

EX 2

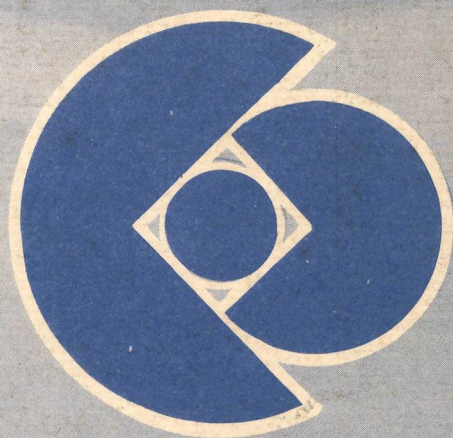
515 C

revista brasileira de cancerologia



12

supl
Biblioteca
L7



Nº 2

/1975

MINISTÉRIO DA SAÚDE

— Ministro: Dr. Paulo de Almeida Machado

SECRETARIA-GERAL

— Secretário: DR. JOSÉ CARLOS SEIXAS

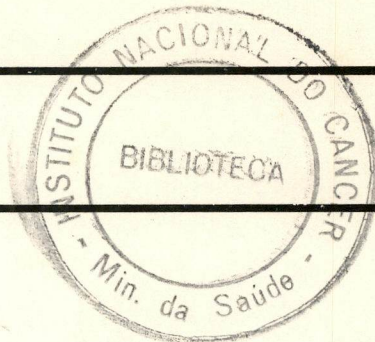
SECRETARIA NACIONAL DE SAÚDE

— Secretário: DR. LUIZ CARLOS MOREIRA DE SOUZA

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

— Diretor: Dr. JOÃO SAMPAIO GOES JÚNIOR

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA



vol. 25 — nº 2, janeiro/fevereiro/75

Fundadores:

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

Diretor da Divisão Nacional de Câncer:

João Sampaio Góes Junior

Editor-científico:

Hedário José Martins

Editores-assistentes:

Humberto Torloni
Romero Bezerra Barbosa

Representantes:

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

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

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

Solicita-se permuta com Revistas Médicas

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
MINISTÉRIO DA SAÚDE
BRASÍLIA

Índice

— Carcinoma da Tireoide	
José Carlos da Rosa e Colaboradores	5
— Epidemiologia Regional do Câncer Cutâneo	
Lorivaldo Minelli	47
— AxC Rat Lymphoma in Tissue Culture: Electron Microscopic Observations	
Aristides Cheto de Queiroz	53
— Câncer da Boca no Brasil: Um Problema de Saúde Pública	
Volnei Garrafa e Lauro Nunes da Rosa	59
— Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino	
L. C. Mattosinho França e Geraldo Rodrigues de Lima	63
— Câncer Gástrico — Estudo de 89 Casos de Necrópsia	
Saulo Pedrosa de Almeida e José Carlos da Silva	91
— Noticiário:	
Normas para colaboradores	99
Cursos	100
Congressos	104

Carcinoma da Tireóide (1)

JOSÉ CARLOS DA ROSA (2)

ALBERTO R. FERRAZ (3)

JOÃO B. PIOVESAN (4)

JOSÉ SHNAIDER (5)

I — IDÉIAS ATUAIS

Apesar dos recentes progressos adquiridos no campo experimental e clínico a respeito da glândula tireóide, especialmente à custa do iodo radioativo (IRA), eletroforese, cromatografia, radioimunoensaio, etc, temos a impressão que nenhuma outra neoplasia maligna tem motivado tanta discussão, principalmente no que se refere à conduta terapêutica. No entretanto, até a presente data, todos os autores são concordes em indicar o tratamento cirúrgico como o de eleição, complementado ou não pelo IRA ou administração de hormônio tireoidiano (HT); eventualmente a radioterapia, associada ou não à quimioterapia, tem sido empregada.

No que tange aos aspectos cirúrgicos devemos considerar a ressecção glandular e a retirada de gânglios cervicais através de esvaziamento ganglionar cervical (EGC). A tireoidectomia segundo alguns, deve ser total (24, 26, 28, 31, 34, 35, 46, 47, 58, 72, 87, 109, 119, 128, 132, 136, 140, 144, 156); outros são de opinião que a ressecção poderá ser parcial (lo-

bectomia total acrescida ou não da retirada do istmo e de grande parte do outro lobo) (32, 41, 94, 111, 138). Em relação ao esvaziamento cervical, há os que o realizam sistematicamente mesmo nos casos em que, durante o ato operatório, não sejam encontrados, macroscopicamente, gânglios "contaminados" (esvaziamento "de princípio" ou "profilático") (33, 56, 77, 88, 93, 103); há os que apenas o indicam em presença de gânglios com metástases (esvaziamento "de necessidade") (20, 27, 31, 36, 47, 58, 72, 73, 142). Neste último caso, existem os que realizam o esvaziamento ganglionar

(1) Trabalho realizado na Seção de Cirurgia Endócrina do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(2) Prof. Titular da Faculdade de Medicina de Sorocaba da PUCSP. — Chefe da Seção de Cirurgia Endócrina do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(3) Livre-Docente da FMUSP. — Médico Encarregado da Seção de Cirurgia Endócrina do Hospital Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(4) Médico Encarregado da Seção de Cirurgia Endócrina do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(5) Médico Chefe do Serviço de Radioisótopos do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

cervical radical segundo a técnica descrita entre nós por FAIRBANKS BARBOSA E COL. (*), e os que o limitam, não retirando, rotineiramente o músculo esternocleidomastoideu e a veia jugular interna (^{24, 32, 34, 119, 147, 155}); há também os que o estendem mais, ultrapassando inferiormente os limites da região cervical, retirando os gânglios mediastinais superiores (^{38, 40, 41}).

Em relação ao tratamento complementar, no que se refere ao IRA, há os que sistematicamente "queimam" os eventuais restos de tecido tireoidiano, administrando-o após a tireoidectomia (^{27, 28, 46, 47, 72, 132, 140}); outros não o fazem rotineiramente (⁶⁹); os adeptos das ressecções parciais, muitas vezes, apenas complementam o tratamento indefinidamente, com terapêutica supressiva (hormônio tireoidiano) (^{6, 27, 28, 34, 38, 72, 132}).

Eis, pois, alguns pontos ainda duvidosos referentes ao tratamento do câncer da tireóide (CT). Numa tentativa de justificar tantas condutas divergentes, vamos realçar algumas características próprias do carcinoma da tireóide. Assim:

1 — em certo número de casos, o CT caracteriza-se por uma evolução lenta, independentemente do tipo de tratamento adotado; isto, obviamente, dificulta a interpretação dos resultados obtidos, bem como o estabelecimento de uma conduta, principalmente a curto prazo.

2 — O emprego do IRA com finalidades terapêuticas ainda é relativamente recente, não sendo, pois, de uso rotineiro em todos os centros, o que vem dificultar e limitar a análise comparativa dos resultados.

3 — O critério de malignidade dos tumores tireoidianos continua a constituir um problema difícil quer para o clínico, o cirurgião ou o patologista. Segundo BEREGLI (¹⁰), devemos isso ao fato de que na tireóide, a malignidade do tumor não é

apenas dependente de certas estruturas morfológicas mas, também, das propriedades das células tumorais. Assim, há casos em que o tumor primitivo permanece, durante muitos anos, sem indícios locais ou sistêmicos de malignidade; súbitamente, porém, aparecem metástases ósseas ou pulmonares; tais metástases, por sua vez, comportam-se também diferentemente de outras variedades histológicas tumorais nesses mesmos territórios; assim, poderão crescer muito lentamente, captar iôdo e serem destruídas pelo IRA.

Por outro lado, a interpretação histopatológica de malignidade das neoplasias tireoidianas é variável entre diversos grupos de patologistas (^{26, 41}); isso, provavelmente, justifica a existência de diversas classificações anatomopatológicas e também, anatomoclínicas do CT. Em muitos casos, o padrão morfológico não está de acordo com o comportamento biológico de seu crescimento, e vice-versa.

A revisão da vasta literatura sobre o CT realçou esses pontos fundamentais controvertidos; por outro lado, pouquíssimas são as publicações nacionais a respeito do assunto (^{5, 59, 111, 112, 136}). É por estas razões que apresentamos 92 casos de CT por nós acompanhados e documentados durante 10 anos consecutivos, desde o diagnóstico, a terapêutica e o seguimento por vários anos. Em 76 casos tentamos estabelecer uma conduta uniforme, planejada, para que num futuro próximo ou remoto, possamos, também, contribuir modestamente para a solução deste problema. Embora, no nosso meio, esse número de casos seja relativamente grande e tenha um seguimento razoável, o mesmo é pequeno quando comparado às grandes estatísticas

(*) BARBOSA, J.F., ANDRADE SOBRINHO, J. & FACCIO, C.H. — Os Esvaziamentos Cervicais e seus problemas. Fundo Ed. Prociex, S. Paulo, 1962.

mundiais de centenas de casos, acompanhados durante períodos de 20 a 30 anos ^(56, 138, 155).

Assim, nessas grandes casuísticas, são estudados, separadamente, os diversos tipos e subtipos de CT, classificados principalmente quanto ao seu potencial de malignidade; em seguida, estudam-se diversos aspectos de cada tipo, tais como diagnóstico, tratamento, evolução, etc. Ora, esse estudo mais minucioso proporciona, sem dúvida, resultados mais comparáveis, principalmente quanto ao prognóstico. Em virtude disto, na primeira parte deste trabalho, apresentamos dados em conjunto de todos os casos; na segunda parte, a partir da classificação que seguimos, analisamos pequenos grupos dos diferentes tipos histológicos de tumor. Em cada tópico que analisamos, procuramos confrontar os nossos dados com os da literatura e fazer um breve comentário acompanhado das conclusões.

Limitamos este estudo apenas aos tumores de origem epitelial, ou seja, aos carcinomas, pois os tumores de origem conjuntiva são bastante raros na tireóide ⁽¹⁴⁵⁾.

II — NOÇÕES GERAIS

A) INCIDÊNCIA

É bastante variável na literatura, pois os dados apresentados são muito heterogêneos e de difícil comparação. Assim, as incidências são baseadas em distintos critérios seletivos, o que dificulta a comparação das mesmas, tornando-se, muitas vezes, divergentes. Também as estatísticas baseadas na mortalidade conseqüente ao CT são falhas, porque, como dissemos anteriormente, a evolução do mesmo é insidiosa e nem sempre leva o paciente ao êxito letal. Em serviços oncológicos encontramos incidências que se situam em torno de 1,6% ⁽¹²⁰⁾

É melhor, pois, neste tópico, analisarmos diversos itens, como:

1 — INCIDÊNCIA NAS TIREOIDECTOMIAS — Dentro de certos limites, os dados podem ser confrontados. Assim, WILLIAMS E COL. ⁽¹⁵²⁾, em 1.330 tireoidectomias encontraram 7,7% de câncer; TOLEDO ⁽¹³⁶⁾, num período de 16 anos, refere que 3,9% dos "bócios" operados eram malignos; WILLIS ⁽¹⁵³⁾, em 3.590 tireoidectomias encontrou malignidade em 4,1% dos casos; BEREGI ⁽¹⁰⁾, em 14.122 tireoidectomias encontrou 0,9% de carcinomas. BEAHR ⁽⁸⁾, na "Mayo Clinic", em 3.247 tireoidectomias refere a presença de malignidade em 7,5% dos casos; KEMINGER ⁽⁸⁰⁾, em 15.700 tireoidectomias menciona a existência de 2,5% de carcinomas; HUBER ⁽⁷⁵⁾, em 15.065 tireoidectomias encontrou 1,5% de neoplasias (*). Na nossa casuística, em 981 tireoidectomias realizadas, encontramos 92 casos de carcinoma de tireóide (9,4%). Na figura 1 estão contidos alguns dos dados comparativos que obtivemos com a revisão da literatura.

Embora, como já mencionamos, estes dados possam ser cotejados, algumas ressalvas devem ser feitas. Assim, os dados mais recentes, quando comparados aos de algumas décadas atrás, poderão deferir, devido à introdução do IRA no tratamento do hipertireoidismo, bem como a cintilografia dos nódulos o que de certo modo reduziu o número de casos encaminhados para a cirurgia; outro ponto a ser considerado, e que será adiante melhor analisado, prende-se ao fato de que a endemicidade regional concorre decisivamente para as flutuações da incidência do CT.

No nosso material, a grande maioria dos doentes foi encaminhada por médicos

(*) Obs.: o termo **neoplasia**, no presente estudo, é empregado como sinônimo de **neoplasia maligna**.

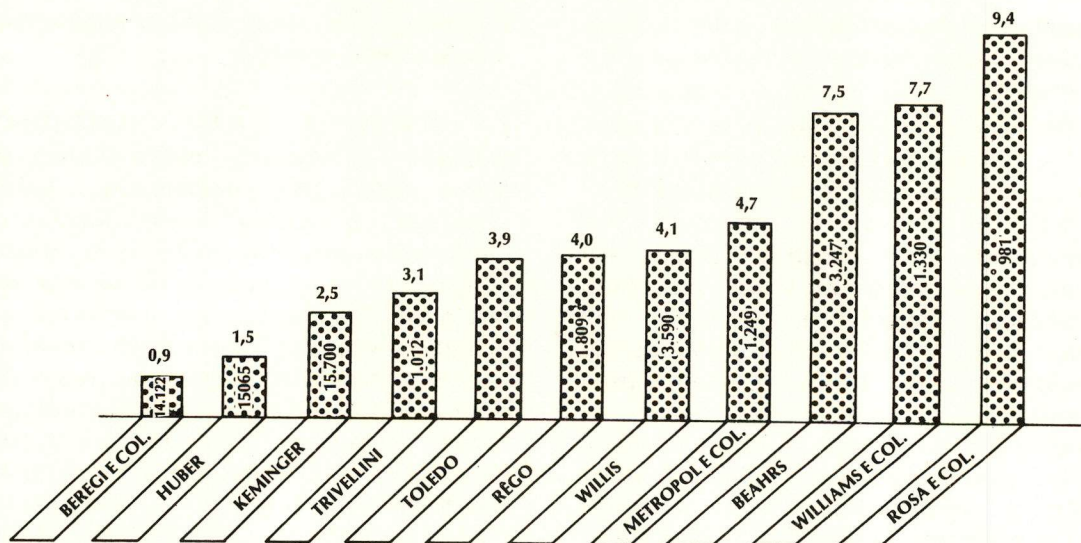


FIGURA 1 — Incidência percentual de carcinomas em tireoidectomias, segundo a experiência de diversos autores. — OBS: Os valores contidos nas colunas referem-se ao número de casos operados; as referências dos autores foi feita no texto.

especialistas (Endocrinologistas); são, pois, casos bem estudados e com indubitável indicação cirúrgica.

Não podemos explicar, seguramente, esta alta incidência de carcinoma nas nossas 981 tireoidectomias (9,4%), pois, praticamente, **em cada 10 casos ocorreu uma neoplasia**, o que contrasta nitidamente com os dados da Figura 1, no qual figuram incidências percentuais comparativamente bem mais baixas.

No entanto, pelo menos três fatores poderiam, eventualmente, ter contribuído para que esta elevada incidência fosse observada: **a)** pacientes triados por médicos especialistas; **b)** proximidade de áreas endêmicas, nas quais a incidência de neoplasia é maior ^(25, 146); **c)** exame anatomopatológico minucioso da peça.

Outro fato que tem chamado a atenção, nos últimos anos, é o aumento da incidência percentual de CT, mormente em casuísticas cirúrgicas, como bem evidenciam os dados obtidos por WAGNER E COLCHER ⁽¹⁴³⁾, DUFFY ⁽⁴⁹⁾, MULLER E COL. ⁽⁹⁵⁾, bem como por TOLEDO E COL ⁽¹³⁶⁾.

Temos a impressão de que esse aumento é apenas aparente, devendo, pelo menos em parte, ser atribuído aos recentes progressos alcançados no diagnóstico das tireoidopatias, condicionando uma mais precisa indicação da cirurgia nos bócios. Enquanto, há décadas atrás, somente o critério clínico prevalecia, associou-se atualmente a este o critério laboratorial e é desse binômio, intimamente correlacionado, que se estriba a indicação terapêutica.

Outro fato que necessariamente deve ser realçado, já atrás mencionado, é que, com a crescente limitação da cirurgia nos bócios difusos, principalmente os tóxicos, devido ao emprego do IRA, ocorreu um aumento da prevalência de bócios nodulares nas estatísticas cirúrgicas e, em consequência, uma elevação aparente na incidência de carcinomas.

Nos nossos casos, não verificamos incremento significativo da incidência percentual, como podemos constatar na Tabela 1. Isto, provavelmente, deve-se aos métodos diagnósticos empregados que, nesse período caracterizaram-se pela uniformidade.

TABELA 1 — Incidência de neoplasias malignas em tireoidectomias, em nossos casos, num período de 10 anos sucessivos (1963-72).

ANO	Nº DE TIREOIDECTOMIAS	%CA
1963	55	9,1
1964	68	11,7
1965	87	13,7
1966	121	7,2
1967	97	9,0
1968	109	8,3
1969	111	6,7
1970	106	5,6
1971	112	11,6
1972	115	6,0
Total	981	9,4*

* = Média.

2 — Incidência em Relação ao Sexo — A análise da incidência em relação ao sexo nos fornece dados de real interesse, pois, após a puberdade, as tireoidopatias são notoriamente mais freqüentes no sexo feminino, numa proporção aproximada de 7 mulheres para 1 homem⁽¹⁰⁾. Nos serviços cirúrgicos, esta proporção tem de modo geral, sido mantida, o que também foi por nós observado, pois, em 981 tireoidectomias realizadas, a incidência no sexo feminino foi cerca de 75%. Já a incidência do CT, embora continue mais freqüente no sexo feminino, apresentou uma proporção menor, como podemos verificar na Tabela 2, onde cotejamos a nossa incidência com as referidas por diversos autores.

Observa-se pois, segundo esses dados, que a incidência percentual do CT é maior no sexo masculino quando comparada a das demais tireoidopatias.

3 — Incidência em Relação à Idade — Um fato clínico importante que deve ser sempre considerado é o da ocorrência de incidência relativamente mais elevada do

CT em grupos etários mais baixos; ora, justamente o contrário ocorre com o câncer localizado em outros órgãos e sistemas, os quais são mais comuns em idades avançadas.

Existe o denominado câncer juvenil, de ocorrência mais freqüente antes dos 15 anos de idade⁽⁵⁰⁾, correlacionável à puberdade. Já no adulto, a maior freqüência percentual situa-se entre 30 e 40 anos⁽¹⁴⁷⁾. As estatísticas de RAUDIN⁽¹⁰⁸⁾, de CATTEL E COLCOCK⁽²⁴⁾ mostram que 50% dos casos de CT incidiram em indivíduos com idade inferior a 45 anos. Na infância, as referências são raras em Serviços de Cirurgia Pediátrica.

TABELA 2 — Proporção de carcinoma de tireóide em relação ao sexo, referida por diversos autores.

Obs.: As referências dos AA estão contidas no texto.

AUTOR	PROPORÇÃO MASC/FEM
Burn e Col.	1:2,5
Bradbeer	1:4,0
Aldeheff e Col.	1:1,9
Behars e Col.	1:2,0
Sloan e Col.	1:4,0
Toledo e Col.	1:2,0
Hamburger e Col.	1:4,0
Metropol e Col.	1:3,0
Nossos casos	1:4,0

Essa maior incidência, em grupos etários mais baixos, tem sido objeto de numerosas especulações. Para alguns, estaria relacionada às irradiações feitas na infância, por motivos vários; para outros, estaria ligada a problemas hormonais da puberdade. São ainda especulações hipotéticas.

Na nossa casuística, mais de 50% dos casos ocorreram em idades abaixo dos 50 anos,

sendo as idades-limites, respectivamente, de 14 e 77 anos.

Analisando os grupos etários, verificamos uma maior incidência entre 31 e 60 anos (cerca de 70%); os grupos que apresentam maior número de casos são os compreendidos entre 31 e 50 anos (cerca de 50%).

4 — Incidência Relacionada a Áreas Endêmicas — Sabe-se que nas regiões endêmicas a incidência de CT é maior, sendo o fato geralmente relacionado com o maior número de bócio nodulares nessas regiões. Assim, CATZ⁽²⁵⁾ refere 6% BEREGL e COL.⁽¹⁰⁾, na Hungria, também referem taxas mais altas em zonas endêmicas; já em zonas não endêmicas as incidências se situam em torno de 2%⁽⁴⁸⁾.

Muitos autores tentam justificar essa maior incidência nas zonas endêmicas, pelo aumento do TSH circulante; esta é, por exemplo, a opinião de WEGELIN⁽¹⁴⁶⁾; corroborando seu ponto de vista, refere redução desta incidência após administração de sal iodado à população destas áreas.

B) ASSOCIAÇÃO COM BÓCIO NODULAR

Sabe-se, há muito, que a ocorrência do CT é rara em casos de bócio tóxico, pouco freqüente em bócios difusos, mais encontrada em bócios nodulares e muito mais freqüente em nódulos únicos (solitários). Assim WILLIAMS e COL.⁽¹⁵²⁾ encontraram malignidade em 20% dos nódulos únicos e 10% dos bócios multinodulares; OSCHNER⁽¹⁰¹⁾ refere 24% nos casos de nódulo único e 3,4-15% nos de bócios multinodulares. COLCOCK e SALZMAN⁽³²⁾ encontraram 10,8% em nódulo não tóxico e 1,8% em nódulo tóxico; RÊGO⁽¹¹²⁾ refere a existência de 10% de neoplasias em nódulos únicos e 4,4% nos bócios multinodulares; KEMINGER⁽⁸⁰⁾, em 9.675

tireoidectomias por bócio multinodular, encontrou 1,26% de carcinoma. Por outro lado, THIMAOKA⁽¹³³⁾ refere não ter achado incidências diferentes em bócios uni e multinodulares.

Em nossos casos, em 981 tireoidectomias realizadas, 89,3% o foram por bócios nodulares; considerando-se o número de casos de neoplasias a incidência percentual foi de 10,7% em bócios nodulares. Como todos os pacientes foram submetidos, pré-operatoriamente a uma rigorosa semiologia cervical, pudemos separar tais bócios nodulares em uni e multinodulares (66,4% e 33,4%, respectivamente). Dessa maneira, a incidência de carcinoma nos uninodulares foi de 8,6% (46 casos) e de 5,1% (17 casos) nos multinodulares.

Quando nos referirmos à cintilografia ainda voltaremos a abordar os aspectos da associação nódulo—câncer. Em relação a este aspecto, alguns pontos devem ser realçados no momento:

1 — Procedência de Áreas Endêmicas.

A incidência de CT em bócios nodulares (geralmente multi) provenientes de áreas endêmicas é maior do que os procedentes de regiões não endêmicas⁽²⁵⁾; uma tentativa de justificação desta maior incidência já foi referida anteriormente.

2 — Correlação entre Semiologia Cervical e Achado Cirúrgico

Nos nossos casos, confrontando os dados semiológicos pré-operatórios com os encontrados durante a cirurgia, verificamos uma discordância bastante apreciável entre os mesmos. Assim, em 533 casos diagnosticados como bócio uninodular pré-operatoriamente, apenas em 301 foi encontrado um só nódulo, enquanto em 232, havia mais de um nódulo. Como, nos trabalhos apresentados, os autores não mencionam se a nodularidade foi caracterizada clinicamente ou durante a

cirurgia, torna-se difícil uma comparação de dados; isto pode, pelo menos em parte, explicar as divergências verificadas. Em nossa análise, cingimo-nos à caracterização clínica, pré-operatória, por acharmos ser a única realmente válida, e que nos permite inferir dados aplicáveis à prática clínica diária.

3 — Por outro lado, **essas grandes estatísticas** (milhares de casos) apresentadas por diversos autores, **são revisões provavelmente documentadas por muitos médicos**, estudantes, etc, durante sucessivas décadas. Nestes últimos anos, as indicações cirúrgicas não têm sido exatamente as mesmas de tempos anteriores; conseqüentemente, a relação difuso-nodular, em Serviços Cirúrgicos, também se alterou.

C) ASSOCIAÇÃO COM ADENOMAS

Sendo relativamente freqüente a associação do nódulo único com o câncer da tireóide, e também, a associação nódulo único-adenoma, têm-se procurado estabelecer uma correlação entre adenoma e câncer ^(51,64) especialmente em seus aspectos evolutivos, ou seja, a "transformação" de um adenoma em carcinoma. Essa possível transformação não é, porém, admitida por todos os AA. Assim, MEISSNER e McMANUS ⁽⁹³⁾ consideram o carcinoma como **neoplasia desde o início**. GOLDMAN ⁽⁶³⁾ também espousa essa idéia. Nós não temos experiência morfo-evolutiva sobre o assunto, porém, podemos argumentar serem em nosso material, os adenomas foliculares muito mais freqüentes que os papilíferos, enquanto a maior parte dos autores realça ser o carcinoma papilífero muito mais freqüente que o alveolar.

Em três dos nossos casos, provavelmente, ocorreu essa associação:

a) Caso nº 8 — Paciente do sexo feminino, 37 anos de idade, com nódulo cervical há

10 anos; a imagem cintilográfica era de um nódulo único "frio". Operada, o exame anatomopatológico (AP) revelou tratar-se de carcinoma folicular originado de adenoma micro-folicular;

b) Caso nº 42 — Paciente com 54 anos de idade, sexo masculino, com nódulo há cerca de 23 anos; o mapeamento da tireóide revelou tratar-se de um nódulo "morno". Operado, o exame AP revelou tratar-se de um carcinoma folicular instalado em adenoma, com fibrose, hemorragia e transformação cística;

c) Caso nº 53 — Paciente com 51 anos, do sexo feminino e história de nódulo cervical há 1 ano; ao tireograma, notava-se a presença de um nódulo "quente". Submetida à cirurgia, o exame AP foi de carcinoma folicular da tiróide, em área microfocal adjacente à adenoma folicular.

D) RELAÇÃO COM IRRADIAÇÕES

Têm-se imputado o aparecimento de CT, principalmente do tipo papilífero, em jovens, a irradiações pregressas feitas na infância por indicações diversas, tais como: hiperplasia tímica, adenopatias, etc.; outros negam essa possível associação carcinogenética das irradiações em virtude da dose ser muito pequena. HAYLES e COL. ⁽⁷¹⁾, numa revisão de 59 casos de CT ocorridos na infância, verificaram que em 30 houve o emprego prévio de RX por causas diversas. WINSHIP e CHASE ⁽¹⁵¹⁾ revendo a literatura concluíram que havia evidências de irradiações pregressas em 80% dos casos de CT em crianças e adultos. ROONEY e POWELL ⁽¹¹⁴⁾ afirmam que a irradiação foi empregada em 121 dos 357 casos de câncer tireoidiano juvenil revistos. SIMPSON e COL. ⁽¹²⁷⁾ estudaram dois grupos de crianças: um de 1.052 casos que recebeu irradiação tímica; nesse grupo, o CT ocorreu em 1 caso. No outro grupo de 1.933 crianças que não receberam ir-

radiação, foi verificada a inexistência de qualquer caso de CT.

No adulto, essa correlação existe mas não é significativa. ⁽⁴³⁾ No entanto, WILLIS ⁽¹⁵³⁾ encontrou referências a tratamento pregresso com RX em 104 casos de CT. Em sua opinião, esses casos seriam suficientes para sugerir um papel carcinogenético das irradiações. BEREGLI ⁽¹⁰⁾, em 5 casos de CT entre 5 e 10 anos de idade e 4 casos entre 10 e 20 anos, não encontrou referências a irradiações cervicais anteriores, enquanto que em 9 casos de adultos encontrou referências a aplicações de raios X, alguns meses antes; no entanto, por ser curto o tempo de seguimento, nada pôde concluir. NISHIYAMA e COL. ⁽¹⁰⁰⁾, referem, em estudo recente, que a frequência dessa associação é diretamente proporcional à diligência do médico consultante.

Nos nossos casos encontramos apenas um caso em que pudemos constatar a existência de irradiação prévia (caso nº 1); tal paciente recebeu radioterapia para a cura de um carcinoma basocelular da asa do nariz, cerca de 10 anos antes do aparecimento do bócio. Nos demais, apesar da insistência nas indagações, não obtivemos nenhuma referência pregressa à actinoterapia. Quanto ao CT na infância, no nosso meio, ele é raro; em diversos Serviços de Cirurgia Pediátrica, cujo limite de idade é de 12 anos, não há referências a nenhum caso ⁽¹³⁷⁾.

E) RELAÇÃO COM AS TIREOIDITES

A correlação entre tireoidite crônica de Hashimoto e CT é extensivamente discutida na literatura. BEREGLI e COL. ⁽¹⁰⁾ em 128 casos de CT refere um caso de tireoidite de Hashimoto.

Em nosso material, encontramos 4 casos (nºs 50, 61, 69 e 72) de tireoidite de Hashimoto associados a carcinoma papilífero. Num outro caso (caso nº 74), houve a

associação de estrumite lenhosa (Riedel) com transformação carcinomatosa. O primeiro caso (nº 50) era de uma paciente do sexo feminino, com 30 anos de idade, que apresentava, há 4 meses, crescimento na face anterior do pescoço, sem sinais flogísticos locais ou alterações da função tireoidiana. Um outro caso (nº 61) é representado por uma paciente do sexo feminino, com 42 anos de idade, que apresentava um nódulo no pescoço, há cerca de 6 meses, de crescimento progressivo e assintomático. O caso nº 69 é representado por uma paciente do sexo feminino, com 30 anos de idade, que apresentou um nódulo na face direita do pescoço, doloroso, há cerca de 1 ano, sem fenômenos flogísticos locais. O caso nº 72 é o de uma doente do sexo feminino, de 35 anos de idade, cujo nódulo foi detectado acidentalmente 3 meses antes, à propedêutica clínica (*). Como vemos, não havia, nos quatro casos, dados anamnéticos que sugerissem ou mesmo fizessem apenas suspeitar da existência de tal patologia concomitantemente.

O derradeiro caso (caso nº 74) é configurado por uma paciente do sexo feminino, com 43 anos de idade, que já compareceu ao Serviço com o diagnóstico acima mencionado, resultado do exame AP feito alhures; nesse caso, apenas complementamos a tireoidectomia total. Em outros 6 dos nossos casos, o exame histopatológico revelou, além da neoplasia, infiltração linfocitária; desses 6 casos 4 eram foliculares, 1 anaplásico e 1 papilífero esclerosante (casos nºs. 40, 30, 51, 47, 9, 54),

F) RELAÇÃO COM O TAMANHO E DURAÇÃO DO BÓCIO

No que se refere ao tamanho e duração do bócio, apenas os carcinomas indiferencia-

(*) Em todos esses 4 casos, a avaliação clínica e laboratorial não revelou indícios de hipofunção glandular (hipotireoidismo).

dos é que têm crescimento progressivo e geralmente rápido, algumas vezes, apenas de meses. Já o maior contingente das neoplasias, ou seja, o dos tumores diferenciados, apresenta crescimento, na maioria das vezes, insidioso e pouco progressivo, sendo o seu comportamento clínico semelhante ao do adenoma ou do bócio nodular. Assim, um "bócio" pode ter duração de décadas e, repentinamente, apresentar crescimento abrupto e tornar-se invasivo; nesses casos, suspeita-se que o mesmo sofreu "alterações histológicas para malignidade" ⁽⁵⁶⁾.

Na Tabela 3 e na Figura 2, observamos, nos

nossos casos, a relação entre o tempo de aparecimento ou reconhecimento do tumor e o diagnóstico histológico do mesmo. Assim, verificamos que dos 17 casos de carcinoma indiferenciado, 11 (64%) tinham história de aparecimento de "bócio" bastante recente, ou seja, entre 1 e 12 meses; por outro lado, no grupo dos diferenciados, em 27 casos (40,9%) a história do crescimento cervical foi maior que 5 anos; esses dados são concordantes com a literatura. Em conclusão, a evolução clínica do carcinoma indiferenciado da tireóide é rápida, o que contrasta com a dos diferenciados, que é geralmente lenta.

TABELA 3 — Correlação entre o tipo de carcinoma e o tempo de aparecimento ou reconhecimento do bócio (1963-1972).

TEMPO DE APARECIMENTO OU RECONHECIMENTO DO BÓCIO (ANOS)	TIPO DE CARCINOMA					
	DIFERENCIADO				INDIFERENCIADO OU ANAPLAS.	NÃO DETERM.
	Folic.	Papil.	Hurthle	Total		
0 — 1	12	10	1	23	11	1
2 — 5	13	3	3	19	0	1*
6 — 10	6	6	0	12	0	0
11 — 15	5	2	1	8	2	0
ACIMA DE 15	10	1	0	11	4	0
Total	46	22	5	73	17	2

(*) associado à estrumite lenhosa (tir. Riedel - caso nº 74).

G) RELAÇÃO COM O HORMÔNIO TIREOTRÓFICO (TSH)

Tanto na patologia experimental como em diversos aspectos clínicos do CT, têm-se tentado correlacionar o nível do TSH circulante com a neoplasia. Assim, no campo experimental, BIELSCHDWSKY ⁽¹¹⁾ refere, em animais, a produção de CT após a administração prolongada de dieta de REMINGTON (pobre em iodo), a qual produz aumento crônico do TSH endógeno. GREEN e Col. ⁽⁶⁷⁾ descreveram crescimento tumoral em camundongos

após a administração prolongada de tiuracil. LAPIS e VEKERDI ⁽⁸⁴⁾ referem formação de adenomas, experimentalmente, em respostas a dietas de baixo teor em iodo, ao metiltiuracil à acetilaminofluorence (AAF) e à tiouréia ^(96, 99, 107). Segundo MEANS e Col. ⁽⁹²⁾, o CT pode ser induzido, experimentalmente por três métodos: deficiência iódica, doses excessivas de TSH e RX.

Em relação aos aspectos clínicos, alguns dados podem ser lembrados para realçar essa possível associação: **a)** Aumento da incidência de CT nos bócios multinodula-

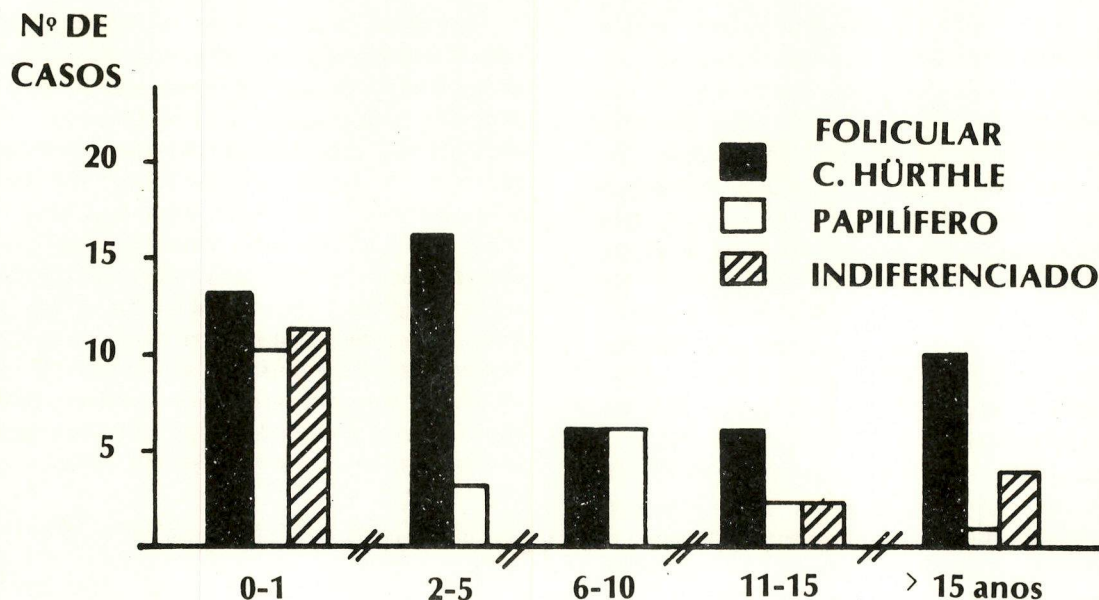


FIGURA 2 — Correlação entre o tipo de carcinoma e o tempo de aparecimento ou de reconhecimento do "Bócio". (1963-1972)

res de indivíduos pertencentes ou oriundos de zonas endêmicas; já nos referimos a esse fator anteriormente; **b)** Grande número de AA. enfatiza a hormônio-dependência (TSH) do CT, principalmente na sua forma papilífera, preconizando com ou sem outro tratamento, a administração de HT, indefinidamente, para bloquear o TSH e assim "curar" ou estacionar a evolução do CT. É o caso, por exemplo, de CRILE Jr. ⁽³⁸⁾ e THOMAS Jr. ⁽¹³⁴⁾.

Sem dúvida, o melhor conhecimento das relações entre a adenohipófise e certas áreas da eminência mediana do hipotálamo contribuirão para o melhor entendimento da fisiopatologia tireoidiana; o uso, cada vez mais difundido, do hormônio hipotalâmico estimulante da tireotrofina (TRH ou TSH-RH) já sintetizado, contribuirá para a elucidação de aspectos da patologia tireoidiana até agora desconhecidos. Nos últimos meses, também estamos usando o TRH (Lab. Roche) em algumas condições clínicas, à guisa de pesquisa.

III — ANATOMIA PATOLÓGICA, PATOLOGIA E COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

A classificação e a nomenclatura do CT é bastante discutida na Literatura e tem sido objeto de muitos debates. Muitas vezes, como já referimos atrás, para avaliação do grau de malignidade de uma dada neoplasia tireoidiana, faz-se mister considerar o seu comportamento biológico.

Os indícios histológicos de malignidade são bastante contraditórios entre os diversos autores. Assim, para LANGHANS ⁽⁸³⁾ a invasão capsular e de áreas adjacentes são os sinais mais importantes, enquanto para WEGELIN e Col. ⁽¹⁴⁶⁾, as metástases constituiriam o principal sinal de malignidade; para GRAHAM ⁽⁶⁵⁾ o fato principal seria a invasão vascular; MORITZ E BAYLISS ⁽⁹⁸⁾ consideravam a presença de mitoses como patognomônica para a malignidade. PEMBERTON ⁽¹⁰⁵⁾ enfatiza o grau de diferenciação celular e a presença ou ausência de mitoses para avaliar a malignidade.

CATZ e STARR ⁽²⁶⁾ e COLCOCK e CATTEL ⁽³³⁾ afirmam que o CT, pelo menos o diferenciado, não é puro, sendo o diagnóstico firmado pela predominância de um ou de outro padrão histológico.

Como vemos, em sendo os critérios e opiniões tão variáveis e discutíveis, nos esquivaremos de entrar no mérito da questão.

A classificação que seguimos é a de FRANTZ ⁽⁵⁴⁾, baseada num critério anatomoclínico, e não puramente morfológico. Acharmos bastante lógico a adoção deste critério misto, porque, já em diversos pontos deste trabalho, verificamos que o grau de malignidade do CT deve ser avaliado pelo padrão morfológico associado ao comportamento biológico, pois, em muitos casos, os dois parâmetros não são concordes. Assim, algumas vezes, as células são imaturas e o comportamento não é maligno, e outras vezes, apesar do tumor ter células imaturas, o mesmo dá metástases precocemente.

Segundo esta classificação, o CT pode ser dividido em 3 grupos: 1) tumores bem diferenciados com pequena malignidade clínica; 3) tumores bastante indiferenciados dotados de grande malignidade. No grupo 2, estão os tumores que, apesar de diferenciados, comportam-se clinicamente como os de alta malignidade e vice-versa.

O grupo 1 compreende, morfológicamente, o carcinoma alveolar (ou folicular, ou trabecular, ou adenoma maligno), o papilífero, o misto (áreas papilíferas e alveolares em proporções variáveis) e o carcinoma de células de Hurthle (que é uma variedade do carcinoma folicular).

O grupo 3 compreende os carcinomas anaplásicos, tais como os de células gigantes, sólidos, etc., muitas vezes tão indiferenciados que não se reconhece sua origem tireoidiana, levando mesmo à confusão com sarcomas.

Na literatura, ainda há referências aos linfo-

mas originados na tireóide ou comprometendo a glândula; no entanto, isto foge à nossa finalidade, pois, este estudo se limita aos carcinomas. Esta classificação não faz referência a 2 tipos de carcinoma: o medular ou sólido (que não deve ser confundido com o sólido anaplásico e por isso também é chamado sólido com substância amilóide), e o carcinoma papilífero esclerosante não encapsulado (carcinoma de Hazard — Crile). O primeiro destes tem sido referido na literatura ⁽⁶⁹⁾ com certa frequência; é considerado indiferenciado, porém, não anaplásico, pois, embora sua estrutura seja indiferenciada, suas células são regulares. Atualmente, admite-se que o mesmo não se origina das células do epitélio folicular tireoidiano, porém das células parafoliculares secretoras de calcitonina; por isso, também é chamado de parafoliculoma ⁽¹⁵⁵⁾.

Na figura 3, bem como na Tabela 4, observamos a classificação dos nossos 92 casos, segundo o critério histopatológico. A alta incidência dos diferenciados (79,3%) está concordante com os dados da literatura; no entanto, a predominância acentuada dos carcinomas foliculares sobre os papilíferos, no grupo dos diferenciados, discorda da maioria dos autores ^(27, 41, 93, 128, 145). Não encontramos ainda uma explicação satisfatória para essa ocorrência.

Como já foi acentuado no início, o sexo e principalmente, a idade são importantes para o diagnóstico e também para o prognóstico do CT.

Assim nos nossos 88 casos classificados (4 não o foram), verificamos: **a)** 71,5% dos casos ocorreram entre as idades de 31-60 anos; **b)** abaixo dos 50 anos, ocorreram 56,9% dos diferenciados (50 casos), sendo 43 casos do sexo feminino (86,0%) e 67 casos do sexo masculino (14%); **c)** acima dos 50 anos, ocorreram 73,3% dos indiferenciados (11 casos); **d)** abaixo dos 50 anos, a incidência no sexo feminino foi de 64,3% (47 casos); **e)** acima dos 50 anos, a incidência

no sexo feminino foi de 35,7% (26 casos). No tocante à idade e sexo, os nossos dados estão concordantes com a Literatura (^{10, 27, 69, 91}), concluindo-se que em idade mais jovem predomina o carcinoma diferenciado no sexo feminino; já em grupos etários mais avançados, a incidência é mais ou menos igual no que se refere ao sexo, predominando o tipo indiferenciado.

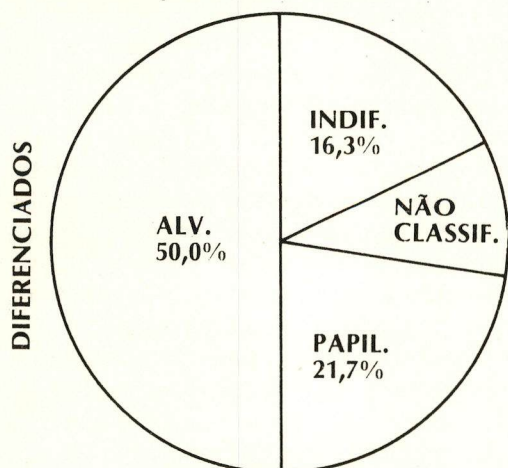


FIGURA 3 — Apresentação gráfica dos nossos 92 casos de carcinoma tireoidiano segundo o tipo histopatológico (1963-72)

TABELA 4 — Classificação anatomopatológica dos nossos 92 casos de CT.

TIPO DE CARCINOMA		Nº	%
Diferenc. 73 casos (79,3%)	Alveolar	46	50
	Cél. Hürthle	5	5,4
	Papilífero	20	21,7
	Hazard-Crile	2	2,2
Indiferenciado (16,3%) (Anaplásico)		15	16,3
Metástases de CA na Tireóide		2	2,2
Não classificados		2	2,2
Total		92	100,0

IV — RELAÇÃO ENTRE PATOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA

Uma das características do CT é ter evolução e comportamento clínico variáveis, conforme o tipo histopatológico; já nos outros órgãos como estômago, cólon, etc., a evolução e a disseminação metastática dos tumores é geralmente semelhante, independentemente de seu padrão morfológico.

A) TUMORES DO GRUPO I

1. Carcinoma Folicular

Geralmente se apresenta como nódulo solitário, cintilográficamente "frio" e dá metástases, mais comumente, por via sangüínea, comprometendo principalmente os ossos (crânio, bacia, coluna e ossos longos) e os pulmões (¹¹⁹). O crescimento intratireoidiano geralmente é lento, exteriorizando-se por pequeno nódulo sem características semiológicas de malignidade; muitas vezes, apesar desse comportamento local aparentemente benigno, aparecem, precocemente, metástases ósseas e pulmonares. Algumas vezes, o nódulo único é muito pequeno, sem tradução semiológica evidente e a **primeira manifestação da moléstia** é uma fratura óssea patológica (no fêmur, tíbia, etc.). A biópsia óssea ao nível da fratura revela carcinoma alveolar tireoidiano metastático; a atenção é então polarizada para a tireóide, podendo-se ou não encontrar evidências semiológicas de um nódulo ou nodulações. Mesmo que nada se encontre, indica-se a tireoidectomia, porque, geralmente trata-se de um microcâncer de diagnóstico puramente histopatológico.

Dos nossos 46 casos de carcinoma alveolar, a idade média dos pacientes foi 46,6 anos, com limites entre 14 e 74 anos, sendo 34 mulheres e 12 homens; a duração média da moléstia antes do diagnóstico e trata-

mento foi de cerca de 12 anos; em 29 desses pacientes, encontrou-se, no exame clínico pré-operatório, um único nódulo (nódulo solitário), em 12, mais de um nódulo; e 5 casos eram de bócio difuso, sem nódulo. Em 7 casos (16,2%) ocorreram metástases, sendo em um caso apenas nos gânglios cervicais e, em outros 6, as metástases foram ósseas, pulmonares e infiltrativas locais.

Como vemos, houve a detecção de metástases em 7 casos cujo resumo passamos a relatar:

a) Caso nº 10 — Paciente do sexo masculino, com 59 anos de idade. Cerca de 5 anos antes de comparecer ao nosso Serviço foi tireoidectomizado; o exame AP diagnosticou adenoma. Foi reoperado no nosso Serviço porque tinha um tumor na região parotídea. O laudo histopatológico revelou tratar-se de "uma metástase de carcinoma folicular da tireóide". Foi, então, submetido à tireoidectomia total, após a qual as metástases "ativaram-se" e captaram IRA. Apesar de o paciente ter recebido diversas doses terapêuticas de IRA, o mesmo faleceu.

Comentários — Tratava-se, pois, de um adenocarcinoma alveolar da tireóide, no qual a primeira manifestação clínica da moléstia foi um único nódulo, cujo exame anatomopatológico revelou adenoma. Cinco anos após, surgiram metástases de adenocarcinoma alveolar de origem tireoidiana; tais metástases eram IRA-Captantes (Fig. 4).

b) Caso nº 13 — Paciente do sexo feminino, com 68 anos de idade, queixando-se de "crescimento da bochecha e tumor no couro cabeludo"; uma biópsia revelou tratar-se de um adenocarcinoma metastático. O cintilograma mostrou áreas captantes nas regiões occipital e ramo ascendente esquerdo da mandíbula. A paciente foi en-

tão submetida à tireoidectomia total, cujo exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma folicular. Recebeu 5 doses terapêuticas de IRA para a destruição das metástases, e está evoluindo bem até o momento (anos após o início do tratamento).



FIGURA 4 — Paciente do caso nº 10, podendo se notar a tumoração na região parotídea D. que motivou a consulta.

Comentários — A primeira manifestação clínica da moléstia foram as metástases. Realizada a tireoidectomia e "queimadas" as metástases com IRA, a paciente evoluiu bem durante 10 anos (até o momento 1973).

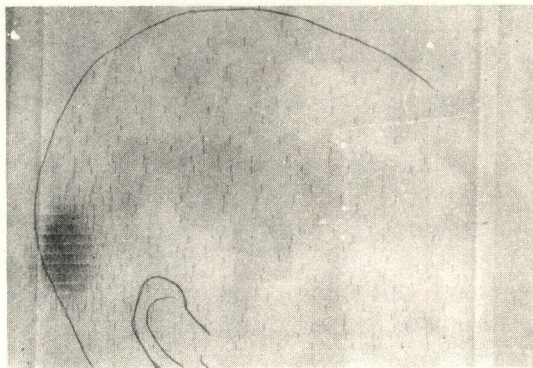


FIGURA 5 — Metástase radioiodocaptante na região occipital. (Caso nº 13)

c) Caso nº 16 — Paciente do sexo masculino, com 67 anos de idade, tireoidectomizado em 1959. Compareceu ao nosso Serviço com massas radioiodocaptantes e radiolo-

gicamente detectáveis em ambos os campos pleuropulmonares. Recebeu uma dose terapêutica de IRA com finalidade de destruir tais metástases; porém a evolução foi má, tendo o óbito ocorrido logo após.

Comentários — Desconhecemos o início da moléstia, o tipo de cirurgia feita e a patologia pregressa. No entanto, tratava-se de um carcinoma tireoidiano cujas metástases, apesar de captantes, não responderam bem ao tratamento com IRA.

d) Caso nº 38 — Paciente do sexo feminino, com 55 anos de idade, submetida à lobectomia total direita, cujo exame anatomopatológico revelou ser um "adenoma com invasão da cápsula". A paciente foi reoperada somente 2 anos após (por motivos de ordem pessoal), ocasião em que o exame histopatológico revelou tratar-se de carcinoma folicular da tireóide. Nessa época, verificaram-se metástases pulmonares disseminadas e áreas osteolíticas na base do crânio. Recebeu duas doses terapêuticas de IRA. Alguns meses após a paciente faleceu (Fig. 6).

Comentários — Trata-se de um caso em que a terapêutica aconselhada para o tumor, a tireoidectomia total (TT) só foi feita 2 anos após o diagnóstico.

e) Caso nº 15 — Paciente do sexo feminino, com 40 anos de idade, submetida à biópsia de gânglio cervical, com o resultado histopatológico de adenocarcinoma metastático em tecido conjuntivo denso. Um mês após, o exame clínico e cintilográfico da tireóide revelou-se normal. Apesar disso, foi submetida à TT, cuja "congelção" revelou malignidade; juntamente com a TT foi realizado EGC, constatando-se comprometimento neoplásico dos gânglios de nível II, III, IV, V. Evoluiu bem durante 4 anos. Em junho de 1972, numa reinternação de controle, em virtude de

quadro radiológico pulmonar sugestivo de metástases linfáticas disseminadas, não radioiodocaptantes, praticou-se biópsia de pulmão, encontrando-se adenocarcinoma infiltrando parênquima pulmonar. A paciente encontra-se viva até hoje (1973).

Comentários — Excepcionalmente esse é um caso de adenocarcinoma alveolar com metástases ganglionares cervicais. Sua evolução, no entretanto, acha-se de acordo com a natureza histológica do tumor.

Outro ponto a considerar é que realizamos a tireoidectomia, unicamente, baseados no exame AP, pois, clinicamente e cintilograficamente a glândula era normal.

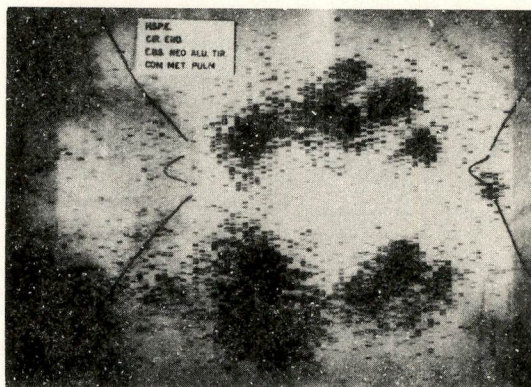


FIGURA 6 — Mapeamento pulmonar do caso nº 38, evidenciando metástases disseminadas em ambos os campos pleuropulmonares.

f) Caso nº 59 — Paciente do sexo feminino, com 65 anos de idade, tireoidectomizada. Nove anos após, compareceu ao nosso Serviço com metástases captantes no terço superior do fêmur D e 6º e 7º arcos costais direitos. Uma punção external revelou "Ca em medula óssea". Submetida a TT o exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma folicular. Apesar de receber dose terapêutica de IRA a mesma faleceu logo após o tratamento.

Comentários — Trata-se de outro caso cuja evolução, após a detecção das metástases, foi má.

Obs.: É necessário assinalar que o principal fator que nos motivou a procurar o tumor primitivo, nesse caso, bem como no anterior (nº 15), na glândula tireóide, foi a orientação do Serviço de Anatomia Patológica, que assinalou elementos sugestivos, nas metástases, de tecido tireoidiano.

g) Caso nº 79 — Paciente do sexo feminino, com 56 anos de idade, com queixas de algias na coluna lombo-sacra, com prejuízo da deambulação. Internada no Serviço de Neurologia, e tendo como diagnóstico "tumoração intradural extramedular", a mesma foi submetida à laminectomia dorsal em T⁹ e T¹⁰, tendo o exame anatomopatológico revelado "adenocarcinoma infiltrando tecido conjuntivo e ósseo". À propedêutica cervical, notava-se nódulo duro, de aparecimento recente, na tireóide. Submetida à TT, o diagnóstico foi de carcinoma folicular de tireóide.

Comentários — Trata-se de mais um caso em que a sintomatologia metastática foi uma vez mais a motivadora da consulta inicial. Infere-se também, que o mecanismo de "competição" tissular é uma realidade, pois, apesar da cintilografia de corpo inteiro a que foi submetida a paciente, não houve significativa fixação do radioiodo na metástase à distância, na presença de tecido tireoidiano tópico.

2. Carcinoma Papilífero

O carcinoma papilífero, também denominado "papiloma maligno" geralmente se apresenta com caráter multifocal na glândula (^{13, 27, 31, 34, 41, 58 e 128}), discutindo-se ainda hoje se essa multicentricidade é atribuível à disseminação linfática intraglandular ou deve-se a diversos focos iniciais. CRILE Jr. (⁴¹) por exemplo, tem este último ponto de vista, baseado em experiência própria, pois, em casos de agenésia ístmica (não havendo, pois, possibilidade de drenagem linfática de um lobo para outro),

encontrou focos em ambos os lados. Evidentemente, pelo menos nestes casos, o carcinoma era multicêntrico em sua origem.

Dos nossos 20 casos de carcinoma papilífero, em 13 reoperações, encontramos comprometimento de ambos os lobos em 5 casos (25,0%).

Do mesmo modo que o carcinoma alveolar, o papilífero geralmente incide em jovens, após a puberdade, e tem evolução lenta. No entanto, diferentemente do alveolar, sua propagação ocorre principalmente por via linfática (¹⁰⁹), comprometendo precoce ou tardiamente os gânglios das cadeias linfáticas cervicais, principalmente a da veia jugular interna, podendo também comprometer os gânglios das cadeias espinais e mediastinais altas. Eventualmente dá metástases pulmonares e, mais raramente, ósseas.

A lesão tireoidiana (tumor primitivo ou primário) poderá ser configurada por um nódulo único, algumas vezes mesmo não evidenciável semiologicamente e a **primeira manifestação da moléstia é o aparecimento de um ou mais gânglios cervicais laterais** (^{33 e 155}); a biópsia desse gânglio mostra tratar-se de neoplasia papilífera tireoidiana metastática em gânglios linfáticos; esse achado tem sido descrito como "tireóide lateral aberrante" ou "bócio benigno metastatizante de CONHEIM" (¹²⁶). Atualmente, a tendência é considerar os casos de tireóide lateral aberrante como metástases cervicais de carcinoma papilífero da tireóide (¹³⁸) e, conseqüentemente, procurar cirurgicamente o tumor primitivo na tireóide, **mesmo sem evidência semiológica de formação nodular**.

Em nossos 20 casos de carcinoma papilífero, a idade média foi aproximadamente de 38,2 anos; 16 eram mulheres e 4 homens; a história em média da moléstia foi de 4,5 anos; em 4 casos, ocorreram metástases em

gânglios cervicais. Desses 4, em três (nºs 32, 62 e 75) o diagnóstico de carcinoma papilífero foi previamente estabelecido por biópsia ganglionar cervical. O caso nº 75 teve o diagnóstico pré-operatório de cisto bronquial. O outro caso (nº 44) é representado por uma paciente que foi submetida à tireoidectomia total complementar (pois já tinha sido operada alhures há cerca de 6 meses), quando não foram constatados gânglios infartados à inspecção cirúrgica. Submetida a controles periódicos de seguimento, cuja sistemática vai adiante exposta, foram, cerca de 1 ano após, semiologicamente identificados gânglios cervicais à direita, razão pela qual a paciente foi reoperada, realizando-se o EGC.

Nos carcinomas papilíferos são incluídos os carcinomas esclerosantes não encapsulados (já referidos anteriormente) considerados microcânceres de pouca malignidade e geralmente encontrados acidentalmente nas tireoidectomias por bócios difusos ou nodulares.

Em nossos 20 casos de carcinoma papilífero, encontramos 2 casos de carcinoma esclerosante não encapsulado. Um caso (nº 54) é representado por uma paciente do sexo feminino com 39 anos de idade referindo crescimento do pescoço há 3 anos. Operada com diagnóstico de bócio nodular, o exame anatomopatológico revelou "carcinoma papilífero esclerosante + bócio colóide multinodular". Submetida à tireoidectomia total não se encontrou foco residual de neoplasia. A paciente teve boa evolução, encontrando-se bem até o momento (cerca de 5 anos). O outro caso (nº 68) corresponde a uma paciente do sexo feminino com 42 anos de idade, portadora de um bócio, clinicamente multinodular simples de duração de apenas 2 meses; submetida à cirurgia, constatou-se tratar de mais um caso com este diagnósti-

co. Não foi reoperada, e está evoluindo igualmente bem, há cerca de 3,5 anos.

3. Carcinoma de células de Hürthle

Em relação ao carcinoma das células de Hürthle, em nossa casuística, encontramos 5 casos de tal carcinoma, representando 5,4% do total. O primeiro caso (nº 1) é representado por uma paciente do sexo feminino, de 54 anos de idade, com história de crescimento do pescoço há cerca de 3 anos. Foi feita TT em 2 tempos, encontrando-se neoplasia remanescente na segunda operação. Vem evoluindo bem. O segundo caso (nº 3) é o de uma paciente do sexo feminino, de 49 anos de idade, com tumoração no pescoço há cerca de um ano e meio, com queixas de disfagia e dispnéia progressivas; submetida à istmectomia, encontrou-se adenocarcinoma de células de Hürthle; na reoperação, não houve reencontro de neoplasia; vem evoluindo bem. O terceiro caso (nº 15) é o de uma paciente do sexo feminino, de 30 anos de idade, com história de crescimento do pescoço há 5 anos. A TT foi realizada num só tempo operatório, em virtude da malignidade revelada pelo exame AP na congelação. Vem evoluindo bem até o momento. Outro caso (nº 58) representado por uma paciente do sexo feminino, de 41 anos de idade, com história de aumento de volume do pescoço há 10 anos. Submetida à TT em 2 tempos operatórios, encontrou-se focos de neoplasia em ambas as operações. Igualmente aos anteriores, vem evoluindo de forma satisfatória até o presente momento.

O derradeiro caso (nº 89) acha-se representado por uma doente com apenas 16 anos de idade, que refere crescimento em volume do pescoço, progressivo, há cerca de 2 anos. O diagnóstico pré-operatório foi de bócio multinodular simples, tendo a mesma sido tireoidectomizada em 3 tempos

operatórios, pois o exame de congelação intra-operatório revelou-se benigno. Na complementação da conduta (2º e 3º tempos cirúrgicos), não foram encontrados focos residuais de neoplasia. A evolução pós-operatória, até o momento, é excelente.

4. Diversidade de comportamento clínico

No entanto, sabe-se que apesar do comportamento relativamente benigno desses tumores, quando os mesmos aparecem ou evoluem em pessoas idosas o seu comportamento clínico é mais grave, podendo mesmo comportar-se como os carcinomas do grupo III, ou seja, anaplásicos. Admite-se, nesses casos, uma "transformação" dos tumores do grupo I para os do grupo III (26).

Em nossa casuística, em dois casos (nº 38 e 46) comprovamos pelo comportamento clínico e ou pelo exame histopatológico essa "transformação". O primeiro caso (nº 38) é o de uma paciente do sexo feminino, com 55 anos de idade, que apesar de ser portadora de um carcinoma folicular da tireóide, teve evolução de 2,5 anos, ocorrendo óbito em virtude de metástases generalizadas; ora, essa história não condiz com o tipo histológico do tumor. O outro caso (nº 46) é representado por paciente do sexo feminino, com 67 anos de idade, que foi tireoidectomizada em outro hospital há 8 anos; o resultado do exame AP foi adenocarcinoma da tireóide; evoluiu bem durante 7 anos, quando foi por nós reoperada, sendo o diagnóstico AP de "carcinoma indiferenciado da tireóide"; a paciente faleceu cerca de 2 meses após esta última cirurgia.

B) CARCINOMAS DO GRUPO III

São carcinomas altamente indiferenciados, anaplásicos, já referidos anteriormente neste trabalho. Incidem, geralmente, em pessoas de idade avançada. Em nossos casos, a idade média foi de 57,8 anos. São alta-

mente invasivos de evolução rápida (geralmente menos de um ano); disseminam-se a custa de metástases em quase todos os órgãos e também invadem os órgãos vizinhos da tireóide (119). Geralmente, são tumores fixos à palpação, de consistência dura, até mesmo pétrea, comprimindo as estruturas nervosas e vasculares do pescoço bem como das vias aéreas e digestivas. São considerados como neoplasias de alta malignidade, devendo ser tratados o mais agressivamente possível, na cirurgia (58). Dos nossos 15 casos, 9 pertenciam ao sexo feminino e 6 eram masculinos; em 8 casos havia história pregressa de nódulo duro e em 6 havia quadro compressivo. A duração da moléstia foi, em média, de 7,3 anos antes do tratamento. Obs.: À primeira vista esta duração "média" da moléstia anterior ao diagnóstico poderá contradizer o que foi mencionado sobre estes tipos de tumores. No entanto, a observação da tabela 3 nos mostra que em 11 casos a história pregressa foi de 1 a 12 meses; nos restantes 4 casos é que tiveram a história longa, elevando, destarte, a média.

Apesar de, na maioria das vezes, sua história ser a acima descrita, a evolução pós-cirurgia foi diferente, em 4 casos. Um deles (caso nº 57) está com uma sobrevida de 4 anos após o estabelecimento de diagnóstico e tratamento; 2 outros (casos nº 5 e 9) estão com 7 anos de evolução; o último, em que também se realizou EGC (caso nº 11) tem 7,5 anos decorridos desde a intervenção radical.

V — DADOS PARA O DIAGNÓSTICO

Apesar de o exame anatomopatológico constituir o único diagnóstico seguro do CT e mesmo de ser este algumas vezes passível de diversas interpretações, lembramos, baseados principalmente em experiência pessoal, os principais elementos que nos têm servido de orientação.

A) DIAGNÓSTICO CLÍNICO

É baseado na história e no exame físico.

1) História — Inicialmente, é necessário realçar que a história clássica de tumor maligno: "crescimento rápido, invasivo, comprometendo as estruturas vizinhas, disseminação metastática em diversos órgãos, consistência dura, freqüentemente pétrea, etc.", quadro que sugere impossibilidade de cirurgia radical e a denominação de "tumor inoperável", não é a história comum do câncer tireoidiano. Esse quadro acima, cujo diagnóstico clínico é geralmente firmado apenas pela história e exame físico e com incidência prevalente em grupos etários mais avançados, representa cerca de 20% dos casos de CT; refere-se aos carcinomas indiferenciados.

Em nossos casos os carcinomas indiferenciados (17 casos), constituíram 16,3% do total dos cânceres (92 casos). O tempo médio da moléstia foi de 59 anos (essa longa duração média, deve-se a 6 casos cuja história de "bócio" era muito longa; nos demais ela foi muito curta, na maioria das vezes, de meses); em relação ao sexo, 10 eram femininos e 7 pertenciam ao sexo masculino. Desses casos, 7 apresentam sintomas e sinais compressivos destacando-se, principalmente, dispnéia e disfagia; tais sinais foram fundamentalmente confirmados pela radiologia (5 casos) que revelou desvios traqueais e compressão extrínseca do esôfago; num caso houve compressão circular da traquéia (Fig. 7). Em 8 casos, o diagnóstico foi feito à custa dos dados clínicos (nºs 4, 7, 20, 29, 31, 17, 34 e 60) baseados na existência de vários sintomas e sinais dos acima descritos. Em três casos (nºs 14, 43 e 46) o diagnóstico foi firmado por biópsia ganglionar prévia. Em seis casos, o diagnóstico de suspeição não foi estabelecido porque a história associada ao exame físico não revelou nenhum dado sugestivo de malignidade.

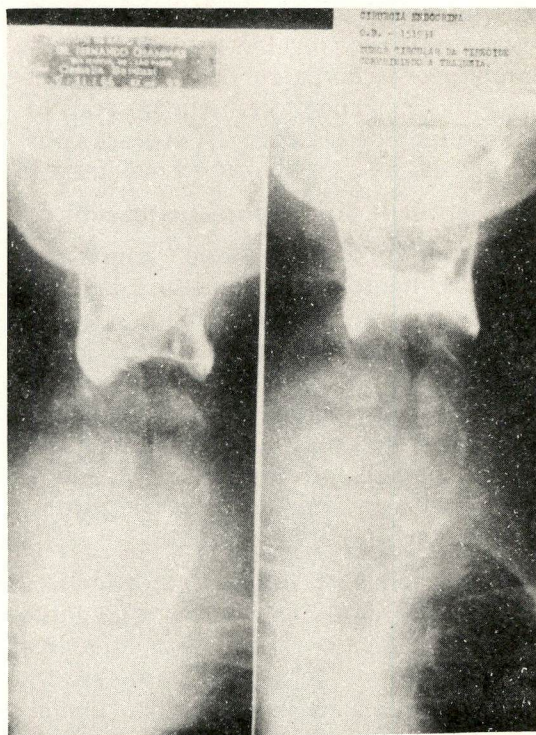


FIGURA 7 — Estudo radiológico da região cervical, evidenciando compressão circular da traquéia.

Já nos carcinomas do grupo I (diferenciados), o diagnóstico, à custa da história, é bastante difícil. Os principais dados que devem ser lembrados são:

a) Presença de nódulo único — No entanto, nem sempre quando o doente refere o aparecimento de nódulo único, existe, realmente, um nódulo solitário; em nossos casos de carcinoma diferenciado, em 37 casos, o paciente referia a existência de um nódulo único; no entanto, em 5 vezes (casos nºs 12, 24, 36, 44 e 84), não se tratava efetivamente de um nódulo único. Na realidade, tratava-se de um bócio multinodular conforme verificou-se durante o ato cirúrgico. METROPOL e MYES⁽⁹⁴⁾ em 59 casos de CT, encontrou: em 69% dos casos, nódulo único, em 15% dos casos, bócio multinodular, em 11% dos casos, bócio difuso e em 2 casos de carcinoma anaplási-

co não havia, progressivamente, bócio difuso ou nodular.

Naturalmente, o nódulo único de crescimento rápido (meses) é mais sugestivo de neoplasia do que o de evolução lenta. Em nossos 49 casos, a história do nódulo foi bastante longa, conforme podemos observar na Tabela 5.

TABELA 5 — Duração da moléstia em 49 casos com diagnóstico clínico de Bócio Uni-nodular.

Duração da Moléstia (anos)	Nº casos
1 — 3	27
3 — 5	10
5 — 10	6
10 — 15	4
+ 15	2
Total	49

b) Incidência em indivíduos jovens — Os carcinomas do grupo I incidem, geralmente, em indivíduos jovens, tendo crescimento lento. Na nossa casuística, a incidência etária média dos tumores papilíferos situou-se em 38,2 anos e a do alveolar em 46,6 anos. É, pois, uma incidência em idade diferente do que ocorre com os tumores do grupo III, cuja idade média foi de 57,8 anos.

c) Irradiações progressas — (principalmente na infância) — Já nos referimos a essa possível associação que sempre deve ser lembrada como uma possível gênese dos carcinomas do grupo I.

2) Exame Físico — Após uma anamnese detalhada e orientada, o exame físico, acompanhado por acurada semiologia cervical, completa o diagnóstico clínico que, como já vimos, é muitas vezes,

confirmado pelo exame AP como ocorreu em muitos dos nossos casos do grupo III, principalmente naqueles em que havia compressão das vias aerodigestivas superiores.

Entretanto tal achado não é patognomônico de malignidade; no bócio compressivo (não maligno), geralmente a história tem longa duração e a localização do bócio é intratorácica ou retroesternal. No entanto, como esses casos são tributários da terapêutica cirúrgica, o diagnóstico poderá ser esclarecido, *a posteriori* pelo exame AP.

Já nos carcinomas do grupo I, o achado mais freqüente é um nódulo único, solitário, sem indícios clínicos de malignidade. Em nossos 73 casos, de carcinoma do grupo I, à semiologia, encontramos em 47 casos um nódulo único, em 20 mais de um (multinodular) e em 6, a glândula era normal.

As características físicas do nódulo ou dos nódulos (tais como consistência dura, imobilidade à deglutição, etc.), também auxiliam o diagnóstico clínico. Por outro lado, a consistência dura, pétrea, pode ocorrer também nas calcificações e tireoidites.

O critério de malignidade em estágios, usado pelos cancerologistas, é dificilmente seguido pelos tireoidologistas. Ele teria valor, na nossa opinião, já nos graus mais avançados. O sistema T.N.M., proposto pela Organização Mundial da Saúde, embora empregado com êxito a outros numerosos territórios da economia, ainda não está devidamente equacionado em relação ao Câncer da Tireóide. JACOBSON (76) divide o câncer da tireóide em 4 estágios:

I — Tumor primário móvel ou pouco aderente, sem comprometimento ganglionar.

II — Tumor primário móvel ou pouco aderente com gânglios cervicais palpáveis.

III — Tumor primário fixo: gânglios cervicais palpáveis, algumas vezes, bilateralmente.

IV — Tumor primário fixo com extensas metástases.

É necessário salientar, também, que o quadro compressivo, por si só não é patognomônico de carcinoma. Como já afirmamos anteriormente, o bócio, à medida que cresce, principalmente no sexo masculino, pode levar a um quadro compressivo, de maneira gradual e progressiva. Assim, ocorrem compressão e desvio da traquéia produzindo distúrbios respiratórios e de fonação, compressão do esôfago cervical e eventualmente do hipofaringe, levando à disfagia e odinofagia; compressão das veias cervicais levando a estase jugular, e compressão dos nervos laríngicos recorrentes ocasionando parestesia ou paralisia da ou das cordas vocais. O comprometimento do nervo recorrente com conseqüente parestesia ou paralisia da corda vocal, na ausência de bócios de grandes dimensões, é bem sugestivo de neoplasia, sendo indicativo de **invasão** do nervo (e não **compressão**).⁴⁾

Por outro lado, cumpre salientar ser muito rara a compressão do nervo, porque seu diâmetro pequeno e sua situação topográfica (¹⁵) dificilmente permitem uma compressão com possível repercussão sobre a corda vocal.

Em nossos casos, em 13, houve quadro clínico progressivo de compressão; dentre esses casos, 7 eram de neoplasia indiferenciada e 6 eram de neoplasia diferenciada. Em relação ao sexo, 8 eram masculinos e 5 femininos; em três casos, houve paralisia de uma corda vocal pré-operatória; nesses casos o achado cirúrgico justificou o achado endoscópico.

B) EXAMES COMPLEMENTARES

No que se refere aos exames que avaliam apenas quantitativamente a função

tireoidiana, devemos acentuar que, na maioria das vezes, os mesmos se situam dentro da faixa de variação da normalidade, pois, raras vezes, ocorre associação entre carcinoma e disfunção tireoidiana. Analisemos as seguintes eventualidades:

a) **Associação com hipofunção:** possivelmente, só nas fases avançadas, em carcinomas multicêntricos atingindo ambos os lobos com grande crescimento invasivo. Não tivemos nenhum caso em nosso material. Vale a pena mostrar o mapeamento do caso nº 13 (carcinoma folicular) no qual apesar de o tumor destruir quase todo o parênquima glandular (Fig. 8), a paciente apresentava-se clínica e laboratorialmente eutireoidiana.

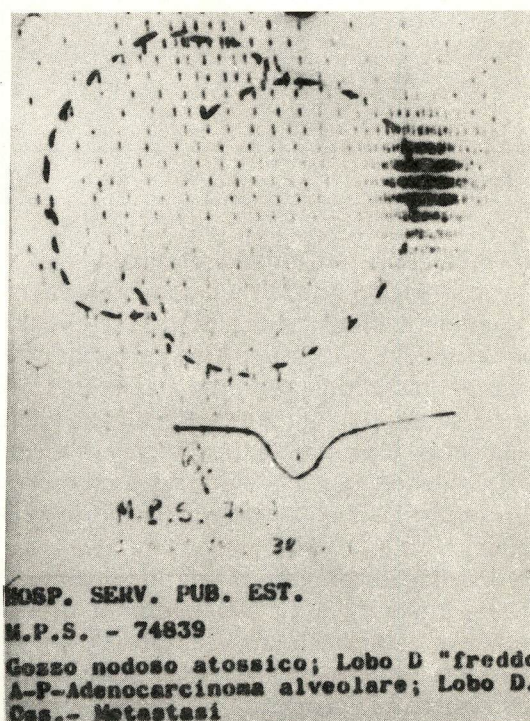


FIGURA 8 — Cintilograma do caso nº 13.

b) Nos raros casos da **associação carcinoma papilífero com tireoidite crônica de Hashimoto** de longa duração poderá haver

hipofunção, não devida à neoplasia, porém, decorrente da auto-agressão tissular.

c) Associação com hipertireoidismo ou com nódulo hipercaptante é bastante rara (22, 33, 42, 57, 66, 68, 91, 94, 106 e 158).

Nos nossos casos, a Associação ocorreu em 4 casos (4,3%). Esses 4 pacientes apresentavam quadro clínico e laboratorial de hipertireoidismo; foram preparados com drogas antitireoidianas e operados por bócio tóxico. O exame AP em parafina é que revelou malignidade. (Fig. 9).

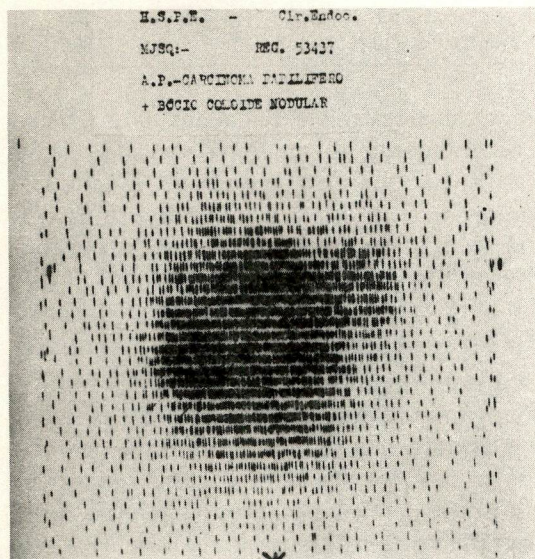
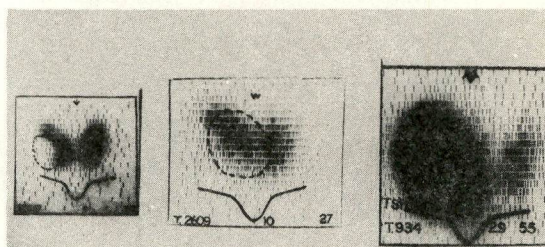


FIGURA 9 — Nódulo "quente" de tireóide; A-2: carcinoma papilífero + bócio coloide nodular (caso nº 12).

1 — Eletroforese: Em 1956, ROBBINS e COL. ⁽¹¹³⁾ demonstraram eletroforeticamente, uma proteína específica no soro de doentes portadores de CT, diferente dos compostos iodados tireoidianos habituais; postulou-se, então, que a presença dessa proteína seria conseqüência da anormalidade da glândula devido ao carcinoma. Tem-se referido, também à custa de pesquisas com IRA, maior quantidade de iodo-tirosinas no soro de doentes portadores de carcinoma ⁽¹⁰⁾ bem como um

composto identificado eletroforeticamente.

2 — Cintilografia — (mapeamento) — Constitui um método auxiliar e atual para o diagnóstico das neoplasias tireoidianas. É principalmente indicado nos bócios nodulares; à cintilografia, o nódulo tireoidiano é classificado em: "frio" (não captante ou hipocaptante), "morno" (normocaptante) e "quente" (hipercaptante) sempre em relação à concentração radioisotópica relativa do parênquima circunjacente. Nas Figuras 10 A, B, C podemos observar os três tipos cintilográficos de nódulo.



FIGURAS 10 A, B, C — Nódulos "Frio" "morno" e "quente", respectivamente.

A literatura, bem como nossa experiência pessoal, mostram que o CT está muito mais freqüentemente associado ao nódulo "frio" que aos nódulos "mornos" e "quentes" ^(16, 22, 33, 44, 81, 90, 92, 125 e 146) nos bócios uninodulares. No caso dos bócios multinodulares, a incidência de malignidade é maior quando existem área ou áreas "frias" ⁽³³⁾. No entanto, é necessário salientar que **nem todo nódulo "frio" é igual a carcinoma**; por outro lado, é possível o encontro de carcinoma em nódulo "morno" ou "quente" ⁽⁹⁰⁾.

Em relação ao primeiro aspecto, em 376 nódulos "frios" nos quais estudamos, o exame AP revelou os resultados relatados na Tabela 6.

Nos nossos casos, pois, a incidência de CT em nódulo único, "frio", foi de 8,3%. Estes

dados são bem inferiores aos referidos pela literatura conforme podemos observar na Tabela 7.

TABELA 6 — Substrato morfológico de 376 casos de nódulos únicos ao exame clínico e “frios” à cintilografia tireoidiana.

Adenoma	Tipo Hist.	“Frio”
	Folicular Papilífero Hürthle	91 3 9
Total		103 (26,3%)

Boc. Colóide		
	Uninod. Multinod. Difuso	53 176 4
Total		233 (58,9%)

Carcinoma		
	Folicular Hürthle Papilífero Indiferenc.	21 4 5 3
Total		33(8,3%)

Tir. crônica	24 (6,0%)
--------------	-----------

Tir. subaguda	1 (0,2%)
---------------	----------

Adenoma paratir.	1 (0,2%)
------------------	----------

TABELA 7 — Incidência de carcinoma em nódulo “frio”, referida por diversos autores.

Autores	Nº de casos de Nódulo Único “Frio”	% de Malignidade
Groesbeck (68)	94	14,5
Shimaoka e col. (125)	20	15
Dobyns (47)	?	14 — 24
Meadows e col. (90)	67	23
Perlmutter e col. (106)	?	24
Johnson e col. (79)	?	25
Dingledine (45)	?	17 — 28
Campos e col. (22)	47	32
Bonnard e col. (16)	23	34,8

Uma das possíveis explicações para a baixa percentagem de malignidade da nossa casuística, quando comparada às citadas, pode ser atribuída à alta incidência de bócio colóide em nosso meio. Assim, conforme vemos na Tabela 6, em 58,9% dos nódulos “frios” o substrato histopatológico encontrado foi bócio colóide.

Dos nossos casos de CT, em 87 foi feito o mapeamento pré-operatório. Desses, em 3 a glândula era semiologicamente normal. Em outros 3 a imagem sugeria um bócio difuso e 81 eram nodulares. O achado cintilográfico está condensado na Tabela 8.

CIR. END. (HSPE-FM0)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

ASPECTO SEMIOLÓGICO	ASPECTO CINTILOGRÁFICO						TOTAL
	NÓDULO(S) OU			ÁREA(S)		DENSIDA- DE CINTIL.	
	FRIO	MORNO	QUENTE	FRIO+ QUENTE	FRIO+ MORNO		
NÓDULO ÚNICO	40	8	3	—	—	—	51
MULTINODULAR	12	3	0	1	14	—	30
BÓCIO DIFUSO	—	—	—	—	—	3	3
TIR. NORMAL	—	—	—	—	—	3	3
TOTAL	52	11	3*	1	14	6	87

* nos 3 casos a neoplasia situava-se fora do nódulo.

TABELA 8 — Aspecto cintilográfico de 87 casos de carcinoma tireoidiano, dos quais, clinicamente, 81 eram nodulares.

Observamos, pois, que dos 81 casos de CT em que havia um ou mais nódulos, em 52 o

mapeamento revelou área ou nódulo "frio"; limitando esses resultados para os casos de nódulo único (51 casos), vemos que o tireograma revelou nódulo "frio" em 40 casos. Não devemos, pois confundir esses dados em que **partimos da neoplasia** e encontramos alta porcentagem de nódulo "frio" com os anteriores nos quais **partimos de nódulo "frio"** e procuramos a porcentagem de carcinoma. Segundo dados da literatura (⁴⁷, ⁸⁷) só os carcinomas alveolares são captantes; a eventual captação encontrada no papilífero deve-se a áreas alveolares de permeio com o mesmo (misto); também, os carcinomas de células de Hürthle bem como os medulares e os anaplásicos não captam iôdo radioativo. Concluimos afirmando que embora exista uma correlação estreita entre nódulo "frio" e CT, também é verdade que **a maior parte dos nódulos hipofuncionantes ou "frio" é benigna** (¹¹⁶e⁶⁹).

Também, pela apreciação do quadro vemos que em alguns casos de câncer o nódulo único não era "frio", porém "morno" em 8 vezes e "quente" em 3 casos. Não podemos, no entanto, asseverar que o carcinoma estava localizado no nódulo hipercaptante; provavelmente o mesmo estava situado fora do nódulo, ocorrendo, destarte, uma coexistência de 2 processos. Há autores como DOBYNS (⁴⁶), que afirmam categoricamente não existir câncer em nódulo ou massa hiperfuncionante. Outros como SCAZZIGA e BÉRAUD (¹²¹) referem o encontro de neoplasia em nódulo "morno".

Concluimos que a cintilografia é um elemento auxiliar diagnóstico de grande valia, devendo, sempre que possível ser feita, principalmente, nos casos de bócio nodular.

Mesmo nos carcinomas diferenciados, o nódulo carcinomatoso é "frio" (embora potencialmente funcionante) porque o tecido normal tem muito maior atividade

funcional, decorrente de sua maior diferenciação histológica. O mesmo pode ocorrer com as metástases desses tumores. Somente após a exérese ou à destruição actínica da glândula é que tais metástases passam a captar iôdo radioativo de maneira significativa.

3 — Exame radiológico: Tem pequeno valor diagnóstico. No que se refere à compressão das vias aéreas e digestivas, podemos encontrar esse quadro, com maior frequência nos carcinomas indiferenciados. Assim, nos nossos 15 casos de carcinomas indiferenciados em 7 encontramos quadro radiológico compressivo. (Fig. 11) Nos diferenciados, em 3 casos encontramos quadro radiológico de compressão. (Fig. 12)

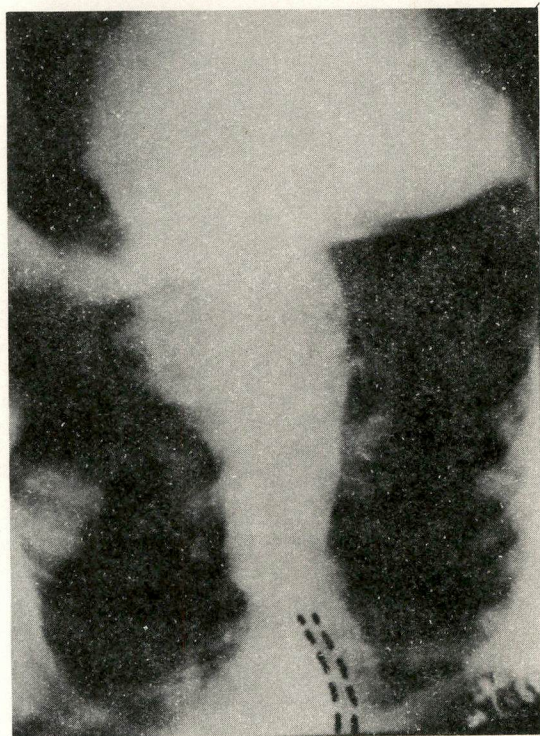


FIGURA 11 — R-X de tórax, em caso de neoplasia indiferenciada, podendo-se apreciar o desvio traqueal para a D.

No entanto, encontramos também quadro

compressivo radiológico em cerca de 18% das tireoidectomias cujo diagnóstico não era de carcinoma.

Outro ponto citado na literatura é a associação entre carcinoma e calcificação. Há autores (^{62, 74, 82, 122, 126 e 150}) que correlacionam os achados de micro-calcificações radiológicas pré-operatórias com o encontro do carcinoma, referindo-se principalmente aos corpos psammomatosos encontrados no carcinoma papilífero.

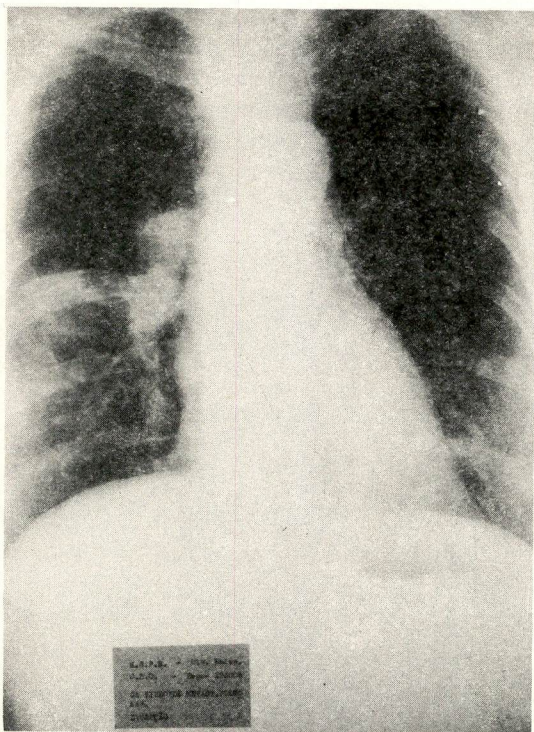


FIGURA 12 — Radiografia de tórax em caso de neoplasma diferenciada, onde se nota desvio traqueal para a E.

Nos nossos casos, em 5 foi feito exame radiológico cervical; encontramos calcificações radiológicas em 1 caso (caso nº 34); por outro lado, nesse caso, em que fizemos radiologia cervical a patologia cirúrgica foi de um carcinoma indiferenciado da tireóide.

Não conseguimos, pois, estabelecer esta associação, possivelmente porque julga-

mos que a maior parte dos nossos doentes procede de áreas endêmicas; ora, nessas áreas, os bócios nodulares de longa evolução, sofrem processos regressivos e degenerativos, hemorrágicos, etc., e frequentemente apresentam, radiológica, clínica e anatomopatologicamente, áreas calcificadas.

4 — Arteriografia: BOBBIO e BEZZI (¹⁵) dão ênfase à arteriografia (feita através das aa. subclávias) para o diagnóstico diferencial do carcinoma com outras tireopatias. Não temos experiências com este método que não é usado em nosso meio.

5 — Cromatografia: Ao lado da eletroforese, a cromatografia em camada fina ou coluna tem sido usada para a identificação de compostos orgânicos iodados diferentes dos habituais, eventualmente encontrados no soro de pacientes portadores de CT. Nos nossos casos, estamos justamente iniciando essa nova modalidade de exame, em camada fina, através de cromatoplaças recobertas com celulose, com resultados ainda imaturos.

6 — Biópsia por aspiração ou com agulha rotatória: Ambos os métodos têm sido descritos com resultados variáveis. Por dois motivos principais não empregamos esse método:

- a) perigo de implantação tumoral nos tecidos superficiais (^{36, 69, 112 e 128});
- b) a agulha poderá atingir tecido não neoplásico apesar de existir área ou áreas neoplásicas na glândula e assim proporcionar um falso resultado. Não realizamos esse exame rotineiramente. Já realizamos em diversos casos a biópsia por aspiração com resultados nem sempre concordantes com exame AP por inclusão parafínica.

7 — Exame anatomopatológico por congelção: Esse exame é feito de rotina no nosso Serviço e dentro de suas limitações tem nos auxiliado. Assim, dos 92 casos

de CT, em 58 deles foi feito esse exame. Em 21 casos o resultado foi benigno. O confronto desses resultados com os obtidos pelo exame feito em inclusão parafínica está resumido na Tabela 9. Como podemos inferir, pela atenta análise dessa Tabela, obtivemos 36,2% de resultados de "falsos negativos" e 0% de "falsos positivos".

Fazendo-se agora uma análise crítica da associação do diagnóstico clínico com o laboratorial, vemos que o diagnóstico do CT depende de um conjunto de dados que devem ser interpretados com bastante critério pelo médico, lembrando sempre que o raciocínio clínico deve ser supremo, auxiliado e não baseado unicamente em achados laboratoriais. Encerrando essas considerações sobre o diagnóstico, constatamos que a **única prova de certeza** é o exame AP por inclusão parafínica; no entanto, mesmo essa prova morfológica, algumas vezes, oferece algumas dificuldades de interpretação.

CIR. END (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

CONGELAÇÃO	PARAFINA				TOTAL	%
	FOLIC	PAPIL	CHURTHLE	ANAPLAS		
BENIGNO	15	4	1	1	21	36,2*
INCONCLUSIVO	15	6	3	2	26	44,8
MALIGNO	4	3	0	4	11	18,9

* 36,2% de "falso negativo"
0% de "falso positivo"

TABELA 9 — Confronto entre o exame anatomopatológico feito por congelação e em inclusão parafínica, em 58 casos de carcinoma da tireóide.

O exame AP por "congelação" não pode esclarecer todos os casos como vimos neste material, o que também já tem sido mencionado na literatura (¹⁰, ¹⁴ e ¹¹⁶).

Outro ponto que deve ser referido é o encontro de nódulo no exame AP. Muitas vezes, o diagnóstico clínico é de nódulo único e o cirúrgico também o confirma.

No entanto, o corte da peça, durante o exame AP, revela a existência de mais de um nódulo; outras vezes, o exame revela a presença de um único nódulo; neste último caso, a possibilidade de malignidade é maior (³³).

VI — TERAPÊUTICA

A terapêutica dos tumores tireoidianos também constitui um ponto bastante discutido na literatura; julgamos bastante importante este tópico, senão talvez o de maior significação, do ponto de vista prático, uma vez estabelecido o diagnóstico.

Na grande maioria dos casos (73 casos), adotamos em **19 casos, uma conduta uniforme**, padronizada, de tratamento; nos outros, devido principalmente ao estado avançado da moléstia, o tratamento teve finalidade diagnóstica e/ou descompressiva (Tabela 10).

CIR. END. (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

	Nº DE CASOS	%
SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA TOTAL	73	79,3
NÃO SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA TOTAL	19*	20,7
Nº TOTAL DE CASOS	92	100,0

NÚMERO DE CASOS SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA TOTAL

(*) incluem-se aqui os casos que recusaram a reoperação, e os em que a mesma teve apenas finalidade diagnóstica e/ou descompressiva.

TABELA 10 — Número de casos submetidos à tireoidectomia total.

Dos 19 casos deste grupo, 2 casos eram na verdade de carcinoma metastático na tireóide cujo tumor primitivo situava-se em outra parte do organismo.

O primeiro caso (caso nº 17) era de um paciente com 66 anos de idade, internado com quadro pulmonar sugestivo de neo-

plasia; à palpação da tireóide, individualizavam-se 2 nódulos de consistência dura, situados no lobo D. O paciente faleceu a seguir. A necrópsia revelou tratar-se de "carcinoma mucoepidermóide de brônquio principal esquerdo, com metástases na tireóide, além de outros órgãos".

O segundo caso (caso nº 14) é representado por uma paciente de 72 anos, internada com derrame no hemitórax direito. Como apresentasse nódulo no istmo da tireóide, de consistência dura e um gânglio cervical esquerdo, este foi biopsiado, com o resultado de "adenocarcinoma metastático em gânglio linfático". Como as condições gerais da doente não permitissem cirurgia mais ampla foi feita biópsia de tireóide, com o diagnóstico anatomopatológico de "carcinoma indiferenciado infiltrando tecido tireoidiano; não houve evidências histológicas que permitissem assegurar a origem tireoidiana ou metastática da neoplasia".

Como em outros 2 casos, a classificação histopatológica não foi possível, restam-nos 15 casos, todos de tumores primários da tireóide. Desses, 4 eram foliculares (26,6%) e 11 eram indiferenciados ou anaplásicos (73,4%). Dos 4 pacientes portadores de carcinoma folicular, 3 eram do sexo feminino; a idade média foi de 58 anos, e a média de duração da moléstia foi cerca de 7 anos; dos 11 indiferenciados, 6 pertenciam ao sexo masculino e 5 eram do sexo feminino; a idade média foi de cerca de 60 anos e a média da duração da moléstia foi de 10,3 anos. Em todos os casos, devido principalmente às más condições locais e gerais, foi feita uma tireoidectomia parcial descompressiva (10 casos) ou unicamente para biópsia (5 casos).

Desses 15 casos, 1 está sem controle (indiferenciado) (caso nº 60); outro caso está com boa evolução há 10 anos (caso nº 19) (recusou a reoperação); os 13 restantes

faleceram entre 1 dia e 5,5 anos após a cirurgia; o óbito pôde ser imputado diretamente ao tumor em 11 casos (geralmente por metástases pulmonares), e em 2 casos, a **causa mortis** permaneceu duvidosa.

Desses 15 casos, o diagnóstico pré-operatório foi feito em 9 casos. Desses 9 casos, 2 tinham diagnóstico prévio de carcinoma (operação pregressa e biópsia ganglionar). 2 eram suspeitos em virtude do quadro sugestivo de metástases pulmonares e ósseas, e em 5, o diagnóstico de suspeição foi atribuível à anamnese e ao exame físico. Em 3 desses casos (nºs 7, 39 e 59) cujo mapeamento revelou alguma captação, administramos IRA em dose terapêutica na tentativa de destruição da área captante que concentrava IRA perto da lesão primária⁽⁶⁹⁾. No entanto, o resultado não foi bom, pois, os três pacientes faleceram num período de 6 meses e 2 anos após a administração.

Como já referimos, pudemos submeter um grupo de 73 casos a um esquema de tratamento padronizado; assim, representam a maioria dos 92 casos apresentados.

Desses 73 casos, dois não fizeram tireograma (uma estava grávida) (caso nº 18) e a outra "contaminada" com iodo (caso nº 38); ambas eram portadoras de nódulo único; em 3 casos não havia nódulos palpáveis, sendo a indicação cirúrgica estribada no laudo AP de biópsias ou operações realizadas fora deste Hospital (casos nºs 28, 51 e 55). Em outros 2 casos (nºs 62 e 66), os diagnósticos pré-operatórios foram respectivamente de metástase cervical questionável e de cisto tireoglossal; em ambos os casos, a tireóide apresentava-se com características normais.

Resta-nos mencionar que, no material analisado, foram observados 2 casos de associação entre hipertireoidismo e neoplasia; um era um caso de bócio multinodular

tóxico recidivado (caso nº 44) e o outro de um adenoma tóxico (caso nº 22); nos dois casos o resultado do exame AP foi de carcinoma papilífero (um associado com tireoidite crônica e outro com bócio, colóide nodular).

O esquema de tratamento que temos seguido, nos casos que denominamos como tendo sido submetido à **conduta uniforme**, é o seguinte:

1. Tireoidectomia total em todos os pacientes (em um ou mais tempos operatórios).
2. Esvaziamento ganglionar cervical radical nos casos em que existem gânglios cervicais "contaminados".
3. Destruição, pelo IRA, das metástases ósseas e pulmonares bem como de restos cervicais de tecidos tireoidianos.
4. Em alguns casos, radioterapia após a cirurgia.

A fim de expor melhor os resultados, subdividimos o tratamento em cirúrgico e complementar.

A) TRATAMENTO CIRÚRGICO

Esse tratamento é baseado fundamentalmente na tireoidectomia, complementada ou não com o EGC bem como com o IRA.

1 — **tireoidectomia total:** — Dos 92 pacientes, em 73 (79,3% dos casos) foi realizada a TT. Em 14 casos, a operação foi realizada num só tempo; em 55, em dois tempos; e em 4, em três tempos operatórios. Vê-se por esses dados que o denominador comum do tratamento do carcinoma da tireóide foi a TT. Só não foi realizada em dois dos nossos casos (nºs 68 e 69), por tratar-se, o primeiro, do denominado carcinoma papilífero esclerosante, também denominado de Hazard-Crile, e o segundo, porque o paciente recusou a reoperação. Em relação ao primeiro caso, dado o caráter bastante benigno do mes-

mo, a conduta foi não reoperá-lo, aguardando seu seguimento evolutivo.

A tireoidectomia total, principalmente no carcinoma papilífero, não é aceita por todos^(32, 41, 94, 111, 138). Justificamo-la apoiados em grande número de autores^(27, 28, 31, 34, 35, 46, 47, 58, 109, 119, 128, 132, 136, 140, 144, 156) principalmente por dois fatores: **a)** possibilidade ulterior de tratamento das eventuais metástases com IRA^(66, 70, 86, 109, 130), o que ocorreu nos casos nºs 10, 13, 38 e 59, cuja documentação foi exposta já neste trabalho em páginas anteriores; **b)** pela multicentricidade do carcinoma na glândula, quer por disseminação metastática intratireoidiana, ou quiçá, por múltiplos focos de origem. RUSSEL e COLS.⁽¹²⁰⁾ num estudo anatomoclínico sistematizado verificaram que, em 87% dos casos, o carcinoma ultrapassava o lobo que continha o tumor primitivo.

Assim em 48 casos de CT reoperados, em 20 (41,6% dos casos), encontramos focos neoplásicos "residuais" no outro lobo.

Esta percentagem reflete um dado médio, pois, pela observação da Tabela 11, vere-

CIR. END. (HSPE-FMO)

CA DE TIREÓIDE

(jul 62 a dez 72)

TIPO HISTOLÓGICO	CASOS REOPER.	ENCONTRO DE CARC.	
		Nº DE CASOS	%
FOLICULAR	29	13	44,8
PAPILÍFERO	13	5	38,4
CÉL. HÜRTLE	5	2	40,0
INDIFERENCIADO	1	0	0,0
TOTAL	48	20	41,6

TABELA 11 — Casos reoperados, nos quais encontrou-se neoplasia "residual" do outro lado.

mos que tal fato foi constatado em 44,8% dos foliculares, em 38,4% dos papilíferos e em 40,0% dos carcinomas de células de Hurthle.

Tal fato, em nosso entender, por si só, já justifica a adoção da tireoidectomia total como a conduta terapêutica mínima a ser adotada frente a um carcinoma de tireóide, pelo menos em nosso meio.

No que se refere à realização da TT, dos 73 casos, apenas em 14 casos executamo-la num só tempo operatório. Em 55, realizamos em 2 tempos e em 4, a mesma foi feita em 3 tempos cirúrgicos porque nos baseamos, principalmente, no resultado do exame anatomopatológico por congelação intra-operatória, o que foi feito em 58 casos.

Nos restantes, tal procedimento não foi adotado, por tratar-se de bócio tóxico, nódulo quente, por já ter sido feito o diagnóstico alhures em operação prévia, ou pela sua inexequibilidade. Nesses 58 casos, o resultado do exame anatomopatológico por congelação foi: maligno em 11 casos; benigno em 21 e inconclusivos em 26 casos. Tais resultados, bem como sua tradução percentual, acham-se consignados na Tabela 9.

É óbvio que somente no caso em que o resultado foi maligno é que completamos, num primeiro tempo, a tireoidectomia total. Nos casos em que o resultado do exame anatomopatológico não revelou malignidade, (benignos e inconclusivos), bem como nos que não havia suspeita pré-operatória de neoplasia (não tendo sido, conseqüentemente realizada a biópsia por congelação), a TT foi realizada em dois tempos, num total de 55 casos, como foi assinalado. Em 4 casos, no entanto, após essa segunda cirurgia a cintilografia revelou restos significativos de tecido tireoidiano. Assim sendo, realizamos uma terceira inter-

venção cirúrgica completando-se, pois, a TT em três tempos operatórios.

O esvaziamento ganglionar radical foi empregado unicamente nos casos em que, intra ou pós-operatoriamente, foram encontrados gânglios "contaminados" ou seja, sede de metástases, diagnosticados pela biópsia de congelação ou pelo exame histopatológico em inclusão parafínica. Em nenhum caso fizemos o esvaziamento "de princípio", preconizado por muitos A^a (^{33, 56, 77, 88, 97, 103}). Tal procedimento foi por nós empregado em 6 casos; em 5, durante o ato cirúrgico, encontramos gânglios "contaminados" e as biópsias por congelação da glândula e do gânglio revelaram malignidade. Nesses casos, realizamos a tireoidectomia total acrescida do EGC ou vice-versa, isto é, EGC e tireoidectomia total em monobloco dirigindo-se para o tumor.

Em 1 caso (caso nº 44), 9 meses após a cirurgia, apareceram gânglios cervicais e a biópsia revelou metástases de CT. Nesse caso, foi realizado somente o EGC, pois a tireóide já tinha sido retirada totalmente numa sessão operatória anterior.

Como já acentuamos anteriormente, após a retirada total da glândula (tireoidectomia total), temos a possibilidade de identificar, isotopicamente, e também de "queimar" com IRA, eventuais metástases funcionantes de carcinomas diferenciados, principalmente o folicular, na nossa experiência.

Assim em 4 casos detectamos metástases ósseas; em 2 desses casos (nºs 10, 13) as metástases eram ósseas e pulmonares. Em 1 caso (caso nº 38), as metástases eram exclusivamente pulmonares.

Após a retirada completa da tireóide tentamos destruir as metástases com IRA. Em 2 desses casos (casos nºs 38, 10) os óbitos ocorreram, respectivamente aos 6 meses e 1 ano após a realização da TT. O outro

caso (caso nº 13), vem evoluindo bem, há cerca de 10 anos.

Conceito de tireoidectomia total

A realização de uma tireoidectomia total por carcinoma implica em alguns problemas de ordem técnica, pois, para ser **total**, ou seja, não deixar nenhum resto de tecido tireoidiano, ela deve ser extra capsular, nessa situação, devem ser identificados os nervos laríngicos e as glândulas paratireóides, o que nem sempre é possível; por outro lado, em algumas vezes, a extensão do tumor e sua infiltração local nos obriga ao sacrifício dessas estruturas nobres, a fim de não perdermos a radicalidade da operação.

O controle da exérese de todo o tecido tireoidiano é realizado, em nosso Serviço, com auxílio de dados clínicos. Dentre estes últimos, evidencia-se a importância da cintilografia com IRA, feita cerca de 6 semanas após a cirurgia, como preconizam HAMBURGER⁽⁶³⁾ e CATZ⁽²⁷⁾. Não deve ser feita em tempo inferior porque antes desse tempo, devido a diversos fatores⁽¹¹⁷⁾ o tireograma, bem como os níveis de captação do radioisótopo não se revestem de fidelidade suficiente⁽¹¹⁷⁾.

Nos nossos 73 casos em que foi realizada a TT, o exame cintilográfico feito após a cirurgia revelou os seguintes resultados:

a) Ausência completa de tecido tireoidiano em 26 casos (38,8%). Um exemplo poderá ser observado na Figura 13.

b) Presença de tecido tireoidiano quantitativamente significativo em 41 casos. Portanto, de 67 TT, em 41 (61,2%), necessitamos complementá-las com IRA; CATZ e COLS.⁽²⁸⁾ complementaram-nas em 96% dos casos.

Nesses últimos casos, dependendo da massa do tecido restante (calculada em função da captação de IRA em 24h) podemos

reintervir cirurgicamente ou administrar uma dose elevada de IRA para "queimar" esses restos. Em nossos casos, apesar de planificarmos uma tireoidectomia total, em 41 casos, a cintilografia pós-operatória revelou tecido residual funcionante. (Fig. 14). Esses restos foram retirados cirurgicamente sendo o ato cirúrgico orientado pelo contador de IRA intra-operatório. Quarenta e um foram "queimados" com IRA à custa de 1 ou mais doses, sem necessidade de mais um tempo cirúrgico.

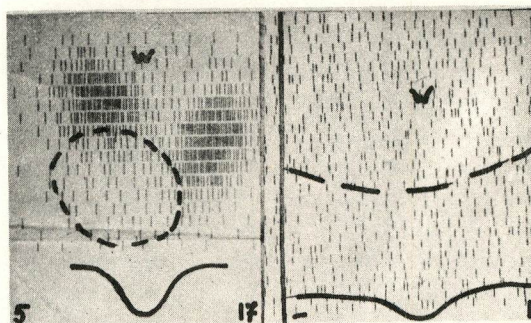


FIGURA 13 — Tireogramas pré e pós-operatório, evidenciando a realização de uma tireoidectomia total, em um só tempo operatório.

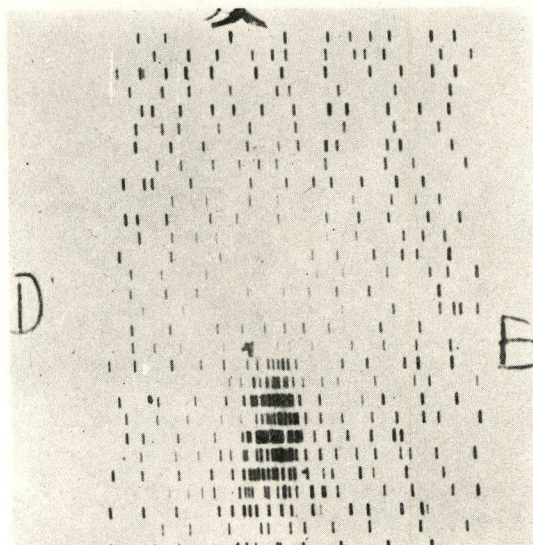


FIGURA 14 — Cintilografia tireoidiana, evidenciando pirâmide residual, após a realização da tireoidectomia total.

Esse controle cintilográfico aprimorou consideravelmente o conceito de **tireoidectomia total**. Há alguns anos atrás, quando inexistia esse tipo de exame, muitos casos considerados cirurgicamente, como tireoidectomias totais eram, na verdade, tireoidectomias subtotais.

Seria preciso, pois, para um adequado confronto de resultados que os diferentes autores mencionassem se a TT foi ou não "controlada" pelo mapeamento, pois, como vimos em nossos casos, a TT nem sempre é anatomicamente completa; SILVER⁽¹²⁶⁾ afirma que raramente a mesma é completa. Um método prático e indireto de controle para os que não dispõem desse exame é a própria evolução clínica desses pacientes, pois, após a realização de uma TT "completa" os mesmos entram em mixedema num período variável entre 30-40 dias. (Fig. 15).



FIGURA 15 — Facies mixedematosa.

Para incrementar a captação desse eventual tecido glandular residual localizado na loja tireoidiana, bem como para "ativar" eventuais metástases utilizam-se, na prática, diversos métodos, todos visando um aumento da taxa de TSH circulante; destarte, temos:

a) Após a TT, durante as 6 semanas necessárias para a cintilografia não administramos terapêutica supletiva (hormônio tireoidiano)^(109, 110); como esse período ultrapassa a vida média dos hormônios tireoidianos, o paciente entra em mixedema, caso a tireoidectomia tenha sido realmente total.

Ora a sensível queda ou desaparecimento dos hormônios tireoidianos periféricos acarretam um aumento endógeno de TSH circulante que estimula os eventuais restos de tecido na loja tireoidiana bem como eventuais metástases funcionantes.

b) Associadamente ou não ao item a pode-se administrar 3 ou 5 ampolas de TSH exógeno com a mesma finalidade; em seguida, após uma dose de IRA, procede-se à cintilografia^(29, 9) (teste de estímulo).

c) Administração de propil-tiuracil para aumentar a captação de IRA. Pelo eventual tecido tireoidiano residual, quer na loja tireoidiana, quer em localizações metastáticas^(110, 118, 123, 126, 139).

d) Recentemente, tem-se preconizado a depleção de iodetos plasmáticos^(7, 70, 102, 126, 129) à custa de dieta carente em iodo, manitol, etc, para aumentar ainda mais o TSH endógeno circulante. Ainda não temos todavia, experiência com esse método.

Em nossos casos, em 26 pacientes ocorreu mixedema após a TT, num período médio de 48 dias.

A média dos resultados de alguns dos parâmetros laboratoriais, utilizados para

caracterizar a função tireoidiana nesses casos, está consignada na Tabela 12.

CIR. END (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

NATUREZA DO EXAME	MÉDIA	UNIDADE
COLEST. TOTAL	328	MG/100 ml
P. B. I.	1,6	MCG/100 ml
I. P. T.	2,6	MCG/100 ml
CAPTAÇÃO COM TSH (2 H)	1,9	% DOSE
CAPTAÇÃO COM TSH (24 H)	1,7	% DOSE
REFLEXOGRAMA	380	mS

TABELA 12 — Média dos valores dos principais parâmetros de função tireoidiana dos pacientes que entraram em mixema clínico. Num tempo médio de 48 dias, após a realização da tireoidectomia total.

Em 41 casos (61,2% do total), houve necessidade de "completar" a radicalidade da tireoidectomia com administração de IRA, sendo que em 38 casos uma única dose foi suficiente; em 3, houve necessidade do fornecimento de duas doses terapêuticas. O valor médio das doses administradas foi de 100mCi, aproximando-se dos dados fornecidos por SILVER (126). (Tabela 13).

A primeira dose deve ser máxima porque a irradiação eventualmente oriunda do IRA, obviamente, altera a estrutura do tecido neoplásico e sua capacidade funcional (10); nestas condições, as células não captarão ou captarão muito pouco na segunda dose.

B) RESULTADOS

Dos 73 casos submetidos a tireoidectomia total, em épocas diversas, tivemos os seguintes resultados:

1 — Em Seguimento — Permanecem vivos até o momento, 70 casos, o que representa uma incidência percentual de 76,1%; entretanto permanecem em controle sistematizado em nosso Ambulatório 66 casos, representando 71,7% dos casos.

CIR. END. (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

NECESSIDADE DE DOSE TERAPÊUTICA DE ¹³¹ I	Nº DE CASOS	%
SEM NECESS. DOSE TERAPÊUTICA	26	38,8
TOMARAM DOSE TERAPÊUTICA UMA SÓ DOSE.....38 CASOS DUAS DOSES.....3 CASOS	41	61,2
TOTAL	67	100,0

OBS: a média das doses administradas foi de 100mCi.

TABELA 13 — Classificação de 67 casos de câncer da tireóide submetidos à tireoidectomia total, quanto à administração de dose terapêutica de ¹³¹I para a "destruição de restos" tireoidianos.

Os períodos de seguimento após a tireoidectomia total, segundo os diversos padrões histológicos, estão representados na Tabela 14.

CIR. END. (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

TEMPO DE SEGUIMENTO (ANOS)	TIPO HISTOLÓGICO									Nº TOTAL DE CASOS
	FOLIC.		PAPILIF.		C.HÜRTLLE		ANAPLÁSICO		NÃO DETER.	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	
0 — 1	3	7,7	2	11,8	1	20,0	0	0,0	0	6
1 — 2	8	20,5	1	5,8	0	0,0	0	0,0	1*	10
2 — 3	2	5,2	5	29,5	0	0,0	0	0,0	0	7
3 — 4	6	15,4	3	17,6	1	20,0	1	25,0	0	11
4 — 5	7	17,9	1	5,8	0	0,0	0	0,0	0	8
5 — 10	13	33,3	5	29,5	3	60,0	3	75,0	0	24
TOTAL	39	100,0	17	100,0	5	100,0	4	100,0	1	66

OBS: 1) o caso mais antigo foi operado há 10 anos
2) * assoc. à tireoidite de Riedel.

TABELA 14 — Período de seguimento após a tireoidectomia total, segundo os diversos padrões histológicos.

O período de seguimento após a tireoidectomia total, em 6 casos de carcinomas diferenciados, poderá ser observado na Figura 16.

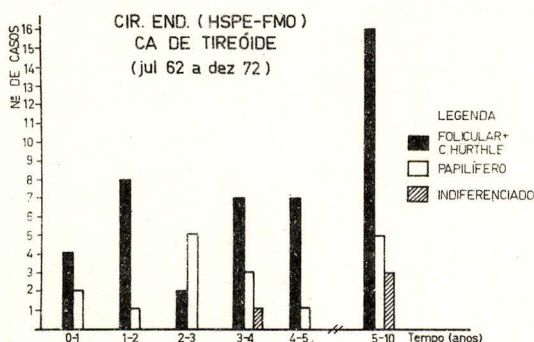


FIGURA 16 — Período de seguimento, após a tireoidectomia total, segundo os diversos padrões histológicos.

2 — **Óbitos** — Três pacientes faleceram, todos portadores de carcinoma folicular da tireóide.

O primeiro ocorreu 6 meses após a realização da TT. A paciente havia sido operada (lobectomia) e somente retornou ao nosso controle 2 anos depois, época em que foi reoperada, já portadora de intensa sintomatologia pulmonar causada pela presença de inúmeras metástases disseminadas em ambos os campos pleuro-pulmonares.

3 — **Morbilidade** — As complicações cirúrgicas que tivemos estão reunidas na Tabela 15.

No que se refere ao IRA, embora diversos A^A (64, 123, 78, 85, 10, 83) mencionem distúrbios na hematopoiese, caracterizados por redução da taxa de glóbulos vermelhos, brancos ou plaquetas, aplasia medular, leucemias, etc, bem como, pneumonites, aumento do volume da glândula parótida, xerostomia, sialoadenite, etc, não tivemos a oportunidade de observar nenhuma complicação das referidas acima, atribuíveis ao IRA, embora, em todos os pacientes, tenhamos feito controles

hematológicos seriados. Isso talvez possa ser atribuído ao fato de empregarmos doses relativamente menores que as dos autores supracitados.

CIR. END. (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

TIPO DE COMPLICAÇÃO	Nº DE CASOS	%
HIOPARAT. DEFINITIVO	3	4,3
HIOPARAT. TRANSITÓRIO	1	1,4
PARALISIA DE UMA CORDA VOCAL	2	2,8
FÍSTULA DE ESÔFAGO CERVICAL	1	1,4
SUPURAÇÃO	2	2,8

TABELA 15 — Complicações cirúrgicas de 69 casos de tireoidectomia total.

As doses do IRA administradas para destruir restos de tecido captante na loja tireoidiana foram, em média, de 100mCi.

Estas foram administradas a 41 pacientes, 38 dos quais tomaram uma só dose, enquanto que os 3 restantes receberam 2 doses terapêuticas de IRA.

Essas doses foram sempre administradas estando os pacientes internados, isolados durante um período de 5 dias e com toda a vigilância, pela possibilidade de edema da região cervical ocasionando quadro obstrutivo das vias aéreas superiores, podendo mesmo necessitar de uma traqueostomia; outro motivo que nos levou a proceder dessa forma foi o de reduzir ao máximo o contacto dos pacientes irradiados com outras pessoas, especialmente com indivíduos jovens. Não tivemos também a oportunidade de observar, em nenhum caso, edema local semiologicamente caracterizável.

Um outro aspecto que, pela sua relevância, merece ser abordado, é o que se refere ao emprego de dose terapêutica de IRA e

eventuais problemas obstétricos, uma vez que, nesses pacientes, a gravidez é por nós sistematicamente contra-indicada.

Como tal objetivo não é sempre atingido, pudemos relacionar 2 casos em que a prenhez sobreveio após tal administração. Num dos casos (nº 8) a paciente teve 2 gestações que culminaram com o aparecimento de criança aparentemente sem anormalidades. No outro caso (nº 26), a paciente teve 4 abortos espontâneos e deu à luz a um prematuro com malformação (ônfalocele).

C) TRATAMENTO DAS METÁSTASES COM IRA

Em 3 casos de metástases de carcinoma folicular, administramos IRA em doses terapêuticas, com uma dose média de 134mCi. A idade média desses pacientes foi de 60 anos e as metástases eram pulmonares, num caso, parotidiana no outro e óssea no terceiro.

Desses casos, dois faleceram como já foi referido anteriormente. O outro caso (nº 13) é o de uma paciente que recebeu 4 doses de IRA, respectivamente de 133, 150, 100 e 99 milicuries para tratamento de metástases ósseas (mandíbula e occipital); a mesma vem evoluindo satisfatoriamente há 8 anos.

D) TRATAMENTO HORMONAL

A base fundamental desse tratamento é a suposição da existência de alguns tumores TSH-dependentes. Já em 1937 DUNHILL⁽⁵¹⁾ afirmava que certas neoplasias diferenciadas tireoidianas estavam sob controle da ADENOHIPOFISE e que o HT poderia deter o crescimento desses tumores; posteriormente inúmeros autores têm administrado o HT no tratamento do CT após a cirurgia complementada ou não com IRA ou mesmo nos casos considera-

dos inoperáveis^(131, 42, 126, 6, 134, 135, 39). Crile⁽³⁹⁾ administrou HT em 19 pacientes com CT e metástases; em 12 casos, a sobrevida foi de 5 a 16 anos e, em 7, o tratamento foi considerado ineficaz. Porém, como já acentuamos diversas vezes neste trabalho, como o comportamento clínico do CT é duvidoso, torna-se difícil a interpretação desses resultados.

Administramos, rotineiramente, hormônios tireoidianos (triiodotironina ou tri + tetraiodotironina) após a realização da tireoidectomia total, com um duplo objetivo, quais sejam: o de manter o paciente em eutireoidismo, evitando-se assim o mixedema e, mercê da inibição hipotalâmico — hipofisária, impedir o crescimento de metástases ou mesmo o aparecimento de novos focos de disseminação.

Já nos carcinomas indiferenciados, os resultados não são animadores. No entanto, mesmo nesses casos, desde que se pratique uma TT, impõe-se a administração de HT, o que por nós foi realizado em 4 casos.

E) RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

A irradiação, no tratamento do CT, pode ser feita antes da cirurgia ou após a mesma. Em relação ao primeiro aspecto, não temos experiência. No que se refere à radioterapia após a cirurgia, devemos considerar dois aspectos. A mesma é indicada nos tumores avançados, anaplásicos, sem possibilidades de cirurgia radical embora os resultados não sejam animadores⁽¹⁰⁴⁾, e os tumores geralmente sejam radio-resistentes⁽⁵⁸⁾. Em 8 dos nossos casos de tumores indiferenciados, considerados irressecáveis, foi instituído esse tratamento com uma dose média de 4.000 rads.

Por vezes, a radioterapia é empregada após a realização da TT, nos casos em que houver infiltração local (traquéia, esôfago, etc

11), ou em alguns submetidos ao EGC em que não foi possível a irradiação total da massa glanglionar.

No que tange a **quimioterapia**, a mesma foi empregada em seis casos, sendo todos de carcinoma anaplásico. As substâncias usadas foram: oncotiotepa, enduxan e dicloren.

Nas Tabelas 16 e 17 está sintetizada a ocorrência de metástases nos casos em seguimento (14,3%) e nos 22 casos de óbitos verificados no material (59,0% de metástases), bem como os tratamentos instituídos, usando-se o tipo histológico como fator discriminativo.

CIR. END. (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

TIPO HISTOLÓGICO	Nº DE CASOS	LOCALIZAÇÃO			TRATAMENTOS
		ÓSSEA	PULMON	GÂNGL. CERVIC.	
FOLICULAR	4	3	0	1	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA DOSE TERAP 131I
PAPILÍFERO	5	0	0	5	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA
INDIFERENCIADO	1	0	0	1	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA
TOTAL	10	3	0	7	—

TABELA 16 — Ocorrência de metástases (14,3%). Localização e tratamentos feitos, em 70 casos de carcinoma de tireóide em seguimento segundo o tipo histológico.

CIR. END. (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)

TIPO HISTOLÓGICO	Nº DE CASOS	LOCALIZAÇÃO				TRATAMENTOS
		ÓSSEA	PULMON	GÂNGL. CERVIC.	INFILTR LOCAL	
FOLICULAR	4	3	3	0	2	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA DOSE TERAP 131I
PAPILIFERO	1	0	0	1	0	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA
INDIFERENCIADO	8	5	6	0	5	CIRÚRGICO (DESCOMPR. COBALTOTERAPIA QUIMIOTERAPIA
TOTAL	13	8	9	1	7	—————

TABELA 17 — Ocorrência de metástases (59,0%), localização e tratamentos empregados em 22 casos de óbitos ocorridos nos portadores de carcinoma da tireóide, segundo o tipo histológico.

VII — RESUMO DO TRATAMENTO

Em síntese, a orientação que seguimos foi a seguinte:

1 — **Ablação completa da glândula** em um ou mais tempos cirúrgicos.

2 — **Permanência, durante seis semanas**, (após a ou as operações) — sem administração de hormônio tireoidiano. Não havendo restos de tecido tireoidiano ativo, o paciente entra em mixedema. Nos nossos casos, os valores médios dos parâmetros laboratoriais foram: PBI: 1,6mcg/100 ml; IPT: 2,6mcg/100ml; colesterolemia total: 328mg/100ml. Nesses casos, o mapeamento não revelou nenhum resto de tecido tireoidiano ativo na loja da tireóide, ou o resto era tão pequeno que tornou-se desprezível, mesmo feito com "tape" 2 que é o de maior capacidade resolutive. Nesses casos, a captação de IRA em 24h foi em média 1,7%. Em todos esses casos tentou-se ativar eventual tecido "apagado" à custa da administração de TSH exógeno, na dose de 3 a 5 ampolas (30 a 50 Ui), dadas por via intramuscular nos 3 ou 5 dias imediatamente anteriores ao início do novo mapeamento.

A média dos valores principais parâmetros de função tireoidiana dos pacientes que entraram em mixedema clínico, o que aconteceu num tempo médio de 48 dias, acha-se representada na Tabela 12.

Por outro lado, existindo restos tireoidianos, o paciente não entra em franco hipotireoidismo após seis semanas. Os valores médios de tais casos acham-se configurados na Tabela 18.

Esses restos têm dupla interpretação. Poderá ser tecido normal que sob a ação do TSH aumenta a captação ou poderá ser tecido neoplásico, também, TSH dependente em franco crescimento. É por isso que, rotineiramente, destruimos esse tecido com IRA com doses médias de 100mCi,

após 6 semanas de controle, como foi referido anteriormente.

**CIR. END. (HSPE-FMO)
CA DE TIREÓIDE
(jul 62 a dez 72)**

NATUREZA DO EXAME	MÉDIA	UNIDADE
COLEST. TOTAL	310	MG/100ml
P. B. I.	3,2	MCG/100ml
I. P. I.	4,9	MCG/100ml
CAPTAÇÃO COM TSH (2 h)	6,0	% DOSE
CAPTAÇÃO COM TSH (24 h)	12,6	% DOSE
REFLEXOGRAMA	353	m seg

TABELA 18 — Médias dos valores dos principais parâmetros de função tireoidiana dos pacientes que não entraram em mixedema (clínico), após a realização da tireoidectomia total.

3 — Controle tardio: Após a retirada total da glândula com ou sem dose "destruído-ra" de IRA, o paciente tem sido seguido permanentemente no ambulatório com uma dose adequada de hormônio tireoidiano, de preferência o T3 (tri-iodotironina, cuja meia vida é menor que a do T4). Nos nossos casos, a dose média de T3 foi de 110mcg por dia. Essa dose é aproximadamente a dose fisiológica necessária para inibir o TSH endógeno⁽⁶⁰⁾ e também para manter o paciente eutireoidiano, embora autores como THOMAS (134) usem doses diárias de 200 a 300mcg de T3 para deprimir o TSH endógeno.

Esse controle permanente é necessário quer para detectar recidivas locais e metástases, bem como para manter os pacientes em eutireoidismo, pois, não são raros os desajustes para o lado de hiper ou hipotireoidismo. Semestralmente, suspendemos o T3 por duas semanas e submetemos o paciente a controle com IRA após administração do TSH. O mapeamento de todo o corpo é feito e a dose de IRA administrada é conferida na urina. Nos

nossos casos, a média de eliminação urinária de IRA foi de 90,1% em 48h o que corresponde, praticamente, a eliminação de todo o IRA administrado, mostrando, pois, não haver tecido tireoidiano captante no paciente. Esse esquema de tratamento é também seguido por CATZ e cols⁽²⁸⁾; à custa dessa rotina evitamos o mixedema crônico e, também, semestralmente, podemos confirmar ou não, com IRA, a presença de tecido tireoidiano ativo.

4 — Tratamento das metástases de aparecimento tardio:

a) Cervicais: (ganglionares). Essas metástases geralmente características dos carcinomas papilíferos ocorrem nas cadeias ganglionares cervicais, principalmente na parte alta da cadeia da veia jugular interna. Elas ocorreram em um dos nossos casos (nº 44). Tratava-se de um paciente com 39 anos de idade, portador de carcinoma papilífero que foi submetido à TT. Nesse caso, não houve captação de IRA após a TT; foi submetido à EGC. (Fig. 17).

b) Outras metástases: Na maioria das vezes, são ósseas e pulmonares. São tratadas com doses terapêuticas de IRA, sendo o isótopo empregado, o ¹³¹. No nosso material, isto ocorreu em dois casos (nº 38 e 55); em ambos, o tipo histológico era folicular e as metástases ocorreram nos pulmões e ossos do crânio. As doses administradas de IRA, terapeuticamente foram de 155 mCi; nos dois casos ocorreu o óbito após 6 meses.

VIII — CONCLUSÕES

1 — O câncer tireoidiano ocorreu em 9% das nossas tireoidectomias; essa incidência é bastante elevada quando comparada com a da literatura.

2 — Não observamos aumento da incidência do carcinoma da tireóide nos últimos anos, como tem sido mencionado por diversos autores.

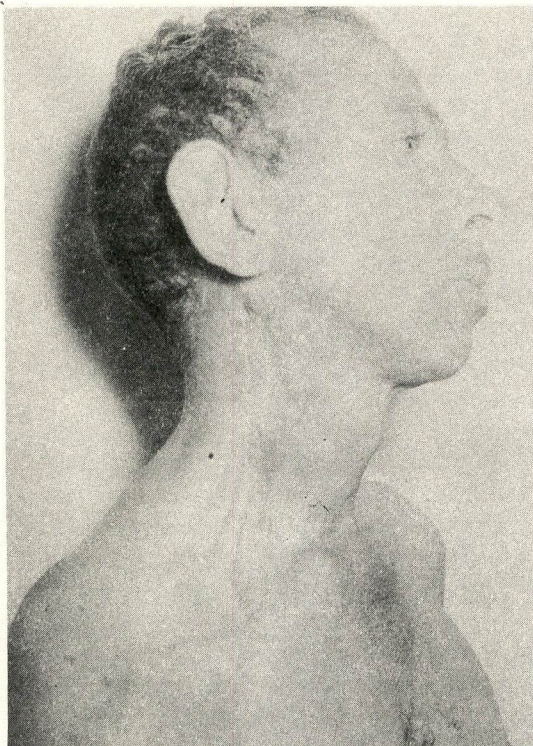


FIGURA 17 — Pós-operatório evidenciando a cicatriz utilizada em caso de tireoidectomia total com esvaziamento cervical direito.

3 — O câncer tireoidiano é mais freqüente no sexo feminino, ocorre, muitas vezes, em idades jovens; é muito mais freqüente no nódulo único, porém, também é encontrado nos bócios multinodulares.

4 — Em dois casos, possivelmente, ocorreu transformação de adenoma em carcinoma.

5 — Em apenas um de nossos casos houve referências a irradiações prévias.

6 — Cerca de 75% dos tumores malignos eram diferenciados o que concorda com a literatura. Dos diferenciados, o mais comum foi o alveolar o que discorda da literatura.

7 — A incidência dos carcinomas diferenciados, abaixo dos 50 anos de idade foi de

cerca de 70%, enquanto a dos indiferenciados, acima dos 50 anos, foi de 75%.

8 — Em 4 casos ocorreu associação do câncer com nódulo "quente" e ou hipertireoidismo, fato esse que não é freqüente.

9 — Correlacionando o nódulo único "frio" com o carcinoma, a incidência deste último foi de 9,2% em 271 nódulos "frios" estudados.

10 — Correlacionando o carcinoma com nódulo "frio" verificamos que de 39 casos de carcinoma cuja semiologia revelou a presença de nódulo único (solitário) 31 eram portadores de nódulo "frio".

11 — Em 41 casos foi realizado o exame AP por congelação o qual em 7, revelou malignidade; nos demais, o resultado foi inconclusivo ou benigno.

12 — A ocorrência de metástases foi mais freqüente nos carcinomas alveolares e indiferenciados e menos freqüente nos papilíferos.

13 — Dos 50 casos que foram submetidos a uma conduta padronizada, num período compreendido entre alguns meses e 9 anos, três faleceram, 12 têm um período de evolução maior que 5 anos e os demais estão vivos num período menor que cinco anos. Dos casos de tumores indiferenciados, existem quatro pacientes vivos, sendo que a sobrevivência de um deles ultrapassa 5 anos, de dois ultrapassa 4 anos e de 1, ultrapassa 1 ano.

14 — Nesses 50 casos, ocorreram 3 hipoparatiroidismo crônico (6%), um transitório (2%), um caso de paralisia unilateral de corda vocal (2%) e uma paresia de corda vocal (2%).

15 — O iodo radiativo constituiu um excelente elemento para controle da tireoidectomia total, auxiliou o estabelecimento do diagnóstico e em alguns casos "queimou" tecido metastático captante.

16 — Atualmente, o melhor tratamento para o carcinoma da tireóide é o cirúrgico (preferentemente a tireoidectomia total) complementada ou não pelo iodo radioativo. Foi o que realizamos em 50 dos nossos casos.

IX — RESUMO

Os autores apresentam um estudo pré, intra e pós-operatório precoce e tardio sobre 69 casos de carcinoma da glândula tireóide, acompanhados e ocorridos num período de 9 anos. Tais tumores ocorreram em 745 tireoidectomias realizadas nesse período.

Numa primeira parte, é estudada a incidência em múltiplos aspectos; a seguir, os autores comentam a patologia, comportamento clínico e diagnóstico. Na segunda parte, analisam diversos aspectos do tratamento, dividindo os casos em dois grupos; um que não teve planificação sistematizada (17 casos) por motivos vários. Outro grupo (52 casos) teve orientação terapêutica planificada e sistematizada. Neste último grupo, os autores analisam o tratamento cirúrgico, o actínico, o hormo-

nal e o quimioterápico. Em todos os tópicos comparam a experiência obtida com a revista na literatura.

SUMARY

The authors present a study during the pre operative period surgical procedure an immediate and late postoperative period, during 9 years, about 69 cases of thyroid carcinoma occurring in 745 thyroidectomies performed during that time. In the first part the incidence is studied in multiples aspects; immediately after the authors make comments about pathology, clinical behavior and diagnosis. In the second part, they analyze the treatment, dividing the cases into two groups: a group without sistematic planification, caused by various reasons (17 cases). The other group (52 cases) has undergone planified treatment; in this group of cases the authors analyze the treatment concerning to the surgical, radioactive, hormonal aspects as well as chemotherapy. In all topics the authors make a comparison of their experience with that of world literature.

X — BIBLIOGRAFIA

1. ABBATT, J. D.; BROWN, W. M. C. & FARRAN, H. E. — Radiation sickness in man following the administration of therapeutic radioiodine; relationship between latent period, dose-rate and body-size. *Brit. J. Radiol.*, **28**: 358, 1955.
2. AGAFONOV, F. A. — *Khirurgiya*, **5**: 30, 1960. In BEREGI, E., p. 69, ref. 10.
3. ALDAHEFF, R.; SCOTT, F. & TAYLOR, S. — *Brit. J. Surg.*, **43**: 617, 1956. In BEREGI, E. p. 9, ref. 10.
4. AMROMIN, G. B. — *Arch. Surg.*, **60**: 1183, 1950. In BEREGI, E., p. 22, ref. 10.
5. ANDRADE, J. SOBR. — Câncer da tireóide. *Rev. Bras. Cir.*, **35**: 179, 1958.
6. BALME, H. W. — Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. *Lancet*, **1**: 812, 1954.
7. BARAKAT, R. M. & INGBAR, S. H. — The effect of acute iodine depletion on the thyroid function in man. *J. Clin. invest.*, **44**: 1117, 1965.
8. BEAHR, O. H.; PEMBERTON, J. J. & BLACK, B. M. — Nodular goiter and malignant lesion of the thyroid gland. *J. Clin. Endocr.*, **11**: 1157, 1951.
9. BENUA, R. S.; SONNENBERG, M., LEEPER, R. D. & RAWSON, R. W. — An 18 year study of the use of beef thyrotropin to increase I^{131} uptake in metastatic thyroid cancer. *J. Nucl. Med.*, **5**: 796, 1964.
10. BEREGI, E.; JANKOVICS, R. & BRASCH, Z. — Malignant tumours of the thyroid gland. *Akadémi Kiadó, Budapest*, 1967, p. 1.
11. BIELSCHOWSKY, F. — *Acta Un. Int. Cancr.*, **16**: 133, 1960. In BEREGI, E., p. 19, ref. 10.
12. BLACK, M. A.; MILLER, M. & BRUSH, B. E. — Place of radical neck surgery in thyroid carcinoma. *Arch. Surg.*, **78**: 706, 1959.
13. BLACK, B. M.; YADEAU, R. A. & WOOLNER, L. B. — Surgical treatment of thyroidal carcinomas. *Arch. Surg.*, **88**: 610, 1964.
14. BLOCK, M. A.; BRUSH, B. E. & HORN, R. C. — The incidental carcinoma found in surgery for thyroid nodules. *Arch. Surg.*, **80**: 715, 1960.

15. BOBBIO, A. & BEZZI, E. — Boll. Soc. Med. Chir. Remont., **26**: 435, 1956. In BEREGLI, E., p. 12, ref. 10.
16. BONNARD, G. & LEROUX — A few reflections on the contribution of scintigraphy in the diagnosis of thyroid cancers. Bull. Ass. Franc. Cancer, **50**: 371, 1963.
17. BONTE, F. J. — Radioiodine and child with thyroid cancer. Amer. J. Roentgen., **95**, 1, 1965.
18. BRADBEER, J. W. — Med. J. S. — W., **73**: 15, 1958. In BEREGLI p. 9, ref. 10.
19. BUCKWALTER, J. A. — Childhood thyroid carcinoma; pathologic considerations and their therapeutic implications J. Clin. Endocr., **15**: 1437, 1955.
20. BUCKWALTER, J. A.; SOPER, R. T.; MADARAS, J. S. & MASON, E. E. — The effectiveness of treatment of well differentiated thyroid carcinoma. Surg. Gynec. Obst., **113**: 427, 1961.
21. BURN, J. I. & TAYLOR, S. F. — Natural history of thyroid carcinoma — A study of 152 treated patients. Brit. Med. J. **5314**: 1218, 1962.
22. CAMPOS, P. C.; GARCIA, A. M.; HERRILENO, E. G. & CLEMENTE, A. O. — Thyroid scintiscanning of thyroid nodules. Acta. Med. Philip., **16**: 131, 1960.
23. CATTEL, R. B. — Aberrant thiroid. J. A. M. A., **97**: 1761, 1931.
24. CATTEL, R. B. & COLCOCK, B. P. — The present day problems of cancer of thyroid. J. Clin. Endocrin., **13**: 1408, 1953.
25. CATZ, B. — Comunicação — VII Congresso Panamericano de Endocrinologia — São Paulo — Brasil — Agosto 1970.
26. CATZ, B. & STARR, P. — Cancer of thyroid gland; program for medical treatment. Univ. South Calif. M. Bull., **7**: 17, 1955.
27. CATZ, B. & STARR, P. — Cancer of thyroid with metastasis to lungs; condition shown by scintigram in absence of definite X-ray findings. J. A. M. A., **160**: 1046, 1956.
28. CATZ, B.; PETIT, D. W.; SCHWARTZ, H.; DAVIS, F.; McCAMMON, C. & STARR, P. — Treatment of cancer of thyroid postoperatively with supressive thyroid medication, radioactive iodine and thyroid-stimulating hormone. Cancer, **12**: 371, 1959.
29. CATZ, B.; PETIT, D. W. & STARR, P. — The diagnostic and therapeutic value of thyrotropic hormone and heavy-dosage scintigrams for the demonstration of thyroid cancer metastasis. Ameri J. Med. Sci., **237**: 158, 1959.
30. CLARK, D. F. — Association of irradiation with cancer of the thyroid children and adolescent. J. A. M. A., **159**: 1007, 1955.
31. CLARK, R. L. Jr.; WHITE, E. C. & RUSSEL, W. O. — Total thyroidectomy for cancer of thyroid; significance of intraglandular dissemination. Ann. Surg., **149**: 858, 1959.
32. COLCOCK, B. P. & SALZMAN, F. A. — Treatment of carcinoma of thyroid. Surg. Clin. North Amer., **39**: 637, 1959.
33. COLCOCK, B. P. & CATTEL, R. B. — Carcinoma of thyroid. Surg. Clin. North Amer., **42**: 687, 1962.
34. COLE, W. H.; MAJARAKIS, J. D. & SLAUGHTER, D. P. — Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. J. Clin. Endocr., **9**: 1007, 1949.
35. COLLIN, G. T. — Hormonal treatment of thyroid cancer. J. Clin. Endocr., **17**: 232, 1957.
36. CRILE, G. — Pratical aspects of thyroid disease. Saunders W. B. Co. Philadelphia, London.
37. CRILE, G. Jr. — Carcinoma of the thyroid and associated hyperthyroidism. Surg. Gynec. Obstet., **63**: 995, 1936.
38. CRILE, G., Jr. — Treatment of cancer of thyroid with desiccated thyroid. Clev. Clin. Quart., **22**: 161, 1955.
39. CRILE, G., Jr. — The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. Cancer, **10**: 1119, 1957.
40. CRILE, G. Jr. — The fallacy of the conventional radical neck dissection for papillary carcinoma of the thyroid. Ann. Surg., **145**: 317, 1967.
41. CRILE, G. Jr. — Treatment of carcinoma of thyroid. In Thyroid Neoplasia, Young, S. & Inman, C. R. — Academic Press, London and New York, 1968.
42. CRILE, G. Jr. and WILSON, D. H. — Transformation of a low grade papillary carcinoma of the thyroid to an anaplastic carcinoma after treatment with radioiodine. Surg. Gynec. Obstet., **108**: 357, 1959.
43. DE WITT, S.; DE LAWTER, W. — Cancer, **16**: 1027, 1963. In BEREGLI p., ref 10.
44. DI MATTEO, G.; GENNARELLI, L.; MARCHEGIANNI, C. & MAMMUCARI, R. — Diagnostic value of scintiligraphy in nodules thyroid diagnostic. The "cold" nodule anathomoclinical and surgical considerations. Ann. Ital. Chir. **42**: 291, 1965.
45. DINGLEDINE : In CAMPOS p. ref 22.
46. DOBYNS, B. M. — Cancer of thyroid: radical surgery, radiation or hormonal suppression ththerapy. Surg. Clin. N. A., **42**: 481, 1953.
47. DOBYNS, B. M. & MALDOF, F. — The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. J. Clin. Endocr., **11**: 1323, 1951.
48. DORN, H. F. & CUTTLER, S. J. — Publ. Hth. Monogr., **56**: 189, 1959. In BEREGLI p., ref 10.
49. DUFFY, Jr. B. J. — J. Clin. Endocr. **17**: 1383, 1957. In BEREGLI p. ref 10.

50. DUFFY, Jr. B. J. & FITZGERALD, P. J. — Thyroid cancer in childhood and adolescent. Report of 28 cases. *Cancer*, **3**: 1018, 1950.
51. DUNHILL. — In REGO p., ref 122.
52. FALCÃO, P. — Adenocarcinoma tireoidiano aberrante subcutâneo cervical anterior. *Rev. Paul. Med.*, **39**: 61, 1951.
53. FITZGERALD, P. J.; FOOTE, Jr., F. W. & HILL, R. F. — Concentration of I^{131} in thyroid cancer shown by radioautography: A study of 100 consecutive cases showing the relation of histological structure to the function of thyroid carcinoma. *Cancer*, **3**: 86, 1950.
54. FRANZ, V. K. — Pathology of the thyroid. In WERNER, S. C. — *The Thyroid: a fundamental and clinical text*, p. 273, ref 149.
55. FRAZELL, E. L. & FOOTE, F. W. — Papillary thyroid carcinoma: pathological findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement. *Cancer*, **8**: 1164, 1955.
56. FRAZELL, E. L. & FOOTE, F. W. — Papillary cancer of the thyroid. A review of 25 years of experience. *Cancer*, **11**: 895, 1958.
57. FRIEDEL, MT. — Radioactive iodine in management of solitary thyroid nodule. *Trans. Am. Goiter Ass.*, **165**: 1953.
58. FRY, J. W.; ONEAL, R. M.; SCHMIDT, R. W. & BEWESE, M. S. — Cancer of the thyroid. *Surg. Clin. N. A.*, **41**, 1191, 1961.
59. FRY, W.; FREITAS, P. A. & REGO, S. M. — Tumores malignos da tireóide; considerações em torno de dezoito casos. *Rev. Med. Cir. S. P.*, **13**: 445, 1953.
60. GANONG, W. F. — *Review of Medical Physiology*. Lange Medical Publications, California, 2th ed., 1955 p. 256.
61. GARLAND, L. H. — Cancer of the thyroid and previous irradiation. *Surg. Gynec. & Obstet.*, **112**: 564, 1961.
62. GASQUET, C.; GERARD-MARCHANT, R.; MARKOVITS, P. & TUBIANA, M. — Interêt respectif du radio-diagnostic et de la gammagraphie pour les diagnostic des cancers thyroïdiens. *Bull. Ass. Franç. Cancer*, **58**: 347, 1963.
63. GOLDMAN, L. B. — Early cancer. London. Churchill Ltd. 94-98, 1963. In BEREGI p. ref 10.
64. GOOLDEN, A. W. G.; MALLARD, J. R. & FARRAN, H. E. A. — Radiation sialitis following radioiodine therapy. *Brit. J. Radiol.*, **30**: 210, 1957.
65. GRAHAM, A. — Malignant tumours of thyroid; epithelial types. *Ann. Surg.*, **82**: 30, 1925.
66. GRAHAM, A. — Thyroid gland in hyperthyroidism. *Surg. Clin. N. A.*, **21**: 1331, 1941.
67. GREEN, C. D. — *J. Clin. Endocr.*, **11**: 1281, 1951. In BEREGI p. ref 10.
68. GROESBECK, H. P. — Evaluation of routine scintiscanning of nontoxic thyroid carcinoma. *Cancer*, **12**: 1, 1959.
69. HAMBURGER, J. L. — Diagnosis and management of common thyroid problems. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1969, p. 141.
70. HAMBURGER, J. L. & DESAI, P. — Mannitol augmentation of I^{131} uptake in the treatment of thyroid carcinoma. *Metab.*, **15**: 1055, 1966.
71. HAYLES, A. B.; KENNEDY, R. L. J.; BEARHS, O. H. & WOOLNER, L. B. — Management of child with thyroidal carcinoma. *J. Amer. Med. Ass.*, **173**: 21, 1960.
72. HAYNIE, T. P.; NOFAL, M. M. & BEIERWALTES, W. H. — Treatment of thyroid carcinoma with I^{131} . *J. A.M.A.*, **183**: 303, 1963.
73. HOAGLAND, P. W.; BOYSEN, A.M.; FOUNTAIN, E.B.; NICHOL, W. W. & BOWERS, W. F. — Carcinoma of the thyroid: rational course of therapy and results in 75 patients. *Am. J. Sug.*, **99**: 908, 1960.
74. HOLTZ, S. & POWERS, W. E. — Calcification in papillary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Roentgenol.*, **80**: 997, 1958.
75. HUBER, P. — Strahlentherapie, **99**: Suppl. **34**: 100, 1956. In BEREGI p. 7, ref 10.
76. JACOBSON, F. — *Acta Radiol.*, **43**: 423, 1958. In BEREGI p. 70, ref 10.
77. JAMES, A. G. — The management of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery*, **43**: 423, 1958.
78. JELLIFFE, A. M. & JONES, K. M. — Leukemia after I^{131} therapy for thyroid cancer. *Clin. Radiol.*, **11**: 134, 1960.
79. JOHNSON & BEIERWALTER — In CAMPOS p. ref 22.
80. KEMINGER, K. — *Klin. Med. (Wien)* **12/6**: 233, 1957. In BEREGI p. 7, ref 10.
81. KIEFFER, J.; PIERONI, R. R.; TOLEDO, A. C. & ROSA, J. C. — Cintilograma em câncer tireoidiano. II Jorn. Bras. Canc., Guanabara, 1961.
82. KLINCK, G. H. & WINSHIP, T. — Psammoma bodies and thyroid cancer. *Cancer*, **12**: 656, 1959.
83. LANGHANS, Th. — *Virchows Arch. Path. Anat.*, **206**: 419, 1911. In BEREGI p. ref. 10.
84. LAPIS, K. & VEKERDI, L. — *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.*, **11**: 267, 1962. In BEREGI p. ref. 10.
85. LEWALLEN, C. G. — Some observations on radiation dose to bone marrow during I^{131} therapy of thyroid cancer. *Amer. J. Roentgen.*, **89**: 618, 1963.
86. MALOOF, F.; VICKER, A. L. & RAPP, B. — An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with I^{131} . *J. Clin. Endocr.*, **16**: 1, 1956.

87. MARINELLI, L. D.; FOOTE, F. W.; HILL, R. & HOCKER, A. — Retention of radioactive iodine in thyroid carcinoma; histologic and radioautographic studies. *Am. J. Roentgenol.*, **58**: 17, 1947.
88. MARTIN, H. — The case for prophylatic neck dissection. *Cancer*, **4**: 92, 1951.
89. MARTIN, H. — The surgery of thyroid tumours. *Cancer* **7**: 1063, 1954.
90. MEADOWS, P. M. — Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule. *J. A. M. A.*, **177**: 229, 1961.
91. MEENS, J. H. — The thyroid and its diseases. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., p. 482, 1937.
92. MEANS, J. H.; DEGROOT, J. L. & STAMBURY, J. B. — The thyroid and its diseases. McGraw-Hill Book Company, Inc., 3th ed., 1963, New York.
93. MEISSNER, W. A. & MCMANUS, R. G. — A comparison of the histologic pattern of benign and malignant thyroid tumours. *Clin. Endocr. and Metab.*, **12**: 1474, 1952.
94. METROPOL, H. J. & MYERS, R. T. — Cancer of thyroid. *Surg. Gynec. Obst.*, **113**: 425, 1961.
95. MILLER, J. M.; HORN, R. C. & BLOCK, M. A. — The increasing incidence of carcinoma of the thyroid in a surgical practice. *J. Amer. Med. Ass.*, **171**: 1176, 1959.
96. MONEY, W. L.; GODWIN, J. T. & RAWSON, R. W. — Experimental production on the thyroid tumours in the rat by administration of sodium-5-iodo-2-thyuracil. *Cancer*, **10**: 690, 1957.
97. MORFIT, H. M. & REINERS, W. L. — The emergency of standardization in the treatment of thyroid cancer. *Surgery*, **40**: 1131, 1956.
98. MORITZ, A. K. & BAYLISS, B. — *Amer. J. Path.*, **7**: 675, 1931. In BEREGI p. ref. 10.
99. MORRIS, H. P.; DALTON, A. J. & GREEN, C. D. — Malignant thyroid tumours occurring in the mouse after prolonged hormonal imbalance during the ingestion of thyuracil. *J. Clin. Endocr.*, **11**: 1281, 1951.
100. NISHIYAMA, R. H.; SCHMIDT, R. W. & BATSAKIS, J. G. — Carcinoma of the thyroid gland in children and adolescents. *J. A. M. A.*, **181**: 1034, 1962.
101. OCHSNER, A.; BRALLIAR, M. B. & CARRERA, G. M. — *Tex. St. J. Med.* **51/11**: 737, 1955. In BEREGI, p. ref. 10.
102. PAABY, P. — Iodine deficiency and measurements of thyroid function with I^{131} Nord. Med., **74**: 1109, 1965.
103. PACK, G. T., & ARIEL, I. M. — Tumours of the head and neck. 2nd. ed., Paul B. Heeber, Inc., New York, 1959. In TRIVELLINI ref. 133.
104. PEERAS, J. A. V. — Tratamento radioterápico dos tumores da tireóide em *Cancerologia Prática*, 1ª ed., 1967, 2ª vol., cap. 74. Fundo Ed. Prociex.
105. PEMBERTON, J. de J. — Malignant lesions of the thyroid gland: a review of 774 cases. *Surg. Gynec. Obstet.*, **69**: 417, 1939.
106. PERLMUTTER, M. & SLATER, S. L. — Which nodular goiters should be removed?. *New England J. Med.*, **255**: 65, 1956.
107. PURVES, H. D.; & GRIESBACH, W. E. — Studies on experimental goiter. VIII. Thyroid tumours in rats treated with thiourea. *Brit. J. Exper. Path.*, **28**: 46, 1947.
108. RAUDIN, R. G. — *Amer. J. Med. Sci.*, **227**: 201, 1954. In BEREGI p. 21, ref. 10.
109. RAWSON, R. W.; MARINELLI, L. D.; SKANSE, B. M.; TRUNELL, J. & FLUHARTY, R. G. — Effect of total thyroidectomy on the function of metastatic thyroid cancer. *J. Clin. Endocr.* **8**: 826, 1948.
110. RAWSON, R. W.; RALL, S. E.; & ROBBINS, Jr. — Uses and misuses of radioactive iodine in treatment of cancer of thyroid. *Arch. Into. Medicine*, sept. (A. M. A.), 1953.
111. RÊGO, A. M. — Orientação terapêutica no câncer da tireóide. *Rev. Bras. Cir.*, **29**: 30, 1955.
112. RÊGO, A. M. — Estado atual do tratamento do câncer tireoidiano. *Rev. Bras. Cir.*, **43**: 236, 1962.
113. ROBBINS, J.; RALL, J. E. & RAWSON, R. W. — An unusual instance of thyroxine-binding of human serum globulin. *J. Clin. Endocr.*, **16**: 537, 1956.
114. ROONEY, D. R., & POWELL, R. W. — Carcinoma of the thyroid in children after X-ray therapy in early childhood. *J. A. M. A.*, **169**: 1, 1959.
115. ROSA, J. C. — Contribuição para o estudo anatômico das relações do nervo laríngeo recorrente com a artéria tireoidiana inferior. Tese de Doutorado, F. M. U. S. P., 1961.
116. ROSA, J. C.; OKUMURA, Y.; ROCHA, S. V.; FERRAZ, A. R. & SOUTO, M. — Considerações sobre os bócios nodulares, com referência especial aos nódulos "frios". *Rev. A. M. B.*, **15**: 343, 1969.
117. ROSA, J. C.; SCHNEIDER, J.; FERRAZ, A. R.; ROCHA, S. V.; BRITO NETO, A. J. & LARA, P. F. — Aspectos cintilográficos da glândula tireóide após tireoidectomia; resultados durante o período pós-operatório imediato e tardio. VII Congresso Panamericano de Endocrinologia, 1970, São Paulo, Brasil.
118. ROSE, R. G. & KELSEU, M. P. — Radioactive iodine in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *Cancer*, **16**: 896, 1963.
119. RUNDLE, F. F. & BASSER, A. G. — Stump recurrence and total thyroidectomy in papillary thyroid cancer. *Cancer* **9**: 692, 1956.
120. RUSSEL, W. O.; IBANEZ, M. L.; CLARK, R. L. & WHITE, E. C. — Thyroid carcinoma. Classification, intra-glandular dissemination and clinico-pathological study

- based upon whole organ section of 80 glands. *Cancer*, **16**: 1425, 1963.
121. SCAZZIGA, B. R. & LEMARCHAND- BÉRAUD, T. — Fisiopatologia del tiroides. R. J. Geigy S. A., Basle, 1967.
122. SEGAL, R. L.; ZUCKERMANN, H. & FRIEDMAN, E. W. — J. Amer. Med. Ass., **173**: 1890, 1960. In BEREGI p. ref 10.
123. SEIDLIN, S. M.; SIEGEL, E.; MELAMED, S. & YALOW, A. A. — Occurrence of myeloid leukemia in patients with metastatic thyroid carcinoma following prolonged massive radioiodine therapy. *Bull. New York Acad. Med.*, **31**: 410, 1955.
124. SHELIN, G. E. & MILLER, R. R. — Studies with radioiodine; VI, evaluation of radioiodine treatment of carcinoma of thyroid bases on experience at University of California from 1938 to 1954. *Radiology*, **69**: 527, 1957.
125. SHIMAOKA, K. & SOKAL, J. E. — Differentiation of benign and malignant thyroid nodules by scintiscan. *Arch. Int. Med.*, **114**: 36, 1964.
126. SILVER, S. — Radioactive Nuclides in Medicine and Biology. 3th. ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1968, p. 218, 224, 226, 228.
127. SIMPSON, C. L.; HEMPLEMANN, L. H. & FULLER, L. M. — Neoplasia in children treated with X-ray in infancy for thymic enlargement. *Radiology*, **64**: 840, 1955.
128. SLOAN, L. W. & FRANTZ, V. K. — Thyroid cancer: Clinical aspects and treatment. In WEBER, S. C. p. 375, ref. 149.
129. SOLOMON, D. H. — Factors affecting the fractional rate of release of radioiodine from the thyroid gland. *Metabolism*, **5**: 667, 1956.
130. SONNEMBERG, M. & RALL, J. E. — The use of radioactive iodine in cancer of the thyroid. *Med. Clin. North Amer.*, **40**: 821, 1956.
131. STARR, P. — Pulmonary metastasis of papillary cancer of the thyroid gland. *J. A. M. A.*, **180**: 979, 1962.
132. STURGEON, C. T.; DAVIS, F. E.; CATZ, B.; PETIT, D. & STARR, P. — Treatment of thyroid cancer metastasis with TSH and I^{131} during thyroid hormone medication. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **13**: 1391, 1953.
133. THIMAOKA, K.; BADILLO, J.; SOKAL, J. E. & MAR-CHETTA, F. C. — J. Amer. Med. Ass., **127**: 883, 1945. In BEREGI, p. ref. 10.
134. THOMAS, C. C. Jr. — The use of l-triiodothyronine as a pituitary depressant in the management of thyroid cancer. *Surg. Gynec. Obstet.*, **106**: 137, 1958.
135. THOMAS, C. C.; Jr. & JENKINS, S. G., Jr. — Medical management of thyroid cancer. *Ann. Surg.*, **157**: 960 1963.
136. TORNEO, A. C.; ROCHA, P.; LIMA, M. L. M. T. & ROSA, J. C. — Tratamento cirúrgico do câncer da glândula tireóide. *Rev. Hosp. Clin.*, **15**: 277, 1960.
137. TOLOSA, E. M. C. — Comunicação Pessoal.
138. TRIVELLINI, A. — Terapia chirurgica dei tumori della tiroide. *Atti. Soc. It. Canc.*, **5**: 311, 1964.
139. TRUNNEL, J. B. — Iodine therapy in thyroid carcinoma. *Radioisotopes in Medicine*. Sept. 1953. (Course given by The Oak Ridge Institute of Nuclear Studies). In NOBRE, M. D. R. & JUNQUEIRA, A. C. C. — *Cancerologia Prática* 1ª ed., 1967, 2ª vol., cap. 74. Tratamento radioterápico dos tumores da tireóide. Fun do Ed. Prociex.
140. TRUNNER, J. B.; MARINELLI, L. D.; DUFFY, B. J.; HILL, R.; PEACOCK, W. & RAWSON, R. W. — Treatment of metastatic thyroid cancer by radioactive iodine. *J. Clin. Endocr.*, **9**: 1138, 1949.
141. UHLMANN, E. M. — Cancer of thyroid and irradiation. *J. A. M. A.*, **161**: 504, 1956.
142. UNDERWOOD, C. R.; ACKERMANN, L. V.; & ECKERT, C. — Papillary carcinoma of the thyroid. An evaluation of surgical therapy. *Surg.*, **43**: 610, 1958.
143. WAGNER, F. B. & COLCHER, R. E. — Surgery, **39**: 252, In BEREGI, p. 3, ref. 10.
144. WARD, C. E. — Tumours of the thyroid. *Am. J. Surg.*, **95**: 385, 1958.
145. WARREN, S. & MEISSNER, W. A. — Tumours of the thyroid gland. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D. C., 1953. In TOLEDO, A. C. — Tumores malignos da tireóide: generalidades e cirurgia. In *Cancerologia Prática*. NOBRE, M. O. R. & JUNQUEIRA, A. C. C. — Fundo Editorial Prociex, S. Paulo, 1967, p. 861.
146. WEGELIN, C.; HENKE, F. & LUBARSCH, O. — Handbuch der Anatomie und Histologie. VIII. Berlin, 1926. In BEREGI, p. 4, ref. 10.
147. WELCH, J. W.; CHESKY, V. E. & HELLNIE, C. A. — *Arch. Surg.*, **81**: 14, 1960. The malignant thyroid adenoma; treatment and results.
148. WELTI, H. — Enlarged surgery in thyroid cancers. In tumours of the thyroid gland. In ANDRADE SOBRINHO.
149. WERNER, S. C. — The thyroid; A fundamental and clinical text. Heeber-Harper, 2th. ed., 1957.
150. WEXLER, J. & VASCONCELOS, E. — Neoplasias da tireóide; importância dos exames complementares. *Rev. Paul. Med.*, **70**: 1, 1967.
151. WHINSHIP, T. & CHASE, W. W. — The thyroid carcinoma in children. *Surg. Gynec. Obstet.*, **101**: 217, 1955.
152. WILLIAMS, A. C.; DAVIS, J. M. & KIELY, A. A. — Thyroid cancer in 1330 cases of surgical goiter. *Amor. J. Surg.*, **104**: 672, 1962.
153. WILLIS, J. — Incidence and actiology of thyroid carcinoma. *Brit. Med. J.*, **1**: 1646, 1961.

154. WOOLNER, L. B.; LEMMON, M. L.; BEAHR, O. H.; BLACK, B. M. & KEATING, F. R. Jr. — J. Clin. Endocr. Metab., **20**: 89, 1960.
155. WOOLNER, L. B.; BEAHR, O. H.; BLACK, B. M.; MCCONAHEY, W. M. & HEATING, F. R. Jr. — Classification, and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period. Am. J. Surg., **102**: 354, 1961.
156. YOUNG, W. P. — Carcinoma of the thyroid. Surg. Clin. N. Amer. — **38**: 1007, 1958.
157. ZACHAREWITZ, F. A. — Management of single and multinodular goiter. The Med. Clin. of N. Amer., **52**: 409, 1968.
158. ZILLOTTO, D.; CONTE, N. & CANDELARI, C. — L'adenoma tossico della tiroide. Folia Endoc., **19**: 76, 1966.

Epidemiologia Regional Do Câncer Cutâneo

LORIVALDO MINELLI (*)

Trabalho realizado no Instituto de Câncer de Londrina e Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina e apresentado na III Jornada Brasileira Médico-Estudantil Sobre Controle do Câncer, patrocinada pela Divisão Nacional de Câncer do Ministério da Saúde e pelo Instituto de Câncer de Londrina, em 29-10-73, na cidade de Londrina, PR.

INTRODUÇÃO:

Já em 1941, Phillips revelara que 50% dos casos de câncer encontrados no Texas eram cutâneos; verificou esta incidência elevada do câncer cutâneo em indivíduos de cor clara e submetidos à exposição solar prolongada, motivada pela profissão dos mesmos.

Em 1959, Belizário assinala na Austrália alta incidência de pré-câncer e câncer cutâneos em pacientes claros, geralmente de origem inglesa e que se sujeitavam à exposição solar prolongada; chamou a atenção ao fato de 50% do total de casos de câncer encontrados naquele continente serem cutâneos.

Mais tarde, em 1963, Haenzel observa o mesmo fato no Sul dos Estados Unidos, isto

é, alta incidência de pré-câncer e câncer cutâneos em pacientes claros e expostos prolongadamente ao sol, pela profissão que os mesmos desempenhavam.

Desde o início de nossas atividades didático-assistenciais no Instituto de Câncer de Câncer de Londrina, estamos observando os mesmos fatos. A região Norte do Paraná apresenta, na maioria dos dias do ano, sol muito quente, temperatura elevada e umidade relativa do ar classificada como seca mediana ($\pm 70\%$).

Encontra-se povoada por pessoas na grande maioria de descendência européia, alemães, italianos, espanhóis e portugueses,

(*) Professor Assistente da Disciplina de Dermatologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina

de tez clara, olhos claros e que se dedicam geralmente a atividades agrícolas ou pecuárias, expostas destarte ao sol, prolongadamente, durante muitos anos da vida.

Levando-se em conta as afirmações dos autores acima citados, era lícito supor, e esperar também, grande contingente de casos de pré-câncer e câncer cutâneos nesta região.

MATERIAL E MÉTODOS

O material utilizado no presente trabalho é constituído por pacientes que procuraram o serviço de Dermatologia do Instituto de Câncer de Londrina, procedentes de diversos Municípios da Região Norte-Paranaense e mesmo do Estado de São Paulo, próximo à divisa com o Paraná, bem como outros de Mato Grosso.

Dos pacientes atendidos, encontramos de fevereiro de 1970, quando iniciamos o serviço de Dermatologia naquele Instituto, até setembro de 1973, 713 casos de pré-câncer e câncer cutâneos, distribuídos conforme tabela I.

TABELA I

Diagnóstico	Nº de Casos
Pré-Câncer cutâneo	258
Câncer cutâneo	455

PRÉ-CÂNCER CUTÂNEO

Diversas são as patologias cutâneas enquadradas dentro do que se considera como pré-câncer cutâneo.

No presente trabalho, levamos em conta somente os casos de ceratose solar (C.S.) pelo fato de a quase totalidade ser representada pela mesma (+ de 97%).

Observamos 258 casos de C.S. na nossa estatística.

Na tabela II, verificamos a incidência da C.S. no que se refere aos diversos grupos etários.

TABELA II

	Nº de Casos	Porcentagem
20 — 29	4	1,55%
30 — 39	32	12,40%
40 — 49	52	20,15%
50 — 59	60	23,25%
60 — 69	62	24,03%
70 — 79	30	11,62%
+ 80	18	6,97%
Total	258	99,97%

No que se refere ao sexo, a incidência da C.S. foi a seguinte:

MASCULINO : 136 (52,71%)

FEMININO : 122 (47,28%)

É comum, no meio rural, a esposa ajudar a família nas atividades da lavoura, explicando-se com isto o fato do equilíbrio entre os sexos, com ligeiro predomínio do masculino, quando era de se esperar uma incidência bem maior para este último.

Com relação ao estado civil, verificamos o seguinte:

CASADOS : 235 (91,08%)

SOLTEIROS : 12 (4,65%)

VIÚVOS : 11 (4,26%)

No que concerne à cor, de grande importância neste estudo, vamos notar:

BRANCA : 253 (98,06%)

AMARELA : 4 (1,55%)

PARDA : 1 (0,38%)

Conforme se previa, a quase totalidade dos pacientes acometidos pela C.S. era de cor branca, própria ao aparecimento da Dermatose.

No que tange à profissão, de grande interesse neste levantamento, está discriminada na Tabela III:

TABELA III

	Nº de casos	Porcentagem
Lavradores	125	48,44%
Lar-Lavoura	96	37,20%
Lar	14	5,42%
Comércio	10	3,87%
Pedreiras	5	1,93%
Outras	8	3,10%
Total	258	99,96%

Como se vê, a grande maioria dos pacientes, motivados pela sua profissão, está sujeita à exposição solar. Somando-se este fato à cor clara, vista anteriormente, colocamos os nossos pacientes perfeitamente dentro das condições citadas pelos autores referidos na introdução deste trabalho.

Quanto à localização da moléstia, nós as temos visto em partes expostas ao sol, corroborando o acima mencionado.

CARCINOMA BASO-CELULAR

Sem dúvida alguma, o **carcinoma baso-celular** (C.B.) é o mais comum dos cânceres cutâneos. Temo-lo visto sozinho, ou acompanhado de ceratoses solares, ou carcinomas espinocelulares ou mistos.

O nosso material é composto de 334 casos de C.B., conforme a distribuição que a seguir faremos:

Quanto ao sexo:

MASCULINO : 176 (52,69%)
 FEMININO : 158 (47,30%)
 TOTAL : 334 (99,99%)

No que diz respeito à idade:

TABELA V

Idade	Nº de Casos	Porcentagem
25 — 29	4	1,19%
30 — 34	5	1,49%
35 — 39	8	2,39%
40 — 44	15	4,49%
45 — 49	40	11,97%
50 — 54	52	15,56%
55 — 59	55	16,46%
60 — 64	63	18,86%
65 — 69	50	14,97%
70 — 74	21	6,28%
75 — 79	15	4,49%
80 — 84	4	1,19%
+ 85	2	0,59%
Total	334	99,93%

Comparando o grupo etário do C.B. com o da C.S., verificamos que nesta última a maior incidência é mais precoce que a daquele, como se na sua evolução natural, não havendo tratamento, a C.S. caminharia para a C.B. ou para o carcinoma espinocelular, como veremos mais adiante.

Os dados referentes à profissão, estão anotados na Tabela VI

TABELA VI

Profissão	Nº de casos	Porcentagem
Lavrador	149	44,61%
Lar-Lavoura	150	44,91%
Lar	22	6,58%
Pedreiro	5	1,49%
Comércio	4	1,19%
Outras	4	1,19%
Total	334	99,97%

Novamente verificamos que a profissão que expõe o indivíduo ao sol é a que mais aparece no contingente estudado, neste caso o C.B.

No aspecto Estado Civil, encontramos:

CASADOS	: 308 (92,21%)
SOLTEIROS	: 17 (5,08%)
VIÚVOS	: 9 (2,69%)
TOTAL	: 334 (99,98%)

Com relação à cor, verifica-se:

BRANCA	: 329 (98,50%)
PARDA	: 4 (1,19%)
AMARELA	: 1 (0,29%)
TOTAL	: 334 (99,98%)

Novamente se repete a cor clara, como grande participante do material estudado.

De grande importância a se considerar, visto estarmos atribuindo papel de real valor à exposição solar, são as localizações atingidas. A este respeito discriminam-se as localizações na Tabela VII.

TABELA VII

Localização	Nº de Casos	Porcentagem
Face	248	74,25%
Pescoço	69	20,65%
Membros Superiores	8	2,39%
Tronco	5	1,49%
Membros Inf.	4	1,19%
Total	334	99,97%

Verificamos na tabela VII que as regiões corporais que estão sujeitas à exposição solar aparecem em grande número, confirmando o que já foi acima exposto.

Interessante expor, também, os diversos tipos clínicos de C.B. que verificamos no nosso material (Tabela VIII).

CARCINOMA ESPINOCELULAR

Menos freqüente que o C.B., o carcinoma espinocelular (C.E.) aparece em freqüência elevada nos serviços especializados.

Consideram os histopatologistas, levando em conta a classificação de Broders, a ce-

ratose solar (C.S.) como um carcinoma espinocelular grau 1/2. Conseqüentemente, na evolução natural da C.S. resultaria um carcinoma espinocelular. Provavelmente é o que acontece em um bom número de casos; porém, não acreditamos que tal fato ocorra na totalidade dos casos. Dizemos isto baseados apenas em dados estatísticos, já que, na grande maioria, pessoas que apresentam ceratose solar disseminada apresentam, na maior parte das vezes, C.B. e, menos vezes, C.E. Tal fato, porém, só poderia ser demonstrado, seguindo-se um bom número de C.S. e se fossem feitos exames histopatológicos repetidos periodicamente de lesões que se fossem tornando suspeitas.

TABELA VIII

Tipo clínico	Nº de casos	Porcentagem
Ulcerado	114	34,13%
Cístico-Nodular	82	24,55%
Plano-cicatricial	41	12,27%
Pigmentar	31	9,28%
Terebrante	24	7,18%
Úlcera vegetante	22	6,58%
Pagetóide	20	5,98%
Total	334	99,97%

Desta forma, não estamos afirmando que uma lesão de C.S. possa caminhar para C.B., mas, sim, expondo uma observação que temos verificado num número relativamente grande de pacientes.

No nosso material, obtivemos 106 casos de carcinoma espinocelular e no que diz respeito ao sexo, temos:

MASCULINO	: 66 (62,26%)
FEMININO	: 40 (37,73%)
TOTAL	: 106 (99,99%)

Concernente à cor:

BRANCA	: 92 (86,79%)
AMARELA	: 11 (10,37%)
PARDA	: 2 (1,88%)
PRETA	: 1 (0,94%)
TOTAL	: 106 (99,98%)

Com relação aos diferentes grupos etários, veja-se a Tabela IX.

TABELA IX

Idade	Nº de casos	Porcentagem
20 — 24	2	1,88%
25 — 29	3	2,83%
30 — 34	5	4,71%
35 — 39	4	3,77%
40 — 44	17	16,03%
45 — 49	12	11,32%
50 — 54	19	17,92%
55 — 59	14	13,20%
60 — 64	12	11,32%
65 — 69	13	12,26%
70 — 74	2	1,88%
75 — 79	2	1,88%
+ 80	1	0,94%
Total	106	99,94%

Quanto ao Estado Civil:

CASADOS	: 98 (92,45%)
VIÚVOS	: 5 (4,71%)
SOLTEIROS	: 2 (1,88%)
DESQUITADO	: 1 (0,94%)
TOTAL	: 106 (99,98%)

No que diz respeito à localização e à profissão, os dados estão anotados nas tabelas X e XI.

Para o caso do C.E., levando-se em conta a tabela etária, verificamos a sua incidência maior a partir do grupo etário 40/44 até o 65/69, após o qual começa a diminuir o número de doentes. Comporta-se neste as-

pecto como o Carcinoma Basocelular. Porém, no que se refere a área afetada e à profissão, apesar de notarmos elevada incidência em áreas expostas ao sol, e em profissões que colocam o indivíduo ao sol, vamos notar uma ligeira diferença de comportamento em relação a C.S. e ao C.B., diferença esta também vista em relação à cor onde notamos 11 pacientes de raça amarela, 1 preto e 1 pardo. Apesar de válidos, aqui também os conceitos exposição solar — pele clara — acrescenta-se também um outro fator muito considerado como coadjuvante ao câncer de lábio inferior: o hábito de fumar. Explicamos assim, o motivo da alta incidência que tivemos no nosso material, de casos de C.E. de lábio inferior.

TABELA X

Localização das Lesões	Nº de casos	Porcentagem
Lábio Inferior	57	53,77%
Outros locais da face	45	42,45%
Lábio superior	2	1,88%
Outros locais do corpo	2	1,88%
Total	106	99,98%

TABELA XI

Profissão	Nº de casos	Porcentagem
Lavrador	32	30,18%
Lar-Lavoura	18	16,98%
Lar	22	20,75%
Pedreiro	11	10,37%
Comércio	11	10,37%
Outras	12	11,32%
Total	106	99,97%

OUTROS CASOS DE CÂNCER

Não entraremos em considerações detalhadas, devido ao número reduzido de casos, de alguns tipos de câncer de pele menos comuns e que observamos no nosso serviço. Apenas para citação, relatamos:

CARCINOMAS MISTOS:	8 casos
MELANOMAS:	5 casos
ADENOCARCINOMA:	1 caso
RABIOMIOSSARCOMA:	1 caso
TOTAL:	15 casos

COMENTÁRIOS FINAIS

Observamos em nossos casos, conforme foi devidamente explanado, predominância de lesões cutâneas pré-cancerosas e cancerosas, em pacientes de cor clara, em áreas expostas ao sol, trabalhadores em profissões que colocam os mesmos em contato continuado com o sol. Com respeito ao carcinoma espinocelular de lábio inferior, o fator hábito de fumar também é de valor considerável conforme bem demonstraram as tabelas.

AxC Rat Lymphoma in Tissue Culture; Electron Microscopic Observations(*)

ARISTIDES CHETO DE QUEIROZ **

SUMÁRIO

Neste trabalho foram estudados os aspectos ultra-estruturais de um linfoma obtido espontaneamente em ratos da cepa AxC. As células derivadas desse tumor, crescendo em cultura de tecido, bem como o sarcoma obtido da inoculação dessas células em animais da mesma cepa, foram também examinadas ao microscópio eletrônico.

As células do tumor original mostraram características descritas para linfoblastos. Na cultura, as células que mostraram aspecto morfológico diferente do das células do tumor original apresentaram pontos de junção entre as membranas celulares semelhantes ao que se vê entre as células epiteliais. O significado deste achado é discutido. A estrutura das células do sarcoma mostrou características de células fagocitárias, reforçando a natureza histiocítica do tumor, o que já havia sido

sugerido no trabalho anterior. A pesquisa de vírus neste estudo foi negativa.

INTRODUCTION

A previous publication documented a sarcomatous transformation observed in a cell line derived from a rat lymphoma growing in monolayer culture. (9) The morphological and cytogenetic changes found, suggested the presence of virus and the differentiation of the malignant lymphoblasts toward malignant histiocytes in culture. The present paper describes, under the electron microscope the structural features of the original tumor, of the cells growing in culture and of the derived sarcoma. This study will serve to complement the prior observations.

(*) Este trabalho foi realizado no Departamento de Patologia de Tulane University Medical School. New Orleans, Louisiana, USA.

(**) Kellogg Fellow durante o período da realização deste trabalho.
Departamento de Patologia — Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Hospital Prof. Edgard Santos.

MATERIAL AND METHODS

Original tumor — The tumor was a transplantable lymphoblastic lymphosarcoma that arose spontaneously in an AxC (August-Copenhagen) strain of rats. For electron microscopy, fragments of tumor were fixed in 2% glutaraldehyde and post fixed in 1% osmium tetroxide, dehydrated through a series of graded ethanol solutions, treated with propylene oxide and embedded in maraglas epoxy resin. (13)

Cells in culture — The cells were obtained at passage 22nd in monolayer culture and prepared for the electron microscope study using the technique that has been carried out at the Department of Pathology of the Tulane Medical School (New Orleans, Louisiana — USA).

The culture bottle is washed with Hank's solution without serum, fixed in situ with cold 2% glutaraldehyde/0,05M cacodylate for 15 minutes. After fixation the cells are removed from the bottle wall with a rubber in a gentle maneuver and the fixative changed and left for 45 minutes. The cells are washed in buffer overnight, changed to 1% osmium tetroxide and then to 70% alcohol, centrifuged quickly and the supernatant poured off. 0,5ml of melted agar is added to the centrifuge tube containing the cells and left until it hardens. The block is removed gently, cut into small blocks containing the cells and put in 70% alcohol. The subsequent steps of the technique follow the same procedure for maraglas embedding.

Derived sarcoma — The tumor was obtained by intraperitoneal inoculation of cells from the 28th passage in culture. It was classified histologically as a highly undifferentiated sarcoma. The fragments taken for electron microscopy were processed following the same procedure used for the original tumor.

All the sections were obtained in a Poter Blum MT-2 ultramicrotome, stained with 2% uranyl-acetate and lead citrate and examined in a Philips EM 300 or a Siemens Elmiskop I electron microscope.

RESULTS

Light microscopy — The morphology of the original tumor was that of a lymphoblastic lymphosarcoma, showing the typical starry sky appearance. The details of the morphology of the cells growing in culture and of the derived sarcoma have been described elsewhere. (9)

Electron microscopy — Under the electron microscope, the cells of the original tumor, presented with the same structural organization, resembling the general morphology of lymphoblasts (fig. 1). The cytoplasm appeared packed with free ribonucleoprotein particles and few mitochondria grouped at one pole of the cell (fig. 2). The endoplasmic reticulum was represented by few scattered rough surfaced cisternae. The round nuclei was surrounded by a double membrane, had marginated chromatin clumps and showed a large nucleoli which appeared with evidente granular type nucleolonema.

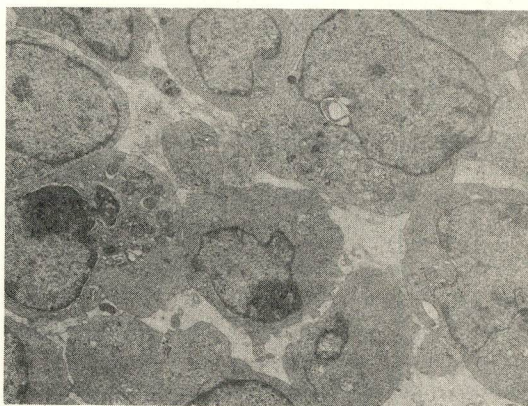


FIGURE 1 — Low magnification of section from the original tumor. The cells have large nuclei with prominent nucleoli. The cytoplasm shows abundant free ribosomes and few organelles. X 12000.

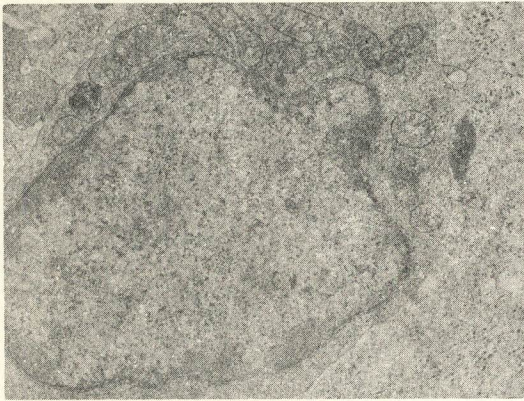


FIGURE 2 — Higher magnification of a lymphoblast. The large nucleus is limited by double membrane. The cytoplasm contains groups of mitochondria, abundant free ribosomes and scanty endoplasmic reticulum. X 30000.

The cells in culture were elongated and some of them showed few fingerlike projections extending from the cell surface. (Fig. 3). The cytoplasm of the cells had few dilated smooth surfaced endoplasmic reticulum, few well preserved mitochondria

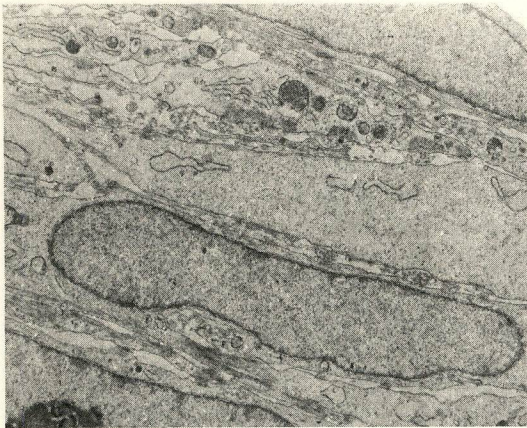


FIGURE 3 — Elongated cells from the culture. Bundles of fibrils are seen in the cytoplasm with condensation in points of cellular contacts, on the left lower quadrant of the field. X 14000.

and few clear vacuoles. A characteristic change in most of the cells was the hypertrophy of the Golgi complex that showed a large number of small, smooth surfaced vesicles and few lamellae (fig. 5). Some cells presented in the cytoplasm bundles of fibrils with areas of condensation in points

of contact of the cellular membranes, resembling the specialized junctions of the epithelial tissues (fig. 4). The derived sarco-

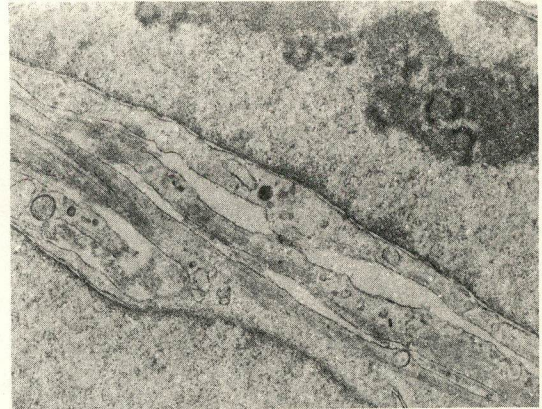


FIGURE 4 — Higher magnification of the figure 3. Note the cytoplasm fibrils condensed in points of cellular junctions. The nucleolus shows prominent nucleolonema. X 31000.

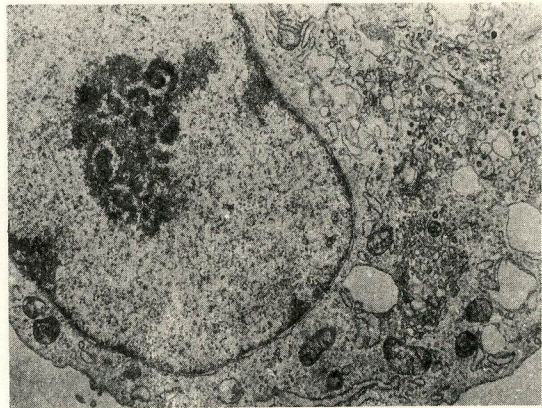


FIGURE 5 — High magnification of a cells from the culture. There is hypertrophy of the Golgi complex, characterized by an increase number of small vesicles and few lamellae. Note the large nucleolus with prominent nucleolonema. X 24000.

ma presented, under the electron microscope, cells with the same nuclear structure, but with different organization of the cytoplasmic organelles. The cells had irregular surface, with large number of fingerlike projections extending from the cytoplasm. The nuclei with a double membrane, showed margined dense clumps of chromatin. The nucleoli were large with a

very prominent granular type nucleolonema.

Some of the tumor cells had the cytoplasm packed with rough surfaced endoplasmic reticulum and few well preserved mitochondria (fig. 6). Other cells had few dilated endoplasmic reticulum cisternae but the prominent feature was the presence of large number of well preserved mitochondria, numerous membrane bound lipid droplets, dense cytoplasmic inclusions and myelin figures, suggesting phagocytic activity (fig. 7). A third type of cells presented

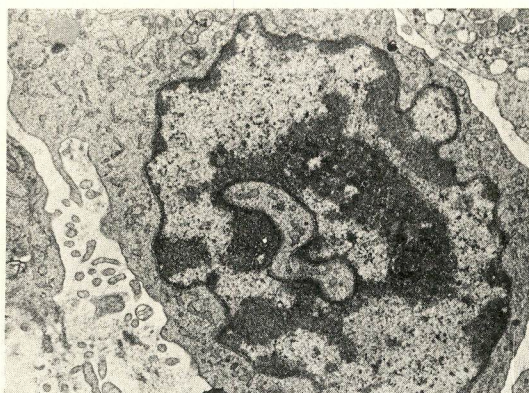


FIGURE 6 — Cell from the derived sarcoma showing irregular surface with fingerlike projections and large number of rough surfaced endoplasmic reticulum in the cytoplasm. The large nucleolus has prominent granular nucleolonema. X 24000.

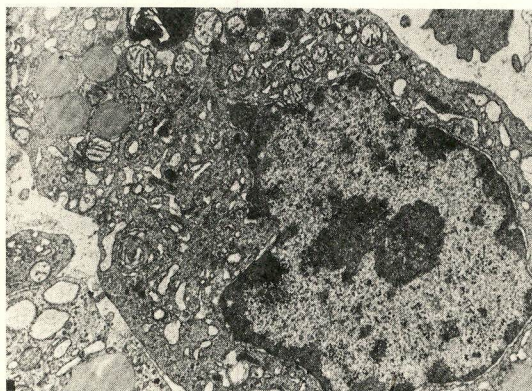


FIGURE 7 — Cell from the derived sarcoma. The cytoplasm shows, besides the dilated endoplasmic reticulum cisternae, numerous mitochondria, lipid droplets and dense laminated bodies (myelin figures). X 24000.

in the cytoplasm, besides the large number of endoplasmic reticulum, and mitochondria, numerous membrane bound lipid droplets. This type seems to represent an intermediate cell between the other two above mentioned.

Exhaustive search for virus particle in the present material resulted negative.

COMMENTS

Under the electron microscope the cells of the original tumor showed the same structure of lymphoblasts as described by other investigators (6,7), with an outstanding feature represented by an evident granular type nucleolonema. The ultrastructure of the tumor confirms the morphology observed under the light microscope.

The morphology of the cells in culture was quite different from that of the original tumor. They showed severe degree of dedifferentiation, assuming the characteristics common to cells in long-term culture derived from different tissues (10, 12). The cells showed evidence of low cytoplasmic activity with few endoplasmic reticulum and few mitochondria but hypertrophy of the Golgi complex was prominent. The latter morphological feature resembles that of the phagocytes growing in culture (2).

An interesting finding was the presence of condensed fibrillary matter in the cytoplasm, in points of cellular contacts that resembled the specialized epithelial junctions. These points of attachments between cells have been described in tissues of mesenchymal origin (11, 3) and referred as specialized, intercellular junctions. In tissue culture studies, intercellular attachments were demonstrated between guinea-pig fibroblast and referred as "close associations of the plasma membranes". (5) Such attachments, like the epithelial specialized junctions, appear to function

maintaining the intercellular relationship and the organization of the tissues, but in tissue culture the significance of such system is not clear.

The cells of the derived sarcoma, contrary to the other cells studied, showed a great cytoplasmic activity, with abundant endoplasmic reticulum and great phagocytic activity. The latter feature suggests strongly the histiocytic nature of the derived tumor and supports the hypothesis of the differentiation of the original tumor cells toward malignant histiocytes during the culture, as stated previously. (9) The lack of activity in the culture cells can be

explained based on the fact that in long-term culture, the cells stop their functions. (4)

Another interesting finding in the present study was the prominence of the granular type nucleolonema observed in the culture cells and in the derived tumor. This kind of variation of the nucleolar components appears more pronounced under pathological conditions, particularly in the malignant or virus-infected cells, **in vivo or in vitro** (1,8). Since no virus-infected cells could be detected, the described nucleolar structure can only be related to the malignant nature of the cells studied.

REFERENCES

- 1) Bernhard, W. — Ultrastructural aspects of the normal and pathological nucleolus in mammalian cells. Natl. Cancer Inst. Monograph 23: 13-38, 1966.
- 2) Cohn, Z. A., Fedorko, M. E. and Hirsch, J. G. — The in vitro differentiation of mononuclear phagocytes. IV — The ultrastructure of macrophage differentiation in the peritoneal cavity and in culture. V — The formation of macrophage lysosomes. J. Exp. Med. 123: 747-756, 1966.
- 3) Clarke, M. A. — Specialized intercellular junctions in tumor cells. An electron microscope study of mouse sarcoma cells. Anat. Rec. 166: 199-206, 1970.
- 4) Davidson, E. H. — Differentiation in monolayer culture cells. Advan. Genet. 12: 143-280, 1964.
- 5) Devis, R. and James, D. W. — Close associations between adult guinea-pig fibroblasts in tissue culture, studied with the electron microscope. J. Anat. (London) — 98: 63-68, 1964.
- 6) Elves, M. W. — The lymphocytes. J. B. Lippincott Co. Philadelphia and Toronto 1966.
- 7) Epstein, M. A. and Achong, B. G. — Fine structural organization of human lymphoblasts of a tissue culture strain (EB1) from Burkitt's lymphoma. — J. Natl. Cancer. Inst. 34: 241-253, 1965.
- 8) Letter, R., Siebs, W. and Pawletz, N. — Morphological observations on the nucleolus of cells in tissue culture, with special regard to its composition. — Natl. Cancer Inst. Monograph 23: 107-123, 1966.
- 9) Queiroz, A. C. — AxC rat lymphoma in tissue culture; morphological and cytogenetic observations. Rev. Bras. Pes. Med. Biol. 6: 119-124, 1973.
- 10) Recher, L., Sinkovics, J. G., Sykes J. A. and Whitescarver, J. — Electron microscopic studies of suspension culture derived from human leukemic and nonleukemic sources. Cancer Res. 29: 271-285, 1969.
- 11) Ross, R. and Greenlee, T. K. — Electron microscopy: Attachment sites between connective tissue cells. Science 153: 997-999, 1966.
- 12) Sabesin, S. M. — Lymphocytes of small mammals: spontaneous transformation in culture blastoids. Science 149: 1385-1386, 1965.
- 13) Spurlock, B. O., Kattine, V. C. and Freeman, J. A. Technical modifications in maraglas embedding. J. Cell Biol. 17: 203-207, 1963.

Câncer da boca no Brasil: Um problema de Saúde Pública

**VOLNEI GARRAFA (*)
LAURO NUNES DA ROSA (**)**

Desde que existem condições para que estudos epidemiológicos venham a ser instituídos, vários setores das áreas da saúde passam a ser favorecidos, sendo que muitos destes setores necessitarão de revisão e reequacionamento nas suas bases fundamentais. E é lógico que, a partir desta premissa, deva-se procurar, em relação à doença em questão, o ajuste ecológico do profissional, com o objetivo de uma contribuição mais efetiva ao bem-estar do homem.

A epidemiologia é uma ciência que observa as doenças que ocorrem numa determinada população, comparando os dados obtidos com o que acontece em outras populações em diferentes situações geográficas, sócio-econômicas, ocupacionais, raciais, etc. (1) Estudos epidemiológicos mostram que a primeira causa morte na maioria dos países corresponde às doenças cardiovasculares. No Brasil, através principalmente das infestações parasitárias e endemias, a segunda causa de mortalidade é a

subnutrição. (2) A economia e cultura brasileiras estão ainda em desenvolvimento para atingir um grau satisfatório e suficiente de condições mínimas; principalmente a isto, atribui-se ser o câncer a terceira causa de morte em nosso País.

As maiores freqüências registradas para as neoplasias malignas no Brasil, de acordo com a localização anatômica, são as de colo uterino, pele, mama e cavidade bucal. Tais localizações são justamente as que permitem diagnóstico precoce, sendo portanto representativa a porcentagem das lesões aí sediadas passíveis de detecção.

A epidemiologia na sua definição intrínseca, interessa-se essencialmente pelo grupo populacional do qual provém o indivíduo afetado, considerando as suas características e as condições do ambiente em que vi-

(*) Professor do Departamento de Biologia Animal da Universidade de Brasília.

(**) Membro do Serviço de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Porto Alegre.

ve. O problema "câncer da boca" se enquadra perfeitamente dentro deste conceito, pois parte-se do princípio já comprovado, que mais de 3/4 partes dos cânceres humanos podem ser influenciados, direta ou indiretamente, por fatores externos. Mais de 90% dos tumores malignos da cavidade bucal são de origem epitelial ⁽³⁾, ou seja, sua manifestação inicial é em epitélio de revestimento, e localizada; tal fato sugere que, em grande parte, estas neoplasias possam ser evitadas ou pelo menos detectadas.

Os dados estatísticos de câncer em 27 hospitais filiados à Campanha Nacional de Combate ao Câncer, em 1968, mostraram que, quanto à localização mais importante, o câncer da cavidade bucal em homens ocupa o 2º lugar em incidência decrescente com o elevado índice de 17,7%; na mulher, ocupa o 4º lugar com um índice de 2,8% ⁽¹⁾. A incidência do câncer de boca e faringe para ambos os sexos, no Instituto Central da Associação Paulista de Combate ao Câncer, gira em torno de 15% ⁽⁴⁾. Nos Estados Unidos estas estimativas não chegam a atingir 3% nos homens e 2% nas mulheres ⁽⁵⁾. O alto nível sócio-econômico e educacional dos norte-americanos parece explicar a baixa incidência de lesões malignas de boca entre eles. O desconhecimento dos hábitos de boa higiene bucal, a criação de hábitos viciosos relacionados com a cavidade bucal, o não comparecimento periódico em consultório odontológico ocasionado por fatores educacionais e econômicos, etc., contribuem definitivamente para que se possa afirmar estar o aspecto sócio-econômico diretamente relacionado à alta porcentagem destas alterações entre nós.

É indiscutível a importância do papel representado pelo cirurgião-dentista na luta contra as neoplasias malignas da boca. A julgar pelos dados de Sarnat e Schour ⁽⁶⁾,

aproximadamente 40% dos cancerosos de cabeça e pescoço procuram o dentista antes do médico. Além disso, pelas consultas periódicas a consultórios odontológicos, pode ser evitado o desencadeamento de muitos casos de câncer da boca pelo simples afastamento de um agente predisponente, ou mesmo a lesão maligna já instalada pode ser diagnosticada precocemente em um simples exame clínico de rotina. Em 1971, num estudo de 211 casos de câncer das gengivas, constatou-se que especificamente para esta região anatômica os odontólogos foram procurados primeiramente em 56% dos casos. Pesquisando no entanto a conduta destes profissionais perante esta problemática, os dados encontrados foram pouco animadores, pois os profissionais falharam no diagnóstico em 74% dos 118 casos estudados. Esta falha de diagnóstico fez com que o tempo perdido pelos pacientes até o início do tratamento fosse retardado em 5 meses aproximadamente, ocasionando uma queda do **follow-up** assintomático (5 anos) de 45% para apenas 16%, considerando-se os casos diagnosticados e os não diagnosticados pelos cirurgiões-dentistas ⁽⁷⁾.

Estes dados sugeriram a efetivação de um estudo sobre o ensino de cancerologia nas Faculdades de Odontologia do Brasil, na dúvida de que o problema poderia estar vinculado à capacidade dos profissionais responsáveis ou aos programas de ensino das Faculdades incumbidas do preparo destes profissionais.

Entrevistando 512 alunos do último ano do curso de Odontologia de 18 Faculdades de 8 Estados do Brasil, pôde-se concluir que os futuros cirurgiões-dentistas não estão sendo suficiente e convenientemente preparados no campo da cancerologia para enfrentar a vida profissional, e que, pela alta incidência do câncer da boca no País, uma maior atenção deveria ser dada ao

assunto nas Escolas por parte dos responsáveis pela sua ministração⁽⁸⁾. Nesta mesma pesquisa, 56% dos entrevistados confessaram que, de acordo com o seu preparo, não teriam condições de diagnosticar neoplasias malignas de boca, caso já estivessem clinicando nos seus consultórios. E, pelas informações recebidas neste estudo, esta afirmativa é lógica, pois 59% dos entrevistados nunca havia visto um caso clínico de câncer da boca durante seu curso, e uma expressiva maioria de 83% nem ao menos teve a oportunidade de realizar uma simples biópsia, que é tão importante nestes casos.

Por estes dados, conclui-se que a alta incidência do câncer da boca no Brasil deve ser atribuída não só a fatores sócio-econômicos, mas também à orientação insuficiente recebida pelos profissionais responsáveis pela sua prevenção e diagnóstico precoce.

O Professor José Ramos Jr., em 1971, já frisava que para o suficiente conhecimento do câncer não só é preciso dar orientação à população leiga no sentido da sua prevenção, como principalmente aos profissionais dos vários setores da saúde, no amplo sentido de prevenir, diagnosticar, curar e educar a população leiga⁽⁹⁾.

Segundo o que foi exposto, o problema câncer da boca, particularmente no Brasil, constitui uma realidade que não deve ser olvidada nem escondida, e que evidencia a necessidade imediata de providências concretas e decisivas.

Conclui-se, porém, que é grande a dificuldade para a elaboração de um programa realmente eficaz de profilaxia e detecção através do diagnóstico precoce, do câncer bucal em nosso meio. Além de ter-se que levar em conta a grande exten-

são territorial, deve-se considerar que a oncologia bucal em nosso meio exige ser encarada também como um problema de subdesenvolvimento social, somado ao despreparo profissional específico da classe responsável pela sua prevenção e diagnóstico precoce.

No entanto, apesar de todas estas dificuldades, o Ministério da Saúde, através da Divisão Nacional do Câncer, não tem poupado esforços no sentido de abrir caminhos para a resolução do problema. Com esta finalidade vários planos vêm sendo discutidos e analisados, e as opiniões coincidem quanto aos três aspectos fundamentais que devem ser atacados basicamente: a prevenção do câncer da boca, o diagnóstico precoce e detecção do câncer da boca e o esclarecimento e alerta à população sobre os perigos que representam a má higiene bucal, tabagismo, alcoolismo, etc., na etiopatogenia do câncer desta área.

Contudo, a implantação deste esquema requer um estudo aprofundado, tendo-se que necessariamente levar em consideração a experiência de outros países neste particular, e procurando transpor esta experiência para a realidade brasileira. O ajuste ecológico dos cirurgiões-dentistas incorporados ao programa é fundamental, podendo, porém, ser alcançado por meio de um preparo específico adequado através de cursos de educação continuada, cursos de aperfeiçoamento específico, cursos de extensão, etc. Caso contrário, pouco ou nenhum proveito trarão para o setor do câncer bucal as dispendiosas campanhas populares que têm sido desenvolvidas em tão boa hora pela Divisão Nacional do Câncer, pois, como afirmava o grande fisiologista Claude Bernard: "Quem não conhece o que procura, não interpreta o que acha".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONCEIÇÃO, M. B. 1971. Epidemiologia do Câncer. 2ª ed., Mensagens aos médicos sobre o câncer. Publicação da Campanha Nacional Contra o Câncer; Rio de Janeiro.
2. RAMOS JR., J. 1972. O câncer na Escola Médica. Bol. Soc. bras. Cancerol., ano I, nº 2; Salvador.
3. BARBOSA, J. F. 1968. Câncer da Boca. 2ª ed. Edit. Sarvier; S. Paulo.
4. RELATÓRIO ANUAL DA ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE COMBATE AO CÂNCER. 1969. Emp. Gráf. **Rev. Tribunais**; S. Paulo.
5. SILVERBERG, E. & GRANT, R. N. 1970. Cancer statistics. *Ca. J. Clin.*, 20: 11-23.
6. SARNAT, G. & SCHOUR, I. 1956. Câncer da Face e da Boca. Edit. Científica; Rio de Janeiro.
7. GARRAFA, V. & ROSA, L. N. 1971. O dentista e o câncer das gengivas. **Rev. Assoc. Paul. Cirurg. Dent.**, 25: 5-9.
8. GARRAFA, V., CASTRO, A. L. & GARRAFA, I. R. U. 1973. O ensino de cancerologia nas Faculdades de Odontologia do Brasil. **Rev. Fac. Odont. Araçatuba**, 2: 287-296.
9. RAMOS JR., J. 1971. O Ensino Médico-Problema Nacional: Reflexões e Sugestões. Ed. de **O Estado de São Paulo**; dias 27 de junho e 4 de julho, 11º caderno.

Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino

RASTREAMENTO DE 22.114 PACIENTES PELA CITOLOGIA EXFOLIATIVA E PELA COLPOSCOPIA (*)

L. C. Mattosinho França (**)
Geraldo Rodrigues de Lima (***)

*Qualquer câncer que pode ser visto com os olhos ou sentido pelos dedos é
lesão tardia e torna-se muito difícil de se afirmar sua cura.*

STANLEY WAY

As neoplasias do colo uterino podem se originar do epitélio pluristratificado que recobre a **portio** ou, com menos freqüência, das células cilíndricas que atapetam o endocérvice, respectivamente, o carcinoma epidermóide e o adenocarcinoma. Em raras ocasiões, pode-se observar crescimento misto, ou seja, dois tumores em um mesmo indivíduo. O adenoacantoma cervical, tipo histológico excepcional, parece consoante Novak (1940), se dever à uma maneira de evolução do adenocarcinoma. Ao lado do mesonefroma, que se origina dos dutos Wolffianos, representam os tipos mais raros de tumores malignos do cérvix. O câncer do cervix se reveste de grande importância médica. De fato, é responsável por 6,3% das mortes por neoplasias malignas da mulher ou por 39% daquelas do trato genital (Janovski e Paramanandhan, 1973).

O carcinoma epidermóide inicia-se, quase

sempre, na junção escamo-colunar, cerca do orifício externo ou pouco para dentro do canal cervical; em 85% das vezes, na zona de transformação ou terceira mucosa (Salgado e Rieper, 1970).

Encontra-se sob duas formas: a pré-invasora (carcinoma intra-epitelial, **in situ** ou no estágio 0) e a invasora (invasiva ou infiltrativa). No carcinoma pré-invasivo ocorre perda de estratificação e de polaridade das células; seu volume e sua forma são variáveis e a relação núcleo-citoplasmática está aumentada; os núcleos são hipercromáticos, com freqüentes mitoses, de regra, com as-

(*) Trabalho realizado no Hospital "Francisco Morato de Oliveira" do Servidor Público do Estado de São Paulo.

(**) Diretor do Serviço de Anatomia Patológica.

(***) Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia
Docente Livre de Clínica Obstétrica e Ginecológica da
Escola Paulista de Medicina.

pecto bizarro. A diferenciação celular está comprometida, pois, é incompleta ou até ausente. Importante ressaltar que, embora essas alterações envolvam toda a espessura do epitélio, nele ficam restringidas; em outras palavras, jamais ultrapassam a membrana basal, ou seja, nunca invadem o estroma.

Caso haja infiltração do estroma, é o carcinoma rotulado como invasor. O grau de invasão é variável. Criou Mestwerdt (1953), o termo "microcarcinoma", para identificar o início da invasão da membrana basal. Trata-se de processo muito limitado e sua extensão pode ser aferida pelo microscópio. É assintomático como o carcinoma *in situ* e, portanto, também não é reconhecível pelo simples exame físico. Pode-se localizar na superfície da *portio* ou na parte visível do canal cervical entreaberto. Esta forma é evolutiva e, antes de se tornar clinicamente diagnosticável, o que pode levar longo tempo, passa ainda por outra fase intermediária e mais avançada, ou seja, a de carcinoma invasor oculto.

Admite-se, hoje, originar-se o carcinoma invasor, de dois tipos de lesões intra-epiteliais; o carcinoma *in situ* e a displasia. Emprega-se o termo displasia, introduzido na literatura por Reagan et al (1953), para traduzir certas alterações histopatológicas que envolvem o epitélio pavimentoso estratificado original da *portio* ou aquele metaplástico. Trata-se de processo proliferativo das células, as quais, não obstante, conservam sua estratificação. O citoplasma mostra-se com diferentes graus de maturação e o núcleo é grande e com atividade mitótica anormal. A queratinização celular é prematura. O Comitê Internacional de Definições Histológicas recomenda empregar o termo displasia para descrever as mesmas alterações observadas no carcinoma *in situ*, porém, menos marcantes. Em outras palavras, enquanto no carcinoma pré-invasor toda a espessura do epitélio está com-

prometida, na displasia, este envolvimento é, apenas, parcial. Alguns autores gradua as displasias conforme a maior ou menor desordem do arranjo, da morfologia e da atividade das células.

Conforme se verá adiante, neste trabalho não levaremos em conta os graus de severidade das displasias.

Acredita-se que estas lesões constituem um passo histogenético do carcinoma do colo uterino (Wespi, 1949; Limburg, 1952; Stoddard, 1952; Reagan et al, 1953; Fluhman, 1961; Sedlis et al, 1970; Langley e Crompton, 1973). De fato, apesar de opiniões contrárias (Douglas, 1962; McKinna, 1963; Green, 1964 e 1966), é hoje, lugar comum o conceito de que o carcinoma invasor pode ser uma seqüela do intra-epitelial, o qual, por sua vez, se origina da displasia. Entretanto, não se conhece perfeitamente os detalhes desta transformação seqüencial e, como mostra a Fig. 1, o carcinoma invasor pode provir diretamente da displasia, das lesões benignas ou até do epitélio normal.

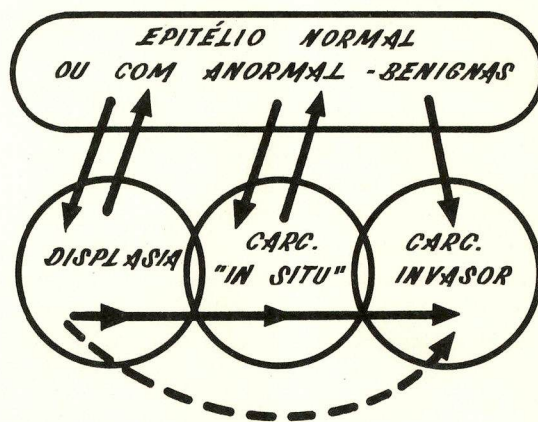


FIGURA 1 — Modelo ilustrativo das prováveis relações entre as várias anormalidades de epitélio cervical.

Não é obrigatório que a displasia evolua sistematicamente para carcinoma intra-epitelial ou para invasor. Deveras, ela pode so-

frer regressão espontânea até em 75% das vezes (Jeffcoate, 1969; Langley e Crompton, 1973). Consoante Sedlis et al (1970), 13% das displasias se converte em carcinoma **in situ** e, 6%, na forma infiltrativa da neoplasia.

Acreditam Way et al (1968) que a forma pré-invasiva existe 10 anos antes de ultrapassar a membrana basal e 20 anos antes do aparecimento de sintomas e sinais clínicos. Para Dun e Martin (1967), a vida média da displasia é 3,8 anos, e a do carcinoma **in situ**, 8,1. Mostraram Bryans et al (1964) ser de 42,3 anos a idade média das pacientes com carcinoma **in situ**; 46,2 a daquelas com carcinoma **in situ** e microinvasão focal; 50,4 para as pacientes com invasão microscópica e, por fim, para as com carcinoma clinicamente diagnosticável, 52,1 anos. Apontaram, por igual, que as áreas de extensão e o grau de profundidade de invasão glandular do carcinoma **in situ** aumentam com a idade. Kasper et al (1970) encontraram relevante aumento do carcinoma invasivo 30 anos após a rápida prevalência do carcinoma **in situ**, o que poderia invalidar o conceito de que a vida média da neoplasia fosse de apenas 10 anos (Way et al, 1968). Admitem aqueles autores que o carcinoma, citologicamente detectado, seja descoberto a meio caminho de sua vida, o que nos permite admitir ser a vida total da neoplasia de, aproximadamente, 20 anos. Por fim, enfatizou Lange (1960) ser específica para a idade a progressão do carcinoma estágio O; assim, em pacientes entre 20 e 30 anos, somente 3% de pré-invasivo evolui a invasivo em 7,5 anos, enquanto na faixa de 40 a 50 anos, 55% progride a invasor.

Parece não se observar carcinoma infiltrativo antes dos 20 anos, o que, sem dúvida, constitui raridade. Todavia, encontrou Erickson (1956), entre 20 e 25 anos, 35 carcinomas pré-invasivos. A idade máxima para o pré-invasivo esteve entre 30 — 40 anos; a

curva foi descendente e cruzou a ascendente do invasor que, para ele, teve mais assiduidade entre 50 e 60 anos. Se assim for, lesões displásicas não devem ser tão infreqüentes antes dos 20 anos de idade.

Em relação à prevalência etária do carcinoma do colo, não se pode omitir os achados de Sadugor et al (1948) que observaram ser a sua maior incidência entre 50 e 60 anos; o epidermóide foi mais freqüente 5 anos antes do adenocarcinoma e do adenocantoma; este mostrou dois picos, um aos 47 e outro aos 57 anos, respectivamente.

Fica, desta forma, consubstanciado que pode a displasia preceder o pré-invasor e este, em período de tempo variável, o infiltrante. Qual a freqüência com que um carcinoma **in situ** se transforma em invasivo é difícil de se avaliar, mas encontra-se entre 30 e 80% (Kottmeier, 1953; Boyes et al, 1962). Usando a fórmula **incidência de carcinoma clínico** x 100 / **incidência do carcinoma invasivo** proposta por Boys et al (1962). Fidler et al (1968) encontraram a taxa de 61,5%.

Fácil se torna concluir que, quanto mais avançada a evolução tumoral, menor a oportunidade de tratamento adequado e, pois, a possibilidade de cura.

É o que se conclui pela análise dos dados expostos no Quadro I.

QUADRO I — Resultado terapêutico do câncer do colo do útero por diferentes técnicos (cirurgia e actinoterapia) (Jeffcoate, 1969).

Estadiamento	Nº de Pacientes	Cura aparente % 5 anos
I	15.185	74,9
II	23.345	53,0
III	19.656	30,2
IV	3.590	8,1
	61.776	48,5

Diante destes fatos, torna-se claro que a chave do problema baseia-se no diagnóstico precoce das formas infiltrativas e, melhor ainda, no diagnóstico precoce e no adequado tratamento das lesões precursoras (displasias e carcinoma **in situ**).

DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER DO COLO UTERINO

Hinselman, estimulado por Von Franqué, da Universidade de Bonn, admitiu ser mais factível discernir mais cedo as lesões iniciais do câncer, examinando a **portio vaginalis** com lentes de aumento e apropriada iluminação. Nascia assim, o colposcópico (**Kolpos** — vagina, **Skopes** — olhar atentamente) que foi usado pela primeira vez em dezembro de 1924 (Salgado e Rieper, 1970). Com o decorrer do tempo, o aparelho foi paulatinamente sendo modernizado, tanto em sua parte mecânica como ótica; por igual aprimorou-se a técnica e a colposcopia se estabeleceu definitivamente como método propedêutico auxiliar para o diagnóstico precoce do câncer cervical e de suas lesões precursoras.

A colposcopia, como há de se ver adiante, permite um aumento estereoscópico de 6,10 ou até de 16 vezes; fornece subsídios importantes ao ginecologista, isto é, a possibilidade de reconhecer, de imediato, lesões que, com freqüência, se associam a alterações histológicas assíduas na zona de transformação, onde, como já se comentou, quase senão todas as neoplasias se originam. Os achados colposcópicos que se podem associar às lesões atípicas são: erosão, base leucoplásica, mosaico, leucoplasia simples, espessamento do epitélio, vascularização atípica (Ganse, 1953; Mestwerdt, 1953; Hinselman, 1954; Youssef, 1957; Coppleson, 1964). Estes aspectos colposcópicos se devem às diferenças entre o epitélio metaplástico normal e o atípico.

"Em 1923, quando comecei, pela primeira vez o estudo sistemático dos esfregaços vaginais humanos no "Woman's Hospital of New York City" fiquei impressionado com as anormalidades marcantes de células cancerosas e tomei consciência da potencialidade diagnóstica de lesões malignas do útero. Em 1928 publiquei as primeiras observações a respeito. Interessado em outros problemas endócrinos, retomei o tema em cooperação com Herbert Traut e, mais tarde, com Andrey Marchetti. Daí, após a monografia escrita em 1943, nasceu considerável interesse sobre o problema e logo o método começou a ser testado por outros investigadores." (Papanicolaou, 1946.)

Esta técnica descrita por Papanicolaou e Traut (1943) para o diagnóstico precoce de neoplasia, por se mostrar fácil, prática e razoavelmente precisa, além de fornecer boa representação celular do trato genital, passou, deveras, a ser extensamente usada pelos ginecologistas. No dizer de Ayre (1964), "a aplicação completa e universal de um método diagnóstico simples, indolor e rápido, prejudicará o ensino, pois a demonstração de um caso de carcinoma invasivo do colo do útero será tão difícil, como é hoje, fazer o mesmo para o escorbuto, a varíola, a febre tifóide, a difteria e para a tuberculose avançada". "O câncer do colo uterino pode ser, agora, encarado como uma moléstia prevenível." Assim pronunciou recentemente o "World Health Organization Expert Committee", ao considerar o lugar de citologia cervical na prevenção da moléstia (Green, 1966).

Aceita-se em definitivo levar a citologia cérvico-vaginal, se colhida e examinada adequadamente e de forma periódica, ao diagnóstico do carcinoma invasivo antes que se torne clinicamente evidente e, por igual, de alterações epiteliais (displasia e carcinoma **in situ**), as quais, uma vez ne-

gligenciadas, podem eventualmente se transformar em carcinoma invasivo (Jeffcoate, 1966). Assim, Boyes et al (1962) verificaram redução de 30,5% na incidência do carcinoma epidermóide clinicamente evidente entre 1955 e 1960. Esta queda se deveu ao diagnóstico e ao tratamento do carcinoma *in situ*, diagnosticável pelo rastreamento citológico. Lindem e Dunn (1966) mostraram que a mortalidade por câncer de colo, na Califórnia, declinou de 1950 para 1964. Aham os autores que, com muita probabilidade, esta queda decorreu do uso extenso da citologia. Assim, a proporção de câncer *in situ* subiu de 0%, em 1942, a 56%, em 1963, e o carcinoma invasivo caiu de 15 a 9%. Bryan et al (1962) e Ruck et al (1964) também demonstraram o quanto contribuiu a citologia para reduzir significativamente a freqüência do câncer invasor. Segundo os primeiros autores, entre 1955 e 1962 houve redução significativa de 45,5%. Fidler et al (1968) observaram que, entre 1958 e 1966, 880.400 pacientes se submeteram à citologia cérvico-vaginal, a qual permitiu diagnosticar 3.284 carcinomas *in situ*, 192 *in situ* com microinvasão e 191 carcinomas "invasivos" clinicamente ocultos. A incidência do invasivo caiu de 48%, em 1962, em relação à incidência observada em 1955.

Considerando estes dados e ainda o fato do carcinoma poder crescer de epitélio sem passar pelas fases intermediárias, deve-se admitir como pouco provável, ser o carcinoma invasivo, definitivamente eliminável (Jeffcoate, 1966). Isto põe por terra pronunciamentos tais como o de Green (1966): "a morte por câncer cervical pode ser abolida antes do fim do século".

PROPOSIÇÃO

A colposcopia foi método efetivo para o rastreamento das formas pré-clínicas do carcinoma do colo e das displasias, em seus

mais variáveis graus, na era pré-citológica, porém, de uso restrito, pois que, na grande maioria das nações, somente se utilizava o teste recomendado por Schiller (1928). Ao contrário, a colpocitologia teve muito mais aceitação e, com curiosa rapidez, foi logo por todos adotada, mesmo naqueles países onde a colposcopia era de uso rotineiro.

Como a citologia se mostrou de grande valor no rastreamento de neoplasias uterinas, poderia se esperar o secundarismo da colposcopia; muito ao contrário, o método manteve sua posição e, ainda mais, passou a ser praticado mais extensamente. Muitos autores, entre eles Graham et al (1962), afirmam que a citologia exfoliativa e a colposcopia fornecem idênticos resultados, até no rastreamento em massa. Mas nenhum dos métodos é absoluto, portanto, apresentando suas limitações próprias. Reside aí a explicação do porquê que a colposcopia não perdeu seu lugar na semiologia oncológica.

Sob o ponto de vista clínico, o elemento mais significativo para avaliar um método de rastreamento do câncer é a percentagem de resultados falso-negativos (Friedell et al, 1960). Estes autores mostraram, em relação ao citodiagnóstico, falhas de 30,6% no carcinoma; Koss (1964) aponta a cifra de 30 a 40%; Von Haam (1962), 13%; Graham (1962), 11%. Estes dados estão de acordo com outros da literatura e levaram alguns autores a comentarem sobre a "tragédia dos resultados falso-negativos".

Estes fatos de maneira alguma vieram diminuir o valor propedêutico da citologia exfoliativa, mas contribuíram para reforçar a prática da colposcopia como método complementar, objetivando diminuir a possibilidade de falhas para cada método. A aplicação combinada tem sido bastante recomendada e efetuada na América e na Europa. Infelizmente, apesar desta expe-

riência, esta propedêutica tem sido realizada apenas em poucos centros.

Em nosso Hospital adotou-se a norma de rastrear todas as pacientes que procuravam o conselho médico na especialidade, no que toca ao diagnóstico precoce do câncer uterino, pelos dois métodos conjuntamente. Desta forma pôde-se, entre 1961 a 1967, acumular dados que, em seu conjunto, constituem a essência deste trabalho. Na análise deste material procurou-se conhecer a frequência de displasias, de carcinoma *in situ* e de invasivo, assim como a idade de suas respectivas prevalências. Também, como objetivo, procurou-se saber o real valor diagnóstico de cada método, visto que os dados fornecidos pela literatura são ainda controversos. Por fim, mais a título de curiosidade, analisou-se a frequência de tricomoníase vaginal e procurou-se definir se essa infestação poderia concorrer para aumentar os resultados positivos da citologia exfoliativa.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Examinaram-se 22.114 pacientes no tocante aos achados citológicos e colposcópicos, no programa de rastreamento do câncer cérvico-uterino executado no Hospital Francisco Morato de Oliveira do Sérvidor Público Estadual de São Paulo, entre 1961 a 1967, inclusive. As pacientes, na primeira consulta e nas subseqüentes, uma vez decorrido aproximadamente um ano, se submetiam à colposcopia e à colpocitologia cérvico-vaginal.

Os exames colposcópicos, durante este período, foram efetuados por dois únicos especialistas, por meio de aparelhos tipo Möller. No ato, após introdução do espéculo e descrição macroscópica do colo, colhia-se adequadamente o material do endo, do ectocérvice e do fórnice vaginal posterior, mercê da espátula de Ayre ou similar; estendia-se o material em duas

lâminas que se mantinham, até a coloração, mergulhadas em solução de álcool-éter a 50%. Realizava-se, sistematicamente, a prova de Schiller com solução de iodo (iodo — 10 g; iodeto de potássio — 20 g e água destilada — 550 g); após o exame colposcópico, praticavam-se biopsias em áreas suspeitas. Os achados colposcópicos, transcritos em fichas especiais, eram, juntamente com as lâminas, encaminhados ao Serviço de Anatomia-Patológica.

Catalogaram-se as seguintes imagens colposcópicas: erosão verdadeira, aspecto verrucoso ou vegetante, vascularização atípica, leucoplasia, base leucoplásica, mosaico e áreas iodo-negativas (teste de Schiller positivo).

Consideraram-se esses dados, para a análise geral, como sendo suspeitos isolados. Quando haviam dois ou mais dados isolados eram eles considerados como suspeitos combinados ou associados.

Após este primeiro contato, a paciente era encaminhada ao ginecologista que procedia o exame especializado, não repetindo, é claro, aqueles previamente já concluídos. Aquelas pacientes com alterações citológicas eram solicitadas por um Serviço Social treinado a retornarem à consulta ginecológica.

Coravam-se as lâminas pelo método de Papanicolaou. Depois, eram examinadas por pessoal especialmente adestrado (anátomo-patologista com visão ampla de citologia), já conhecendo o resultado do exame colposcópico e do teste de Schiller.

Classificavam-se os esfregaços em I, II, III, IV e V; sendo classe I e II negativas para células neoplásicas, III suspeita ou duvidosa, IV bastante suspeita e V positiva. Usualmente, as pacientes portadoras de citologia classe III, IV e V, principalmente as de classe III, se submetiam a novo exame. Uma vez confirmado o diagnóstico cito-

lógico, outros exames complementares eram realizados (curetagem fracionada do corpo e do canal, conização). Raramente, quando a citologia era positiva e a colposcopia negativa, era a paciente reavaliada e fazia-se biopsia nos quatro quadrantes do colo.

Para simplificar a análise desse material incluiu-se os citológicos classe III, como sendo positivos, desde que o grande interesse

foi, realmente, a detecção precoce do câncer cérvico-uterino.

A idade das pacientes variou de menos de 20 a mais de 70 anos; maior número de exames foi realizado entre 20 e 50 anos, com nítido predomínio entre 30 e 40, como mostra o gráfico I. Percebe-se, pela análise do gráfico, que as pacientes não se submeteram, sistematicamente, à colposcopia, ou seja, 1.327 foram excluídas, o que correspondeu a 6% de falha.

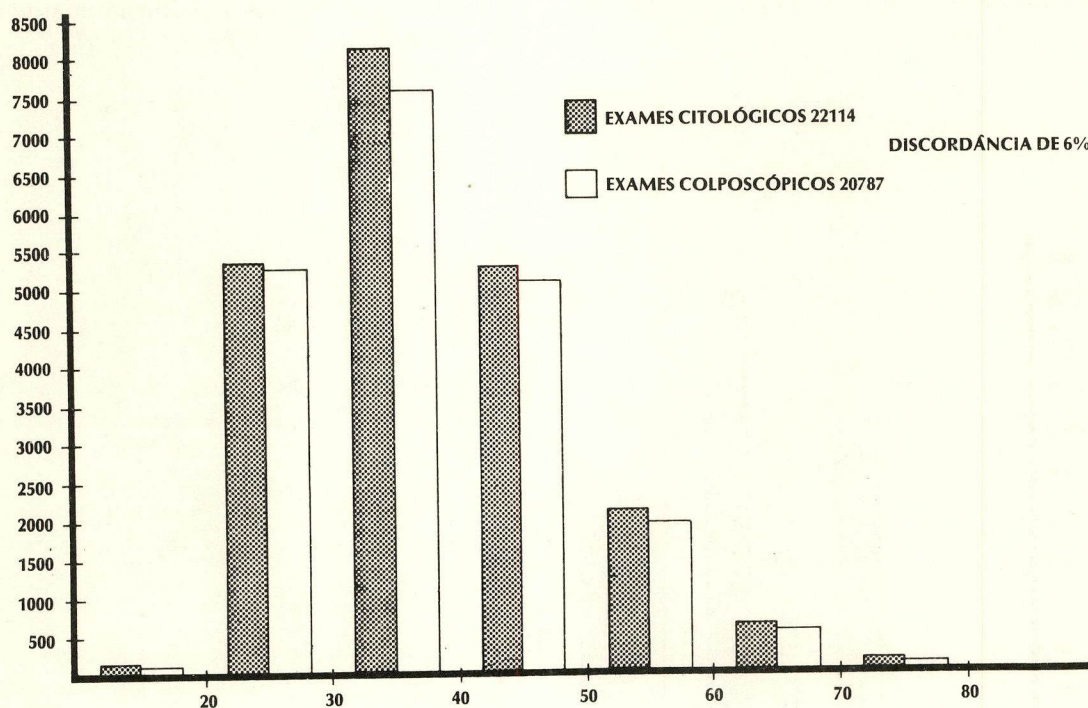


GRÁFICO I — Distribuição etária das pacientes segundo os exames citológicos e colposcópicos realizados.

As pacientes foram, em relação aos resultados, divididas em três grupos, **A**, **B** e **C**. O primeiro incluiu 21.663 pacientes que apresentavam citologia exfoliativa normal (classe I e II). O grupo **B** abrangeu 420 pacientes que exibiram citologias anormais, classificadas como III, IV ou V. Finalmente, o grupo **C** reuniu 31 mulheres com citologia normal e, por qualquer razão, não se submeteram à colposcopia; todavia, nelas

praticaram-se biopsias ou curetagens por indicação apenas clínica (exame macroscópico do colo ou pelo quadro sintomatológico, quase sempre metrorragia ou hipermenorragia).

RESULTADOS — ANÁLISE

1. GRUPO "A"

Compreende 21.663 pacientes que apresentavam citologia normal, classe I ou

II de Papanicolaou. Foram divididas em dois subgrupos A¹ e A². O A¹ corresponde a 21.629 pacientes que, tendo citologia classe I — (14.263 ou 66%) ou II (7.366 ou 34%), as eventuais biopsias do colo uterino indicadas pelos achados colposcópicos suspeitos revelaram, ao exame anátomo-patológico, nada que sugerisse malignidade. O subgrupo A² abrange 34 pacientes que, tendo citologia normal, a biopsia, indicada pela colposcopia, uma vez realizado o exame anátomo-patológico, este acusou haver lesão displásica ou neoplásica do cérvix.

1a) ANÁLISE DO SUBGRUPO A1 (21.629 pacientes)

A observação do gráfico 2 mostra o predomínio das citologias classe I sobre aquelas de classe II, assim como a sua distribuição no tocante às diferentes faixas etárias. Como se deduz pelo gráfico 3, o percentual de classe II em relação à I, cresce à medida que se avança para grupos etários maiores. Mantém um **plateau** até a quinta década para, ao depois, subir rapidamente até a oitava.

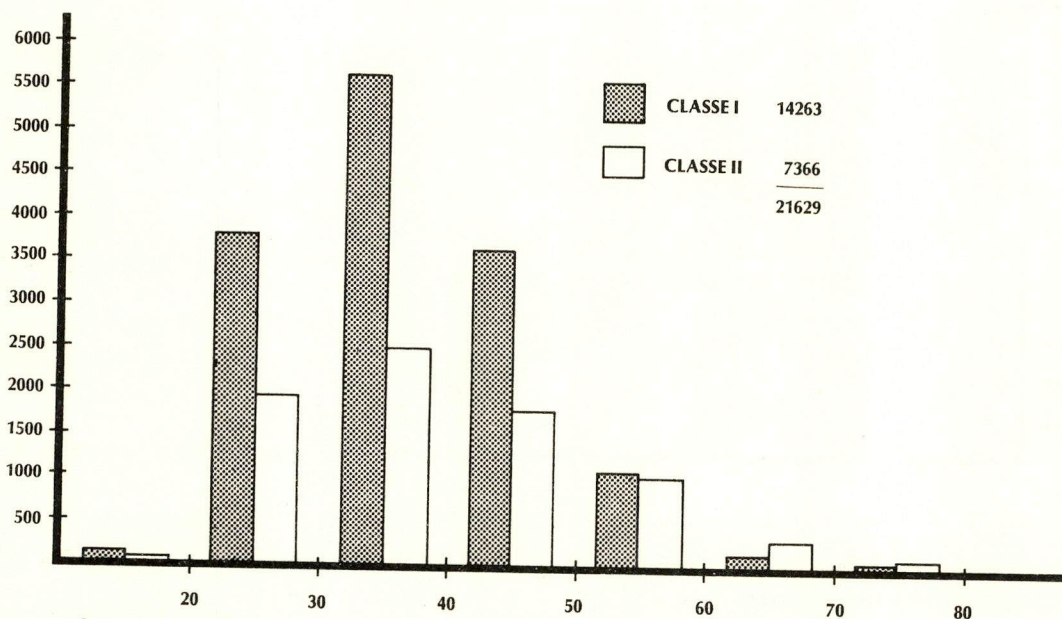


GRÁFICO 2 — Distribuição etária das citologias classe I e II para as pacientes do subgrupo A1.

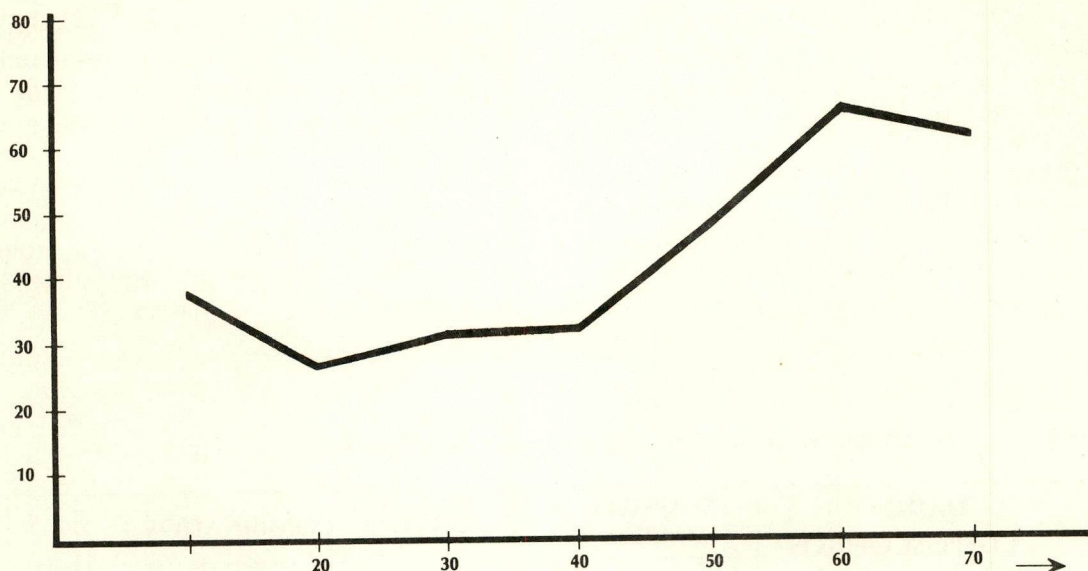


GRÁFICO 3 — Percentual de citologias classe II em relação à I nas diversas faixas etárias para as pacientes do subgrupo A1.

Destas pacientes, 1.273 não se submeteram ao exame colposcópico, restando, pois, 20.356. Destas, 12.388 não apresentavam qualquer dado colposcópico suspeito. Por outro lado, 7.968 exibiam dados colposcópicos suspeitos isolados (7.109) ou combinados (859).

Dos dados colposcópicos suspeitos isolados, houve nítido predomínio da zona iodo-negativa sobre as demais lesões como vascularização atípica, leucoplasia, mosaico, base, erosão verdadeira e aspecto verrucoso do colo, em ordem decrescente. Como dados associados, houve predomínio de zona iodo-negativa e da vascularização atípica sobre teste do lugol positivo e leucoplasia e, por fim, sobre zona iodo-negativa e base, base e mosaico.

Entre os resultados do exame morfológico, houve nítida dominância de cervicite crônica (80%) e de queratinização da mucosa exocervical (15%) sobre o tecido normal (5%).

1b) ANÁLISE DO SUBGRUPO A2

Compreende, como já se definiu, 34 pa-

cientes com lesões histopatológicas do colo uterino e, no entanto, apresentavam citologia normal, classe I ou II. Neste grupo houve, não obstante nítido predomínio de classe II (61,2%) sobre classe I (38,8%), fato de pouco significado clínico.

Os diagnósticos anátomo-patológicos obtidos pelo exame do material de biopsia, por sua vez, praticada por indicação apenas colposcópica, se encontram na tabela 1.

TABELA 1 — Lesões histológicas, encontradas face à citologia normal. Indicação colposcópica de biopsias (Subgrupo A2).

Achados Histológicos	Nº Casos	Percentual
Carcinoma <i>in situ</i>	2	5,88
Carcinoma invasivo	3	5,55
Adenocarcinoma do colo	0	0,00
Displasia	29	85,28
Total	34	100,00

Os achados colposcópicos destas pacientes podem ser apreciados na tabela 2. Deduz-se que a zona iodo-negativa predominou entre os dados colposcópicos isolados. Por outro lado, entre os combinados, houve prevalência da vascularização atípica + zona iodo-negativa. Das pacientes do grupo A que foram examinadas ao colposcópico (20.356), 8.002 se submeteram à biópsia do colo uterino, ou seja, 39,3%. Das

biópsadas, somente 34 (0,42%) apresentaram alguma lesão histológica importante. Deduz-se, pois, que a colposcopia levou o especialista a realizar grande contingente de biópsias desnecessárias, devido aos resultados falso-positivos (99,58%). Em outras palavras, se não houvéssimos empregado a colposcopia de rotina em adição à citologia, teríamos deixado de diagnosticar 34 lesões displásicas ou neoplásicas.

TABELA 2 — Achados colposcópicos das pacientes do grupo A²

BIÓPSIA \ DADOS COLPOSCÓPICOS	SUSPEITO SIMPLES			SUSPEITO COMBINADOS					
	Vascularização Atípica	Iodo-Negativo	Total	Zona Iodo-Negativo Leucoplasia	Vascularização Atípica Zona Iodo-Negativa	Vascularização Atípica Zona Iodo Negativa Leucoplasia	Zona Iodo Negativa Mosaico	Total	Total
Displasia	1	15	16		1	9	3	0	13
Ca. "In situ"	0	1	1		0	1	0	0	1
Ca. Invasivo	1	1	2		0	0	0	1	1
Adenocarcinoma cervical	0	0	0		0	0	0	0	0
Total	2	17	19		1	10	3	1	15
									34

2. ANÁLISE DO GRUPO "B"

Corresponde a 420 pacientes que apresentavam citologia anormal (classes III, IV e V). Destas, em 118 (28,1%) não se praticou a biópsia, porque a repetição do exame citológico mostrou-se negativo (17,6%), ou porque escaparam ao rastreamento (10,5%). Portanto, das 420 pacientes, apenas 302 (71,9%) se submeteram à biópsia

do colo uterino ou à curetagem diagnóstica. Os resultados histológicos encontram-se na tabela 3.

Enfatiza-se que, para a análise dos resultados, incluiu-se a displasia como moléstia maligna, porque, de modo geral, sua conduta terapêutica se difere da traçada para as demais lesões benignas do colo uterino.

TABELA 3 — Patologia demonstrada pelo Exame Histológico de 302 Pacientes (Grupo "B")

Lesões Benignas	Nº de Casos	Lesões Malignas	Nº de casos
Cervicite Crônica	34	Displasias	28
Pólipo Endocervical	7	Carcinoma In Situ	55
Endométrio Normal	11	Carcinoma Invasivo	99
Hiperplasia Endometrial	1	Adenocarcinoma do Colo	3
Cervicite Crônica + Endométrio Funcional	38	Adenocarcinoma do Endométrio	17
		Tumores Extra-Uterinos	9
Total	91		211

Portanto, das 302 pacientes, 91 (30,1%) apresentaram alguma patologia benigna e 211 (69,9%) maligna. Excluindo 9 pacientes que possuíam tumores de origem primariamente não uterina, restaram 202 com patologia uterina maligna primitiva (174 tumores e 28 displasias).

Analisando o comportamento da citologia em relação à idade das pacientes verifica-se, como mostra o gráfico 4 e a tabela do mesmo número, nítida supremacia de classe III entre 30 e 40 anos e de classe V entre 50 e 60; houve, portanto, uma diferença de

duas décadas e ainda mais, observa-se um segundo acme entre 60 e 70 anos. Não houve diferença de comportamento da classe IV em relação às diferentes faixas etárias. Observando o gráfico 7, verifica-se que a citologia classe III esteve presente em todas as faixas etárias, porém, precedeu e acompanhou, mais de perto, a distribuição cronológica do carcinoma pré-invasor. Outrossim, o comportamento das citologias classes IV e V acompanhou e não precedeu a época de prevalência do carcinoma infiltrativo.

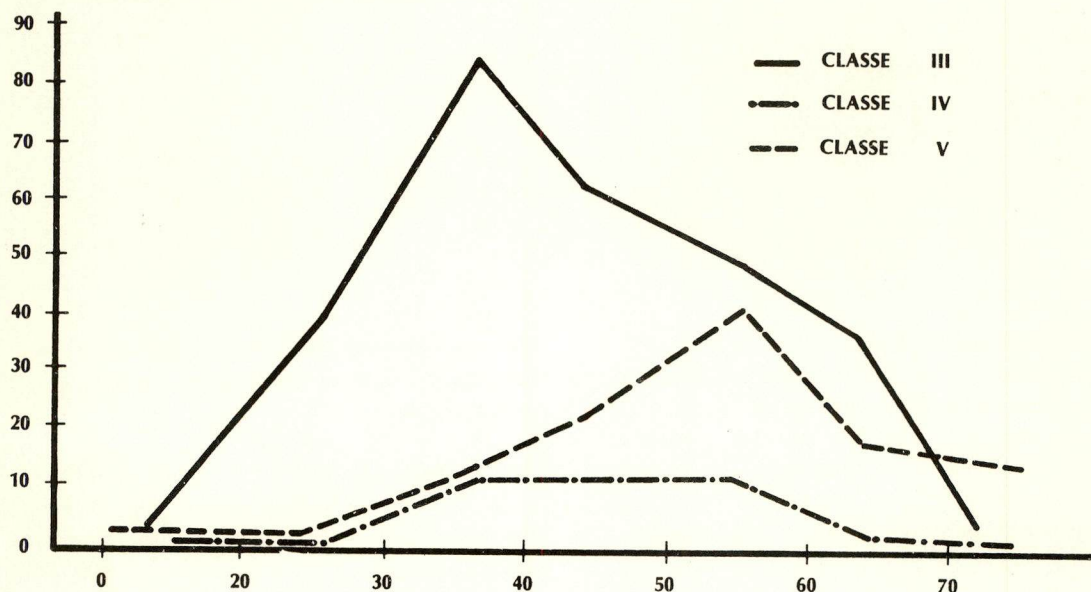


GRÁFICO 4 — Número de citologia positiva (III - IV e V) em relação às idades das pacientes do grupo B.

TABELA 4 — Percentual de Citologias Positivas (III; IV e V) em Relação à Idade (Grupo "B")

CLASSE IDADE	III		IV		V	
	Nº de Pacientes	%	Nº de Pacientes	%	Nº de Pacientes	%
0 — 20	1	100,0	0	—	0	—
21 — 30	42	94,4	1	2,04	1	2,04
31 — 40	85	80,9	11	10,4	9	8,5
41 — 50	62	65,2	11	11,5	22	23,1
51 — 60	49	49,0	11	11,0	40	40,0
61 — 70	36	64,2	3	5,3	17	30,3
71	4	21,05	1	5,2	14	73,6

Em relação ao número global de pacientes citologicamente rastreadas, o percentual de citologias positivas subiu lentamente a

partir dos 20 anos de idade, para aumentar subitamente na quinta década, como mostram a tabela 5 e o gráfico 5.

TABELA 5 — Percentual de citologias positivas (III + IV + V) em relação ao número global de pacientes rastreados (*) e em relação ao número de citologias praticadas para cada grupo etário (**).

Idade	*%	**%
0 — 20	0,00452	0,55
21 — 30	0,19897	0,80
31 — 40	0,47481	1,29
41 — 50	0,42959	1,76
51 — 60	0,45220	4,70
61 — 70	0,25323	8,75
71	0,085592	12,41

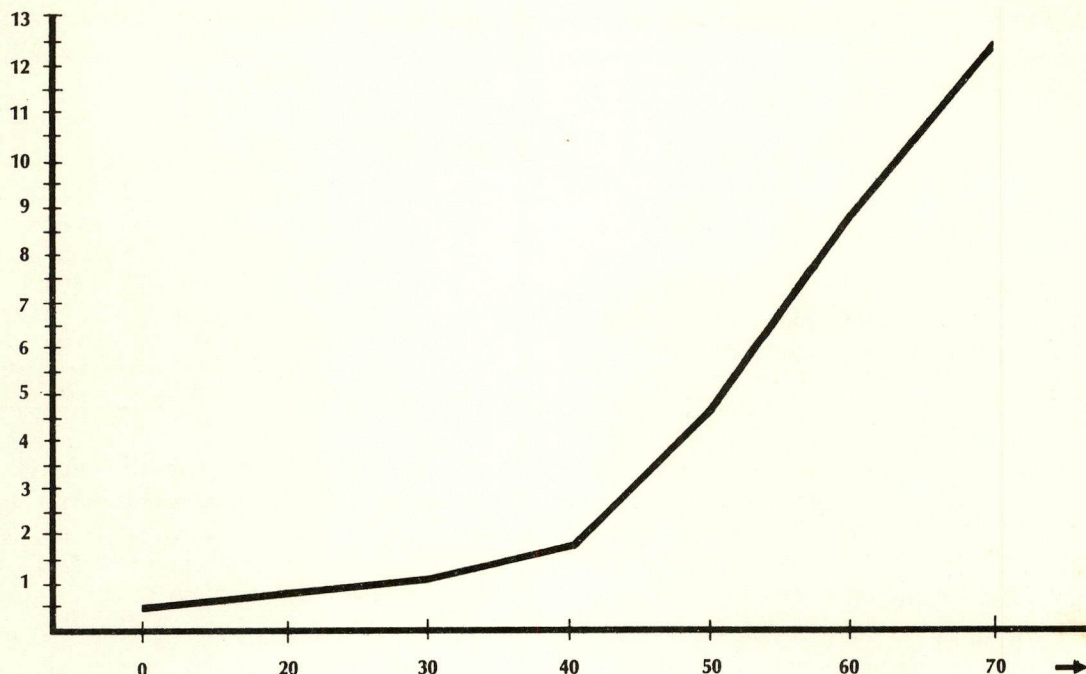


GRÁFICO 5 — Percentual de citologias positivas (classe III + IV + V) em relação ao nº de pacientes rastreadas por faixa etária.

3. ANÁLISE DO GRUPO "C"

Inclui 31 pacientes com citologia negativa, nas quais não se praticou a colposcopia. Nestas, biópsia de colo ou curetagem endometrial foram indicadas apenas através de achados no exame físico, como a observação macroscópica do colo, a prova de Schiller positiva ou, só pela sintomatologia clínica. Os resultados encontram-se na tabela 6.

Pela combinação dos dados citológicos, colposcópicos e clínicos, detectou-se, entre as 22.114 pacientes, 200 casos de tumores malignos do útero e 67 de displasias, como mostra a tabela 7.

TABELA 6 — Resultados dos exames anátomo-patológicos das pacientes do Grupo "C".

Patologia	Nº de Casos
Displasia	10
Carcinoma In Situ	0
Carcinoma Invasivo	4
Adenocarcinoma do colo	1
Adenocarcinoma do Endométrio	16
Total	31

TABELA 7 — Achados Histológicos para os vários Grupos e Subgrupos.

	GRUPOS				
	A		B	C	A+B+C
	Subgrupo				
	A ₁	A ₂			
Displasias	0	29	28	10	67
C.A. In Situ	0	2	55	0	57
CA. Invasivo	0	3	99	4	106
Adenocarcinoma de Colo	0	0	3	1	4
Adenocarcinoma Endometrial	0	0	17	16	33
Total	0	34	202	31	267

Estudando a distribuição etária dos 200 tumores, verifica-se atingir, o carcinoma invasivo, a incidência máxima entre 50 e 60 anos, enquanto o pré-invasivo tem sua maior assiduidade entre 30 e 40, precedendo, pois, de duas décadas, o processo infil-

trativo da membrana basal do epitélio. Quanto às displasias, observa-se existir um **plateau** até a quarta década para, ao depois, cair lentamente. É o que nos dá a conhecer a tabela 8 e o gráfico 6.

TABELA 8 — Distribuição etária dos casos de Neoplasias do útero (Exclui as displasias)

TUMOR- IDADE	Ca. "In Situ"	Ca. Invasivo	Adeno Ca. endom.	Adeno Ca. Colo	Totais
20	0	0	0	0	0
20 — 30	5	2	0	0	7
31 — 40	24	8	1	2	35
41 — 50	16	25	6	0	47
51 — 60	8	40	16	1	65
61 — 70	3	16	9	1	29
70	1	15	1	0	17

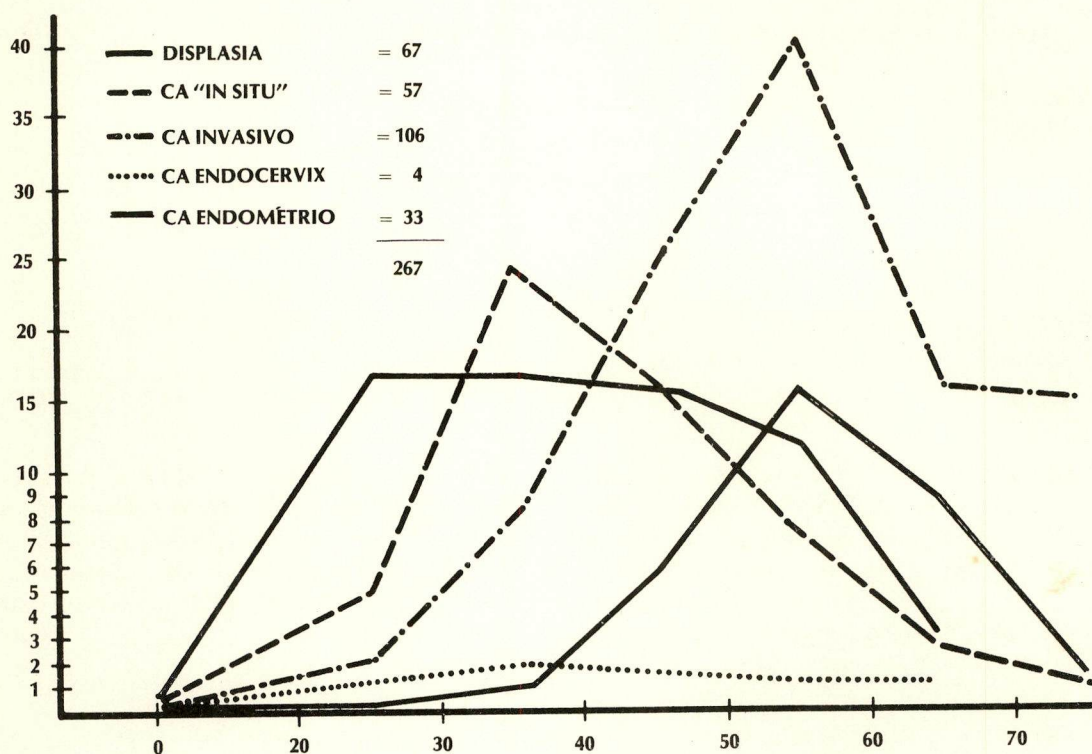


GRÁFICO 6 — Incidência dos vários tipos de tumores (inclusive displasias) segundo a faixa etária das pacientes.

A tabela 9 mostra a distribuição qualitativa e quantitativa das citologias para os 200 casos de tumores. Verifica-se ser mais rele-

vante a citologia classe III no carcinoma *in situ* (50,8%) e, da classe V, no carcinoma invasor (70,7%).

TABELA 9 — Casos de Neoplasia. Achados Citológicos

Tumor \ Classes	Negativo	Suspeito	Fortemente Suspeito	Positivo	Total
CA. In Situ	2	29	13	13	57
CA. Invasor	7	16	8	75	106
Adenocarcinoma Endometrial	16	10	3	4	33
Adenocarcinoma de Colo	1	0	0	3	4
Totais	26	55	24	95	200

A tabela 10 nos esclarece a respeito dos resultados falso-negativos fornecidos pela

citologia em relação a cada achado anátomo-patológico.

TABELA 10 — Resultados Citológicos Falso-Negativos

Patologia	Nº de Casos	Nº de Falso-Negativo	Percentual
Displasia	67	39	58,2
Carcinoma In Situ	57	2	3,5
Carcinoma Invasivo	106	7	6,6
Adenocarcinoma de Colo	4	1	25
Adenocarcinoma do Endométrio	33	16	48,4
Total	267	65	24,3

De forma geral, a citologia se acompanhou de resultados falso-negativos em 24,3% dos casos. Observou-se falhar, a citologia, no rastreamento da displasia (58,2%) do carcinoma endocervical (25%) e do endometrial (48,4%). Dos casos realmente malignos (não considerando as displasias) a cito-

logia foi negativa em 26, portanto, em 13%. Não considerando, ainda, o carcinoma de endométrio, a citologia falhou em indicar lesão cervical maligna em 5,0%. Portanto, a citologia protegeu 95% das pacientes com carcinoma do cerviz.

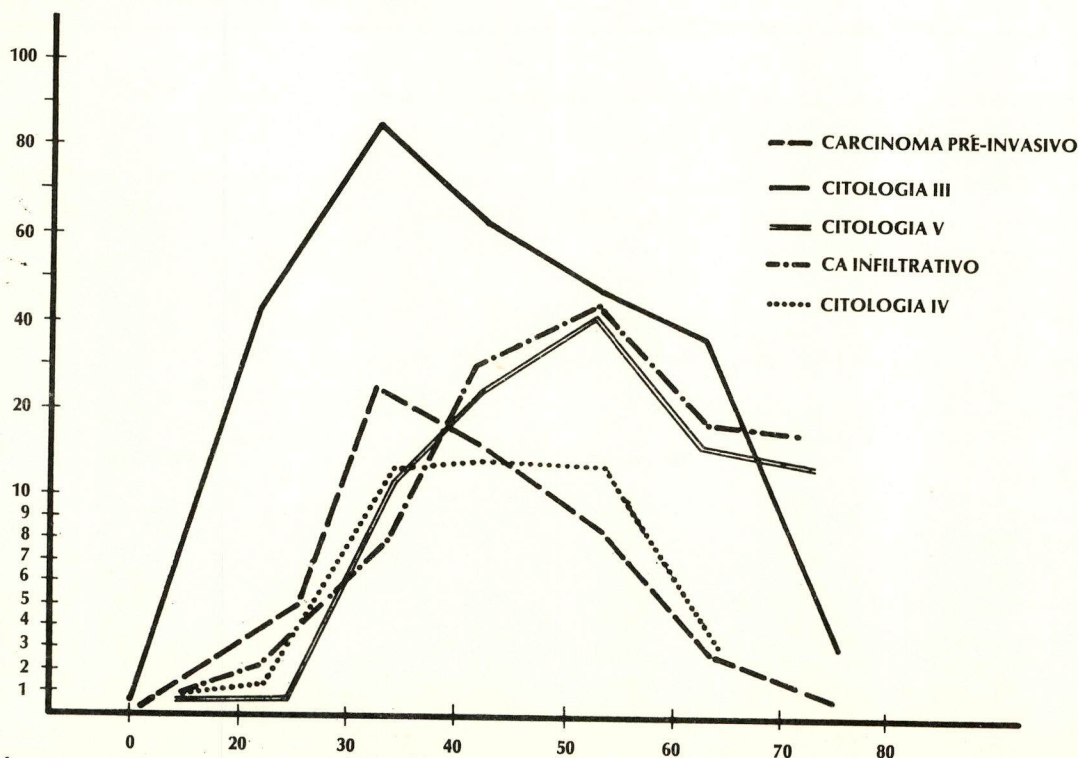


GRÁFICO 7 — Relação entre classe de citologia (III, IV ou V) com câncer invasivo e pré-invasivo e com a idade das pacientes.

Analizando apenas os casos de citologia positiva nas pacientes com exame histológico (302) verifica-se que, em 91, o exame não revelou qualquer lesão atípica, dando, pois, um resultado falso-positivo de 30,1%.

Outrossim, os gráficos 8 e 9 mostram a eficiência deste meio propedêutico no auxílio diagnóstico de lesões que não seriam reveladas se ele não fosse realizado rotineiramente.

A tabela 11 mostra os achados colposcópicos nos casos de carcinoma do cerviz e contingente de resultados falso-negativos. Percebe-se ter havido predominância do aspecto verrucoso, da vascularização atípica e de zona iodo-negativa entre os dados colposcópicos isolados. Entre os combinados prevaleceu a vascularização atípica +

zona iodo-negativa seguido do aspecto verrucoso + zona iodo-negativa.

Fazendo-se abstração dos adenocarcinomas de endométrio, a colposcopia acusou alguma lesão, isolada ou combinada, em 65,2% dos tumores cervicais. Portanto, foi falso-negativa em 34,8%. Falhou em 12,3% nos carcinomas intra-epiteliais, em 8,2% dos invasivos e em 50% dos adenocarcinomas do colo uterino. Conclui-se, pois, que, se fizéssemos somente a colposcopia, teríamos deixado de diagnosticar 34,8% dos tumores cervicais.

Simplesmente para saber se a tricomoníase poderia ou não influenciar os resultados citológicos, comparou-se a prevalência de infestação entre as pacientes histologicamente normais com aquelas que apresentavam lesões cérvico-uterinos.

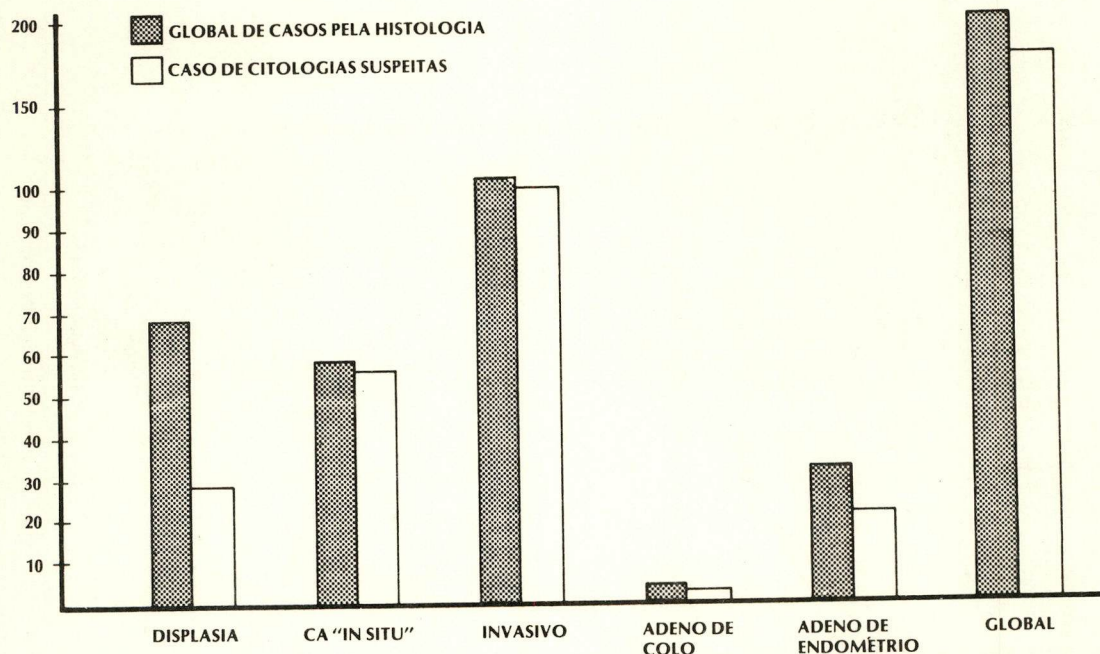


GRÁFICO 8 — Número de pacientes com moléstia ir.suspeita detectada pela citologia apenas, mostrando o número que passa despercebido de patologia maligna se a citologia não fosse realizada.

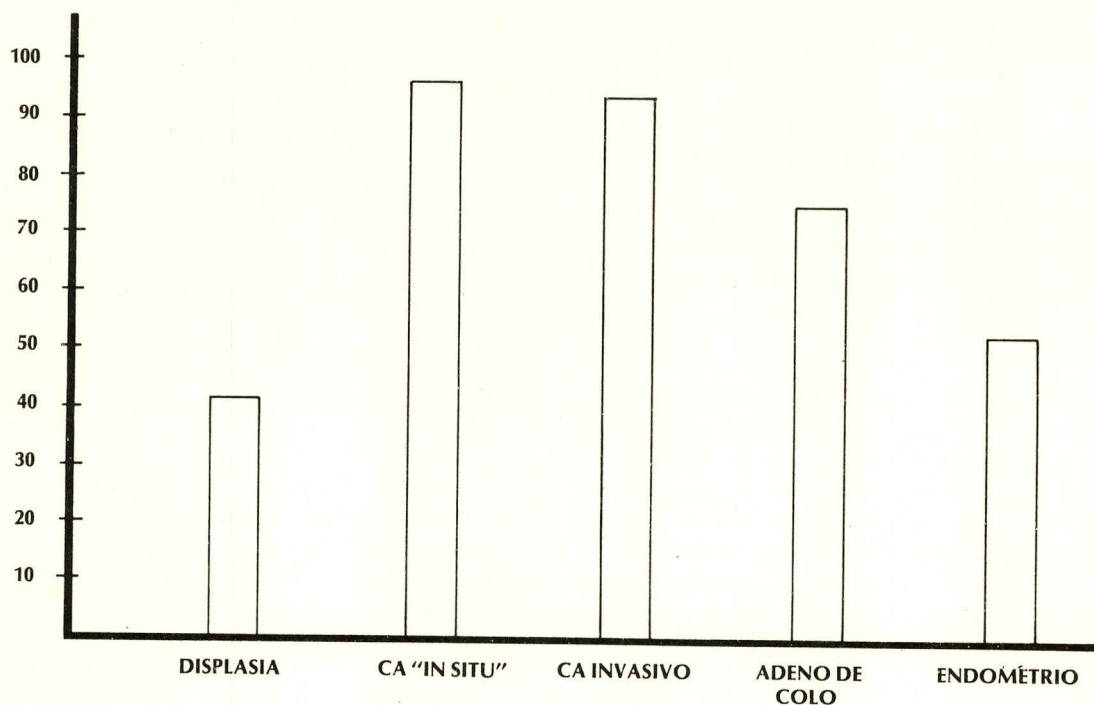


GRÁFICO 9 — Percentual de pacientes com moléstia insuspeita detectada apenas pela citologia.

TABELA 11 — Achados colposcópicos nos casos de carcinoma do cerviz

DADOS COLPOSCÓPICOS	TIPOS DE TUMOR																																										
	Erosão verdadeira		Aspecto verrucoso		Vascularização atípica		Zona Iodo-negativa		Leucoplasia		Mosaico		Base		TOTAL		Aspecto verrucoso zona Iodo-negativa		Aspecto verrucoso vascularização atípica		Vascularização atípica zona Iodo-negativa		Zona Iodo-negativa leucoplasia		Zona Iodo-negativa mosaico		Leucoplasia mosaico		Aspecto verrucoso vascularização atípica zona Iodo-negativa		Vascularização atípica zona Iodo-negativa mosaico-leucoplasia		Vascularização atípica zona Iodo-negativa mosaico		TOTAL		Sem dados colposcópicos		TOTAL GERAL		TOTAL DE TUMORES		PERCENTUAL DE POSITIVIDADE
Carcinoma in situ	0	3	10	12	4	1	2	32	3	0	11	2	0	1	1	6	2	0	18	0	50	57																					
Carcinoma invasivo	1	27	11	10	1	1	1	52	8	1	7	1	1	0	5	0	0	2	27	20	79	87,7																					
Adenocarcinoma de colo	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	1	2	106	91,8																					
Total	1	31	21	22	5	2	3	85	11	2	18	3	1	1	6	2	2	46	22	131	167	65,2																					

TABELA 12 — Prevalência da Tricomoníase nas Pacientes Analisadas

Tricomoníase	LESÕES HISTOLÓGICAS	
	Ausentes	Presentes
Positivo	3.788	105
Negativo	17.841	350
Total	21.629	485
Percentual	17,5%	21,6%

Em relação à faixa etária, como mostra a tabela 12, maior incidência ocorreu entre 30 e 50 anos de idade, para os dois grupos analisados. Não parece haver qualquer diferença entre os dois grupos e, como se deveria esperar, maior incidência de parasitose ocorreu entre 20 e 40 anos, provavelmente relacionado com o período de maior atividade sexual.

DISCUSSÃO

Das 22.144 pacientes estudadas, 8.344 (37,7%) se submeteram à biópsia cervical ou à curetagem uterina, para o diagnóstico complementar. Isto permitiu desvelar 67 displasias (3,02%), 57 carcinomas intra-epiteliais (2,57%), 106 invasivos (4,7%), 4 adenocarcinomas cervicais (0,1%) e 33 adenocarcinomas de endométrio (1,4%).

A assiduidade de displasia, por nós observada, não se difere da relatada por vários autores, entre eles, Sedlis et al (1970), isto é, 2,20%. No que tange ao carcinoma epidermóide do colo uterino, sua frequência foi de 7,3%, um pouco maior do que a indicada por outros; assim Erikson (1956) encontrou 5%, Sedlis et al (1964) 5,8%, Messelt e Hörg (1967) 5,8% e, por fim, Kasper et al (1970) 5,7%. Também menor foi a prevalência do carcinoma *in situ*, em rela-

TABELA 13 — Frequência de tricomoníase segundo as diversas faixas etárias.

TRICOMONÍASE IDADE	AUSENTES		PRESENTES	
	Nº de Pacientes	%	Nº de Pacientes	%
Menos de 20	36	0,95	0	
20 — 30	897	23,68	17	16,19
31 — 40	1.524	40,23	44	41,90
41 — 50	995	26,26	23	21,90
51 — 60	269	7,10	14	13,33
61 — 70	55	1,45	6	5,71
Mais de 70	12	0,31	1	0,95

ção às cifras de outros autores, entre eles, Erikson (1956), Sedlis et al (1964), Messelt e Hörg (1967) e Kasper et al (1970), ou seja, respectivamente 4,2%, 3,5%, 4,7% e 4,8%. Já para o carcinoma invasivo as cifras não se diferem muito, pois, enquanto encontramos 4,7%, aqueles autores, na mesma ordem, depararam com 3,6%, 2,3%, 1,1% e 9,2%.

Das biopsias praticadas, 1,27% correspondeu ao carcinoma invasivo e, 0,68%, ao *in situ*. O percentual de biopsias indicadas pela citologia foi 1,36 e, pela colposcopia, 38,1. Destas biopsias, 50,9% revelou carcinoma epidermóide, correspondendo a 18,2% para o intra-epitelial e, a 32,7%, para o invasivo. Estes valores são inferiores aos indicados por outros autores; assim, por

exemplo, Erikson (1956) se refere à cifra de 26,7% e Sedlis et al (1964) à de 25,9% para o carcinoma pré-invasivo. Estes valores, maiores do que os por nós observados, podem dever-se ao fato de que aqueles autores praticam, sistematicamente, biopsias em pacientes que exibem sucessivas citologias Classe II. Realmente, tomando esta conduta, Sedlis et al (1964), de 239 pacientes portadoras de Classe II, conseguiram descobrir 16 displasias, 9 carcinomas *in situ* e 3 invasores.

Analisando-se os 200 casos de neoplasias uterinas, segundo a distribuição etária, nota-se maior incidência de carcinoma pré-invasivo entre 30 e 40 anos, como mostra o gráfico 6. A curva subiu rapidamente a partir da segunda década e caiu, paulatinamente, até atingir baixos valores após os 60 anos. Isto poderia encontrar explicação no fato de que, pacientes mais idosas não procuram, como fazem as mais jovens, o exame médico para o rastreamento do câncer genital. Observa-se, no mesmo gráfico, que a prevalência do carcinoma invasivo já se fez crescer, rapidamente, a partir da terceira década, atingindo um zênite entre 50 e 60 anos; caiu lentamente, porém, a partir daí, não atingiu níveis tão baixos como ocorreu com o carcinoma pré-invasivo. De qualquer forma, a incidência máxima do carcinoma intra-epitelial, precedeu duas décadas àquela do invasivo, o que não contradiz a experiência da maioria dos autores. Realmente, divulgou Erikson (1956), distribuição semelhante; ou seja, incidência máxima de carcinoma pré-invasivo entre 30 e 45 anos e, do invasivo, entre 50 e 60. De semelhante opinião compartilham Sadugar et al (1948), Bryams et al (1962), Dun e Martin (1967), Fidler et al (1968), entre outros. Há de se ter presente, não obstante, que um segundo acme de assiduidade pode ocorrer entre 60 e 65 anos (Dun e Martin, 1967; Kasper et al, 1970), fato que não tivemos a oportunidade de confirmar.

Estes últimos autores, em contrapartida, apontaram existir maior intervalo de tempo entre a prevalência do carcinoma pré-invasor e invasor, ou seja, de 30 anos. Isto poderia invalidar a idéia usualmente aceita de ser a vida média da neoplasia de em torno de 10 anos.

Os mesmos investigadores apontaram que a taxa de conversão anual do câncer intra-epitelial é de 0,82% paciente/ano antes dos 45 anos de idade e, de 0,14%, após esta época da vida, o que pode significar ser, o risco de malignidade em um ano de observação, seis vezes maior antes dos 45 anos.

O fato de se achar maior taxa de conversão antes dos 45 anos não implica que após esta idade o rastreamento do câncer cervical tenha pouco valor. Ao contrário, nessa fase, há maior incidência de câncer invasor e menos de forma precursora, o que se poderia dever à vida mais curta do intra-epitelial (Hamond et al, 1968). Em outras palavras, a curto intervalo de tempo, a lesão *in situ* adquirirá o caráter invasor. Alie-se o conhecimento de que achados colposcópicos falso-negativos são mais prevalentes em pessoas mais idosas (Coppleson, 1964).

Em nossa casuística não se deparou com caso algum de neoplasia antes dos 20 anos de idade; realmente, tal fato é raro mas pode acontecer (Sadugor et al, 1948); Stewart et al, 1966), e não permite excluir estas pacientes do rotineiro exame citológico. Porisso, enfatiza Erikson (1956) que, para se conhecer a real freqüência do carcinoma intra-epitelial, deve-se também rastrear jovens abaixo de 20 anos.

A freqüência do adenocarcinoma de endométrio em relação à idade foi o que se esperava, isto é, após os 45 anos, com nítida prevalência entre 50 e 60. Poucos comentários podemos tecer quanto ao adenocarcinoma cervical, dado ao pequeno número por nós encontrado.

A displasia, como se afirmou, tem certo potencial biológico para se transformar em carcinoma. Destarte, dever-se-ia esperar preceder ela, cronologicamente, o carcinoma **in situ** ou, até de forma direta, o carcinoma invasivo; foi o que se confirmou em nossas pacientes. De fato, a prevalência da displasia precedeu dez anos a época de maior incidência do carcinoma **in situ** e de 30, a do invasor; porém, a partir da segunda década manteve-se em **plateau** até a quarta, para depois cair lentamente. Tal comportamento se assemelhou ao observado por Dun e Martin (1967). A queda a partir da quarta década, coincidente com a diminuição do carcinoma pré-invasivo e com o aumento do invasivo, poderia levar-nos a supor que as displasias, nesta faixa etária, teriam diferente caráter biológico, ou seja, a curto prazo se transformariam em carcinoma invasor. É claro que esta hipótese necessita melhores investigações.

Outra explicação seria a sua cura espontânea, o que, como se afirmou, pode ocorrer em 75% das vezes (Jeffcoate, 1969), confirmando observações anteriores (Kottmeir, 1953; Peterson, 1955); mais recentemente, Richart (1967) usando métodos diagnósticos "não destrutivos" como a citologia e a colpomicroscopia, estudou 518 pacientes com displasias, por longo período de tempo; observou que, de fato, significativo número evolui para a forma **in situ**, progressão esta nitidamente relacionada à severidade do achado histológico. Em contrapartida, observou que as displasias regrediam espontaneamente em grande número de doentes. Por fim, a disponibilidade entre prevalência de displasia e de carcinoma **in situ** por um lado e de invasor por outro, encontra, também, explicação no argumento de Ashley (1966); baseando-se em dados epidemiológicos, este autor admite existir um tipo de câncer cervical que, sendo biologicamente dife-

rente, não se precede de displasia ou de lesão **in situ**.

Pelo gráfico 7 verifica-se que a distribuição da citologia classe III acompanha o comportamento etário do carcinoma **in situ**, tendo pico máximo entre 30 e 40 anos e, a seguir, lento declínio. Da mesma forma, a citologia classes IV e V teve distribuição muito semelhante a do carcinoma infiltrativo. Isto poderia sugerir, pela análise do nosso material, que citologias classe III são mais assíduas no carcinoma pré-invasivo do que classe IV e V. Ainda mais correto seria afirmar ser a citologia classe IV e V menos observada no carcinoma **in situ** do que no infiltrativo.

A afirmação de que se pode predizer, seguramente, o achado histológico por meio da citologia é discutível. A primeira referência do diagnóstico citológico do carcinoma **in situ** é de Papanicolaou e Traut (1943). Outros investigadores, entre eles, Nieburgs e Pund (1950), Reagan e Schmidt (1951), Roberts e Linkins (1964), fizeram importantes contribuições ao tema. De forma geral, o carcinoma **in situ** é representado no esfregaço por células tumorais preservadas, com membranas intactas e até com citoplasma corado. O aumento de células do terceiro tipo de Graham (1953) e o de células discarióticas, é patagnômico. Quando se encontra aglomerado de leucócitos pode-se dizer que há extensão do processo para a luz glandular. Outrossim, o carcinoma invasor é representado, citologicamente, por elementos tumorais degenerados, não preservados, marcadamente hiper cromáticos e destituídos de citoplasma. O quadro celular é dominado por leucócitos e hemátias degradadas e os elementos tumorais são vistos em aglomerações, o que é particularmente notado no carcinoma invasivo indiferenciado (Roberts e Linkins, 1964). Segundo estes autores, é possível predizer o tipo histológico

em 85% das vezes. Portanto, até certo ponto, nossos achados, em linhas gerais, não se diferem daqueles descritos na literatura.

Consoante Dun e Martin (1967), a distribuição das classes citológicas mudam com a idade. O máximo de citologia suspeita ou positiva ocorreu, para eles, entre 30 e 34 anos. Entre 20 e 24, 89% das citologias suspeitas pertenciam à classe III, 9% à IV e 2% à classe V. Para as mulheres entre 70 e 74 anos, estas proporções foram, respectivamente, 68, 15 e 17%. O mesmo se observou em nosso material, como indica o gráfico 7. Para as mulheres entre 20 e 30 anos, 95,4% das citologias foram classe III, 2,04% classe IV e 2,04% classe V. Para aquelas com mais de 70 tivemos, respectivamente, 21,0%, 5,2% e 73,6%. Não se poderia esperar o contrário, pois, a moléstia progride com a idade o que, evidentemente, reflete no comportamento da citologia esfoliativa.

O real valor da citologia como método de rastreamento do câncer genital não é, como se sabe, absoluto, pois, pode se acompanhar de resultados falso-positivos e falso-negativos. Dois tipos de erros existem: o primeiro é o resultado citológico negativo na vigência da lesão ou positivo, ausente qualquer anormalidade histológica; o outro, quando a citologia subestima o grau de evolução da moléstia.

Afirmam Reagan e Schmidt (1951) constituir o resultado falso-positivo erro mais sério do que o falso-negativo, porque leva a exames posteriores desnecessários. Para Erikson (1956), não obstante, maior gravidade recai sobre o falso-negativo, tanto para a paciente como para o médico, pois, não se diagnostica a moléstia. Acha o autor que, se o número de cânceres não suspeitos detectáveis pela citologia for grande e se o número de casos classificados como falso-positivo for razoável em relação ao

número de biopsias, o critério para um método de rastreamento é satisfatório.

A percentagem de resultados falso-positivos e falso-negativos depende do cuidado com que o material é colhido pelo ginecologista e da capacidade analítica do citopatologista. Poder-se-ia admitir que, sob o ponto de vista de uma população rastreada, resultados falso-negativos não teriam grande importância, uma vez que fosse grande o número de cânceres diagnosticados. Em outras palavras, melhor falhar algum do que diagnosticar nenhum. Para a paciente, por outro lado, o caso é agravante porque o câncer deixou de ser precocemente diagnosticado e, sendo ela informada da normalidade do seu exame, pode até negligenciar os primeiros sintomas da moléstia. Outrossim, os falso-positivos podem parecer, ao citologista, de pouca importância, pois contaria com o suporte protetor do ginecologista. Entretanto, para a paciente não é o mesmo, porque ao se repetir o exame, ela torna-se ansiosa e passa a não ter mais confiança em seu próprio colo. Da mesma forma, para o médico é desagradável, porque, por ser cauteloso, incorre na feitura de operações desnecessárias (Jeffcoate, 1966).

Acham Dun e Greenhouse (1951) que qualquer método, para ter real valor, não deve oferecer mais do que 10% de resultados falso-negativos e não mais do que 5% de falso-positivos. Para Isbell et al (1947), o contingente de falso-negativos foi da ordem de 2,5% e de falso-positivos, da de 1,7%. Erikson (1956) registrou 26% de falso-negativos (9 carcinomas *in situ*, 32 invasivos e 7 endometriais) e 30% de falso-positivos (390 classe III e 78 classes IV e V). Em geral os resultados falso-negativos são dados em relação ao carcinoma *in situ* e, segundo Langley et al, 1973, variam segundo os vários laboratórios entre 6 e 13%, embora se registram cifras de até 28%

(Achenbach, 1951). No que diz respeito a este tipo de lesão, observamos falhar, a citologia, em 3,5% dos casos, resultado pois até mais baixo do que os mencionados por Langley et al (1973), porém similares aos de Richart (1964) e aos de Butter (1973), ou seja, 1,4 e 2%, respectivamente. No tocante às displasias, parece, pelos dados aqui apresentados, não ter a citologia, relevante valor propedêutico, dado ao grande contingente de resultados falso-negativos (58,2%); é, principalmente aqui, onde se deve enfatizar o papel desempenhado pela colposcopia. Por fim, considerando somente as neoplasias do colo, encontramos apenas 5% de falso-negativos.

No que toca ao adenocarcinoma endocervical, a citologia é do valor relativo, principalmente quando não se tem devido cuidado na colheita do material e, mais ainda, quando sua localização é alta, para dentro do canal. Nestas circunstâncias também escapa à observação colposcópica (Coppleson, 1968). De 4 casos, 3 foram evidenciados pela citologia e, outro, pela colposcopia. A citologia também falhou em 48,4% dos adenocarcinomas endometriais, o que confirma os dados da literatura (Mattosinho França et al, 1966), uma vez não se utilizando técnicas especiais de colheita (intracavitária).

Como se vê, o valor da citologia esfoliativa vaginal para o diagnóstico de neoplasias não é absoluto, porém, relevante. Assim, de 1.200 biopsias praticadas em 80.000 pacientes rastreadas por Erikson (1956) pôde-se diagnosticar 544 carcinomas, dos quais 60% não eram clinicamente suspeitos (89% para o carcinoma *in situ* e 29% para o invasivo). Isto indica que, se a citologia não fosse rotineiramente efetuada, estaríamos perdendo a oportunidade de diagnosticar grande percentual de lesões malignas do colo uterino. Em nosso material, se as

22.114 pacientes não tivessem sido rastreadas pela citologia, não teríamos feito o diagnóstico histológico de câncer (não inclui displasia) em 174 pacientes, ou seja, em 78%. Isto é mais verdade em relação ao carcinoma *in situ*, onde 96,4% ficariam sem o diagnóstico correto. Embora a citologia fosse positiva em 93,4% dos carcinomas invasivos, isto não quer dizer que se ela não fosse realizada não chegaríamos ao diagnóstico. Isto porque, em alguns casos, o diagnóstico foi clínico (vegetação, friabilidade, sangramento fácil, etc.).

Finalmente, resta discutir a possível relação entre tricomoníase vaginal e câncer do colo uterino. Sabe-se ser infestação extremamente comum e, segundo Trussel (1947), 1 entre 5 mulheres albergam o parasita. De acordo com Koss e Wolinska (1959), o parasita aparece em 16% das lâminas colhidas no rastreamento citológico. As alterações inflamatórias produzidas pelo parasita são bastante intensas; há grande participação vascular e considerável atipia celular. Observa-se, segundo alguns, maior incidência de tricomoníase em pacientes com carcinoma *in situ* do que na população geral. Embora possa atuar como agente irritativo, não se pode concluir que leve à discariose e ao câncer do colo (Koss e Wolinska, 1959). Em nosso material a incidência de tricomoníase foi 17,6% e não houve prevalência entre os vários grupos analisados, o que permite inferir não ser causa de resultados falso-positivos.

Muito se discute sobre o real valor de cada método em separado para detectar neoplasias do colo uterino. De um lado, alguns autores não emprestam, à colposcopia, qualquer valia propedêutica (Kern, 1961; Walz, 1961; Way, 1961). Os primeiros obtiveram, respectivamente, 43% e 36% de resultados falso-negativos. Nyberg et al (1960), da mesma forma, mostraram que

das pacientes com imagens suspeitas, apenas 26% tinham lesão histológica maligna, portanto falso-positividade de 74%. Para Wilds (1960), apenas 10% dos exames colposcópicos suspeitos corresponde à lesão maligna do colo (90% de resultados falso-positivos). Como se depreende, estes autores encontraram grande contingente de resultados colposcópicos falso-positivos, o que de certa maneira se assemelha à nossa experiência (38,1%). Relamente, encontramos grande contingente de falso-positividade colposcópica. Há de se esclarecer, todavia, que qualquer imagem colposcópica, inclusive áreas iodo-negativas muitas vezes mal delimitadas, foi motivo de biopsias. Assim, poderia parecer à primeira vista que o exame colposcópico não trouxe relevantes serviços propedêuticos no rastreamento de nossas pacientes, pois se responsabilizou pela feitura de grande número de biópsias desnecessárias (maior dispêndio econômico e maior ansiedade para as pacientes). Não obstante, se a colposcopia não tivesse sido praticada, teríamos perdido a oportunidade de diagnosticar 39 displasias, 2 carcinomas *in situ*, 7 invasivos e, por fim, 1 adenocarcinoma cervical.

Observe-se que Navratil et al (1958) obtiveram 71,9% de resultados concordantes positivos: a citologia falhou em 11,5% e, a colposcopia, em 17,9%. O emprego simultâneo dos dois métodos permitiu uma falha de apenas 1,3%. Em outras palavras, se se efetuasse apenas a citologia, não se teria diagnosticado 30 casos de carcinoma; se somente a colposcopia fosse praticada, perder-se-iam 55 casos (31 intra-cervicais). Da mesma opinião partilham outros autores, entre eles, Limburg (1958), Hartoff (1960), Coppleson (1964), Navratil (1956) e Odell et al (1968). Portanto, pode-se concluir que, a despeito de levar o especialista a praticar certo contingente de

biopsias desnecessárias e, portanto, ser método propedêutico mais dispendioso, não é destituído de valor, pois completa a colpocitologia oncótica no rastreamento mais preciso das neoplasias cervicais. Em última análise, embora hajam opiniões diversas, os dois métodos, sejam eles de maior ou de menor valor, se completam mutuamente. Uma vez que o objetivo é diagnosticar as lesões precursoras e precocemente as malignas do cerviz, ambos devem ser conjuntamente utilizados.

7. CONCLUSÕES

1. Das 22.114 pacientes que se submeteram ao exame colpocitológico para o rastreamento de neoplasias uterinas, em apenas 1.327, não se fez a colposcopia.
2. Das pacientes, 37,7% se submeteu à biopsia, ora indicada pela citologia suspeita, ora pelos achados colposcópicos ou, então, pelo quadro clínico.
3. Das biopsias realizadas por indicação citológica, 50,9% correspondeu ao carcinoma epidermóide do colo (18,2% para o intra-epitelial e 32,7% para o invasivo), 9,7% à displasia.
4. A incidência de displasia foi de 3,02%, de carcinoma intra-epitelial de 2,5%, de carcinoma invasivo 4,7%, de adenocarcinoma cervical 0,1% e, por fim, de adenocarcinoma do endométrio, 1,4%.
5. A incidência de carcinoma intra-epitelial e de invasivo, conjuntamente, foi de 7,3%.
6. Maior incidência de carcinoma pré-invasor ocorreu entre 30 e 40 anos de idade e do invasor entre 50 e 60 (diferença de duas décadas).
7. A prevalência das displasias epiteliais antecedeu 10 anos a dos carcinomas estádio O.
8. Se observou maior incidência de citologias classe III nas pacientes entre 20 e 30

anos e, de classe IV ou V, naquelas com mais de 70 anos de idade.

9. A citologia falhou em 58,2% das displasias, em 3,5% dos carcinomas *in situ*, em 6,6% dos invasivos, em 25% dos adenocarcinomas de colos e, em 48,4%, dos adenocarcinomas de endométrio.

10. A tricomoníase vaginal não pareceu alterar a leitura dos esfregaços citológicos.

11. A colposcopia auxiliou os objetivos da citologia; sem ela não se teriam diagnosticado 34 casos entre lesões pré-malignas e malignas. Não obstante, levou o especialista a praticar grande contingente de biopsias desnecessárias.

8. SUMÁRIO

Analisaram, os autores, o comportamento da citologia esfoliativa vaginal e da colposcopia no rastreamento do câncer uterino em 22.114 pacientes. Enfatiza-se, de início, que das pacientes estudadas, apenas 1.327 não se submeteram à colposcopia (6% de falha).

Dividiu-se as pacientes em três grupos, assim chamados A, B e C, estando o grupo A subdividido em dois grupos, A₁ e A₂. O subgrupo A₁ correspondeu às pacientes com citologia normal (21.629). Destas, 7.968 apresentaram alguma imagem colposcópica suspeita que motivou a feitura de biopsias, as quais, todavia, não desvelaram qualquer lesão pré-maligna ou maligna. O subgrupo A₂ correspondeu à 34 pacientes (com citologia normal) que se submeteram à biopsia por indicação colposcópica e, o resultado anátomo-patológico, evidenciou lesões displásicas ou neoplásicas.

O grupo B correspondeu a 420 pacientes com citologia anormal (classes III, IV ou V) e que, biopsadas, mostraram-se portadoras de lesões benignas (91) e malignas (211). Finalmente, o grupo C correspondeu a 31 pacientes com citologia negativa e que não se submeteram à colposcopia, porém tiveram diagnóstico histológico proveniente de biopsias ou curetagens indicadas, apenas, por dados clínicos.

Dentre os três grupos, pôde-se diagnosticar 200 casos de tumores malignos (57 intra-epiteliais e 106 invasivos), além de 67 displasias.

Estudam, os autores, a incidência dos diversos tipos de tumores e a respectiva prevalência segundo as diversas faixas etárias. Até certo ponto, confirmam que as displasias, cronologicamente, precedem os carcinomas intra-epiteliais, assim como estes se comportam semelhantemente em relação aos invasivos. Verificaram maior incidência de citologias classe III nas pacientes mais jovens e, de classes IV e V nas mais idosas, acompanhando o comportamento das displasias, do carcinoma *in situ* e do invasor.

Não encontraram relação entre tricomoníase e resultados citológicos falso-positivos.

Por fim, asseguram que tanto a colpocitologia como a colposcopia fornecem resultados falso-positivos e falso-negativos, mas que ambos os métodos se completam quando se quer, efetivamente, rastrear pacientes no tocante às lesões pré-malignas ou malignas do cérvix.

BIBLIOGRAFIA

ACHENBACH, R. R., JOHNSTONE, E. and HERTIG, A. T. — Amer. J. Obstet. Gynec., **61**: 385, 1951.

ASHLEY, D. J. B. — J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., **73**: 382, 1966.

AYRE, J. E. — Obstet. Gynec. Surv., **19**: 799, 1964.

BOYES, D. A., FIDLER, H. K. and LOCK, D. R. — Brit. Med. J., **1**: 203, 1962.

BRYANS, F. E., BOYES, D. A. and LOCK, D. R. — Amer. J. Obstet. Gynec. **88**: 898, 1964.

- BUTLER, E. B. — Post-Graduate Obstetrical and Gynaecological Pathology. Oxford. Pergamon, 1973.
- COPPLESON, M. — J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., **71**: 854, 1964.
- DOUGLAS, J.R.S. — Brit. Med. J., **1**: 1625, 1962.
- DUNN, J. E. and GREENHOUSE, S. W. — U. S. Public Health Service Pol. n° 9: 1951.
- DUNN, J. E. Jr. and MARTIN, P. L. — Cancer, **20**: 1899, 1967.
- ERICKSON, C. — Ann. N. Y. Acad. Sci., **63**: 1054, 1956.
- FIDLER, H. K., BOYES, D. A. and WORTH, A. J. — J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., **75**: 392, 1968.
- FLUHMAN, C. F. — The Cervix Uteri and its Disease. Saunders. Philadelphia, U. S., 1961.
- FRIEDEL, C. H., HERTIG, A. T. and YOUNGE, P. A. — Charles C. Thomas, Springfield, 1960.
- GANSE, R. — Akademie Verl. Berlin, 1963.
- GRAHAM, R. M. — J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., **60**: 483, 1953.
- GRAHAM, R. M., SCHIMITT, A. and GRAHAM, J. B. — Amer. J. Obstet. Gynec. **84**: 1013, 1962.
- GREEN, G. H. — Australia — New Zealand J. Obstet. Gynec., **4**: 1965, 1964.
- GREEN, G. H. — Amer. J. Obstet. Gynec., **94**: 1009, 1966.
- HAAM, E. von. — Acta Cytolol., **6**: 508, 1962.
- HAMMOND, E. C., BURNS, E. L., SEIDMAN, H. and PERCY, C. — Cancer, **22**: 1096, 1968.
- HINSELMAN, H. — Dis Kolposkopie mit eimem, Beltrag über die. Kolpophotographie von Albrecht Schmitt. Girardet, Weeppertal — Elberfeld, 1954.
- HORTOFF, J. — Getursh. Frauenheilk., **20**: 931, 1960.
- ISELL, N. P., JEWETT, J. F., ALLAN, M. S. and HERTIG, A. T. — Amer. J. Obstet. Gynec., **54**: 576, 1947.
- JANOVSKI, N. A. and PARAMANANDHAN, T. L. — Ovarian Tumors. W. B. Saunders Co., 1973, pg. 6.
- JEFFCOATE, T. N. A. — Brit. Med. J., **2**: 1091, 1966.
- KASPER, T. A., SMITH, E. S. O., COOPER, P., CLAYTON, J. and TODD, D. Acta Cytolol., **14**: 261, 1970.
- KERN, G. — Amer. J. Obstet. Gynec., **82**: 1409, 1961.
- KOTTMEIER, H. L. — Carcinoma of the Female Genitalia. The Abraham Flexner Lecture Series. Number 11. Williams and Wilkins, Balt., 1953.
- KOSS, L. — Charles C. Thomas Springfield, 1964.
- KOSS, L. G. and WOLINSKA, W. H. — Cancer, **12**: 1171, 1959.
- LANGE, P. — Clinical and Histological Studies on Cervical Carcinoma, Copenhagen, 1960, Ejnar Kumkes Gaard Forlag.
- LANGLEY, F. A. and CROMPTON, A. C. — Epithelial Abnormalities of the Cervix Uteri. Springer-Verlag, Berlin, N. York, 1973.
- LIMBURG, H. — Amer. J. Obstet. Gynec., **75**: 1298, 1958.
- LIMBURG, H. — Die Fruhdiagnose der Uterus-Carcinoms. Thieme. Stuttgart, 1952.
- LINDEN, G. and DUNN, J. E. — Calif. Med., **105**: 331, 1966.
- MATTOSINHO FRANÇA, L. C., GUARNIERI NETTO, C., LEMOS, S. e VELLONI, M. — Matern. Inf., **25**: 133, 1966.
- MCKINNON, N. E. — Canad. M. A. J., **8**: 295, 1963.
- MESSLET, O. T. and HÖEG, K. — Acta Cytolol., **11**: 39, 1967.
- MESTWERDT, G. — Atlas der Kolposkopie. G. Fisher Verlag, Jena, 1953.
- NAVRATIL, E. — Acta Cytolol. **9**: 391, 1965.
- NAVRATIL, E., BAJARDI, F. and NASH, W. — J. Amer. Obstet. Gynec., **75**: 1292, 1958.
- NIEBURGS, H. E. and PUND, E. K. — J. Amer. Med. Ass., **142**: 221, 1950.
- NOVAK, E. — Textbook of Obstetrical and Gynecological Pathology Ed. 1, 1940, W. B. Saunders & Co., pg. 202.
- NYBERG, R., TÖRNBERG, B. and WESTIN, B. — Acta Obstet. Gynec. Scand., **39**: 540, 1960.
- O DELL, L. D., MERRICK, F. W. and ORTIZ, R. — Acta Cytolol., **12**: 305, 1968.
- PAPANICOLAOU, G. — Amer. J. Obstet. Gynec., **51**: 316, 1946.
- PAPANICOLAOU, G. N. and TRAUT, H. E. — Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smer. Commonwealth Fund., New York. N. Y. Harvard Univ. Press Cambridge, Mass., 1943.
- PETTERSON, O. — Acta Radiol., **127**: 1, 1955.
- REAGAN, J. W., SEIDEMANN, I. L. and SARACUSA, Y. — Cancer, **6**: 224, 1953.
- RICHART, R. M. — Clin. Obstet. Gynec., **10**: 748, 1967.
- ROBERTS, T. W. and LINKINS, T. — Acta Cytologica, **8**: 280, 1964.
- RUCK, R. M., BLAKE, C., ABOU, A., LADO, M. and RUCH, W. A. Jr. — Amer. J. Obstet. Gynec., **89**: 727, 1964.

- SADUGAR, M. G. and PALMER, J. P. — Amer. J. Obstet. Gynec., **56**: 680, 1948.
- SALGADO, C. e RIEPER, J. P. — Colposcopia. Ed. Fename, Rio de Janeiro, 1970, pg. 15.
- SEDLIS, A., COHEN, A. and SANDORF, S. — Amer. J. Obstet. Gynec., **107**: 1065, 1970.
- SEDLIS, A., WEINGOLD, A. B., WILSEY, D. A. and STONE, M. L. — Cancer, **17**: 152, 1964.
- STEWART, H. L., DUNHAM, L. J., CASPER, J., DORN, H. F., THOMAS, L. B., EDGECOMB, J. H. and SYMEONIDIS, A. — J. Nat. Cancer Inst., **37**: 1, 1966.
- STODDARD, L. B. and McMANUS, J. F. — Progress in Fundamental Medica. Lea & Febiger, Philadelphia, 1952.
- TRUSSEL, R. E. — Trichomonas Vaginalis and Trichomonions. Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1947.
- YOUSSEF, A. F. — J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., **64**: 801, 1957.
- WALZ, W. — Acta Cytolol., **5**: 404, 1961.
- WAY, S. — Acta Cytolol., **5**: 504, 1961.
- WAY, S., HENNIGAN, M. WRIGHT, V. C. — J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., **75**: 593, 1968.
- WESPI, H. — Early Carcinoma of the Uterine Cervix. (Trans. M. Schiller) Grune and Stratton, N. Y., 1949.
- WILDS, P. L. — Obstet. Gynec., **20**: 645, 1962.

Câncer Gástrico — Estudo de 89 Casos de Necropsia

SAULO PEDROSA DE ALMEIDA (*)
JOSÉ CARLOS DA SILVA (**)

INTRODUÇÃO

A inexistência de fatores etiológicos comprovados como causadores de câncer gástrico é o suficiente para justificar qualquer esforço no sentido de trazer à lume dados estatísticos sobre o problema, na tentativa de detectar alguma pista que leve ao esclarecimento da sua etiologia. Vários autores têm-se preocupado com o assunto e correlacionado achados que possam ter relação direta com o câncer gástrico. É, das neoplasias malignas, a mais freqüente.

Segundo Palmer (citado por Carvalho em 3), a sua freqüência é de 11,5% sobre todas as neoplasias em geral.

Fatores de ordem geográfica têm sido relatados. Sabe-se que a maior incidência desta doença está no Chile, vindo por ordem de importância o Japão, Finlândia e Costa Rica.

As causas seriam diversas. No Japão o uso de bebidas alcoólicas e a grande ingestão de arroz para produzir as calorias necessá-

rias provocaria uma dilatação brusca do estômago causando lesões cancerosas. Na Finlândia e Islândia a doença estaria relacionada com o uso na alimentação, de peixes defumados, e na Costa Rica, de tortas defumadas.

Diferenciação de ordem genética e composição do solo são também citadas como fatores cancerígenos. A proporção do câncer gástrico entre o Chile e EEUU é de 60:17.

Sem nenhum interesse de originalidade, empreendemos executar o presente estudo com a intenção de apreciar o comportamento desta doença em nosso meio, em um hospital geral, o que acreditamos ser de alguma valia, uma vez que tais dados ainda não foram avaliados.

(*) Ex-Médico Residente de Cirurgia do Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

Ex-Pesquisador-Assistente do Conselho Nacional de Pesquisas.

(**) Médico Residente (2º ano) de Anatomia Patológica do Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

MATERIAL E MÉTODOS

Os dados deste trabalho correspondem ao levantamento que se efetuou nos arquivos dos serviços de estatística e de anatomia patológica do Hospital "Professor Edgard Santos" (UFBa), entre 1954 a 1972, de 89 pacientes que faleceram por Câncer Gástrico. Quanto aos aspectos anátomo-patológicos foram revistas todas as lâminas arquivadas pertencentes aos casos.

Salienta-se nesta observação os principais aspectos que envolvem a doença, tais como: início dos sintomas, tratamento efetuado, sobrevida, aspectos microscópicos e macroscópicos, localização da lesão, metástases, patologias associadas e taxas relacionadas aos grupos etários, sexo e aspectos microscópicos.

RESULTADOS

Os resultados deste estudo aparecem representados nas figuras 1 e 2, e nas tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

COMENTÁRIOS

Apesar de as neoplasias serem umas das grandes preocupações da medicina atual, infelizmente em nosso meio elas não têm recebido a atenção devida. Os autores brasileiros se preocupam em demasia com as estatísticas mundiais e, por não dispormos de meios sofisticados de diagnóstico, esquecem de valorizar os nossos achados.

Estamos cientes das nossas limitações e não mostramos a solução para o problema. Apresentamos dados arquivados e que evidenciam alguns aspectos do comportamento do Câncer Gástrico em um hospital geral e que por isto mesmo, por se constituir numa barreira para o conhecimento real da situação, evidencia uma grande incidência da sua alta mortalidade.

Achamos que os fatores de ordem etiológica são muito pouco pesquisados, e pensa-

mos serem eles tão importantes como a necessidade de se encontrar um método curativo, especialmente em nosso meio onde os doentes nos procuram, na grande maioria, em fase avançada da doença.

A história da doença foi precoce e mais freqüente entre 1 a 8 meses, sendo que a maioria dos pacientes veio ao ambulatório com queixas de 2, 3, 4 e 6 meses, havendo também um grande número com 12 meses. Um dos pacientes teve história vaga de alguns meses e em dois deles não foi possível determiná-la.

O tempo decorrido entre a cirurgia e o óbito foi bastante curto, devido, talvez, ao estágio avançado da neoplasia, sendo que 97,8% (87 pacientes) faleceram durante o primeiro internamento. Destes doentes, 25,8% foram submetidos à gastrectomia, considerada ainda como único tratamento curativo, e a grande maioria (63 pacientes) foi tratada paliativamente, sendo 3 com citostáticos e 2 nem mesmo chegaram a receber qualquer tratamento pois faleceram entre a sala de admissão e a enfermaria.

O estudo particularizado dos indivíduos mostrou que a grande maioria era de portadores de outras doenças que freqüentemente ocorrem em idade avançada e por si só são capazes de incapacitar o indivíduo. Acresce ainda que procuraram o hospital em elevado estado de desnutrição e caquexia.

O tempo de evolução da doença não seria o suficiente para justificar a alta mortalidade, como bem têm demonstrado vários autores.

Marshall, citado por Bockus (2), fez um estudo de 1.708 pacientes que apresentaram história de 3 a 6 meses e observou que 45% destes, considerados inoperáveis, foram submetidos à cirurgia paliativa ou curativa e tiveram uma sobrevida semelhante a pacientes considerados como operáveis.

Por outro lado, Shahon e cols. ⁽¹¹⁾, ReMine ⁽⁹⁾ e Blalock e Ochsner ⁽¹⁾ encontraram em seus estudos que, quando o paciente tinha sobrevida de 5 anos, os sintomas eram antigos. ReMine encontrou sobrevida de 5,8 anos em pacientes com 16,6 meses de história clínica.

McNeer e cols. ⁽⁶⁾ estudando 1.608 casos encontraram com história de 3 meses 17,6% de pacientes inoperáveis, ao passo que com história de 3 anos a percentagem dos inoperáveis caía para 8,6%. Aham inclusive que "a duração dos sintomas não guarda relação com a extensão da lesão, que os tumores malignos desenvolvem rapidamente e que a duração prolongada dos sintomas não exclui a possibilidade de um resultado cirúrgico satisfatório".

A localização do tumor, os sintomas compressivos e as patologias associadas, justificam o elevado índice de óbito, uma vez que 49,4% estavam assestados na região pilórica com algumas propagações para o duodeno, vias biliares e pancreáticas, e que 19,5% estavam no cárdia, propagando-se para o fundo gástrico e esôfago (fig. 2), levando o paciente a sérios distúrbios digestivos e metabólicos. Estas localizações contribuíram grandemente para o êxito letal, contudo não podemos esquecer que a maioria dos doentes era de baixo nível sócio-econômico, e procuraram o hospital após tentativas com medicamentos caseiros.

Além dos fatos expostos, e de acordo com outros autores, temos que levar em consideração a história curta dos nossos doentes.

As metástases foram encontradas na maioria dos órgãos, sendo que em alguns pacientes havia problemas de compressão, dando como exemplo estase hepática nas metástases das vias biliares, inclusive invadindo a luz do colédoco.

Os estudos correlacionados com os vários aspectos que envolvem a doença mostraram aspectos interessantes e possivelmente de importância epidemiológica.

A grande incidência no sexo feminino (42,6%) foge ao encontrado por diversos autores, os quais chegam a estabelecer uma proporção de 4:7 ou 25:100, ressaltando-se a nossa pequena estatística.

O carcinoma mucoprodutor teve uma predominância evidente para o sexo masculino (13,4%) contra apenas 2,2% para o sexo feminino.

Embora estudos relacionados com a cor em nosso meio sejam passíveis de críticas, encontramos que 64,0% de nossos pacientes eram de cor parda, 30% de cor branca e apenas 5,6% eram de cor preta.

Correlacionando a macroscopia e a histologia, verificamos que o adenocarcinoma evoluiu para todos os aspectos macroscópicos encontrados no câncer gástrico. O carcinoma mucoprodutor evoluiu para os tipos ulcerado, misto, infiltrante e vegetante. Já o carcinoma indiferenciado, além de ter uma incidência alta em nosso meio (19,1%), se apresentou nas formas ulcerada e infiltrante.

Concluindo, achamos que o câncer gástrico ocorre quase em todas as faixas etárias, especialmente entre 50 a 69 anos, havendo um caso com 23 anos. A sintomatologia foi precoce e a sobrevida pequena. Houve grande incidência no sexo feminino. O carcinoma mucoprodutor ocorreu mais no sexo masculino com predominância nos pacientes de cor parda e branca. A alta incidência de carcinoma indiferenciado também nos chamou a atenção e este mereceria ser estudado mais detalhadamente. Outros estudos foram feitos relacionados com a profissão, mas em virtude de em 52% não ter sido determinada, achamos sem valor estatístico.

A **causa-mortis** predominante foi caquexia, seguindo-se carcinomatose e peritonite.

RESUMO

Os autores fizeram um levantamento de 89 casos de pacientes que foram necropsiados entre 1954 e 1972 e que faleceram por Câncer Gástrico no Hospital "Professor Edgard Santos", da UFBA — Salvador, Bahia.

Mostraram os aspectos macroscópicos e microscópicos, localização, metástases e fizeram comentários com relação à grande incidência em mulheres e ausência praticamente de sobrevida. Chamam a atenção para a ocorrência do tipo histológico **Indiferenciado** ser bastante elevada, sugerindo que se façam estudos mais pormenorizados.

SUMARY

The authors collected data from 89 necropsies on subjects with cancer of the stomach

during the period 1954-1972.

The majority of these patients had clinical history of 8-12 months duration usually 2, 3, 4 and 6 months.

Surgery was performed on 25% of the patients. Histological types frequently found were Adenocarcinoma (64%) Indifferentiated carcinoma (19,1%), Mucoproducer carcinoma (15,7%), 49,4% were ulcerated, 21,3% infiltrated and 16,8% mixt type. The most frequent localization was the Pylorus (49,4%), the Cardia (19,1%), the Fundus (11,2%) and in the all Stomach (12,3%).

Metastasis were generalized, specially to the digestive tract (69,6%), Liver (67,4%), pancreas and peripancreatic tissue (66,6%).

57,3% of patients were male and 42,6% female. The age of most incidence was 50-69 years old.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blalock, J. Y. Ochsner, A.: Carcinoma of the Stomach: A study of 18 five-years survivors. Ann. Surg. 145: 726, 1957.
2. Bockus, H. L.: Gastroenterologia, 2ª edição — Salvat Editores S. A. Barcelona — 1971.
3. Carvalho, P. R.: Câncer gástrico — Diagnóstico e Tratamento. Tese para Livre Docência — Rio de Janeiro — 1958.
4. Marshall, S. F., Adamson, N. E.: Cancer of Stomach follow-up study of 1708 patients. South M. J.: 50: 776, 1957.
5. Marshall, S. F.: Treatment of cancer of the stomach — Results. Gastroenterology 34: 34, 1958.
6. McNeer, G. Lawrence, W. Ortega, L. G. Sunderland, D. A.: Early results of extended total gastrectomy for cancer. Cancer 9: 1153, 1958.
7. McNeer, G., Lawrence, W. Ashley, M. P., Pack, G. T.: End results in the treatment of gastric cancer. Surgery 43: 829, 1958.
8. Phillips, R. B.: Gastric malignancy in young people. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 14: 737, 1939.
9. Re Mine, W. H., Dockerty, M. B., Priestley, J. J.: Some factors wich influence prognosis in surgical treatment of gastic carcinoma. Ann. Surgery 138: 23, 1953.
10. Roselli, A., Paulino, F.: Patologia do câncer gástrico — Estudo de 258 peças cirúrgicas. O Hospital 73(5): 87-94, 1968.
11. Shamon, D. B., Horowitz, S. S., Kelly, W. D.: Cancer of the stomach. Surgery 39: 204, 1956.
12. Vasconcellos, F. L., Castro, R. Knecht, Chaves, E.: Câncer gástrico. O Hospital 74: 11-19, 1968.

TÍTULOS DOS GRÁFICOS E TABELAS

Tabela 1

Tratamento efetuado em 89 pacientes necropsiados, que faleceram de câncer gástrico entre 1954/72, no HPES, Salvador-Bahia

Tabela 2

Correlação entre aspectos macroscópicos e microscópicos de 89 pacientes necropsiados, que faleceram de câncer gástrico entre 1954/72 no HPES, Salvador-Bahia

Tabela 3

Invasão metastática do câncer gástrico de 89 pacientes necropsiados entre 1954/72 no HPES, Salvador-Bahia

Tabela 4

Outras patologias associadas ao câncer gástrico, observadas em 89 pacientes necropsiados entre 1954/72 no HPES, Salvador-Bahia

Tabela 5

Incidência do câncer gástrico, correlacionando tipo histológico e sexo, observada em 89 pacientes necropsiados entre 1954/72, no HPES, Salvador-Bahia

Tabela 6

Incidência do câncer gástrico, correlacionando a faixa etária e os aspectos microscópicos, observada em 89 pacientes necropsiados entre 1954/72 no HPES, Salvador-Bahia

Figura 1

Início dos sintomas até o primeiro atendimento de 89 pacientes necropsiados, que faleceram de câncer gástrico entre 1954/72 no HPES, Salvador-Bahia

Figura 2

Localização do câncer gástrico, observada em 89 pacientes necropsiados entre 1954/72, no HPES, Salvador-Bahia

TABELA 1

Tratamento efetuado	Número	%
Clínico paliativo	53	59,5
Cirúrgico (Gastrectomias)	23	25,8
Clínico + Laparotomi exploradora	7	7,8
Clínico paliativo + Gastrostomias	3	3,3
Clínico específico (Citostáticos, etc.)	2	2,2
Clínico específico + Gastrostomias	1	1,1
Sem tratamento	2	2,2
Total	89	100,0

TABELA 2

ASPECTOS MACROSCÓPICOS	ASPECTOS MICROSCÓPICOS									
	Adenocar- cinoma		Carcinoma mucoprodutor		Carcinoma in- diferenciado		Linfos- sarcoma		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Ulcerado	30	33,7	5	5,6	8	8,9	1	1,1	44	49,4
Mixto	13	14,6	2	2,2	—	—	—	—	15	16,8
Infiltrante	6	6,7	5	5,6	8	8,9	—	—	19	21,3
Vegetante	5	5,6	2	2,2	—	—	—	—	7	7,8
Poliposo	2	2,2	—	—	—	—	—	—	2	2,2
Microcarcinoma	1	1,1	—	—	—	—	—	—	1	1,1
Não determinado (+)	—	—	—	—	1	1,1	—	—	1	1,1
Total	57	64,0	14	15,7	17	19,1	1	1,1	89	100,0

Obs.: (+) — Peça extraviada.

TABELA 3

Localização	Número de vezes	%
Tubo digestivo	62	69,6
Fígado	60	67,4
Pâncreas e tecido peripancreático	59	62,2
Aparelho genito-urinário	35	39,3
Parede abdominal	35	39,3
Aparelho respiratório	29	32,4
Gânglios torácicos	29	32,4
Gânglios hilares (Fígado, baço e rins)	21	23,5
Supra-renais	17	19,1
Gânglios mediastinais	17	19,1
Mesentério	16	17,9
Gânglios da pequena curvatura do estômago	16	17,9
Aparelho cardiovascular (coração e veias)	11	12,2
Sistema ósseo (coluna e medula)	6	6,7
Gânglios retroperitoneais	5	5,6
Baço	4	4,4

TABELA 4

Patologias associadas	Número de vezes	%
Diversas	41	46,0
Pielonefrite crônica	21	23,5
Nefroesclerose	16	17,9
Arterioesclerose	15	16,8
Arteromatose	14	15,7
Esquistossomose	11	12,3
Hipertrofia e fibrose prostática	10	11,2
Tuberculose	10	11,2
Leiomioma uterino	7	7,8
Colecistite crônica calculosa	7	7,8
Atrofia e cardiomegalia	6	6,7
Atrofia testicular	6	6,7
Enfizema pulmonar	3	3,3
Atrofia pancreática	2	2,2
Hipertrofia cortical da supra-renal	2	2,2
Aneurisma da aorta abdominal	1	1,1

TABELA 5

Tipo histológico	Masculino		Feminino	
	Número	%	Número	%
Adenocarcinoma	32	35,9	25	28,0
Carcinoma mucoprodutor	12	13,4	2	2,2
Carcinoma indiferenciado	7	7,8	10	11,2
Linfossarcoma	—	—	1	1,1
Total	51	57,3	38	42,6

TABELA 6

Grupo etário	Adenocarcinoma		Carcinoma mucoprodutor		Carcinoma indiferenciado		Linfossarcoma	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20 — 29	1	1,1	—	—	—	—	—	—
30 — 39	7	7,8	1	1,1	8	8,9	—	—
40 — 49	7	7,8	3	3,3	1	1,1	1	1,1
50 — 59	21	23,6	5	5,6	6	6,7	—	—
60 — 69	15	16,8	4	4,4	1	1,1	—	—
70 — 79	6	6,7	1	1,1	1	1,1	—	—
Total	57	64,0	14	15,7	17	19,1	1	1,1

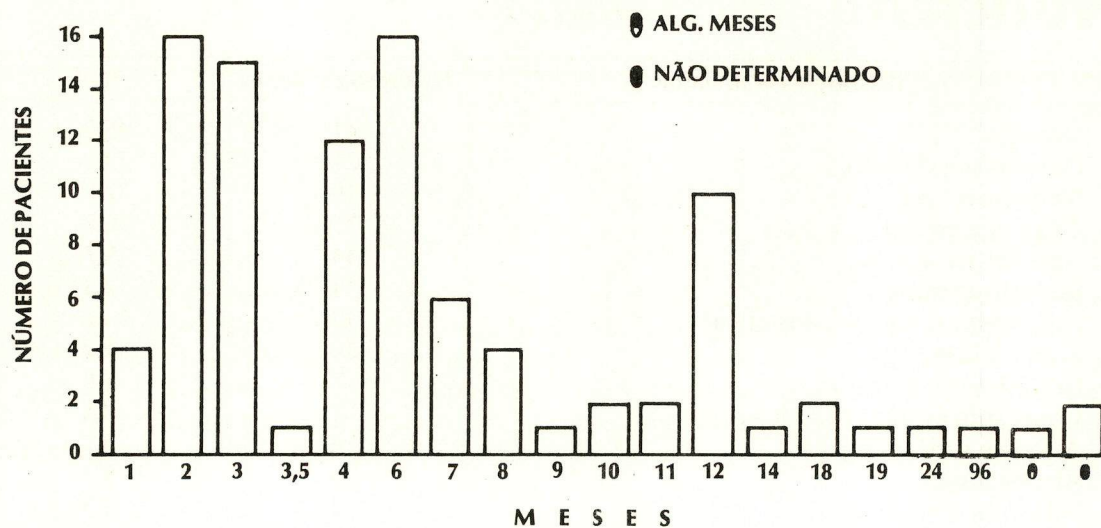


FIGURA 1

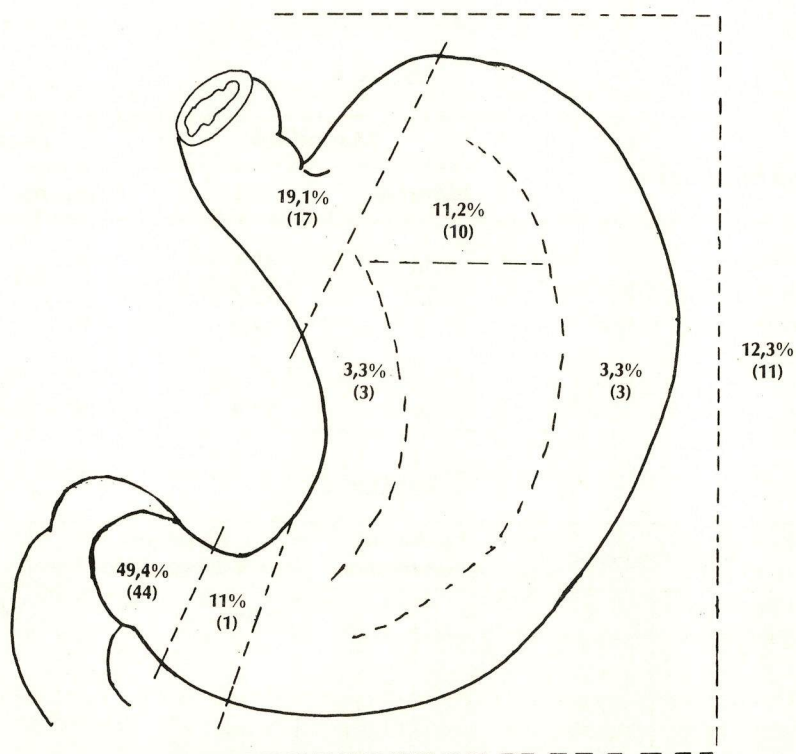


FIGURA 2

Noticiário

Normas para Colaboradores

Texto: O texto dos artigos em 2 vias (original e uma cópia de carbono), datilografados em espaço duplo, não devendo exceder 20 laudas datilografadas em papel formato ofício, deverão ser encaminhados ao Dr. Romero Bezerra Barbosa (Editor Assistente da REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — Ministério da Saúde — Bloco 11, 3º andar — Brasília — Distrito Federal). A bibliografia deverá se restringir aos artigos que contenham as idéias básicas utilizadas pelo autor para desenvolver sua argumentação, deverão estar arranjadas em ordem alfabética.

As citações de artigos de revistas devem conter os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es), título completo do artigo, nome da revista (abreviação para citação), volume em algarismo arábico, página e ano. Exemplo: Foote, W. Jr. & Stewart, F. W.: Anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinomas of the cervix, *Cancer*, 1:431, 1948.

As citações de livros obedecerão a esta norma: nome(s) do(s) autor(es), título do livro, edição, editora, cidade e ano. Exemplo: Masson, P.: *Tumeurs humaines*. Deuxième édition. Librairie Maloine. Paris, 1956.

Se a citação é de capítulo de livro a indicação deverá ser assim: autor(es) do capítulo, título do capítulo "in" nome do editor do livro, nome do livro, edição, editora, cidade e ano. Exemplo: Gunn, F. D.: The lung "in" W. A. D. Anderson: *Pathology*, Second Edition, Mosby Co. St. Louis, 1953.

Identificação: Enviar em folha separada nome do artigo, nome e endereço e títulos principais do autor e a identificação do Hospital ou Instituição Científica e a cidade em que o trabalho foi realizado; indicar também se o trabalho já foi apresentado em Congresso ou Reuniões Oficiais e, em caso afirmativo, dar indicações completas sobre os mesmos.

Resumo: Todos os originais deverão ser acompanhados do respectivo Resumo, em folha anexa, com o máximo de 150 palavras, que deve conter objetivamente os seguintes elementos: a) o que foi feito; b) o que foi encontrado; c) qual a conclusão. Enviar também versão em inglês deste resumo e do título do artigo.

Ilustração: As ilustrações poderão constar de desenhos (feitos a nanquim) e fotografias (cópias em papel brilhante). Não deverão ser coladas. Anotar no verso, a lápis, o número da figura, o nome do artigo e o lado de cima da ilustração.

Legendas: As legendas deverão ser enviadas em folha anexa.

CURSOS — 1975

Relação em ordem cronológica

MARÇO

- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Fortaleza—CE — 3 e 4 de março
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Campina Grande—PB — 6 e 7 de março

ABRIL

- Curso de Neoplasias na Infância
Guanabara—RJ — 7 e 8 de abril
- Curso de Neoplasias na Infância
Vitória—ES — 10 e 11 de abril
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Guanabara—RJ — 14 a 18 de abril (para Docentes)
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Guanabara—RJ — 19 a 25 de abril
- Curso de Codificação Oncológica
Brasília—DF — 22 e 23 de abril
- Curso de Codificação Oncológica
Goiânia—GO — 24 e 25 de abril

MAIO

- Curso de Neoplasias na Infância
Salvador—BA — 5 e 6 de maio
- Curso de Codificação Oncológica
João Pessoa—PB — 5 e 6 de maio
- Curso de Codificação Oncológica
Recife—PE — 7 a 13 de maio
- Curso de Neoplasias na Infância
Recife—PE — 8 e 9 de maio
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Manaus—AM — 12 e 13 de maio
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Belém—PA — 19 e 20 de maio
- Curso de Codificação Oncológica
Maceió—AL — 15 e 16 de maio

JUNHO

- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Campo Grande—MT — 2 e 3 de junho
- Curso de Codificação Oncológica
Porto Alegre—RS — 2 a 6 de junho
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Goiânia—GO — 5 e 6 de junho
- Curso de Codificação Oncológica
Florianópolis—SC — 9 e 10 de junho
- Curso de Codificação Oncológica

- Curitiba—PR — 11 a 14 de junho
- Curso de Codificação Oncológica
- Londrina—PR — 16 e 17 de junho

JULHO

- Curso de Neoplasias na Infância
- Belo Horizonte—MG — 7 e 8 de julho
- Curso de Codificação Oncológica
- Guanabara—RJ — 7 a 12 de julho
- Curso de Codificação Oncológica
- Niterói—RJ — 14 e 15 de julho
- Curso de Codificação Oncológica
- Vitória—ES — 17 e 18 de julho

AGOSTO

- Curso de Codificação Oncológica
- Belo Horizonte—MG — 4 a 9 de agosto
- Curso de Codificação Oncológica
- Uberaba—MG — 11 e 12 de agosto
- Curso de Codificação Oncológica
- Ribeirão Preto—SP — 14 e 15 de agosto
- Curso Intensivo de Neoplasia da Infância
- Brasília—DF — 10 e 11 de agosto

SETEMBRO

- Curso de Neoplasias na Infância
- Curitiba—PR — 1º e 2 de setembro
- Seminário sobre Pré-Câncer e Câncer de Boca
- Belo Horizonte—MG — 1º de setembro
- Curso de Neoplasias na Infância
- Porto Alegre—RS — 4 e 5 de setembro
- Curso de Codificação Oncológica
- Salvador—BA — 8 a 13 de setembro
- Curso de Codificação Oncológica
- Aracaju—SE — 15 e 16 de setembro

OUTUBRO

- Curso de Codificação Oncológica
- Belém—PA — 6 a 10 de outubro
- Curso de Codificação Oncológica
- São Luís—MA — 13 e 14 de outubro
- Curso de Codificação Oncológica
- Fortaleza—CE — 17 e 18 de outubro
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
- Salvador—BA — 27 a 31 de outubro
- Curso de Codificação Oncológica
- Teresina—PI — 15 e 16 de outubro

NOVEMBRO

- Curso de Neoplasias na Infância
- Manaus—AM — 6 e 7 de novembro

- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca
Recife—PE — 16 a 21 de novembro
- Curso de Neoplasias na Infância
Belém—PA — 3 e 4 de novembro

OBSERVAÇÃO — Curso de Câncer e Pré-Câncer de Boca
Porto Alegre—RS — c/ data a ser determinada

CURSOS — OUTROS

1975

- 1 — Curso Internacional de Histotecnologia
Brasília—DF — 3 a 14 de março
 - Divisão Nacional de Câncer
 - Universidade de Brasília em colaboração com:
 - Organização Pan-Americana da Saúde
 - Instituto de Patologia (AFIP) — USA
 - Sociedade Brasileira de Patologistas
- 2 — Curso Para Físicos
Rio de Janeiro—RJ — 3 de março de 1975 a 3-1-76
Instituto Nacional de Câncer
Cia. Brasileira de Tecnologia Nuclear — CBTN
- 3 — Curso de Atualização em Linfomas e Câncer de Mama
Belo Horizonte—MG — 28 a 30 de abril
 - Divisão Nacional de Câncer
 - Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas—MG
- 4 — Curso Nacional de Mastologia
Recife—PE — 12 a 16 de maio de 1975
 - Divisão Nacional de Câncer
 - Sociedade Brasileira de Mastologia — Capítulo de Pernambuco em colaboração:
 - Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Pernambuco
 - Faculdade de Medicina da UFP — Departamento Materno-Infantil
 - Centro de Estudos da Casa de Saúde e Maternidade N. S. de Fátima
 - Departamento de Ensino e Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco
 - Sociedade Brasileira de Citologia — Regional Nordeste
 - Sociedade Brasileira de Patologia — Secção de Pernambuco
- 5 — Curso Intensivo de Oncologia Clínica
Belém—PA — 19 a 21 de maio de 1975
Divisão Nacional de Câncer
Instituto Ofir Loyola — Belém

- 6 — II Curso Nacional de Mastologia
Campinas—SP — 9 a 13 de junho de 1975
 - Divisão Nacional de Câncer
 - Centro Acadêmico Adolfo Lutz
 - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina UNICAMP
 - Sociedade Interiorana de Ginecologia e Obstetrícia
 - Capítulo Campinense da Sociedade Brasileira de Mastologia
- 7 — Curso de Patologia Óssea
Brasília—DF — 8 a 12 de setembro de 1975
 - Divisão Nacional de Câncer
 - Sociedade Brasileira de Patologistas
 - Pioneiras Sociais
 - Sociedade Brasileira de Ortopedia — Capítulo Brasília
- 8 — Curso de Calcificação Tissular
Brasília—DF — 25 a 28 de novembro de 1975
 - Divisão Nacional de Câncer
 - Organização Pan-Americana da Saúde
 - Universidade de Brasília
- 9 — Cursos de Citotecnologia
 - 9.1 — Instituto Nacional de Câncer
Rio de Janeiro—RJ — março/75 — (10 meses)
 - 9.2 — Fundação de Saúde Amaury de Medeiros
Recife—PE — janeiro/75 — (10 meses)
 - 9.3 — Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais — Hospital Borges da Costa
Belo Horizonte—MG — fevereiro/75 — (10 meses)
 - 9.4 — Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Obstetrícia e Ginecologia (IBEPOG)
São Paulo—SP — 1974/75 — (10 meses)
 - 9.5 — Instituto de Câncer de Londrina — Hospital Prof. Antonio Prudente
Londrina—PR — 1974/75 — (10 meses)
 - 9.6 — Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná — Hospital das Clínicas
Curitiba—PR — 1974/75 — (10 meses)
 - 9.7 — Escola de Citopatologia do Centro de Pesquisas Luíza Gomes de Lemos
Rio de Janeiro — 1974/75
- 10 — Curso sobre Histopatologia de Câncer do Colo do Útero
 - Divisão Nacional de Câncer
 - Salvador—BA — 10 a 14 de novembro
- 11 — Curso de Epidemiologia básica sobre Câncer
Recife—PE — 14 a 17 de novembro
 - Divisão Nacional de Câncer
 - International Agency for Research on Cancer (I.ARC) — França

CONGRESSOS

1975

- 1 — V Congresso Brasileiro de Hematologia
Recife—PE
20 a 26 de julho
- 2 — XI Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia
FEBRASGO — Rio de Janeiro—RJ
1º a 6 de setembro
- 3 — XV Congresso Brasileiro de Radiologia
Salvador—BA
14 a 20 de setembro
- 4 — I Congresso Baiano de Odontologia
Salvador—BA
26 a 31 de outubro
- 5 — VIII Congresso Brasileiro de Cancerologia
João Pessoa—PB
8 a 11 de outubro
- 6 — II Congresso Brasileiro de Patologia
Reunião Latino-Americana de Anatomia Patológica
Recife—PE
16 a 21 de novembro

