois Casos. *Rev. Bras. Cir.* 57: 65-69, Jan. 1959.
- 85) Pio XII e o câncer. *Rev. Bras. Cir.* 37: 61-68, Jan. 1959.
- 86) Sétimo Congresso Internacional de Câncer. *Rev. Bras. Cir.* 87-139-143, 1939.

- 87) Patologia geográfica e estatística referente a câncer no Brasil. Rev. Bras. Cir. 37: 283-286, March, 1959.
- 88) A universalidade do problema dos tumores malignos e a "União Internacional contra o Câncer". Rev. Bras. Cir. 37: 889-893, April, 1959.
- 89) Tratamento cirúrgico do câncer diante das novas aquisições da oncologia. Quimioterapia intra-operatória. Rev. Bras. Cir. 37: 622-527, May, 1959.
- 90) Curabilidade do câncer. Rev. Bras. Cir. 87: 701-706, June, 1959.
- 91) and Mirra, A. P. Preliminary epidemiological study on cancer of the Japanese people living in Brazil. Acta Unio Internat. Contra Cancrum, 16: 1.756-1.767, 1960.
- 92) A grande ofensiva dos Estados Unidos da América na quimioterapia do câncer. Rev. Bras. Cir. 89: 51-54, Jan. 1960.
- 93) and Silva Neto, J. B. Cancer de cicatriz de queimadura na criança. Rev. Bras. Cir. 39: 165-169, Feb. 1960.
- 94) Câncer: Problema de Saúde Pública. Rev. Bras. Cir. 39: 250-266, March, 1960.
- 95) Um mundo só na luta contra o câncer. Rev. Bras. Cir. 39: 351-353, April, 1960.
- 96) Primeira reunião do subcomité latino-americano de patologia geográfica da União Internacional Contra o Câncer. Rev. Bras. Cir. 89: 436-442, May, 1960.
- 97) Primeira conferência latino-americana sobre diagnóstico precoce do câncer. Rev. Bras. Cir. 39: 515-517, June, 1960.
- 98) Deve a cancerologia ser considerada uma especialidade médica? Rev. Bras. de Cir. 40: 217-218, Sept. 1960.
- 99) Atividades da Associação Paulista de Combate ao Câncer e suas dificuldades em consequência da inflação. Rev. Bras. Cir. 40: 131-138, Aug. 1960.
- 100) Distribution of gastro-intestinal cancer in South America. Acta Unio Internationalis contra Cancrum, 17: 342-346, 1961.
- 101) Gastric cancer in Japanese people living in Brazil. Acta Unio Internationalis contra Cancrum, 17: 851-857, 1961.
- 102) Conduta ortodoxa e heterodoxa na cirurgia do Câncer. Rev. Bras. Cir. 35: 113-127, 1958.
- 103) Escolha dos pacientes para tratamento cirúrgico do câncer da mama. Rev. Bras. Cir. 35: 163-178, Feb. 1958.
- 104) and Bandiera, D., and Calvis L. Ressecção do esôfago e do estômago. Rev. Bras. Cir. 35: 191-196, Feb. 1958.
- 105) Cancer dissemination and surgical treatment. Acta Internationalis contra Cancrum. 19: 1.104-1.107, 1963.
- 106) Patologia geográfica do câncer no Brasil. Rev. Bras. Cir. 46: 281-287, Oct. 1963.

d) BOLETIM DE ONCOLOGIA

Founder and Director, from 1959 to 1961, of the "Boletim de Oncologia" medical journal of the Associação Paulista de Combate ao Câncer, in which are published the papers of the staff of the "Instituto Central do Câncer".

G) SCIENTIFIC TRAVELS

Thanks to scientific travels abroad, visiting cancer organizations and hospitals, he was able to cover the cancer field in the world. From 1929 to 1931 he worked as Resident in the Hospital St. Hedwiges, directed by Prof. Franz Keysser, in Berlin, where he acquire the necessary knowledge and training for the diagnosis and treatment of cancer. In 1931 he spent some time in different hospitals of Berlin, Viena, Zurich and Paris.

In 1933, he participated, as Brazilian Delegate, of the 1st International Cancer Congress, presenting a paper about "Cancer of

the nose". In this occasion he visited also several hospitals in Spain, France and Germany, delivering a lecture in the "Académie de Medecine" of Paris, about "Inter-scapulo-thoracic-amputation".

In 1936, he was the Brazilian Delegate at the IInd International Cancer Congress, presenting a paper about "Electro-surgery in the treatment of cancer".

In 1938, invited by the German Government, he visited several cities of Germany as a member of a group of Brazilian doctors, participating in many scientific meetings. At this occasion he presented, in the Lupus Institute of Goessen, a paper about "Reconstructive Surgery in Leprosy".

In 1942, participated, as Honorary President and Brazilian Delegate of the IInd Latin-American Congress of Plastic Surgery, held in Buenos Aires, where he visited several hospitals, including the "Instituto de Neoplasias" directed by Prof. Angel Roffo. In this trip, he visited also Santiago do Chile, participating of the "Celebration of the IV Centennial of the University".

In 1944, he participated of the IIIrd Latin-American Congress of Plastic Surgery, in Montevideo, where he presented several papers.

In 1945 he went to the U.S.A. as Major of the Reserve of the Brazilian Army, visiting the War Hospitals all over the country. In this trip, he spent 2 months in the Memorial Center of New York, and gave a lecture at the New York School of Medicine.

In 1947, he went again to the U.S.A. to participate as Brazilian Delegate, of the IVth International Cancer Congress, held in St. Louis. At that time he spent ten days in the Skin Cancer Hospital (St. Louis, Me.) 2 months in the Memorial Center of New York.

1949, he went to Europe in order to participate of the Meeting of the Executive Committee of the U.I.C.C., dedicated to its re-organization.

He was one of the members in charge of the preparation of the new by-laws. In this

trip, he visited 10 European countries and several Cancer societies and Hospitals.

In 1950, he participated, as Brazilian Delegate, of the Vth International Cancer Congress, held in Paris, where he presented a paper, as invited speaker, about "Malignant Melanoma". At this opportunity he delivered a lecture (Conference Magistrale) at the Faculty of Medicine of the University of Paris.

In 1951, he spent a few days in the "Instituto de Oncologia" of Lisbon, participating of the Meeting of the Executive Committee of the U.I.C.C. and giving a lecture at the "Instituto de Oncologia".

In 1952, he participated of the Second Cancer American Convention as "invited speaker".

In 1953, he went to India as a Member of the U.I.C.C. Executive Committee, visiting the "Tata Memorial Hospital" in Bombay. After that he spent a few days in Beyrouth, where he performed a few operations, invited by the local Medical Society.

In 1954, the State Department invited him to visit the American Centers of Atomic Energy.

In 1956, he spent two months in Egypt, where as invited Professor of the Cairo University he gave two courses respectively for doctors and for students, performing 10 operations and organized 10 symposia about several cancer subjects. The course dedicated to doctors consisted in the following lectures:

- 1) General Orientation in cancer surgery. Radicality concept. Pathological bases.
- 2) Operability of malignant tumors.
- 3) Cancer of the oral cavity. Diagnosis and treatment.
- 4) Neck dissection. Commandos.
- 5) Cancer of the esophagus. Anatomical and Pathological basis of the esophagectomy. Prethoracic esophagus.
- 6) Cancer of the stomach. Diagnosis. Partial and total gastrectomy.

- 7) Cancer of the colon. Anatomical, functional and pathological basis of the colectomies and colestomies.
- 8) Cancer of the rectum.
- 9) Tumors of the salivary glands.
- 10) Cancer of the liver and the biliary tract. Hepatic resection. Hepatic Lobotomies.
- 11) Carcinoma of the skin. Pathological basis for surgical treatment. Plastic.
- 12) Malign Melanoma of the skin. Concept, diagnosis, prevention, surgical treatment.
- 13) Cancer of the breast. General orientation of the treatment. Actual methods of treatment. Surgery, radiotherapy, hormonotherapy.
- 14) Cancer of the breast. Super-radical operations.
- 15) Tumors of the mandible.
- 16) Cancer of the penis. Monobloc operation.
- 17) Cancer of the cervix. Therapeutical orientation. Wertheim-Meigs operation.
- 18) The problem of amputation in malignant tumors.

In 1958, he participated, as Brazilian Delegate, of the VII International Cancer Congress, in London, England. At that time he took part at the "Symposium on Digestive Cancer" in Copenhagen.

In 1959, he presided the First Meeting of the Latin American Sub-Committee of the Committee of Geographic Pathology of the U.I.C.C., in Bogotá.

In 1960, he participated of the VIII Congress of the Pan-Pacific Surgical Society, presenting, as invited speaker, a paper about "Malignant Melanoma".

He proceeded to Japan, taking part in the Meeting of the Executive Committee of the U.I.C.C., held in Tokyo. From there he

went to Italy, where he gave two lectures, respectively in Rome and Padova.

In 1951, he was a Member of the "Symposium about Chemotherapy", held in Lima.

In 1962, he took part in the VIIth International Cancer Congress, held in Moscow, as head of the Brazilian Delegation and as a guest of Honor of the Soviet Academy of Medical Sciences. As invited speaker presented a paper about "Cancer dissemination and Surgery".

In 1963, he participated, as Invited Member, of the "Symposium on Cancer Prevention", sponsored by the Pan-American Health Bureau, in Lima, Peru.

Later, this same year, he participated — as Invited Expert — of the Meeting of the Committee on Voluntary Organizations of the Cancer Control Commission of the U.I.C.C., in New York and Washington, U.S.A.

H) ORGANIZATION OF THE FIGHT AGAINST CANCER

In his pre-graduated time, he was already deeply interested in the problem of cancer. The time he spent as resident in Berlin, beside Prof. Franz Keysser, and the knowledge acquired in his various travels, gave him the necessary information to permit the planification of the cancer fight in Brazil mainly in the State of São Paulo.

Until 1933 there was really nothing organized in Brazil. Some cases of cancer were operated upon in the general Hospitals and two Centers of Radium concentrated all the activities in this field.

He started the mobilization of the public with a series of articles published in one of the largest papers of the country, "O Estado de São Paulo".

In 1934, he founded the first Brazilian Cancer Society. In the beginning it was very difficult to raise money. In several occasions contact with different governments was made in order to obtain their cooperation for the new Society. All the attempts were

in vain and, in 1939, the war came and the situation became still worse.

Thanks the donation of Mr. José marinelli, his private patient, it was possible to organize the first Tumor Clinic, in the "Hospital Santa Cruz" and to start a Campaign Against Cancer, based in public education. Slogans were spread through radio, press, movie-films and postes. Instructions about early diagnosis spread out all over the State of São Paulo.

In the first Tumor Clinic the preparation of doctores, through good training in cancer started immediatly. Helped by Dr. Roxo Nobre, he prepared about 20 doctors for the job. Most of these doctors are presently the heads of the Services in the "Instituto Central do Câncer". In order to organize his staff, he sent one young doctor, as Fellow, to the University of Washington in St. Louis, to work in Pathology with Doctor Ackermann and two others, to learn about isotopes and get some training in the fields of radium, and roentgentherapy, to Great Britain and United States.

In 1947 and 1948, he launched new Cancer Campaigns and selected the month of may as the Cancer Month.

Thanks to the money raised with these three campaigns, he started in 1949, the construction of the "Instituto Central do Câncer". It has a capacity of 300 beds, a Center of Research and Headquartery of the "Associação Paulista de Combate ao Câncer". The Instituto Central do Câncer of São Paulo, was the first Unit of this size in all South America, this great unit was inaugurated in April, 23, 1953.

It was a great victory indeed, obtained in spite of the technical difficulties and shortage of money.

The Central Institute of Cancer, in a short time, was considered the best Center for Cancer teaching in Latin-America. The preparation of cancerologists started immediately by means of Residency system and courses. Dentists and nurses were included in the educational program.

Thanks to the Activities of his wife. Mrs. Carmen Prudente, the women were mobilized all over the State and shortly there were 45.000 including more than 100 counties.

The fight to maintain the high standard of services continued through the years. The inflation, overruling the country, contributed to increase the difficulties.

In 1954, he was nominated Director of the National Service of Cancer of the Ministry of Health. Through this position, he spread the Cancer Campaign to all the States of the Country. He started the construction of three new Cancer Hospitals, respectively in Porto Alegre, Curitiba and Uberaba; founded, also, Cancer Societies in all the States where there were none, and unified the Campaign, adopting the month of the Cancer drive all over the country.

In the following years he devoted himself to the Instituto Central do Câncer, but in 1961, he was called again by the Federal Government to serve again as Director of the National Service of Cancer. During 3 years he dedicated himself to the task of increasing the fight against cancer in the under developed parts of the country. He started the Mass Examination and developed the studies on Geographic Pathology.

He organized in several cities a Home Care Service, connected with local Cancer Hospitals.

In 1963 he resigned and came back to the Instituto Central do Câncer in São Paulo. His activities in the cancer fight were not limited to his country. He cooperates very intensively in the International Field, through the International Union Against Cancer (U. I. C. C.).

From 1947 until now, he has been in the Executive Committee of the U. I. C. C. He participated as member in several Committees and Sub-Committees of the U. I. C. C. In 1950, during the Vth International Cancer Congress, in Paris, he presented the official report about "Malignant Melanoma" and elected President of the VIth International Cancer Congress to be held in São Paulo (Brazil).

In spite of the numerous difficulties to organize this great Meeting, the success was complete and he had the pleasure to see the VI Cancer Congress declared, by the U.N.E.S.C.O., as the best organized Congress in 1954.

During the VIth Congress, in cooperation with Prof. Malsin, the President of the U.I.C.C., he presented a plan to change the structure and the bylaw of the U.I.C.C., which was approved by the Assembly. Thanks to these changes, the U.I.C.C. progressed still more.

As Vice-President of the U.I.C.C. to Latin-America he helped very much some of the countries of this part of the world, preparing cancerologists and teaching the methodology to do public education and to raise money. He had the opportunity to found the Peruvian Society Against Cancer, in Lima.

H) ACTIVITIES IN PLASTIC SURGERY

The necessity of reconstructive procedures, after removal of malignant neoplasm attracted him plastic surgery.

He founded the Latin-American Society of Plastic Surgery in 1940 and was its first president. This Society increased very much the interest of surgeons of plastic surgery all over Latin-America.

The Latin-American Society has already organized 10 International Congresses in different countries. He was the President of the First Congress and the Honorary President of the IIth and the IIIrd.

Many of the plastic surgeons of the present generation did their training with him as Professor in the "Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo".

DISCURSO PRONUNCIADO PELO
PROFESSOR ANTÔNIO PRUDENTE,
DURANTE AS COMEMORAÇÕES DO 10.º ANIVERSÁRIO DO
INSTITUTO CENTRAL

A história dêste Instituto está intimamente vinculada ao desenvolvimento da Associação Paulista de Combate ao Câncer, em cujo programa êle constituiu sempre a meta principal.

A decisão de se construir uma unidade hospitalar para portadores de câncer em São Paulo só foi tomada depois de se ter tentado outras soluções menos onerosas. Os resultados das Campanhas Contra o Câncer, iniciadas em 1946, permitiram enfrentar a tarefa com uma segurança nem mesmo sonhada antes dessa época.

Relembramos agora alguns fatos fundamentais na vida da A.P.C.C., que antecederam a construção do Instituto Central e acompanharam seu desenvolvimento nos primeiros anos de seu funcionamento.

No banquete oferecido ao Prof. Antônio Cândido Camargo, a 2 de dezembro de 1934, por ocasião de sua aposentadoria do cargo de Catedrático de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de São Paulo, tivemos a oportunidade de lançar a idéia de se fundar a ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE COMBATE AO CÂNCER, propondo, ao mesmo tempo, que se aclamasse o nome do Prof. Camargo como seu primeiro presidente. O abaixo-assinado que consignou tal fato foi subscrito por 148 pessoas, presentes na ocasião.

Iniciaram-se imediatamente as atividades para obter os recursos necessários à organização da nova Associação. A princípio as dificuldades foram grandes, tendo-se registrado os primeiros estatutos da A.P.C.C. somente a 1.º de julho de 1936, conseguindo-se a soma de 100 contos de réis obtida dos seus fundadores.

Em setembro de 1936 a Associação Paulista de Combate ao Câncer foi representada em Bruxelas no 2.º Congresso Internacional de Luta Científica e Social Contra o Câncer, por um de seus diretores.

Em novembro de 1936 foi a A.P.C.C. filiada à União Internacional Contra o Câncer, com sede em Paris.

Na primeira fase de sua vida, isto é, até 1939, limitaram-se as atividades da A.P.C.C. a uma discreta campanha pela imprensa e a tarefa de angariar donativos.

Em princípios de 1939, graças a iniciativa da Associação dos Antigos Alunos do Liceu Franco Brasileiro, por sugestão do Dr. Georges Arié, foi organizada uma quermesse em benefício das obras da A.P.C.C. o que, além de realizar uma intensa propaganda contra o câncer, fêz reverter para os cofres da A.P.C.C. uma soma bastante apreciável. Nessa ocasião o patrimônio da Associação se elevou a 142 contos de réis.

No início da interventoria Adhemar de Barros em São Paulo, graças ao saudoso Dr. Álvaro Guião, então Vice-Presidente da A.P.C.C. e Secretário da Educação e Saúde do Estado, houve entendimento entre o Governo Estadual e a A.P.C.C. para organizar, de comum acôrdo, a luta contra o câncer no Estado. De acôrdo com o decreto do interventor federal, de 2-6-39, o Estado devia doar à A.P.C.C. um terreno junto à Faculdade de Medicina, onde seria instalada sua sede e o hospital. Infelizmente, mais tarde, o Governo do Estado modificou seus planos, anulando êsse decreto e criando um Instituto de Câncer como órgão da Secretaria de Educação e Saúde.

O programa de desenvolvimento da A.P.C.C., inteiramente ajustado a uma linha de cooperação com o Estado teve que ser inteiramente modificado, voltando-se novamente a solicitar exclusivamente dos particulares os meios necessários para sua realização.

Apesar disso, em março de 1940, realizou-se no Teatro Municipal de São Paulo uma grande festa organizada por senhoras da sociedade paulista em benefício das obras da A.P.C.C.

Esperando as realizações projetadas pelo Governo do Estado e que se destinavam a solucionar grande parte do problema da assistência aos cancerosos, a A.P.C.C. viu-se obrigada a retrair-se, aguardando os acontecimentos.

Na interventoria do Dr. Fernando Costa, resolveu a A.P.C.C. tentar novos entendimentos com o Governo do Estado, procurando apoio também junto ao Governo Federal. Ao mesmo tempo foram ini-

ciadas conversações com o Sr. José Martinelli no sentido de ser feita uma doação substancial à A.P.C.C., permitindo incentivar suas atividades.

Logo à primeira entrevista com o Dr. Getúlio Vargas, mostrou-se o presidente muito interessado no problema do câncer, pedindo que lhe fôsse enviado um projeto de organização contra o câncer para todo o País. Foi isto providenciado imediatamente, sendo entregue o citado projeto em mãos do Presidente da República, sessenta dias mais tarde. Êste trabalho representa uma substancial contribuição da A.P.C.C. ao problema do câncer em todo o Brasil.

Êsse projeto, apresentado com a devida justificativa, depois de uma estimativa sobre a freqüência do câncer e o número de leitos necessários, no Brasil, estabeleceu as bases para a organização contra os tumores malignos em todo o território nacional, recebendo a denominação de Rêde Nacional Contra o Câncer.

A fim de dar início, desde logo, à criação das unidades hospitalares previstas no plano da Rêde Nacional Contra o Câncer, o próprio Presidente Getúlio Vargas sugeriu que a A.P.C.C. solicitasse do Governo do Estado de São Paulo a instalação de uma unidade de câncer em um dos hospitais pertencentes ao Eixo, que estavam sob administração federal.

Dr. Fernando Costa interessou-se para atingir tal desideratum, solicitando, em ofício dirigido ao Presidente da República, de 13-1-44, a necessária autorização para a aquisição do Hospital Alemão, mediante pagamento na base da avaliação feita pelo Banco do Brasil.

A esta altura das negociações, o Comendador José Martinelli, num gesto filantrópico de grande repercussão, fez uma doação à A.P.C.C. de um milhão de cruzeiros. Essa quantia, bastante substancial na época, permitiu as despesas de adaptação previstas no Hospital Alemão.

Dr. José Reis, Diretor do Departamento do Serviço Público, com a maior rapidez possível, oficiou ao Conselho Administrativo do Estado, autorizando a abertura de um crédito especial referente ao Serviço de Câncer, no valor de Cr\$ 7.500.000, destinando-se à aquisição do Hospital Oswaldo Cruz. Infelizmente, alguns elementos do Conselho Administrativo do Estado, por razões políticas, impediram a marcha do processo, retardando de tal maneira as providências que um grupo de interessados conseguiu do Presidente da República, decreto libertando o Hospital Oswaldo Cruz da Administração Federal.

Nôvo entendimento pessoal foi feito pela A.P.C.C. com o Sr. Presidente da República, tentando anular o ato governamental. Infelizmente estando o decreto publicado, nada foi possível conseguir.

Apesar de não se terem concretizado os entendimentos com o Governo, a situação da A.P.C.C. havia melhorado sensivelmente com a doação feita pelo Sr. José Martinelli.

Considerando tal circunstância, resolveu-se na assembléia de 21 de fevereiro de 1945, iniciar desde logo o trabalho efetivo de Combate ao Câncer, ficando o Conselho Técnico incumbido de estudar um plano a êsse respeito.

O Conselho Técnico, considerando o patrimônio da A.P.C.C. naquele momento, propôs que se instalasse uma Clínica de Tumores, em um dos hospitais de São Paulo. Após entendimentos necessários, resolveu-se instalar uma clínica no Hospital Santa Cruz.

Aproveitando a viagem de um dos membros do Conselho aos Estados Unidos, foi o mesmo incumbido de realizar naquele país a aquisição do material necessário, estudando também nos centros americanos a organização dêsse tipo de unidade de luta contra o câncer.

O interventor Fernando Costa continuou animado da melhor boa vontade em relação à A.P.C.C., concedendo-lhe um auxílio de Cr\$ 300.000 em 31-8-44 e doando mais tarde um terreno à rua José Getúlio, com cerca de 3.600 metros quadrados.

Em 1946, considerando a necessidade de intensa propaganda popular e de levantamento de fundos suficientes para a realização completa do programa da A.P.C.C., ficou resolvido que se realizasse campanha contra o câncer de larga envergadura, no Estado de São Paulo.

No dia 1.º de maio de 1946 a imprensa de São Paulo publicava o seguinte manifesto da Associação Paulista de Combate ao Câncer, dirigida ao povo de São Paulo :

O MÊS DO CÂNCER O CÂNCER INVADE SÃO PAULO DEFENDA-SE

O câncer não respeita idade, sexo, nacionalidade e classe social. As crianças também são atingidas, na proporção de 5%. O aumento assustador da mortalidade por câncer em São Paulo, não só na Capital como em todo o Estado, impõe uma organização completa de nossos meios de defesa.

Na cidade de São Paulo, o número de vítimas atinge a cifra de 7 por dia, isto é, cerca de 2.000 por ano. Em todo o Estado esse número atinge a 6.000.

Pelo menos 2.000 dessas vidas podem ser salvas por meio de uma organização adequada.

Necessitamos de um INSTITUTO CENTRAL na Capital, com capacidade para tratar 3.000 cancerosos anualmente, bem como adestrar bons técnicos (cirurgiões, radiologistas, enfermeiros(etc.)). Devemos ainda criar cerca de 10 clínicas de tumores no Interior, cuja ação secundará a do Instituto Central. É preciso estender uma rede por todo o Estado, com que se possa surpreender e destruir o terrível mal.

A Associação Paulista de Combate ao Câncer acaba de instalar a 1.^a Clínica de Câncer de São Paulo, com capacidade para tratar 300 a 500 doentes por ano e está disposta a enfrentar todas as dificuldades para a realização desse programa.

Ela precisa levantar, no ano de 1946, a quantia de 20 milhões de cruzeiros. Coopere conosco protegendo a si próprio e à sua família". São Paulo, maio de 1946.

A cidade amanheceu nesse mesmo dia cheia de cartazes de propaganda com os sinais de alarme para o reconhecimento precoce do câncer.

A seguir era publicada na imprensa uma exposição de motivos da Campanha feita por seu Diretor. A 27 de abril de 1946 foi feito o lançamento da Rede Feminina da A.P.C.C.

No dia 1.^o de maio de 1946 foi inaugurada pelo Prefeito de São Paulo, Dr. Abrahão Ribeiro, a "Exposição do Câncer", instalada nos salões da Galeria Prestes Maia, sob a direção do Dr. Gastão Rosenfeld, com a colaboração de outros membros da A.P.C.C., senhoras da Rede Feminina e estudantes da Escola Paulista de Medicina.

O Sr. Prefeito Municipal procurou dar ao ato grande relevância, publicando nos jornais do dia, um apêlo ao povo paulista.

A repercussão da Exposição do Câncer foi excepcional. No período de 30 dias foi visitada por 157.892 pessoas.

Inúmeras instituições concorreram para sua realização, devendo-se consignar o Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e o Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho, que cederam precioso material para ser exposto.

As estações de rádio, não só da Capital como também do interior, solidarizaram-se com a Campanha, irradiando durante todo o mês de maio textos educativos, promovendo entrevistas de médicos ilustres e fornecendo amplo noticiário sobre a Campanha.

Da mesma forma se portou a imprensa paulista, salientando-se alguns jornais pelo enorme interêsse que conseguiram do público, graças às suas reportagens bem orientadas.

Os cinemas da Capital projetaram frases concisas, esclarecendo o público e pedindo a sua colaboração na Campanha.

Inúmeras festas foram realizadas em benefício da Campanha, dando maior brilho ao empreendimento e contribuindo valiosamente para o levantamento de fundos.

Os donativos afluíram substancialmente. O total da cifra arrecadada atingiu a soma de Cr\$ 7.509.968,80.

Num gesto de grande generosidade e elegância a "Casa Hanau" doou à Campanha uma rica joia, constando de um caranguejo de platina e ouro, encrustado de brilhantes e outras pedras preciosas, com a finalidade de ser entregue à dama paulista que maior soma obtivesse durante a Campanha. A Diretoria da A.P.C.C. de acôrdo com as chefes de Divisão da Rêde Feminina resolveu que essa preciosa joia fôsse considerada como troféu, devendo passar cada ano para as mãos daquela que angariasse maior soma.

O número de artigos escritos por médicos de renome na imprensa da Capital foi de 108.

O Departamento de Câncer do Centro Acadêmico Pereira Barreto organizou uma série de conferências que foram realizadas no auditório de "A Gazeta".

A morte do Prof. Antônio Cândido Camargo, 1.º Presidente da A.P.C.C., foi um rude golpe para todos, justamente num período em que a Associação conseguira impor-se, graças a Campanha de 1946. Coube ao Prof. Celestino Bouroul assumir a direção da A.P.C.C. em substituição ao inesquecível pioneiro da luta contra o Câncer.

No dia 1.º de maio de 1947, novamente a A.P.C.C. lançava uma Campanha Educativa e para levantamento de fundos, estendendo-a a cerca de 100 municípios do interior. Nessa ocasião foi feita uma prestação de contas completa das iniciativas da A.P.C.C.

Instalou-se a 1.ª Clínica de Tumores no Hospital Santa Cruz, onde foi possível começar o atendimento de doentes indigentes e iniciar a preparação de médicos especialistas necessários para assumir mais tarde o trabalho no Instituto Central. Adquiriu-se o terreno necessário para sua construção. A Rêde Feminina consolidou-se, constituindo um verdadeiro exército feminino contra o câncer, tendo alistado mais de 25.000 mulheres.

No dia 31 de maio de 1947, procedeu-se a cerimônia do lançamento da pedra fundamental do Instituto Central, no terreno da Rua José Getúlio, com a presença do então Governador, Dr. Adhemar de Barros.

Nos anos que se seguiram, a Campanha do mês de maio tornou-se obrigatória para a A.P.C.C.

Graças aos fundos levantados com essa Campanha foi construído o Instituto Central.

O projeto foi feito pelo Engenheiro Rino Levi, baseado num plano funcional completo, não só foi um trabalho de excepcional valor em sua concepção como também de grande minúcia, contendo tôdas as especificações necessárias. Uma vez aprovado, a obra pôde ser realizada em prazo relativamente curto e dentro das previsões orçamentárias.

Ao mesmo tempo que se construía o Instituto, o estudo do equipamento e material hospitalar necessários era feito com os maiores detalhes, procurando-se finalidade e preços. Inúmeras firmas do Brasil, Estados Unidos, Alemanha, França e Inglaterra foram consultadas, obtendo-se o completo equipamento por um preço realmente vantajoso.

Um dos problemas que mais preocupavam a A.P.C.C. era o da enfermagem. Graças às nossas relações pessoais com Schwester Marga

Kasig, da Cruz Vermelha Alemã, foi possível conseguir que essa entidade se encarregasse desse setor. Foi talvez o fator que mais influenciou para estabelecer o alto padrão deste Instituto. O Dr. Roxo Nobre terá, dentro em pouco a oportunidade de abordar especificamente esta questão.

Finalmente, a 23 de abril de 1953, era oficialmente inaugurado este Instituto, iniciando-se no mesmo dia a internação de doentes.

Começou nesse momento uma nova fase da vida da A.P.C.C. Não se perdeu tempo. Todos os serviços, inclusive laboratórios, começaram imediatamente suas árduas tarefas. Um grupo de médicos residentes iniciou também o seu estágio, comprometendo-se a permanecer 3 anos no Instituto. O entusiasmo dos médicos aumentava à medida que aumentavam suas tarefas.

A Campanha de Fundos foi facilitada pelo próprio fato da existência do Instituto, passando-se a dar maior importância às contribuições regulares e permanentes, pois, dessa época em diante o maior problema era o de manutenção. Nesse sentido cumpre lembrar a organização dos Comandos Contra o Câncer, que conseguiram resultados financeiros extraordinários.

O prestígio do novo Instituto aumentou rapidamente, não só no País como no estrangeiro. As visitas se sucediam, chegando a criar um verdadeiro problema.

Pode-se dizer que foi graças a essa repercussão que São Paulo foi escolhido para sede do VI Congresso Internacional de Câncer, em 1954. E foi neste Instituto que se organizou o grande certame, ao qual compareceram 1.100 congressistas, representando 56 países. Nessa oportunidade, pode-se dizer que todo o mundo cancerológico conheceu a obra realizada em São Paulo. Nessa ocasião, em exposição de Hospitais feita em New York, foi o Instituto classificado em 1.º lugar.

Nos primeiros tempos de suas atividades o Instituto era mantido exclusivamente com o produto das campanhas populares e da renda de seus serviços remunerados. As parcas verbas governamentais, que não ultrapassavam 10% do total das despesas eram utilizadas exclusivamente para compra de materiais, visando a melhoria dos serviços.

A crise inflacionária, entretanto, vinha aos poucos se acentuando, criando sérias dificuldades para a A.P.C.C. E numa história mais re-

cente passamos por momentos realmente críticos, em que a ameaça de fechar o Instituto pairava sobre nossas cabeças.

A necessidade levou a A.P.C.C. a apelar com mais veemência junto aos órgãos governamentais, pois já não era mais possível manter o grande instituto sem auxílio oficial. E as sucessivas crises financeiras puderam ser vencidas.

Este Instituto é inegavelmente uma casa dedicada à ciência. Mas antes disso, como já foi dito, é uma obra de solidariedade humana. É incentivado pela caridade e mantido pela fé. Por isso mesmo, estou certo, poder contar com a proteção divina, que lhe permitirá sempre a obtenção dos meios necessários para cumprir seu benfazejo destino.

Mesmo um advogado altamente credenciado junto a Deus não nos faltará. Sua Santidade o Papa Pio XII foi um dos grandes amigos deste Instituto, tendo tido a extrema gentileza de enviar-nos um telegrama de congratulações no dia da inauguração. Ele não se esquecerá dos doentes que aqui procuram arrimo e conforto, confiantes na bondade que ainda existe em muitos corações.

O PROF. ANTÔNIO CÂNDIDO DE CAMARGO E A FUNDAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE COMBATE AO CÂNCER

Comemorando-se, hoje o centenário do Prof. Antônio Cândido de Camargo, o grande mestre da cirurgia, que durante longos anos preparou várias gerações de cirurgiões para o exercício dessa nobre arte, é interessante relembra o papel que desempenhou na criação da Associação Paulista de Combate ao Câncer, cujo Instituto Central é sem dúvida uma das maiores realizações da medicina paulista.

Foi a 2 de dezembro de 1934, por ocasião do banquete oferecido ao grande Professor por motivo de sua aposentadoria do cargo de catedrático da Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que o Prof. Antônio Prudente propôs a fundação de uma associação de luta contra o câncer e, ao mesmo tempo, o nome do homenageado do dia para seu primeiro presidente.

Esta proposta foi aceita pelos presentes, aclamando-se o nome do Prof. Camargo para 1.º Presidente da "Associação Paulista de Combate ao Câncer". No mesmo momento foi subscrito, por 148 pessoas presentes, um manifesto que constituiu a ata da fundação da Associação.

Nessa ocasião, o Prof. Prudente pronunciou as seguintes palavras: "Não pensemos que a aposentadoria legal do Prof. Camargo signifique a sua definitiva aposentadoria das lutas cotidianas em que vem empenhando há longos anos, pois essa obedece às leis da natureza e não às dos homens.

Todos aqueles que têm a felicidade de privar com o nosso grande professor sabem perfeitamente quanto ele é sadio de espírito e de corpo.

Uma vez que a lei rejeitou os seus serviços, vamos nós, os seus amigos, aproveitá-los contornando os dispositivos legais e abrindo uma exceção à "dura lex sed lex".

Que nos guie com o seu saber na organização e direção da obra humanitária cuja pedra fundamental proponho lançarmos hoje: A Associação Paulista de Combate ao Câncer.

Não é justo que São Paulo, já eficientemente organizado para a luta contra outras moléstias, não dê ao problema do câncer a importância que êle exige, sendo o mesmo um dos maiores flagelos da humanidade e o responsável por 1/8 da mortalidade de adultos entre nós.

Mas a tarefa é imensa e exige dos dirigentes do povo e dos bafejados da sorte os meios para uma luta tenaz, facilitando as pesquisas e garantindo a assistência a milhares de homens atingidos pelo mal.

São Paulo possui elementos, que uma vez congregados, representarão possibilidades sem conta neste terreno, elementos êsses que hoje isolados vêm os seus esforços parcialmente inutilizados.

São Paulo precisa socorrer os seus doentes e fornecer-lhes tudo que fôr possível para mitigar-lhes os sofrimentos e talvez salvá-los. São Paulo precisa de hospital especializado. São Paulo, terra fecunda, de gente forte e inteligente, precisa concorrer para a solução dêsse problema que empolga o mundo. São Paulo precisa pesquisar, precisa de laboratórios especializados. E a par disso, que a propaganda aumente, que o último dos paulistas seja avisado de que o câncer é uma moléstia curável quando tratada a tempo.

A minha intenção é, pois, senhores, aproveitar-me desta grande e justa homenagem ao Prof. Camargo para, juntamente com aquêles que comigo subscrevem a proposta que agora apresento, lançar o nome do homenageado para ser aclamado presidente da Associação Paulista de Combate ao Câncer.

O seu nome será a bandeira que nos guiará a essa nova realização do grande Estado.

O manifesto estava assim redigido :

“Os abaixo-assinados, considerando a necessidade de se incrementar no Estado de São Paulo a luta contra o câncer, resolvem criar a “Associação Paulista de Combate ao Câncer”, com as seguintes finalidades :

- 1) Instituir a propaganda contra o câncer para o público leigo.
- 2) Construir um Instituto na cidade de São Paulo com a finalidade principal de hospitalização, diagnóstico e tratamento dos cancerosos.

- 3) Facultar, na medida das suas possibilidades, a êsse Instituto os meios para ser organizada uma seção de pesquisas assim como cursos especializados sôbre câncer para médicos e estudantes de medicina.
- 4) Construir no interior do Estado "Centros" anti-cancerosos em relação direta com o Instituto, os quais poderão ter um hospital anexado.
- 5) Promover a assistência domiciliar dos cancerosos.
- 6) Procurar coordenar os seus trabalhos com o de outras sociedades nacionais e estrangeiras.

É interessante constatar hoje, que todo o programa proposto naquela ocasião, é uma grande realidade.

IV JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
INAUGURAÇÃO DA SALA PROFESSOR PRUDENTE
18-10-1965

O Sr. EDGARD DIEFENTHAELER : Antes de ouvirmos a palestra do Prof. Wespi, a Associação Sul Riograndense de Combate ao Câncer vai prestar uma homenagem ao Professor Antônio Prudente. Eu passo a palavra ao Presidente, Dr. Carlos Osório Lopes.

O Sr. CARLOS OSÓRIO LOPES : Senhores. Agradecendo a presença de todos, eu dou início a essa rápida sessão da Associação Sul Riograndense de Combate ao Câncer, pedindo ao Professor Heitor Cirne Lima que seja intérprete de nosso sentimento.

O Sr. HEITOR CIRNE LIMA : Minhas Senhoras, meus senhores. Este Auditório abre, hoje, pela primeira vez, as suas portas. A esse ensejo, a Liga Feminina de Combate ao Câncer, a Associação Sul Riograndense de Combate ao Câncer e a direção deste Hospital desejam prestar sua homenagem sentida e afetuosa à memória de Antônio Prudente. Ao fazê-lo patrono desse auditório, que desde agora levará seu nome, estas entidades julgam ter encontrado forma adequada à expressão dos sentimentos que as animam. Antônio Prudente foi antes de tudo um bom. Disse, a seu respeito, pouco depois de sua morte, sua esposa Carmem Annes Dias Prudente. Foi um bom, sem dúvida, preocupado mais do que consigo e com seus próprios interesses, com o próximo que via sofrer, com os cancerosos que diariamente via morrer. E porque desejava ajudá-los, movido por uma solidariedade genuinamente cristã, dedicou-se Antônio Prudente ao estudo do câncer e a combatê-lo, sem tréguas e sem esmorecimento. Surgiram, a pouco e pouco, por força da influência decisiva de sua invulgar personalidade, a Associação Paulista de Combate ao Câncer, a primeira Clínica de Câncer do Hospital Santa Cruz, na Capital do Estado de São Paulo, a Rede Feminina de Combate ao Câncer, e, finalmente, a sua obra máxima, o Instituto Central da Associação Paulista de Combate ao Câncer, o primeiro Instituto destinado a diagnóstico e tratamento do câncer e, ao mesmo tempo, à formação de cancerologistas, a funcionar no País.

Sua atuação restringia-se, até então, ao seu Estado natal. Assumindo por duas vezes a chefia do Serviço Nacional do Câncer, Antônio Prudente levou a todos os recantos do Brasil, no setor da luta contra o câncer, o dinamismo contagiante de sua incansável atividade, a lucidez de seus planos, o estímulo da sua palavra e do seu exemplo, a par dos auxílios que distribuía em nome do Governo, por virtude do cargo que exercia.

Cancerologista emérito, professor e chefe de escola, a primeira em nosso País no terreno de oncologia, homem integral, no mais legítimo sentido da expressão, Antônio Prudente sentirá alegria, estamos certos disso, ao ver seu nome à frente de uma sala de aulas e de conferências, dentro em um hospital de câncer, porque nela lecionarão cancerologistas, seus amigos, seus colegas, seus discípulos, nela formar-se-ão novos cancerologistas. Uns e outros deverão continuar a luta, da qual foi ele entre nós, o pioneiro indiscutível e indiscutido. Trabalhador infatigável em prol do canceroso que sofre, que espera cura, alívio e conforto, com seus ensinamentos e seus exemplos, Antônio Prudente deixou-nos traçado, com cristalina nitidez, o caminho a percorrer, continuação do que ele trilhou, e que nós, que nesse momento aqui nos reunimos para honrar sua memória, com o auxílio de Deus procuraremos seguir.

(Palmas).

O Sr. CARLOS OSÓRIO LOPES : Senhores, muito obrigado a todos, principalmente às pessoas da família do homenageado. E nós vamos encerrar esta sessão e em 60 segundos reiniciaremos com a conferência do Professor Wespi.

“TRATAMENTO DO CÂNCER DO ESÔFAGO” *

*Egberto Penido Burnier ***

1.0 — O câncer do esôfago é das localizações mais graves. Por suas implicações no ato de nutrição, impedindo-a mecânicamente e mais ou menos precoce, altera profundamente o estado geral do enfermo. Via de regra, o portador de câncer do esôfago é indivíduo em profundo estado de carência alimentar, subnutrido, pálido, fraco, sem iniciativa muscular e também mental.

2.0 — LOCALIZAÇÃO

A maior freqüência dos tumores esofagianos, está nos terços inferiores e logo a seguir no terço médio.

Os pontos de predileção das localizações de câncer do esôfago está em relação aos estreitamentos anatômicos verificados, pela proximidade de órgãos mais ou menos duros. Assim, 3 são os pontos de predileção :

- a) na região crico-tiroidea, no 1/3 superior;
- b) na região correspondente à bifurcação da traquéia e crossa da aorta, no 1/3 médio;

- c) na região da passagem do hiato diafragmático para o 1/3 inferior.

3.0 — ANATOMIA PATOLÓGICA

Quanto ao tipo anátomo-patológico mais freqüente, temos o carcinoma epidermoide. O adeno carcinoma é bem menos freqüente. Raramente o sarcoma do esôfago é visto.

4.0 — DIAGNÓSTICO PRECOCE

Enquanto em muitas outras localizações do câncer, há possibilidade de diagnóstico precoce, no esôfago, quando os sintomas aparecem, quase sempre já está adiantado de evolução. As lesões já apresentam-se tomando a totalidade ou quase totalidade da luz do órgão, muita vez já comprometendo por infiltração a órgãos vizinhos de importância, naturalmente variável de acordo com a situação no sentido vertical: cervical, torácica ou abdominal.

Por isso mesmo, o câncer do esôfago em sua solução, toma caracteres e sintomatologia próprios, por ser um órgão que vai do pescoço ao abdome. São

* Trabalho apresentado à IV Jornada Brasileira de Cancerologia, realizada de 17 a 23 de outubro em Porto Alegre — Rio Grande do Sul.

** Chefe da Seção de Organização e Contrôlo do Serviço Nacional de Câncer.

Chefe do Setor de Cirurgia Torácica do Instituto Nacional de Câncer.

Docente de Clínica Cirúrgica da Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil.

sintomas portanto de situação. Um entretanto, é mais ou menos precoce e constante, — a diafagia.

Encontramos igualmente um outro sintoma também precoce, e que poucas vezes é referido, a *eructação dolorosa*.

5.0 — DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Mas, só se diagnostica, positivamente o câncer do esôfago, pela radiologia contrastada e a biopsia endoscópica. A citologia dos tumores esofagianos, que hoje antecede à endoscopia, é feita de forma rotineira em nosso Serviço, no Instituto Nacional de Câncer. O trabalho de nosso Assistente em colaboração com a Dra. Maria Berila Conceição, residente e atualmente da Seção de Citologia, (que trago como relator à essa Jornada de Cancerologia) bem demonstra a importância do método.

6.0 — PRÉ-OPERATÓRIO

Antes mesmo do diagnóstico positivo pela anátomo-patologia, ainda na fase de suspeita clínica, fundamentada na sintomatologia, exame radiológico e citológico, já iniciamos o preparo físico, precocemente atingido, pelas profundas implicações mecânicas ao trânsito do bôlo alimentar, da boca para o esôfago.

6.1 — ÍNDICE PONDERAL

Como primeira medida pré-operatória, praticamos a pesagem do paciente, único meio prático de verificar da recuperação física, compatível com a terapêutica.

6.2 — VOLEMIA

O portador de câncer do esôfago, é via de regra um hemo-concentrado.

As análises quantitativas e qualitativas dos elementos figurados e bioquímicos do sangue, podem estar postas em termos de normalidade, mas suprida a deficiência em água, os sais, as proteínas, etc., caem a níveis às vezes irrecuperáveis. Eis porque, procuramos não levar com tanto rigor, o paciente ao estado volêmico de um indivíduo normal, com peso e altura iguais. Procurar dentro do padrão individual, corrigir a volemia, traz aos pacientes, uma sobrecarga, às vezes incompatível com a sua resistência orgânica, gerando ao contrário, edemas, hipoproteinemias, etc. Se o paciente ainda aceita alimentação oral, ministramos dieta hipercalórica e observamos a recuperação clínica, pelo aumento ponderal dos pacientes. Daí a importância que damos à pesagem periódica e regular.

Tomamos muito cuidado em corrigir as deficiências volumétricas, visando a manutenção dos índices dos elementos hematológicos, as taxas de Cl, Na, K, Ca e também das proteínas.

Dois ou três dias antes do ato cirúrgico, cateterizamos a veia cava através a safena, com tubo de polietilênio e aplicamos, de 1,5 a 2 litros diários de solução glicosada, na sentida de assegurar boa reserva hepática, fonte energética e de combate à acidose pela queima incompleta das gorduras e proteínas.

6.3 — ÍNDICE PROTEICO

A correção do hematócrito, do volume sanguíneo, das taxas aos eletrólitos, vitaminas, etc., é função de um preparo regular e sistemático. Desde que se tenha cuidado na reposição de líquidos não teremos graves anormalidades nas taxas de proteínas. Há em clínica uma relação muito estreita entre a capacidade de recuperação do estado geral dos enfermos com a capacidade da taxa — das proteínas entre 5 e 8 gramas. — Aquêles que se recuperam clinicamente fácil, também têm com facilidade a manutenção de sua taxa de proteínas totais, desde que não se faça reposição líquida em demasia.

Regra geral, doente de câncer do esôfago, com taxa de proteína abaixo de 5,0 g por mil é doente recusado para cirurgia.

6.4 — TRANSFUSÃO DE SANGUE — HIDRATAÇÃO

Estamos procurando dar, ao invés de sangue total, em transfusões de volume médio, diárias ou em dias alternados dar papa de hemátia, na quantidade de 250 a 350 cc de 3/3 dias. Administramos os elementos proteicos necessários, se malterar demasiado o volume sanguíneo.

As venoclises salinas e principalmente os glicosados são veículos também para administração dos eletrólitos e vitaminas, dada de acordo com critério bem balanceado, segundo espírito, anteriormente exposto.

6.5 — RISCO CIRÚRGICO — ELETROCARDIOGRAMA

O exame clínico rigoroso é sempre solicitado. O eletrocardiograma, a capacidade ventilatória, são rotinas em nosso serviço.

Temos que levar os pacientes em geral e em especial os portadores de câncer do esôfago, em boas condições à mesa de cirurgia. Só com o mínimo de risco cirúrgico tentamos a cura cirúrgica nos doentes de câncer esofágico.

6.6 — EXERCÍCIO RESPIRATÓRIO

Nossos enfermos, passam sistematicamente pela seção de Pneumologia, tanto para estudo da capacidade pulmonar, como e principalmente para melhorar as condições ventilatórias tão exigidas no post-operatório.

6.7 — ANTIBIOTICOTERAPIA E LAVAGEM ESOFAGIANA

Como preparo pré-operatório local, costumamos de modo rotineiro fazer uso da penicilinoterapia dias antes da intervenção cirúrgica, bem como lavagem esofágica, a fim de remover detritos alimentares supra-estenóticos e melhorar assim a estofagite, quase sempre presente.

7.0 — Diagnosticada a lesão, corrigidas as taxas dos eletrólitos, volemia normalizada orientada para seus excessos, exercitado e melhorado em sua capacidade pulmonar, indica-se a terapêutica — Cirúrgica ou Radioterápica.

7.1 — A QUESTÃO DA GASTROSTOMIA

Excepcionalmente a estenose esofágica é total, completa, nos cancerosos do esôfago. A disfagia tem um curso intermitente, com pioras e melhoras se sucedendo. Essa intermitência está em relação ao tumor que cresce para a luz do órgão e que se associa também a um grau mais ou menos intenso de infecção; a esofagite está sempre presente. Em consequência, com certa rapidez o estado geral decai. A recuperação do estado geral terá que ser efetuada para se verificar da possibilidade operatória.

Nem sempre com dieta hiperproteica bem conduzida, líquida ou pastosa, se consegue a passagem alimentar, por via natural em quantidade desejável. Ainda mais, com a tentativa de alimentação em pequenas doses e repetidas, muita vez se agrava a esofagite. Ao mesmo tempo, melhorando-se o estado geral, como que tem maior surto de desenvolvimento o tumor, que mantinha-se mais ou menos estacionário, por falta de elementos nutritivos. Instala-se então um crescimento da disfagia, conseguindo-se por vêzeis então um recrudescimento da disfagia, conseguindo-se por vêzes a passagem apenas de água e assim mesmo com dificuldade.

Que fazer? Se o caso é possível de recuperação, pelos dados clínicos e radiológicos, temos que apelar para a gastrostomia, como primeiro tempo operatório. Esta intervenção é quase sempre utilizada para os casos em que fica indicado o tratamento radioterápico. Sa-

bemos que no início da irradiação, há um recrudescimento da disfagia, por sofrer o tecido peri-tumoral um processo de congestão, com edema. Assim, nada mais lógico do que, praticar previamente uma gastrostomia. Num indivíduo, sem dificuldade de passagem alimentar, a irradiação produz uma queda do estado geral, por efeito geral de inoxicação actínica, às vêzes com vômitos incoercíveis. Ora, os portadores de câncer do esôfago, já estando em alto grau de insuficiência orgânica, sem reservas, intoxicados, não tolerariam um agravamento do seu estado, sem grave risco. A gastrostomia é quase uma imposição quando se indica o tratamento pelas irradiações.

Temos uma natural antipatia pela gastrostomia, pelas implicações físicas e psicológicas que determina, trazendo outros problemas, às vêzes mais graves do que a disfagia, tal como a regurgitação do suco gástrico entre a pele e a sonda com irritação, ulceração e necrose de pele da parede abdominal, dificultando o tempo cirúrgico consequente. Mas, há ácasos que não podemos dispensá-la. Ainda é um dos grandes recursos, de que lançamos mão, em casos de necessidade extrema.

O que não somos partidários é da utilização sistemática da gastrostomia como primeiro tempo da esofagectomia.

7.2 — DERIVAÇÃO ESÔFAGO-ILEAL

Para os casos inoperáveis, estamos iniciando, uma terapêutica cirúrgica,

tipo derivação, que nos parece mais humano e prático do que a gastrostomia.

Trata-se da utilização de uma alça delgada, que em curto circuito, liga a zona supra estenótica do esôfago com o jejuno ou ileon. É uma técnica mais ou menos simples, de execução não muito trabalhosa e que, além do conforto ao paciente, nos dá um muito menor dia de leito. Cicatrizada a ferida operatória, em cerca de 10 dias pode ser alta para tratamento ambulatorio, químico ou radioterápico.

8.0 — BASES DA CIRURGIA DO ESÔFAGO

Em linhas gerais, a técnica por nós utilizada é a de Sweet e Pack.

8.1 — VIA DE ACESSO

Utilizamos tanto a via de acesso torácica, direita ou esquerda, mas temos preferência pela via esquerda e dentre as muitas razões apontamos :

- 1) Pela via esquerda não temos tido nenhuma dificuldade em isolar e ressecar tumores do 1/3 médio e até do superior;
- 2) As grandes causas de inoperabilidade observada no ato cirúrgico são em consequência da invasão, por continuidade, da crossa sôrtica e da bifurcação traqueal, pontos que pela via esquerda nos dá ampla visão e domínio completo da situação;
- 3) Havendo necessidade de atingir, tanto de infiltração como de tecido normal para a anastomose, o

pescoço ou o abdômem, é só completar em tempo oportuno a incisão, quando para o abdômem e abrir nova na região cervical, tendo inclusive ponto de referência através a cúpula pleural.

- 4) Pela via esquerda, trata-se primeiro a lesão e depois é que vamos preparar a reconstituição do trato digestivo, seja pelo estômago, alça delgada ou colon. Não há o inconveniente apontado para a via direita, que em se começando pelo abdômem, depois de libertado todo o estômago, abre-se o tórax e depara-se com um tumor inextirpável. Pior ainda, quando se necessita de uma extensão maior do segmento para o restabelecimento do trânsito digestivo e temos que abandonar o estômago já preparado, para lançar mão de alça delgada ou do colon. Não há pela via esquerda esta possibilidade, de perda de tempo e manobras desnecessárias.

8.2 — INCISÃO TÓRACO-ABDOMINAL

No tocante à incisão inicial tóraco-abdominal, há muito foi por nós abandonada. Utilizamos exclusivamente a via torácica. Há bastante amplitude para, incisando-se o diafragma, efetuar todas as manobras abdominais, com ou sem retirado do baço.

8.3 — RESSECÇÃO COSTAL

Igualmente foi por nós deixado de lado a ressecção costal, nas toracoto-

mias; utilizamos somente o espaço inter-costal, com desarticulação costo transversária. A altura do espaço escolhido varia do 5.º ao 7.º, dependendo da localização da lesão.

9.0 — TRATAMENTO DO CÂNCER DO ESÔFAGO CERVICAL

Quando tratável, consiste na ressecção da porção do tubo esofágico, com os cuidados requeridos, procurando-se a secção o mais longe possível do ponto máximo de infiltração. Há necessidade quase sempre do deslocamento da glândula tireoide e da traquéia, porque o tubo esofágico está localizado profundamente a este nível. Como após a ressecção, não há possibilidade de reconstituição por aproximação das bocas, via de regra utilizamos a técnica de Kirschner para a reconstituição, utilizando-se um retalho da pele cervical, conforme as figuras. No Instituto Nacional de Câncer a totalidade dos cânceres aí localizados, pela extensão e implicação para cima e para baixo, são entregues ao tratamento pelas irradiações.

Nossa estatística, no câncer do esôfago cervical é pequena e pouco animadora.

9.1 — TRATAMENTO DO CÂNCER DO ESÔFAGO TORÁCICO

Destacamos desde logo 3 tipos: o do terço superior, o do terço médio e o do terço inferior.

No terço superior o tratamento e o radioterápico, têm dado resultados e sobrevivências mais ou menos idênticos. A mortalidade post-operatória é mais ou menos alta, melhorando nesses 2 ou 3 últimos anos, com a aquisição de pneumologia, e sala de recuperação.

Há necessidade de se deslocar o tubo esofágico de detrás da crossa aórtica para anastomose anti-aórtica. Muitas vezes a reconstituição, por ser muito alta, não podendo se fazer com o estômago, temos que recorrer ao íleon, em "Y" de Roux ou a segmento do cólon transverso. Preferimos sempre nestes casos o íleon, por ser mais fisiológico e de maior facilidade de execução.

O do terço médio, igualmente é tratável, com índices de sobrevivência muito semelhantes tanto pelas irradiações como pela cirurgia, porém, com pequena vantagem para a cirurgia. A reconstituição do trânsito é praticamente feita à custa do estômago, que mobilizado, passa à intra-torácico em sua maior porção. Mas há ainda a possibilidade de se ter de utilizar também o "Y" do Roux, às custas do íleon.

Já o do terço inferior, a superioridade dos resultados pela cirurgia, deixa apenas às irradiações aqueles casos em que são encontradas contra-indicações normais; idade, insuficiência cardíorenal, respiratória, etc.

As ressecções devem ser amplas e incluir, também, uma completa revisão da cavidade abdominal, a fim de se fazer

a toilete ganglionar do pedículo esplênico (com ou sem esplenectomia) e do pedículo hepático. A freqüência com que os gânglios abdominais são atingidos, torna o prognóstico do câncer do esôfago, em seu terço inferior, muito reservado. A reconstituição se faz praticamente com o estômago, salvo quando grande parte do órgão se encontra infiltrado, principalmente, pela pequena curvatura, condicionando esôfago-gastrectomia total.

9.2 — TRATAMENTO DO CÂNCER DO ESÔFAGO ABDOMINAL

ou Câncer do Cardia Gástrico,
é de uma freqüência muito grande.

Via de regra, trata-se de um câncer gástrico, invadindo o esôfago terminal. Muitas vezes, só a anatomia patológica é capaz de identificar se é primitivo do estômago ou do esôfago, pela natureza epidermoide ou adenocarcinomatosa do tumor.

As ressecções são geralmente largas, chegando em alguns casos, até a gastrectomia total com esofagectomia parcial. As reconstituições nesses casos são feitas somente pelo "Y" de Reoux. Quando a lesão implica em apenas gastrectomia parcial, utiliza-se o coto gástrico para a reconstituição do trânsito, com muito bom resultado imediato, pelo menos.

10.0 — DO POST-OPERATÓRIO

O post-operatório depende muito do estado em que levamos o paciente ao

ato cirúrgico. Com a inauguração do Centro de Recuperação e Terapêutica Intensiva, junto ao Bloco Cirúrgico, a garantia imediata dos esofagectomizados, melhorou muito.

10.1 — OXIGENOTERAPIA

Levado o enfêrmo para o leito, imediatamente ao chegar, instalamos o cateter nazal. Todos nossos leitos têm oxigênio ligado à cabeceira. Mantemos em média de 6 a 8 litros, por minuto, por 12 a 24 horas. A partir deste tempo, cada hora, administramos 15 a 20 minutos, e não se queixando o paciente de dispnéia, suspendêmo-la. Quando, por necessidade operatória, o enfêrmo vem traqueotomizado, a oxigenoterapia é feita pelo cateter diretamente introduzido na cânula. Depende muito o tempo da oxigenoterapia, da re-expansão pulmonar, que por sua vez é função da boa aspiração torácica. O controle é feito pela radiologia, como veremos.

10.2 — HIDRATAÇÃO

Se o paciente foi operado com boa hidratação e compensadas às perdas do ato cirúrgico, ainda na sala, basta que mantenhamos um ritmo normal de entrada de líquido que é, em média de 1,5 a 3 litros de água diários. Costumamos usar apenas 1/3 da quantidade total de sôro salino isotônico para os 2/3 de solução glicosada. Quando o caso exige, praticamos o cateterismo venoso com tubo de polietilênio.

10.3 — VITAMINAS E ANTIBIOTICOTERAPIA

Geralmente aproveitamos a venoclise para a introdução das vitaminas e dos antibióticos. É norma 1 g de vitamina C e uma ampola de vitamina B (complexo), diárias. O antibiótico por nós utilizado é sempre de largo espectro e mantemos a medicação por 4 a 6 dias seguidos.

10.4 — ANTI-ALGICO

Não usamos entorpecentes nos post-operatório, para evitar a insuficiência respiratória. A dor do operado de tórax é sempre muito pequena, porque é norma a secção dos nervos intercostais. No máximo, quando o caso exige, procuramos tranquilizar o paciente com a Novalgia, utilizando-se igualmente a venoclise gota a gota.

10.5 — CONTRÔLE LABORATORIAL

Ainda dentro das primeiras 24 horas, colhemos sangue para dosagem dos elementos hematológicos eletrolíticos e das proteínas. O controle do equilíbrio salino é rigoroso e entregue geralmente ao internista. Poucas vezes temos de usar o K (Potássio) em nossas medicações, porque como veremos, alimentamos bem depressa o nosso operado.

10.6 — SANGUE

O controle das proteínas é feito à custa de pequenas e bem dosadas trans-

fusões no post-operatório. É realmente o melhor e mais eficiente meio de restauração dos enfermos operados do tórax. Últimamente vimos dando preferência as papas hemáticas.

10.7 — EXERCÍCIO RESPIRATÓRIO

Reiniciado ainda na sala de operações, logo após o despertar, por solicitação do próprio anestesista, é mantido ao chegar ao leito um ritmo de pelo menos de hora em hora, tanto pelo assistente como pelas enfermeiras que o acompanham. Costumamos pedir ao paciente que inspire profundamente e tussa. Com este procedimento, mantemos boa oxigenação do enfermo e rapidamente obtemos a re-expansão pulmonar, evitando uma série de complicações pulmonares post-operatória, que vão desde a insuficiência respiratória, por pura atelectasia até a hepatização pulmonar por deposição de fibrina, ou a simples obstrução brônquica por tampão mucoso, com graves repercussões. O preparo psicológico do enfermo, a fim de se obter pronta e obediente no post-operatório, depende muito de como foi conduzido o pré-operatório.

10.8 — DRENAGEM

Todo operado de tórax, com raras exceções, são drenados. Ainda na sala, aproveitando-se a pressão positiva do aparelho de anestesia, ligamos a nossa aspiração, a fim de retirar secreção de ar pleural, obtendo-se assim a melhor

expansão pulmonar. Vigiamos atentamente o dreno e só tem autorização para tocá-lo a enfermeira-encarregada, treinada para tal fim. A permanência do dreno, excepcionalmente vai além do 4.º dia. Por essa ocasião, já não há saída de quase nenhuma secreção pelo dreno, fato que constatamos, por observação dos níveis líquidos do aparelho coletor. A retirada do dreno é precedida de radiografia, para constatação da perfeita re-expansão pulmonar.

10.9 — *CONTRÔLE RADIOLÓGICO*

Ja nas primeiras 24 horas, procuramos radiografar o tórax do nosso operado. Verificamos assim o resultado de todos os cuidados antes enumerados para a melhor e total re-expansão fulmonar. Se há zonas que ainda não respiram, intensificamos o exercício respiratório e no dia imediato, por nova radiografia, vamos apreciar o resultado. É cuidado importante e imprescindível em cirurgia torácica.

10.10 — *ALIMENTAÇÃO*

Costumamos passar, na fase da anastomose esôfago-gástrica ou esôfago-ileal, uma sonda pela narina e ultrapassar o sítio da anastomose. Com êste proceder, podemos alimentar nosso paciente, precocemente, sem colocar em risco a firmeza da sutura porque, pela própria sonda, por aspiração, retiramos as secreções intestinais e o alimento que após uma ou duas horas, não seguiu seu curso normal. A presença da sonda

evita assim a hiperpressão no sítio da anastomose. Cirurgiões existem que condenam o uso da sonda gástrica ou jejunal, pelo perigo da masseração da sutura anastomótica. Somos dos que damos pouca importância a êsse fato, porque a masseração é fator mais da êstase do que da presença da sonda, e, com esta evita-se aquela. Além disso, procuramos ultrapassar de bastante o sítio da anastomose e assim jogar no ileon os alimentos, sob a forma líquida, excitando-se com isso o peristaltismo abaixo da sutura, que drena rapidamente, por sucção, tôdas as secreções acima. Temos nos dado bem com êste proceder. Instalado o ritmo peristáltico normal, via de regra no 2.º ou 3.º dia, retiramos a sonda nasal e passamos à alimentação oral. A gelatina gelada, a água albuminosa, são os primeiros alimentos fornecidos. São alimentos que laqueam pela sua passagem as anfractuosidades deixadas pela sutura do esôfago ao órgão gástrico ou intestinal. Aos poucos vamos enriquecendo a alimentação com os caldos de carne, o beef-tea, a papa de batatas, de legumes, mingaus ralos, etc., tudo rigorosamente planejado dentro das calorias desejadas e calculada pelo nutricionista.

11.0 — *COMPLICAÇÕES*

As complicações do post-operatório da cirurgia esofagiana, são imediatas e mediatas ou tardias. Via de regra, até o 14.º dia, há possibilidade de complicações.

11.1 — COMPLICAÇÕES IMEDIATAS

Até 72 horas são as complicações decorrentes do próprio ato cirúrgico, tais como :

11.1.1 — *Choque* — caracterizado por sudorese abundante, facies ansioso, baixa de pressão arterial. *Tratamento* : sangue, analépticos cardíacos, aquecimento, sôro e hipertensores. Se a causa é hemorragia post-operatória, re-intervir para coibir a hemorragia. Pode haver um vaso, cuja ligação haja escapado o que é identificado :

- a) no líquido obtido pela drenagem que, cada vez é mais volumoso e mais tinto de sangue;
- b) através a sonda gástrica, que dá saída cada vez a mais sangue, mais ou menos vivo.

11.1.2 — *Insuficiência respiratória* — Consequência da :

- a) atelectasia pulmonar, por insuficiente re-expansão ou :
- b) má drenagem, com acúmulo de secreção na pleura e compressão pulmonar. Há sempre hiperpressão torácica neste último caso. Evidenciado o acúmulo líquido, apesar da drenagem, puncionar o tórax. O mau funcionamento do dreno, acarreta a hiperpressão torácica com desvio do mediastino, de graves consequências. Daí a importância de se fazer o controle

radiológico do tórax dentro das 24 primeiras horas. A vigilância, por observação dos sintomas que surgem, é tudo na preservação dos acidentes respiratórios. A aspiração tráqueo-brônquica, se impõe, nos casos de tampão mucoso da árvore brônquica.

11.1.3 — *Insuficiência cardíaca e infarte do miocárdio* — Pode ocorrer no post-operatório imediato a insuficiência cardíaca causada ou não por infarte do miocárdio. Apesar de rara, tal complicação foi por nós observada. Tratava-se de enfermos de mais de 40 anos de idade e portadores de esclerose coronariana. A vigilância do internista se impõe fazendo e mcasos de dúvida o traçado eletro-cardiográfico, para diagnóstico e conseqüente tratamento. É no entanto, sempre muito grave complicação.

11.1.4 — *Tremores* — *Abalos musculares* — *Distúrbios neuro-psíquicos* — São comuns nos operados em geral e freqüentes logo após o despertar do paciente. A adição é medicação do post-operatório de uma ampola de fenergan, o mais das vezes, faz cessar os sintomas. Podem correr à conta de pequeno choque pirogênico, ou por proteína estranha de ordem transfusional.

11.2 — COMPLICAÇÕES MEDIATAS OU TARDIAS

São, via de regra as mais graves e em geral de muito mal prognóstico.

11.2.1 — *Anúria* — por deficiência de hidratação ou por síndrome do chamado nefrônio inferior, esta, via de regra relacionada com transfusão de sangue heterólogo, no ato cirúrgico ou no pós-operatório imediato. É resultado de falta de cuidado, portanto evitável. Intensificar a hidratação no 1.º caso e tratar com solução glicosada, bem dosada no 2.º, podendo-se mesmo, nos casos mais graves, ter de lançar mão do rim artificial e da diálise peritonial, além do hormônio masculino e corticosteróide.

11.2.2 — *Insuficiência respiratória tardia* — Conseqüente:

- a) Hipertensão torácica com compressão pulmonar, por acúmulo de líquido, por hemorragia tardia intra-torácica; rompimento da sutura diafragmática, com passagem de vísceras do abdomen ao tórax. Todas elas, causas mecânicas;
- b) Por insuficiência cardíaca com conseqüente edema pulmonar subintrante chegando até ao edema pulmonar agudo.

O tratamento, quando a causa é mecânica, com hipertensão torácica, consta em: 1.º) diminuir a tensão, por punção evacuadora ou e m2.º) coibir a hemorragia por nova intervenção. Igualmente só nova intervenção é capaz de melhorar as condições do enfermo no caso de deiscência da sutura do diafragma.

Quando a causa é cardíaca, cabe ao internista, a tentativa de recuperação.

11.2.3 — *Deiscência da sutura esofagiana* — É sem dúvida a mais grave das complicações e a mais temida. Diagnosticada logo ao se instalar, desde que se tenha a felicidade de observá-la, é passível de recuperação. O paciente que estava fazendo um belo pós-operatório, repentinamente se torna pálido, acusa violenta dor no tórax, entra em choque repentino. Uma radiografia praticada, vai mostrar a presença de líquido e ar na pleura. A re-intervenção é grave, porém o único meio capaz de salvar o nosso enfermo. Diagnosticada a complicação tardiamente, já temos de enfrentar uma mediastinite em estado avançado, o que muito agrava o prognóstico. A terapêutica cirúrgica varia naturalmente com a zona da deiscência e a sua extensão. Se é apenas um pertuito, tentar colocar novos pontos fechando-o, recobrimo-o com pleura ou tecido mais ou menos firme, a fim de laqueá-lo. Se a deiscência é mais do que 1/3 da sutura, reavivar as bordas e tentar nova sutura, em tecido firme. O mais das vezes, já se tendo passado mais de 10 dias da 1.ª intervenção, deparamos com zonas necrosadas extensas, tecidos masserados, que tornam mil vezes mais difícil a intervenção e quase ou nada podemos fazer para remediar. Acrescenta-se a tudo isto o mal estado geral do enfermo por ocasião da re-intervenção e calculem a gravidade da situação.

12.0 — *PROGNÓSTICO DO OPERADO DO ESÔFAGO*

A sobrevida dos esofagectomizados é relativamente curta, pelas implicações que determina, maximé quando é seguida de gastrectomia total.

A regurgitação alimentar, com engasgo, fazem temer a alimentação, com caimento do estado geral. A esofagite terminal, conseqüente a irritação pelo suco-gástrico, é outro fato responsável pela má alimentação do esofagectomizado. Por uma higiene alimentar bem conduzida e re-educação consegue-se vencer esta dificuldade.

O contrôle pós-operatório, é imprescindível para evitar a anemia e o decaimento do estado geral.

Transfusões de sangue e boa conduta alimentar além de supletivos de vitaminas e sais minerais, são imprescindíveis.

As metástases são freqüentes, no pulmão, no fígado, no cérebro, independentes do tratamento anterior e impossíveis de controlar. A quimioterapia associada, no ato cirúrgico e no pós-ope-

ratório, apesar de ser cedo para opinar, parece não ter melhorado o prognóstico dos operados do esôfago.

13.0 — *CONCLUSÕES*

Ainda é de muito mau prognóstico o câncer do esôfago na atualidade. As estatísticas mundiais, são pobres, como a nossa. Os avanços alcançados nos 2 últimos decênios, no setor de anestesia, antibióticos, técnica cirúrgica, quimioterapia etc. ainda não impotentes para mudarem o panorama do canceroso do esôfago. A radioterapia, procura por seu turno, com o advento das irradiações de alta voltagem e da Bomba de Cobalto, melhorar também a curabilidade do câncer esofagiano, porém, tal como a cirurgia, poucos resultados satisfatórios tem obtido. Só o diagnóstico precoce, com lesão ainda bem pequena seria capaz de dar resultados terapêuticos mais favoráveis, seja pela cirurgia ou pelas irradiações.

Mas, infelizmente, o câncer do esôfago é das localizações que é de difícil detecção.

ORIENTAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS AFECÇÕES MALIGNAS DA MAMA E REGIÃO MAMÁRIA

*Jaime de Queiroz Lima **

1 — CONSIDERAÇÕES

O Câncer, nos dias atuais, representa a segunda “causa mortis”, somente superada pelas doenças cárdio-vasculares.

Entre as várias modalidades, o câncer da mama é responsável por cerca de 25% dos óbitos. É o que mais vítimas faz, entre as mulheres, considerando-se assim o mais importante setor da cancerologia.

Calcula-se que uma em cada vinte mulheres, terá durante sua vida um tumor maligno da mama.

Por ser a mama um órgão acessível ao exame, tanto para o médico como para a própria paciente, é fácil o diagnóstico das suas alterações patológicas. Geralmente o câncer da mama atinge a mulher acima dos 30 anos, sendo que 75% dos casos ocorre entre 40 e 75 anos.

2 — EPIDEMIOLOGIA

No Departamento de Patologia Mamária da Clínica de Câncer do Recife, cujas atividades foram iniciadas em 1956, encontram-se matriculadas cerca de 3.000 mulheres. Entre as portadoras de afecções malignas, encontrou-se diferentes tipos de tumores, com o seguinte percentual de incidência: 95% de carcinomas, 2% de epitelomas, 0,5 a 1% de sarcomas e raros casos de linfomas.

3 — MEIOS DE DIAGNÓSTICO

Com a finalidade, de dar ênfase aos itens que interessam especificamente à patologia mamária, confeccionou-se uma ficha especial, que vem sendo usada nos Departamentos de Patologia Mamária da Clínica de Câncer do Recife e da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Recife.

* Chefe do Departamento de Patologia Mamária da Clínica de Câncer do Recife.

3.1 — Anamnese:

menarca
menstruação (duração e intervalo)
menopausa
desenvolvimento mamário
doenças mamárias anteriores
lactação
gestações (abortamento)
gênito-urinário
passado digestivo, respiratório circulatório
estado mental (grau de emotividade)
história de câncer na família
história da doença atual.

3.2 — Exame físico geral.

3.3 — Exame físico Especial:

Mamas (região mamária e zonas habituais de drenagem linfática) com a paciente em posição sentada, analisando separadamente: pele, aréola e mamilo.

Palpação com a paciente em decúbito dorsal, destacando-se: pele e subcutâneo, glândula mamária e tumor.

Para palpação das adenopatias (axila, fossas supra e infra-claviculares), a paciente deverá voltar à posição sentada.

Transiluminação.

Punção (material para citologia).

Mamografia.

Para orientação e uniformização de linguagem, consta na página dedicada

ao exame físico especial, uma nota explicativa onde se pode ler:

mama — tamanho: atrofica, pequena, normal, grande, muito grande;
conformação: normal, moderadamente pêndula, muito pêndula.

mamilo — tamanho: pequeno, normal, grande;
conformação: retraído (congénito ou adquirido) normal, muito grande.

aréola — diâmetro: em centímetros;
coloração: hipocrômica, normocrômica.

glândula — limites: difuso, pouco nítido, nítido, pouco nítido;
superfície: lisa, ligeiramente irregular, irregular, muito irregular;
consistência: branda, normal, dura, muito dura.

tumor — localização: tamanho, bordos, fixação à pele, mobilidade, dor, forma, superfície, consistência, fixação aos planos profundos, edema etc.

adenopatia — localização, tamanho, mobilidade, superfície, consistência, dor.

Para diagnóstico histológico das lesões tumorais, empregamos o método imediato da congelação intra-operatória. A variedade anátomo-patológica influirá na

conduta terapêutica a ser indicada (carcinoma ou sarcoma). Os tumores da glândula mamária são catalogados de acordo com a classificação T.N.M. proposta pela União Internacional Contra o Câncer.

T — Tumor primitivo.

T1 — Tumor de 2 cm ou menos em seu maior diâmetro. Ausência de fixação à pele, salvo em casos de doença de Paget confinada ao mamilo. Ausência de fixação ao músculo peitoral. Ausência de fixação à parede torácica.

T2 — Tumor de mais de 2 cm e menos de 5 cm em seu maior diâmetro; ou com fixação incompleta à pele (depressão cutânea ou provocada); ou retração do mamilo (em caso de tumores sub-mamílares). Ausência de fixação à parede torácica.

T3 — Tumor com mais de 5 cm e menos de 10 cm em seu maior diâmetro; ou fixação completa à pele (infiltrada ou ulcerada); ou presença de pele em casca de laranja sobre a extensão do tumor; ou fixação ao músculo peitoral (incompleta ou completa). Ausência de fixação à parede torácica. Nota — A fixação incompleta ao músculo peitoral significa que a contração do peitoral limita a mobilidade

do tumor. A fixação completa ao músculo peitoral significa que a contração do músculo aboliu a mobilidade do tumor.

T4 — Tumor de 10 cm em seu maior eixo; ou invasão da pele ou pele em casca de laranja além do tumor, mas, sem ultrapassar a região mamária; ou fixação à parede torácica. Nota — A parede torácica compreende as costelas, os músculos intercostais e o músculo dentado anterior. Nesta designação não está compreendido o músculo grande peitoral.

N — Adenopatia regional.

N0 — Ausência de adenopatia homolateral palpável.

N1 — Adenopatia axilar homolateral palpável móvel.

N2 — Adenopatia axilar homolateral fixada em bloco ou a outros órgãos.

N3 — Invasão provável dos glânglios supra ou retroclaviculares, homolaterais, móveis ou fixos; ou edema do braço.

M — Metástases à distância.

M0 — Nenhuma metástase clinicamente perceptível.

M1 — Metástase ganglionar à distância.

M2 — Número reservado a uma metástase particular à localização estudada.

M3 — Metástase pulmonar.

M4 — Metástase hepática.

M5 — Metástase óssea.

M6 — Metástase cutânea.

M7 — Metástase cerebral.

M8 — Metástase em outro órgão não citado acima.

M9 — Metástases múltiplas.

4 — CONDUTA TERAPÊUTICA :

4.1 — Carcinomas

Est. I e II — Mastectomia radical; coforectomia (em função do índice estrogênico); quimioterapia intra-operatória (prosegue-se com o esquema quimioterápico no pós-operatório); RXT pós-operatório: Esta conduta poderá ser modificada em função do estado físico do paciente.

Est. III — Mastectomia simples (em alguns casos combinada ao esvaziamento axilar); ooforectomia (em função do índice estrogênico); C060 no pós-operatório. Em alguns casos, quando há componente inflamatório, associado, indica-se RXT pré-operatório. Quimioterapia pré-operatória pode ser indicada para ambos os casos (RXT e QT), devendo haver no entanto, comprovação histológica.

Est. IV — QT sistêmica ou locoregional (embebição-tissular ET); C060 ou RXT pela técnica de Bacless ou similar;

Ooforectomia (dependendo do índice estrogênico). Dependendo dos resultados obtidos será indicada cirurgia complementar, variando esta de acordo com aquele.

Obs.: A variedade de carcinoma não altera a conduta terapêutica com o prognóstico.

4.2 — Sarcomas

Para os tumores pequenos — Mastectomia simples. Para os tumores maiores fazemos a Mastectomia radical. Usamos ainda QT intra-operatório; RXT ou C060 pós-operatório.

4.3 — Epiteliomas

4.3.1 — *Baso-celular* — Exérese da lesão ou RXT ou associação de ambos. QT loco-regional (em caráter experimental).

4.3.2 — *Epidermoide* — Para as lesões pequenas: Exérese da lesão com ampla margem de segurança; esvaziamento ganglionar imediato (axilar ou supraclavicular dependendo da localização da lesão), em presença de nódulos suspeitos clinicamente. Expectação, para posterior-linfadenectomia.

Para as lesões mais avançadas: Mastectomia radical; RXT pós-operatório sobre a sede da lesão ou a zona de drenagem linfática.

Nota: O presente esquema, é válido para os casos de *Melanoma*, associando-se aos quimioterápicos.

4.4 — *Linfomas*

Classe I — RXT Obliterante (ou associado a QT).

Classe II — RXT Exclusivo ou associado a QT.

Classe III e IV — QT Exclusivo ou associado a RXT.

5 — MEIOS DE TRATAMENTO :

5.1 — *Cirúrgico*

5.1.1 — *Mastectomia simples*: retirada total da glândula mamária, com ampla margem de segurança da pele, tecido celular subcutâneo e retro mamário, incluindo também a aponeurose do grande peitoral.

5.1.2 — *Mastectomia simples com esvaziamento axilar*: nos casos em que é possível, deve-se realizar a retirada dos nódulos axilares metastáticos,, — especialmente os proximais.

5.1.3 — *Mastectomia radical*: (Operação de Halstead-Willy Mayer). Retirada da glândula mamária, incluindo os músculos grande e pequeno peitoral, aponeurose do grande reto e o conteúdo célulo-adiposo-ganglionar da axila.

5.1.4 — *Mastectomia super-radical*: (Urban-Margottini) consiste em acrescentar, à mastectomia radical, a linfadenectomia da fossa supra-clavicular, da cadeia da mamária interna ou do mediastine anterior.

5.1.5. — *Ooforectomia* :

a) Profilática, que se realiza no ato da mastectomia. Exerce efeitos

variáveis, retardando o aparecimento das metástases e da recidiva. O precário resultado obtido na terapêutica do câncer da mama em pacientes na pré-menopausa; o incremento do câncer da glândula mamária dado pela gestação e pela lactação e ainda os efeitos estimulantes dos hormônios estrogênicos endógenos, impõem a castração profilática.

b) Terapêutica — quando é realizada com finalidade de melhorar as recidivas, ou as metástases (ou mesmo o tumor mamário). As pacientes castradas, têm a sobrevida prolongada. A ablação dos ovários resulta em melhoria dos sintomas, com regressão objetiva das metástases (seja dos tecidos moles ou esqueléticos) na proporção de 52% dos casos. Os efeitos da cirurgia ablativa dos ovários são superiores aos obtidos pela castração radiológica ou química (hormonal).

5.1.6 — *Adrenalectomia* — Quando os índices estrogênicos elevam-se novamente, após a ooforectomia, indica-se a suprarenalectomia. Esta pode ser *cirúrgica ou medicamentosa* e, os efeitos conseguidos, são da ordem de 28%.

5.1.7 — *Hipofisectomia* — a glândula pituitária aumenta de tamanho, em seguida à castração (ou à adrenalectomia), elevando-se os níveis estrogênicos e estimulando o crescimento dos tumores mamários (primitivos ou metastáti-

cos). A hipofisectomia pode ser *cirúrgica* ou *actínica* e os resultados obtidos, são idênticos aos conseguidos com a adrenalectomia (28,4%).

6 — QUIMIOTERAPIA :

O uso dos Citostáticos, feito durante o ato cirúrgico, proporciona uma diminuição na incidência das recidivas e metástases. Os melhores resultados alcançados, referem-se aos casos, em que já existe metástases axilares. Os esquemas usados são os seguintes :

6.1 — *Intra-cirúrgico*

6.1.1. — A base de Thio-Tepa (segundo o SUGICAL ADJUVANT CHEMOTHERAPY GRUP organizado sob os auspícios do "NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CANCER CHEMOTHERAPY NATIONAL SERVICE CENTER").

Tipo I — 0,8 mgs. por quilo de peso corporal (dose total), sendo 0,4 mgs., dissolvido em soro fisiológico, aplicado na veia, gota/gota, durante o ato operatório; 0,2 mgs. no primeiro e no segundo dia do pós-operatório por via intravenosa.

Tipo II — A dose de Thio-Tepa é de 0,6 mgs. por quilo de peso corporal. Aplica-se 1/3 da dose no ato operatório e o restante da dose divide-se para aplicação no 1.º e 2.º dias do pós-operatório I.V.).

6.1.2 — A base de Ciclofosfamida (segundo o DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA MAMÁRIA DA CLÍNICA DE CâNCER DO RECIFE) 1 grama gota/gota IV, durante todo transcurso do ato operatório.

6.2 — Os esquemas pós-operatórios (imediatos ou tardios) são empregados levando-se em consideração os seguintes fatores :

Diagnóstico anátomo-patológico
Estado hematológico
Drogas
Dosagem
Vias de administração.

6.3 — *Hormônios*

6.3.1 — Andrógenos — Propinato de testosterona, o mais empregado, com resultados positivos em 21% dos casos, apresentando melhora sobre as metástases, principalmente as ósseas.

A dose recomendada é de 10 mgs. 3 vezes por semana, sendo que a dose total, varia em função do aparecimento dos efeitos colaterais de virilização é de hipercalcemia (esta ocorre em 15% dos casos). A conversão de andrógeno em estrógeno, limita a sua aplicação, principalmente em mulheres próximo à menopausa e imediatamente depois desta.

6.3.2 — *Estrógenos* — O uso em mulheres após a menopausa (esfregaço atrófico apresenta às vezes, resultado surpreendente).

Stilbestrol em doses de 5 mgs. 3 vezes por semana é um bom esquema (dose total variável).

6.3.3 — *Progesterona* — O seu emprêgo não apresenta vantagens sôbre os anteriormente citados.

6.34 — *Andrenocorticoides* suprime a função do adrenal inibindo a secreção da corticotropina, resultando uma ação análoga a da adrenalectomia cirúrgica. CORTISONA na dose de 300 mgs. por dia, via oral, ou PREDINISONA 50 a 250 mgs. diariamente com dose total variável. Inúmeras são as contra-indicações.

7 — RADIOTERAPIA

7.1 — Como adjuvante da cirurgia, ânos casos considerados OPERÁVEIS, com finalidade de irradiar células tumorais nos nódulos linfáticos regionais e da própria área operada.

7.2 — *Paliativo* — Nos tumores disseminados. Emprega-se RAIOS X 250 Kw (convencional: C060 (Super Voltagem); Radium etc. A dose tumor varia entre 3.000 r e 8.000 r. A associação com a cirurgia pode ser feita de várias maneiras: Convencional após a Mastectomia Radical (Engestad); ou Convencional ou Super-Voltagem associada à Cirurgia (Mc Whirter).

ANTE-PROJETO DO SERVIÇO DE REGISTRO DE CÂNCER DE PERNAMBUCO

Adonis de Carvalho

I — INTRODUÇÃO :

Importância de um registro de câncer

A criação de serviços destinados ao controle de determinados grupos de afecções tem sido de extrema importância no conhecimento dessas mesmas do desenvolvimento dos meios de diagnóstico e tratamento. No setor particular dos tumores malignos é bem sabida a obscuridade em que se acham os nossos conhecimentos acerca dos fenômenos básicos que os regem e, portanto, acerca das possibilidades terapêuticas. Sem dúvida, um dos fatores determinantes dessa obscuridade é a falta de um controle adequado dos casos.

Os relatórios sobre o prognóstico, confirmação clínica e evolutiva do diagnóstico histológico e resultados do tratamento, esbarram na quase totalidade dos casos, com o desconhecimento do que sucedeu ao doente após ter deixado os serviços médicos. Por outro lado, o trabalho de comparação de determinados tipos histológicos, sobretudo os critérios de malignidade, só podem ser satisfatoriamente avaliados em serviços que disponham de grande número de casos, a fim de que sejam possíveis comparações acuradas entre diferentes situações.

A criação de organismos especializados, destinados não somente a receber o maior contingente possível de informações sobre todos os casos de tumores que incidem numa coletividade, a par da possibilidade do exercício de rigoroso "follow-up" de todos os casos, tem permitido um grande avanço no setor a que estamos referindo. Teríamos possibilidade de conhecer o volume e as características do problema do câncer sob o ponto de vista da morbidade e da mortalidade, bem como de suas relações mútuas e com grupos profissionais, hábitos de vida, tipo de trabalho, etc. e disporíamos de elementos para julgamento adequado do valor de técnicas terapêuticas.

O registro também contribuiria para aprimorar os informes estatísticos sobre câncer, suprimindo, tanto quanto possível, as deficiências que comumente são observadas, pois sabemos que os dados de mortalidade disponíveis não representam fielmente a situação, principalmente por dois fatores :

- a) muitas formas de câncer (por exemplo, da pele) não conduzem ao óbito, sendo compatíveis com longa sobrevivência e os pacientes morrem de outras doenças, não entrando nos registros de câncer;

- b) muitas formas de câncer não levam diretamente ao óbito, mas sim de modo indireto, como é o caso, por exemplo, do câncer de colo uterino, em que a morte sobrevém geralmente por complicação renal (pielonefrite, hidronefrose), conseqüente à compressão dos uréteres pelo tumor.

Assim sendo, os dados de morbidade serão seguramente mais fiéis.

Muito embora o exame anátomo-patológico seja essencial para diagnóstico do câncer, algumas vezes podemos aceitá-lo independentemente daquela comprovação, apenas com estudo radiológico e clínico adequados, como é o caso por exemplo, do câncer do estômago, o que facilita sobremodo o registro. Esta afirmativa é igualmente válida para o câncer cutâneo.

No Recife tem-se constatado um aumento progressivo da mortalidade por câncer. Fato idêntico deve ocorrer em relação à morbidade e a falta de um registro satisfatório impede avaliar este incremento para certas formas.

Revisão crítica feita por Adonis Carvalho sobre a ocorrência de neoplasias malignas nas regiões tropicais, mostra, entre outros aspectos, que atualmente, no Recife, os dados de mortalidade por câncer e por tuberculose já se equivalem.

Evidenciou também que algumas formas de neoplasia maligna são mais frequentes nas regiões sub-desenvolvidas,

principalmente os carcinomas epidermóides e entre eles, em particular, os do colo uterino, bôca, pênis e os carcinomas epidermóide e baso-celular da pele.

Convém referir que a Mesa Redonda sobre "Patologia Geográfica do Câncer no Brasil", realizada em outubro de 1963, no Recife, durante a III Jornada Brasileira de Cancerologia, concluiu pela :

"1 — necessidade do aprimoramento das estatísticas de mortalidade e morbidade do câncer no Brasil, a fim de :

- a) obter um quadro mais exato do problema no país;
- b) fornecer elementos para o controle da doença em condições de maior eficiência;
- c) prover material e bases para pesquisas de âmbito regional, nacional ou internacional.

2 — Em face do material apresentado, apesar de algumas deficiências existentes, ficou claro ser possível, já no momento atual, em nosso país, estudos sistematizados de Patologia Geográfica do câncer".

Como primeira recomendação dessa Mesa Redonda está a de que "deve ser estimulada a criação de Registros de Tumores em regiões geográficas onde existam condições para tal, ou, na sua impossibilidade, a realização de inquéritos".

Parece pois, oportuna a instalação de um serviço dêsse tipo em Pernambuco,

anexo à Universidade Federal, mais especificamente à cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina, visto contar essa cadeira com um dos melhores acervos do Brasil, representado por cerca de 1000.000 preparações histológicas acumuladas durante quase um quarto de século de trabalho ininterrupto. Dêsse acêrvo aproximadamente 1/4 é representado por material proveniente de tumores. Além disso, por meio do Professor e de seus Assistentes, pode a Cadeira exercer controle sobre as seguintes fontes de material anátomo-patológico :

- 1) Clínica de Câncer de Pernambuco — Essa instituição, pela sua natureza, está destinada a ser o maior manancial de casos de tumores malignos para o Registro de Tumores, cuja fundação se está propondo. Conta, no momento, com um acêrvo de preparações histológicas (28.000) de lesões, das quais cerca de 2/3 é proveniente de tumores malignos;
- 2) Serviços de Patologia das instituições de previdência social;
- 3) Serviços privados dos patologistas, inclusive dos que exercem atividades na Cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas;
- 4) Cadeiras de Cancerolgoia e de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco.

Por conseguinte, o Recife oferece peculiaridades para funcionamento de um Registro de Tumores, pelo fato de que cerca de 90% do material anátomo-patológico que ocorre em todo o Estado de Pernambuco estar sob controle direto ou indireto de um grupo que é chefiado pelo Prof. Barros Coelho, da cátedra de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal. Por outro lado, a Clínica de Câncer do Recife, único órgão especializado no combate ao câncer na Região, contribui — como fonte única — com a grande maioria dos casos de câncer que ocorre nas populações mais humildes e recentemente também com material da Previdência Social.

2 — OBJETIVOS E CAMPO DE AÇÃO :

2.1 — *Objetivos*

- a) obter dados precisos sobre a morbidade e a mortalidade por câncer, discriminados segundo a forma clínica e anátomo-patológica, a localização e os principais atributos da população;
- b) estudar a incidência e a prevalência;
- c) verificar a existência de fatores ligados às condições locais na gênese das formas de câncer e as possibilidades de eliminação;
- d) realizar o seguimento dos casos de câncer cadastrados, visando

- avaliar a história natural da doença e a influência de fatores capazes de interferir nessa evolução;
- e) colaborar nas campanhas de prevenção e detecção do câncer, com base nos estudos epidemiológicos;
 - f) contribuir para a melhoria dos conhecimentos científicos e do diagnóstico clínico e anátomo-patológico, inclusive enviando coleções-padrão de lâminas de tumores a patologistas que trabalhem em locais isolados, sem oportunidade de intercâmbio e de manuseio de material especializado.

2.2 — *Campo de ação :*

- a) inicialmente o trabalho será desenvolvido no município do Recife;
- b) posteriormente se estenderá progressivamente aos municípios do interior, na dependência de novos recursos financeiros, com base nas regiões de saúde e atingindo de preferência as áreas de registro.

3 — *Organização :*

O Serviço de Registro de Câncer (S.R.C.) será integrado dos seguintes organismos :

- a) Conselho Deliberativo;
- b) Conselho Consultivo;
- c) Grupo Executivo.

3.1 — Ao Conselho Deliberativo cabe :

- a) aprovar o plano de aplicações dos recursos financeiros e o programa de trabalho do S.R.C.;
- b) apreciar trimestralmente o relatório das atividades do Grupo Executivo;
- c) verificar se estão sendo respeitadas as normas elaboradas e o programa estabelecido;
- d) designar o Coordenador do Grupo Executivo e os membros do Conselho Consultivo e respectivo Presidente;
- e) decidir sobre questões que lhe forem propostas pelo Coordenador do Grupo Executivo.

3.1.1 — O Conselho Deliberativo será constituído de um representante de cada uma das seguintes instituições :

- Serviço Nacional de Câncer;
- Cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco;
- Cadeira de Cancerologia da Faculdade de Ciências Médicas da Fundação de Ensino Superior de Pernambuco;
- Secretaria de Saúde e Assistência Social de Pernambuco;
- Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer.

3.1.2 — As reuniões ordinárias do Conselho Deliberativo serão trimestrais,

nelas tomando parte, como secretário, sem direito a voto, o Coordenador do Grupo Executivo, podendo haver reuniões extraordinárias por convocação do Presidente ou do Coordenador do Grupo Executivo.

3.1.3 — A presidência do Conselho Deliberativo caberá ao professor de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina da U.F.P., ou um seu representante, e a vice-presidência ao representante da S.E.N.S.A.S.

3.2 — Ao Conselho Consultivo compete opinar sobre as consultas que lhe forem feitas pelo Grupo Executivo, decidir sobre questões técnicas que lhe forem formuladas e assessorar o Conselho Deliberativo quando solicitado.

3.2.1 — Os membros do Conselho Consultivo serão escolhidos dentre profissionais especializados que, pelos seus trabalhos e tirocínio, tenham atividades ligadas ao combate ao câncer e terão mandato de dois anos, renovável.

3.2.2 — O Conselho Consultivo será secretariado pelo Coordenador do Grupo Executivo.

3.3 — Ao Grupo Executivo cabe :

- a) planejar, orientar e executar o programa de trabalho do S.R.C.;
- b) elaborar normas para a coleta de dados estatísticos relativos ao câncer;
- c) analisar os dados de morbidade e mortalidade coligidos rotineiramente;
- d) realizar estudos epidemiológicos.

O Grupo Executivo será composto de pessoal técnico de nível superior e auxiliar especializado e de pessoal administrativo, cedido por órgãos governamentais ou não, ou, então, custeado através de recursos próprios.

4 — PLANO DE TRABALHO

4.1. — *Procedência e registro dos dados.*

Os dados serão coletados nas seguintes instituições :

- hospitais, ambulatórios e dispensários;
- laboratórios de anatomia patológica;
- consultórios particulares;
- unidades sanitárias;
- Divisão de Epidemiologia e Bioestatística do Departamento de Saúde Pública;
- Serviço de Verificação de Óbitos.

Os dados serão registrados em fichas especiais, conforme modelo anexo.

4.2 — *Levantamento dos dados de mortalidade :*

- a) a primeira etapa do trabalho constará do levantamento dos dados de obituário existentes na Seção de Bio-Estatística do D.S.P., abrangendo o período máximo possível;
- b) a segunda etapa constará do levantamento dos óbitos por câncer

a partir do ano de 1966, feito através dos atestados de óbito, verificando-se não só os atestados em que figura o câncer como causa imediata de morte, mas também aqueles em que consta a neoplasia maligna como outra entidade mórbida.

4.3 — *Obtenção dos dados de morbidade :*

- a) a primeira etapa constará do registro dos casos de câncer diagnosticados a partir do ano de 1966, inclusive os casos conhecidos através dos atestados de óbito. Será rotineiramente feito, através dos certificados de óbitos, arquivados no D.S.P., o confronto dos óbitos de doentes fichados no S.R.C. com a causa de morte especificada no atestado;
- b) a segunda etapa constará do registro de todos os casos de câncer inscritos nos últimos cinco anos (período 1961-1965) nos serviços hospitalares e outros, exclusive os falecidos.

5 — *RECURSOS NECESSÁRIOS :*

5.1 — *Para instalação :*

O S.R.C. será instalado anexo à Cadeira de Anatomia Patológica da Faculdade da U.F.P., em duas salas que deverão ser adaptadas para esse fim.

5.2 — *para manutenção :*

5.2.1 — *pessoal*

- a) o de nível superior será recrutado entre especialistas com tirocínio em atividades de saúde pública correlacionadas com os objetivos do S.R.C.;
- b) o de nível auxiliar entre servidores das entidades participantes do projeto julgados capacitados para o tipo de tarefa a empreender e deverão ser devidamente treinados;
- c) o quadro de pessoal do S.R.C. será constituído inicialmente, no mínimo, de dois (2) médicos, quatro (4) auxiliares de estatística, dois (2) escrevente-datilógrafos e um (1) servente-estafeta. Um dos médicos exercerá as funções de coordenador, por período de dois anos, renovável. Os auxiliares de estatística executarão as tarefas que lhe forem cometidas pelos supervisores, inclusive o trabalho externo de coleta de dados.

Deverá ser prevista quantia para suplementação salarial do pessoal.

5.2.2 — *Material :*

Será necessário o seguinte material :

- a) equipamento —
 - duas máquinas de escrever, sendo uma de carro grande;
 - três máquinas de calcular, sendo duas manuais e uma elétrica;

- seis mesas pequenas, de uma gaveta;
- duas mesas, tamanho médio;
- um mimeógrafo;
- duas mesas para máquina de escrever;
- uma estante-armário;
- dois armários para guardar roupa;
- dois fichários de 4 gavetas;
- três grampeadores;
- dois perfuradores de papel;
- quatro cestas de papel usado;
- quatro cestas para colocação de expedientes;
- b) material de expediente constante de papel, tinta, lápis, borracha, carbono, régua, envelope, canetas, etc.

5.2.3 — *Transporte e comunicações:*

- Será necessário uma certa quantia

para custear as despesas com o deslocamento do pessoal auxiliar na tarefa de coletar dados nas diversas fontes, bem como para as despesas com correspondências postal e telegráfica.

5.2.4 — *Biblioteca* — É indispensável ao S.R.C. dispor de material bibliográfico para as consultas e acompanhar a evolução dos conhecimentos referentes à cancerologia.

5.2.5 — *Impressão e encadernação* — Além da confecção de impressos (fichas, etc.) é imprescindível não só a divulgação dos trabalhos realizados no S.R.C. e dos informes epidemiológicos, como a distribuição entre as instituições e os especialistas de material elucidativo das atividades do S.R.C.

5.3 — *Eventuais* — Deve ser reservada uma certa quantia para as despesas imprevistas e de pronto pagamento, necessárias para satisfatório cumprimento das atividades do S.R.C.



UNION INTERNATIONALE CONTRE LE
INTERNATIONAL UNION AGAINST
UNION INTERNACIONAL CONTRA EL

CANCER

Announcing the INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER

A new scientific publication appearing once every two months

The *International Journal of Cancer* will publish original articles on all aspects of experimental and clinical cancer research, with particular emphasis, however, on experimental research.

The new Journal will replace the *ACTA, Unio internationalis contra cancerum* which ceased publication on 31 December 1964.

Fields covered will include: Biochemistry and Biophysics, Molecular Biology, Genetics, Virology, Immunology, Endocrinology, Developmental Biology, Cytology, Cytochemistry and Histochemistry, Histopathology, Radiobiology, Epidemiology, Geographical Pathology, Biometrics, etc

Although the main emphasis will be placed on reports of experimental work, clinical investigations will also be considered for publication if they contain new information and contribute to closer contacts between the laboratory and the ward.

Manuscripts are invited from investigators in the cancer field

The Editor-in-Chief welcomes original papers on cancer research, provided they have not been published previously or submitted for publication in any form other than that of an abstract or preliminary report.

The articles must be in either English or French.

Papers submitted will be read by three referees.

Before writing your paper please apply to the Editor-in-Chief for a copy of "Directions to Contributors" which will be sent to you by return of post.

Manuscripts, fully prepared for publication in accordance with the "Directions to Contributors" must be sent to:

Dr E. A. Saxén,
Editor-in-Chief
International Journal of Cancer
Liisankatu 21B
Helsinki (Finland)

How to subscribe

One volume of the *International Journal of Cancer* will be published annually.

Each volume will consist of six parts of approximately 100 pages each.

Annual subscription:

Fr.s. 110.— US\$ 25.00
£ 9-0-0. Fr.f. 120.—

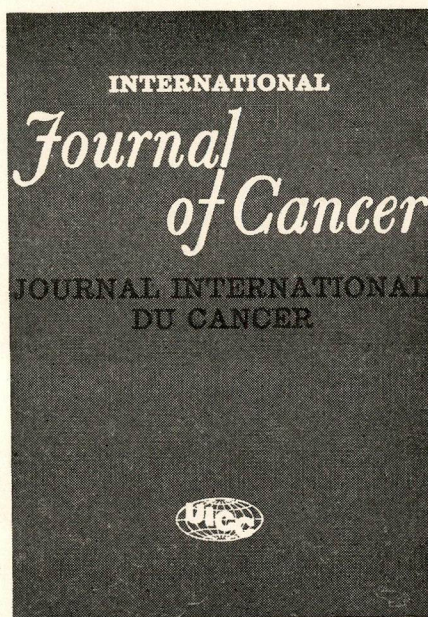
Price per number:

Fr.s. 20 — US\$ 6.00
£ 1-10-0 Fr.f. 22.—

Orders may be placed with your ordinary bookseller or agent or sent direct to:

Munksgaard Publ.
47, Prags Blvd Copenhagen S (Denmark)

Payment to the International Union Against Cancer must be made in US dollars, pounds sterling, Swiss or French francs.



REAÇÃO DE GUERREIRO E MACHADO EM PORTADORES DE NEOPLASIAS MALIGNAS *

*Edison Reis Lopes ***

*Fausto Edmundo Lima Pereira ***

*Edmundo Chapadeiro ***

A possibilidade de utilizar-se o *Trypanosoma cruzi* ou seus extratos como agente antineoplásico, seja em condição experimental ou humana, tem sido aventada e discutida por vários autores (3). Em alguns casos humanos, ao que parece, tem-se obtido resultados até certo ponto satisfatórios (6, 8, 5, 4, 9 e 7) enquanto que em outros demonstrou-se total ineficácia do método (2).

Baseados em dados necroscópicos, demonstramos no trabalho anterior que, em portadores da cardite chagásica crônica, não se observa qualquer efeito que impossibilite o desenvolvimento de neoplasmas malignos, especialmente os de natureza epitelial. As conclusões, entretanto, basearam-se em pequeno número de casos e, por isso mesmo, não nos foi possível estabelecer, com segurança, qualquer efeito da tripanosomíase crônica sobre as neoplasias malignas de outra natureza, particularmente conjuntiva.

Na tentativa de detectar blastomas de outra natureza, em chagásicos crôni-

cos, resolvemos ampliar a pesquisa anterior.

MATERIAL E MÉTODOS

O material de estudo consta de 100 indivíduos portadores de neoplasias malignas, adultos, procedentes da zona rural de condições sócio-econômicas semelhantes.

A reação de GUERREIRO e MACHADO foi feita segunda a técnica de ALMEIDA (1), enquanto que o diagnóstico de neoplasia maligna no estudo clínico completo dos pacientes, confirmado pelo exame histopatológico. Em alguns casos, o diagnóstico foi confirmado também pelo exame necroscópico.

RESULTADOS

A Tabela I mostra que, em 100 indivíduos portadores de neoplasias malignas, a reação de fixação de complemento foi reagente em 23 casos assim distribuídos: 11 adenocarcinomas, 10 carcinomas, 1 melanoma e 1 neurinoma maligno.

* Trabalho do Serviço de Patologia da Associação de Combate ao Câncer do Brasil Central, Uberaba, Minas Gerais.

** Patologistas.

TABELA I

Neoplasias	Sede	N.º de casos	Reação de Guerreiro-Machado	
			Reagente	Não reag.
CARCINOMAS	Colo uterino	24	21	3
	Pele	14	12	2
	Pênis	4	4	0
	Esôfago	3	3	0
	Lábio	3	3	0
	Pulmão	3	2	1
	Laringe	2	2	0
	Bexiga	2	1	1
	Pálpebra	1	0	1
	Vesícula biliar	1	0	1
	Palato	1	0	1
	TOTAL	58	48	10
ADENOPATIAS	Mama	12	8	4
	Estômago	7	4	3
	Próstata	3	1	2
	Rim	3	2	1
	Intestino grosso	2	2	0
	Tireóide	1	0	1
	Vesícula biliar	1	1	0
	Glânds. salivares	1	1	0
	TOTAL	30	19	11
MELANOMAS	Pele	4	3	1
SARCOMAS	Membro inferior	1	1	0
	Membro superior	1	1	0
	Abdomen	1	1	0
	TOTAL	3	3	0
RETOTELIOMA (RETICULOSARCOMA)	Membro superior	1	1	0
DOENÇA DE HODGKIN	Linfonodo	1	1	0
ASTROCITOMA	Cérebro	1	1	0
NEURINOMA MALIGNO	Membro inferior	1	0	1
LEUCEMIA LINFÁTICA CRÔNICA		1	1	0
TOTAL GERAL		100	77	23

COMENTÁRIOS

Baseados em nossos achados atuais e anteriores, parece-nos ser possível concluir que, em portadores da tripanosomíase americana crônica, naturalmente infectados, não existe qualquer efeito inibidor sobre as neoplasias maligna de natureza epitelial, nervosa ou de melanomas. De fato, foi bastante frequente a associação da doença de Chagas a carcinoma e adenocarcinomas, tendo também ocorrido a associação da tripanosomíase americana ao melanoma e neurinoma maligno.

Como no trabalho anterior, não nos foi dado observar nenhuma caso em que ocorresse a associação da tripanosomíase com blastomas de natureza conjuntiva, especialmente o sarcoma. Talvez isto se deva ao pequeno número de casos de sarcomas estudados; todavia, não se pode afastar um possível efeito inibidor da tripanosomíase crônica sobre essa categoria de neoplasmas.

De outro lado, poder-se-ia argumentar que determinados fatores tais como procedência do doente, estado sócio-econômico, idade, hábitos e condições de vida influenciariam nos resultados. Todavia, como já salientamos, em todos os casos em que foi realizada a reação

sorológica, as condições eram as mesmas, podendo-se, portanto, afastar essa objeção.

Finalmente, deve-se frisar que nossos resultados não permitem ainda tirar conclusões definitivas sobre o efeito do *T. cruzi* em cancerosos, visto que trabalhamos com indivíduos portadores da forma crônica da doença de Chagas, naturalmente infectados, enquanto que as observações dos autores citados neste trabalho e no anterior se baseiam ou em dados experimentais ou em infecções agudas em indivíduos portadores de neoplasias já bastante avançadas.

RESUMO

É feito o estudo da associação doença de Chagas-neoplasias malignas em indivíduos GUERREIRO e MACHADO reagentes. Em 23 casos, ocorreu tal associação, sendo que em 21 casos, a neoplasia era de origem epitelial, em 1 de origem nervosa e em outro caso tratava-se de um melanoma. Baseados nesses achados e em trabalho anterior, concluem os AA. que, em chagásicos crônicos, não parece existir qualquer efeito inibidor sobre o aparecimento de neoplasias de origem epitelial, nervosa ou de melanoma.

SUMMARY

The authors study the association Chagas, disease-malignant neoplasms in individuals with positive reaction of Machado-Guerreiro. In 23 cases such association has occurred. In 21 cases the neoplasm was epithelial in origin; in one case nervous and the last was

a melanoma. Based upon these findings and in a previous work, the aa. conclude that it doesn't seem to exist any inhibitor effect on the appearance of neoplasms of epithelial origin, nervous origin or melanomas, in chronic chaga sic individuals.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ALMEIDA, J. O. — Técnica de la reacción de fijación del complemento em gotas para excluir donadores de sangue chagasicos. Bol. Of. San. Pan. — 55: 133-145, 1963.
- 2 — AMATO NETO, V., MAFALDI, C. e BIANCHI, A. — Comprovação de mais um caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão de sangue. O Hospital, 66 (1): 143-150, 1963.
- 3 — CHAPADEIRO, E., LOPES, E. R., MESQUITA, P. M. e PEREIRA, F. E. L. — Ocorrência de neoplasias malignas associadas a doença de Chagas. O Hospital, 66 (4): 11-114, 1964.
- 4 — COUDERT, J. — Que peut-on attendre de l'utilisation des extraits' de Trypanosoma cruzi dans le traitement des néoplasmes. La Semaine des Hopitaux de Paris, 44: 1.290-1.294, 1958.
- 5 — GALLIARD, H. BRUMPT, L. C. et MARTINEZ, R. — Infections experimentales a Trypanosoma cruzi Chagas chez l'homme a propos de la biothérapie du cancer. Bull. Soc. Patho. Exot. XLIII (3-4): 204-216, 1950.
- 6 — MALISSOF, W. M. — in Galliard e Cols., 1950.
- 7 — PESSOA, S. B. — Anais da Reunião sobre doença de Chagas. Rev. Goiana Med. 9, suplemento, 233-293, 1963.
- 8 — SPAIN, D. M., MOLOMUTH, N. et WARSHAW, L. — in Coudert, 1956.
- 9 — SVIATOUKHINE, B. M. — in Coudert, J. — Recherches sur quelques actions d'un extrait de T. cruzi sur les celules cancéreuses. Anais do Congresso Internacional sobre a doença de Chagas — II: 447-457, 1961.

“PERSPECTIVAS DA PESQUISA EM CANCEROLOGIA” *

*M. Santos-Silva ***

A evolução da ciência e o alargamento de seus horizontes levou à especialização, restringindo a superfície de trabalho e permitindo o progresso em profundidade. Cada dia o pesquisador sabe mais, em área cada vez menor. Com as somas dos resultados do trabalho de centenas de investigadores, podemos formar idéia mais completa da intimidade de um fenômeno biológico.

É assim o problema de toda pesquisa e, assim entendemos, não poder deixar de ser a investigação sobre a natureza do câncer.

Dos trabalhos de pesquisa clínica onde se descreviam novos casos de tumores e suas localizações, resultados terapêuticos e técnicos de diagnóstico, coletavam-se dados estatísticos que serviram para lastrear a evolução do conhecimento mais profundo sobre o assunto. Todavia, a experiência assim adquirida não é suficiente para resolver o complicado problema da biologia celular relacionado com o carcinogênese e seu controle. E, assim, em ambientes mais evoluídos cientificamente, ao lado da pes-

quisa clínica, nasceu e cresce velozmente o interesse do pesquisador de laboratório pelos problemas biológicos básicos que levarão a elucidar o segredo do câncer.

Como conseguir isto ?

Analisando o problema chegamos à conclusão (a que outros também já chegaram), de que o pesquisador em si — o homem culto e realizador, obstinado e capaz de formar ambiente de trabalho, é a chave do problema, e representa, talvez, 80% do bom êxito; o resto é o material e isso não vale tanto; só assim se explica a produção de antigos pesquisadores como Pasteur e Proust, Lavoisier e muitos outros que trabalharam, e conseguiram tanto, com quase nada para ajudá-los.

Não é só com laboratórios ricos e bem equipados que se faz pesquisa; é principalmente com o intelecto pôsto em ambiente próprio, que pode até ser pobre, desde que seja facilitada, por vêzes, a obtenção de pequenas coisas no momento exato. Encontrar o material humano adequado custa mais. É o que é difícil.

* Conferência feita na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

** Diretor do Serviço Nacional de Câncer.

Se não existe pesquisa cancerológica metódica e adequada em nosso meio é porque não existe pesquisador em torno do qual se formem as condições ambientais necessárias, o grupo e o espírito de pesquisa, a partir dos salários baixos com que são pagos, fruto da descrença em nossa incipiente ciência que, desta forma, não atrai novos pesquisadores.

As univiresidades entre nós, com raríssimas exceções, não saíram do subdesenvolvimento neste setor; não se penetraram de que ao lado da formação do profissional prático precisariam também formar o cientista de carreira, para que o pesquisador deixe de ser autodidata, tido como visionário e desajustado à realidade nacional.

Precisamos valorizar o trabalho do cientista brasileiro que é grandemente capaz e que pode transformar, com apenas uma descoberta, as condições do meio em que vivemos.

Nós, desde que assumimos a direção do I.N.C. e depois do Serviço Nacional de Câncer, temos incentivado por todos os meios e modos a continuação de nossas pesquisas próprias, certos de que embrião em desenvolvimento irá frutificar, pois à frente de nossa equipe contamos com verdadeiro pesquisador — dispomos do homem com seu cérebro — o Professor Hugo Castro Faria, a quem, ferindo a modéstia, quero neste momento homenager.

Mas, sobre o câncer, quais os principais projetos básicos que preocupam os cientistas ?

A pesquisa estatística vem cooperando para reconhecermos no meio ambiente agentes múltiplos capazes de se tornarem desencadeadores de câncer. Não acreditamos que seja possível resolver o problema deste modo. Todavia, lutando contra tais agentes talvez consigamos influir sobre a incidência de alguns tipos de câncer. Neste particular, numerosos exemplos podemos citar : relação entre o hábito de fumar cigarros e câncer do pulmão; exposição à irradiações ionizantes e o aparecimento de vários tipos de tumores, notadamente de leucemia; dos tumores malignos que surgem nos operários de certas indústrias etc.

E sobre a carcinogênese? A interpretação de fatos desconhecidos sempre se tenta fazer usando as últimas aquisições da ciência.

Nas décadas de 1943, quando evoluíam os conhecimentos sobre metabolismo de glicídios, o câncer era interpretado como perturbação deste metabolismo. A descoberta por Warburg da respiração predominantemente anaeróbica da célula tumoral foi durante mais de 20 anos tido como o fato mais importante em cancerologia. Centenares de trabalhos tiveram base nesse conhecimento que embora verdadeiro, não é específico da célula cancerosa e comum a todas elas. Há tecidos normais que assim também funcionam. Por outro lado, há células tumorais que não são, preferentemente, anaeróbicas.

Vive-se hoje em biologia a era dos ácidos nucleicos. Já passo para domí-

nio público a noção do código genético do DNA nuclear. Nos laboratórios decifram-se as mensagens nucleares e o papel da RNA mensageiro citoplasmático na síntese de proteínas-enzimas que dominam o metabolismo e a reprodução celular. Hoje, sabemos, estuda-se mais o controle das mensagens nucleares, do que o fato consumado, isto é, o resultado dessas mensagens.

Depois que surgiu a noção do “gem estrutural” e do “gem operadora”, o “OPERON de Jacob e Monod”, Pitot e Heidelberger e depois Van Potter, em 1964, abriram caminho para a compreensão da carcinogênese, que estaria ligada à modificação dos sistemas indutor e repressor do mensageiro RNA-DNA dependente; então o conceito simplista e discutido da mutação somática toma outro aspecto, transferindo o essencial do problema do câncer, do núcleo, para o citoplasma; seria, resumindo, modificação do sistema enzimático repressor da mitose, ao nível de RNA responsável pela formação das enzimas desencadeadoras da divisão celular, a causa própria do câncer.

Estas discussões não são meras divagações teóricas. Sabemos que o fato dominante mais característico do câncer é mitose rápida e sem controle. Sabemos que, se a célula se multiplicar continuamente, mitose após mitose, como acontece em seres unicelulares, em organismo multicelular, esta célula formará um tumor. Como consequência, o sistema repressor sobre a mitose, assume im-

portância no problema da origem do câncer, assim como na morfogênese.

O fenômeno mitose representa em si numerosos sistemas metabólicos de síntese, controlados por numerosos RNA formadores das enzimas catalizadoras dessas reações.

Aplicando os conhecimentos básicos de transcrição do RNA-mensageiro, pelo DNA nuclear e a tradução em proteína do RNA que traz a mensagem nuclear, poderemos nos situar em posição de entender o fenômeno de controle e limitar a investigação à área restrita em que desejamos ampliar o conhecimento.

Numerosos trabalhos estão sendo feitos hoje sobre este assunto, muitas vezes, sem empregar ou trabalhar diretamente com o câncer.

A Seção de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer, também já tem cooperado neste setor. Trabalhos que consideramos de importância, estão em publicação. Em um deles — “Some Aspects of the Cortisone Induced Tyrosine Alpha-Ketoglutarate Transaminase in Mouse Liver”, mostra um fato novo. Demonstra que o aumento de RNA formador da enzima provoca o aparecimento de repressor de formação da mesma enzima que então desaparece à medida que a primeira enzima desaparece, no caso a tirosina-transaminase, também desaparece o depressor de sua formação, o que leva a nova produção da tirosina-transaminase até que se esgote o RNA.

As perspectivas práticas da aplicação médica decorrentes destes estudos são ainda imprevisíveis podendo-se no entanto, calcular ser possível agir especificamente sobre a célula cancerosa.

Existem outros aspectos não menos interessantes relativos ao problema do câncer e sua metástase.

Admitindo-se que a célula normal se transforme em câncer, este novo tecido formado, para crescer, necessita ter histocompatibilidade com o hospedeiro. Então surgem fatos semelhantes ao do transplante de tecidos e os problemas imunológicos daí decorrentes.

O câncer cresce sem provocar reação imunológica do hospedeiro. Porque? Vivemos a época das doenças de auto-agressão. Já conseguimos imunizar animais contra um órgão dele próprio. Ainda não conseguimos todavia, imunizar este animal contra o seu câncer espontâneo. Grandes descobertas neste setor estão próximas, e devem abrir novos horizontes. Estuda-se o controle da síntese de proteínas-anticorpos, também selecionados com os conhecimentos relativos ao DNA-RNA que assim volta à baila.

Quando dominarmos o problema dos enxertos homólogos, daremos novas perspectivas à cirurgia e em especial, à cirurgia do câncer, vencendo um problema limitativo da evolução do tratamento cirúrgico e da terapêutica racional das leucemias.

Grandes descobertas neste setor já deviam ter aparecido. Devemos continuar otimisticamente esperando.

Os conhecimentos modernos sobre carcinogêneses não são invalidados pela já antiga hipótese virótica da etiologia do câncer.

Vírus é RNA ou DNA capaz de se introduzir na célula e alterar material geneticamente ativo nela presente, como bem diz Hilman, um dos defensores modernos da teoria da origem virótica do câncer.

Sabemos que o vírus Polioma (DNA), carcinogênico para vários animais de experimentação desaparece antes do câncer que provoca, ter início. Seria este vírus incorporado ao genoma? O mesmo não acontece com o vírus do sarcoma de Roux (RNA).

Surge daí a hipótese do pro-virus-nuclear, capaz de dar vírus. Haverá um genoma formador de vírus carcinogênico?

Zilber admite a virose latente na célula para explicar a carcinogênese por agentes físicos e químicos.

Sente-se que não há acordo entre os cientistas, e que falta melhor conceitualização sobre vírus e material genético da célula.

Sem dúvida numerosos tumores de animais de laboratório são produzidos por vírus. Esta lista já bastante grande, cresce diariamente indo já há muitas dezenas.

Não foi ainda encontrado tumor humano de origem virótica, embora muito se investigue neste setor, principalmente entre as leucemias e os linfomas.

CÂNCER E CHARLATANISMO

Antônio Carlos Campos Junqueira

Em vista do aumento das atividades de charlatães relacionadas ao tratamento do câncer nestes últimos tempos, achamos conveniente fazer, neste Editorial, algumas considerações que, embora superficiais, servirão para chamar a atenção para alguns pontos importantes do problema.

O câncer é a doença que mais se presta ao charlatanismo. Isto se dá principalmente em função de dois fatores: a) Indidênciã. O câncer, junto com as moléstias cardiovasculares, é o responsável pelo maior número de óbitos, em países civilizados, na atualidade. Este fato lhe confere posição de destaque, representando uma atração do charlatanismo em função do grande número de doentes colocados ao seu alcance; b) Gravidade. A utilização, ainda que correta, dos recursos terapêuticos existentes hoje em dia, possibilita a cura de cerca de um terço dos casos de câncer. Isto significa que dois terços, mais cedo ou mais tarde, estarão em situação grave, fora de possibilidades terapêuticas e, portanto, em condições favoráveis ao assédio dos charlatães. Além destes fatores principais, vários outros também contribuem para esta situação. Entre eles destaca-se o fato da moléstia: a)

atingir pacientes de tôdas as idades e níveis sociais; b) manifestar-se praticamente em todos os órgãos e aparelhos do corpo; c) representar um campo de interesse para pesquisas científicas.

O charlatão encontra, no ambiente do canceroso, as condições mais favoráveis à sua ação. Entre nós, onde existe a crença arraigada de que o câncer não tem cura e seu portador é um condenado, o próprio conhecimento do diagnóstico já traz o desespero à família do doente e, em muitos casos, confusão e divergências em relação à orientação e às medidas terapêuticas a serem adotadas. Muitos doentes perdem a sua chance de cura, nas fases iniciais da doença, pelo fato de terem ficado "em tratamento" por processos que não apresentavam valor algum. Quando o caso é avançado e aos médicos só restam recursos paliativos, freqüentemente de pequeno valor, é fácil aos familiares do paciente cederem à sugestões — sempre bem intencionadas — de amigos e conhecidos, para tentar determinado "tratamento".

Não estando familiarizados com o assunto e, portanto não conhecendo suas reais possibilidades, a referência a alguns resultados positivos em pessoas co-

nhcidas pode influir decisivamente em tal situação. É a última esperança! Se a medicina nada pode oferecer, não custa nada tentar qualquer coisa. Afinal de contas, qualquer dia surgirá o remédio para o câncer e êste poderá ser o tal. Se não der resultado, pelo menos a consciência está tranqüila, pois tudo foi tentado. Esta a forma de pensar e os argumentos decisivos em tais situações. E realmente são argumentos razoáveis desde que encarados sob determinado ponto de vista. Entretanto, êste modo de agir, estará prejudicando diretamente a comunidade pelo apoio dado ao charlatanismo, favorecendo sua difusão e lhe conferindo, de certa forma, aspectos de um recurso a mais, tolerado pela medicina.

Os charlatães — e incluímos aqui alguns elementos que possuem títulos e conhecimentos científicos, mas exercem atividades que caracterizam o charlatanismo — podem ser divididos em dois grupos :

a) Honestos e bem intencionados. Há alguns elementos, realmente preocupados com o problema, que dedicam seus esforços no sentido de descobrir algo que possa curar o câncer. São, com freqüência, pessoas que já tiveram familiares vitimados pela moléstia e que querem, de tôda a forma, contribuir para a solução do problema. Geralmente não auferem lucros com seu trabalho. Em suas pesquisas descobrem alguma substância que oferece possibilidade ou indícios de possuir ação anticancerosa.

Geralmente nesta fase dos trabalhos, entusiasmados com as possibilidades, cedem à sugestões e pedidos e passam a empregar o agente em pacientes cancerosos. Daí por diante a situação lhes foge ao contrôle. Alguns, obsecados pela idéia da cura do câncer, passam a ver resultados positivos em casos que, corretamente observados, nenhum benefício objetivo apresentam. Êste tipo de charlatanismo é tanto ou mais prejudicial do que o que citaremos em seguida, em virtude da honestidade de seus autores.

b) Desonestos. Constituem a maioria. Vêm no canceroso uma forma de ganhar dinheiro. Descobrem “determinado extrato”, freqüentemente uma associação de várias substâncias ou drogas, cuja fórmula é mantida em segredo e passam a apregoar suas possibilidades e a utilizá-lo no tratamento de cancerosos, mediante “contribuição” que serviria para o preparo da medicação, geralmente bastante dispendiosa. Como sempre existe a esperança no aparecimento da cura, não lhes falta material humano. A procura intensa do sensacionalismo, sem interêsse nenhum na verdade, que caracteriza a grande maioria dos nossos meios de divulgação — jornais, rádio e televisão — se encarrega de lhes fazer propaganda gratuita e eficiente. A posição de humildes batalhadores que lutam, sem recursos, para oferecer à humanidade uma cura para o terrível mal, perseguidos pelas poderosas organizações, nacionais e internacionais, que detêm o “Trust do Câncer”

e não têm interesse em resolver o problema, pois perderiam o enorme capital empatado — tudo isto — lhes angaria uma simpatia que facilmente se transforma em boa vontade e apoio, facilitando-lhes enormemente o trabalho. O contato com entidade oficial que permitiria observação correta dos efeitos do medicamento e sua avaliação é evitado a todo custo. A fórmula é mantida em segredo mediante desculpas variadas.

O charlatão se aproveita de todos os recursos para ludibriar a boa fé do próximo, enaltecendo qualquer aspecto favorável que o doente apresente — ainda que nem de longe relacionado com seu medicamento — e culpando a doença ou outros tratamentos de todos os aspectos negativos que vão surgindo. Doentes previamente submetidos à radioterapia e quimioterapia e que, na fase de intoxicação e reação intensa pós-tratamento, desanimados, tomam o “extrato”, são apresentados freqüentemente na televisão mostrando os “resultados” muito bons obtidos quando o doente se encontrava em “queda progressiva”. Casos em fase de remissão conseguida através dos tratamentos clássicos são apresentados como “curados” pelos processos defendidos no programa. Doentes portadores de lesões que simulam câncer são curados de seus tumores.

Os insucessos correm todos por conta da extrema “malignidade” da doença ou porque, infelizmente, o caso já era muito avançado e tempo precioso tinha

sido perdido com outros tratamentos ou então (o que é comum) que os tratamentos clássicos, previamente realizados, tinham sido mal executados, não deviam ter sido feitos ou impediram que seu “processo” atuasse devidamente.

Por outro lado, a ausência quase completa de fiscalização eficiente e a falta de rigor das medidas preventivas nas poucas ocasiões em que estas são tomadas, lhes reduz muito as preocupações em casos de processo.

Ultimamente, o grande desenvolvimento da quimioterapia veio, de certa forma, favorecer o charlatanismo. O emprêgo de medicamentos — muitos deles extraídos de vegetais — com real atividade antineoplásica, empresta um certo cunho científico a todos os processos que pretendem tratar o câncer, empregando “preparados” ou “extratos”. É freqüente a comparação, pelos charlatães, de determinado “preparado” seu com agentes quimioterápicos, criticando a toxidez destes e enaltecendo a boa tolerância daqueles.

Por outro lado, o fato de que todo o tipo de pesquisa científica pode, direta ou indiretamente, ter relação com o problema câncer, faz com que, freqüentemente, pesquisadores sem nenhum conhecimento oncológico, ao fazer uma descoberta científica se colocam inadvertidamente nas mãos de pessoas menos escrupulosas que os exploram e aos seus achados, comportando-se, portanto, como verdadeiros charlatães.

Estas considerações servem apenas para demonstrar a importância e complexidade do problema. Não pretendemos aqui focalizar a fundo os diferentes aspectos que diàriamente se oferecem àqueles que se dedicam à cancerologia, mas sim chamar a atenção para sua gravidade e dificuldade de solução. No mundo inteiro — pois o problema é universal — as autoridades lutam com dificuldades, maiores ou menores, conforme a legislação do país e a mentalidade de seu povo, para resolver êste problema que, a nosso ver, é insolúvel. Enquanto todos os segredos do câncer não forem desvendados e conseguida sua cura completa e definitiva, haverá sempre alguém disposto a explorar a

boa fé e esperança — sempre presente — e oferecer um “tratamento” capaz de curar o câncer. Entretanto, determinadas medidas poderiam ser úteis. Entre elas, a nosso ver avultam algumas: campanha de divulgação popular de conhecimentos relacionados ao câncer; campanha, junto aos médicos, no sentido de desaconselhar e contra-indicar sistematicamente qualquer aproximação à charlatães, mesmo no caso de pacientes já em fase final; intensificação da fiscalização ao exercício profissional da medicina, evitando, porém, medidas de punição ostensivas, que só servem para transformar um criminoso em perseguido e vítima, com aspectos até de mártir em certos casos.

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER NO BRASIL REGISTROS DE CÂNCER

*Dr. Antônio Pedro Mirra **

Um importante aspecto da pesquisa das causas do câncer em homem é o estudo das diferenças regionais na distribuição dos tumores malignos.

Aspectos climáticos e geográficos, costumes e tipos de ocupação são fatores que, segundo vários graus, afetam o organismo humano; assim sendo, eles necessitam ser estudados em relação à prevalência dos tumores malignos, desde que haja preponderância de certos tipos e sedes de neoplasias entre algumas raças e grupos populacionais e raridade entre outros.

O conceito de epidemiologia dos tumores, atualmente, deve apresentar um sentido mais amplo: é o estudo da distribuição da doença na comunidade, relacionando-a a vários fatores ligados ao agente etiológico, hospedeiro e meio, de modo a permitir a coleta do maior número de dados possível em cada região e sua comparação. Assim, podem surgir elementos indicativos de quanto há de "intrínseco" (de individual, de racial) e quanto de "ambiente" na gênese de

cada tumor, entendendo-se por ambiente algo mais amplo, incluindo-se a alimentação, o tipo de poluição atmosférica, a maior ou menor sujeição às irradiações, ao contato com determinadas substâncias químicas, por injunções geográficas ou de trabalho, etc.

O conhecimento desses fatos todos permitirá às autoridades sanitárias estabelecer medidas profiláticas e de controle da doença (diagnóstico, tratamento e serviços de prevenção).

São reconhecidos como dados básicos requeridos para avaliar a importância dos fatores geográficos na patologia dos tumores malignos :

- a) Dados provenientes de estatísticas de mortalidade e morbidade;
- b) Dados provenientes de arquivos hospitalares referentes a esses tumores;
- c) Dados provenientes de arquivos de laboratórios de anatomia patológica e de autópsias de pacientes falecidos por tumores malignos.

* Diretor do Serviço de Registro Geral de Câncer do Departamento de Estatística da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Os dados de *mortalidade* em câncer, quando acurados, são de grande utilidade na avaliação da extensão do problema. É o que se observa para certas localizações de tumores nas quais as chances de sobrevida são baixas; entretanto, para outras sedes (pele e colo uterino) em que a sobrevida é alta, esses dados não refletem a morbidade da doença, necessitando-se de dados de incidência.

A obtenção desses dados de mortalidade dependerá de :

- a) A certificação dos óbitos deverá ser quase total, no mínimo de 90% de todos os óbitos;
- b) Estabelecimento da causa de morte mais cuidadosamente, com especial atenção para a sede anatómica do câncer;
- c) Verificação de diagnósticos;
- d) Obtenção de informações sobre os óbitos junto aos familiares quando necessárias;
- e) Estimativas acuradas da população exposta ao risco.

As estatísticas de *morbidade* terão sua metodologia variável, dependendo do uso para o qual as informações estão sendo coletadas e das condições e problemas de cada área ou país.

O termo incidência deve ser usado para descrever a medida da frequência da doença que *se inicia* num determi-

nado período; prevalência é reservado para descrever a medida da frequência da doença *que existe* num determinado período ou instante.

Incidência em câncer corresponde, portanto, ao número de casos *novos* de câncer por 100.000 habitantes, de localização determinada, do mesmo sexo e durante um período de 12 meses, relacionado a 100.000 indivíduos pertencentes ao mesmo grupo quinquenal de idade. Somente nestas condições é que se deve utilizar o termo incidência; fora disso, deve-se usar os termos frequência absoluta (quando os números são absolutos) e frequência relativa (quando são percentagens).

As condições para a obtenção desses dados são :

- a) A área geográfica deve ser bem delimitada e existir boas informações demográficas e sociais. Deve-se conhecer bem a composição da população respectiva, segundo o sexo, grupos quinquenais de idade e composição étnica;
- b) O número de habitantes deve ser grande para que o número total de casos novos de câncer reunidos num ano, seja suficiente para ter significação ao menos global;
- c) Os meios médicos da área escolhida devem ser suficientes, incluindo-se os serviços de anatomia patológica, de modo que a

população correspondente esteja habituada a usá-los. Assim tem-se o reconhecimento dos casos de câncer dessa região;

- d) É imprescindível a comunicação dos casos de câncer, de modo a se conhecer todos os casos novos surgidos. Entre nós, o câncer é de notificação compulsória há alguns anos (Art. 9.º, Decreto Federal n.º 49.974, de 21-1-61, que regulamentou o Código Nacional de Saúde).

Ao contrário do que alguns supõem, a notificação não está em desacôrdo com a ética médica, pois, evita-se com ela, um mal maior, que seria o não contrôle da doença na população, quando não a fazemos.

O atual *Código de Ética da A.M.B.* estabelece em seu artigo 39: "A revelação do segredo médico faz-se necessária: a) Nos casos de doença infecto-contagiosa de notificação compulsória ou outras de declaração obrigatória (doenças profissionais, toxicomania, etc.)".

Por outro lado, o nosso *Código Penal* também resolve a questão, ao estabelecer penalidades ao médico que não notificar: Art. 269: "Deixar o médico de denunciar à autoridade pública doença cuja notificação é compulsória: Pena — detenção de 6 meses a 2 anos e multa de Cr\$ 500 a Cr\$ 3.000".

Finalmente, deve-se notar que o órgão oficial encarregado de receber a no-

tificação guarda sigilo a respeito da mesma.

Portanto, a obrigação de notificar não é somente *legal*, mas principalmente *moral*.

Assim, todos os indivíduos que possam ter conhecimento de casos de câncer — médicos práticos, especialistas, chefes de serviços hospitalares, de laboratórios de anatomia patológica e clínico, diretores de hospitais e clínicas (incluindo as radiológicas), de serviços de contrôle de entorpecentes, de serviços de verificação e registro de óbitos — devem ser solicitados.

e) Os Departamentos de Registros Hospitalares devem ser adequados e com pessoal qualificado. A existência de comitês de tumores ou clínicas especializadas nos hospitais facilitará muito a coleta de dados.

Êsses dados de morbidade em câncer poderão ser obtidos através de :

1. Registros de câncer;
2. Estudos de morbidade limitados a um período de tempo ("survey"); e
3. Estudos de grupos especiais da população (grupos industriais, militares, de seguros sociais).

Os dados de *arquivos hospitalares e de laboratórios de anatomia patológica e de séries de autópsias* são também importantes para os nossos estudos.

Entretanto, as estatísticas estabelecidas a partir desses dados, com finalidade exclusiva de caracterizar a morbilidade da doença, são falhas pelas razões seguintes :

- a) Não é possível determinar com exatidão a população de tais séries, o que impossibilita o estabelecimento de uma incidência real;
- b) Muitas condições, relacionadas com a aparição do câncer, influem sobre a delimitação dessas séries e sua fonte perde todo o valor em matéria de incidência.

Assim, as estatísticas de incidência baseadas em clientes de hospitais são incorretas, porque estes não constituem o único recurso médico de determinada região. É impossível se obter uma taxa real, devido à impraticabilidade da delimitação de uma população em que todos os indivíduos fôssem exclusivamente clientes desse hospital considerado. É igualmente perigoso tirar conclusões sobre a frequência relativa das diferentes localizações de câncer, quando se estuda uma série de doentes hospitalizados em determinado período.

As informações obtidas, mesmo quando provêm de um hospital geral, serão de valor limitado, pois, as circunstâncias podem sistematicamente afastar desse hospital tal ou tais localizações, modificando assim a série estudada.

Se a estatística provém de um centro especializado em tratamento de câncer,

há, ainda, perigo de erro. Por exemplo: de 100 casos de câncer é provável que em média 30 a 40 estejam localizados no aparelho digestivo. A maioria desses 30 a 40% será operada fora dos centros especializados; então, os 60 a 70% restantes não podem constituir uma série de valor para os nossos estudos. Entre nós, deve-se acrescentar, ainda, a procedência de pacientes de todas as regiões do país para esses hospitais especializados, o que concorre para se ter uma clientela hospitalar heterogênea, do ponto de vista geográfico.

Idênticas restrições devem ser feitas às séries dos laboratórios de anatomia patológica e de autópsias.

Diante desses fatos, vemos que é impossível se pensar em fazer qualquer investigação epidemiológica com caráter nacional e de maneira global. Poucas são as regiões do nosso país que apresentam essas exigências mínimas, em decorrência das suas condições sócio-econômicas serem diversas.

Além disso, tem-se dado preferência a estudos epidemiológicos mais restritos, ou seja, para determinadas localizações de câncer e certos aspectos especiais.

Assim sendo, achamos muito mais importante desenvolvermos estudos sobre incidência, prevalência e mortalidade das neoplasias malignas que são básicos, e que permitirão o conhecimento exato da extensão do problema do câncer entre nós. Após esses estudos fundamentais, pesquisas epidemiológicas po-

derão ser desenvolvidas para aquelas localizações de tumores que predominam no nosso meio.

Vistas estas noções básicas passemos a falar, especificamente, dos *Registros de Câncer*, que a nosso ver, são de capital importância para o desenvolvimento desses estudos.

Um Registro de Câncer coleta e centraliza informações detalhadas de todos os novos casos de câncer, a partir de uma data determinada, pertencentes a uma população de tamanho e características conhecidas, e referentes a uma área geográfica bem determinada.

Suas finalidades principais são:

- a) Determinação da incidência e prevalência global do câncer, bem como das várias localizações;
- b) Determinação dos coeficientes de mortalidade real do câncer;
- c) Promoção de pesquisas epidemiológicas;
- d) Fornecimento de indicações para pesquisas experimentais e clínicas;
- e) Possibilidade de profilaxia do câncer através dos dados obtidos nas pesquisas epidemiológicas;
- f) Avaliação das possibilidades das organizações médicas a serem aproveitadas num plano de controle de câncer;

g) Coleta de dados indispensáveis para quaisquer planejamentos de luta contra o câncer; e

h) Servir e cooperar com os médicos e organizações ligadas ao problema do câncer.

As duas primeiras finalidades devem ser o motivo da nossa preocupação inicial.

CRITÉRIOS PARA CRIAÇÃO DE UM REGISTRO DE CÂNCER:

1) O Registro de Câncer deve abranger uma área geográfica bem delimitada: uma grande cidade ou uma área para a qual os serviços médicos e hospitalares estão unificados.

2) Os dados do censo devem existir para a área em estudo; a população deve ser conhecida por sexo, idade (grupos quinquenais) e grupos étnicos.

3) O tamanho ideal da população deve ser em torno de 500 mil habitantes, sendo o maior de 2 a 3 milhões (5 mil a 8 mil casos são notificados por ano), e o menor de 100 mil habitantes (desde que o número de novos casos relatados não seja muito pequeno). Exceções podem ser feitas para áreas em que existem bons meios médicos, de modo a permitir a obtenção de dados completos de morbidade. É preferível registros de alta qualidade para grupos populacionais limitados, a registros de qualidade duvidosa para grandes populações.

4) Os dados relativos aos casos de câncer precisam ser fornecidos por todas as fontes: hospitais, clínicas (incluindo as radiológicas), médicos práticos, especialistas, chefes de serviços hospitalares, laboratórios de anatomia patológica e clínico, serviços de controle de entorpecentes, serviços de verificação e registros de óbitos.

5) Informações mínimas básicas devem ser solicitadas: nome do paciente, endereço da residência, procedência, idade (ou data de nascimento), sexo, cor, estado civil, ocupação, nacionalidade, tempo de residência no local, nome e número de registro no hospital e do médico responsável, sede anatômica primária do tumor, sede de metástases, meios diagnósticos usados (clínico, radiológico, cirúrgico, necroscópico, citológico, histológico e outros), data da primeira consulta ou do diagnóstico.

6) A obtenção desses dados deverá ser feita em duas fases:

1.^a fase — O inquérito visará unicamente as organizações hospitalares gerais e especializadas e os serviços de registro de óbitos.

2.^a fase — Nessa outra fase todas as demais fontes deverão ser solicitadas.

7) Adoção de uma nomenclatura uniforme por todos: Nomenclatura Internacional de Doenças, Traumatismos e Causas de Morte (revisão de 1955).

8) Pessoal habilitado: A equipe de trabalho deve se constituir de: um clínico, um patologista, um estatístico, secretárias e grupo de entrevistadores de médicos (para coletar os dados).

9) Preparo psicológico da classe médica para esse tipo de inquérito: deve ser feito através de:

a) Distribuição de cópias do plano de pesquisa para análise crítica a autoridades governamentais, diretores de sociedades médicas, professores de escolas médicas, diretores de organizações hospitalares e médicas;

b) Contatos pessoais com as várias organizações médicas, através de seus diretores;

c) Circulares explicativas dos objetivos dos estudos distribuídas a todos os médicos e hospitais;

d) Cartazes de divulgação do Registro de Câncer;

e) Palestras elucidativas;

f) Noticiário informativo em revistas e jornais médicos;

g) Reuniões com os representantes das várias organizações médicas colaboradoras para esclarecimentos dos objetivos dos estudos;

h) Publicações periódicas informando do andamento do inquérito.

10) Em cada Estado deve ser organizado um Registro de Câncer, sob a

orientação da Entidade Coordenadora da Campanha Contra o Câncer, filiada ao Serviço Nacional de Câncer.

Inicialmente, o Registro se restringirá apenas às Capitais dos Estados, deixando-se para uma fase posterior a sua extensão ao restante das várias unidades da Federação.

11) Legislação estadual deve ser providenciada para incluir o câncer entre as doenças de notificação compulsória, em cada Estado, pois, há discordância entre as legislações estadual e federal a esse respeito.

12) O Serviço Nacional de Câncer será o órgão normativo desses estudos, ditando normas básicas e fornecendo total ou parcial assistência técnica e material (incluindo-se a financeira) aos vários registros, em estrita colaboração com as Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios.

Com essa estruturação esse órgão poderá dar uniformidade de trabalho e será apenas o órgão central e coletor dos resultados finais desses estudos em cada região. De posse desses dados elaborará um estudo global e crítico da incidência e mortalidade do câncer no Brasil.

THE GENESIS OF HUMAN BREAST CANCER

Histological, Histochemical and Cariometric Studies

— Proposition on the Genesis of Cancer

Aurélio Monteiro

This paper is based on the analysis of 1.760 cases of breast pathology — interpretation of clinical and histological findings; histochemical and cariometric investigations. All of these studies have the purpose of determining the most characteristic features observed in pre-malignant and malignant cells and the phases of carcinogenesis, emphasizing the knowledge of the morphological precursors of cancer. Some implications of these investigations with the cause of cancer are mentioned.

THREE GROUPS OF FACTS IN CARCINOGENESIS RESEARCH

1. *Morphological Precursors of Cancer* — The essence of the problem lies in the answers we can give to a few questions. Is the cancer always preceded by benign histological pictures which can be called morphological precursors or sometimes, may it arise from normal tissue? Do the morphological precursors always become malignant? Why do they become malignant?

It is our impression that, undoubtedly in the mouse breast cancer, the answer is "cancer is preceded by the appearance of "hyperplastic nodules", as it has been demonstrated in the Cancer Research Genetics Laboratory at Berkeley (1) (3 to 24), by Foulds, in England (25) and, in some way, by Bonser, Jull and Josset at the Department of Experimental Pathology and Cancer Research of the University of Leeds (26). These experiments have been confirmed by Squartini e Severi at the Division of Cancer Research, Istituto di Anatomia e Istologia Patologica, in Perugia, 1958 — just some of the "hyperplastic alveolar nodules" ended in cancer; although the majority of the "plaques" of ductal origin described by Foulds become malignant (57). According to Mühlbock, in the Het Nederlandsch Kankerinstitut (Antoni Leenwenhoek Huis) of Amsterdam, it has been proved that not all of the hyperplastic nodules — but just 1 out of 10 or 15 — may suffer malignant change (58) (the histological pic-

• From the Breast Division, Department of Surgery, University of Brazil (Head of Department: Ugo Pireira Guimarães).

tures of these two kinds of nodules have not been shown). Nevertheless, no one seems to admit that the experimental mammary cancer develops in a normal breast tissue.

On the other hand, as much as the human breast cancer was concerned, two points, that have not helped very much to make clear the problem, have been mentioned. The clinical data gathered during many years was not very much conclusive — it seems the interval between morphological precursors and cancer may be as large as the one between carcinoma in situ and invasive carcinoma which takes even 10 years. The post-mortem findings of Franz and all, (27) show a high incidence of chronic cystic disease in the so-called "normal breast" — these findings, however, are not quite corroborated by our experience of breast biopsy and histological studies (28) (29) (30). Although, not quite as frequent these histological pictures are not rare, and that is possibly the reason why breast cancer incidence is so high.

The term "Morphological Precursors of Cancer" has been used at the International Conference held at Perugia, in 1961 (1). It seems more suggestive than "Preneoplastic Fields" proposed by Willis (2) and it corresponds to the experimental "hyperplastic nodules" of the mouse breasts described in the Department of Zoology, Cancer Research Genetics Laboratory of the University of California, at Berkeley, and to ductal

"plaques" mentioned by Foulds. Of course, it is employed instead of pre-cancer — a significant but questionable expression.

2. *DNA-RNA increase the most important feature observed in pre-malignant and malignant cells* — The increase of the amount of DNA (Desoxyribonucleic Acid) and RNA (Ribonucleic Acid) seems to be the most important difference between malignant and normal cell noticed since Bisels, 1944 (37), Stowell, 1946 (38), Caspersson, 1950 (39), Leuchtenberger and all., 1954 (40), Mellors, 1955 (41) Atkins and Richards, 1956 (42), Harkness and all., 1957 (43), Long and Doko, 1959 (44), Ashworth and all., 1960 (45), Sandritter, 1952, 1958, 1960, 1961 (46 to 50), Grundmann, 1961 (54), Hopman, 1960 (56), Monteiro, 1962 (30, 31) Valeri e col., 1963 (59). From these studies the works of Caspersson determining the "dry weight" of the cells, of Atkins and Richards using the microspectrophotometry of Feulgen stain, and of Sandritter by quantitative ultraviolet photometry and plain cytophotometry which will have permitted to establish a fairly accurate evaluation of the rate of the DNA-RNA of the cells must be emphasized.

Histochemical studies have also shown increase of DNA-RNA in carcinoma in situ of the cervix uteri by Valeri e col., 1963 (59) and in the so called morphological precursors of cancer by Mellors, 1955 (41), Harkness

and all, in experimental breast pathology, 1957 (⁴³), in basal hyperactivity and squamous metaplasia in human uterine cervix by Monteiro, 1962 (³⁰) and in human breast pathology by Monteiro, 1962 (³¹).

3. *Tetraploidism, Diploid reduction and Aneuploidism/Polyploidism phases of carcinogenesis* — In 1954 and 1960, Grundmann (Ludwig Ashof Haus, Freiburg) studying cytophotometrically the nuclei in intermitosis of the liver of rats submitted to a diet with dimetilaminoazabenzol (yellow butter) (⁵¹) (⁵²) and dietilnotrosamine (⁶⁰) observed the appearance of large nuclei, 90% tetraploids (pre malignancy), followed by a diploid reduction (beginning of malignancy) originating an hepatoma either euploid (ex: diploidism) or aneuploid/polyploid. The same facts have been confirmed by Schmall, Preussmann and Hamperl, 1960 (⁶⁰) and in human uterine cervix by Grundmann and all. 1960 (⁵³), Oberling and Bernhard, 1961 (⁶¹), and Bayreuther, 1960 (⁶²).

Cariometric determinations (measurements of the nuclei size) have also been made in benign and malignant pathology of the breast by Monteiro, 1962 (³¹) as it is presented in the following pages.

OUR STUDIES ON THE DETERMINATION OF THE MORPHOLOGICAL PRECURSORS OF BREAST CANCER

1. *Clinical and Histological Evaluation of "Perilousness" (potencial dan-*

ger) — Out of 1760 cases of breast pathology we submitted to a combined clinical and histological evaluation of perilousness, there were 523 cases with the following histological diagnosis: Fibrosis, 139; Lobular hypertrophy, 37; Adenosis, 77 (63 blind duct adenosis and 14 sclerosing adenosis); Simple Cysts, 42; Apocrine epithelium, 25; Intraductal hyperplasia, 29; Intraductal adenomatosis, 10; Intraductal papillomatosis, 15; Fibroadenoma, 149.

Five factors were evaluated: A) Association to supposedly dangerous histological pictures. B) Aggressive histology (hyperplasia and/or loss of differentiation). C) Histological association to cancer in the "surrounding coat". D) Histological transformation into cancer. E) Clinical evolution into cancer.

The findings observed are as follows (Table 1). The percentage presented has been calculated as the expected group ratio.

Summarizing these findings we may state that Fibrosis and Fibroadenomas present the lowest Index of Perilousness (only factors A and B positive) which means they just have an indirect perilousness as a result of a possible association of other histological pictures. The same cannot be said about the apocrine epithelium because it is in cause in the simple cysts (all factors positive) and in the papilliferous hyperplasia the precursor of papillomatosis. Lobular hypertrophy is the beginning of adenosis, which with ductal hyper-

TABLE 1
INCIDENCE OF PERILOUSNESS IN BREAST BENIGN PATHOLOGY
(523 CASES)

Factors	A	B	C	D	E
	%	%	%	%	%
Fibrosis	5,38	0	9,2	0	0
Lobular Hypertrophy	29,7	0	5,5	3,7	0
Adenosis	10,4	42,8	11,1	11,1	0
Simple Cysts	69,04	69,04	18,5	9,2	1,5
Apocrine Epithelium	—	—	12,9	9,3	0
Ductal Hyperplasia	81,8	100	3,7	3,7	—
Ductal Adenosis	20	100	1,8	14,8	0
Ductal Papillomatosis	33,3	100	1,8	5,5	0
Fibroadenoma	—	5,5	1,8	0	0

plasia, adenomatosis and papillomatosis have factors A, B, C and D positive revealing a high Index of Perilousness. Although, we may assume that a long time — 10 to 20 years, — may elapse until an initial form of a morphological precursor become cancer. That is the reason we have not found a high incidence of malignant transformation in the follow-up of benign breast pathology. Another reason is because many cases are submitted to surgical treatment.

Otherwise, we have observed in the so called "noncarcinomatous coat" of 54 cases of carcinoma of the breast the coexistente and, sometimes, the transformation of benign to malignant pathology. Findings are shown in Table 2.

In the analysis of these findings we emphasize, first of all that we have acquired the impression that malignancy does not arise from normal breast tissue. On the other hand, we may state that even the apparently less dangerous histological pictures as fibrosis and lobular hypertrophy, simple cysts and fibroadenomas cannot be considered completely innocent because of a possible association to other more aggressive ones. Although we may consider the existence of two kinds of perilousness: direct and indirect.

According to this classification it should be estimated as directly dangerous: intraductal adenomatosis, intraductal papillomatosis, ductal hyperplasia and adenosis. The indirectly perilous

TABLE 2 :
INCIDENCE OF COEXISTENCE AND
TRANSFORMATION IN CARCINOMA

Incidence in the "noncarcinomatous coat"	Transformation in carcinoma
Apocrine epithelium ... 8,4 % to 17,5%	Ductal adenomatosis 9,9% to 19,6%
Adenosis 6,8 % to 15,4%	Adenosis 6,8% to 15,4%
Fibrosis 5,3 % to 13,2%	Apocrine epithelium 5,2% to 8,6%
Lobular hypertrophy ... 2,4 % to 8,6%	Ductal papillomatosis ... 2,4% to 8,6%
Ductal hyperplasia 1,1 % to 6,3%	Ductal hyperplasia 1,1% to 1,6%
Ductal papillomatosis .. 0,02% to 3,6%	Lobular hypertrophy 1,1% to 1,6%
Fibroadenoma 0,02% to 3,6%	Fibrosis 0 %
Ductal Adenomatosis .. 0,02% to 3,6%	Fibroadenoma 0 %

Percentage is represented by both the Maximum Inferior Value and the Maximum Superior Value.

picture would be represented by: apocrine epithelium hypertrophy, fibrosis and fibroadenoma.

2. *Histochemical Studies* — Three types of stains were employed: Periodic Acid Schiff (PAS) for polysaccharides, Feulgen's reaction for DNA, and Gomori's stain for collagenous. They were used in 122 cases — 53 breast dysplasias, 54 carcinomas, 14 fibroadenomas and 1 cystosarcoma phyllodes. A synthesis of the results is presented in Table 3.

To comment these findings we should say that the histochemical perilousness was expressed as follows: adenosis, Gomori (+); ductal hyperplasia (Feulgen B ++); ductal adenomatosis (Feulgen

B ++ to B +++); ductal papillomatosis (Feulgen B +++).

According to the kariometric studies we consider dangerous the histological pictures in which we found large nuclei Feulgen B ++ to Feulgen B +++ that is a characteristic of tetraploidism of the morphological precursors of cancer, and its presence associated to micronucleated groups of cells in cases of early carcinomas. This happens in the ductal hyperplasia, ductal adenomatosis (comedoadenoma) or papillomatosis (papilloma) and in blind duct or sclerosing adenosis.

3. *Nuclei Measurements* — Kariometric studies were done in 82 cases: 21 normal breasts, dysplasias and be-

TABLE 3 :
HISTOCHEMICAL FINDINGS (122 CASES)

	PAS	Feulgen	Gomori
Normal lobules	positive	A +	
Normal ducts	positive	B +	
Basal membrane	positive		
Normal connective	positive		(++)
Lobular involution	positive		(++) to (++++)
Collagenosis	positive		(+++)
Lobular hypertrophy	negative	A ++	(++)
Blind duct adenosis	negative	A ++	(+)
Sclerosing adenosis	negative	A ++	(+)
Simple cysts	positive		(++)
Apocrine epithelium	positive	B ++	
Columnar metaplasia	negative		
Ductal hyperplasia	negative	B ++	(++)
Ductal adenomatosis	negative	B ++ to B +++	(++)
Ductal papillomatosis	negative	B ++ to B +++	(++)
Fibroadenoma (epithelium)	positive	A +++ to B ++	
Mixomatosis	negative		(+)
Cystosarcoma phyllodes	negative		(+)
Comedocarcinoma in situ	positive (sec.) negative (epit.)		
Scirrous carcinoma	negative	A +++	(+)
Advanced carcinomas	negative		(+)

nign neoplasias; 50 invasive carcinomas; 10 fibroadenomas; 1 cystosarcoma phyllodes. To measure the nuclei a Leitz

micrometric ocular was used and the measuments were taken during the intermitosis. Findings are in Table 4.

TABLE 4 :
CARIOMETRIC FINDINGS (82 CASES)

<i>Type of cells</i>	<i>Nuclei measurements in micra</i>
Normal lobules	2.96 to 4.44
Normal large ducts	5.92
Apocrine epithelium	4.44 to 6.66
Blind duct adenosis	4.44
Duct adenomatosis	4.44 to 6.66
Papilloma	6.66
Fibroadenoma	2.96 to 4.44
Cystosarcoma phyllodes	4.44

Of these measurements we emphasize the ones of papilloma and adenosis which may be considered increased to the cells from which they originate.

From 50 carcinomas, 29 which were initiating carcinogenesis have been of particular interest: 22 cases (79%) had nuclei from 4.44 to 8.88 micra. In all these 29 cases of initial stages of carcinoma formation there were areas of cells with smaller nuclei, most of them 2.96 to 4.44 micra. The localization of these areas of retracted nuclei varied: in connection with the surrounding dysplastic area 13; spreading through the whole tumor in 6 cases; as an invasive area in 10 cases.

From these measurements we may state that no micronucleated cells have

been observed in intraductal forms of cancer but only in cases where the stroma is invaded. On the other hand, we did not find small nuclei in papillomas, adenomas or hyperplasias. In cases of comedocarcinoma the intraductal area of the tumor was macronucleated in contrast to the micronucleated invasive area with characteristics of scirrous carcinoma developed from area of adenosis (it is sometimes a very difficult differential diagnosis, as it has been noticed by Stewart (55)). Another point that must be emphasized again is: the preinvasive anular form of comedocarcinoma must be considered carcinoma in situ and the solid intraductal adenoma (which may be called comedoadenoma) diagnosed as a morphological precursor of cancer, (see Table 5).

TABLE 5 :
HISTOCHEMICAL AND CARIOMETRIC PRECURSORS OF CANCER
PRIMARY PHASE OF CARCINOGENESIS

	Comedocarcinoma	Apocrine Carcinoma	Papillary Carcinoma	Scirrous Carcinoma	Primary phase of Carcinogenesis
Histochemistry	PAS — Feulgen A +++ Gomori +	Not observed	Not observed	PAS — Feulgen A +++ Gomori +	Primary phase of Carcinogenesis
Cariometry	2.96 to 4.44 micra	Not observed	Not observed	2.96 to 4.44 micra	Histochemical and Cariometric precursors of cancer
Histochemistry	PAS — Ct + Feulgen B ++ Gomori ++	PAS + Feulgen B ++ Gomori ++	PAS — Axis + Feulgen B ++ Gomori +	PAS — Ct + Feulgen A ++ Gomori +	
Cariometry	8.88 micra	4.44 to 6.66 micra	6.66 micra	4.44 micra	
ct — content	Adenomatosis	Apocrine hyperplasia	Papillomatosis	Adenosis	

Adenomatosis is preceded by ductal hyperplasia. Apocrine hyperplasia results from stimuli on apocrine metaplasia. Papillomatosis is a more advanced grade of papilliferous hyperplasia. Adenosis usually begins as a lobular hypertrophy.

All the carcinomas seem to originate either *in situ* (comedo, apocrine, papillary) or directly invasive (lobular), both acquiring the aspect of a scirrous carcinoma when invasion starts. The other types of breast carcinomas depend of the connective barrier.

According to our observations the type of carcinoma is the result of two opposing forces: DNA-RNA increase — the connective barrier. Most of the breast carcinomas seem to originate as *in situ* comedo —, apocrine — or papillary — and latter becoming invasive scirrous carcinomas: others start as a lobular directly invasive scirrous carcinomas. Either type may remains as a diploid carcinoma or becomes an aneuploid/polyploid carcinoma. If the surrounding stroma is densely collagenous the carcinoma stay as scirrous or as circumscribed (Haagensen's terminology) (70); if colloid it becomes a gelatinous carcinoma; if the connective tissue is loose by any reason (constitutional or hormonal as in pregnancy) it gives rise to a medullary carcinoma or to the so-called acute carcinoma with the aneuploid/polyploid type of nuclei. (see Table 6).

Regulating the growth and the type of the carcinoma two factors seem to

be in cause: the increase of the DNA-RNA determining the rate of mitosis and the opposite barrier of the surrounding connective tissue.

Proposition on the Genesis of Cancer

The most important signification of these findings is related to the fact that it was possible to establish that the increase of DNA-RNA in the so called morphological precursors of cancer have the meaning of a *link between the normal and the malignant cells*. This link is another proof that the malignant cell cannot be considered as an autonomous cell which acts without obeying the biological laws. That this is not true is being suggested by the fact that in the malignant cell the same genetic code as it happens in normal cell is followed departing from the genetic order to the arrangement of the proteic molecule: DNA → RNA messenger → RNA supernatant (genetic code) → RNA ribosomal → arrangement of the aminoacide in the proteic molecule according to the genetic code of triplets. This is the most important biological law, also followed by the malignant cell. Otherwise a malignant cell would not give rise to a malignant cell. The other point is that a carcinoma originated from an hormone dependant tissue will keep this dependance as long as they stay differentiated (50% in breast cancers). Finally, the malignant cells only integrated in the proteic molecule natural

TABLE 6:
PHASES OF BREAST CARCINOGENESIS

	Hormonal Hyperactivity	Morphological Precursors	Carcinoma in situ	Invasive carcinoma I — Initial phase	Invasive carcinoma II — Advanced phase (Dense con- nective or colloid barrier)	Invasive carcinoma III — Advanced phase (Loose or edematous connec- tive tissue)	Sarcoma
1.	Ductal hyperplasia	Adenomatosis	Comedocarcinoma (intraductal)	Scirrous carcinoma	Scirrous carcinoma	Medullary carcinoma	
2.	Papilliferous hyperplasia	1. Apocrine hyperplasia 2. Papillomatosis	Apocrine carcinoma (intraductal) Papillary carcinoma (intraductal)	Scirrous carcinoma Scirrous carcinoma			
3.	Basal hyperactivity (rest of nipple pouch)	—	Paget's carcinoma (intraductal)	1. Neomammary carcinoma* 2. Paget's duct carcinoma	Circumscribed carcinoma**	Acute carcinoma	
4.	Lobular Hypertrophy	Adenosis (blind duct or sclerosing)	Carcinoma starts invading lobular stroma	Intralobular scirrous carcinoma	Gelatinous carcinoma		
5.	Epithelial hyperplasia in fibroadenoma	Fibroadenoma with adenomatosis and/or papillomatosis	Carcinoma limited to fibroadenoma clefs	Carcinoma of the fibroadenoma			
6.	Stroma mixomatosis in fibroadenoma	Cystosarcoma phyllodes					Sarcoma

* Geschickter's terminology — ** Haagensen's terminology

L — aminoacids as happens in the normal cell, otherwise they would not survive.

Cancer must not be considered a "sui generis", mysterious disease, entirely different from either hyperplasias or bening neoplasias. It is the result of gradual transition from normal tissue to the so called morphological precursors. This biochemical and genetical link between normality and malignancy may be pointed out as an increase of DNA-RNA.

Qualitative differences, between normal and malignant cell have not been found, just quantitative ones. The most important, because it is the primary one, is the increase of DNA-RNA. All the other quantitative differences — enzymatics etc — result from the DNA-RNA increase.

Probably this DNA-RNA increase may result from different causes: virus, chemical carcinogenic agent, radiation.

In spontaneous cancers of mice the DNA-RNA increase may result from the presence of virus — which are always formed by DNA or RNA — in the cells, meanwhile it has been suggested that in human cancers it would be explained by the incorporation of the DNA virus to the DNA of the nucleus or the RNA virus to the RNA of the cytoplasm, as it happens with the polyoma virus and with the lisogenic bacteriophage. Even the increase of the

DNA-RNA in the morphological precursors of cancer (hyperplastic nodules in mouse breast) get an explication if the works of Pitelka (18) and of Smoller (23) about a provirus and of Höllstrom (65) about a prophage of the lisogenic bacteriophagus are accepted.

The mechanism of the chemical carcinogenic agents could be interpreted, according to Karlson's (67) and Dannenberg's (64) experiments in the Max Planck Institute of Munich, by the inclusion of the carcinogenic agent with similar molecular formula and close staining properties (v. dibenzanthracen) in the DNA molecule between the vertical puric and pirimidic plaques, as it occurs in the "Chironomus tentana".

Nevertheless, in radiation as in most human cancers, the cause of the DNA-RNA increase seems to result — as far as it has been observed in whole body irradiation by Friedmann and all., 1964 (72), and in untreated leukaemia by Houston and all., 1964 (73) — from endoreduplication of the chromosomes (a form of polyploidisation characterized by diplochromosoms in prophase and metaphase resulting from anomalous spindle formation). The same phenomenon of endoreduplication of chromosomes, proved by idiograms, may explain the hyperdiploidism observed in hyperplastic nodules of the mouse breast by Banerjee and De Ome (10), at Berkeley.

Hormones seem to be carcinocinetic — accelerating mitosis in hormone dependent tumours — and may act in the production of morphological precursors originated from hormone dependent tissues, but they are not carcinogenic “sensu strictu”.

As a matter of fact it seems that the evolution from normal to malignant tissue is gradual, and according to the following order: A — *Morphological precursors of cancer* — stage always present. B — *Carcinoma in situ* — stage only present when there is a strong connective barrier* (more important than the basal membrane) as it happens in the uterine cervix and in intraductal breast pathology. C — *Invasive carcinoma* — when the connective tissue is being replaced by malignant cells which infiltrate — with no destruction or violence, except the subversion of the homeostasis — the interspaces and so reaching the lymphatics. Metastasis also seem to be a matter of simple cell replacement without cytolysis or necrosis (which are always a secondary phenomenon). Death results either from the substitution of mature cells of the essential organs by immature non functioning cells or by supervening complications determining the failure of vital systemic functions caused by compression. Not produced from special

malignant cell property, but by the acceleration of mitosis resultant from the RNA increase.

Probably the reason why just some morphological precursors of cancer become malignant is the continuous acting of a carcinogenic agent, radiation, virus etc. If you stop the cause of the DNA-RNA increase before occurring the transformation of the benign cells in malignant cells the cancer does not appear. This fact seems to have been proven experimentally.

The cause of cancer lays — as it is suggested by our studies — in the amount of DNA-RNA in the cell. This DNA-RNA increase explains practically all the morphological and functional changes (coarse chromatin, basophilism, nucleolar prominence, hyperactivity leading to immaturity) we observe in malignant cells. Nevertheless, some investigations must be done to prove — as we can assume from our work — that a morphological precursor of cancer has a lower amount of DNA-RNA than a carcinoma in situ and yet lower than an invasive carcinoma. Then we can tell that above some DNA-RNA level a benign cell becomes a malignant one, no matter which is the determining factor: virus, chemical carcinogenic agent, radiation.

* Possibly due to the ratio of colloidal Iron (Fe) in the stroma.

SUMMARY

1. Cancer arises gradually, preceded by histological, histochemical and carimetric (tetraploidism) or hyperdiploidism pictures which may be called morphological precursors of cancer.

2. Malignant cells are not autonomous, but obey the principal biological laws — genetic code of triplets, hormone dependence etc. Then, cancer cannot be considered a "sui generis", mysterious disease.

3. Differences between normal and malignant cells are only quantitative. The most important feature in pre-malignant and malignant cells is the increase of DNA-RNA. All the other findings — enzymatics etc. — must be considered as secondary phenomena.

4. The increase of DNA-RNA in the cells of the morphological precursors of cancer — as stated by the author — has the meaning of a link between normal and malignant cells.

5. The increase of DNA-RNA explains all the morphological and functional changes observed in malignant cells, including accelerated growth, invasion, metastasis and death — malignant cells reaching the interspaces-vessels and impairing vital functions either through the substitution of functional cells by immature outsider cells or by compression of important organs.

6. The cause of this DNA-RNA increase may be diversified: virus (integration of the DNA-RNA of the virus in the DNA-RNA of the cell), chemical carcinogenic agent (inclusion of the molecule of the carcinogenic

agent between the puric and pirimidic plaques of the DNA molecule), radiation (endoreduplication of the chromosoms).

7. Hormones act as a carcinocinetic agent (accelerating mitosis) in hormone dependent tumours and determining the appearance of the morphological precursors of cancer in hormone dependent tissues.

8. The growth of the malignant tissue — just a displacement of normal cells by malignant ones — depends of the amount of the DNA-RNA in the malignant cells and of the opposite force of the connective barrier.

9. Histological, histochemical and carimetric studies made by the author in cases of breast pathology lead to the conclusion that may be considered morphological precursors of breast cancer — apocrine hyperplasia, adenomatosis, papillomatosis and adenosis — which give rise to apocrine carcinoma, comedocarcinoma and papillary carcinoma, initially intraductal or intracystic, i.e., in situ. Adenosis gives rise to directly invasive lobular carcinoma (scirrous type).

Initiating invasion all the carcinomas in situ become scirrous carcinoma by diploid reduction, and acquire other patterns according to the connective barrier. If the connective is dense (possibly due to a high ratio of colloidal Iron) the carcinoma stay as scirrous or circumscribed. If there is a colloid degeneration of the stroma the carcinoma will be of gelatinous type. If the connective is loose or edematous the carcinoma will appear as medullary or acute.

REFERENCES

- 1 — DE OME, K. B.; NANDI, S.; BERN, H. A.; BLAIR, P.; PITELKA, D. — The Morphological Precursors of Cancer. Proc. Int. Conf. Un. of Perugia, 1961, pag. 349.
- 2 — WILLIS, R. A. — Pathology of Tumours. London, Butterworths, Third Ed. 1960.
- 3 — BERN, H. A.; DE OME K. B.; WELLS, R. S.; HARKNESS, D. R. — Cancer Res., 18: 1324, 1958.
- 4 — BLAIR, P.; BLAIR, S. M.; GILLIES, D. R. and LI, C. R. — Cancer Res., 20: 1640, 1960.
- 5 — ELIAS, J. J. and RIVERA, E. — Cancer Res., 19: 505, 1959.

ALTERAÇÕES NO ORGANISMO PROVOCADAS PELO CÂNCER

Conceito de Autonomia do Câncer :

Relação Tumor-Hospedeiro.

Fatores Influentes e Impedientes, Equilíbrio e sua Rutura.

Alterações Metabólicas produzidas pelo Câncer :

- 1 — Proteínas do Plasma — Soroalbumina, Globulinas, Fibrinogeneo e Proteínas Anormais: Metabólitos Proteicos em certas Neoplasias.
- 2 — Eletrólitos? pH e Água.
- 3 — Nitrogênio não Proteico. Hiperuricemia.
- 4 — Enzimas — Fosfatases Ácida e Alcalina, Enzimas Glicolíticas, Uropepsina, Iso-enzimas.
- 5 — Hiperglicemia e Hipoglicemia.

Síndromos Clínicos provocados pelo Câncer e seu Tratamento :

- 1 — Sub-nutrição, Caquexia.
- 2 — Anemia, Tipos observados no Câncer.
- 3 — Hipercalcemia.
- 4 — Síndrome Doloroso.

Prof. José Ramos Junior

A evolução da oncologia clínica e experimental tem demonstrado que o conceito da "autonomia do câncer como um crescimento progressivo, considerando a "exclusividade" da biologia das células cancerosas, não apresenta consistência científica. A duração variável de sobrevividas de poucos meses até alguns anos em um mesmo tipo de câncer, os raríssimos casos de cura espontânea, a manutenção da doença com evolução crônica de duração variável, os casos de aparecimento de metastases clinicamente manifestas somente depois de 5, 10 ou mais anos, passando todo êsse tempo considerados como "curados", o reconhecimento das alterações metabóli-

cas gerais produzidas pelo câncer, também de intensidade e qualidade variáveis em um mesmo tipo de câncer, a responsividade variada de um tipo de câncer aos diferentes elementos terapêuticos, têm demonstrado que a "autonomia" do câncer não pode mais ser mantida como um conceito científico. É imprescindível a consideração da relação "tumor-hospedeiro", reconhecendo-se nesta relação o potencial evolutivo do tumor primário e de suas metastases que apresentam dependência de "fatores tróficos do tumor", assim como de "fatores retardantes ou impedientes do tumor" aliando-se a êstes últimos, os elementos terapêuticos. Todos êses

“fatores” ainda são de conhecimentos fragmentários, porém, de existência incontestável.

O crescimento do tumor primário ou das metastases e seu potencial evolutivo depende do tipo celular, da diferenciação celular, da reação histológica e citológica que provoca nos tecidos em que está crescendo. Estas últimas possivelmente exprimem a reação imunológica e teriam a sua manifestação em modificações bioquímicas das proteínas plasmáticas, no teor de properdina do plasma e nas quantidades de enzimas celulares dosáveis no plasma.

Os “fatores tróficos do tumor” possivelmente se relacionam com a predominância fisiológica deste ou daquele hormônio na fase biológica da vida de cada indivíduo: é reconhecida a maior letalidade do câncer mamário, da leucemia mielóide crônica, da doença de Hodgkin, do melanoma, quando ocorrem na gravidez e na lactação e a influência da castração do câncer da mama e da próstata ou a administração do hormônio antagônico, *controlando* a “autonomia” ou o crescimento dos tumores primários ou de suas metastases.

Os “fatores impeditentes do tumor” teriam a sua expressão na reação citológica linfocitária e plasmocitária local, como manifestação imuno-patológica local, e também, na histiocitose das sinusoides dos gânglios regionais do tumor primário. Essas manifestações imunocitológicas locais e regionais, quando presentes, na experiência de Black e Speer (2) exprimem melhor prognóstico, *maior sobrevida* dos casos operados de câncer da mama, do estômago e de outros órgãos, mesmo que não haja infiltrações linfocitárias localizadas no tumor primário. É possível que as condições citológicas e funcionais do sistema retículo-endotelial e do equilíbrio hormonal, principalmente das adrenais, nas diferentes fases evolutivas de um tipo de câncer, tenham repercussão nas reações imunológicas locais (no tumor) e gerais influenciando na evolução favorável; na hipótese contrária, com a diminuição de atividade retículo-endotelial com o desequilíbrio hormonal, haveria maior agressividade tumoral. Em resumo, a fisiopatologia geral de uma neoplasia maligna poderia ser representada na sua agressividade, ou seja, nas relações tumor-hospedeiro, pela fórmula literal indicada por Black e Speer:

$$\frac{\text{Agressividade tumoral}}{\text{ou}} = C \frac{P E T + F T T}{\text{Letalidade} \quad F I T + \text{terapêutica}}$$

C — fator constitucional inerente a cada indivíduo, geneticamente dependente.

P E T — potencial evolutivo tumoral.

F T T — fatores tróficos do tumor.

FIT — fatores indientes do tumor.

Terapêutica — elementos da terapêutica: cirurgia, irradiações, quimioterapia, hormônioterapia, e possivelmente, no futuro, a terapêutica imunológica.

Estudos futuros experimentais e clínicos serão úteis para maiores pormenores e confirmações desses conceitos oriundos de conhecimentos ainda parciais.

Exposto o conceito da interdependência do câncer e o hospedeiro, é óbvio que as alterações provocadas no organismo pelo câncer estejam intimamente ligadas às variáveis dessa relação tumor-hospedeiro, do seu equilíbrio e à estabilidade desse equilíbrio, que poderá se romper por fatores orgânicos, funcionais e até psicológicos. Daí então, os quadros clínicos e as manifestações se apresentarem em numerosos aspectos, quer pelas repercussões metabólicas múltiplas variadas em sua qualidade e intensidade, do que pela capacidade simplesmente *invasiva* do câncer em qualquer estrutura orgânica.

Alterações metabólicas provocadas pelo câncer

Comumente nos pacientes cancerosos passam-se alterações metabólicas que fazem parte das perturbações funcionais que necessitam de correção, quando pos-

sível, e que servem também, até certo ponto, para a avaliação do prognóstico. As alterações metabólicas mais frequentes são:

- 1 — Proteínas do plasma ou do soro. Metabólicos proteicos em certas neoplasias.
- 2 — Eletrólitos, pH e água.
- 3 — NNP.
- 4 — Enzimas.
- 5 — Glicose no plasma.

1. Proteínas do plasma ou do soro:

As alterações das proteínas no plasma ou no soro dos pacientes cancerosos já são conhecidas há muito tempo, guardando certa relação com o estado de gravidade da doença e com o prognóstico, e ainda, com o risco cirúrgico naquêles cânceres com destino à cirurgia, indicada como meio terapêutico principal. Frequentemente existe hipoproteïnemia global com diminuição da soro-albumina e elevação das globulinas e do fibrinogênio nos cânceres viscerais, não ocorrendo estas alterações, em geral, nos cânceres de pele. Estas alterações nas proteínas do plasma ocorrem também nas infecções e nas inflamações graves não havendo até hoje nenhuma fração proteica especificamente atribuível ao câncer, talvez com exceção feita à quantidade e à disposição eletroforética e imuno-eletroforética das globulinas do mieloma, da macroglobulinemia de Waldenstrom e de outras globulinopa-

tias mais raras. A hiposoroalbuminemia é tanto mais intensa quanto mais grave seja a evolução do câncer, constituindo elemento de grande valor no prognóstico e na avaliação do risco cirúrgico. Geralmente está associada à perda de peso corporal sendo bastante evidente quando essa perda se faz no mínimo em 10% ou mais do peso anterior do paciente em condições de saúde. Este reconhecimento é particularmente necessário para a correção pré-operatória dos pacientes, pois o risco cirúrgico se tornará grandemente aumentado quanto ao choque, à cicatrização das suturas e às alterações fisiológicas comuns ao "stress" cirúrgico. A correção da hiposoroalbuminemia pelo tratamento apropriado e com os elementos terapêuticos anticancerosos, é de certa forma, uma útil informação sobre o aproveitamento das medidas terapêuticas. Quando tal correção não se processa ou não se mantém, o prognóstico é sempre mau, inferindo-se pela atividade biológica do tumor que supera as forças de resistência do paciente, e ainda, pelas consequências fisiopatológicas da hiposoroalbuminemia no que respeita à filtração capilar (edema), à desidratação, ao choque, etc.

As causas da hiposoroalbuminemia no câncer estão ainda sendo estudadas. A hipótese eventada logo de início de que estivesse ligada ao balanço nitrogenado negativo não recebeu confirmação, porque mesmo em balanço nitrogenado positivo, a hiposoroalbuminemia se

mantém conforme os trabalhos de Hamburger e Young ⁽⁸⁾ (1948), Mider e cols. ⁽¹²⁾ (1950).

O mecanismo parece ser devido à *insuficiência hepatocítica na elaboração da soroalbumina por ação à distância da atividade biológica do tumor*. Greesntein e cols. ⁽⁷⁾ (1941) demonstraram que a atividade de catalase hepática estava diminuída em ratos com tumores transplantados e voltava ao normal essa atividade enzimática quando o tumor era removido. Nakahara e Fukuoka ⁽¹³⁾ (1949) e Greensfield e Meister ⁽⁶⁾ (1951) isolaram um elemento do tecido tumoral que condicionava significativa diminuição de atividade de catalase hepática quando injetada em ratos normais. Outras hipóteses, a nosso ver menos consistentes, têm sido sugeridas para explicar a hiposoroalbuminemia: as grandes massas tumorais atuando como fontes de esgotamento de aminoácidos essenciais à síntese da soroalbumina; a albumina seria catalizada pelo tumor, e, por último, haja efeitos hormonais complexos na evolução tumoral.

Os fatos mais condizentes com a observação clínica indicam que deve haver uma ação biológica do tumor sobre o hepatocito no sentido da sua insuficiente produção de soroalbumina. Quando, pela ação dos elementos terapêuticos — cirurgia, irradiações ou quimioterapia — a hiposoroalbuminemia se corrige logo, infere-se que a ação biológica do tumor foi excluída (casos de cura) ou controlada eficientemente. De-

ve ser consignado que nas gastrectomias por câncer gástrico, a hiposoroalbuminemia se mantém por alguns meses ainda, provavelmente por perda de albumina pelo tubo digestivo em consequência da inadequada adaptação motora do restante do tubo, uma vez que se reconhece a recomposição dos tecidos corporais antes da correção da hiposoroalbuminemia.

As globulinas α_1 e α_2 se acham aumentadas nas neoplasias malignas e também nas moléstias febris e em muitas condições inflamatórias. Interpreta-se o seu aumento como a expressão de *destruição ou recomposição dos tecidos inflamatórios ou neoplásicos*. Daí a sua significação propedêutica de grande valor no sentido da *atividade* ou não da doença neoplásica.

A persistência do aumento das globulinas α_1 e α_2 indicam a atividade da doença tornando o prognóstico mais sombrio no que respeita à sobrevida, mesmo que as condições clínicas aparentem boa situação.

As globulinas β e os seus valores são de difícil interpretação, porque mesmo em pessoas normais elas variam segundo o sexo, a idade, a função tireoídea, as perdas e os ganhos de peso corporal. Tais variações se explicam pela associação, ao menos em parte, com os lipídeos e as lipoproteínas do plasma que também variam amplamente e em diversas condições. Todavia, em alguns casos de tumores malignos, as globulinas β poderão estar aumentadas, porém, em

casos avançados as suas cifras tendem a ser subnormais, semelhantemente às γ globulinas que são moderadamente aumentadas em casos de câncer moderados e tendem a diminuir em casos avançados ou pré-terminais. A diminuição das β e γ globulinas nos casos avançados ou pré-terminais não devem ser interpretados como ligados à caquexia ou balanço nitrogenado negativo, desde que nos mesmos casos há aumento das α globulinas. Essas alterações deverão possivelmente estar ligadas ao metabolismo lipídico (globulinas β) e às condições imunitárias (γ globulinas). Na experiência de Black e Speer (2) têm mais valor as relações β/α_1 globulinas e γ/α_1 globulinas do que os fatores absolutos dessas proteínas: quando as relações citadas são maiores que 1 indicam condições clínicas satisfatórias, apesar da doença neoplásica disseminada.

A γ globulina poderá ser aumentada nos linfomas, nas leucemias mieloide e linfoides crônicas ou na leucemia aguda guardando certa relação com a gravidade e progressão da doença, sem relação com o estado de resistência às infecções ou com a presença de número aumentado de células plasmáticas na medula óssea. Possivelmente são aumentos de γ globulinas sem propriedade imunitária, às custas de linfócitos e plasmócitos funcionalmente anormais com perda dessa função especializada nessas neoplasias hematológicas. Os pacientes com mieloma múltiplo do tipo β ou γ podem apresentar grande diminuição da globu-

lina normal estando bastante diminuída a capacidade imunitária conforme atestam a grande sensibilidade às infecções e a falta de resposta com anticorpos específicos aos antígenos bacterianos.

Estudos clínicos experimentais deverão ser realizados no sentido da possível interpretação relacionada ao aumento de γ globulinas com a existência de anticorpos antitumorais específicos ou a produção de γ globulina sem poder imunológico, assim como a sua diminuição significar o abaixamento correlato do estado imunitário geral ou específico do paciente canceroso.

O *fibrinogêneo* está freqüentemente aumentado nas neoplasias moderadas e avançadas, também não sendo característico exclusivo das neoplasias. As infecções agudas, os síndromos nefróticos, a gravidez, as irradiações por Rx poderão também aumentar o fibrinogêneo. O seu aumento tem significação fisiopatológica de atividade da doença e se reconhece indiretamente a sua existência pelo aumento da hemossedimentação na qual o aumento do fibrinogêneo é um dos fatores de importância. A razão do aumento do fibrinogêneo nas neoplasias é obscura, todavia o fato é observado; admite-se que seja pela existência de infecção associada ou lesão hepatocítica concomitante, porém, achamos bastante inconsistentes essas interpretações porque não se demonstra sempre a infecção ou a lesão hepatocítica associada. Outra hipótese, talvez mais condizente com os fenômenos teciduais gerais dos proces-

sos inflamatórios e neoplásicos, seria a procedência do fibrinogêneo das alterações produzidas pela necrose fibrinóide dos tecidos intersticiais no local da lesão primária. Também requer estudo fisiopatológico minucioso, a origem do aumento do fibrinogêneo nas neoplasias.

As *proteínas anormais* no sêro são reconhecidas no mieloma múltiplo, na macroglobulina de Waldenstrom e em outras globulinopatias, podendo aparecer ainda as crioglobulinas (globulinas sericas que se precipitam pelo frio) no mieloma, e mais raramente na leucemia linfática crônica e no linfossarcoma, estas crioglobulinas também se evidenciam em diversas colagenoses e outros processos inflamatórios crônicos que afetam o sistema retículo-endotelial. Os sintomas da crioglobulinemia são a intolerância pelo frio demonstrada pelo fenômeno de Raynaud, púrpura hemorrágica e as alterações tróficas decorrentes, na pele e nos faneros.

O mieloma múltiplo se acompanha de alterações profundas do metabolismo proteico, com o aparecimento de proteínas anormais no sêro e na urina (proteína de Bence-Jones), depósitos de proteínas em alguns tecidos (paramiloidose) ou combinações variadas das três modalidades. A globulinemia total está freqüentemente elevada geralmente condicionada à um só componente globulínico que pode constituir até 70% da proteína total.

Esta globulina anormal pode ter uma mobilidade na eletroforese em papel de

γ_2 ou γ_1 , às vezes de β . e raramente de α_2 . Os aspectos apiculados desses desvios na eletroforese de papel de filtro são muito sugestivos para o diagnóstico do mieloma, embora em 25% dos casos não exista essa particularidade eletroforética. Admite-se que as células plasmáticas anormais sejam as elaboradoras dessas globulinas anormais. Esta determinação eletroforética não prescinde da pesquisa das células plasmáticas anormais na medula óssea e que têm valor prognóstico quanto à sobrevida: quanto mais indiferenciada a célula plasmática (plasmoblasto — pro-plasmocito — plasmocito) mais curta a sobrevida. Essas globulinas anormais do soro no mieloma são imunologicamente diferentes, carecendo de determinantes antigênicas que existem nas globulinas humanas normais. A proteína anormal na urina — proteína de Bence-Jones — é de aparecimento menos freqüente, e quando presente, é mais encontrada naqueles casos nos quais não há hiperglobulinemia.

O Síndrome de Waldenström — *macroglobulinemia* de Waldenström — é uma afecção caracterizada pela proliferação de células de aspectos diversos, ligados à origem reticular. Assim é que existe a proliferação de células reticulares e histiocitos, linfocitos, plasmocitos e de outras células hiperbasófilas. Esta proliferação celular polimorfa é acompanhada da elevação considerável da β_2 macroglobulina. Clinicamente se apresenta com aumento volumétrico dos

gânglios, esplenomegalia, síndrome hemorrágica, manifestações renais, nervosas, cutâneas e ósseas. A evolução é crônica, na maioria dos casos entre 2 e 5 anos, muito pouco sensível à quimioterapia antineoplásica, havendo alguma melhora com a corticoidoterapia.

Ultimamente outra globulinopatia foi descrita recebendo o nome de *Síndrome de Franklin*, ⁽¹⁴⁾ e que se caracteriza pelo aumento da "H gama₂ globulina", e por um quadro clínico de decurso grave com aumento generalizado dos gânglios, de aparecimentos em surtos, com regressão espontânea não relacionada a qualquer terapêutica, edema de úvula e derrames serosos da pleura e do peritônio. O Síndrome de Franklin também é resistente à quimioterapia e à radioterapia. O Síndrome de Franklin juntamente com o mieloma e a macroglobulinemia de Waldenström, constituem afecções com caracteres histológicos, citológicos e clínicos que os aproximam dos linfomas ou hematomas.

Há certos tipos de neoplasias, que pela natureza do metabolismo de suas células, se caracterizam pela existência de *metabólitos proteicos* em quantidade aumentada e que provocam então o aparecimento de sintomas e sinais que as caracterizam, e assim também, a eliminação de bem definidos catabólitos pela urina que servem para o seu diagnóstico. Tais são o *carcinoide*, relacionado ao metabolismo do triptófano e, o *feocromocitoma* e o *neuroblastoma* ela-

boradores de metabólitos dependentes da fenilalanina.

O *carcinoide*, geralmente localizado no tubo gastro-intestinal, desde o cardia até o ânus, com preferência no apêndice e jejuno-íleo, origina-se das células argentafines (ou de Kultschitzky) nas criptas da mucosa intestinal. O carcinoide tem um crescimento lento e metastatiza tardiamente para os gânglios regionais e especialmente para o fígado. As células do carcinoide contêm, ou mais provavelmente, elaboram a 5-hydroxytryptamina-enteramina ou serotonina), que é um metabolito do triptofano. A serotonina é transformada por enzimas do fígado, rins, cérebro, pulmão e intestino em ácido 5-hydroxyindol acético que é eliminado pela urina. Os valores acima de 15 mg por 24 horas são sugestivos para o diagnóstico de carcinoide e quantidades de 30 mg/24 horas ou mais, são seguros índices desse diagnóstico. A serotonina em quantidades maiores do que as fisiológicas, condiciona efeitos intensos na musculatura lisa dos vasos e das vísceras, trazendo vasoconstrição ou vasodilatação, broncoconstrição, antidiurese, aumento do peristaltismo intestinal. O síndrome clínico denominado "Síndrome de Thorson-Biorck" caracteriza-se por fogachos paroxísticos da face e do pescoço e de outras regiões, áreas de cianose teleangiectasias, acessos de insuficiência respiratória asmatiforme, cólicas abdominais e diarreia e edema dos membros inferiores.

O *feocromocitoma* e o *neuroblastoma* apresentam certo parentesco em suas origens celulares (simpático) e que, por isso mesmo, interferem comumente no complexo metabolismo da fenilalanina dando em resultado a elaboração de aminas pressoras em quantidade anormalmente elevadas, e daí, a hipertensão arterial, e a formação conseqüente de catabolitos com elas relacionadas, dentre eles os ácidos homovanílico (HMA) e vanilylmandelico (VMA) que são utilizados como elementos de diagnóstico pelas suas dosagens na urina. As determinações destes ácidos — HMA e VMA — na urina, têm grande valor diagnóstico para os tumores abdominais nas crianças — Tumor de Wilms e Neuroblastoma por exemplo, e ainda, entre o feocromocitoma e o neuroblastoma. No neuroblastoma há aumento de ambos os ácidos na urina e no feocromocitoma existe o aumento do VMA; esta seria a diferença bioquímica entre esses dois tipos de tumor.

O *feocromocitoma* é um tumor raro do tecido cromafínico da medula da adrenal ou do tecido cromafínico extra-adrenal, que elabora as aminas pressoras noradrenalina e adrenalina em quantidades aumentadas além das quantidades normais e conseqüentemente produzem hipertensão arterial em crises paroxísticas, ou mesmo, em caráter permanente. Em 10-20% dos casos o tumor é bilateral e o diagnóstico se faz pelas crises hipertensivas (fogachos e palides episódicas e alternantes, taqui-

cardia, dores anginosas) hiperglicemia, tumoração visível com o pneumo-rim, prova da regitina positiva trazendo o efeito hipotensor e aumento do VMA na urina além de 10 μ g/mg de creatinina nas 24 horas.

O *neuroblastoma* ou *simpatoma* é um tumor maligno que tem por origem as células do sistema nervoso simpático, sendo um dos mais freqüentes tumores malignos da infância. Apresenta localização variável sendo a maioria de localização retroperitoneal, com metastatização precoce disseminadas em diversas regiões, e principalmente nos ossos e no fígado. Geralmente acompanha-se de hipertensão arterial sem sintomas correlatos sendo expressivo o seu diagnóstico pelo aumento do ácido homovanílico (HVA) e vanilymandelico (VMA) na urina, decorrentes do catabolismo da fenilalanina por metabolismo próprio das células tumorais dêsse tipo de neoplasia. O VMA e HVA aumentados (VMA em quantidades maiores que 10 μ g/mg de creatinina na urina de 24 horas) são compatíveis com o diagnóstico de Neuroblastoma, ao passo que o aumento do VMA é mais encontrado no feocromocitoma.

2. Eletrolitos-pH — Hipercalcemia :

Embora haja descrições na literatura de modificações eletrolíticas do plasma, do pH sanguíneo e da excreção aumentada de eletrólitos nos pacientes portadores de câncer, carecem de valor no sentido de constituírem alterações pró-

prias do câncer. As modificações eletrolíticas e do pH sanguíneo, excreções anormais urinárias ou fecais de eletrólitos, são sempre a expressão de incidentes funcionais decorrentes da doença maligna ou de seu tratamento. Assim, por exemplo, as alterações do sódio, do potássio e do cloro poderão ocorrer por vômitos incoercíveis ou drenagem gástrica ou duodenal trazendo alcalose hipoclorêmica; a diarreia intensa levando à acidose hipocalêmica; a hiperpotassemia perigosa da insuficiência renal aguda ou crônica por comprometimento tumoral dos rins ou do estado de choque duradouro nas hemorragias ou desidratações intensas; os vários distúrbios eletrolíticos, da água e do pH que podem ocorrer no período pós-operatório das grandes cirurgias.

Os tumores benignos ou malignos das glândulas endócrinas — hipófise, tireóide, paratireóide, timus, gonadas, pâncreas e adrenal — trazem alterações eletrolíticas variadas, principalmente no balanço da água, sódio potássio e cloro. Geralmente, o síndrome funcional que ocorre nos tumores dessas glândulas é o de hiperfunção, por aumento de secreção do ou dos respectivos hormônios, resultando os quadros clínicos decorrentes da superprodução e ação aumentada dêsses hormônios nos diferentes setores fisiológicos, e entre eles, no equilíbrio hídrico e eletrolítico. Não cabe nos limites desta exposição a descrição pormenorizada dessas alterações eletrolíticas, porém, é suficiente o conheci-

mento da ação fisiológica dos hormônios de cada glândula endócrina para o seu fácil reconhecimento clínico.

A alteração eletrolítica mais encontrada em oncologia clínica, e por isso tem importância, é a *hipercalcemia*. A sua ocorrência é mais freqüente nas metástases ósseas do câncer da mama e da próstata, do pulmão ou do rim, no linfoma e no mieloma, e menos freqüentemente, no hiperparatireoidismo por adenoma ou carcinoma das paratiróides, ou ainda, na insuficiência renal crônica.

O síndrome da hipercalcemia deverá ser suspeitado pelo quadro clínico, porém, é mais aconselhável fazer determinações em série da calcemia naquelas entidades oncológicas, porque a hipercalcemia e a hipercalciúria poderão ocorrer antes do reconhecimento de lesões ósseas ao RX. Como 99% do cálcio do organismo está no esqueleto e 1% no líquido extracelular, qualquer destruição óssea poderá aumentar a excreção urinária do cálcio; ultrapassado o limiar renal da excreção instala-se a hipercalcemia com o seu quadro clínico. A hipercalciúria geralmente precede a hipercalcemia. De maneira aproximada, calcula-se que sendo o crescimento tumoral de 1 grama também é destruída 1 grama de osso contendo 11 mg de cálcio, o qual será excelente meio subsidiário para o reconhecimento da progressão ou regressão do crescimento tumoral no osso. É de valor clínico o reconhecimento deste síndrome que po-

derá ser corrigido por dieta adequada, radioterapia e (ou) quimioterapia associada à corticoidoterapia.

3. NNP — *Hiperuricemia*:

O aumento do nitrogênio não proteico (NNP) e da uréia também pode ocorrer em diversas situações clínicas associadas aos tumores malignos — desidratação, hemorragias, choque operatório, obstrução das vias urinárias, nefrocalcinose, hiperparatireoidismo ou obstrução tubular por cilindros no mieloma, ou por cristais de ácido no curso da quimioterapia antineoplásica.

A insuficiência renal aguda, consequência fisiopatológica de choque de qualquer origem, que pode se instalar no incidentes de desidratação no câncer e nas hemorragias ou no choque operatório, condiciona o aumento do NNP, da creatinina, da volemia e dos eletrólitos, e está na dependência do grau de duração da isquemia renal resultante do choque. A reconhecida gravidade da insuficiência renal aguda está na dependência direta e imediata da hipervolemia e da retenção do potássio, parecendo não ter grande influência prognóstica o simples aumento do NNP e da uréia. A hipervolemia condiciona o edema dos tecidos e notadamente do pulmonar e, do cerebral e do próprio Rim e favorece também a instalação rápida da insuficiência cardíaca congestiva; a hiperpotassemia proporciona o perigo iminente da morte súbita pelos distúrbios metabólicos da fibra miocárdica e que podem se

instalar rapidamente, em horas. A aproximação da concentração do potássio do plasma em torno de 7 mEq/l ($n = 3$ a 5 mEq/l), é indicador de qualquer das providências terapêuticas sobre a depuração artificial — rim artificial ou dialise peritoneal. A insuficiência renal crônica é menos encontrada nas neoplasias malignas, podendo ocorrer como complicação da nefrocalcinose nas osteólises por metástases neoplásicas ou por lesões tubulares conseqüentes ao mieloma múltiplo.

A *hiperuricemia* acompanha todos os estados nos quais existe a insuficiência renal aguda ou crônica com aumento de NNP e, isoladamente, no câncer de proliferação rápida, nos linfomas e nas leucemias mielóides crônicas e leucemias agudas, porém, não na leucemia linfática crônica. Na leucemia mielóide crônica a concentração do ácido úrico no sangue e na urina é freqüentemente elevada, porque há proliferação e também destruição dos granulócitos neste tipo de leucemia. Há uma recondução dos ácidos nucleicos na formação de maior quantidade de leucócitos, porém, também há degradação dos ácidos nucleicos na destruição dos granulócitos anormais com liberação de purinas e conversão das mesmas em ácido úrico. Krakoff⁽¹⁰⁾ em estudos sobre os precursores da purina marcada com isótopos demonstrou ainda que a rápida síntese “de novo” das purinas é responsável, em parte, pela maior produção de ácido úrico. Em conseqüência da hiperuricemia

oriunda desses dois mecanismos, a eliminação do ácido úrico na urina é praticamente em dobro da quantidade observada em indivíduos normais. A leucemia linfocítica crônica não tratada não apresenta hiperuricemia, não se conhecendo bem as razões.⁽¹¹⁾ Supõe-se que a duração da vida dos linfócitos leucêmicos seja extraordinariamente longa ou de que possam utilizar fragmentos de polinucleotidos para síntese do ácido nucleico, e os granulócitos da leucemia mielóide crônica são de vida mais curta, ou, não podem utilizar os polinucleotidos e então interviria muito mais a biosíntese purínica “de novo”.⁽¹¹⁾ O tratamento pelas drogas antileucêmicas ou anticancerosas pode produzir hiperuricemia e eliminação renal muito aumentada de ácido úrico, que por ser pouco solúvel, poderá condicionar complicações clínicas que vão desde a simples cristalúria até a obstrução tubular extensa com oligúria e anúria, e a conseqüente insuficiência renal aguda.

Nas hiperuricemias de longa duração até a artrite gotosa secundária poderá ocorrer.

4. *Enzimas:*

O estudo das enzimas em oncologia é relativamente recente, particularmente no que respeita à produção enzimática e sua liberação pelos tumores. A determinação das enzimas no soro sanguíneo não tem especificidade diagnóstica, isto é, de se tratar ou não de câncer, pois as doenças inflamatórias agudas ou crôni-

cas, infecciosas ou degenerativas, também poderão trazer aumentos de determinadas enzimas. A fosfatase alcalina aumentada poderá indicar a atividade osteoblástica regenerativa em qualquer processo ósseo ou ser decorrente da atividade de um sarcoma osteogênico e ainda de uma obstrução biliar de qualquer origem, benigna ou maligna intra ou extra-hepática; as enzimas glicolíticas (aldolase, dehydrogenases láctica e málica, fosfohexose isomerase, transaminases e outras), estão envolvidas no metabolismo celular geral e estarão aumentadas no sôro por superprodução ou desintegração dos tecidos neoplásicos, mas também por lesão ou destruição de tecidos normais; a uropepsina diminuída na urina poderá ser expressão de câncer gástrico, porém, também estará diminuída na gastrite atrófica e na anemia perniciosa. Até o presente, a única enzima de grande utilidade diagnóstica, determinada no sôro sanguíneo (sem massagem prostática ou simples toque retal pelo menos 24 horas antes), é o aumento da *fosfatase ácida* que exprime em alta porcentagem o diagnóstico de câncer prostático e suas metástases. Fishman e colaboradores em 91 casos de comprovado câncer na próstata demonstraram o aumento da fosfatase ácida em 80% dos tumores localizados na glândula, 85% com metastases nos tecidos moles e 90% dos carcinomas prostáticos com metástases ósseas. Tais determinações foram feitas pelo método proposto por Fishman e Lerner, havendo correspondência nas mesmas condi-

ções clínicas citadas, com o método de King-Armstrong nas proporções de 15%, 10% e 47%, respectivamente.

Recentemente, Wroblevski em trabalho clínico-experimental demonstrou o grande valor da *dehydrogenase láctica* (DL) sérica e a dehydrogenase láctica no prognóstico nos derrames serosos e no liquor no prognóstico das neoplasias em três condições clínicas:

- 1) no câncer, no linfoma, e na leucemia as determinações da DL sérica, em série, servem para a avaliação da responsividade ao tratamento tal como a fosfatase ácida no tratamento do carcinoma prostático.
- 2) Nos derrames serosos de qualquer neoplasia ou nos tumores primários do sistema nervoso central e metásticos, o aumento da DL no derrame ou no sôro indicam a existência da neoplasia. Os derrames serosos que não apresentam neoplasia tem a DL no líquido do derrame em quantidade *menor* do que a dehydrogenase láctica do sôro.
- 3) A DL no sôro ou nos derrames serosos ou no liquor também aparece aumentada nos enfartes agudos do miocárdio, na hepatite aguda HI e HS, nas crises hemolíticas, na dermatomiosite, no traumatismo muscular, nas meningites bacterianas ou por virus, e nos acidentes vasculares

incluindo trombose, hemorragia ou embolia. O valor portanto da DL no sôro ou nos líquidos só pode ser levado em conta desde que o diagnóstico anatômico e clínico sejam feitos previamente ou concomitantemente pelos exames histológicos e citológicos.

Os estudos recentes sobre as isoenzimas da DL poderão indicar já o órgão primordiallymente lesado com a técnica da eletroforese de gel de amido. Estudos das isoenzimas da DL e de outras isoenzimas poderão facilitar um diagnóstico mais específico do órgão e mais precoce das afecções nas quais existe a desintegração das células ou do tecido afetado.

Além dessas enzimas que tem, pelos trabalhos clínico-experimentais já realizados, um valor propedêutico bem definido no reconhecimento e na avaliação da responsividade terapêutica, e conseqüentemente no prognóstico, muitas outras tem sido estudadas, porém, demonstrando somente seu aumento nas neoplasias, sem qualquer especificidade de órgão ou mesmo de câncer, porque aparecem em outros processos patológicos.

5. *Hiperglicemias e Hipoglicemias:*

A ocorrência da hiperglicemia em doentes cancerosos é relativamente frequente, instalando-se um problema a ser solucionado:

- a) simples associação de diabetes "mellitus"?;
- b) a hiperglicemia associa-se ao câncer guardando relação de causa e efeito? A incidência de hiperglicemia é bastante comum, quer espontânea, quer provocada pela prova de tolerância à glicose, tendo sido a frequência de 34,5% em cancerosos na investigação clínica feita por Glicksman e cols., (5) de 9,9 no grupo de tumores benignos, e somente 4,4% no grupo controle de comprovado diabetes "mellitus". Estas investigações e outras já existentes na literatura sugerem uma verdadeira "correlação" entre o câncer e a alteração do metabolismo do glicogênio, não estando ainda definidos os pormenores dessa correlação: se decorrentes dos processos de glicolise do tumor, da influência de algum elemento do tumor agindo à distância sobre a glicolise ou sobre a secreção insulínica ou ainda, sobre o hepatócito, comparavelmente ao que se passa na hiposoroalbuminemia por inativação da catalase hepatocítica. O fato é que a ocorrência da hiperglicemia é frequente sem sintomas ou sinais que orientam para o diagnóstico de um autêntico diabetes "mellitus" e que é preciso estar nas cogitações diagnósticas

de cada canceroso para a adequada interpretação. É evidente que os tumores dos ductos pancreáticos e dos acinos levam ao hipoinsulinismo com a instalação ha hiperglicemia, glicosuria e diminuição da tolerância à glicose. Os tumores de outras glândulas endócrinas, pelo mecanismo da correlação hormonal, poderão se acompanhar também de hiperglicemia como acontece

nos feocromocitomas, no adenoma basófilo da hipófise anterior e nos tumores da cortex-suprarrenal.

A *hipoglicemia* é menos freqüente, ocorrendo nos carcinomas e adenomas das ilhotas de Langherans com o consequente hiperinsulinismo, nos carcinomas primitivos do fígado e também nos metastáticos, desde que 75 a 80% da massa hepática seja substituída pelo tumor.

SÍNDROMOS CLÍNICAS PRODUZIDOS PELO CÂNCER E SEU TRATAMENTO

É evidente que o câncer podendo invadir, pelo tumor primário ou pelas metástases, qualquer estrutura do organismo, produzirá numerosas manifestações clínicas orgânicas e funcionais na sua maioria já descritas e conhecidas. O reconhecimento dessas manifestações clínicas faz parte do diagnóstico *completo* que deverá ser realizado em todo e qualquer caso clínico, para que, dentro das possibilidades terapêuticas existentes, possa ser conseguida uma sobrevida maior do paciente canceroso. Não é suficiente o diagnóstico anatômico e histológico dêste ou daquele câncer e das suas metástases manifestas. É obrigatória a verificação das perturbações funcionais e o seu grau no órgão sede do tumor e naqueles onde as metástases se instalam; a pesquisa pela anamnese e exame físico completo das possíveis implicações de outras estruturas do orga-

nismo; dirigir o inquérito pelos exames subsidiários de laboratório e radiológicos das prováveis complicações mais freqüentes e que estejam inaparentes em cada caso; investigar a situação nutricional e a repercussão provocada pela doença maligna; estudar os caracteres psicológicos de cada paciente para obter a disciplina no tratamento e a aceitação das decisões terapêuticas com satisfatória tranquilidade psíquica; o conhecimento das condições fisiopatológicas de cada paciente para medir a agressividade dos meios terapêuticos e verificar as vantagens e as desvantagens já que dois terços dos pacientes cancerosos apresentam outras doenças associadas. Conclui-se então que:

- a) o caso clínico de câncer é freqüentemente muito mais complexo que os casos clínicos de outras afecções;

- b) a conceituação que está se firmando é a de que não poderá existir um "especialista" em câncer, um único médico para resolver todos os problemas de diagnóstico *completo* e executar as resoluções do planejamento terapêutico;
- c) os casos de câncer submetidos a uma autêntica orientação científica deverão estar sob a responsabilidade de uma "equipe" de médicos que conheçam o bastante e o suficiente de medicina geral, porém, com maior vivência dos problemas de câncer. Com estas considerações necessárias para dar a ênfase justa aos síndromos clínicos produzidos pelo câncer, serão indicados os principais e mais comuns quadros clínicos decorrentes das alterações provocadas no organismos pela doença cancerosa.

Os síndromos clínicos mais comuns produzidos pelo câncer são:

- 1) Subnutrição. Caquexia;
- 2) Anemia;
- 3) Hipercalemia;
- 4) Síndrome doloroso.

1. *Subnutrição. Caquexia:*

A subnutrição é o síndrome mais comum dos cânceres nas fases intermediárias ou finais de sua evolução. O inquérito alimentar deve ser orientado na

quantidade dos alimentos proteicos, glúcídicos, gordurosos e vitamínicos e o valor aproximado da ração calórica. A perda de 20% ou mais do peso corporal, demonstra significativas deficiências nutritivas que deverão ser particular e urgentemente atendidas no período pré-operatório dos pacientes cancerosos.

A homeostase entre as frações proteicas dos tecidos do plasma e o equilíbrio hidro-eletrolítico intimamente relacionado, está comprometida em graus variados, de um mínimo a um máximo, em tôdas as doenças consumptivas agudas ou crônicas. No câncer, em particular, variando com o seu crescimento e o grau da evolução biológica, essa homeostase está alterada, observando-se a hipoproteínemia global com hiposoroalbuminemia tanto maiores quanto mais avançada a evolução do câncer.

As globulinas não parecem estar relacionadas à situação metabólica nutritiva.

A deficiência proteica será identificada pelo inquérito alimentar e pelos sintomas dela decorrentes, sendo mais freqüente e precoce nos cânceres do tubo digestivo.

Os distúrbios da água e dos eletrólitos serão diagnosticados conforme a perda de peso, a natureza de líquidos orgânicos eventualmente perdidos (vômito, diarreia), ou que saiam da circulação sanguínea como ocorre nos derrames cavitários. A correção destes distúrbios é urgente também, reconhecido que é o

valor do balanço da água e do equilíbrio iônico intra e extracelular representado pelos eletrólitos, nunca se esquecendo que concomitantemente deverá ser repostado o balanço proteico pela importância das proteínas plasmáticas, principalmente da soroalbumina, na filtração capilar. Se este cuidado não for considerado, a reposição eletrolítica, principalmente a do sódio, poderá trazer complicações indesejáveis como o edema intestinal e celular. A água juntamente com os eletrólitos deve entrar na consideração da perda de peso, visto que 70% do peso corpóreo é constituído pela água nas determinações clássicas de Gamble, e que freqüentemente não são lembradas nas considerações de perda de peso e nos estados de subnutrição. O exame físico pela existência de certas lesões na pele, púrpura hemorrágica, nevrite periférica, edema, aspectos avermelhados da língua e ausência de papilas, identifica a falta das vitaminas A, B, e C.

A *caquexia* cancerosa, semelhante às caquexias das moléstias infecciosas, às caquexias em consequência de alterações endócrinas graves como no diabetes insípido por lesão extensa da hipófise posterior, às caquexias da anorexia nervosa por neurose ou psicopatia, constitui a situação mais avançada da subnutrição. Caracteriza-se pelo grande emagrecimento, perda de grande parte das massas de músculos esqueléticos e da gordura corporal global, pele seca e glabra, grande diminuição do crescimento de pêlos e de unhas, abatimento pronunciado do

estado físico geral e mental com reações demoradas aos excitantes externos e às solicitações da atividade mental, e freqüentemente, uma coloração amarela pálida ou palha da pele, e globos oculares afundados nas cavidades orbitárias. Ao lado desses sintomas e sinais, ressumidamente citados, associam-se as perturbações funcionais de todos os órgãos da economia no sentido da hipofunção, e daí, o metabolismo básico estar também diminuído até que o choque circulatório final se instale e a morte sobrevenha. Embora não haja ainda um estudo pormenorizado da caquexia humana daquelas diferentes condições clínicas, com minúcias sobre quais os elementos metabólicos mais comprometidos nesta ou naquela modalidade, é de se inferir que os principais fatores na produção da caquexia são:

- a) *A desidratação progressiva dos tecidos intestinais e do meio intracelular*, consequência da perturbação da homeostase entre as proteínas dos tecidos em geral e do plasma, e que, pela desidratação intracelular, interferirá, é lógico, na atividade biológica de todas as células do organismo trazendo o seu estado de hipofunção;
- b) *A diminuição global das proteínas do plasma e principalmente da soroalbumina*, por falta ou por diminuição de ingestão, perdas em líquidos orgânicos, (diaréia, exsudatos cavitários, infla-

- mações associadas, proteínuria associada) e falta ou diminuição da elaboração da soroalbumina pelo hepatócito;
- c) *A diminuição da quantidade de hemoglobina*, conseqüência também do diminuído fornecimento proteico, da hipofunção endócrina global, do aproveitamento diminuído de ferro, da vitamina B¹² e de outras, levando à anoxia anoxêmica, que junto com a desidratação celular, leva à *hipofunção* de tôdas as células;
- d) *A hipofunção de tôdas as glândulas endócrinas*, e suas conseqüências funcionais, e que, por sua vez, são o resultado de fornecimento inadequado de material proteico (ingestão diminuída, elaboração hepatocítica e soroalbumina diminuída, perdas em líquidos corporais);
- e) *O estado circulatório de adaptação à diminuição da massa de sangue circulante*: diminuindo o conteúdo, evidentemente o contingente terá que se restringir por constrição capilar geral. Pode-se calcular que para cada quilo de peso diminuído do peso normal corresponde aproximadamente 85 ml de volume de sangue que diminuiu. Este estado circulatório é principalmente representado pela diminuição da área do leito capilar geral, in-

clusive da pele, e daí a explicação da coloração característica dos caquéticos amarelo-pálido ou côr de palha. A hipohemoglobinemia também contribui para essa palidez, porém, não é um importante fator em qualquer tipo de caquexia. Frequentemente os cancerosos, principalmente os linfomatosos apresentam aquela coloração da pele sem haver hipohemoglobulinemia significativa. Em conclusão, se se quisesse resumir ainda mais os fatores fisiopatológicos primordiais da caquexia, poderiam ser citados a desidratação progressiva dos tecidos e das células e o distúrbio proteico, desde que os outros fatores indicados são, de alguma forma, conseqüência desses dois distúrbios fisiopatológicos de maior relevância.

TRATAMENTO

1. *Subnutrição*:

O tratamento da subnutrição deve focalizar os seguintes elementos fundamentais:

- a) Hipoproteínemia e hiposoroalbuminemia;
- b) Desidratação e alterações eletrolíticas;
- c) Deficiências vitamínicas;
- d) Regime suficientemente calórico.

a) *Hipoproteïnemia e hiposoroalbuminemia:*

A hipoproteïnemia global requer para a sua correção a quantidade de 1000 ml de plasma para a elevação de 1 grama por 100 ml de proteína total. A alimentação rica em proteínas ou a ingestão de 100-150 gramas de hidrolisados de proteínas freqüentemente determinam um balanço proteico positivo. É importante não esquecer que paralelamente à recomposição proteica deve ser feita também a recomposição global de hemácias e do teor de hemoglobina, pela importância demonstrada da anoxia nas funções de permeabilidade capilar, na qual também influem a pressão osmótica do plasma e dos intestínos dirigida principalmente pela quantidade de soroalbumina.

A hiposoroalbuminemia é talvez a mais importante correção a ser feita. Os pacientes com hiposoroalbuminemia não deverão ser operados antes de sua correção porque o risco cirúrgico será bastante elevado. Mesmo o tratamento da hiposoroalbuminemia por plasma ou pela própria soroalbumina, em pacientes que não se destinam à cirurgia como os linfomatosos ou os cancerosos em estado de evolução avançada, acarreta uma melhora significativa da nutrição geral do paciente provocando ainda sobrevivências de certa duração. A correção mais urgente da hiposoroalbuminemia se faz pela administração de soro-albumina em quantidades adequadas. Considerando que a volemia sanguínea é de 85 ml/kg

de peso, e que a quantidade de plasma é aproximadamente a metade desta volemia, e nesta quantidade a soro-albumina, está presente em 4 g% em média, calcula-se teoricamente que a quantidade de SA a ser injetada verificando a percentagem em gramas de SA correspondente a quantidade que falta para 4 g%. Assim, supondo que a quantidade de SA de um paciente seja de 3 g%, há um "deficit" de 1 g% para a cifra de SA considerada a média do normal (4 g%). Assim sendo 1% de 2555 de plasma em um paciente de 60 kg é de 25,55 g de soro-albumina que deverá ser injetada para compensação desse paciente. A compensação ou a correção da proteinemia e da soro-albuminemia deverá ser convenientemente controlada com dosagens periódicas, dependendo a manutenção dessa compensação do retorno da capacidade hepatocítica de elaboração de soro-albumina e do ritmo de sua utilização. Já foi considerado que quanto maior a atividade biológica de um tumor maligno, tanto menor a capacidade geradora de soro-albumina. Assim então, o tempo maior ou menor da compensação da soroalbuminemia relacionada com a terapêutica substitutiva e a terapêutica antineoplásica (Rt, cirurgia e quimioterapia), informará também o melhor ou pior prognóstico.

b) *Desidratação e alterações eletrolíticas:*

A desidratação e os distúrbios eletrolíticos correlatos deverão ser urgen-

temente corrigidos pelo afastamento das causas (vômitos, diarreias, fístulas digestivas ou feridas, febre, transpiração excessiva, etc.) e também, pela reposição criteriosa das quantidades de água e eletrólitos paralelamente a introdução de outros elementos destinados ao tratamento da acidose ou da alcalose metabólicas que se associam. Assim como a recomposição proteica necessita da correção também da massa eritrocitária para que seja eficaz e funcional, também a recomposição hídrica e eletrolítica necessita da correção concomitante do teor proteico e principalmente da hiposoroalbuminemia em virtude dos fenômenos de filtração capilar. Como já foi apontado, a recomposição de eletrólitos, e principalmente do sódio, poderá acarretar, quando este cuidado não é considerado, o edema intersticial e intra-celular que complicarão ainda mais a complexa situação fisiopatológica da subnutrição. A recomposição da água e dos eletrólitos dependerá de cada caso em particular, determinando-se as composições eletrolíticas a serem injetadas de acordo com o distúrbio eletrolítico evidenciado, e assim também, as respectivas quantidades de água e eletrólitos.

c) *Deficiências vitamínicas :*

Na subnutrição dos pacientes cancerosos freqüentemente se associam as deficiências vitamínicas diagnosticadas pelas alterações da pele, da língua sem papilas e avermelhada, queilose, edema e púrpura hemorrágica, nevrite perifé-

rica. Estas manifestações que são as principais indicações das deficiências vitamínicas serão corrigidas pela administração diária de vitamina A, 2.000 unidades, complexo vitamínico B na quantidade de 5 ou 6 vezes mais que as necessidades normais diárias, vitamina C na quantidade de 500 mg e, a vitamina D, 5.000 unidades.

d) *Regime suficientemente calórico :*

É óbvio que a ração calórica seja fisiológica e até acrescida de maior quantidade de calorias para a reposição e manutenção do estado de nutrição. A ração calórica será completada por glúcídeos e gorduras, considerando-se de 1 a 2 g/k/24 horas a quantidade proteica da dieta.

2. *Anemia :*

As anemias são freqüentes no câncer avançado, nos linfomas e nas leucemias, sendo obrigatório o diagnóstico do tipo da anemia, assim como o da histopatologia do câncer, do seu estágio clínico, para que o tratamento seja indicado de acordo com o distúrbio fisiopatológico presente (1).

No câncer avançado em 50% dos casos, a anemia é do tipo "mielopático" que se caracteriza pela falta de utilização do ferro por mecanismo não esclarecido ainda, embora as concentrações de ferro no fígado, no baço e na medula óssea seja normais e até maiores que o normal. A administração do ferro

por via oral ou venosa, tal como nas anemias das infecções, é ineficaz, as hemácias transfundidas e as próprias retiradas e reinjetadas, mostram um encurtamento da sua duração, sem qualquer evidência de hemólise; parece haver um "envelhecimento rápido" das hemácias neste tipo de anemia provavelmente pelo comprometimento do sistema enzimático intra-eritrocitário que torna mais curta a vida das hemácias. Este tipo de anemia é muito semelhante ao da anemia das infecções guardando com esta também as mesmas semelhanças no que respeita a falta de responsividade terapêutica ao ferro, à vitamina B12 e outros elementos hematínicos. A medula óssea é normal ou ligeiramente hiperplástica na anemia mielopática, a oligocitemia é de grau moderado, a hemoglobina raramente se acha abaixo de 8 ou 6 g%, os reticulócitos se acham em cifras normais ou ligeiramente aumentados e a anemia é normocrômica-normocítica, e ocasionalmente, microcítica e hipocrômica.

Nos cânceres ulcerados, com hemorragia, a anemia é ferro-priva com microcitose, hipocromia e medula hiperplástica normoblástica; aparece em aproximadamente 1/3 dos casos de câncer. A anemia "hemolítica" é excepcional no câncer e a anemia "mielophtísica" (ou mielose aplástica ou hipoplástica) por invasão carcinomatosa da medula óssea é caracterizada por granulócitos imaturos, eritrócitos nucleados de maturação anormal — policromasia, pon-

teado basófilo, etc., presumivelmente oriundos de focos hematopoiéticos extra-medulares. Este tipo de anemia, embora possa ocorrer em qualquer tipo de câncer, é mais freqüente no câncer de mama e da próstata. É evidente que a indicação terapêutica é o tratamento anti-neoplásico por excelência, sendo as transfusões de sangue de benefício transitório. A anemia "megaloblástica" é extremamente rara no câncer e quando existe não parece haver relação de causa e efeito. No câncer gástrico para ocorrer a anemia megaloblástica é necessário que a lesão carcinomatosa se expanda por *tôda* a mucosa, porque ínfimas quantidades de secreção gástrica normal são suficientes para a absorção da vitamina B12. Admite-se que a persistência da atrofia da mucosa gástrica condiciona a anemia megaloblástica (anemia perniciosa) e também o câncer gástrico. Já tivemos a oportunidade de observar a seqüência, com espaço de alguns anos de observação clínica meticulosa, de um caso de gastrite atrófica com acloridria permanente com aparecimento de anemia megaloblástica a certa altura da sua evolução e 5 anos após, com contrôles radiológicos seriados do estômago, o aparecimento de câncer gástrico.

Nas *leucemias agudas*, a anemia é conseqüente à invasão da medula óssea pelas células leucêmicas, não havendo evidência de falta de material essencial à eritropoiése. O síndrome hemorrágico, freqüente nas leucemias agudas de

decurso grave, é apenas um fator a mais na produção da anemia da leucemia aguda. A anemia das leucemias agudas geralmente é do tipo normocítico e normocrômico. A anemia hemolítica é excepcional na leucemia aguda.

Na *leucemia mieloide crônica*, o eritrócito freqüentemente tem a sua duração de vida encurtada em diversos graus. A anemia hemolítica é excepcional na leucemia mieloide crônica.

Na *leucemia linfocítica crônica*, ao contrário, a anemia hemolítica é comum pelo mecanismo de auto-imunização com auto-anticorpos anti-eritrocitários e a duração dos eritrócitos é comumente normal. Nos *linfomas*, a anemia ocorre nos estados mais avançados da moléstia e é, ou do tipo "mielophthísico" (invasão linfomatosa da medula óssea) ou do tipo hemolítico, caracterizando-se esta última por reticulocitose, esferocitose e auto-imunização dos eritrócitos.

TRATAMENTO :

Aproximadamente em 70% dos casos de pacientes cancerosos que se destinam à cirurgia existe anemia de grau importante, avaliável pela diminuição do volume globular (e do plasma também freqüentemente), embora a contagem global de eritrócitos e hemoglobina possam estar dentro de valores absolutos normais. Quando não é possível a determinação do volume sanguíneo, um meio prático para sua recomposição é aquele determinado de maneira apro-

ximada pelo método de azul de Evans. Por este método, aproximadamente existe 85 ml de sangue por quilo de peso corporal. Calculada a perda de peso, multiplica-se essa quantidade de quilos por 85 ml e assim se terá a quantidade necessária de sangue total para ser repostada. Reconhecida a anemia, o tratamento baseado na sua patogenia também se impõe, devendo ser feito, em cancerologia, os diagnósticos de anemia mielopática, mielophthísica, hemorrágica ou megaloblástica. A anemia mielopática e a hemorrágica deverão ser tratadas por sangue total, devendo ficar registrado que o tratamento por outros hemáticos é inútil e que a sobrevivência dos eritrócitos injetados será também diminuída nos cancerosos. A anemia mielophthísica, conquanto possa ser tratada também por transfusões de sangue total ou de glóbulos, deve principalmente estar condicionada ao tratamento da sua patogenia. Assim, os cânceres hormônio-dependentes deverão ser tratados pelos hormônios indicados, associados à corticoidoterapia e aos anabolizantes. A radioterapia e a cirurgia, em qualquer tipo de câncer, se tiverem racional indicação, deverão ser óbvios, fazer parte do planejamento terapêutico.

3. *Hipercalcemia :*

A disseminação carcinomatosa do esqueleto provoca osteólise secundária com a conseqüente hipercalcemia, desde que seja ultrapassado o limiar de eliminação do cálcio pelos rins, que é em

torno de 500 mg/24 horas. É lógico que se houver insuficiência renal crônica, a hipercalcemia será ainda maior. O síndrome clínico da hipercalcemia está na dependência das ações fisiológicas do cálcio, que são resumidamente: ação na permeabilidade da membrana celular, na manutenção da integridade funcional do sistema nervoso central e neuro-vegetativo, na ação classicamente conhecida na coagulação sanguínea, no metabolismo ósseo, na lactação e na condutibilidade e excitabilidade do miocárdio. Os sintomas e sinais são indicados pelas alterações do sistema nervoso central e neuro-vegetativo, dos rins, do tubo digestivo e cardíacos, não havendo relação estreita das cifras da hipercalcemia e o aparecimento do síndrome clínico; porém, quando presente este síndrome a melhora ou o desaparecimento estão relacionados ao abaixamento das cifras da calcemia. Do sistema nervoso, os sintomas mais precoces são a sonolência e, eventualmente, torpor e coma. Há cansaço muscular generalizado com hipotonia e hiporeflexia ou ausência de reflexos tendinosos. As convulsões não fazem parte da hipercalcemia; ao contrário, são próprias da hipocalcemia. Os sintomas renais dependem da sobrecarga de cálcio a ser eliminado que condiciona a diurese osmótica com frequente poliúria e a conseqüente desidratação. A hipercalciúria continuada condiciona a deposição de cálcio nos túbulos renais, instalando-se a nefrocalcinose com hipostenúria, podendo então ocorrer insuficiência renal tubular.

Os sintomas gastro-intestinais são a anorexia, a náusea, o vômito e a constipação, talvez dependentes da ação do cálcio no sistema neuro-vegetativo ou no sistema nervoso central. No coração poderão ser observados bradicardia sinusal, arritmia sinusal, bloqueios A-V de graus variados e nas hipercalcemias mais acentuadas excitações prematuras ventriculares e até taquicardia ventricular.

TRATAMENTO :

Embora a hipercalcemia por si só não seja tão grave, poderá entretanto concorrer para o encurtamento da vida dos pacientes cancerosos. O tratamento se fundamenta em diminuir a absorção do cálcio, aumentar a eliminação desse elemento e ação sobre os focos de produção aumentada do mesmo. Na dieta de poupança deve ser calculada a ingestão de 200 mg/24 horas de cálcio; é suficiente que se elimine o leite e os seus produtos e especificamente os queijos e os ovos. A excreção renal está condicionada ao volume urinário de, no mínimo, de 1.500 a 2.000 ml em 24 horas. Quando a ingestão líquida não estabelece tal diurese, recomenda-se se administre soro glicosado a 5 ou 10% nas quantidades de 1 a 2 litros para que a eliminação urinária do cálcio seja satisfatória. As medidas expostas, dieta de restrição e eliminação urinária aumentada, são de imediato uso e de benefício transitório. O mais importante, entretanto é atuar sobre a causa da osteólise, isto é, sobre as metástases car-

cinomatosas ou sôbre as infiltrações ósseas linfomatosas. Para tanto a quimioterapia, a hormonioterapia e a radioterapia terão a sua indicação de acôrdo com os tipos de neoplasia. Os tumores hormônio-dependentes deverão ser controlados pela exereze das glândulas elaboradoras dos hormônios mantenedores e responsáveis: a ooforectomia no câncer de mama e a orquiectomia no câncer de próstata — e ainda, pelos hormônios antagonistas no sentido de estabelecer um bloqueio fisiológico de outras glândulas, principalmente a hipófise e a adrenal, que secretam os referidos hormônios mantenedores. A cirurgia ainda teria uma possibilidade posterior que seria a exereze das adrenais, e, em última instância ainda, a hipofisectomia. Êstes dois escalões que se usam como parte de tratamento dos tumores hormônio-dependentes têm, em certa percentagem de casos, condicionado uma duração maior de sobrevivida. Para os tumores não hormônio-dependentes, e linfomas inclusive, nesta situação de metástases ósseas com osteólise e hipercalcemia conseqüente, ultrapassado que foi o limiar renal de 500 mg/24 horas de excreção, a cirurgia endócrina não tem indicação.

A quimioterapia e a corticoidioterapia, esta sempre associada aos anabolizantes, e a radioterapia, serão indicadas para *todos* os tumores com hipercalcemia, hormônio-dependentes e não dependentes, e linfomas inclusive. É conveniente assinalar que é possível se instalar a hipercalcemia ou acentuá-la

quando já existente, com o uso dos hormônios antagonistas nos tumores hormônio-dependentes, sendo necessário nessas eventualidades o contrôle pela castração, ficando a hormonioterapia para ser administrada em fase posterior e sob contrôle da calciúria e da calcemia.

Indica-se também para tratamento episódico e de efeito imediato e sômente enquanto está sendo administrado o tetra-acetato disódico ethylenediamina (Versene do Lab. Ricker). Esta droga não tem propriedades anti-neoplásicas e a sua ação se efetiva pela formação de um quelato de cálcio que se elimina pelos rins. Administram-se de 90 a 100 mg/kg/dia de Versene dissolvidas em 500 ml de soro glicosado a 5% e em 1 hora. A administração pode ser feita diàriamente, porém, não muito seguidamente em razão de reações renais descritas pelo uso continuado, lesões de vacuolização das células dos túbulos renais. Parece mais aconselhável o uso desta droga quando as outras medidas não surtirem efeito, e ainda para uso temporário, por alguns dias sômente, e em hipercalcemias acentuadas (15 mg ou mais %). Aconselha-se que o exame clínico seja dirigido de maneira especial para eventuais sinais de hipocalcemia que poderá ocorrer — sinais de Chvostek e de Trousseau, os quais se se apresentarem, indicam a suspensão da sua administração.

4. *Síndrome doloroso :*

A dor nas doenças malignas é de freqüência relativamente pequena e nem

sempre muito intensa, intolerável e violenta, contrariamente à impressão e o conceito dos leigos e de alguns médicos. Há tipos de câncer que apresentam dor desde o início da doença até o fim e outros há nos quais chegam até o final de sua evolução sem qualquer acometimento doloroso. Não há especificidade na patogenese da dor em relação ao câncer. O mecanismo fisiopatológico corresponde ao de qualquer dor, constituindo um ato reflexo consciente com suas vias nervosas bem conhecidas e compondo-se o síndrome doloroso da percepção da dor e do complexo psicológico de reação à dor. A percepção da dor ou seja a consciência da dor está na dependência da integridade das estruturas sensíveis, nos nervos raquidianos, cranianos e simpáticos, que recebem os estímulos das vias nervosas de condução na medula e no encéfalo. O complexo psicofisiológico é constituído da reação psíquica, da localização e da irradiação da dor conforme a distribuição das zonas de Mackenzie-Head, e ainda pelos reflexos víscero-sensitivos e víscero-motores também estudados por Mackenzie, e outros sintomas e sinais que acompanham e dependem da dor. A reação psíquica da dor diz respeito à intensidade, e de certa forma também, à duração da dor pela ansiedade, medo e depressão que os pacientes apresentam em grau variado, conforme o estado de humor atual e o tipo de personalidade constitucional. O doente canceroso não difere do doente com qualquer outra doença na qual compa-

reça o síndrome doloroso no que respeita à reação psicofisiológica da dor.

A dor no câncer reconhece os mesmos mecanismos patogênicos da dor em qualquer afecção. São os influxos partidos dos nervos raquidianos e cranianos e das estruturas sensíveis e das terminações simpáticas nas vísceras, que constituem o ponto de partida do reflexo da dor, dependendo ainda a existência desse sintoma do limiar algógeno desses nervos. A condução fisiológica desse influxo é condicionada pela integridade anatômica das vias aferentes do referido refluxo que determinarão a localização e a irradiação da dor, assim como os sintomas, que dela dependentes, poderão se associar.

Os mecanismos pelos quais as fibras nervosas poderão receber o influxo algógeno poderão ser assim referidos:

1. Invasão das estruturas sensíveis pelo tecido tumoral;
2. Infiltração, compressão ou destruição dos nervos pelo câncer;
3. Infiltração e oclusão dos vasos arteriais, veias ou linfáticos;
4. Necrose, infecção e inflamação;
5. Obstrução de víscera ôca;
6. Fratura ou perturbação estruturais dos ossos atingindo o periosteio que é a estrutura sensível.

Freqüentemente em um determinado caso de câncer, associam-se um ou mais desses mecanismos. Quando existe a dor como sintoma dominante no quadro clínico de um canceroso deve ser

formulada pelo clínico, o mecanismo ou os mecanismos responsáveis para que se aplique tanto quanto possível, uma terapêutica adequada e condizente com o mecanismo desencadeante do síndrome doloroso.

TRATAMENTO:

O tratamento do síndrome doloroso reconhece uma fase imediata e outra fase mediata. A fase imediata corresponde à administração geralmente de analgésicos, sedativos e hipnóticos, porém, é mais importante o procedimento que focaliza o afastamento por tempo mais prolongado ou definitivo dos mecanismos apontados da dor no câncer. Howde ⁽⁹⁾ classifica arbitrariamente em duas categorias as medidas terapêuticas da dor, as definitivas e as sintomáticas, e que pelos simples enunciados determinam os meios de tratamento, cujas técnicas, dosagens, vias, etc., constituem particularidades de cada um desses elementos terapêuticos.

I — Definitivas (remoção da causa da dor).

A — Erradicação ou destruição do câncer (potencialmente medidas *curativas ou paliativas*).

1. Cirurgia.
2. Radioterapia e radioisótopos.
3. Quimioterapia e hormonioterapia.

B — Aliviando as complicações do câncer (medidas *paliativas*).

1. Descompressão de víscera ôca obstruída:

- a) Cirurgia;
- b) Cateterismo ou sucção tubular.

2. Proteção às estruturas dolorosas:

- a) Imobilização;
- b) Tração.

3. Ação sobre a infecção e inflamação:

- a) Debridamento ou drenagem cirúrgica;
- b) Simpatetomia ou bloqueio regional do simpático.
- c) Anti-espasmódicos.

II — Sintomáticas.

A — Interrupção das vias nervosas da dor:

1. Anestesia local ou bloqueios regionais: bloqueios para-vertebrais, epidural, caudal, subaracnoide ou intratecal.
2. Problemas neurológicos: neurectomia ou neurectomia, sympatectomia, rhizotomia, cordotomia.

B — Modificações da parte *central* do reflexo da dor:

1. Neurocirurgia — leucotomia prefrontal.
2. Medicamentos — analgésicos, sedativos e outros medicamentos.
3. Medidas psicoterápicas:
 - a) Psicoterapia de sustentação;
 - b) Hipnose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ALLYN, B. L. — Mechanism of anemia in Cancer — Med. Cl. North America 4:3 — 857-870 — 1956.
- 2 — BLACK, M. M. — SPEER, F. D. — Human Cancer — The year Book Publ. Inc., 1957.
- 3 — BOHUON, C. — Données Recents sur La Biochimie des Neuroblastomes — Revue Française d'Etudes cliniques et biologiques. 9: 2-165-169 — 1964.
- 4 — FISHMAN, W. H., BONNER, C. D., HOMBURGER, F. — Serum prostatic acid phosphatase and cancer of the prostate — New England J. Med. 255: 925-933 — 1956.
- 5 — GLICKSMAN, A. S., MYERS, W. P. L.: RAWSON, R. W. — Diabetes millitus and carbohydrat metabolism in patients with Cancer — Med. Clin. North America 40: 3-887-899 — 1956.
- 6 — GREENFIELD, R. E., MEISTER, A., J. NATL — Cancer Inst. — 11: 997 (1951) cit. em GREENSTEIN J. P. — Biochemistry of Cancer — Academic Press Inc. Publishers. New York — 1954.
- 7 — GREENSTEIN J. P. — Biochemistry of Cancer — Academic Press Inc. Publishers. New York — 1954.
- 8 — HOMBURGER F., YOUNG, N. F. — Studies on hypoproteinemia. I — Hypoproteinemia in patients with gastric cancer; its persistence after operation in the presence of body tissue repletion. Blood 3, 1460-1471 — 1948.
- 9 — HOWDE, R. W. — Pain and patient with Cancer — Med. Clin. North America. 40: 3-687-703 — 1956.
- 10 — KRAKOFF, I. H. — Mechanism of drugaction in leucemia — Am. J. Med. 28: 735-742 — 1960.
- 11 — KRAKOFF, I. H., BALIS, M. E., MAGILL, J. W., NARY, D. — Estudios sobre metabolismo de purinas en enfermedades neoplasicas — Clinicas Medicas de Norte America, Trad. Hesp. do n.º de Mayo de 1961 — pags. 521-535.
- 12 — MIDER, G. B., ALLING, E. L., MORTON, J. J. — The effect of neoplastic and allied diseases on the concentrations of the plasma proteins. — Cancer. 3: 56-65 — 1950.
- 13 — NAKAHARA W., FUKUOKA F. — Japan Med., J. 1.271 — 1948 — cit. em GREENSTEIN J. P. — Biochemistry of Cancer — pag. 532 — Academic Press Inc. Publishers. New York — 1954.
- 14 — OSSERMAN, E. F. e TAKATSUKI K. — Plasma cell myeloma — gamma globulins synthesis and struture. A review of biochemical and clinical data, with description of a new-recognized and related syndrome. "H gamma 2 chain Franklin's disease". Medicine. 426: 357-384 — 1963.
- 15 — WROBLEWSKI, F. — Actividad de deshidrogenase lactica en el diagnostico del Cancer — Clinicas Medicas de Norte America, Trad. Hesp. do n.º de Mayo de 1961, pags. 513-520.

RADIAÇÕES IONIZANTES E CARCINOGÊNESE *

Aristides Pinto Coelho **

I — Conceito de Radiações Ionizantes

Radiações de alta energia são feixes de energia associados a partículas extremamente pequenas animadas de velocidade extraordinariamente elevada. Algumas destas partículas possuem carga, como os prótons, os elétrons (chamados também partículas beta negativas), alguns núcleos desnudos, como o núcleo de hélio (partícula alfa), outras não têm carga (nêutrons) e, outras mais, são apenas fótons de luz animados de energias muito elevadas (raios X e raios gama), (ver figura n.º 1).








RADIAÇÃO IONIZANTE	SÍMBOLO	MASSA	CARGA
eletron		1	-
positron		1	+
proton		1,640	+
neutron		1,850	0
deutério		3,671	+
alfa		7,296	++
raios X		0	0
gama		0	0

Fig. 1 — Principais formas de radiações ionizantes. Não estão assinaladas as partículas pesadas. (Da radiação cósmica e do espaço interplanetário).

Tais partículas, associadas a radiações de alta energia, podem se originar tanto de núcleos instáveis (radioativos) naturais ou artificiais, como de aparelhos especiais (máquinas de raios X, aceleradores de partículas, etc.). Originam-se, também, das reações termo-nucleares que ocorrem em muitas estrêlas e que, possivelmente, seriam uma das origens dos raios cósmicos (27). Suas dimensões são da ordem do Angstrom e sua massa, muito pequena (a partícula alfa, que é muito pesada, pesa cerca de 7×10^{-24} g). (47)

Ao se deslocarem através de um meio material (76) as partículas de alta energia cinética e, em geral, de carga elétrica, produzem uma força de atração (partículas alfa) ou de repulsão (elétrons) em relação aos elétrons periféricos dos átomos encontrados em seu percurso. Essa interação eletrostática provoca uma perturbação na estrutura da periferia atômica que, dependendo das energias em jogo e das distâncias, tanto pode ser uma simples excitação como pode arrancar um elétron do átomo, constituindo o fenômeno da ionização.

* Trabalho apresentado no Centro de Estudos e Ensino do Instituto Nacional de Câncer, no dia 17 de abril de 1964 e laureado com o prêmio Professor Amadeu Fialho.

** Docente Livre e Professor Adjunto de Química Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade do Estado da Guanabara.
Radiobiocímico do Instituto Nacional de Câncer.

A porção remanescente do átomo ficará, assim, carregada positivamente e constitui, com o elétron afetado, um par iônico (ver figuras ns. 2 e 3). Em geral, a energia média para criar um par iônico, por esse processo, é da ordem de 35 eV, a qual, evidentemente, é cedida pela radiação ionizante.

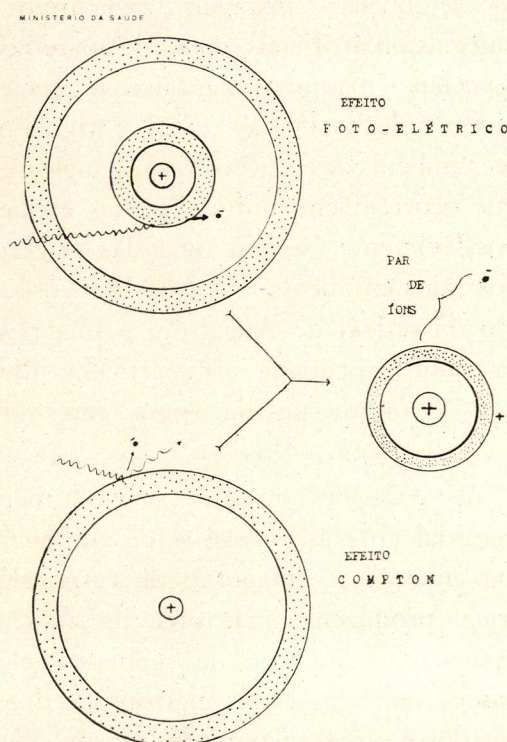


Fig. 2 — Ionização pelas radiações eletromagnéticas.

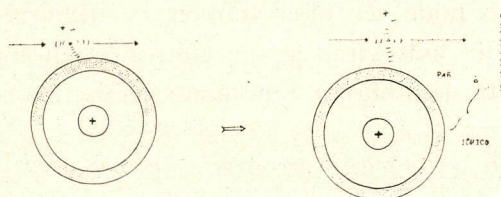


Fig. 3 — Ionização por partícula carregada.

A penetração média de partículas de alta energia, i. e., a distância média percorrida pela partícula antes que ela perca toda sua energia, através das colisões sucessivas, depende de vários fatores, como sua energia total, a energia média perdida por colisão e o número de colisões por centímetro da trajetória, i. e., depende da natureza do meio atravessado pela partícula. Assim, por exemplo, um elétron, com meio milhão Volts, passa através de 3 metros de ar, mas somente, através de 3mm de tecido mole humano. Um elétron, com 5 milhões de Volts, atravessa, entretanto, cerca de 3cm do mesmo tecido.

As radiações ionizantes são, frequentemente, denominadas de radiações de alta energia, porque seu teor energético é, milhares de vezes, superior às energias de ligação dos elétrons de valência nos átomos e nas moléculas, que são da ordem de 10 elétronvolts e, dos átomos nas moléculas, que variam nos entornos de 5 eV ⁽⁸³⁾. Tanto as radiações eletromagnéticas consideradas ionizantes, como as radiações atômicas de natureza corpuscular são animadas de energias muito maiores, entre 1 e 10 MeV.

Partículas e fótons com energias intermediárias (de 20 a 100 eV) também produzem ionização e apresentam algumas características das radiações de alta energia. Seu poder de penetração, entretanto, é desprezível e são inteiramente absorvidas pela superfície dos líqui-

dos e dos sólidos (ver figura n.º 4). Os fótons do longínquo ultravioleta do sol são absorvidos nas camadas superiores da atmosfera terrestre formando a ionosfera, capa eletrificada de grande importância na rádio-comunicação.

Há evidência (13) de que a ação dos raios ultravioletas não é apenas menor no sentido de intensidade, quando comparada à ação das radiações de alta energia.

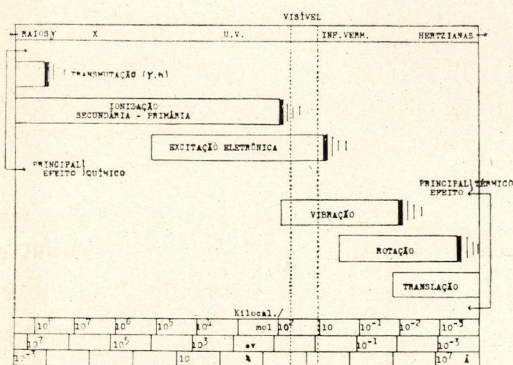


Fig. 4 — Radiações eletromagnéticas de interesse em Radiobiologia.

II — Efeitos das Radiações Ionizantes

As radiações de alta energia podem causar uma série de fenômenos mais ou menos notáveis em função do teor energético do sistema. Entre esses fenômenos lembramos a fosforescência em certos sais como os sulfetos de metais alcalino-terrosos, no vidro, no diamante, no quartzo, etc., a luminosidade provocada, até mesmo no ar, por uma quantidade considerável de material radioativo, a libertação de calor (1 grama de rádio puro emite, por hora, 135 calorias-grama e toda a energia emitida por 1g de

rádio durante sua vida equivale ao calor de combustão de 500 quilogramas de carvão); efeitos químicos como a transformação do fósforo branco em vermelho, do oxigênio em ozônio e a redução da prata em seus halogenetos. Essa última propriedade é utilizada na obtenção de auto-radiografias; no estudo da radiação cósmica e no controle da exposição de trabalhadores com radiações.

Vimos, no capítulo anterior, que as partículas associadas a radiações atravessam a matéria perdendo, paulatinamente, energia e momentum, os quais são transferidos para os átomos vizinhos liberando "calor" e produzindo alterações químicas no meio material em sua trajetória.

Se os elétrons (ou um simples elétron) de um átomo foram apenas excitados pela partícula irradiante poderão re-emitir essa energia de excitação sob a forma de radiação eletromagnética, ou poderão produzir mudança na natureza da molécula a que o átomo pertencia.

Vemos, assim, que o efeito final da passagem de uma radiação num meio material será de natureza química, daí sua importância sob o ponto de vista biológico.

Sob o ponto de vista radiológico acha-se plenamente estabelecido o fato de que as formas atuais de vida são consequência de uma longa evolução biológica, evolução esta que continua se processando. Entre os principais fatores

que ensinaram e ensinam essa evolução (38) as radiações ionizantes ocupam posição de relêvo, especialmente nos dias atuais, onde o emprêgo de raios X, de radioisótopos, de painéis luminosos e as explosões nucleares, aumenta, consideravelmente, o nível de irradiação dos seres vivos e dos seres humanos em particular. Assim é que (80) os processos vitais envolvem transmissões energéticas relativamente baixas e possuem um elevado grau de harmonia auto-regulável. Em contraste, as radiações ionizantes transmitem elevada energia e, por interação com a matéria viva, provocam anarquia molecular e celular. As consequências dessa ação podem variar, desde simples necroses celulares, até alterações hereditárias do organismo ou mesmo à morte dêste. Os efeitos biológicos dependem não só da energia total liberada na célula, bem como da energia absorvida pelas moléculas na trajetória da radiação.

III — Efeitos Radiobiológicos ao Nível Molecular

Uma molécula ativada pode, não necessariamente, levar a um efeito irreversível. A evolução da ação da radiação, desde à excitação ou ionização primária até os produtos finais, representa um dos capítulos mais fascinantes em investigação, no momento. A seqüência de eventos que podem ocorrer em frações de segundos, costuma ser dividida em três estágios, admitindo-se ainda um quarto estágio, mais longo, no caso de

a ação se passar na matéria viva (ver figura 5).

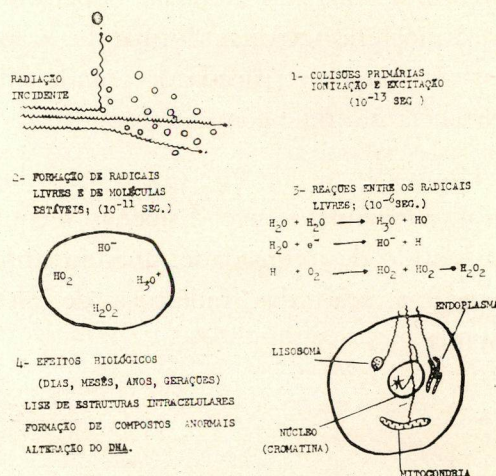


Fig. 5 — Seqüência de eventos provocados pelas radiações.

1.º evento — FÍSICO — Radiações incidentes e suas partículas transmitem energia a inúmeras moléculas liberando elétrons e excitando e ionizando átomos e moléculas, que são chamados produtos primários. Esses produtos primários localizam-se próximo à trajetória das partículas e sua distribuição no espaço não é uniforme.

O evento físico pode ser visualizado e medido com o auxílio da Câmara de WILSON e das emulsões nucleares. Na água e nos tecidos moles dura cerca de 10^{-13} seg.

2.º evento — FÍSICO QUÍMICO — Os produtos primários sofrem reações secundárias. Os íons colidem e reagem com moléculas normais e as moléculas excitadas se dissociam exponencialmente. Eventualmente, no breve

espaço de tempo em curso, pode haver a formação de moléculas estáveis (algumas ou todas das quais podem ser diferentes das originais) e de fragmentos quimicamente instáveis (radicais livres). Duração na água e nos tecidos moles: 10^{-11} seg.

3.º evento — QUÍMICO — Os radicais livres reagem com o meio levando a produtos finais. Duração na água e nos tecidos moles: 10^{-6} seg.

4.º evento — BIOLÓGICO — O organismo responde às substâncias estranhas formadas após o evento Químico e pode alterar sua organização. O estágio biológico pode persistir por dias, anos ou, até mesmo, por gerações.

Muitos dos fenômenos induzidos pelas radiações ionizantes (20) são encontrados em outras formas de ativação. Por exemplo, radicais livres são produzidos como intermediários pela absorção de raios ultra-violeta e mesmo em várias reações químicas comuns. Entretanto, a ação das radiações ionizantes tem características distintas :

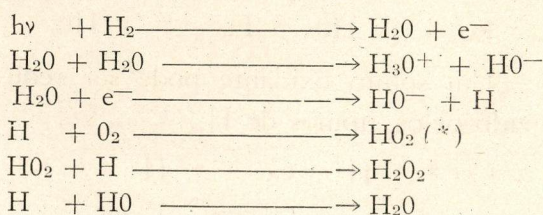
1.^a — A energia de excitação dos produtos primários é normalmente alta. As moléculas ionizantes livres são virtualmente desconhecidas na Química e na Biologia, exceto como produtos primários das radiações ionizantes.

2.^a — A partícula ionizante provoca a distribuição espacial não uniforme ao longo de sua

trajetória. Na ativação pelos raios ultra-violeta, ação química ou ondas ultrasônicas, os efeitos são distribuídos ao acaso.

3.^a — A ionização ao longo da trajetória separa cargas elétricas nas moléculas com extrema violência e rapidez. Em substâncias como a água e as proteínas, onde as moléculas são orientadas pela desigual distribuição de carga no seu interior, a resposta é também violenta.

Na maioria dos sistemas biológicos, grande parte dos efeitos das radiações, decorre da interação dos íons formados inicialmente com a água, componente de, no mínimo, 70% da célula. Os principais produtos que podem resultar formam-se aparentemente, pelo seguinte mecanismo (105) :



(*) (Se houver oxigênio diluído).

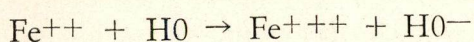
Irradiações de Tradescantia (30) demonstraram que as aberrações cromossômicas seguem, intimamente, a produção de H_2O_2 .

A catalase pode reduzir, consideravelmente, certos efeitos radiobiológicos, devido a sua ação dissociativa de água

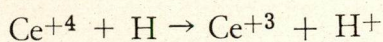
oxigenada. BRITTON CHANCE, (19) estudando cinética enzimática pela formação do complexo enzima substrato, determinou que uma molécula de catalase decompõe $2,6 \times 10^5$ moléculas de H_2O_2 por minuto! (Temperatura entre $0^\circ-10^\circ C$ e $pH = 6,8$). Por outro lado, com a remoção de parte da água que envolve um sistema biológico sem afetar a este (como nos esporos de fungos) há um notável decréscimo da sensibilidade do sistema à irradiação (96).

A presença de pequenas quantidades de certos íons de baixa afinidade eletrônica (como Br^- ou I^-) influencia grandemente as reações que ocorrem na água irradiada (1) elevando a produção de H_2 e de O_2 .

A presença de vários outros reagentes (10) também serve para alterar o equilíbrio radiobioquímico na água. Um soluto redutor pode ser atacado pelos radicais HO :



Um soluto oxidante pode ser reduzido pelos átomos de H :



Nos últimos cinco anos, (13) experiências cuidadosas demonstraram a existência, em soluções aquosas irradiadas, de um agente redutor, que se difunde mais rapidamente do que o átomo do hidrogênio e que reage de um modo diferente em relação àquele. Esse agente foi identificado como um "elétron hidratado", i.e., um elétron que teria polarizado moléculas de água, que passa-

riam a circundá-lo, orientadas de acordo com o campo eletromagnético daquele.

Atualmente, admite-se que, quando um elétron tenha sido frenado à energia térmica, em qualquer líquido altamente polar e cujas moléculas não possam captar elétrons com facilidade, as moléculas do líquido polar, nas circunvizinhanças do elétron, tendem a se alinhar no campo eletromagnético deste.

O elétron hidratado (com meia vida de ordem de 5 micro segundos) reage diferentemente de outras espécies redutoras previamente encontradas na água irradiada. Reage rapidamente com oxigênio, gás carbônico, óxidos nítrico e nitroso e todos estes, quando em solução, reduzem ou eliminam o espectro de absorção do elétron hidratado.

A extrema instabilidade dos radicais possibilita um vasto número de reações, fragmentações moleculares, junções de fragmentos moleculares, etc. A irradiação de um simples hidrocarboneto, por exemplo, pode levar à uma mistura complexa similar ao petróleo (54).

Os radicais livres são responsáveis pela ação indireta da radiação sobre os sistemas biológicos. Ao nível molecular as modificações podem envolver efeitos sobre enzimas, nucleoproteínas e outros materiais biologicamente ativos resultando, ao nível celular, em inibição da mitose, mutações letais, alterações nas atividades enzimáticas e morte da célula. Tais fenômenos ocorrem nas proximidades da trajetória da partícula ionizante (dimensão média: 30 Å).

Inúmeras experiências demonstram que a passagem de uma simples partícula ou a ionização de uma simples molécula ou estrutura celular pode ocasionar conseqüências biológicas (6). Tais fatos constituem as bases da teoria do alvo, cuja importância reside no dano causado a macromoléculas. Assim, por exemplo, BARRON e colaboradores (7) (8) (9) demonstraram que enzimas contendo grupos sulfidrilas (como gliceraldeído desidrogenase, adenosintrifosfatase, urease e succinoxidase) são, em geral, inativadas em soluções diluídas, por doses relativamente baixas de radiações ionizantes. As baixas doses de raios X enzimas-SH inativadas podem ser reativadas por simples adição de glutatíon ao sistema, após irradiação. Essa inativação deve estar ligada à oxidação dos grupos sulfidrilas da cisteína formando as pontes sulfeto da cistina, que podem ser rompidas por simples adição de hidrogênio (redução) ao sistema.

Em Radiobiologia (52) as moléculas de DNA (ácido desoxiribonucleico) e de RNA (ácido ribonucleico) têm especial importância. DNA é o código principal da célula. Governa, não só a duplicação exata e invariável de cada molécula, como também estabelece a informação reguladora da síntese de proteínas. Por outro lado, conhecem-se três formas diferentes de RNA. RNA "mensageiro" refere-se ao tipo de moléculas RNA sintetizadas diretamente do DNA cromossomal e que possuem se-

quência correspondente de bases puríca e pirimídica admitidas como uma "transcrição" do código genético de DNA. Essas moléculas mensageiras devem levar o código até os ribossomos citoplasmáticos (sítios das sínteses proteicas), os quais são constituídos, na maioria, de RNA "ribossomal", com alto peso molecular. O transporte, aos ribossomos, dos aminoácidos necessários às sínteses proteicas, é realizado por um terceiro tipo de RNA, de baixo peso molecular, denominado RNA aceptor de aminoácidos.

As sínteses proteicas e de RNA são realizadas, quase que continuamente, durante o ciclo da divisão celular. Já o DNA, entretanto, só é sintetizado durante um discreto período de tempo chamado fase S ou de síntese do DNA (fase da interfase), antes de cada divisão celular. A duplicação do complemento de DNA na célula é seguida, na profase, pela progressiva condensação e duplicação dos cromossomos, os quais se alinham no fuso mitótico durante a metáfase e se separam, durante a anafase, para provir cada célula filha de idênticos complementos de DNA (ver figura n.º 6).

Acresce ainda que há evidências da existência de muito poucas moléculas de DNA (muitas vezes apenas uma molécula) com uma determinada frequência de bases nitrogenadas. Desde que uma única molécula de DNA é também a "fôrma" para sua própria replicação, qualquer dano a esta será irreparável e,

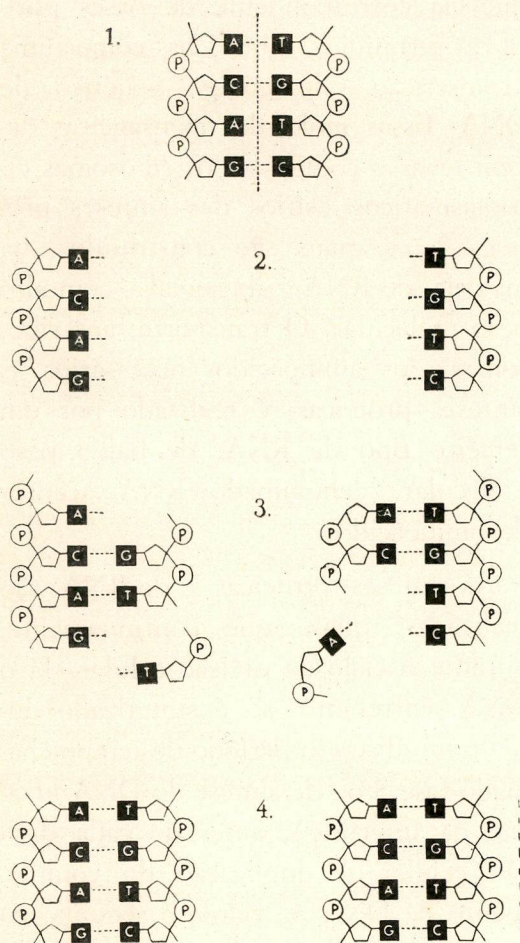


Fig. 6 — O material genético, DNA, consiste de uma cadeia de radicais glicosídicos (pentágonos) e grupos fosfatos (P) com as bases na cadeia lateral: Adenina (A), Citosina (C), Timina (T) e Guanina (G). O provável mecanismo da replicação admite que DNA contém, normalmente, dois fios complementares ligados (1): A-T e C-G. As cadeias se separam (2) e unidades precursoras separadas são “montadas” ao longo de cada cadeia (3). Quando completos os dois fios são idênticos ao original (4).

sua destruição, implicará na destruição da própria célula (ver figura n.º 7).

O dano ou a destruição de moléculas proteicas ou de RNA, ao contrário, não

será tão maléfico à célula, pois aquelas moléculas existem em maior número e podem ser prontamente substituídas.

Investigações Radiobioquímicas (⁸⁹) (in vitro) das alterações de RNA e DNA irradiados sugerem que o ataque ocorre, preferencialmente, nas bases aminadas. Concomitante com a perda de viscosidade as moléculas danificadas liberam grupos ácidos tituláveis, fosfato inorgânico, amônia, nucleosídeos alterados e purinas livres. Alguns mecanismos radioquímicos poderiam explicar tais observações:

- a) desaminação e abertura dos anéis das bases;

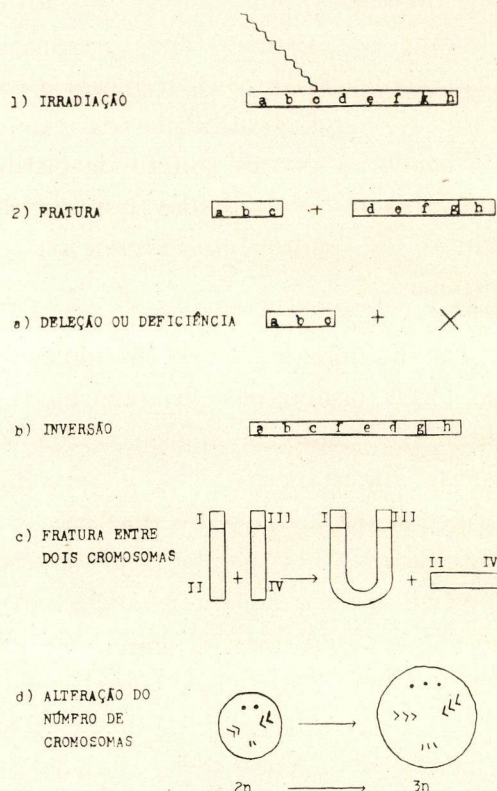


Fig. 7 — Exemplos de mutações cromossomais radioinduzidas.

- b) clivagem da ligação purina-glicosídeo com liberação de aminas;
- c) clivagem de ligações estéricas dos fosfatos liberando fosfatos inorgânicos e grupos ácidos tituláveis.

Quando as bases livres são irradiadas em solução, as pirimidinas perdem sua absorção ultra-violeta devido ao ataque na dupla ligação entre carbonos 5 e 6. Intermediários instáveis, envolvendo adição de água a estes sítios, podem formar hidroperóxido estável ou derivados do glicol. Nos nucleosídeos purínicos a clivagem da ligação C_8-N_9 resulta na abertura do anel imidazólico. Em presença de oxigênio a ligação glicosídica se torna lábil, com liberação de base alterada e de pentose intacta.

Uma série de análogos pirimidínicos, nos quais um átomo de halogênio é substituinte no carbono 5, tem sido de particular interesse, devido à especificidade que possuem quando de sua incorporação competitiva em DNA e RNA. Assim, por exemplo, o 5-Fluorouracil (FU) ou seu desoxiribosídeo FUDR pode ser incorporado extensivamente em RNA mas não em DNA (⁴⁶).

Observou-se, ainda, que células de mamíferos apresentam maior sensibilidade, após crescerem em presença de Bromo fluorouracil desoxiribose ou iôdo fluorouracil desoxiribose (⁵²).

De grande auxílio no estudo dos efeitos Radiobioquímicos tem sido o uso de

radiomiméticos, desde a observação inicial referente à ação da H_2O_2 e do KNC, até os derivados da mustarda nitrogenada (⁹⁶).

O curso dos eventos que se seguem às doses letais (LD_{50}) de raios X e de mustarda é quase idêntico nos mamíferos: dano aos órgãos hematopoiéticos, ao intestino delgado e às suprarenais. Ambos, raios X e mustarda, produzem severo dano ao núcleo celular, provocam inibição da mitose, quebra de cromossomas, mutação e carcinogênese. A despolimerização dos ácidos nucleicos pelas mustardas tem uma seqüência complexa similar à produzida por irradiação.

Observou-se, inclusive, que bactérias rádio-resistentes são também mustarda-resistentes (¹⁶).

Já foram assinaladas, contudo, algumas diferenças (⁹⁶) entre as ações das mustardas e das radiações; elas não afetam proteínas e enzimas do mesmo modo e, nas soluções de mustarda, não foi encontrada H_2O_2 . Deve-se observar que, apesar disso, os efeitos "Radiobiológicos" de ambos os agentes são muito similares.

A ação das radiações sobre proteínas apresenta, além do interesse intrínseco, a possibilidade de se determinar o peso molecular de enzimas. Assim, irradiações de material dessecado (⁹³) permitiram observar relação de 1:1 com referência à ionização primária e ao número de moléculas proteicas inativadas. Tal fato foi observado para pesos molecula-

res de 600 (penicilina) a 6.000.000 (princípio do pneumococos). Várias conclusões ainda não puderam ser obtidas da irradiação de proteínas *in vitro*. De um modo geral observaram-se ⁽²⁾ desnaturações, alterações na sedimentação e na solubilidade com concomitante elevação do número de ligações di sulfeto (fenômeno de oxi-redução). Não foram observados rompimentos da principal cadeia polipeptídica.

IV — *Efeitos Radiobiológicos ao Nível da Célula*

Em 1906 BERGONIE e TRIBON-DEAU ⁽¹¹⁾ estabeleceram o conceito básico da radiosensibilidade, admitido como lei, de que os raios X são mais efetivos sobre as células com maior atividade reprodutiva e cuja morfologia e função seriam menos fixas.

Durante os 50 anos que se seguiram a esta lei, foi demonstrado, com inúmeras experiências, a maior vulnerabilidade da célula no decorrer dos processos de divisão, bem como do núcleo celular. A figura 8, por exemplo esquematiza experiências de ZIRKLE ⁽¹⁰⁴⁾ em 1936, demonstrando que esporos de fetos (portadores de núcleos excêntricos), irradiados apenas no citoplasma, sobrevivem mais e em maior número do que aqueles que tenham sido irradiados também no núcleo. Delicados transplantes de núcleos de células irradiadas, para células não irradiadas, previamente enucleadas e vice-versa, ⁽⁴⁵⁾ também comprovaram tal assertiva. Admitiu-se as-

sim, que os tecidos mais vulneráveis às radiações são aqueles cujas células possuem, relativamente, pouco citoplasma e aqueles que se multiplicam mais rapidamente, i. e., os tecidos hematopoiéticos da medula óssea, os tecidos dos órgãos reprodutores e os tecidos embrionários.

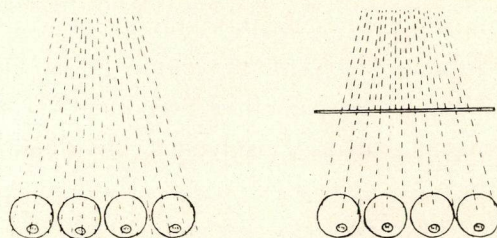


Fig. 8 — À esquerda esporos de fetos, com seus núcleos excêntricos, sendo irradiados pelos raios alfa. À direita, quando filtros impedem a ação dos raios alfa sobre os núcleos das células, estas só perdem sua capacidade germinativa com doses muito mais elevadas que as anteriores ⁽¹⁰⁴⁾.

A figura 9 procura esquematizar alguns dos fenômenos que ocorrem com a irradiação de células. ⁽⁹⁷⁾ Note-se que as alterações radioinduzidas nos cromossomas provocam ruturas de suas estruturas, as quais podem ser observadas por processos citológicos. ⁽⁹⁶⁾ Essas ruturas podem ocorrer dentro de poucos minutos após exposição. Em muitos casos, entretanto, ocorrem as chamadas ruturas em potencial, que só se manifestam algum tempo mais tarde.

O número e a natureza de ré-arranjos, que podem ocorrer, (rever figura 7) são influenciados pelo estágio da célula no momento da irradiação e pelo intervalo de tempo entre exposição e absor-

ção da irradiação. Diferentes estágios do ciclo nuclear apresentam diversos graus de sensibilidade à rutura e também evidenciam diferenças na natureza das aberrações produzidas. As grandes conseqüências da rutura cromossomial são

inibição mitótica e morte celular. Esta ocorre após a perda da cromatina celular proveniente de ruturas, inversões e translocações (rever fig. 7). Também a mutação pode ser conseqüência da rutura cromossomial.

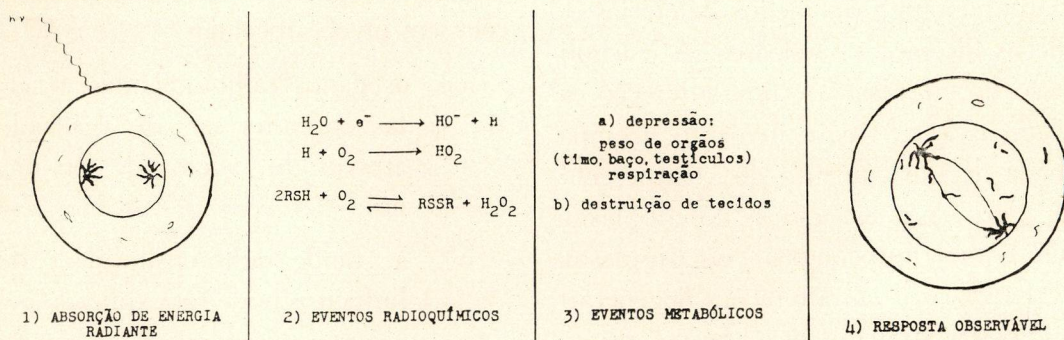


Fig. 9 — Representação esquemática de alguns efeitos biológicos das radiações. Observar alterações estruturais dos cromossomos e gigantismo celular.

A desorientação dos cromossomas impedindo sua migração normal para os centrômeros, no momento da mitose, pode levar à produção de poliploidia e ao crescimento anormal de núcleos sem divisão celular.

Existem na literatura, descrições minuciosas sobre as mais diversas formas e volumes de núcleos e de nucléolos radio-induzidos (36). (100) Núcleos gigantes são mais comumente observados na região mesolobular.

Além das alterações genéticas produzidas na rutura de cromossomas, a esterilidade, parcial ou total, pode ocorrer em células provenientes de uma translocação ou inversão heterozigótica.

O efeito mitótico devido à ação indireta de raios X parece evidente, pois

que, após irradiação do corpo total de ratos, a síntese de DNA em um sarcoma radioprottegido foi reduzida quase tanto quanto em um tumor não protegido (96).

A análise citológica da quantidade de fragmentação cromossomial tem sido usado como auxiliar na Radioterapia. A efetividade do tratamento pode ser controlada com análises de biópsias realizadas em um ou dois dias após o tratamento.

A liberação de substâncias químicas promotoras do crescimento em células normais vizinhas foi observada como conseqüência da ação prolongada de raios ultra-violeta. Tais substâncias foram identificadas como membros do complexo vitamínico B, aminoácidos, nucleotídios e nucleosídios. Admite-se

que tais substâncias provenham de rápida síntese nas células irradiadas e não da destruição parcial de estruturas celulares irradiadas. ⁽⁹⁶⁾

Alterações Citoplasmáticas também são observadas após irradiação porém, aparentemente, são menos deletérias do que as alterações nucleares. A Vacuolização do citoplasma é uma alteração característica e, freqüentemente acompanhada de um aumento do volume celular. Formações específicas do citoplasma tais como mitocôndria, ergastoplasma ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰⁰⁾ sofrem alterações degenerativas. Doses subletais de radiações provocam fragmentação e aumento do aparelho de Golgi.

Processos fisiológicos também são alterados após irradiação celular. Observam-se elevação da permeabilidade celular, decréscimo nas correntes citoplasmáticas, alterações nas secreções glandulares e, até mesmo, no pH e na viscosidade dos líquidos celulares.

O estudo das células hepáticas que acumularam ouro-198 coloidal injetado em ratos (15uc/rato) evidenciou que o gigantismo celular ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰⁰⁾ deva ser consequência de um esforço de regeneração hepática.

Tal regeneração seria desencadeada pela necrose parênquimal radioinduzida, onde as células retomariam, após um certo período de inibição, sua capacidade de sintetizar DNA, mas perderiam, definitivamente, a capacidade mitótica.

Muitas conclusões interessantes podem ser assinaladas com referência às alterações estruturais, induzidas pela radiações ionizantes ⁽³¹⁾. A microscopia eletrônica, associada a técnicas mais ou menos clássicas, possibilitou algumas observações relativas ao efeito das radiações em nível subcelular:

- a) os danos radioinduzidos a células em interfase são realizados através do sistema de membranas;
- b) a grande radiosensibilidade dos linfócitos pode ser explicada pela pobreza de organitos citoplasmáticos, especialmente mitocôndria;
- c) a integridade do conjunto de membranas, inclusive mitocondrial, é um fator crítico na radiosensibilidade celular;
- d) os fenômenos ocorridos na interfase, ou a morte celular aguda, são explicadas pelo dano causado na região limítrofe membrana-plasma;
- e) a radiosensibilidade diferencial, entre vários tipos de célula, pode ser explicada pela diferença em composição citoplasmática com relação à qualidade e à quantidade do sistema de membranas.

Outro problema de suma importância é aquele que procura relacionar a natureza da radiação com a energia absorvida. Verificou-se ⁽¹⁸⁾ que a quan-

tidade de energia absorvida pelas diferentes estruturas celulares depende da natureza da partícula ionizante e não da composição química da região celular afetada. Assim é que diferentes tipos de radiações de alta energia produzem efeitos biologicamente observáveis, que são *quantitativamente*, mas não *qualitativamente*, diferentes.

Observa-se também, que, em exposições realizadas a curtos intervalos de tempo, o intervalo de tempo entre a exposição e o período de mínima atividade mitótica é diretamente proporcional à dose.

Técnicas analíticas mais aperfeiçoadas têm permitido a verificação da ação de radiações ionizantes sobre tipos específicos de células. Assim, por exemplo, sabe-se que raios X, ainda que em pequenas doses, apresentam efeito citotóxico sobre linfócitos normais *in vivo* como *in vitro*.⁽⁹⁰⁾ Entretanto, observou-se que linfócitos normais humanos, quando transformados a células intermediárias (blastócitos) pela Fito hemaglutinina apresentam, no novo estado, extraordinária radioresistência. Linfócitos de pacientes com leucemia linfocítica crônica, apresentaram, quando tratados pela Fito hemaglutinina, dois comportamentos diversos. Alguns também se tornaram radioresistentes; entretanto, outros não adquiriram tal característica, o que nos permite supor a presença de algum fator imunitário no sangue dos pacientes cujos linfócitos não adquiriram a radioresistência.

A suposição de que alguns fatores químicos seriam mediadores no sentido de minimizar os efeitos das radiações, especialmente sobre os linfócitos, já havia sido estabelecida.⁽⁷³⁾ Foram admitidos, inclusive, intermediários químicos derivados da água e de reações secundárias desta.

A idéia de que a radiação poderia inibir a produção de anticorpos foi utilizada no estudo da resposta celular, post-irradiação, a antígenos.⁽⁹⁴⁾

Observou-se que o tempo de irradiação em relação à injeção do antígeno influencia, grandemente, as respostas celular e do anticorpo. Doses elevadas de irradiação, antes da injeção do antígeno, reduzem o número de células capazes de responder e inibem a produção de anticorpos. A correlação entre a resposta eosinofílica ao antígeno e a capacidade de produção de anticorpos, ambas reduzidas pela irradiação, leva a crer que os eosinófilos têm função intermediária nos eventos celulares que levam à produção de anticorpos.

Quanto à sensibilidade de tumores às radiações ionizantes, experimentos semi-quantitativos⁽⁹⁶⁾ evidenciaram sensíveis variações de células de um mesmo tumor humano. Em geral tumores humanos crescendo em hamster apresentam radiosensibilidade e radioresistência similares às aquelas existentes no hospedeiro original.

Novas variáveis foram ultimamente introduzidas no já complexo quadro de ação biotóxica das radiações quando os

vôos astronáuticos e o emprêgo de aceleradores de partículas pesadas requerem estudos referentes à ação radiobiológica de partículas irradiantes muito pesadas (⁹⁹). Admite-se também, que tais partículas poderiam ter exercido alguma influência na síntese de matéria na primitiva atmosfera terrestre.

Com referência aos efeitos celulares dos íons pesados quatro generalizações procuram relacionar os efeitos dos íons pesados com os efeitos das radiações de baixa LET, mais estudados:

1.º — A multiplicidade das cinéticas de inativação das altas LET é da mesma ordem ou inferior às de baixa LET. Isto significa que as relações dose efeito que possuem características de múltiplos choques podem se tornar simplificadas necessitando igual ou menor número de partículas para provocar evento decisivo.

2.º — À medida que a LET cresce, há um valor de LET para o qual os efeitos biológicos da partícula se tornam saturados. Partículas com LET superiores àquela de saturação não elevam o efeito biológico. A principal consequência desse fenômeno de saturação é o fato de que a eficácia biológica relativa (RBE) em LET muito altas deve decrescer.

3.º — Modificadores do efeito irradiante, capaz de atuar tanto a elevadas como a baixas LET, alteram, em geral, os efeitos a elevadas LET por um fator menor ou igual àquele correspondente a baixas LET. Tal fato é evidente pois cada partícula com elevada LET deposita

mais energia no tecido e, portanto, tem probabilidades de iniciar uma transformação irreversível. Alterações das trocas químicas induzidas por tais partículas são portanto menos prováveis.

4.º — Há certos efeitos biológicos provocados pelas radiações de baixa LET, que são, em parte, reversíveis ou que dependem do efeito "dose rate". A reversibilidade e o efeito da razão de dose tendem a desaparecer com elevadas LET.

Muitas dúvidas e controvérsias ainda persistem no que concerne aos efeitos biotóxicos das radiações de alta energia. As maiores dificuldades talvez estejam na interpretação das curvas que procuram relacionar dose e efeito.

Exemplo típico é aquele em que experiências (⁸⁷) demonstram que elétrons muito pouco energéticos, embora possuindo elevada LET, apresentam baixa RBE. Seria devido a sua pouca penetração?

Entretanto, apesar de dúvidas como essas, muito se aprendeu nesses 50 anos de pesquisas e foi, inclusive, proposto um novo conceito de radiosensibilidade, complementando aquele primeiro de BERGONIÊ e TRIBONDERAU. Tal conceito (³) seria dual no sentido da radiosensibilidade inerente e aparente.

Radiosensibilidade inerente seria a propriedade do DNA nuclear, com pouca ou nenhuma diferença entre as diversas células vivas de mamíferos, mas, sujeitas às modificações produzidas pelas alterações do próprio DNA nuclear.

Radiosensibilidade aparente seria condicionada pelas características da irradiação e dos parâmetros das respostas observadas.

V — *Efeitos Radiobiológicos em corpo inteiro*

Dentro do quadro atual da Radiobiologia parece-nos que a interpretação da ação das radiações ionizantes em um organismo como um todo, será tanto mais problemática quanto maior fôr a relação da complexidade estrutural para o número de células do organismo. Isto porque, a ação danosa das radiações sobre um determinado órgão poderá perturbar o funcionamento de outros órgãos dependentes ou relacionados. Essa inter-relação entre os diversos órgãos de um todo complica, profundamente, os efeitos primários da radiação. Com o devido tempo, pode haver inclusive, a minimização ou a reversão de alguns efeitos.

Os problemas fundamentais para a interpretação dos efeitos biológicos das radiações em corpo inteiro dependem muito menos da interpretação Física e muito mais da Bioquímica e da Fisiologia do organismo.

Sob o ponto de vista físico a tecnologia atual permite grande controle das doses experimentais de radiação. A análise da interpretação das respostas biológicas é que ainda requer maiores estudos. Podemos imaginar que a interpretação biológica em função das doses está

dividida em dois extremos. Num extremo as doses são suficientemente elevadas e acumuladas em pouco tempo e produzem a síndrome de radiação, já muito estudada, ⁽⁴⁴⁾ da qual o quadro ⁽¹⁾ dá uma idéia com relação aos órgãos mais sensíveis. No outro extremo, as doses são tão baixas ou tão espaçadas que seus efeitos não são perceptíveis, daí o conceito de dose máxima permitível, para controle da exposição dos operadores com radiações ionizantes. Entre esses dois extremos que se aproximam cada vez mais à medida que mais se aprende em Radiobiologia, há uma "falha", uma zona ainda obscura, que é o foco atual do maior número de pesquisas.

Assim, temos informações seguras sobre os efeitos de doses elevadas e mais ou menos instantâneas. Conhecemos algo sobre doses elevadas fracionadas e acumuladas, paulatinamente, por um longo tempo. As extrapolações de dados, aceitáveis quando se comparam doses relativamente altas, parecem não ser válidas para as doses muito baixas.

Com relação aos efeitos das doses devemos observar que, em geral, quanto mais complexo o organismo, mais sensível será às radiações. Há necessidade, por exemplo, de cerca de 20.000 rems para matar um caracol, alguns milhares de rems para matar um lagarto e poucas centenas para matar muitos mamíferos.

A variação das respostas de indivíduos de mesma espécie a doses iguais, bem como a necessidade de se traduzir

QUADRO 1
Consequências de irradiação de diversos tecidos

	Trato gastro intestinal	Timo	Vasos linfáticos	Baço	Medula óssea	Túbulo espermático	Cristalino
Maturação (tempo normal)	2d	4d	4d	4d	4d	3-4 sem.	1/2 — 3. ^a
Células maduras (duração normal) ..	2d	4d	7-10d	7d	100d	7-8 sem.	
Irradiação (250-300r) .	deshidratação, náuseas, vômitos, diarréia	cai imunidade	cai coagulação	cai fagocitose	cai transporte O ₂	esterilidade temporária ou permanente	catarata

em números a sensibilidade das diferentes espécies às radiações ionizantes, inspirou a criação de conceito de dose letal para metade de uma população de indivíduos expostos à irradiação aguda e mortos 30 dias após (LD_{50}). A figura 10 mostra LD_{50} para vários mamíferos. (64)

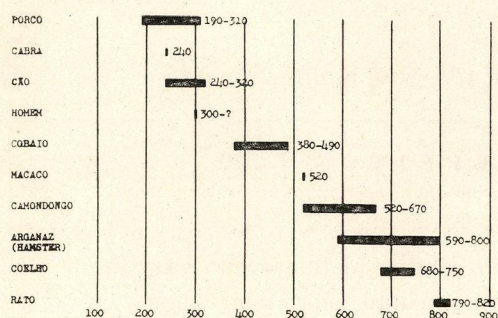


Fig. 10 — LD_{50} para vários mamíferos (64).

Na tentativa de verificar a possível influência de um derivado fenólico específico (5) na dose letal para camundongos (Swiss albinos) tivemos oportunidade de irradiar grupos de 20 indivíduos para cada dose. Os animais eram colocados em gaiolas de plástico (polietileno) (ver figura n.º 11) com acomodações individuais que os imobilizava e que possibilitava aeração adequada. Uma das casas, especialmente reservada para a colocação da câmara do dosímetro, bem como os entornos da gaiola eram guarnecidos de serragem, a fim de tornar mais uniforme a distribuição dos raios X. As irradiações foram realizadas com aparelho Phillips funcionando a 250 Kv e 15m A (filtros de 1.00mm de Cu + 1.00mm de Al). A LD_{50} foi

da ordem de 800 R. Camundongos injetados intraperitônealmente com Neocitol (0,2ml), 10 minutos antes da irradiação, não apresentaram resposta visível ou alteração da LD_{50} .

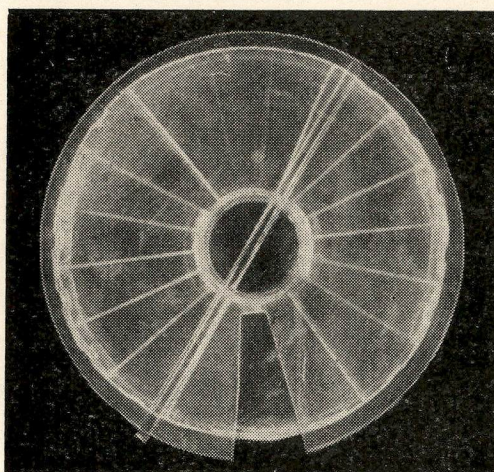


Fig. 11 — Gaiola utilizada para irradiação de camundongos.

Um dos problemas mais em foco atualmente relaciona-se à provável redução do tempo de vida pelo efeito das radiações. (25)

Com base nas medidas realizadas em diferentes espécies de animais, bem como em alguns dados referentes a humanos, a redução da vida em seres humanos foi estimada entre 1 e 30 dias por Roentgen de exposição (valores mais freqüentes entre 5 e 10 dias) (51). Algumas discrepâncias experimentais mostram grande incerteza nos dados acima. Assim, por exemplo, verificou-se que a redução da vida, por Roentgen de exposição, varia com a razão de liberação de dose e com a idade do organismo na época da exposição.

Em virtude das inúmeras conseqüências biológicas das irradiações há tendência, atualmente, para minimizar a exposição (especialmente gonádica) da população em geral. Assim, por exemplo, discussões relativas a doses recebidas por pacientes em clínicas radiológicas (20) admitem uma dose gonádica da

ordem de 4 r/30 anos. Admitem também que, apenas para radiodiagnóstico, a dose média gonádica seja da ordem de 500 mr/30 anos, desde que técnicas adequadas (redução do cone irradiante para proteção das gônada nas radiografias torácicas, por exemplo) sejam respeitadas.

QUADRO 2

Relação dose-efeito em seres humanos

Dose aproximada	EFEITOS
100.000 R	Morte em segundos; paralização da motilidade do esperma.
10.000 R	Disfunção do sistema nervoso central, morte em minutos ou horas.
1.000 R	Necrose do tecido progenitivo; 100% de mortes em 30-60 dias.
400 R	LD 50.
100 R	Doença da irradiação sem mortes.
10 R	Leves efeitos no organismo.
10 R/dia	Debilidade em 3-6 semanas; morte provável em 3-6 meses.
1 R/dia	Debilidade em 3-6 meses; morte em 3-6 anos.
0.1 R/dia	Limite máximo permissível 1930/1950.
0,01 R/dia	Limite máximo permissível 1957.
0,001 R/dia	Radiação natural.

O quadro 2 procura relacionar efeitos provocados em humanos sujeitos à exposição, em corpo total, de diferentes doses de radiação e a figura 12 mostra ulcerações e depilação características de irradiação em um feto que, ainda em vida uterina, sofreu uma dose de 6.000 r por necessidade de terapêutica materna.

A rica eritropoiese esplênica (14) observada em ratos que sofriam contínua exposição de corpo inteiro a raios gama (70r/dia) demonstra fenômenos adaptativos cujo mecanismo ainda não está esclarecido.

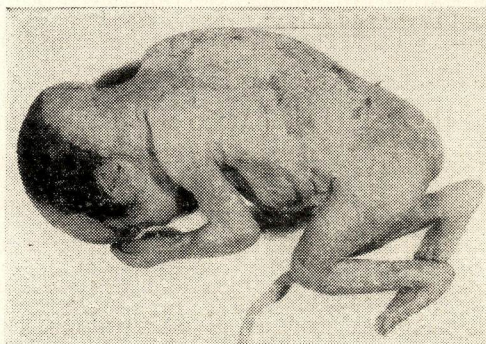


Fig. 12 — Feto irradiado no útero materno (por indicação terapêutica) com 4.000 R. Observar depilação e queimaduras características.

VI — *Carcinogênese — Fatores Naturais e Artificiais*

Desde eras pré-históricas que os seres vivos em geral e, os humanos, em particular, estão sujeitas à ação de agentes cancerígenos. Hidrocarbonetos aromáticos, matérias carbonadas de ignição, raios ultra-violeta, são agentes reconhecidamente cancerígenos e que, sem dúvida, formaram-se nos primórdios do Universo.

Muitas formas de câncer teriam passado despercebidas, não só pela sua relativa raridade, como também pelos primitivos processos médico-biológicos dos estudiosos dos séculos passados.

Entretanto, a literatura especializada vem assinalando progressiva elevação de incidência e de morte por câncer. Admite-se, inclusive, que o câncer seja uma doença da civilização moderna e que o grau de adiantamento técnico-científico de um País pode ser aquilatado na proporção direta da incidência de câncer em seus cidadãos.

As suspeitas sobre a existência de agentes cancerígenos naturais foram confirmadas quando, em 1916, os japoneses YAMAGINA e ITCHIKAWA conseguiram produzir câncer na pele do coelho por sucessivos esfregaços locais com alcatrão de hulha. Tais pesquisas iniciais serviram de ponto de partida para uma série de estudos, todos eles norteados no estabelecimento da relação causal.

Ao levantamento inicial da ação cancerígena por contato com inúmeros agentes ⁽³²⁾ como asbesto, minerais de metais feríferos, gás e asfalto, fuligem e óleo mineral, aminas aromáticas, etc., seguiram-se as demonstrações de que carcinomas poderiam ser produzidos “à distância”. Exemplos clássicos são a produção de câncer hepático em animais, que receberam corantes na alimentação (YOSHIDA) e a produção de câncer mamário em ratas submetidas a injeções prolongadas de estrogênios. ⁽⁵⁵⁾

Também experimentações com vírus permitiram a produção do sarcoma de Rous nas galinhas, em 1910, a descoberta do fator lácteo do leite de certas ratas, capaz de transmitir tumores e admitido como vírus nos dias atuais e, ainda, a produção de leucemias em ratos ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾ e, possivelmente em outros mamíferos. ⁽⁶⁸⁾

O quadro 3 ⁽⁴⁸⁾ ⁽⁴⁹⁾ mostra diversos agentes cancerígenos ambientais e os órgãos ou tecidos mais sensíveis àqueles.

Uma segunda etapa no estudo de cancerização teria sido aquela que procurou, além de identificar, encontrar um ponto em comum entre os diversos agentes cancerígenos, o que permitiria relacionar esse(s) ponto(s) em comum e a ação carcinogénica. Foi o que ocorreu quando se pôde demonstrar, após longos anos de grandes contribuições de diversos pesquisadores, ⁽⁵⁶⁾ que o

QUADRO 3

Agentes cancerígenos mais conhecidos

Fatores Predisponentes	Contato	Órgão Crítico
1 — <i>Hábitos</i>		
Exposição ao sol (U.V.) e aos elementos	Cutâneo	Pele
Mastigação de bétel	Oral	Cavidade oral, lábios
Fumar com a ponta acêsa na boca (Oriente e Américas Central e do Sul)	Oral	Cavidade oral, palato
Mastigação de tabaco	Oral	Cavidade oral
Fumo	Respiratório	Vias respiratórias
Chimarrão (calor), (Sul Brasil, América do Sul)	Oral	Esôfago
2 — <i>Usos Tradicionais; Fatores de Irritação</i>		
Fimose	Cutâneo	Pênis
Inflamações crônicas uterinas	Útero	Colo uterino
3 — <i>Fatores Dietéticos</i>		
Tipo nutrição proteica e vitamínica (África, Ásia, Norte Escandinávia)	—	Fígado
Pimentas (alcalóides?) Chilies? (África) ...	—	Hipofaringe
		Fígado?
Deficiência de iodo (regiões bócio endêmico)	—	Tireóide
Substâncias bocígenas	—	
4 — <i>Infecções</i>		
<i>Schistosoma hematobium</i> (África, Ásia)	Oral, cutâneo	Bexiga
<i>Clonorchis sinensis</i> (Ásia)	Oral	Fígado?
5 — <i>Agentes de Poluição</i> (ar e água)		
Fuligem, exaustão de automóveis e máquinas diesel, arsenicais	Respiratório	Pulmões
Mateiral radioativo		Pele
6 — <i>Agentes Físico-Químicos</i>		
Raios ultra-violeta	Cutâneo	Pele
Radiações ionizantes	Cutâneo, transcutâneo	Pele, osso, fígado, laringe, sino nasal, útero, tireóide, tecido conectivo, órgãos internos, tecido mielóide, vagina, vulva
Radioisótopos	Oral parenteral	Ossos, tireóide
Alcatrão de hulha	Cutâneo	Pele
Arsenicais	Oral	Pele, pulmões? fígado
Anilinas	—	Bexiga

poder de cancerização dos hidrocarbonetos aromáticos pentacíclicos está relacionado com o grau de concentração de elétrons livres em determinados pontos da molécula (zona K).

Em dias mais atuais, a determinação de que um desequilíbrio químico na alimentação pode permitir o desenvolvimento de vírus até então, em estado presumivelmente latente, teria estabelecido um elo entre o câncer induzido por vírus e o câncer químico ou físico-induzido. Assim, além de outras experiências similares, a ação de radiações ionizantes (⁵⁹), de raios ultra-violeta, ou de mustardas nitrogenadas sobre cultura de bactérias lisogênicas permitiu a síntese, em tempo mínimo (1 hora), de centenas de vírus em cada célula e a conseqüente lise dessas células.

Atualmente, um dos assuntos de máximo interêsse relaciona-se com o difundido conceito da elevação de óbitos por câncer.

Alguns exemplos estatísticos esclarecem que o número de mortes por câncer na França, (⁵⁷) cresceu de 15% entre 1936 e 1949, na Inglaterra, cresceu de 18% entre 1939 e 1946. Ainda na Inglaterra, os óbitos por câncer do pulmão dobraram nos últimos trinta anos. (⁴⁸)

Na verdade, vários fatores (⁴⁸) (⁵⁷) estariam concorrendo, associativamente, para a maior incidência de câncer nos dias atuais:

1.º — Maiores porcentagens de cura de várias outras doenças, fatais no século passado (tuberculose, sífilis, etc.); com a conseqüência de que “se morre mais da doença incurável”.

2.º — *Elevação* da duração da *vida média* do homem, o que permite eclosão dos fenômenos decorrentes do longo período latente característico da *cancerização*. A longevidade média na França, de 19 anos em 1820 (⁵⁷) passou a 62 anos nos dias atuais. Em 1900 morriam 17,2 pessoas por 1.000 nos Estados Unidos, atualmente morrem 9/1.000. Assim, a população do globo, que hoje atinge cerca de 2,5 bilhões deverá chegar a 4,0 bilhões de habitantes no fim do século. Deve-se observar que a idade onde há maior incidência média de câncer no mundo é de 62 anos, a qual é, também, a idade média de longevidade nos países mais civilizados.

3.º — *Agentes* exteriores *químicos* e *físicos* (radiações ionizantes, raios ultra-violetas, substâncias químicas, gases e vapores, tabaco, etc.).

4.º — *Mutações*. A *mutação* é uma modificação brusca, hereditária, que ocorre numa célula e induz, na descendência desta, a alteração de um de seus caracteres. Em geral as *mutações* ocorrem nos *núcleos* das células.

A mutação genética (ou germinal) ocorre numa célula sexual (óvulo ou espermatozóide). Se esta célula sexual participa de um óvo (fecundado) ela transmite seu caráter mutado a todas

às células do indivíduo (que, mesmo recessivo, poderá evidenciar-se nas gerações seguintes). *Mutações* produziram a *evolução*, através de inúmeras competições e seleções sucessivas, até os indivíduos atuais. Dificilmente uma mutação terá caráter benéfico, já que as formas de vida em nossos dias, representam milênios de adaptação. Os geneticistas acreditam que, entre as mutações que ocorrem naturalmente nos dias atuais, 1 em 1.000 seja de caráter benéfico e contribua para a seleção evolutiva.

Por outro lado, uma tara muito grande tende a se eliminar em poucas gerações. Uma tara mais ligeira persiste por maior número de gerações e é transmitida a maior número de indivíduos. De qualquer modo, mutações maléficas (no sentido adaptativo), ou leves, representam sempre um perigo para a espécie, pois o número de descendentes que ela afeta é inversamente proporcional ao dano sofrido por cada indivíduo. Forma-se assim, um *equilíbrio genético* em toda a população terrestre.

Com o aumento contínuo da *longevidade*, as gônadas permanecem mais tempo expostas aos fatores mutagênicos naturais e têm maior probabilidade de aumentar a taxa mutagênica deletéria, rompendo assim, o equilíbrio.

Torna-se portanto, admissível que o fator mutagênico natural seja também uma causa de degeneração e de cancerização. Este assunto é uma das mais

apaixonantes questões abertas na ciência atual.

VII — Contaminações Radiobiológicas

Pelo exposto nos capítulos anteriores torna-se justificável o incomum interesse de bioquímicos e fisiologistas em estudar as fontes de radiação bem como, o papel dos mecanismos de irradiação na gênese do câncer.

Quanto à intensidade de Energia irradiante na terra é forçoso ressaltar que a criação das fontes artificiais de raios X e dos isótopos radioativos artificiais, ocorrida nos primeiros trinta anos do século atual, elevou a radiação ambiente e, irradiou, com doses elevadas, muitos seres humanos (terapia com radiações, com radioisótopos, explosões nucleares).

Nas primeiras décadas do século atual o uso desavisado de agentes ionizantes foi de conseqüências desastrosas.

Logo após a descoberta dos raios X e do rádio seu uso se generalizou especialmente no campo médico, daí o grande número de queimaduras e de lesões, principalmente cutâneas, ocorridas entre o pessoal médico, manipuladores pioneiros dos novos raios. Exemplos conhecidos foram as lesões das mãos de operadores como HALL EDWARDS, que em sua bibliografia (39) (40) descreve toda a seqüência da formação de lesões; de operadores de rádio como o Dr. GEOFFREY BODEN (65), ex-chefe de Radioterapia do London Hospital, etc.

Também o uso indiscriminado de sais de rádio em solução para terapia oral ou parenteral, das mais variadas doenças, ocasionou inúmeras vítimas, das quais muitas ainda sobrevivem, principalmente nos Estados Unidos da América. As inúmeras "qualidades terapêuticas" do rádio foram enaltecidas por C. E. FIELD que, em 1917, escrevia: ⁽⁹¹⁾ "Radium has absolutely no toxic effects, it being accepted as harmoniously by the human system as is sunlight by plants". Por essa mesma época, operários pintores de painéis luminosos que molhavam o pincel na boca para, em seguida, passá-lo nos sais de rádio e fixar nos painéis, sofreram grandes contaminações por introdução oral de sais de rádio.

Foi uma nota ao pé de página de um trabalho odontológico ⁽¹²⁾ que chamou a atenção dos cientistas para as graves conseqüências do uso indiscriminado do rádio. Cuidadosos estudos realizados nos anos subseqüentes ⁽⁶⁷⁾ estabeleceram a etiologia e muito dos aspectos patológicos das rádio lesões. A medição do radônio, no ar expirado de pacientes contaminados e a posterior dosagem de rádio em depósitos ósseos e do sistema retículo endotelial, correlacionou a gravidade das lesões apresentadas pelos indivíduos com as doses de irradiação.

A literatura registra também inalações de rádio por contaminação accidental da atmosfera e em minas de pechblenda (principalmente Joachimistahl).

Outra via de contaminação pelas substâncias radioativas foi o uso inadvertido de "Thorotrast" como agente de contraste radiográfico em arteriografias. A figura 13 mostra, como exemplo, auto-radiografia de um "torotrastoma" proveniente do extravasamento da solução radioativa na região ínguinocrural esquerda. Esse paciente desapareceu após biópsia. ⁽⁷⁵⁾

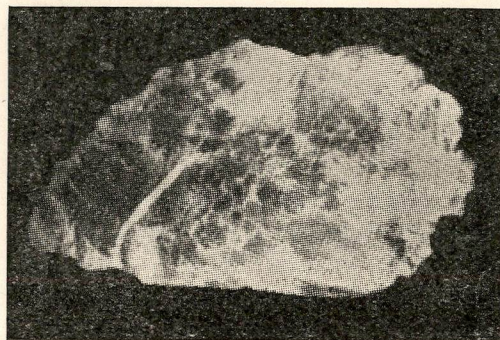


Fig. 13 — Torotrastoma da região ínguinocrural 8 anos após arteriografia com "Thorotrast". Auto-radiografia obtida com 15 dias de exposição.

Investigações em pacientes contaminados indicam que apenas pequenas quantidades de Ra-228 e de Th-232 se localizam no esqueleto após administração de "Thorotrast", mesmo após longo tempo. ⁽⁶⁷⁾

Isto porque, não só a produção de rádio a partir do tório é lenta e não cumulativa (pois o rádio se desintegra em outros radioelementos), ⁽⁷⁶⁾ como também, o tório e grande número de radioisótopos de sua família, é fixado pelo sistema retículo-endotelial. ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁷⁾.

A verificação de que elementos radioativos naturais existem disseminados na superfície terrestre e nas águas constituindo as famílias radioativas naturais (U,Th e Ac) ⁽⁷⁶⁾ levou à necessidade de se medir esses elementos nos sistemas biológicos. Atenção maior foi dada ao rádio, pelas razões expostas acima e pela sua semelhança com os demais alcalinoterrosos, acompanhando o cálcio em seu metabolismo.

A tabela 1 mostra o conteúdo médio de rádio em produtos alimentícios ingleses e a tabela 2, a concentração do mesmo elemento em órgãos de indivíduos que viveram em regiões de radioatividade média. ⁽⁶⁹⁾

Usando métodos já publicados ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁸⁰⁾ anteriormente, verificamos em sucessivos experimentos, a elevada concentração de rádio pela castanha-do-

TABELA 1

Conteúdo de rádio em produtos alimentícios ingleses ⁽⁶⁹⁾ e brasileiros ⁽⁷⁷⁾

Alimento	(gRa/g alimento) x 10 ¹⁵
Carne	8,0
Amendoim	16,0
Amêndoa	20
Trigo	20 - 26
Batata	67 - 125
Castanha do Pará	200
Leite	0,0575 g/ml

TABELA 2

Concentração de rádio em diversos órgãos humanos ⁽⁶⁹⁾

Tecido	N.º Amostras	Ra x 10 ⁻²³ g/g tecido		
		mínimo	médio	máximo
Ossos	6	4,9	9,7	16
Pulmões	4	1,6	2,3	3,5
Fígado	4	0,4	3,4	11
Baço	3	1,8	4,6	7,4
Músculos	2	—	1,4	—
Testículos	28	—	0,6	—

Pará, possivelmente pela analogia daquele elemento com o bário, o qual existe, por motivos ainda obscuros, em concentração elevada no fruto da castanha. Assim, enquanto outros alimentos apresentam quantidades extremamente baixas de rádio (tabela 1) a castanha tem cerca de $2,5 \mu\mu\text{c/g}$ de peso úmido.

A espectrometria de raios gama, com espectrômetro modelo 1810 Nuclear Chicago, demonstrou que o rádio da castanha pertence à família do tório e não do urânio como se admitiu inicialmente (76, 77) (figura n.º 14).

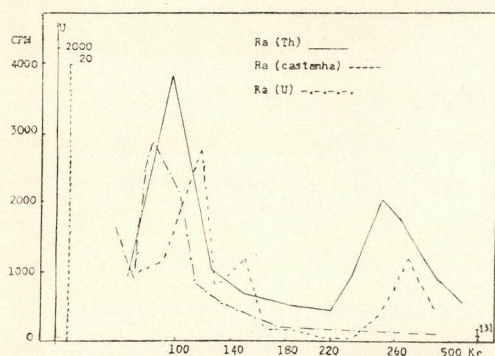


Fig. 14 — Comparação entre os espectros de rádio de duas famílias naturais (Th e U) e do rádio extraído da Castanha-do-Pará. Embora haja diferença de atividade e de tempo de equilíbrio entre os rádios da castanha e do tório a semelhança é evidente.

Usando rádio e bário como traçadores pudemos constatar sua fácil incorporação e translocação em vegetais. (81)

O teor aproximado de rádio ingerido, diariamente, através da água só tem significado radiobiológico se a concentração do elemento no líquido é, no míni-

mo, $10^{-5}\text{g Ra}^{226}/\text{ml}$. Consumindo-se água com esta composição será possível concentrar-se o teor de rádio no corpo. Entretanto, como a concentração desse elemento nas águas costuma ser inferior supõe-se que, em geral, o equilíbrio do rádio no corpo depende de sua concentração nos alimentos ingeridos, (69) os quais, mesmo no caso da castanha, possuem níveis extremamente baixos e não constituem perigo de dano no organismo.

Em certas regiões da crosta terrestre (77, 80), seja por sedimentação de areia monazítica, seja por extrusões vulcânicas, seja por rochas especiais, o teor de elementos radioativos é surpreendentemente elevado. Analisando (77) plantas da região do morro do ferro em Poços de Caldas (Minas) encontramos considerável concentração foliar de radioatividade (sendo 70% desta devidos ao rádio) e a figura 15 mostra autoradiografia de uma das plantas.

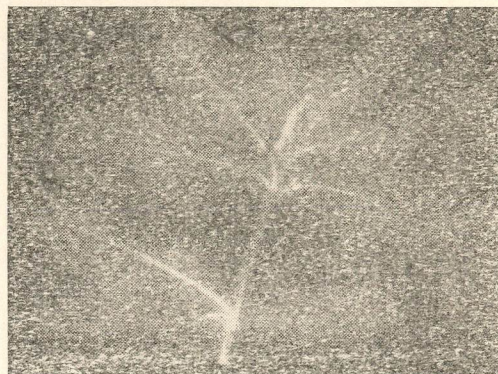


Fig. 15 — Autoradiografia de planta proveniente do morro do ferro. 1 mês de exposição. Kodack Medical X-ray Film, Blue Brand.

Na região de Kerala (Índia), também com elevado teor de radioatividade, verificou-se que areias monazíticas contém até 10,5% de tório e a espectrometria de cintilação para raios gama indicou a presença, nas plantas, de vários radioelementos da família do tório: Th-228, Ra-224, Ac-228, Bi-222, Tl-208, sendo o Ra-224 o mais abundante. Diferentes espécies vegetais apresentam diferentes capacidades de acumular rádio. (33)

A *Calotropis gigantea* acumula mais do que outras plantas, enquanto o coqueiro (cocos) acumula níveis muito baixo de rádio. Deve-se assinalar, também, pelo interesse relativo à alimentação no Brasil, que as Euforbiáceas (mandioca, mamona, seringueira) concentram razoável quantidade de rádio.

Ainda com relação à alteração das condições ecológicas, pela contaminação radiobiológica, a tecnologia moderna criou novos problemas para a higiene coletiva com a eliminação dos dejetos radioativos dos reatores nucleares.

No período de 1950/1953 realizaram-se estudos sobre contaminação radioativa no lago White Oak (Tennessee, U.S.A.) (20) o qual fôra grandemente contaminado pelos detritos do reator do Oak Ridge National Laboratory.

Análises de plantas próximas do reator permitiram auto-radiografias com exposição entre 24 e 72 horas. Entre as plantas que mais concentram radioelementos o olmo americano apresentou

maiores níveis (rádiorutênio) e suas folhas encrespavam e morriam. De um modo geral notaram-se poucas alterações morfológicas nas plantas.

Inúmeras variedades de insetos concentraram rádio-fósforo por fatôres até 10.000 vezes mais elevados que os normais, sem, contudo, apresentarem efeitos deletérios.

Notou-se desaparecimento de duas espécies de paixes do lago, os quais receberam doses mínimas da ordem de 57 reps/ano de radiação externa e, possivelmente, 200-600 reps/ano de radiação interna. Outras espécies sofreram retardamento no crescimento e na duração da vida.

Entre os mamíferos, os ratos almiscarados e as marmotas acumularam mais radioatividade do que os teixugos e esquilos. Encontrou-se um rato almiscarado com 1 μ c de Sr^{90} /g de osso, tendo acumulado um total de cerca de 100 μ c de Sr^{90} . Esse animal portava um sarcoma osteogênico na tíbia direita com metástases renais e pulmonares.

O levantamento ecológico das regiões, com radiação ambiente acima do comum, deverá fornecer dados referentes à longa ação de doses relativamente baixas de irradiação (exposição crônica) em corpo inteiro e em órgãos críticos (rádio nos ossos, por exemplo).

Sob o ponto de vista da população em geral as explosões nucleares representam uma ameaça real e já concorreram para a contaminação e a irradiação de um grande número de seres humanos.

Assim, é que PAULING ⁽⁷²⁾, apesar de sofrer as agruras de intensa pressão política (embora interessado apenas em suas conclusões científicas) admitiu que, devido à formação de excesso de C-14 na atmosfera (proveniente da reação de neutrons das explosões nucleares com nitrogênio do ar) o número de deformações genéticas seria espantoso. Segundo suas previsões, se 30 megatoneladas de explosões nucleares ocorressem por ano (em 1962 os russos, entre outras bombas, explodiram uma de 50 megatons) haveria, em futuro próximo, 55.000 crianças com anomalias físicas e mentais, 170.000 partos prematuros, 425.000 mortes embrionárias ou neonatais. O fato de PAULING ter recebido, em 1963, o prêmio NOBEL da Paz, bem como a suspensão abrupta das explosões ao ar livre, por tôdas as nações, parece confirmar suas previsões.

Na verdade o carbono 14 representa, apenas, um dos produtos secundários das explosões nucleares. Quando ocorre a fissão do urânio, formam-se centenas de nucleos radioativos, alguns de meia vida ($t_{1/2}$) curta (segundos e minutos) outros de $t_{1/2}$ média (dias e anos) e, outros, com $t_{1/2}$ da ordem de vários anos. ⁽⁷⁸⁾

Tais elementos compreendem os chamados produtos de precipitação (aliados a esporádicos resíduos maiores) e representam perigo potencial e mesmo atual para a vida sobre a terra. Isto porque, muitos desses elementos, podem se

introduzir na cadeia alimentar e causar dano a animais, vegetais e ao homem. Entre esses elementos, o de maior perigo potencial é o estrôncio-90 ⁽⁷⁸⁾ devido a vários fatores, como:

- 1.º grande rendimento nas reações de fissão (5,3%);
- 2.º grande período de meia vida física (28 anos);
- 3.º possibilidade de transferência no organismo humano através da cadeia alimentar;
- 4.º facilidade de absorção seletiva pelo organismo humano;
- 5.º grande período de retenção biológica (meia vida efetiva no esqueleto: 18 anos);
- 6.º emissor de raios beta fracos e formador do Y-90, emissor beta forte.

Empregando métodos específicos ⁽⁷⁸⁾ conseguimos determinar os níveis de estrôncio-90 em materiais biológicos brasileiros, discutir detalhadamente suas características físicas e biológicas, bem como seus possíveis efeitos radiobiológicos. A comparação dos valores que encontramos nos materiais biológicos brasileiros com os valores encontrados em outros países permite-nos admitir, como das mais baixas no mundo, a contaminação pelo Sr-90 entre nós. Permite-nos admitir, também, que a incorporação de Sr-90 pelos seres humanos varia grandemente com a natureza da alimentação e com a geografia.

Ocorre, ainda, que o Sr-90, ao contrário do C-14, é disseminado por todo

o globo terrestre e, até 1962, o total de explosões nucleares havia depositado cerca de 90 mC (explosões russas) + 40 mC (explosões norte-americanas) de Sr-90 por milha quadrada na superfície do solo dos Estados Unidos. (22)

Um vasto programa da contaminação de Sr-90 em seres humanos (86) vem sendo realizado em St.-Louis (U.S.A.) e consiste na medição do teor do Sr-90 em dentes de leite de crianças da região (no período 1956/1961 foram coletados 61.000 dentes).

Sob o ponto de vista radiobiológico interessa determinar se há níveis atuais de rádio (que devem permanecer constantes) e de estrônio (que, devido à lenta precipitação estratosférica, devem se elevar ainda por algumas décadas até equilíbrio) ou de outros radioelementos de interesse (Pu, por exemplo), que representem perigo imediato ou futuro para os seres vivos, especialmente humanos.

VIII — *Carcinogênese radioinduzida*

Os fatos acumulados no presente século não deixam margem a dúvidas de que as radiações ionizantes são dos mais positivos agentes cancerígenos conhecidos. Entretanto, persistem muitas dúvidas e controvérsias referentes a *como* as radiações ionizantes induzem câncer e *quanto* dessas radiações é necessário à cancerização. Tais dúvidas, focos das pesquisas radiobiológicas atuais, são de resposta extremamente difícil, em especial quando se referem à espécie huma-

na. Isto devido a vários fatores que passamos a discutir abaixo:

1.º — Sòmente nos últimos anos a aquisição de novos conhecimentos relativos à estrutura e a fisiologia celular tem permitido o estudo dos fenômenos bioquímicos fundamentais da vida. Para tal fim muito contribuíram a microscopia eletrônica, o uso de radioisótopos como traçadores aliados a técnicas microquímicas, a ultracentrifugação, possibilitando o isolamento de partes específicas da célula, técnicas microcitológicas que permitem a retirada ou mesmo o transplante de zonas específicas da célula e, mais modernamente ainda, a bioquímica molecular, trazendo novas contribuições relativas à interpretação de ações enzimáticas, de atividades imunológicas, etc.

2.º — Com o uso das técnicas esboçadas acima, estamos obtendo resultados cada vez mais próximos de conclusivos com referência aos efeitos das radiações ionizantes em outros seres vivos que não o homem. Ocorre, entretanto, que embora o estudo da cancerização em outros animais possa orientar o estudo de cancerização no homem há a impossibilidade biológica de se extrapolar, para o homem, dados de irradiação animal.

3.º — Os dados referentes à irradiação do homem, que permitem algumas conclusões sobre cancerização são, felizmente, muito poucos e esparsos, além de oferecerem senões incontornáveis, conforme discutiremos a seguir.

VIII — 1 — *carcinogênese por irradiação*

Os melhores exemplos relativos à cancerização interna em seres humanos são aqueles fornecidos pelos acidentes com inalação ou pela introdução desavisada, oral ou parenteral, de rádio. Isto porque tais fatos se deram há cerca de 40 anos atrás e houve variações consideráveis de dose o que permite observar os efeitos de diversas doses a longo prazo.

O rádio, como o cálcio, é incorporado seletivamente ao esqueleto; mas a excreção do rádio pelo homem não obedece a processo exponencial, o que implica numa grande dificuldade na determinação da meia vida biológica do elemento. No primeiro período, após introdução desse elemento no organismo, sua excreção é relativamente rápida e, após algum tempo, declina constantemente. ⁽¹⁵⁾ Possivelmente, sua rápida eliminação inicial seja devida ao fato de que este elemento se localize em pontos facilmente acessíveis na superfície óssea. Em seguida o Ra^{++} progride, à partir da superfície, até sob os osteoblastos e até às profundas zonas calcificadas do osso, formando os chamados "pontos quentes". Essa migração está interdependente com a relação $Ca/P = 1,3-2,0$ (valor médio 1,66) no sangue. Assim, a distribuição do rádio será mais uniforme nos ossos de crianças do que nos ossos de adultos e a remoção de rádio, permanentemente fixado no interior do osso, só poderá ser feita por

completa desmineralização de todo o esqueleto. ⁽⁴⁾

A desuniforme distribuição do rádio no osso (e também de outros cationes osteófilos, como o estrôncio), dificulta os cálculos da dose de radiação em osso que tenha concentrado tal elemento.

Outra via de contaminação pelo rádio, foi o "Thorotrast". Entretanto, nesse caso, como já discutimos anteriormente, o rádio aparece como filho radioativo do tório e é localizado, em quantidade de interesse, no sistema retículo endotelial.

Considerando que a dose externa local, capaz de produzir alterações ósseas malignas, é da ordem de 1000 R e que, o envenenamento pelo rádio produz câncer após acúmulo de poucos microcuries ($0,06\mu c$ de rádio nos ossos já produzem alterações não malignas), muitos autores procuram comparar os diferentes dados obtidos por envenenamento de seres humanos a fim de tirar conclusões sobre a ação biológica das radiações a longo prazo. Os dados existentes poderão, inclusive, dar indicações sobre a possível linearidade entre dose e efeito. ⁽⁷⁹⁾

Assim, por exemplo, o quadro 4 representa um resumo ⁽⁷⁰⁾ de estudos de vários portadores de câncer ósseo radio-induzido (3 outros pacientes contaminados apresentaram carcinoma epidermoide do nasofaringe). Para o grupo de pacientes com doses elevadas de rádio a incidência média anual pode ser admitida como 2 a 3 vezes maior do que a

incidência média natural. Se a incidência de tumor nos pacientes radiocontaminados fôsse igual à da população em geral haveria menos de uma chance em

10 (0,03/0,1) de se encontrar um único tumor nesse pequeno grupo de 74 pacientes; entretanto, 11 tumores foram observados.

QUADRO 4

Estudos da incidência de tumores em 74 pacientes radiocontaminados (70)

Conc. no corpo (μ c Ra)	Tempo de exposição — (anos)	Incidência de Tumores Pacientes	Tumor ósseo Tumores/ano/Pessoa
8,0 — 23,0	31	1/8	0,004
2,0 — 7,0	27	2/9	0,008
0,7 — 2,0	31	—	0,008
0,02 — 0,5	—	0/4	—
1,0 — 10,0	25	4/21	0,008
0,1 — 1,0	25	2/19	0,004
0,03 — 0,1	25	0/4	—
Incidência média natural			0,00002
			0,00006

O quadro 5 estuda 7 de 15 portadores de câncer ósseo radioinduzido, com níveis calculados entre 0,8 e 10,5 μ c de Rádio, cálculos estes baseados, principalmente, em estudos de microautora-diografia. (88)

No estudo do efeito da irradiação óssea por elementos osteófilos devemos observar que (79) uma fonte radioativa, localizada no tecido ósseo, pode, em princípio, provocar dois tipos de efeitos biológicos:

- 1.º efeito sobre o próprio osso com eventual transformação maligna;
- 2.º efeito sobre órgãos transformadores de glóbulos sangüíneos.

Não encontramos, na literatura, nenhuma observação referente ao 2.º caso para os seres humanos contaminados com rádio.

A análise de milhares de radiografias realizadas em 38 indivíduos que haviam recebido doses “terapêuticas” de rádio e em 6 pintores de painéis luminosos, demonstrou uma correlação geral entre o nível de rádio no corpo e frequência e severidade das lesões ósseas.

Acidentes com cápsulas de rádio e radônio também levaram à contaminação humana. O estudo de dois homens contaminados por rutura de cápsula de rádio (50 mg) demonstrou (62) que 76% do rádio inalado foram excretados

QUADRO 5

Estudo de pacientes radiocontaminados (88)

Número	Rádio (uc)	Sexo	Idade contam.	Idade morte	Anos decorridos	Introdução de Rádio	Observações
1	0,8	F.	28	53	26	Medicação intravenosa 18 inj. semanais	10 uc Ra ²²⁶ /injeção
2	1,2	M.	33	59	26	Idem 45 inj. semanais	Idem
3	3,6	F.	32	56	24	Idem 40 inj. semanais	Idem (sarcoma osteogênico)
4	2,7	F.	20	53	33	Pintora de painéis (1 ano)	Carcinoma mastóide dir.
5	3,8	F.	15	47	32	Idem (2 meses)	Sarcoma osteogênico
6	6,8	F.	36	64	28	Medicação intravenosa	Fibrosarcoma
7	10,5	F.	48	84	36	Medicação sol. de Ra?	—

nos primeiros 5 dias, sendo que, as fezes continham 97% do rádio eliminado. Isto parece demonstrar que somente doses continuadas e elevadas de solução de rádio podem levar à concentração óssea do elemento em níveis deletérios.

Outra observação acidental (³⁷) demonstrou que sementes de radônio, envoltas em ouro e implantadas em câncer uterino, provocaram o aparecimento, 19 anos mais tarde, de fístulas radio-induzidas. O longo tempo necessário à formação das fístulas não indica recorrências, que nesse caso, deveriam ocorrer nos 5 primeiros anos, ou no máximo, até o 10.º ano. A análise de algumas sementes recuperadas mostrou a formação de raios X pelo "Bremmstrahlung" devido a raios beta do RaE ($E_{max} = 1,17 \text{ MeV}$) sobre o ouro. O exame de 4 pacientes indica que as doses de irradiação variaram de 100 a 300 rads durante um período de 10 a 20 anos. Tais doses permitem admitir-se a possibilidade de provocarem irritação crônica iniciante do processo maligno.

O outro elemento osteófilo com perigo potencial de provocar câncer em seres humanos é o estrôncio-90. Entretanto, até o presente, o único caso divulgado de cancerização em mamíferos por acúmulo natural de estrôncio-90 foi o do rato almiscarado em Oak Ridge.

Sob o ponto de vista radiobiológico interessa determinar se os níveis atuais de estrôncio-90 em materiais biológicos

apresentam perigo imediato ou futuro para seres vivos, especialmente para os seres humanos. Inúmeras tentativas foram feitas para o cálculo aproximado da irradiação óssea por contaminantes radioativos. (⁷⁹) Tais cálculos indicam que os níveis ósseos atuais, para a população em geral (ver figura n.º 16) acham-se a cerca de 1.000 vezes do nível máximo permissível para aquele elemento. Esse nível máximo permitido foi proposto pelas autoridades da Academia Nacional de Ciências dos EE. UU. da América (NAS) com bases nos acidentes de rádio e nas experimentações em animais com Sr^{90} . (²⁴) (²⁵) As observações dos fatos conhecidos levam a crer que rádio e estrôncio-90 parecem produzir mudanças patológicas à mesma razão, se relacionados a iguais quantidade de energia liberada. A maior incerteza está justamente na ausência de

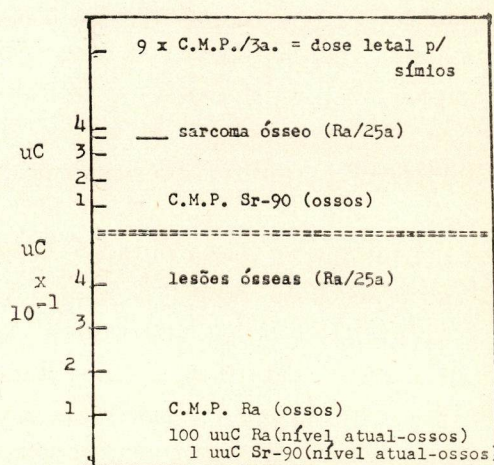


Fig. 16 — Comparação entre os níveis atuais de Sr-90 e Ra-226 nos ossos com os níveis máximos permissíveis (C.M.P.).

dados do Sr-90 para seres humanos. Contudo a NAS baseia-se nessa relação para concluir que 1 μ c de Sr⁹⁰ equivale a 0,1 μ c de rádio nos ossos.

Um outro agente interno capaz de produzir radiocarcinogênese é o radio-iôdo, ainda em fase inicial de observação. I¹³¹ utilizado em doses elevadas (805 μ c), por um período de 4 anos, para o tratamento de carcinoma diferenciado com metástases funcionantes, (60) provocou o aparecimento de leucemia na paciente. Estudos de dosimetria levam a crer (61) numa dose sangüínea total de 1.600 rads.

A cancerização por fontes irradiantes externas ao organismo tem sido comprovada em inúmeras experiências com animais. A natureza dos agentes cancerígenos varia desde raios ultra-violeta (53) até neutrons rápidos. (71) Entretanto, as experiências que mais interessam são aquelas que permitem observações relacionadas com o mecanismo das transformações radioinduzidas. Assim, por exemplo, (26) a irradiação, com raios X, de células ascíticas do tumor de YOSHIDA, permitiu observar que a duração média da mitose nessas células é de 51 minutos e que a duração da interfase é de 17½ horas. A irradiação do corpo total do hospedeiro, com 425r, inibiu a mitose dentro de 1 hora, inibição esta mantida por mais 3 horas. Entretanto, células em divisão, no momento de irradiação, completam normalmente a mitose. Cerca de 64% das células em repouso, no momento da irra-

dição, apresentam inibição mitótica. Em geral, a recuperação da atividade mitótica é conseguida 20 horas após irradiação.

Observações relativas à leucopenia por mamíferos (29) alguns dias após altas doses de irradiação, permitem admitir-se dano direto à medula óssea. Por outro lado, o aparecimento de leucocitose antes da leucopenia indica que outros fatores podem influenciar o nível de leucócitos circulantes nesta fase.

Com relação aos seres humanos os exemplos comuns de radiocarcinogênese são os casos de leucemia provocada em pacientes tratados por espondilite anquilosante (21) (ver figura n.º 17). Os danos, entretanto, não permitem concluir sobre os efeitos das doses mais baixas.

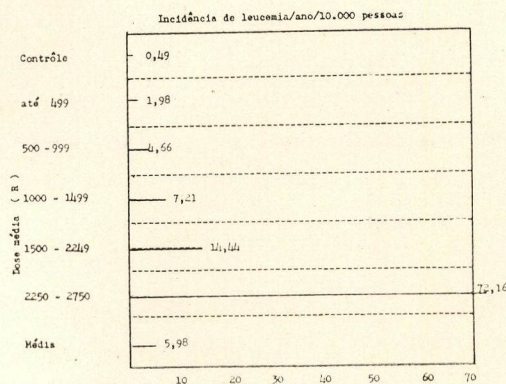


Fig. 17 — Doses fracionadas de raios X na espinha de pacientes ingleses para tratamento de spondilite anquilosante provocaram elevação da incidência de Leucemia (64).

Há divergências com relação ao grau de leucemização comparada à irradiação de crianças. Alguns dados (84) indicam

maior incidência de leucemia entre crianças previamente irradiadas no timo. Entretanto, os dados relativos a fluoroscopia e radioscopia para diagnóstico, mesmo para exposição fetal, não são significativos. Também não significativo foi o resultado do controle ⁽⁹⁵⁾ de 1.564 crianças, que haviam sofrido radioterapia do tórax.

Casos de mielite ⁽²³⁾ e de carcinomas de laringe e do faringe ⁽²⁸⁾ devidos à radioterapia são também conhecidos.

Entretanto, as fontes mais proveitosas para estudo de leucemias parecem ser os sobreviventes das explosões nucleares de Hiroshima e Nagasaki. As estatísticas demonstram que houve elevação da incidência de leucemia entre tais sobreviventes e que essa incidência está na razão direta das proximidades dos indivíduos em relação ao epicentro do local da explosão. A figura n.º 18 mostra a ⁽⁴²⁾ curva de incidência anual de leucemia naquelas duas regiões desde a data da explosão. É interessante observar os picos esporádicos, especialmente o de 1950/1952. ⁽⁴¹⁾ Estudos recentes ⁽⁴²⁾ ⁽⁹⁸⁾ demonstram que há, nessas regiões, maior incidência de casos malignos entre homens e mulheres sobreviventes das explosões, especialmente entre aqueles situados nos 1.500 metros mais próximos do epicentro. Quando a incidência de todas as neoplasias malignas (i. e. 28/100.000 pessoas na população não irradiada) é subtraída da incidência de neoplasmas malignos em Hiroshima a curva obtida (fig. n.º 19)

é linear e paralela à incidência de leucemia. Outro ponto importante da observação relaciona-se com a maior susceptibilidade das crianças à leucemia. Embora os números obtidos pela "U. S. Atomic Bomb Casualty Commission", sejam pequenos quando distribuídos em idade, parece claro que há maior incidência nas crianças entre 0-9 anos.

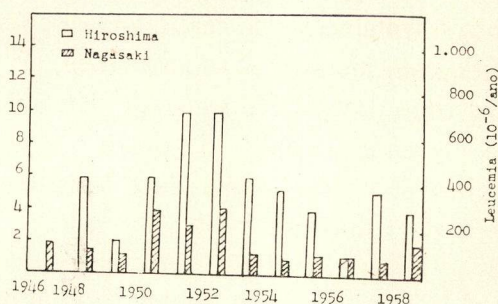


Fig. 18 — Incidência anual de Leucemia em Hiroshima e Nagasaki segundo dados da U.S. Atomic Bomb Casualty Commission (41).

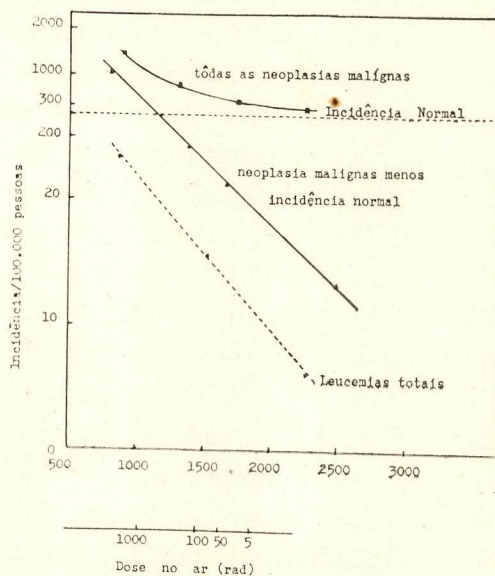


Fig. 19 — Frequência Relativa de neoplasias entre os sobreviventes da bomba atômica por 100.000 pessoas por ano. Dados sobre leucemia são para 1950/1957 e para neoplasias — 1957/1958 (41).

Quanto à relação dose-efeito, foi observada linear para doses acima de 100 rad.

Tais observações coincidem com as referentes à morte por leucemia linfática aguda e leucemia mielóide aguda que, na Inglaterra e na Escócia, crescem da idade de 0 a 5 anos com pico aos 4 anos.

As discussões que expusemos aqui levam a crer na possível multiplicidade de mecanismos de carcinogênese radioinduzida.

Parece claro, entretanto, (103) que não se pode tirar conclusões sobre a linearidade ou não, na relação dose-efeito em leucemia, especialmente quando as doses são relativamente baixas, pois, nesses casos, a incidência de leucemia é, estatisticamente, igual à normal. Esta é outra questão aberta para futuros estudos.

Uma das hipóteses levantadas, (41) com referência à radiocarcinogênese, admite a existência de um limite de dose abaixo da qual não haveria formação de neoplasias malignas. A possibilidade de produção de tumores seria secundária, (17) i. e., decorrente dos fenômenos primários da ação das radiações, os quais levariam a mutações genéticas em células somáticas.

IX — Carcinogênese e Geografia

A necessidade de encarar a incidência de Câncer sob novos ângulos bem como algumas evidências notáveis provocou

estudos estatísticos procurando relacionar incidência de determinados tipos de câncer com usos e costumes, ou mesmo, com condições ecológicas características de algumas regiões específicas.

Na Grã-Bretanha, (74) por exemplo, a taxa de mortalidade por leucemia era 1,1/100.000 em 1920. Desde então houve um aumento progressivo e, em 1957, a taxa passou a 5,3/100.000. Entre 1953 e 1957 esse aumento foi mais rápido, sendo de 13% a média em todo o país. Em algumas regiões como montanhas, proximidades de reatores nucleares ou com elevadas precipitações pluviométricas, os aumentos variaram entre 50 e 140%.

A possibilidade de que a incidência de óbito por leucemia estivesse correlacionada com a radiação ambiente em diferentes áreas geográficas inglesas (91) foi levantada com relação a 4 categorias radiogeológicas e analisada entre os anos de 1925/1954. Contudo, nenhuma relação dose-efeito pôde ser estatisticamente estabelecida, não só devido à baixa radiação ambiente, como também, às pequenas variações dessa radiação com as posições geográficas das zonas estudadas.

No Japão, já foram apresentados alguns estudos estatísticos (85) procurando correlacionar a incidência de diversos tipos de Câncer com a geografia. Durante a III.^a Jornada Brasileira de Cancerologia (Recife — 1963) o Dr. Silvany Filho apresentou interessante estudo relativo ao assunto. (66)

QUADRO 6

Exemplo de levantamento dos casos de leucemia do Instituto Nacional de Câncer

A última coluna à direita não pôde ser esclarecida

Número	Diagnóstico	Local do Nascimento	Sexo	Idade	Vive no Lugar	Mudou-se há quan- to tempo
42.457	Leucemia linfocítica — crônica	Bahia	Masc.	62	Não	—
45.435	Leucemia linfocítica — crônica	Minas Gerais	Masc.	62	Sim	—
45.775	Leucemia linfocítica	Itália	Fem.	73	Não	—
46.762	Leucemia linfocítica — crônica	Portugal	Fem.	56	Não	—
48.621	Leucemia mielóide	Guanabara	Masc.	30	Sim	—
41.823	Leucemia (?)	Minas Gerais	Fem.	21	Não	—
40.659	Leucemia mielóide — crônica	Estrado do Rio	Fem.	61	Não	—
38.975	Leucemia mielóide — aguda	Estado do Rio	Fem.	20	Sim	—
46.665	Leucemia linfocítica	Espírito Santo (Castelo)	Masc.	50	Sim	—
46.089	Leucemia granulocítica — crônica	Espírito Santo (Virgínia)	Fem.	18	Sim	—
47.760	Leucemia mielóide	Portugal	Masc.	25	Não	—
45.432	Leucemia granulocítica — crônica	Rio de Janeiro	Fem.	45	Sim	—
45.431	Leucemia mielocítica — crônica	Espírito Santo	Masc.	30	Não	—
45.072	Leucemia mielóide	Rio de Janeiro	Fem.	41	Sim	—
47.020	Leucemia mielóide — crônica	Rio de Janeiro	Masc.	37	Sim	—
47.789	Leucemia crônica	Portugal	Fem.	80	Não	—

X — *Plano de Pesquisas*

No quadro atual dos conhecimentos em Cancerologia nenhum trabalho pode ser conclusivo. A grande maioria dos estudos visa apenas a levantar problemas e propor soluções. É o que pretendemos fazer com a análise da incidência de leucemia em nosso País.

Infelizmente, as estatísticas sobre leucemia no Instituto Nacional de Câncer, são relativamente pobres e, vários fatores, como dispersão de pacientes por outros Estados (São Paulo, Minas, Pernambuco) (Bahia) falta de assistência médica no interior do País, falta de contato mais íntimo entre equipes especializadas do Instituto Nacional de Câncer e de outras instituições de estudo de Câncer no País, etc., concorrem para tal deficiência.

O quadro 6 representa nossa tentativa de distribuição de incidência de leucemia nos diversos Estados do País. Pode-se verificar que faltam dados referentes às migrações dos pacientes e dos tempos de permanência desses pacientes nas diversas regiões. Tais dados só poderão ser colhidos quando formulários especiais o possibilitarem. O mapa da figura n.º 20 traduz o levantamento que fizemos dos dados acima referidos. Embora sem nada podermos concluir, devido às ressalvas apresentadas acima, é digna de nota a incidência de leucemia no Nordeste do Estado do Rio.

O Brasil apresenta condições suígeris para os estudos de Radiobiolo-

gia natural. Isto porque, como pode ser visto no quadro 7, possui várias regiões onde, devido a condições geológicas especiais, a radiação ambiente é das mais elevadas no mundo, somente comparáveis às da Índia.

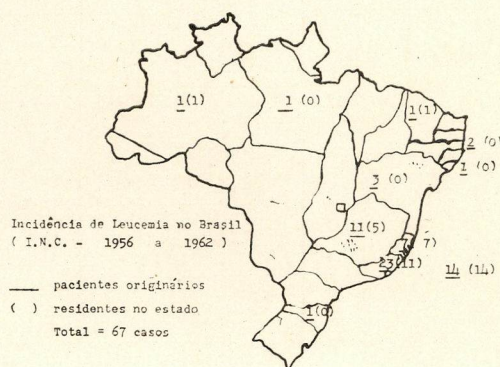


Fig. 20 — Distribuição de leucemia no Brasil segundo dados do I. N. C. (4 anos: 1957/1961).

Na Índia, entretanto, tradições religiosas obrigam aos casamentos consanguíneos e, tal fato, deve dificultar, de muito, os estudos de genética. Em algumas regiões brasileiras, de alta radioatividade ambiente, existem populações mais ou menos isoladas e que habitam tais regiões há algumas gerações.

Acreditamos que o estudo Radiobiológico de populações dessas regiões, especialmente o levantamento estatístico da incidência de leucemia, poderia trazer alguma contribuição para o esclarecimento do assunto. Acreditamos também, que nenhuma Instituição estará mais indicada para realizar tais estudos do que o Instituto Nacional de Câncer.

QUADRO 7

Regiões com elevado índice de radioatividade natural

Geologia	Local	Superfície	População	Irradiação Ex-terna mrad/ano
Depósitos aluviais de areias monazíticas.	Brasil (Est. do Rio e Espírito Santo).	Faixas costeiras, vários Km de compr. centenas de metros de largura.	50.000	Média: 500 Máxima: 1.000
Intrusões vulcânicas mineralizadas.	Brasil (Est. de Minas Gerais e Goiás).	6 km ² dispersos.	granjas, aldeia de 350 habit.	Média: 1.600 Máxima: 12.000
Depósitos de areias monazíticas.	Índia (Kerala).	200 km comprimento. 300 m de larg.	100.000	Média: 1.300 Máxima: 2.800
Regiões graníticas.	França	Várias	7.000.000	Média: 200 Máxima: 350
Comuns (média).	—	—	—	Média: 75

CONCLUSÕES

Experiências com explosões nucleares realizadas, principalmente no hemisfério norte, estimularam o estudo da distribuição de isótopos radioativos na biosfera. Investigações dessa natureza estão sendo realizadas em grande número de países como os EUA, a Inglaterra, a França, o Japão, a Austrália etc., e esclareceram vários processos biogeofísicos. Nossos trabalhos aqui no Brasil também contribuíram para tais estudos.

Assim, por exemplo, acha-se plenamente estabelecido o fato de que as formas atuais de vida são consequência de uma longa evolução biológica, evolução esta que ainda se processa. Entre os principais fatores que ensejaram e ensinam essa evolução, as radiações ionizantes ocupam papel de relêvo, especialmente nos dias atuais, onde o emprêgo comum de raios X, de radioisótopos, de painéis luminosos e as explosões nucleares, aumentou consideravelmente, o nível da irradiação dos seres vivos.

Tanto os elementos radioativos naturais, (tório, urânio, potássio, rádio, chumbo etc.,) como os artificiais, (Sr^{90} , Cs^{137} , Ba^{140} , I^{131} etc.,) acham-se disseminados no solo, nas águas e no ar. A localização desses radioelementos na crosta terrestre não depende de sua radioatividade, mas unicamente, de suas propriedades químicas. Em geral os óxidos desses elementos (seus compostos mais estáveis) têm densidades relativamente baixas o que coincide com a densidade da crosta terrestre. Assim, admite-se que

cêrca de 50% da radioatividade da terra estejam localizados nos 40 primeiros quilômetros de profundidade, à partir da superfície.

Muitos desses isótopos radioativos já foram ou estão sendo utilizados como meios de diagnóstico ou de terapêutica em seres humanos, ao lado das fontes de radiação externa, como aparelhos de raios X, aceleradores de elétrons, etc.

Considerando-se que alguns dos elementos radioativos pesados, especialmente aqueles produtos da fissão nuclear, são osteogênicos, compreende-se como a maioria dos casos conhecidos de resposta neoplásica ao acúmulo de radioisótopos se refira ao tecido ósseo.

Discussões referentes a diversos fatores responsáveis pela efetividade oncogênica dos radioisótopos demonstram que tal efetividade depende da natureza e da energia da radiação, da meia-vida física e da retenção fisiológica do radioisótopo e das características dos filhos desses radioisótopo.

Desde que o momento da alteração neoplásica não pode ser precisamente conhecido costuma-se, em experimentos a longo prazo sobre toxidês, definir o período latente como o tempo decorrido entre a administração do radioisótopo e a morte do animal portador de tumor. Em ratos e camundongos esse período é relativamente longo (de 10 a 20% do tempo normal de vida).

O problema de linearidade ou não entre dose e efeito é também discutido

e é sabido que sua interpretação se torna mais difícil nas zonas de baixas doses de irradiação.

Outro fato interessante é que agentes químicos oncogênicos podem induzir neoplasias similares àquelas produzidas por raios X, bem como, agentes que inibem leucemogênese induzida por raios X também inibem a indução de leucemia por outros meios.

Exemplo típico é o da uretana, agente potenciador da indução de leucemia no camundongo, tanto pelos raios X, como por hormônios estrogênicos ou metilcolantreno. Tal fato sugere uma fase comum a todos os três tipos de leucemogênese.

Apresentamos um estudo detalhado do que se sabe sobre a natureza das radiações e de seus efeitos, especialmente nos sistemas biológicos.

Os possíveis mecanismos de cancerização são também discutidos à base dos atuais conhecimentos radiobioquímicos e fisiológicos.

Considerando-se que um dos principais efeitos maléficos da irradiação do homem é a produção de leucemia, procuramos estudar os casos de leucemia atribuíveis à irradiação, seja pelos raios X, seja por ação de radioisótopos como rádio, tório, iodo-131, fósforo-32, raios gama ou nêutrons.

Os fatores de maior importância quando se considera a leucemia são a idade e o sexo. Entretanto, outros fatores como raça, meio ambiente, nutrição,

constituição e genética devem também ser considerados. Tais considerações são especialmente importantes em pacientes irradiados terapêuticamente, que sejam portadores de males neoplásicos, metabólicos, infecciosos ou degenerativos. Deve-se levar ainda em consideração a ação sinérgica de drogas e hormônios capazes de sensibilizar ou afetar os tecidos hematopoiéticos.

Os primeiros casos de leucemia radioinduzida foram descritos entre os pioneiros da Roentgenologia. De 1911 até o presente, existem 24 casos citados na literatura. Por outro lado, já foram publicados dados que admitem relação de 10:1 na incidência de leucemia entre médicos radiologistas e não radiologistas.

A literatura especializada discute, também, os seguintes casos de incidência de leucemia devido à irradiação de seres humanos.

49 pacientes que adquiriram leucemia após Roentgenterapia para espondilite anquilosante.

18 pacientes tornados leucêmicos após irradiação terapêutica para câncer de mama, seminoma, fibróide uterina, asma, micose fungóide, psoríase, artrite e osteocondrite.

7 casos de leucemia após terapia com I^{131} , sendo 4 casos de câncer de tireóide e 3 de hipertireoidismo. (Admite-se, inclusive, possível efeito sinérgico de drogas antitireoidianas conhecidas como depressoras da medula óssea).

10 casos de leucemia após injeção de Thorotrast sendo que 7 pacientes foram convenientemente estudados com relação à dose acumulada, resposta hematológica etc.

Demonstrou-se, em estudos preliminares na Inglaterra, que 85 crianças irradiadas no útero apresentaram leucemia enquanto somente 45 casos foram encontradas entre as crianças não irradiadas.

116 japoneses contraíram leucemia (até 1958) devido às explosões atômicas de 1945.

Deve-se acrescentar, ainda, que grande coleta de dados vem sendo realizada com relação à irradiação da glândula timo de crianças.

Em resumo, os casos conhecidos de leucemia radioinduzidas fornecem o seguinte quadro:

CATEGORIA	Casos aceitos	Dados incompletos	Estudados
Ocupacional .	12	12	24
Terapêutica ..	81	6	7 (timo)
Diagnóstico ..	—	—	40 (in útero)
Bomba Atôm.	116	24	—
Total	209	42	71

Sendo que dêsse total mais de 63% são casos de leucemia mielóide aguda e crônica não havendo casos de leucemia linfática crônica.

Procurando relacionar a possível influência das zonas de alta radioatividade existentes no Brasil com os casos de leucemia da população, apresentamos alguns dados relacionando leucemia e Geografia e propomos que o Instituto Nacional de Câncer realize um levantamento Clínico-Radiobiológico dessas regiões.

ABSTRACTS

The problems of radiocarcinogenesis are discussed on the basis of the known experimental facts, since the early physical events induced by ionizing radiations to the biological responses of molecules, cells, tissues, and organisms.

The lethal dose (LD 50) for mice (Swiss albinos) with X rays were confirmed as 800 r after careful experimentation with Phillips X rays apparatus. This LD 50 was not altered when the mice were previously injected intraperitoneally with a phenolic derivative (trade mark NEOCITOL).

Admitting leukaemia as the main deleterious effects of human irradiation we discuss the factors related with leukaemia incidence. The literature points out 24 cases of

radioinduced leukaemia among Radiologists since 1911. Eighty one more cases are known as induced after clinical irradiation (either with X rays or radioiodine and thorotrast) but the main source of radioinduced leukaemia are the Japanese casualties after atomic explosions in Hiroshima and Nagasaki (116 registered cases).

The atomic bomb explosions stimulated the studies of distribution of radioactive isotopes in biosphere. The data we determined for Sr-90 in Brazilian biological materials (vegetables, cow milk, human urine, and still born bones) shows that the artificial contamination in Brazil is about three times lower when compared to the contamination on the northern hemispheres countries (which is in accordance with the previsions).

Brazil meanwhile has some regions with very high natural radioactivity and the table 7 shows these regions compared with similar zones in different countries with the highest levels of natural radioactivity in the world. This data justifies our planification for an extensive Clinic-Radiobiologic study of several Brazilian zones which will enable better knowledge related to the biological effects on living beings (specially human beings) subjected, for a long time, to a relatively low level of ionizing radiation.

This program was started with a preliminary survey based on 65 leukaemic patients registered at the National Cancer Institute (Rio de Janeiro) during the period 1957/1961. Unfortunately the total number of registered patients is very low and do not have informations related with the length of time

the patients lived in their birth place or elsewhere. So, we can not have final conclusions, yet.

Therefore we should emphasize the higher incidence of registered patients originated from eastern regions with high levels of radioactivity. The figure 20 shows the geographic distribution, of the principal high radiation areas (marked as dotted lines) and of 65 patients on the Brazilian territory. The number in between parenthesis indicates the patients that are still living, or lived on their birth places. More complete inquiries, based on the hints proposed on this work and sponsored by the National Cancer Service, are being distributed through all the Country and we hope that a wide Radiobiologic and Clinic study will contribute somehow to clear up the controversial problem.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ANNEN, A. O. — Radiation Chemistry of Aqueous Solutions, U.S.A.E.C., Doc. n.º MDDC: 1056, 1947.
- 2 — ALLEXANDER, P., HAMILTON, L. D. e STACEY, K. A. — Disorganization of Secondary Structure in Proteins Exposed to Ionizing Radiations in Solid State, *Nature*, **184**, 226-228, 1959.
- 3 — ANDREWS, J. R. — A concept of Radiosensitivity — *Am. J. Roentgenol. Rad Therapy Nuclear Med.*, **87** (3): 601-605 (editorial), 1962.
- 4 — ARMSTRONG, R. C. — Medical and Industrial Hygiene Procedures of Nuclear Operations, Convair WADD, Technical Report 60, 813, San Diego, 1960, 434 p.
- 5 — AZEVEDO, S. L. — Novos Aspectos Experimentais com um Derivado Fenólico na Quimioterapia do Câncer, *Rev. Bras. Cancerol.* **16** (20): 55-66, 1959.
- 6 — BACH, Z. M. — A Proteção Química contra Radiações Ionizantes, *Triângulo* (Sandoz), V, (1): 2-10, 1961.
- 7 — BARRON, E. S. G. e DICKMAN, S. — Studies on the Mechanism of Action of Ionizing Radiations. I: Inhibition of Enzymes by \times rays, *J. Gen. Phys.*, **32**: 537-552, 1949.
- 8 — BARRON, E. S. G. e DICKMAN, S. — Studies on the Mechanism of Action of Ionizing Radiations. II: Inhibition of Sulfhydryl Enzymes by Alpha, Beta, and Gamma Rays, *J. Gen. Phys.*, **32**: 595-605, 1949.
- 9 — BARRON, E. S. G. e FLOOD, V. — Studies on the Mechanism of Action of Ionizing Radiations. VI: The Oxidations of Thiols by Ionizing Radiations, *J. Gen. Phys.*, **33**, 229-241, 1950.
- 10 — BARRON, E. S. G. — The Effect of Ionizing Radiations on Systems of Biological Importance. In: MINER, R. W. (ed.) — Ionizing Radiation and the Cell, *Ann. New York Acad. Sci.*, **59** (4): 574-594, 1959.
- 11 — BERGONIÉ, J. e TRIBONDEAU, L. — De Quelques Resultats de la Radiothérapie et Essai de Fixation d'une

- Technique Rationelle, **Compt Rend. Acad. Sci**, 143: 983-985, 1906.
- 12 — BLUM, I. — Osteomyelitis of the Mandible and Maxillar, **J. Am. Dental Assoc.** 2: 802, 1924 (nota).
- 13 — BOAG, J. W. — Primmary Process of Deposition of Radiant Energy and Initial Radiochemical Events, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 90 (4): 896-906, 1963.
- 14 — BRECHER, G., BRAMBEL, C. E. e BRAMBEL, F. D. — Patterns of hemopoietic Response to Continuous Whole — Body Irradiation. In: Whipple (ed.) — Physical Factors and Modification of Radiation Injury, **Ann. New York Acad. Sci.** 114 (1): 549-556, 1964.
- 15 — BRODA, E. — Radioactive Isotopes in Biochemistry, New York, Elsevier, 1960, 376 p.
- 16 — BRYSON, V. — Reciprocal Cross Resistance of Adapted Escherichia coli to Nitrogen Mustard and Ultra-Violet Light, **Genetics**, 33: 99, 1948.
- 17 — BURCH P. R. — Leukemogenesis in man, In: WHIPPLE (ed.) — Physical Factors and Modification of Radiation Injury, **Ann. New York Acad. Sci.**, 144 (1): 213-224, 1964.
- 18 — CARLSON, J. G. — Immediate Effects on Division, Morphology, and Viability of the cell. In: HOLLAENDER, A. — Radiation Biology, New York, Mc Graw Hill, vol. I, 763-824, 1954.
- 19 — CHANCE, B. — Enzyme Mechanism in Living Cell, In: Mc Elroy, W. e GLASS, B. (ed.) — A Symposium on the mechanism of enzyme action, New York, The Johns Hopkins Press, 1954, 399-460.
- 20 — CLAUSS, W. C. (ed.) — Radiation Biology and Medicine, Reading (USA). Addison Wesley Pub. Co. 1958, 944 p. il.
- 21 — COURT — BROWN, W. M. — Nuclear and Allied Radiations and the Incidence of Leukaemia in Man, **Brit Med. Bull.**, 14 (2): 168-173, 1958.
- 22 — DUNNING, G. M. — Fallout from U.S.S.R. 1961 nuclear tests, USAEC, II, D — 14.377, 22 p. 1962.
- 23 — DYNES, J. B. e SMEDAL, M. G. — Radiation Myelitis, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.** 83, (1): 78-87, 1960.
- 24 — ENGSTROM, A. — Bone and Radiostrontium, New York, John Wiley 1958, 139 p. il.
- 25 — FINKEL, MIRIAN, BERGSTRAND, P. e BISKIS, B. — The consequences of the Continuons Ingestion of Sr^{90} in mice, **Radiology**, 74 (3): 458-461, 1960.
- 26 — FREYMAN, J. G. — The effect of x-irradiation on the Yoshida Ascites tumor, **Cancer Res.**, 16 (10): 930-936, 1956.
- 27 — FRIEDLANDER, G. e KENNEDY, J. W. — Nuclear and Radiochemistry, John Wiley, New York, 1955, 468 p.
- 28 — GARRET, M. — Eight Further Cases of Radiation Induced Cancer, **Brit. Res. J.** 1: 1329-1331, 1959.
- 29 — GIDALI, JULIA e FEHER, I. — Some data on Mechanism of Leucopenia and Leucocytosis Following irradiation, **Blood**, XXIII (1): 27-37, 1964.
- 30 — GILES, N. H. e RILEY, H. P. — Studies on the Mechanism of the oxygen effect on the Radiosensitivity of Tradescantia chromosomes, **Proc. Nat. Acad. Sci.**, 36: 337-344, 1950.
- 31 — GOLDFEDER, ANNA — Cell Structure and Radiosensitivity, **Trans. New York Acad. Sci.**, II 26 (2): 215-241, 1963.
- 32 — GOLDBLATT, M. W. — Ocupational carcinogenesis, **Brit. Med. Bull.**, 14 (2): 136-140, 1958.
- 33 — GOPAL-AYENGAR e MISTRY, K. B. — The radioactivity of plants from high radiation areas of Kerala coast (of India) and adjoining regions. I — The uptake of gamma emitting radionuclides, Radioisotopes soil — plant nutrition studies. Proc. Symp. Bombay. 3-16, 1962.

- 34 — GUIMARÃES, J. P., LAMERTON, L. T. e CHRISTENSEN, W. R. — The late effects of Thorotrast Administration. A review and an experimental study, **Brit. J. Cancer**, **11**, 253-267, 1955.
- 35 — GUIMARÃES, J. P. e LAMERTON, L. T. — Further experimental observations on the late effects of thorotrast administration, **Brit. J. Cancer**, **10**, 527-532, 1956.
- 36 — GUIMARÃES, J. P. — Estudo Cito-morfológico dos efeitos do ouro radioativo (Au-198) sobre o parênquima hepático, **O Hospital**, **63** (2): 201-207, 1963.
- 37 — GRAHAM, J. B. et al — Spent Seeds I — Late effects, **Radiology**, **74** (3): 399-403, 1960.
- 38 — HALDANE, J. B. S. — The Formal Genetics of Man, **Proc. Roy. Soc. London B** **135**: 14 — 170, 1947/1948.
- 39 — HALL EDWARDS, J. — On Chronic x-ray Dermatitis, **Brit. Med. J.** (2): 993-996, 1904.
- 40 — HALL EDWARDS, J. — Treatment of Chronic x-rays Dermatitis, **Brit. Med. J.** (4): 826, 1906.
- 41 — HAMILTON, L. D. — Somatic Effects. In: Radiation and Man, **Nucleonics**, **21** (3): 48-53, 1963.
- 42 — HAMILTON, L. D. — The Hiroshima and Nagasaki Data and Radiation Carcinogenesis. In: Whipple, H. E. (ed.) — Physical Factors and modification of Radiation Injury, **Ann. New York Acad. Sci.**, **114** (1): 241-248, 1964.
- 43 — HASTERLIK, R. J. — Delayed Toxicity of Radium Deposited in the Skeleton of Human Beings, **Proc. conf. Intern. Uso Pacifico Energia Atômica**, Geneva, 1955, **11**, 149-155, Publ. 1956.
- 44 — HENSHAW, P. S. — Whole-Body Irradiation Syndrome, In: CLAUS, W. D. (ed.) **Radiation Biology and Medicine**, Reading (USA), Addison-Wesley, 1958, 317-336.
- 45 — HOLLAENDER, A. e STAPLETON, G. E. — Ionizing Radiation and the Living Cell, **Scient. Amer.** **201**, (3): 94: 100, 1959.
- 46 — HOROWITZ, J. e CHARGAFF, E. — Massive Incorporation of 5-fluorouracil into Bacterial Ribo Nucleic Acid, **Nature**, **184**: 1213-1215, 1959.
- 47 — HOYT, ROSALIE, C. — What is Radiation? **Bull. Atom. Scient.**, sp. iss.: Radiation and Man, **XIV** (1): 9-11, 1958.
- 48 — HUEPER, W. C. — Environmental Carcinogenesis in Man and Animals. In: WHIPPLE, H. E. — Epizootiology of cancer in Animals, **Ann. New York Acad. Sci.**, **108** (3): 963-1038, 1963.
- 49 — JANSEN DE MELO, E. — Comunicação Privada.
- 50 — JOHNS, H. E. e SKARSGARD, L. D. — Spent Radon Seeds: II — Radiation from spent Radon Seeds, **Radiology**, **74** (3): 403-406, 1960.
- 51 — JONES, H. B. — Estimation of Effect of Radiation upon Human Health and life Span, **Proc. of The Health Phys. Soc. (USA)**, 1956.
- 52 — KAPLAN, H. — Biochemical Basis of Reproductive Death in Inactivated Cells, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, **90** (5): 907-916, 1963.
- 53 — KELNER, A. e TAFT, E. B. — The Influence of Photo reacting light on the Type and Frequency of Tumors Induced by Ultraviolet Radiation **Cancer Res.** **16** (9): 860-866, 1956.
- 54 — KRENZ, F. H. — The Effects of High Energy Raditions on Water and Aqueous Systems, **Can. Jour. Res.**, **268**: 647,-656, 1958.
- 55 — LACASSAGNE, A. Cancers et Hormones, **Bol.**, Centro Estudos Hosp. Serv. Estado (Rio de Janeiro), **7**, (10): 477-485, 1955.
- 56 — LACASSAGNE, A. — La Cancerization par Substance Chimiques, **Bol. Centro Estudos Hosp. Serv. Estado** (Rio de Janeiro), **7**, (10): 505-511, 1955.

- 57 — LATARGET, R. — Causes de l'extension du Cancer, **Bol. Centro Estudos Hosp. Serv. Estado** (Rio de Janeiro), 7, (10): 457-465, 1955.
- 58 — LATARGET, R. — La leucemie de la Souris est-elle due à un virus? Idem, 468-495.
- 59 — LATARGET, R. — Cancer à Virus, Idem, 512-518.
- 60 — LEWALLEN, C. G. e GODWIN, J. T. — Acute Myelogenous Leukaemia Complicating Radioactive Iodine Therapy of Thyroid Cancer, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 89 (3): 610-617, 1963.
- 61 — LEWALLEN, C. G. — Some Observations on Radiation Dose to Bone Marrow during I-131 therapy of thyroid Cancer, item 618-623.
- 62 — LOONEY, W. B. e ARCHER, V. E. — Radium Inhalation Accident and Radium Excretion Study, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 75: 548-55, 1956.
- 63 — LOONEY, W. B. — An Investigation of the Late Clinical Findings Following Thorotrast (thorium dioxide) Administration, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 83, (1): 163-185, 1960.
- 64 — LOUTIT, J. F. — Nonizing Radiation and the Whole Animal, **Scient. Amer.** 201, (3): 117-134, 1959.
- 65 — MACHADO, O. — Informação Privada.
- 66 — MARSILLAC, J. de — Informação Privada.
- 67 — MARTLAND, H. S., CONLON, O. e KNEF, J. P. — Unrecognized Dangers in the Use of and Handling of Radioactive Substances, with special Reference to the Storage of Insoluble Products of Radium and Mesothorium in the Reticulo endothelial system, **J. A. M. A.** 85: 1789 — 1925.
- 68 — MCKERCHER, D. G. et al — Possible Viral Etiology of Bovine and Equine Leukaemia. In: WHIPPLE, H. E. — Epizootiology of Cancer in Animals, **Ann. New York Acad. Sci.**, 108 (3): 1163-1172, 1963.
- 69 — MUTH, H. et al — The Normal Ra Content and the Ra 226 Ca Ratio of various Foods, Drinking Water and Different Organs and Tissues of the Human Body, **Health Physics** (2): 239-245, 1960.
- 70 — NEUMAN, W. T. — The somatic effects of fission products. In: Radiation and Man, **Bull. Atom. Sci.** XIV (1): 15-18, 1958.
- 71 — NOWELL, P. C. COLE, L. J. e ELLIS, MARIE — Induction of intestinal Carcinoma in the mouse by whole Body fast-neutron irradiation, **Cancer Res.** 16, (9): 873-876, 1956.
- 72 — PAULING, G. L. — Genetic and Somatic Effects of C-14, **Science**, (128): 1183-1186, 1958.
- 73 — PATT, H. M. — Factors in the Radiosensitivity of mammalian Cells, **Ann. New York Acad. Sci.**, 59 (40): 649-664, 1955.
- 74 — PHILLIPS, T. A. — Leukaemia and Geography, **Lancet**, II, 659-661, 1959.
- 75 — PINTO COELHO, A. — Proteção Contra Radiações, Conferência realizada Soc. Bras. Medicina Física. **FOTON**, 1 (4): 26-31, 1959.
- 76 — PINTO COELHO, A. — Elementos de Física Nuclear, Rio de Janeiro, Comissão Nacional de Energia Nuclear (IBBD), 1959, 96 p. il.
- 77 — PINTO COELHO, A. — Contaminantes Radioativos em Materiais Biológicos, Inst., Biofs. Esc. Med. Cir. Rio de Janeiro (Comiss. Nac. En. Nuclear), 1960, 32, p. p. il.
- 78 — PINTO COELHO, A. — Aspectos do Ciclo Biológico do estrôncio-90, tese, Rio de Janeiro. Comissão Nacional Energia Nuclear, 1960, 44 — pag. il.

- 79 — PINTO COELHO, A. — Dosimetria de Radiações de Beta-emissores osteófilos e sua ação cancerígena, II Jornada Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro, Outubro, 1961.
- 80 — PINTO COELHO, A. — Técnicas de Radiobioquímica (Apêndice), Rio de Janeiro, Inst. Biof. Esc. Med. Cir. Rio de Janeiro (Com. Nac. En. Nuclear), 1960, 32 p. il.
- 81 — PINTO COELHO, A. — Funções Biológicas dos Alcalino-Terrosos e Ação Cancerígena de seus Radioisótopos, Rev. Bras. Cancerol., 20 (28): 121-178, 1964.
- 82 — PINTO VIEIRA, A. — Informação Privada.
- 83 — PLATZMAN, R. L. — What is Ionizing Radiation?, *Scient. Amer.*, 201 (3): 74-83, 1959.
- 84 — POLHEMUS, D. W. e KOCH, R. — Leukaemia and Medical Radiation, *Pediatrics*, 23: 453-461, 1959.
- 85 — PRUDENTE, A. — Patologia Geográfica do Cncer no Brasil, *Bol. Oncol.* 46 (4): 281-287, 1963.
- 86 — REISS, L. R. — Sr-90 Absorption by deciduous teeth, *Science*, 134 (3491): 1669-1673, 1961.
- 87 — ROSSI, H. H. — Correlation of Radiation Quality and Biological Effect. In: WHIPPLE, E. (ed.) — Physical Factors and modification of Radiation Injury. *Ann. New York Acad. Sci.*, 114 (1): 4-15, 1964.
- 88 — ROWLAND, R. E., JOWSEY, J. e MARSHALL, D. H. — Structural changes in human bone containing Ra226. II Conf. Intern. das Nações Unidas para Uso Pacífico da Energia Atômica, EE.UU. da América, A/Conf. 15/P/910, 1958.
- 89 — SCHOLLES, G., WARD, J. F. e EWISS, J. — Mechanism of Radiation. Induced Degradation of Nucleic Acids, *J. Mol. Biol.*, 2: 379-391, 1960.
- 90 — SCHRER, R. e STEFANI, S. — Cytotoxic Effects of x-rays on normal and leukaemic lymphocytes, In: WHIPPLE, H. E. — Leukopoiesis in Health and Disease, *Ann. New York Acad. Sci.*, 113 (2): 1033-1042, 1964.
- 91 — SCHUBERT, J. e LAPP, R. E. — Global Radiation Limits, *Bull. Atom. Sci.*, XIV, (1): 23-26, 1958 (citação).
- 92 — SEGAL, L. — Leukaemia and Background Radiation in Northern New England, *Blood*, 23 (2): 250-261, 1964.
- 93 — SETLOW, R. — Radiation Studies of Proteins and Enzymes. In: MINER, R. W., Ionizing Radiation and the cell, *Ann. New York Acad. Sci.*, 59, (4): 471-483, 1955.
- 94 — SFEIRS, R. S. — Effects of x-irradiation on the Cellular and Humoral Responses to Antigen. In: WHIPPLE, H. E. (ed.) — Physical Factors and Modification of Radiation Injury, *Ann. New York Acad. Sci.*, 114 (1): 425-441, 1964.
- 95 — SIMPSON, C. L. e HEMPELMANN, L. H. — The Association of Tumors and Roentgen Ray Treatment of the Thorax in Infancy, *Cancer*, 10: 42-56, 1957.
- 96 — SPARROW, A. H. e RUBIN, B. A. — Effects of Radiations on Biological system, In: AVERY, G. S. (ed.) — Survey of Biologic Progress, Vol. II, New York, Academic Press, 1952, 1-52.
- 97 — SWANSON, C. P. e MERZ, T. — Radiation Citology. In: CLAUSS, W. D. (ed.) Radiation Biology and Medicine, Reading (EE.UU.) Addison, Wesley, 1958, 944 p.
- 98 — TANAKA, N. et al — A case of Atomic Bomb survivor with chronic granulocytic leukaemia in the early stage, *Kyushu Hematological Soc. J.*, 13 (2): 124-128, 1963.
- 99 — TOBIAS, C. A. — MANNEY, T. Some molecular and cellular effects of heavily ionizing radiations. In: WHIPPLE, H. E. (ed.) — Physical Factors

- and modification of Radiation Injury, *Ann. New York Acad. Sci.*, **114** (1): 16-31, 1964.
- 100 — UPTON, A. C., FURTH, J. e BURNETT, W. T. — Liver Damage and Hepatomas in mice produced by radioactive colloidal gold, *Cancer Res.*, **16**, (3): 211-215, 1956.
- 101 — WARREN, S. e GATES, O. — The Response of Explanted Human Tumors to Radiation, *Cancer Res.*, **17** (3): 163-165, 1957.
- 102 — AMADA, K. — Enlargement of the thyroid gland among school children living in the vicinity of radioactive springs. Results of investigations on the basal metabolic rate, FBI and C. R. of plasma-I¹³¹, *Nippon onsen Kikô Gakkai Zasshi*, **23**: 579-593, 1959.
- 103 — ZELDIS, L. J., JABLON, S. e ISHDAN, M. — Current Status of ABCC-NIH studies of carcinogenesis in Hiroshima and Nagasaki. In WHIPPLE Physical Factors and Modification of Radiation Injury, *Ann. New York Acad. Sci.* **114** (1): 225-240, 1964.
- 104 — ZIRKLE, R. E. — Some effects of alpha irradiation upon plant cells. *J. Cellular Comp. Physiol.*, **2**: 251-274, 1932.
- 105 — ZIRKLE, R. E. — Relationships between Chemical and Biological effects of ionizing radiations, *Radiology*, **52**: 846-855, 1949.

NOTICIÁRIO

DISCURSO DE AGRADECIMENTO PROFERIDO PELO
DR. M. SANTOS-SILVA EM PÔRTO ALEGRE — POR
OCASIÃO DA INAUGURAÇÃO DO PÁVILHÃO DE
FISIOTERAPIA DO HOSPITAL DE CÂNCER —
DURANTE A IV.^a JORNADA BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA — 17 A 23 DE OUTUBRO DE 1965

A vivência dêste momento minhas senhoras, meus senhores, toca profundamente minha sensibilidade e como soe acontecer nessas ocasiões, embarga-se-me a voz, fazem-se difíceis as palavras.

Não posso todavia, ainda que precariamente, deixar de agradecer tão significativa homenagem que através de mim é prestada ao Govêrno Federal, ao Ministério da Saúde, ao Serviço Nacional de Câncer, aos quais sirvo, com humildade e dedicação. A generosidade da homenagem me faz lembrar neste instante o que disse Saint Exupery: "A grandeza de uma profissão é antes de tudo, unir os homens; só há um luxo verdadeiro, o das relações humanas. Trabalhando apenas pelos bens materiais construímos nós mesmos, nossa prisão. Encerramo-nos dentro, solitários, com nossa moeda de cinza que não pode ser trocada por coisa alguma que valha a pena viver. Se procuro entre as minhas lembranças as que me deixaram um gôsto durável, se faço o balanço das horas que valeram a pena, só encontro, certamente, aquelas que nenhuma fortuna do mundo me teria presenteado. Não se comprem momentos como êste — não se compra a amizade e o respeito dos companheiros.

DISCURSO PROFERIDO PELO DR. M. SANTOS-SILVA NA
SEÇÃO DE INSTALAÇÃO DA IV.^a JORNADA BRASILEIRA
DE CANCEROLOGIA, REALIZADA NA REITORIA DA
UNIVERSIDADE DO RIO GRANDE DO SUL.

1 9 6 5

Quando em Recife ao encerrar-se a III.^a Jornada Brasileira de Cancerologia cogitou-se de trazer para Pôrto Alegre a IV.^a Jornada Brasileira de Cancerologia foi dito públicamente que Pôrto Alegre não tinha condições mínimas, capazes de com bom êxito levar a têrmo a tarefa. Com tal acertiva não concordou a Direção do Serviço Nacional de Câncer e cerrou fileiras em tórno da idéia. Pôrto Alegre deveria ser a sede da Jornada. Cerrou fileiras porque conhecia as obras dos insignes gaúchos que comandavam a causa da luta contra o Câncer neste grandioso Estado. Em 2.^o escrutínio por 1 voto — 8 contra 7 — foi escolhido o Rio Grande do Sul — cabia agora provar que esta exígua maioria tinha razão.

Cumpria ao Serviço Nacional de Câncer dinamizar a construção que estava praticamente parada por falta de verbas do Hospital de Câncer. Com efeito. Nesses 2 anos o Governo Federal — através do Serviço Nacional de Câncer forneceu ao Rio Grande do Sul a maior soma de recursos até agora concedido, nesse espaço de tempo, a qualquer entidade filiada à Campanha Nacional Contra o Câncer — trezentos milhões de cruzeiros.

Além, conseguiu da firma Klabin — redução especial de 50% no preço dos azulejos necessários ao revestimento de todo o Hospital. Só em um carregamento (caminhão) fêz a Associação Sul Rio-Grandense de Combate ao Câncer economia de seis milhões de cruzeiros.

Graças aos esforços conjugados dos médicos gaúchos e do Serviço Nacional de Câncer a Jornada terá lugar em Pavilhão do Hospital que estava parado — e que brevemente será todo *terminado*.

Outro fato inédito na História dos Congressos Nacionais — é o que se refere ao auxílio financeiro dado aos Congressos.

A IV.^a Jornada será realizada já tendo recebido antecipadamente a verba a ela destinada de Cr\$ 6.300,000.

Êstes fatos são relatados para mostrar o valor do esforço que encontra apoio e desencadeia atividade criadora — como a que vemos neste momento e veremos no desenrolar da semana.

O Serviço Nacional de Câncer sente-se honrado de contar entre seus colaboradores com a Associação Sul Rio-Grandense de Combate ao Câncer — que tão bem desempenha suas funções e honra as tradições da terra gaúcha.

Neste momento quero cumprimentar os organizadores da I.^a Jornada Brasileira de Cancerologia — realizada na cidade do Salvador entre 12 e 15 de outubro de 1960 e que tão bem frutificou e que serviu para quebrar o silêncio em que viviam cancerologistas do Brasil e que agora tão auspiciosamente novamente aqui se reúnem.

Aos Drs. E. P. Osório Lopes — Paulo Roberto Vaulhien e Pedro Chaves Barcelos — que compõem a Comissão Executiva desta Jornada os cumprimentos do Serviço Nacional de Câncer e os melhores votos para o pleno bom êxito do empreendimento que acaba de ser inaugurado.

DISCURSO DO DR. CARLOS OSÓRIO LOPES, PRESIDENTE
DA ASSOCIAÇÃO SUL RIO-GRANDENSE DE COMBATE AO
CÂNCER — POR OCASIÃO DA INAUGURAÇÃO DO PAVILHÃO
DE FISIOTERAPIA DO HOSPITAL DE CÂNCER DE PÔRTO
ALEGRE — DURANTE A IV.^a JORNADA BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA. 17 A 23 DE OUTUBRO DE 1965

Esta obra, ainda em fase de construção mas já prestando serviços à causa a que se destina, não seria possível sem o concurso do Serviço Nacional de Câncer. E o concurso do Serviço Nacional de Câncer foi possível, antes de mais nada, graças ao descortínio de seu atual Diretor, o Acadêmico Dr. Moacyr Santos Silva.

É pela mão de homens inteligentes e de boa-vontade que o Estado devolve ao povo, em obras sociais, o que do povo recebeu, na forma de impostos e trabalho. Felizmente para o Rio Grande, à frente do Serviço Nacional de Câncer encontramos um desses homens excepcionais.

Em cada tijolo desta Casa, em cada polegada de ferro, em cada punhado de cimento, está presente o dinamismo de Moacyr Santos Silva, mesclado ao suor de gaúcho para minorar o sofrimento e enxugar a lágrima do brasileiro ou do estrangeiro, venha êle de onde vier, acabrunhado pela dor e marcado pelo mal terrível.

Estamos aqui para trazer a homenagem da Liga Feminina e da Associação Sul Rio-Grandense de Combate ao Câncer, e mais do que isto, a homenagem do Rio Grande do Sul ao homem que não se fez surdo e indiferente aos reclamos de nossa gente.

Nossa admiração e nosso respeito não são tanto para o Chefe de um Serviço Nacional que nos aporta recursos financeiros, quanto para o idealista apaixonado por uma cruzada que é hoje a própria razão de sua vida, lutando e sofrendo conosco pela vitória da ciência sobre o maior flagelo dos nossos dias, o único real e terrível inimigo do homem.

Contribuindo com seu talento para a guerra santa contra o câncer, o Dr. Moacyr Santos Silva, de espírito culto, inteligência clara e ânimo generoso soube fazer de cada um de nós, e somos muitos, o admirador e o amigo.

E agora, gravando seu nome no cerne dêste Instituto, estamos legando às futuras gerações médicas e à legião de sofredores que aqui hão de vir à procura da saúde, ou de uma palavra de carinho e conforto, o testemunho de nosso respeito e reconhecimento a alguém que, sendo um expoente do saber, é muito mais do que isto, uma chama viva do sentir.

INCA. BIBLIOTECA

Este periódico deve ser devolvido
na última data carimbada

[illegible]



100.00

PAID TO ORDER OF