

d

EX 2

vol. 24  
número

**37**

R  
EX 1

**r e v i s t a**  
**brasileira**  
de  
**cancerologia**

N.º 37 - 1974 - 18 de Maio de 1974

# revista brasileira de cancerologia

★ FUNDADORES

Mário Kroeff  
Alberto Lima de Moraes Coutinho  
Sérgio Lima de Barros Azevedo  
Jorge Sampaio de Marsillac Motta

★ DIRETOR DO  
SERVIÇO  
NACIONAL  
DE CÂNCER

Adayr Eiras de Araújo

★ ADMINISTRAÇÃO

Hiram Silveira Lucas  
Chefe da Seção de Organização e Contrôlo  
Lourival Perri Chefaly  
Assessor Técnico da Campanha Nacional de  
Combate ao Câncer

★ SECRETARIA

Helena Teixeira Manço  
Mary Angela Souza da Costa Franco

★ CHEFE DE  
ARTE

David Berditchevsky

★ COLABORARAM  
NESTE NÚMERO

Adayr Eiras de Araújo, Chester M. Southam,  
Edgard C. White, Eleanor D. Montague, F. G.  
Mello, Gilbert H. Fleitcher, H. C. Faria, João  
B. Vianna, Mauro C. Faria, Onofre de Castro,  
P. Preza.

★ CONSELHO  
CONSULTIVO

Alberto Lima de Moraes Coutinho, Amaury  
Barbosa, Antônio Pinto Vieira, Ataliba M. Bellizzi,  
Aloísio José Almendra, Ary Frauzino Pereira,  
Edésio Maesse Neves, Egberto Moreira Penido  
Burnier, Evaristo Machado Netto Júnior, Felix  
Horácio de Mello Gollo, Francisco Fialho,  
Georges da Silva, Hugo Caire Castro Faria, João  
Bancroft Vianna, João Carlos Cabral, Jorge  
Sampaio de Marsillac Motta (Diretor do INC),  
José Leonardo M. Vaz, Mário Kroeff, Moacyr  
Alves dos Santos Silva, Osolando Júdice  
Machado, Ronald Alonso da Costa, Sérgio Lima  
de Barros Azevedo, Severino Fonseca da Silva  
Júnior, Turíbio Braz, Walter Corrêa de Souza,  
Ugo Pinheiro Guimarães.

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

## **REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA**

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

Solicita-se permuta com Revistas Médicas.

SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER  
SEÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E CONTRÔLE  
Praça Cruz Vermelha, 23 - 3.º andar  
RIO DE JANEIRO — BRASIL

# revista brasileira de cancerologia

## índice

Editorial .....	5
Importância da Radioterapia no Tratamento Primário do Câncer da Mama .....	7
<i>Gilbert H. Fletcher, Eleanor D. Montague e Edgard C. White</i>	
Planejamento Geral do Tratamento do Câncer da Mama ....	21
<i>A. Eiras de Araújo</i>	
Conduta e Resultados no Tratamento do Câncer da Bexiga ....	29
<i>João B. Vianna</i>	
A Influência do Meio Ambiente Tissular Local, no Crescimento de Células Cancerosas Disseminadas .....	39
<i>Chester M. Southam</i>	
Efeitos de Mecanismos Imunológicos no Transplante e Crescimento de Células Cancerosas .....	43
<i>Chester M. Southam</i>	
Classificação Cito-Oncótica dos Esfregaços Cérvico-Vaginais ...	47
<i>Onofre de Castro</i>	
Estudos sobre Regulação Metabólica	
Contrôle de Síntese de Proteínas .....	53
<i>Mauro C. Faria, F. G. Mello, P. Preza e H. C. Faria</i>	
Estudos sobre Regulação Metabólica	
Contrôle de Síntese de Proteínas .....	59
<i>Mauro C. Faria, F. G. Mello, P. Preza e H. C. Faria</i>	
Noticiário .....	63

A  
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA  
é órgão da  
SEÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E CONTRÔLE  
do  
SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER

## EDITORIAL

A Revista Brasileira de Cancerologia, órgão da Seção de Organização e Contrôlo do Serviço Nacional de Câncer, a partir deste número está filiada à Campanha Nacional de Combate ao Câncer.

Evidentemente, as perspectivas que se abrem são promissoras. Nosso objetivo é manter um padrão científico elevado, assegurando regularidade nas edições. Entendemos que isto é difícil dentro dos padrões não profissionais em que vinha sendo mantida a Revista; há necessidade de que ela possua Corpo Editorial próprio. Isto será conseguido, já que contamos com o constante incentivo de nossos leitores e, em especial, com a honrosa colaboração das Entidades Estaduais que colaboram na luta contra o Câncer.

Contamos já, oficialmente, com um Chefe de Artes, pois o Sr. David Berditchevsky, que colaborou graciosamente na diagramação dos números 34 e 35, foi efetivado em suas funções.

Esta edição, classificada como número especial de suplemento, traz alguns assuntos expostos nos Simpósios Internacionais Sobre Biologia das Metástases e Sobre Câncer de Mama, realizados no Instituto Nacional de Câncer. Expressa também o orgulho que sentimos em comemorar os trinta anos de existência do INC.

A Direção

(INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÕES)

**NORMAS PARA OS COLABORADORES**

A Redação se reserva o direito de devolver os trabalhos que não estiverem de acôrdo com as seguintes normas :

- 1) — Os trabalhos deverão ser inéditos, datilografados em espaço duplo, obedecendo à ortografia vigente no País, constando ainda título e resumo em inglês.
- 2) — As ilustrações poderão ser feitas a nanquim (desenho) ou fotografias. Não deverão ser coladas. As legendas constarão em folhas anexas, uma folha para cada ilustração.
- 3) — Quando a obra tem dois autores, mencionam-se ambos, na ordem em que aparecerem na publicação, sempre o sobrenome antecedendo o prenome, ligado por "&". Ex. Muret, Pierre & Sagnac, Philippe.  
Quando a identificação da obra o exigir, mencionam-se todos os autores, separados por ":" Ex. Grabbe, Eugene M.; Romo, Simar; Woldridge, Dean E. Hondbrock of automation...
- 4) — Bibliografia em ordem alfabética rigorosa, devendo as citações no texto ter número de chamada correspondente.
- 5) — As citações de artigos publicados em revistas médicas consistirão em : sobrenome do (s) autor (es), seguindo-se após vírgula a inicial do (s) prenome (s); título do artigo; nome da revista; local; número de volume, número do fascículo entre parênteses ex. Rio de Janeiro, 8(4):235-43, Out. 1928, seguido de dois pontos; número da página inicial, n.º da página final seguido de vírgula; mês; finalmente, o ano.
- 6) — Sempre que existirem duas ou mais revistas com o mesmo nome, indica-se, entre parênteses, o local de sua publicação.
- 7) — A citação do suplemento de determinada revista far-se-á com a abreviação (supl.) após o nome da revista.
- 8) — A citação, na bibliografia, de um autor, cujo trabalho não foi consultado no original, mas cuja referência consta em outra obra consultada, deve ser assim feita : após o nome do autor, que se deseja citar (sobrenome e inicial do prenome), coloca-se a preposição latina apud, seguindo-se a indicação completa do trabalho no qual a referência foi encontrada.
- 9) — A citação de livros deve constar de : autor (es), título do livro, n.º da edição, nome da cidade, casa editôra, ano de publicação, n.º do volume, página (vol., pg.).
- 10) — O capítulo de um livro será citado pelo seu (s) autor (es), seguido (s) do título do capítulo. A seguir vem a preposição latina in e a citação completa do livro de acôrdo com o item 9 menos o nome do (s) autor (es).
- 11) — Os trabalhos deverão ser apresentados em duas vias e sempre que possível resumidos.

pesquisa

**importância da  
radioterapia no  
tratamento primário  
do câncer da mama**GILBERT H. FLETCHER,  
ELEANOR D. MONTAGUE e  
EDGARD C. WHITE

\* Esta investigação foi feita sob os auspícios da "Public Health Service Research, Grants Nos CA-0629 e CA-05654 do National Cancer Institute". Conferência realizada no Serviço de Câncer — Rio de Janeiro, em 14-12-1967.

\*\* Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas.

QUADRO I

CATEGORIAS u DE TRATAMENTO PARA CÂNCER DA MAMA

	I	II	III	IV
Tamanho da lesão primitiva	Mastectomia radical. Quadrante externo e Axila (-): nenhuma irradiação pós-operatória. Outras localizações: irradiação linfática periférica.	Irradiação pré-operatória + mastectomia radical.	Clinicamente desfavorável para Mastectomia radical, irradiação radical ou Mastectomia simples + irradiação radical.	Técnicamente desfavorável para Mastectomia radical. Ocasionalmente irradiação radical, usualmente irradiação paliativa rápida.
Pele	< 5 cm.	> 5 cm.	< Toda a mama.	Toda a mama.
Aponevrosa peitoral + parede torácica	-	Edema ou fixação somente sobre o tumor.	Edema, ulcerações, fixação na pele < 1/2 mama. Nódulos satélites em contiguidade com os iniciais. Inflatória com "pele de laranja" discreto	Edema Ulcerações Fixação à pele > 1/2 mama  Nódulos satélites periféricos maciçamente inflamatório.
Linfonodos axilares Tamanho Número Localização	< 2 cm. Único Não apical	> 2 cm. ou menor. Não apical	Fixação na aponevrose peitoral	Fixação na parede torácica.
Linfonodo Supraclavicular	-	-	Grandes, com ou sem fixação limitada ou múltiplos ou apicais	Maciços, fixos
Estadiamento UICC	T1 (N0, N1) T2 (N0, N1)	T1, N1 (+) T2 (+) (N0, N1)	T3 (N0, N1) (T1, T2) N2 (T1, T2) N3 (infra ou supraclaviculares)	Fixos  (T1, T2, T3) N3 T4 (N0, N1, N2, N3)
Junta do Comitê Americano	(T1, T2) (N0, N1)	T2 (+) (N0, N1) (+)	T3 (N0, N1) (T1, T2) N2 M (supraclavicular)	T3 (+) (N0, N1, N2) (T1, T2) (N2 (+)) M (supraclavicular)

Tx (+), ou Nx (+) u O sintoma mais grave classifica o doente na categoria apropriada.

Tx (Ny, Nz): TxNy e TxNz Síntomas múltiplos numa mesma categoria, não alteram a classificação.

---

**IMPORTÂNCIA DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO PRIMÁRIO DO CÂNCER DA MAMA**

---

O papel da radioterapia, no tratamento de pacientes com câncer de mama, está longe de ser conclusivo.

Para definir-se sua importância, devem ser discutidos alguns aspectos importantes da história do tratamento primário do carcinoma da mama.

O tratamento do câncer da mama, seja por meio cirúrgico ou por irradiação, tem dois propósitos, com diferentes ênfases, dependendo do estágio evolutivo da doença.

- 1.º) cura absoluta por erradicação cirúrgica ou radioterápica de cada célula cancerosa, portanto prevenindo a recidiva da doença em qualquer época após o tratamento original;
- 2.º) controle do tumor primitivo e da invasão dos linfáticos regionais.

A percentagem de sobrevivência de 10 anos constitui importante base para a avaliação dos resultados em pacientes com câncer da mama, porque em 10 anos a curva cumulativa de morte torna-se paralela à de pacientes sem câncer. Isto está em contraposição ao carcinoma de células escamosas em que uma sobrevivência de 5 anos pode significar cura permanente.

Em 90% das doentes sem adenopatias axilares, ao fim de 5 anos não há evidência do mal, ao passo que nas restantes, 10% a doença já recidivou. Esta percentagem baixa para 70% nas pacientes que apresentam comprometimento dos linfonodos axilares.

O fato de que pacientes sobrevivem com a doença 5 ou mais anos, ou podem desenvolver a doença entre 5 e 10 anos, enfatiza a importância de controlar a doença nos linfáticos locais e regionais por longos períodos de tempo. Com os modernos tratamentos hormonais e quimioterápicos do câncer da mama, as metástases internas podem ser mantidas sob controle por longos períodos; mas a doença recidivando na área da lesão primitiva, raramente é completamente erradicada por tratamento hormonal ou quimioterápico e as pacientes têm que viver com a neoplasia na parede do tórax, na axila, ou na região supraclavicular. Esta doença externa pode ser o fato dominante do último período de vida

da doente e, às vezes, constitui um enorme problema de tratamento para sua família e para seu médico.

Em 1943, Haagensen e Stout (16) fizeram a revisão da evolução de 100 pacientes com câncer da mama, dos quais somente 3 sobreviventes com 5 anos (2,8%) desenvolveram recidivas locais e metástases distantes pouco após os 5 anos de seqüência. A incidência de recidivas dentro das áreas operadas foi de 47,7%. A análise dos aspectos clínicos dessa série de casos levou Haagensen e Stout a definir o critério de operabilidade (15, 16).

Deveria haver uma reavaliação do critério para medir a eficácia de tratamento: para os casos favoráveis, a percentagem de sobrevivência; nos casos menos favoráveis, além da percentagem de sobrevivência, controle local do tumor e dos linfáticos periféricos. As intervenções cirúrgicas radicais não são aconselháveis para pacientes com pouca probabilidade de atingirem os 10 anos de sobrevivência, pois se não se usa um critério rígido para selecionar casos operáveis, a incidência de recidivas locais e linfáticas regionais é elevada. Outrossim, não se deveria fazer um tratamento paliativo muito precocemente em pacientes cuja chance de sobrevivência de 10 anos é quase nula; o tratamento paliativo deve ficar reservado para os pacientes cujo tempo provável de sobrevivência é muito pequeno.

---

**— CATEGORIAS DE TRATAMENTO —**

---

Costuma-se fazer, para cada paciente na Universidade do Texas, M.D. Anderson Hospital e Instituto de Tumores em Houston, um protocolo com diagramas. Com auxílio deste protocolo, com a descrição dos aspectos clínicos da doença, pode-se, retrospectivamente, enquadrar os casos em qualquer sistema de estadiamento, exceto naquele em que em outro Serviço foi praticada uma biópsia com subsequente hematoma e/ou infecção, o que torna impossível a classificação clínica da paciente.

O quadro I mostra os critérios clínicos em que se baseou a nossa Instituição, em 1948 a 1964, para determinar as modalidades de tratamento definitivo.

### CATEGORIAS I e II

Nestas duas categorias pratica-se a mastectomia radical. As pacientes com pequenas lesões dos quadrantes externos, sem comprometimento da pele e com linfonodos axilares histologicamente negativos, não recebem irradiação pós-operatória nos linfáticos periféricos.

As pacientes da categoria I com adenopatias axilares positivas e/ou com tumores medianos ou centrais, são tratadas com radioterapia pós-operatória nas cadeias ganglionares periféricas homo-laterais, inclusive a cadeia supraclavicular. Trinta e oito pacientes não receberam irradiação pós-operatória apesar dos linfonodos axilares serem positivos. Em 25 pacientes não foi feita irradiação pós-operatória porque, somente um ou poucos linfonodos peitorais foram positivos, ou devido a sua idade avançada, outras doenças ou problemas mentais. Em 13 pacientes a omissão do tratamento pela irradiação foi um erro.

As pacientes recebidas com alterações produzidas por biópsias anteriores, ou com aspectos clínicos relacionados na categoria II, são tratadas com Cobalto 60 (irradiação pré-operatória) seguido de mastectomia radical 5 ou 6 semanas após.

O quadro II apresenta as percentagens de sobrevivência e de ausência de doença

(NED) aos 5 anos. As percentagens totais de sobrevivência são melhores, ou pelo menos tão boas, tanto nas lesões centrais ou medianas quanto nas lesões laterais; isto também é verdadeiro se se analisar as percentagens de sobrevivência levando-se em conta se os linfonodos axilares são negativos ou positivos. Estes resultados estão em contraste nítido com aqueles relatados nas séries do Memorial Hospital (21, 22). As percentagens de sobrevivência em nossa série podem ser comparadas favoravelmente com a percentagem de 58,5% de sobrevivência de 5 anos apresentadas em uma série de pacientes submetidas à mastectomias radicais extensas (25).

### CATEGORIA III — SÔMENTE IRRADIAÇÃO FRACIONADA

As lesões da categoria III são tecnicamente favoráveis para uma mastectomia radical, pois as margens da ressecção podem ser feitas em tórdo do tumor, mas são clinicamente desfavoráveis pelo alto risco de cortar-se através de lesão microscópica, disseminando a doença na área operatória, e possivelmente acarretando disseminação sistêmica.

A opinião geral dos cirurgiões de que o controle permanente do câncer da mama, não pode ser obtido pela irradiação, geral-

### QUADRO II

SOBREVIDA E PERCENTUAL DE NED EM PACIENTES NAS CATEGORIAS I e II

Modalidade	Janeiro 1948 - Dezembro 1964		Janeiro 1948 - Dezembro 1961	
	Número de pacientes	5 anos de sobrevivida por cento u	Número de pacientes	NED 5 anos por cento
Mastectomia radical †	978	68.5 ‡	737	59.5
Exclusiva	281	73.0	227	66.5
Com irrad. pós-operatória	363	61.5	283	51.0
Com irrad. pré-operatória	334	71.5	227	63.5

u Berkson-Gage.

† 25% particulares; 42% da clínica; 33% indigentes.

‡ Quadrante externo 65.5%; quadrante interno 71%; central 71%.

mente os leva a executar mastectomias radicais em pacientes com tumores localmente avançados, apesar da alta incidência de recidivas nas áreas operadas e do conhecido risco de carcinomatose fulminante. A justificativa é de que a mastectomia radical é a única chance para uma cura ocasional.

A possibilidade de controle permanente do câncer da mama pelas irradiações exclusivas, agora é um fato estabelecido, graças aos resultados obtidos em várias séries de pacientes tratados somente com a radioterapia (5, 6, 12, 14, 17). Em nossa Instituição usa-se uma modificação da técnica de irradiação com prolongado fracionamento, estabelecida por Baclesse em 1930. Os tumores grandes necessitam de doses elevadas de irradiação para seu controle definitivo devido ao elevado número de células malignas, além de seções anóxicas.

O controle de grandes massas no "corpo da mama" necessita doses grandes, com subsequente necrose ou fibrose excessiva. Uma mastectomia simples, sempre que possível, remove a mama cancerosa que é difícil de ser erradicada pela radioterapia. Isto também foi observado em outras séries de pacientes tratadas pela radioterapia exclusiva ou pela mastectomia simples seguida de irradiação (3). Presentemente, a nossa indicação para mastectomia simples, em pacientes da categoria III, é quando existe massa volumosa na mama, isto é, maior que 5 cms. que possa ser removida sem ter de cortar através do tumor. Este conceito está em contraste com a conduta de McWhirter que aconselha mastectomia simples para lesões iniciais e faz a irradiação paliativa sem mastectomia simples para as lesões avançadas.

A mastectomia simples sem adelgaçamento do retalho de pele e sem dissecação da axila é feita com o mínimo de manipulação cirúrgica. Se um tumor é grande, aderente à pele, ou pior, com "peau d'orange", uma mastectomia radical necessitaria de enxerto de pele. Estas manipulações cirúrgicas extensas, trazem grande probabilidade de implantes de neoplasia e mesmo metástases distantes. Após a mastectomia simples, a radioterapia terá início dentro de 10 dias ou de 2 semanas, enquanto que após a mastectomia radical, a radioterapia é deixada para depois de, pelo menos, quatro a seis semanas, e, pelo menos, oito semanas quando houve enxerto de pele. Além do mais, retalhos finos após a mastectomia radical, diminuem a tolerância dos tecidos à irradiação, de maneira que as doses necessárias para controlar a doença na parede torácica e nos linfáticos intercostais não podem ser aplicadas.

A tabela III indica a sobrevivência de 5 anos e percentagens NED (ausência de doença) após irradiação radical, com ou sem mastectomia simples. Os pacientes com mastectomia simples tiveram em geral lesões mais favoráveis para serem controladas, de outro modo a mastectomia simples não teria sido exequível. Estes resultados são satisfatórios considerando a extensão da doença inicial.

#### CATEGORIA IV

Até 1963, todos os pacientes que não apresentavam evidência de metástase a distância (as adenopatias supraclaviculares não são consideradas metástases distantes) rece-

#### QUADRO III

SOBREVIDA E PERCENTAGEM DE NED EM PACIENTES COM LESÕES CLÍNICAMENTE DESFAVORÁVEIS PARA MASTECTOMIA RADICAL (Categoria III)

	Janeiro 1948 - Dezembro 1964		Janeiro 1948 - Dezembro 1961	
	Número de pacientes	5 anos de sobrevivência %	Número de pacientes	NED 5 anos por cento
Irradiação fracionada	212	36	146	19
Mastectomia simples + Irradiação radical	153	49	124	39

beram um tratamento definitivo. Em 1963 foi feita uma revisão das pacientes que sofreram radioterapia radical, com ou sem mastectomia simples. Houve pequena percentagem de sobrevivência e de NED para os da categoria IV (Quadro IV). As pacientes com lesões que exibem o clássico quadro do carcinoma inflamatório, com calor, eritema, sulcos, vergões ou lesões com nódulos cutâneos satélites periféricos, fixos à parede torácica, ou com linfonodos axilares fixos ou adenopatias supraclaviculares positivas, não são tecnicamente indicadas para mastectomia radical. Deve-se selecionar os casos para terapia radical e indica-se tratamento paliativo rápido para a maioria dos casos, a fim de poupar tempo e o trabalho da irradiação radical.

Vários autores (2, 9, 20) verificaram que o controle local do tumor, pode ser alcançado, em uma percentagem elevada de pacientes, com doses maciças feitas em poucas aplicações. Entretanto, freqüentemente, nas pacientes tratadas com tal fracionamento e que sobrevivem por mais tempo, surgem severas complicações em consequência das irradiações.

Quarenta e quatro pacientes de nossa série, foram tratadas com Cobalto 60 com a técnica de fracionamento rápido de doses maciças. Todos os tumores invadiam a pele e variavam de 8 a 15 cms. em diâmetro; 19 estavam fixos à parede torácica. A res-

posta à irradiação mostrada no Quadro V, foi dividida arbitrariamente em pobre — nenhuma diminuição de crescimento; boa — regressão do tumor com desaparecimento dos sintomas devidos à neoplasia, durante pelo menos 11 meses, porém com mais de três meses; e excelente — desaparecimento de doença palpável por, pelo menos, 12 meses, ou durante a sobrevivência da paciente se maior que um ano. Quarenta por cento das pacientes mostraram resposta excelente. O resto foi dividido segundo o critério de resposta "boa" ou "pobre". As respostas foram piores em pacientes com tumores inflamatórios — somente 4 de 15 pacientes tiveram respostas excelentes, mas morreram dentro de um ano.

Sete das 44 pacientes morreram dentro do período de três meses após o término do tratamento. Trinta e quatro pacientes haviam morrido aos dois anos. Sete das 44 pacientes estão vivas, 3 livres da doença e 4 livres de recidiva local, mas com a metástase a distância.

#### FREQUÊNCIA E LOCAIS DE RECIDIVA :

A região supraclavicular é considerada como parte dos linfáticos periféricos. O diagnóstico de recidiva paraesternal é baseado na definição dada por Urban: "uma massa abaulada, dura, fixa emergindo do

#### QUADRO IV

SOBREVIDA E TAXA DE NED EM PACIENTES TÉCNICAMENTE DESFAVORÁVEIS  
PAR MASTECTOMIA RADICAL <sup>u</sup>. (Categoria IV)

	Janeiro 1948 - Dezembro 1964		Janeiro 1948 - Dezembro 1961	
	Número de pacientes	5 anos de sobre-sobrevida % †	Número de pacientes	NED 5 anos por cento
Irradiação fracionada	144	14	103	10
Mastectomia simples + Irradiação radical	48	19	45	13

<sup>u</sup> Carcinoma inflamatório típico, linfonodos satélites periféricos, fixos à parede torácica, adenopatias axilares fixas ou supraclaviculares.

† M todo Berkson-Gage.

## QUADRO V

RESULTADOS LOCAIS DO TRATAMENTO DE 37<sup>u</sup> PACIENTES COM NEOPLASIA LOCAL MUITO AVANÇADA (CATEGORIA IV) SEM METÁSTASE A DISTÂNCIA † TRATADA COM COBALTO 60 COM A TÉCNICA DE DOSE MACIÇA

(Tôdas as pacientes vivas sujeitas a 2 anos ‡ de seguimento

	Excelente §	Bom	Pobre
Não inflamatório (22)	11	8	3
Inflamatório (15)	4	8	3
	15	11	11

u 7 pacientes morreram antes de 3 meses, foram eliminadas da análise.

† Linfonodos supraclaviculares homolaterais não são considerados metástase a distância.

‡ 77 % morreram com 2 anos.

§ 3 NED com 24, 25 e 49 meses.

## QUADRO VI

INCIDÊNCIA DE RECIDIVAS EM LOCALIZAÇÃO ÚNICA OU MÚLTIPLA u EM TÔDAS AS CATEGORIAS DE TRATAMENTO

de 1948 a dezembro de 1964

N.º de pacientes com recidiva	Categorias I & II Mastectomia Radical (978)		Categoria III Clinicamente inadequadas para Mastectomia Radical (365)		Categoria IV Têcnicamente inadequada para Mastectomia Radical (192)	
	Axila (-) † por cento	Axila (+) † por cento	Com Mastectomia simples (153)	Sem Mastectomia simples (212)	Com Mastectomia simples (48)	Sem Mastectomia simples (144)
	89 (9.5 %)		85 (23 %)		69 (35 %)	
Supraclavicular	1.0	3.0	2.6 %	2.3 %	16.6 %	5.5 %
Paraesternal	0.5	3.0	0	0.4 %	0	0.7 %
Axila	0.2	1.5	9.1 %	9.4 %	18.7 %	13.8 %
Parede torácica	0.4 §	13.0 §	13.7 %	22.1 %	20.8 %	20.0 %

u A mesma paciente é contada para cada localização quando as recidivas são múltiplas.

† Peça cirúrgica.

‡ 8/48 sem expressão estatística.

§ A mesma percentagem para lesões medianas e centrais em relação às lesões laterais

fundo do espaço intercostal, junto ao esterno" (22).

O Quadro VI mostra a incidência de recidiva em um único local ou em vários locais, em tôdas as categorias de tratamento. Por exemplo, uma paciente com recidiva na região supraclavicular e na parede torácica, é enquadrada, para efeito de contagem, nas duas categorias.

Oitenta e nove pacientes, pertencentes ao grupo de mastectomia radical (categoria I e II) tiveram recidiva ou recidivas com 57 destas recidivas somente na parede torácica, 14 somente nos linfáticos periféricos e 18 tiveram, ao mesmo tempo, na parede torácica e nos linfáticos periféricos. Uma incidência de recidiva de 5,5% em pacientes com mastectomia radical, tratadas desde

## QUADRO VII

## RECIDIVAS NA PAREDE TORÁCICA E NOS LINFÁTICOS PERIFÉRICOS EM PACIENTES COM CARCINOMA DA MAMA DE 1948 A DEZEMBRO DE 1964

(Análise de junho de 1967)

Data	Grupo de Radical Mastectomia	Irradiação exclusiva ou precedida de Mastectomia simples	Total
1948 - 1952	21 %	40 %	26,5 %
1953 - 1957	11 %	31 %	18,5 %
1958 - 1962	5.5 %	25 %	13 %
1963 - 1964	4 %	23 %	11 %

1958, pode ser comparada favoravelmente com a percentagem de 8% de incidência em pacientes que se submeteram a mastectomia radical alargada (23).

A categoria III apresentou recidivas em 85 pacientes; 47 somente na parede torácica, 17 somente nos linfáticos periféricos e 21 as tiveram em ambos, parede torácica e linfáticos periféricos. Na categoria IV, 69 pacientes tiveram recidiva, das quais 31 as tiveram somente na parede torácica, 17 só nos linfáticos periféricos e 21 em ambos os locais, parede torácica e linfáticos periféricos.

As recidivas na parede torácica e nos linfáticos periféricos diminuíram acentuadamente de 1948 a 1956, como já foi publicado anteriormente (11, 26). Isto deve ser atribuído ao aumento da dose tumor com Cobalto 60 e ao emprêgo judicioso da radioterapia radical para os casos mais avançados, de acôrdo com o programa feito pelo Departamento de Cirurgia e o Serviço de Mama (Edgar C. White, M.D.) e o Departamento de Radioterapia.

---

**COMPROMETIMENTO DA REGIÃO SUPRACLAVICULAR :**


---

A tabela VIII é um resumo de dados obtidos de uma série de pacientes que sofreram mastectomia radical, mastectomia radical alargada, tratamentos por irradiação exclusiva, e peças de autópsia. A incidência de metástase supraclavicular em pacientes do Anderson Hospital, foi bastante baixa. Em 489 doentes que não apresentavam indícios

clínicos iniciais de metástase supraclavicular, tratadas por irradiação por lesão localmente avançada e consideradas desfavoráveis para mastectomia radical, a incidência de metástase supraclavicular foi de 3,5%. Nesses pacientes a dose sobre a pele da região supraclavicular foi de 5.000 rads em 12 semanas com 250 Kv ou 5.000 rads em 5 semanas com Cobalto 60.

De 1948 até dezembro de 1963, em nossas séries de pacientes, havia 67 com metástase supraclavicular inicial, tratadas somente com irradiação. Contrôlo local foi obtido em 60 doentes ou seja em 90%. Somente 7 permaneceram vivas nos 5 anos subsequentes. Quatro pacientes morreram devido a disseminação da doença nos 80, 82, 80 e 108 meses; 3 estão vivas sem apresentarem evidência de doença, nos 73, 78 e 80 meses.

---

**RECIDIVA PARA-ESTERNAL :**


---

A análise de 1 000 pacientes que foram submetidas a mastectomia padronizada no Memorial Hospital em New York City, entre os anos de 1940 e 1945 mostrou que 10% das lesões localizadas no centro da mama ou nos quadrantes internos desenvolveram metástase para-esternal, como sendo o primeiro sinal de câncer recidivante (22). Se as lesões estivessem localizadas nos quadrantes externos a incidência era de somente 2%. Entretanto naquele mesmo hospital, numa série de pacientes tratadas em 1950 com mastectomia radical standard (somente 6% tiveram mastectomia radical alargada), a

## QUADRO VIII

INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA SUPRACLAVICULAR  
SEGUNDO DIVERSOS CENTROS

% em gânglios supraclaviculares em :	
1) Mastectomia radical alargada (cinco autores) <sup>u</sup>	15
2) Autópsia	16
Redicivas após mastectomia radical	
Seis centros <sup>u</sup>	17
Manchester <sup>u</sup> (Linfonodos axilares positivos)	
Não postop.	20
Postop. (Periférico)	11
Memorial, NYC <sup>†</sup> (Linfonodos axilares positivos)	
Não postop.	26
Postop. (Periférico)	13
Anderson Hospital (Linfonodos axilares positivos)	
Postop. (Periférico)	4
Preop.	2
Anderson Hospital	
Recidivas em 489 pacientes tratadas com irradiação exclusiva, por lesão localmente avançada, sem comprometimento supraclavicular prévio.	3.5

<sup>u</sup> Jackson, S.M.: Carcinoma of the breast — The significance of supraclavicular lymph node node metastases. *Clin. Radiol.*, 17: 107-114, 1966.

<sup>†</sup> Robbins, G.F., Lucas, J.C., Fracchia, A.A., Farrow, J.H., and Chu, F.G.H.: An evaluation of postoperative prophylactic radiation therapy in breast cancer. *Surg., Gynec. & Obstet.*, 122: 979-982, 1966.

incidência de recidiva para-esternal em pacientes com linfonodos axilares positivos foi de 1% quando os linfáticos periféricos foram irradiados e 2% se não o tivessem sido (18).

Numa série de pacientes particulares de Auchincloss consistindo de 152 doentes que sofreram mastectomia radical com dissecação dérmica, houve 12 recidivas para-esternais clínicas (4). Em outra série (19), verificou-se que em 65 pacientes com recidivas para-esternais a maioria das lesões ocorreu na metade interna da mama; em 38 pacientes irradiadas na região para-esternal, nenhuma recidiva para-esternal foi observada, enquanto que 16 recidivas para-esternais ocorreram em 302 pacientes sem irradiação profilática da região.

As recidivas para-esternais nas pacientes do Anderson Hospital, são raras (Tabela VI). Existem 3 recidivas deste tipo em pacientes com linfonodos axilares negativos, duas com lesões do quadrante externo e uma com lesão do quadrante interno. Ocorreram 4 recidivas para-esternais

em pacientes com linfonodos axilares positivos, 3 com lesões no quadrante interno ou central e uma com lesão no quadrante externo. Há somente 4 recidivas para-esternais em 481 pacientes com lesões medianas ou centralmente localizadas. Somente 2 recidivas para-esternais foram observadas em 557 pacientes que sofreram tratamento radioterápico exclusivo para doença localmente avançada, de dezembro de 1948 até dezembro de 1964.

Em algumas séries de doentes, (24) tratadas com mastectomia radical alargada, existem algumas pacientes que apresentavam adenopatia na cadeia da mamária interna que estão vivas, livres de doença com 5 e 10 anos. Isto indica que de maneira semelhante ao comprometimento dos linfonodos axilares, o comprometimento da cadeia mamária interna não significa obrigatoriamente que a doença esteja já disseminada. A mesma conclusão pode ser tirada para as taxas de sobrevivência de 52% em 5 anos e 33% em 10 anos, numa série de 168 pacientes (14) das quais 119 tiveram comprometidas

somente a cadeia mamária interna, ou também os linfonodos do ápice da axila.

Estes dados acumulados parecem indicar que o tratamento sistemático da cadeia mamária interna seja por mastectomia radical extensa ou por irradiação pós-operatória, pode alcançar curas reais.

### RECIDIVAS NA PAREDE TORÁCICA APÓS MASTECTOMIA RADICAL :

As recidivas da parede torácica estão distribuídas aproximadamente da mesma maneira entre as cutâneas e as da cicatriz cirúrgica. O número de recidivas da parede torácica é 37 em 481 lesões centrais e medianas, em se comparando com 38 em 457 lesões laterais, isto é, a mesma incidência.

Cinco dos 75 casos de recidivas da parede torácica estavam associados com recidivas para-esternais. Em 2 pacientes a recidiva para-esternal foi observada em primeiro lugar. Em 70 dos 75 casos de recidiva na parede torácica, não havia associação com recidivas para-esternais, o que está em contraste com as experiências de Auchincloss (4) e a teoria de Urban, segundo a qual a recidiva de parede torácica é usualmente um refluxo da neoplasia da cadeia mamária interna (22).

A Tabela IX mostra a incidência de recidivas na parede torácica em grupos de mastectomia radical, correlacionadas com comprometimento axilar. As recidivas na parede torácica são mais comuns quando os linfonodos axilares estão invadidos, como já

foi muitas vezes descrito na literatura. Na série de doentes do Anderson Hospital, a incidência mais baixa de recidivas na parede torácica está em pacientes que tiveram irradiação pré-operatória (11 e 13). Nesta técnica a totalidade da pele da parede torácica é irradiada juntamente com os linfáticos periféricos. Estes dados não confirmam as conclusões de Dao e Kovaric (7) que dizem ser a incidência de recidiva na parede torácica maior se a pele desta região fôr irradiada previamente.

Há uma correlação entre a percentagem de linfonodos invadidos e a incidência de recidiva na parede torácica. No grupo tratado com mastectomia radical seguida de radiação pós-operatória, 5%, 12% e 26% de recidivas na parede torácica se desenvolveram quando os linfonodos axilares eram negativos, menos de 50% positivos e mais de 50% positivos, respectivamente.

Desde 1965 irradiamos a parede torácica, além de irradiarmos os linfáticos periféricos quando uma percentagem significativa de gânglios são positivos.

### RÁDIO-SENSIBILIDADE DO CANCER DA MAMA

Da verificação da baixa incidência de neoplasia supraclavicular e do quase insignificante aparecimento de linfonodos para-esternais, pode-se concluir que tanto os 4 000 rads em 3 semanas como os 5 000 rads em 5 semanas, podem controlar os agregados microscópicos de células cancerosas, mesmo em linfonodos de pequeno tamanho,

### QUADRO IX

#### RECIDIVAS NA PAREDE TORÁCICA SEGUNDO AS CATEGORIAS DE TRATAMENTO E ADENOPATIAS AXILARES

de 1948 a dezembro de 1964

Modalidade	Axila Negativa u	Axila Positiva u
Mastectomia radical exclusiva	4 % (10/343)	13 % (5/38)
Mastectomia radical + radioterapia pós-operatória (Periférica)	5 % (5/103)	5.5 % (40/260)
Radioterapia pré-operatória + mastectomia radical	3 % (6/224)	8 % (9/110)

u Peça cirúrgica.

pelo menos em uma percentagem expressiva de pacientes. Além do mais o fato de que 90% dos casos positivos de linfonodos supraclaviculares têm sido controlados com 6 000 a 6 500 rads em 6 semanas e de que há uma baixa incidência de resposta negativa da axila nas categorias III e IV, indicam que o câncer da mama, tamanho por tamanho, é pelo menos tão radiosensível quanto os carcinomas de células escamosas.

Afirma-se que o câncer da mama em linfonodos é mais radiosensível do que na lesão primária. Isto é atribuído ao fato de que as adenopatias são usualmente menores do que a lesão primária. A adenopatia de 3 cms. na axila é considerada como sendo grande, enquanto que na região supraclavicular, as adenopatias são, em geral, pequenas. Isto segue o padrão geral de que quanto mais afastadas da lesão primária, menores são as adenopatias. Por exemplo: em pacientes com carcinomas de células escamosas do tracto respiratório superior e do tracto digestivo, as adenopatias da porção superior do pescoço são quase sempre muito maiores do que as encontradas nas regiões jugular média e supraclavicular.

Dever-se-ia então variar as doses de irradiação de acôrdo com o volume do câncer que se desejasse erradicar. Na irradiação pós-operatória eletiva, pode-se ficar satisfeito com doses de 4 500 rads em 4 semanas ou doses equivalentes em tempos mais curtos ou mais longos; ao passo que o controle permanente de uma grande massa no "corpus mammae" requer até 9 000 rads em 8 ou 9 semanas. Nódulos axilares ou supraclaviculares, de tamanhos moderados podem ser permanentemente controlados com 6 000 a 7 000 rads em 6 ou 7 semanas, dependendo do seu tamanho.

---

#### TÉCNICAS DE IRRADIAÇÃO

---

Os detalhes que dizem respeito à geometria dos campos, planificação clínica, e doses para várias situações clínicas estão descritas no *Textbook of Radiotherapy* de Fletcher (10).

---

#### COMPLICAÇÕES

##### Complicações da irradiação associada à mastectomia radical

---

Com 250 Kv, observa-se descamação úmida da pele em todos os pacientes e as alterações ulteriores são bastante severas.

Com Césio 137 ou Cobalto 60, ou com feixe de electrons, a reação da pele é usualmente pequena. As alterações mais avançadas, com Césio 137 ou Cobalto 60 são quase que imperceptíveis, constituindo, somente, uma ligeira diferença na sua textura. Com o feixe de electrons as alterações tardias incluem modificação da pigmentação e telangiectasias.

Usando um campo de 6 cms. de largura para a cadeia mamária interna não tem sido verificado qualquer sintoma de aparecimento de pneumonite. Numa percentagem de pacientes pode-se observar uma faixa de fibrose na área para-esternal. Reação fibrótica assintomática (pela irradiação) no ápice da margem mediana superior do pulmão é observada em aproximadamente 10 a 15% dos pacientes tratados, tanto com irradiação pós como pré-operatória.

A irradiação de toda parede torácica com campos tangenciais pode produzir complicações tardias ou agudas (1, 8). Pneumonites sintomáticas e fibrose pulmonar são seqüelas possíveis que podem ser evitadas por um feixe de electrons de 6-Mev. na parede torácica.

Quando são usadas técnicas apropriadas de megavoltagem, os problemas de cicatrização da ferida são os mesmos que quando as mastectomias radicais são feitas em primeiro lugar. Seqüelas de irradiação são raras.

A incidência do edema de braço em todos os grupos de mastectomia radical é de 6,9%. A incidência é ligeiramente maior no grupo pré-operatório.

Complicações cardíacas após as irradiações feitas antes ou após a mastectomia radical, não ocorreram com a técnica empregada (13).

---

#### Complicações da Radioterapia Radical

---

A incidência de necrose da parede torácica em pacientes tratados com kilovoltagem varia de 10 a 16%, porém com o Cobalto 60 a taxa de necrose é de 5% e a maioria destas necroses cicatrizam em 6 meses. Necroses de longa duração e incômodas foram removidas em 5 casos com mastectomia simples. A cicatrização da ferida é retardada após a irradiação intensiva, mas a dor secundária à necrose é imediatamente aliviada com a remoção da úlcera necrótica.

Aproximadamente 5% de pacientes tratadas com mastectomia simples e irradiação radical tiveram pneumonite sintomática, requerendo tratamento, enquanto que a porcentagem de pacientes submetidas a irradiação protraída sem mastectomia simples que tiveram pneumonite sintomática é inferior a 3%. Nas pacientes que fizeram mastectomia simples, uma quantidade maior de tecido pulmonar é usualmente atingido devido ao tamanho da ferida, que deve ser tratada em sua totalidade.

O edema de braço é raro, tendo ocorrido em somente 5 pacientes; em pelo menos 2 destas pacientes houve recidiva da doença na parede torácica e na axila. Ocorreu severa fibrose da axila e da parede torácica, tanto no grupo de pacientes tratados com kilovoltagem como no de megavoltagem, porém é complicação mais comum com a kilovoltagem. Subseqüente a pronunciada fibrose axilar, a limitação dos movimentos do ombro torna-se grave e pode ser aliviada parcialmente com fisioterapia. Menor número de casos de complicação por limitação de movimentos ocorreu desde que a fisioterapia profilática de rotina foi estabelecida no princípio da radioterapia.

Quatro a 5 % dos pacientes tratados com irradiação radical tiveram fraturas de costela, geralmente numa única costela que se torna assintomática dentro de um período de alguns meses.

Nenhuma anormalidade cardíaca sintomática foi observada no grupo de irradiação radical, exceto em 5 pacientes (2 com mastectomia simples) que tiveram derrame pericárdico, duas com tamponamento. Seguindo a pericardiocentese (células malignas positivas), a irradiação adicional do mediastino e do pericárdio melhorou temporariamente o estado clínico destas doentes. Na autópsia tôdas as 5 pacientes apresentavam tumor no pericárdio e no miocárdio.

Numa tentativa para melhorar as condições logísticas das pacientes e para poupar

tempo do aparelho, o fracionamento do tratamento na irradiação radical mudou de 5 dias por semana para 3 dias por semana, em 1962. As doses permaneceram inalteradas, mas o número de aplicações por semana diminuiu. As seqüelas imediatas não pareceram aumentar, mas após 12 a 18 meses tornou-se evidente que tôdas as complicações aumentaram em número e severidade. Isto forçou a volta ao fracionamento de 5 dias por semana.

#### Complicações da irradiação paliativa em tempo curto

Cêrca da metade das pacientes com tumor primário ulcerado tratadas com a técnica da irradiação paliativa em tempo curto, tiveram necrose. O tratamento paliativo com esta técnica foi abandonado nos casos de tumores ulcerados.

A avaliação de tôdas as pacientes vivas em 2 anos, mostra que 5% apresentaram fraturas de costelas (três pacientes tiveram somente uma costela comprometida, duas tiveram fraturas múltiplas).

Tôdas as pacientes que sobreviveram pelo menos 6 meses tiveram fibrose assintomática por irradiação nas regiões apicais e paramediastinais, exceto em duas pacientes que desenvolveram pneumonite por irradiação. A fibrose da parede torácica e da região supraclavicular anterior foi acentuada em 3 pacientes, reduzindo a mobilidade do ombro. Dez por cento de tôdas as pacientes apresentaram fibrose local moderada em 1 ano, mas a fisioterapia inicial reduziu os problemas dos movimentos. Uma paciente apareceu com impotência funcional do braço, provavelmente devido a distúrbios do plexo braquial (efeito secundário da irradiação); nesta paciente a dose na região supraclavicular foi aumentada para 4000 rads por um campo reduzido devido a neoplasia inicial supraclavicular maciça.

Não surgiu nenhum distúrbio cardíaco.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ARCHAMBAULT, M., GRIEM, M. L., and LOCHMAN, D. J. Results of ultrafractionation radiation therapy in breast carcinoma. *Am. J. Roentgenol.*, 1964, 91: 62-66.
2. ATKINS, H. L. Massive dose technique in radiation therapy of inoperable carcinoma of breast. *Am. J. Roentgenol.*, 1964, 91: 80-89.
3. ATKINS, H. L., and HERRIGAN, W. D. Treatment of locally advanced carcinoma of breast with roentgen therapy and simple mastectomy. *Am. J. Roentgenol.*, 1961, 85: 860-864.
4. AUCHINCLOSS, J., Jr. The nature recurrence following radical mastectomy. *Cancer*, 1958, 11: 611-619.

5. BACLESSE, F. Roentgen therapy as sole method of treatment of cancer of breast. *Am. J. Roentgenol.*, 1949, 62: 311-319.
6. BACLESSE, F. Roentgentherapy alone in cancer of breast. *Acta Unio internat. contra cancerum*, 1959, 15: 1.23-1.026.
7. DAO, T. L., and KOVARIC, J. P. Incidence of pulmonary and skin metastases in women with breast cancer who received postoperative irradiation. *Surgery*, 1962, 52: 203-212.
8. DeMOOR, N. G., DURBACH, D., LEVIN, J., and COHEN, L. Radiation therapy in breast cancer: optimal combination of technical factors; analysis of five-year results. *Radiology*, 1961, 77: 35-52.
9. EDELMAN, A. H., HOLTZ, S., and POWERS, W. E. Rapid radiotherapy for inoperable carcinoma of breast: benefits and complication. *Am. J. Roentgenol.*, 1965 93: 585-599.
10. FLETCHER, G. H. *Textbook of Radiotherapy*. LEA & FEBEIGER, Philadelphia, 1966.
11. FLETCHER, G. H., MONTAGUE, E. D. and WHITE, E. C. Evaluation of preoperative irradiation for carcinoma of the breast. In *Proceedings of the Fifth National Cancer Conference*. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1965, pp. 469-474.
12. FLETCHER, G. H., and MONTAGUE, E. D. Radical irradiation of advanced breast cancer. *Am. J. Roentgenol.*, 1965, 93: 573-584.
13. FLETCHER, G. H., MONTAGUE, E. D., and WHITE, E. D. Evaluation of irradiation of the peripheral lymphatics in conjunction with radical mastectomy for breast cancer. *Cancer*. (In press).
14. GUTMANN, R. J. Role of supervoltage irradiation of regional lymph node bearing areas in breast cancer. *Am. J. Roentgenol.*, 1966, 96: 560-564.
15. HAAGENSEN, C. D. *Diseases of the Breast*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1956.
16. HAAGENSEN, C. D., and STOUT, A. P. Carcinoma of breast. II. Criteria of operability. *Ann. Surg.*, 1943, 118: 859-870, 1.032-1.051.
17. LENZ, M. Tumor dosage and results in roentgen therapy of cancer of breast. *Am. J. Roentgenol.*, 1964, 56: 67-74.
18. ROBBINS, G. F., LUCAS, J. C., FRACCHIA, A. A., FARROW, J. H., and CHU, F. C. H. An evaluation of postoperative prophylactic radiation therapy in breast cancer. *Surg., Gynec. & Obstet.*, 1966, 122: 979-982.
19. SMITHERS, D. W., and RIGBY-JONES, P. Clinical evidence of parasternal lymph node involvement in neoplastic disease. *Acta radiol.* (Stockholm), 1959, Supplement 188: 235-247.
20. STOLL, B. A., Rapid palliative irradiation of inoperable breast cancer. *Clin. Radiol.*, 1964, 15: 175-178.
21. TREVES, N., and HOLLEB, A. L. A report of 529 cases of breast cancer in women 35 years of age or younger. *Surg., Gynec. & Obstet.*, 1958, 107: 271-283.
22. URBAN, J. A. Clinical experience and results of excision of the internal mammary lymph node chain in primary operable breast cancer. *Cancer*, 1959, 12: 14-22.
23. URBAN, J. A. Recent advances in medicine and surgery. II. Current trends in breast cancer treatment. *New York J. Med.*, 1961, 61: 3.289-3.301.
24. URBAN, J. A. Personal communication. May 1967.
25. VERONESI, U., and ZINGO, L. Extended mastectomy for cancer of the breast. *Cancer*, May 1967, 20: 677-680.
26. ZIMMERMAN, K. W., MONTAGUE, E. D., and FLETCHER, G. H.: Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer. *Cancer*, 1966, 19: 67-74.

terapêutica	<b>planejamento geral do tratamento do câncer da mama</b>	A. EIRAS DE ARAÚJO *
-------------	---	----------------------

\* Diretor do Serviço Nacional de Câncer.  
Professor de Ginecologia da E.M.P.G. da Universidade Católica do Rio de Janeiro.  
Chefe do Serviço de Oncologia da Beneficência Portuguesa. Rio de Janeiro — Brasil.

---

**RESUMO**

---

Depois de salientar que os métodos clássicos de tratamento do câncer da mama — mastectomias mais ou menos radicais, associadas ou não à radioterapia — já deram tudo o que dêles se pode esperar, o Autor salienta a necessidade de serem tentadas novas orientações neste momentoso problema. Enquanto a imunologia — talvez o caminho do futuro — não tenha chegado a resultados mais concretos, opina pela adoção sistemática da quimioterapia no pós-operatório dos Estádios I e II, os únicos operáveis em sua opinião. A seguir expõe sua conduta terapêutica nos diversos estadiamentos da doença.

---

**PLANEJAMENTO GERAL DO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA**

---

Poucas questões médicas continuam a suscitar tantas dúvidas e controvérsias como a que diz respeito ao tratamento do câncer da mama.

Na verdade, ao contrário do que tem acontecido em muitos outros ramos da Oncologia, muito discretos têm sido os progressos realizados neste terreno. Nunca é demais enfatizar este dado negativo, uma vez que se trata de doença cuja incidência continua sendo das maiores em tôdas as estatísticas publicadas e que causa a morte, somente nos Estados Unidos, de 27.000 mulheres por ano. Neste mesmo país, levando-se em conta uma duração média de vida da mulher de 72 anos, sabe-se que a incidência é de 5,5% ou seja de cada 18 ou 19 mulheres que nascem, uma será atingida pelo câncer da mama, segundo afirma Shimkin. Acha este mesmo autor que nos últimos 30 anos a curva do prognóstico atingiu um "plateau" e que é preciso partir para outros meios de diagnóstico e de tratamento a fim de melhorar os resultados. Se bem que nem todos os mastólogos compartilhem da opinião um tanto pessimista de Shimkin, a grande maioria opina pela necessidade de uma reformulação do problema. Em outras palavras, é preciso romper o círculo de ferro representado pela operação de Halsted, associada ou não à radioterapia, pois esta orientação já deu tudo o que dela se pode esperar e os seus resultados, a longo prazo são, como todos sabem, bastante deficientes. As tentativas de Mc Whirter e as dos "ultra-radicaes", representam, sem dúvida, movimentos tendentes a conseguir resultados mais compensadores, mas em nada melhoraram, de modo global, as percentagens de cura e de sobrevivência.

No que diz respeito ao diagnóstico, talvez a mamografia venha trazer um grande progresso no assunto. Quanto ao aspecto terapêutico porém, ainda não há luzes claras para traçar, de modo seguro e científico, novos rumos a serem percorridos.

Dividiremos o nosso trabalho — planejamento geral do tratamento do câncer da mama — em duas partes: a primeira relativa aos casos operáveis e a segunda aos inoperáveis.

Nosso conceito de inoperabilidade nem sempre quer traduzir a impossibilidade téc-

nica de realizar a operação de Halsted. Sob o conceito de inoperáveis incluímos também alguns casos nos quais a mastectomia radical seria tecnicamente exequível mas, a nosso ver, contra-indicada por que associações de métodos não cirúrgicos darão melhores resultados quanto à cura clínica e à sobrevivência. Nêstes grupos estão incluídos, por exemplo, alguns casos iniciais de estágio III, operáveis tecnicamente, mas nos quais julgamos desaconselhável a indicação puramente ou predominantemente cirúrgica.

Isto no que diz respeito à conceituação de inoperabilidade. Quanto ao critério de inoperabilidade tomamos por base a classificação da União Internacional Contra o Câncer. Consideramos operáveis os casos classificados nos Estádios I e II e inoperáveis os de estadiamento III e IV.

Antes de detalharmos o planejamento que usamos, necessário se faz tecer algumas considerações de ordem geral sobre o tratamento do câncer da mama. Os métodos até agora propostos, sejam eles cirúrgicos ou radioterápicos, mais ou menos radicais, associados ou usados isoladamente, se propõem a erradicar o mal localizado na mama e sua propagação à rede linfática regional. Muitas doentes, entretanto, operadas mesmo em estadiamento precoce, vem a morrer, passados alguns anos, de metástases ósseas ou viscerais, de disseminação geral da moléstia, sem qualquer recidiva ou sintomatologia local. Pode isso ser considerado uma falha do método? Evidentemente não. A cirurgia ou as irradiações usadas cumpriram suas missões. Sua finalidade era erradicar a doença loco-regionalmente e isto foi feito.

A sobrevivência destas doentes dependerá da existência ou não de metástases a distância ou de disseminação da doença, já por ocasião do tratamento primitivo e que, evidentemente não são por êle atingidas. O tempo dessa sobrevivência dependerá então do equilíbrio tumor-hospedeiro. Enquanto as qualidades de resistência do hospedeiro se mantêm íntegras, elas são capazes de conservar durante longos anos as lesões latentes e a doente em estado de cura clínica. A diminuição mais ou menos súbita destas resistências fará explodir uma série de loca-

lizações metastáticas até então mantidas sob controle, o que acarretará rapidamente a morte de uma doente às vezes 8, 10, ou mais anos depois do tratamento. Os exemplos da clínica são de todos os dias o que nos faz aos poucos ir **alterando a conceituação de câncer no sentido de considerá-lo cada vez mais uma doença sistêmica, talvez após uma fase fugaz de lesão localizada.**

Para eliminar ou manter o maior tempo possível sob controle essas localizações a distância e aumentar, conseqüentemente, a sobrevivência das doentes, duas soluções se apresentam no estado atual de nossos conhecimentos: a imunologia procurando meios para reforçar as defesas do organismo contra o câncer e a quimioterapia procurando o controle direto das lesões.

A imunologia está ainda ensaiando seus primeiros passos e pouco pode oferecer no sentido prático. Já o mesmo não se dá com a quimioterapia que vem a cada ano se enriquecendo de novos e poderosos recursos de ataque ao mal. Éste o raciocínio que desenvolvemos para justificar a nossa orientação de associar sistematicamente, a quimioterapia aos demais meios de tratamento.

Vejamos agora o que consideramos como planejamento geral em tratamento de câncer da mama.

**Estádio I** — Mastectomia radical de Halsted. Se a axila se mostrar absolutamente livre de linfonódos comprometidos em exame realizado após rigorosa "clearence" da gordura, não fazemos radioterapia e passamos imediatamente à quimioterapia.

Esta obedece ao seguinte esquema: após rigoroso controle hematológico iniciamos o tratamento pela trietileno — tiofosforamida, o quimioterápico de eleição a nosso ver pela sua boa tolerância e bons resultados clínicos.

Na dose diária de 10 mgs. por via endovenosa ou intra-muscular, chegamos até o total de 500 mgs. A cada 100 mgs. faz-se o controle hematológico. Se a leucopenia baixar de 3.000 por  $\text{mm}^3$  e a plaquetopenia de 100.000 por  $\text{mm}^3$ , interrompemos o tratamento para reiniciá-lo assim que as condições hematológicas o permitirem. As respostas hematológicas são muito individuais. Doentes há que com poucas doses tem sua taxa de leucócitos reduzida a 2.000 ou 1.000 por  $\text{mm}^3$  e outros que toleram o tratamento até o fim sem alterações apreciáveis na série branca. Quando a plaquetopenia se acen-

tua, temos observado o aparecimento de petéquias ou pequenas equimoses que cedem rapidamente com a suspensão do tratamento e a administração de vitaminas K e C. O coagulograma mostra nesses casos um déficit mais ou menos definido. Nunca observamos alterações acentuadas na série vermelha.

Se a doente não tolera a trietileno-tiofosforamida, lançamos mão da ciclofosfamida na dose diária de 100 mgs. até atingirmos 5 gramas com os mesmos cuidados hematológicos. A seguir estas doentes são acompanhadas mensalmente em seu quadro hematológico e temos observado, vez por outra, leucopenia tardia facilmente controlada. Costumamos associar à quimioterapia o uso de corticosteróides que potencializam a ação terapêutica do produto ao mesmo tempo que estimulam a medula óssea diante da agressão que sofre.

Em cerca de 25% das pacientes que ainda menstruam manifesta-se a menorrêia que, em alguns casos, se mantém durante muitos meses após a terminação do tratamento. Ao mesmo tempo o esfregaço vaginal evidencia diminuição da atividade estrogênica.

Seis meses depois de terminada esta primeira série de tratamento fazemos nova quimioterapia desta vez limitada a 100 mgs. de trietileno-tiofosforamida ou uma grama de ciclofosfamida com os cuidados hematológicos e a mesma associação aos corticosteróides. Daí por diante, a cada 6 meses, repetimos a dosagem de 100 mgs. de trietileno-tiofosforamida ou de 1 grama de ciclofosfamida.

**Estádio II** — Mastectomia radical de Halsted seguida de radioterapia pós operatória. Uma vez concluída a radioterapia, se as condições hematológicas forem boas passamos à quimioterapia de acordo com o mesmo esquema traçado. Em alguns casos em que usamos a radioterapia e a quimioterapia simultaneamente observamos que as alterações do hemograma eram mais acentuadas o que se deve possivelmente a uma maior agressão aos órgãos hematogênicos.

**Comentários** — Iniciamos esta conduta desde junho de 1963 e atualmente contamos com 73 casos por nós operados e que estão todos eles sob rigoroso "follow up". É claro que o tempo decorrido e o número pequeno de doentes tratadas não permitem ainda qualquer conclusão.

Nosso prazo de 6 meses entre cada tratamento é, até certo ponto, empírico mas temos observado, em termos médios, que é aquele que o hemograma leva para se normalizar completamente, depois da primeira série intensiva.

Um dos argumentos que se poderia usar contra a nossa orientação é o de que ao surgir recidiva da moléstia o quimioterápico não produza o mesmo efeito que costuma produzir pelo fato do organismo já estar com ele acostumado. Tal argumento é, a nosso ver, mais teórico do que prático. Se com a administração da quimioterapia conseguirmos dilatar o prazo do reaparecimento da doença, então ele perde qualquer valor que lhe possa ser atribuído.

Outra objeção a ser levantada seria a da redução imunitária acarretada pela quimioterapia. Tal fator ainda carece de um estudo mais apurado para ser devidamente avaliado.

Em recente Simpósio Internacional sobre Biologia das Metástases realizado no Rio de Janeiro, Bernard Fisher mostrou que a administração da trietileno-tiofosforamida, não em esquema semelhante ao nosso mas em curto período pós-operatório retardou mais de um ano o aparecimento de metástases em doentes que tinham mais de 4 linfonodos comprometidos na axila e que estavam na pré-menopausa.

**Estádio III** — Se houver indicação iniciamos o tratamento pela mastectomia higiênica. Condicionamos a realização da ooforectomia (só nas suas contra-indicações fazemos a castração radiológica, devido ao seu efeito tardio e muitas vezes incompleto) à existência de atividade estrogênica. Se a doente ainda menstrua ou se, apesar de estar em menopausa não importa o número de anos, o esfregaço vaginal se mostra estrogênico a ooforectomia é praticada como tratamento inicial. Se apesar de ooforectomizada a doente mostra ainda atividade estrogênica no esfregaço o que não é muito raro, recorreremos ao uso dos corticosteróides com a finalidade de bloquear a atividade estrogênica da zona reticular da cortex supra-renal que é, evidentemente, a produtora dos estrógenos nestes casos. A mesma conduta é seguida quando a atividade estrogênica volta a se manifestar, após ter desaparecido em consequência de ooforectomia.

É aqui também no estágio IV que recorreremos à hormonioterapia aditiva uma

vez que a supressiva nós já a praticamos através da ooforectomia ou administração de corticosteróides. Esta hormonioterapia se fará pelo uso dos andrógenos se a doente se recusa a ooforectomia ou a castração radiológica.

Apesar dos efeitos colaterais desagradáveis, os resultados são apreciáveis, principalmente nas metástases ósseas, mesmo após a menopausa e na ausência de qualquer atividade estrogênica evidenciada pelo esfregaço vaginal. Somente recorreremos ao uso dos estrógenos em pacientes sem atividade estrogênica e portadoras de metástases viscerais e num ou outro caso em que falham os andrógenos nas metástases ósseas, mesmo ainda havendo atividade estrogênica.

Logo após a ooforectomia a doente é submetida a radioterapia. Terminada esta e tão logo as condições hematológicas o permitam iniciamos a quimioterapia de modo semelhante ao já anteriormente descrito.

**Estádio IV** — Em linhas gerais o esquema de tratamento é o mesmo do estágio III. Acrescente-se a radioterapia nas metástases, principalmente ósseas. A quimioterapia passa a ser usada não só de modo sistêmico, como também localmente nos derrames pleurais ou peritoniais. Assinale-se que nos derrames pleurais tivemos melhores resultados com a injeção local, após toracentese, de corticosteróides em vez de quimioterápicos.

É ainda nos casos de estadiamento IV que lançamos mão por vezes, do 5-Fluor-uracil e não dos preparados de trietileno-tiofosforamida ou ciclofosfamida como nos estadiamentos anteriores. Reconhecemos o grande valor do 5-Fluor-uracil no caso específico do carcinoma da mama. Sua alta toxidez e a necessidade quase absoluta de internação para sua administração fazem com que o reservemos somente para casos muito especiais. É verdade que Ansfield recentemente relatou trabalho que está realizando a respeito. Em pacientes depois de submetidas a operação de Halsted e nas quais era indicada a radioterapia pós-operatória passou a fazer, em vez das irradiações, a quimioterapia pelo 5-Fluor-uracil em 6 séries de tratamento com uma duração total de 9 meses. É o seguinte o esquema deste autor: 12 mgrs. por quilo da paciente ministrados em 5 dias sucessivos, seguidos por 6 mgrs. por quilo em dias alternados, até aparecerem sinais de discreta toxidez. Neste ponto o tratamento é interrompido por ser

feita nova série igual 30 dias após, completando-se 6 séries semelhantes, um período total de aproximadamente nove meses.

Até aqui só doze pacientes foram submetidas ao tratamento e os resultados ainda estão por ser demonstrados.

Ainda no que diz respeito a quimioterapia do carcinoma da mama deve-se assinalar os resultados de seu emprêgo exclusivo em alguns casos avançados.

Tal emprêgo pode ser feito sob a forma regional, injetando-se o quimioterápico na mama interna ou sob a forma sistêmica.

No Serviço Nacional de Câncer ambos os métodos tem sido aplicados pelo chefe da Seção de Mama, Dr. Alberto Coutinho.

O emprêgo regional foi mesmo objeto de comunicação sua ao VIII.º Congresso Internacional de Câncer realizado em Moscou em 1962, tendo tido grande repercussão. Usou como via de acesso a mama interna abordada ao nível de sua emergência na sub-

clavia, propiciando assim um maior aproveitamento do quimioterápico do que quando a artéria é abordada no primeiro intercosto.

O medicamento usado foi a mustarda nitrogenada — Dichloren. Quando se fazia sua administração em dose única injetada na mama interna a dose empregada foi de 30 mgrs., que provocou intensa reação. Passou-se a usar então o cateterismo com tubo de poli-etileno, injetando-se 5 mgrs. de 6/6 horas, até completar 60 mgrs. Os resultados foram bastante significativos em alguns doentes.

Também a ciclofosfamida usada como tratamento exclusivo e em casos avançados, se revelou bastante útil em diversas pacientes. A dose usada foi de 1 gr. por dia até completar 6 grs. e daí por diante 200 mgrs. por dia até o limite da resistência da paciente, verificado principalmente através de seu quadro hematológico, tendo havido um caso que suportou 16 grs.

#### QUADRO N.º 1

#### PLANEJAMENTO GERAL DO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA

ESTÁDIO I	— Mastectomia radical de Halsted	
	— Quimioterapia	
ESTÁDIO II	— Mastectomia radical de Halsted	
	— Radioterapia pós-operatória	
	— Quimioterapia	
ESTÁDIO III	— Mastectomia higiênica quando indicada	
	— Na pré-menopausa.	
	— Ooforectomia	— Na pós-menopausa, se houver atividade estrogênica evidenciada pelo esfregaço vaginal.
	— Corticosteróides	— Se apesar da ooforectomia continuar se evidenciando atividade estrogênica na esfregaço vaginal ou se esta atividade, tendo desaparecido, voltar a se manifestar tempos após a ooforectomia.
	— Radioterapia intensiva	
	— Quimioterapia	

QUADRO N.º 2

ESTÁDIO IV	}	— Mastectomia higiênica quando indicada				
		— Ooforectomia — mesmas indicações do Estádio III				
		— Corticosteróides — mesmas indicações do Estádio III				
		— Radioterapia	}	— Metástases — principalmente ósseas		
				— Loco-regional		
		— Quimioterapia	}	— Sistêmica		
				— Regional		
				— Local — Derrames pleurais ou peritoniais		
			}	Andrógenos	}	— Recusa ou impossibilidade da ooforectomia ou da castração radiológica.
		— Hormonioterapia (aditiva)				— Metástases ósseas — mesmo na pós-menopausa e na ausência de atividade estrogênica ou resultados passageiros da ooforectomia.
	}	Estrógenos	}	— Metástases viscerais na pós-menopausa.		
				— Metástases ósseas, quando falham os andrógenos (alguns casos).		
		— Hipofisectomia actínica				

terapêutica	<b>conduta e resultados no tratamento do câncer da bexiga*</b>	JOÃO B. VIANNA **
-------------	--	-------------------

\* Trabalho do Instituto Nacional de Câncer do Serviço Nacional de Câncer — M.S. Rio - GB.  
\*\* Chefe da Seção de Urologia do Instituto Nacional de Câncer — Titular do Colégio de Cirurgias — Membro da Société Internationale D'Urologie. (TCBC)

---

**RESUMO**

---

O presente trabalho está dividido em duas partes: na primeira o A. apresenta sua conduta terapêutica atual no câncer da bexiga, baseada num total de 105 casos por êle operados. É atribuída capital importância à classificação T.N.M. da União Internacional Contra o Câncer, não só para indicação do tratamento como para o prognóstico.

Na segunda parte são apresentados os resultados tardios dos seus primeiros 67 casos, operados durante o período de outubro de 1947 à janeiro de 1962. Nestes primeiros 67 casos nem sempre foi seguida a conduta terapêutica que o autor atualmente preconiza.

O câncer de localização vesical é ainda um dos de mais difícil tratamento e de pior prognóstico. Não existe um tratamento estandardizado aceito pela maioria. Alguns preferem a cirurgia, outros as irradiações, havendo ainda aqueles que associam êstes dois métodos de tratamento. A quimioterapia, se bem que promissora, acha-se ainda em fase quase experimental.

O presente trabalho está dividido em duas partes. Na primeira apresentamos a nossa atual conduta de tratamento do câncer da bexiga, baseada no estudo de 105 casos histologicamente confirmados, operados por nós

no Instituto Nacional de Câncer e na clínica particular, durante o período de 1.º de outubro de 1947 a 31 de janeiro de 1967. Teve acentuada influência nessa nossa atual conduta terapêutica, a classificação que agora adotamos para o câncer da bexiga, preconizada pela União Internacional Contra o Câncer e denominada classificação T.N.M. A segunda parte do trabalho relaciona-se ao resultado tardio, obtido no tratamento dos nossos primeiros 67 pacientes, atendidos no período de 1.º de outubro de 1947 a 31 de janeiro de 1962 e, portanto, um grupo que já teve possibilidade de apresentar uma cura de 5 anos.

A conduta de tratamento seguida nestes primeiros 67 casos não foi rigorosamente aquela apresentada ou indicada na primeira parte do trabalho e que é a que atualmente seguimos. Isto deve-se ao fato de termos modificado nossa conduta com a experiência que adquirimos em face dos bons e dos maus resultados e de só termos tomado conhecimento da classificação T.N.M. em 1957 (3). Os nossos casos anteriores a essa data foram então reclassificados de acordo com a mesma, baseando-nos em dados dos exames pré-operatórios e nos achados dos operatórios por nós anteriormente descritos nas respectivas fichas de observação.

---

**SUMMARY**

---

In the first part of the paper the author describes his actual conduct in the treatment of cancer of the bladder. It is based on the study of a total of 105 cases operated by from 1947 to 1966.

Great importance is given to the T.N.M. classification not only as a mean of choosing the proper treatment but also regarding prognosis.

In the second part of the paper the results of the first 67 cases treated from 1947 to 1962 are given.

The treatment given to this first group was not exactly the same as is now recommended by the author. The 1,3 and 5 years survival of each of the stages T-1, T-2, T-3

and T-4 is given and finally the result of the totality of the 67 cases independent of staging.

Results are also given regarding the different types of operation (total cystectomy, partial cystectomy etc.) and also operative mortality.

Unfortunately 29 of the 67 patients were of stage T-4 and therefore had no possibility of the benefit of a 5 years survival. This was one of the main facts of the poor results of treatment.

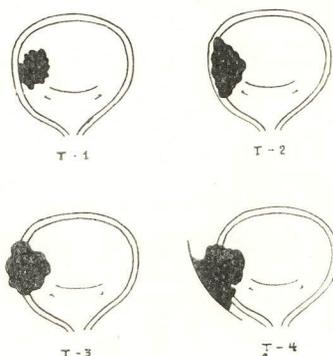
If in the future such advanced cases could be eliminated by early detection results should certainly improve.

---

**CONDUTA E RESULTADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DA BEXIGA**


---

Fig. 1 — Classificação T.N.M. dos tumores da bexiga.




---

**CONDUTA TERAPÊUTICA**


---

A classificação T.N.M. da União Internacional Contra o Câncer é uma classificação essencialmente clínica e basea-se no grau de penetração do tumor na parede vesical. Esta classificação embora clínica, posteriormente com o estudo da peça operatória, poderá tomar caráter histológico, relacionando-se estreitamente com outras classificações grandemente aceitas como as de Marshall e Jewett.

O método T.N.M. separa o câncer vesical em quatro estádios, T-1, T-2, T-3 e T-4, que são apresentados na fig. 1.

No estágio T-1 estão compreendidos os tumores superficiais, que invadem tão somente a mucosa e a submucosa. No estágio T-2, já há invasão das camadas musculares da bexiga. No estágio T-3, toda espessura da parede vesical (inclusive a serosa) está comprometida. Em T-4 o tumor já ultrapassa a parede vesical, estendendo-se ao tecido extravesical, notadamente às chamadas asas laterais da bexiga.

A classificação T.N.M. é feita pelo exame clínico do paciente, associadamente ao exame cistoscópico e aos dados fornecidos pelo exame radiológico (urografia excretora e cistografia).

O exame clínico tem como base o toque retal ou vaginal, combinado à palpação abdominal, estando o paciente com a bexiga vazia e o ventre completamente relaxado pela anestesia geral ou raqueana.

Feita esta pequena apreciação relativa à classificação dos tumores vesicais, e realçado o grande valor da mesma, passaremos a nossa atual conduta terapêutica, que é essencialmente cirúrgica.

No quadro I acham-se as normas por nós seguidas atualmente. Poderão, possivelmente, merecer a crítica e a objeção de alguns, mas, são as que melhores resultados nos tem proporcionado no tratamento dos doentes, o que não impede, todavia, de virem a ser alteradas futuramente, se encontrarmos algo melhor.

Somente os casos classificados nos estádios T-1, T-2 e T-3 são passíveis ainda de cura. Os do estágio T-4 devem ser considerados atualmente fora de possibilidades terapêuticas e passíveis tão somente de tratamento paliativo.

Todos os nossos pacientes foram previamente submetidos à biópsia endoscópica, que, em caso de dúvida, foi repetida. Nos casos em que a dúvida persistiu, não trepidamos em abrir a bexiga, no início do ato operatório, e fazer uma biópsia por congelação. Tal prática é condenada por muitos urólogos, sob a alegação de perigo de enxertia de células neoplásicas na ferida operatória. Para evitar esta complicação, uma vez feita a biópsia, cauterizamos largamente o tumor com ácido tricloroacético glacial (método de Richter), que coagula o tumor, fixando as células e diminuindo a possibilidade de enxertia das mesmas. Usamos também esta fixação prévia com ácido tricloroacético nos casos em que vamos proceder a ressecção eletrotérmica do tumor, através de cistotomia, ou, quando praticamos a cistectomia parcial. Ainda com o fito de diminuir a possibilidade de implantação de células blastomatosas na ferida operatória, costumamos lavar o campo operatório, no fim da exeresse, com água esterilizada em vez de usar soro fisiológico, o que por sua ação hipotônica destrói as células livres. Este fato tem confirmação

CONDUTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DA BEXIGA

ESTÁGIO	ESPECIFICAÇÃO DAS LESÕES	TRATAMENTO
T- 1	a)- TUMOR ÚNICO COM MENOS DE 2 CMS. DE DIÂMETRO b)- TUMOR ÚNICO COM MAIS DE 2 CMS. DE DIÂMETRO c)- TUMORES MÚLTIPLOS DISSEMINADOS	Ressecção ou ELETROCOAGULAÇÃO ENDOSCÓPICA.  CAUTERIZAÇÃO COM ÁCIDO TRI-CLOROACÉTICO + RESSECÇÃO ELETRO-TÉRMICA ATRAVÉS CISTOSTOMIA.  TELECOBATOTERAPIA OU CISTECTOMIA TOTAL ("Conservadora no jo vem").
T- 2 e T- 3	a)- PRESENÇA DE MUCOSA VESICAL, ALÉM DO TUMOR, SEM LESÕES PRÉ-CANCEROSAS (hiperplasia etc.) DISSEMINADAS. b)- PRESENÇA DE LESÕES PRÉ-CANCEROSAS DISSEMINADAS NA MUCOSA VESICAL, ALÉM DO TUMOR.	CISTECTOMIA PARCIAL  CISTECTOMIA TOTAL
T- 1, T- 2 ou T- 3	LESÃO RECIDIVADA APÓS CISTECTOMIA PARCIAL OU IRRADIAÇÃO.	CISTECTOMIA TOTAL
T- 4	a) DOR ACENTUADA b)- OBSTRUÇÃO URETERAL	TELECOBATOTERAPIA RESSECÇÃO DE NERVOS ERECTORES E HIPOGAST.  URETEROSTOMIA CUTÂNEA CONDUTO ILEAL

na ausência quase completa de reimplantes nas ressecções endoscópicas.

Nos pacientes jovens ou ainda em fase de atividade sexual, portadores de tumores múltiplos no estágio T-1, praticamos às vezes a cistectomia total simples, que chamamos de "conservadora", sem dissecação pélvica, para não lesar os nervos erectores e hipogástricos e removendo a bexiga tão somente com o terço proximal da próstata, para não lesar os canais ejaculadores.

Nos pacientes mais velhos, com as mesmas lesões, praticamos a cistectomia total mais extensa.

Nos casos T-2 e T-3, em que além do tumor, a mucosa vesical não apresenta lesões disseminadas do tipo pré-canceroso (leucoplasias, hiperplasias epiteliais, cistite cística etc.), damos preferência à larga cistectomia parcial, removendo aquela com larga margem de tecido vesical sadio (no mínimo 2 cm além da base do tumor), juntamente com o tecido célulo-gorduroso extravascular e os gânglios linfáticos do lado correspondente (4).

Nos casos em que o tumor se localizar nas proximidades do meato ureteral ou do colo vesical, incluímos os mesmos na res-

secção, reimplantando, depois, o ureter na bexiga e reconstruindo o novo colo vesical ao redor de uma sonda de Foley, após a extirpação do primitivo colo vesical junto com o terço proximal da próstata (4).

Os opositores da cistectomia parcial alegam que, tendo o câncer vesical muitas vezes origem em focos multicêntricos, esta operação não teria lógica. Se bem que tal afirmação tenha algum fundamento, devemos dizer que os nossos melhores resultados no tratamento do câncer vesical tem sido obtido com a mesma. Ela permite ao paciente conservar sua bexiga, para qual ainda não foi encontrado um substituto ideal e, em caso de recidiva, haveria ainda o recurso da cistectomia total.

A cistectomia total, para a qual, há alguns anos atrás, tínhamos grande entusiasmo, pois, julgávamos, fôsse ela a resposta para o tratamento do câncer da bexiga, atualmente empregamos menos frequentemente, limitando sua indicação às lesões dos estádios T-1, T-2 e T-3, em que a cirurgia mais conservadora esteja contra-indicada ou para lesões nos mesmos estádios, recidivadas após cistectomia parcial ou irradiação.

Atualmente, praticamos a cistectomia total, abrindo de início a cavidade peritoneal, para melhor exame pélvico e para pesquisa de possíveis adenopatias para-aórticas ou metástases hepáticas. Feito êsse exame, isolamos as alças intestinais com compressas e fechamos temporariamente o peritônio com pinças. A operação é prosseguida então, por via extraperitoneal, descolando-se largamente os fundos de saco peritoniais das fossas ilíacas e da parede posterior da bexiga. Extirpamos, depois, em "bloco", a próstata, vesículas seminais (no homem), bexiga, tecido célula-gorduroso pélvico e as cadeias linfáticas ilíacas.

Não fazemos atualmente a larga retirada de peritônio pélvico como antigamente e como aconselham Marshall e Brunswick para "aumentar a radicalidade da operação".

A conservação da maior quantidade possível de peritônio pélvico, de maneira a não deixar as alças intestinais em contato com larga superfície cruenta na pelve, tem diminuído grandemente os fenômenos de íleus, que antigamente tanto atormentavam nossos operados. Além disso, hoje em dia, não fazemos mais questão de uma rigorosa exérese de gânglios linfáticos, pois, acreditamos que, se os gânglios pélvicos já estiverem tomados, as possibilidades de disseminação à distância já são grandes, mesmo com gânglios para-aórticos de tamanho normal.

Como derivação urinária complementar à cistectomia total, preferimos, sempre que possível, recorrer à confecção de neo-bexiga (bexiga artificial), lançando mão de um segmento isolado da sigmóide ou de um segmento terminal do íleo junto com o cecum, (2) que será anastomosado ao côto ureteral. Isto permitirá ao paciente urinar pelas vias naturais, segundo preconiza Gil Vernet. A continência urinária, em geral, é boa durante o dia com o paciente acordado, permitindo que o mesmo exerça seus afazeres. Durante a noite, com o paciente dormindo, há incontinência o que o obriga ao uso de um recipiente coletor de urina.

Nos casos em que não fôr possível êste tipo de derivação urinária, empregamos o conduto ileal de Bricker.

Ainda não tivemos experiência com a bexiga retal do tipo Gersuny ou de Duhamel.

De há muito não fazemos mais a urétero-sigmoidostomia, e, só em casos muito es-

Gráfico I

SOBREVIDA DOS 18 CASOS DE ESTÁDIO T-1

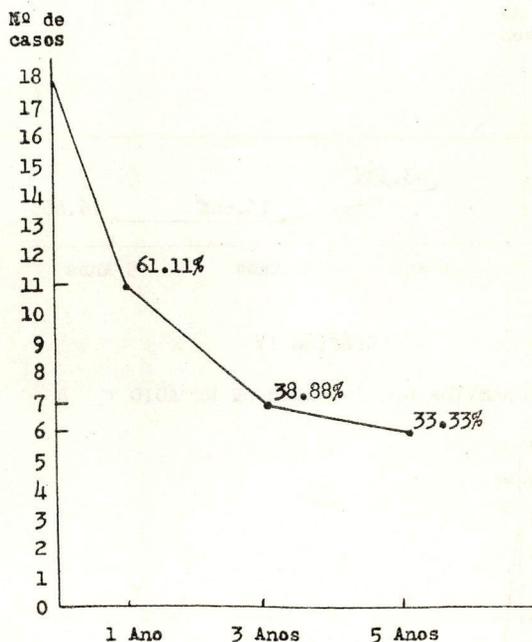


Gráfico II

SOBREVIDA DOS 14 CASOS DE ESTÁDIO T-2

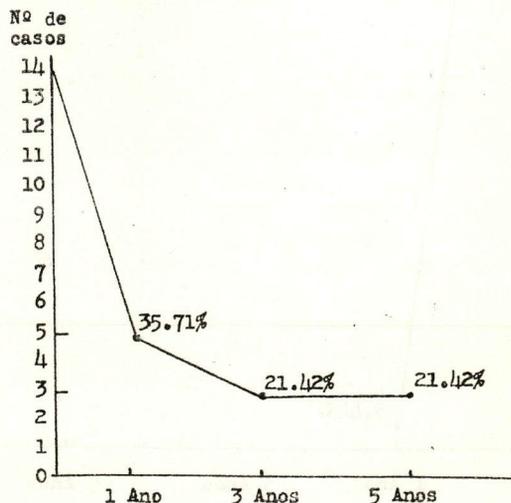
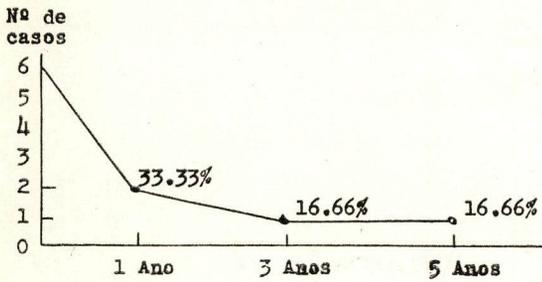


Gráfico III

SOBREVIDA DOS 6 CASOS DE ESTÁDIO T - 3



peciais, fazemos a ureterostomia cutânea, por julgarmos as mesmas péssimas derivações urinárias que facilitam a infecção ascendente. A primeira, além disso, acarreta sério desequilíbrio eletrolítico nos pacientes, levando-os a morte, antes mesmo que esta ocorra pela ação direta do câncer.

Nos pacientes portadores de tumor no estágio T-4, visamos, atualmente, só o alívio da dor ou da obstrução ureteral. Não achamos a grande cirurgia compensadora nestes casos. Os pacientes, em geral, estão em más condições gerais e o tratamento, seja ele qual for, não irá retardar a evolução do câncer.

Gráfico IV

SOBREVIDA DOS 29 CASOS DE ESTÁDIO T - 4

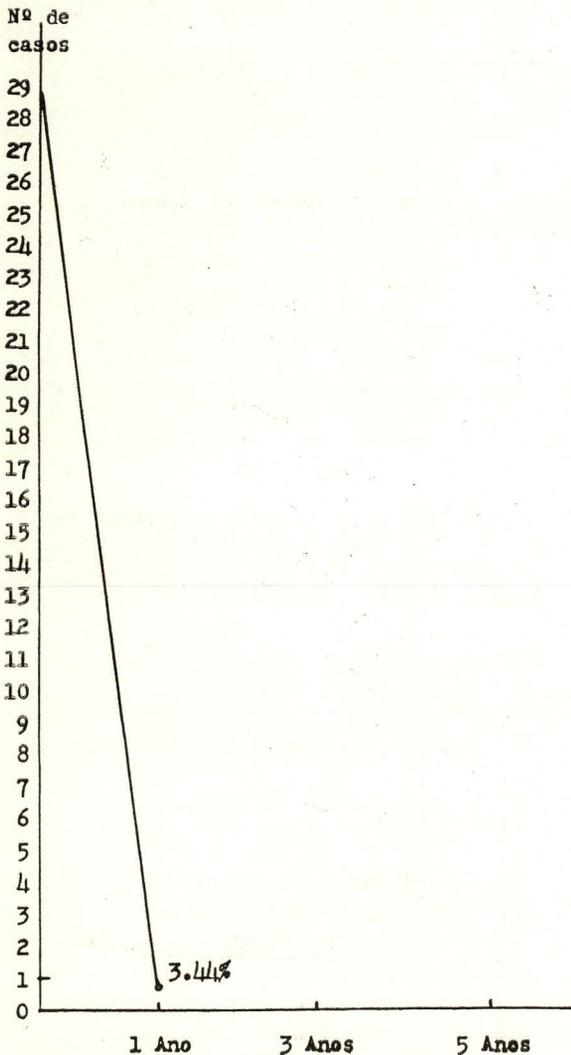
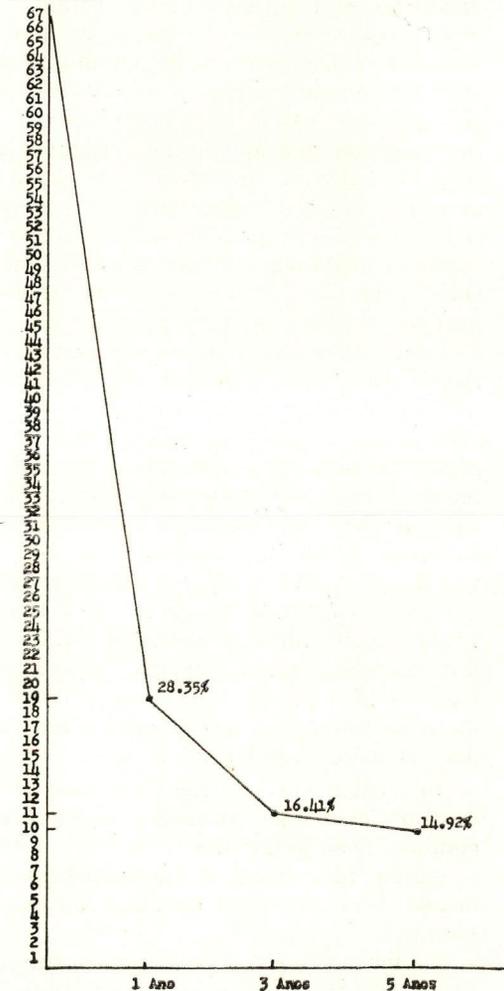


Gráfico V

SOBREVIDA DOS 67 CASOS ( GLOBAL ) INDEPENDENTE DO ESTADIAMENTO; Nº de casos





Caso não seja escolhida a telecobaltoterapia paliativa, indicamos para alívio da dor pélvica, a ressecção dos nervos erectores (1) e para a obstrução ureteral a simples derivação urinária por ureterostomia cutânea ou preferentemente pelo conduto ileal de Bricker.

A quimioterapia foi por nós empregada em alguns casos de câncer avançado (estádio T-4), porém, os resultados não foram animadores.

## RESULTADOS DO TRATAMENTO

Dos 105 pacientes operados, 67 o foram há mais de 5 anos (período de 1 de outubro de 1947 a 31 de janeiro de 1962) e constituem um grupo apresentado no Quadro II e nos gráficos I, II, III, IV e V.

O quadro II apresenta a distribuição dos casos segundo o estágio ou classificação T.N.M., a sobrevida de 1,3 ou mais de 5 anos após a operação, e o tipo de intervenção cirúrgica praticada, com a eventual derivação urinária complementar.

Podemos verificar, de início, ser a maioria dos casos do estágio T-4, representando mesmo quase 43% da totalidade. Isto justifica, em parte, o mau resultado final do tratamento, pois, mostra que grande parte dos doentes já nos chegaram às mãos em estado muito avançado da doença e, portanto, já sem possibilidade de uma cura de 5 anos.

Os gráficos I, II, III e IV objetivam melhor a sobrevida dos casos nos diferentes estádios.

No gráfico I verificamos que dos 18 casos no estágio T-1, 61,11% sobreviveram 1 ano, 38,88% sobreviveram 3 anos e 33,33% sobreviveram 5 anos ou mais.

O gráfico II representa a sobrevida dos pacientes do estágio T-2. Dos 14 casos, 35,71% sobreviveram 1 ano; 21,42% sobreviveram 3 anos e também 5 anos.

O resultado no estágio T-3 é mostrado no gráfico III. Dos 6 casos, 33,33% sobreviveram 1 ano; 16,66% sobreviveram 3 e também 5 anos.

No estágio T-4 os resultados foram os piores possíveis e estão representados no gráfico IV. Podemos observar que de 29 casos só 3,44% chegaram ao fim do primeiro (1.º ano) pós-operatório.

Analisando os 67 casos de maneira global, independentemente do estadiamento,

verificamos pelo gráfico V, que a maior mortalidade se deu no 1.º ano pós-operatório, em que só 28,35% sobreviveram.

Mais da metade destes chegou ao 3.º ano ou seja 16,41% do total de casos e um pouco menos, ou seja 14,92% chegaram ao 5.º ano.

Vemos, portanto, pelos gráficos I, II, III e V, que a maioria dos pacientes que consegue sobreviver 3 anos, sem sinais de câncer em evolução, chegará ao 5.º ano. Isto ocorre naturalmente nos doentes dos estádios T-1, T-2 e T-3.

Comparando os resultados obtidos com os diferentes tipos de operações efetuadas encontramos os dados que se seguem:

A cistectomia total (21 casos) apresentou 38,08% de sobrevida de 1 ano e 9,52% de sobrevida de 3 e de 5 anos. Sua mortalidade operatória, considerando arbitrariamente como tal todos os pacientes falecidos dentro dos primeiros 30 dias pós-operatórios, foi de 33,33%, concorrendo o estágio T-4 com a maioria dos óbitos. Dos 21 casos cistectomizados, 11 eram do estágio T-4 e, portanto, segundo nosso critério atual não deveriam ter sido submetidos a operação tão radical.

A cistectomia parcial (16 casos) apresentou 62,5% de sobrevida de 1 ano, 50% de sobrevida de 3 anos e 43,75% de sobrevida de 5 anos. Sua mortalidade operatória foi de 6,25%.

A cirurgia endoscópica foi praticada em 2 casos de estágio T-1. Os pacientes foram perdidos de vista e, portanto, devem ser considerados como mortos.

A extirpação eletrotérmica através cistostomia foi efetuada em 1 caso do estágio T-1 e teve 5 anos de sobrevida.

As demais operações foram feitas à título paliativo, sendo as seguintes: confecção simples de conduto ileal (3 casos), ureterostomia cutânea (4 casos), urétero-sigmoidostomia simples (1 caso) e laparotomia exploradora (5 casos). Foram todos casos de pacientes T-4 e de todos eles somente 1 (com ureterostomia cutânea) conseguiu sobreviver 1 ano, falecendo os demais antes de completar este período.

Analisando os nossos resultados, podemos avaliar claramente a importância da classificação T.N.M. em relação ao prognóstico, pois, os resultados pioram à medida que aumenta o estágio.

Repetindo e acentuando o que acima dissemos, chamamos mais uma vez a atenção

para o grande número de pacientes no estágio T-4. Isto concorreu grandemente para o mau resultado do tratamento, sendo lamentável que número tão grande de pacientes só muito tardiamente tivesse procurado tratamento médico adequado.

Acreditamos que, se todos os pacientes portadores de sintomas urinários fossem submetidos de rotina e precocemente a um exame urológico adequado, o número de casos de estágio T-4 diminuiria e só isso já melhoraria, consideravelmente, o resultado do tratamento do câncer vesical.

---

#### BIBLIOGRAFIA

---

1. DARGET, R. et BELLANGER, R. — Cystites Invétérées et Algies Pelviennes — Masson & Cia., Ed. Paris, 1954
2. GIL-VERNET VILA, J.M. — Cir. Cin. Y Urol. 17, 314, 1963.
3. HANLEY, H.G. (WALLACE, D.M.) — Recent Advances in Urology — J. & A. Churchill, L. id. London, 1957.
4. VIANNA, J.B. — Rev. Bras. Cir. 46: 329, 1963.

pesquisa

**a influência do meio  
ambiente tissular local,  
no crescimento de células  
cancerosas disseminadas\***

CHESTER M. SOUTHAM\*\*

\* Resumo da Conferência proferida no Simpósio Internacional de Biologia das Metástases, realizado no Instituto Nacional de Câncer -- Rio de Janeiro -- Setembro de 1967.

\*\* Do "Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, NY".

---

**A INFLUÊNCIA DO MEIO AMBIENTE TISSULAR LOCAL, NO CRESCIMENTO DAS CÉLULAS CANCEROSAS DISSEMINADAS**

---

As etapas gradativas do desenvolvimento de metástases a partir do tumor primitivo são: —

1 — crescimento invasor do foco primitivo penetrando nos vasos linfáticos e sanguíneos;

2 — desprendimento de células da massa tumoral primitiva na linfa ou no sangue;

3 — migração destas células através dos vasos dos respectivos sistemas;

4 — aprisionamento de células tumorais numa rede capilar com crescimento destas células nos locais de aprisionamento.

Um problema, do qual pouco se conhece, mas que é importante para a compreensão da biologia do câncer é saber se a distribuição das metástases é determinada somente pela anatomia vascular (isto é: pelas vias de disseminação e locais de deposição das células cancerosas) ou se é também influenciada pelas condições bioquímicas do meio ambiente tissular onde as células disseminadas se depositam.

A dúvida não é saber qual destes mecanismos está operando, mas se ambos operam. A importância da anatomia vascular é evidente à simples observação clínica e aos estudos experimentais. Exemplos do papel da anatomia vascular na disseminação preferencial do câncer clínico são: a disseminação nos pulmões do osteossarcoma através do circuito venoso sistêmico — coração direito e artéria pulmonar; a disseminação do carcinoma de pulmão, no cérebro, através das veias pulmonares, coração esquerdo e aorta; a disseminação do câncer do intestino grosso no fígado, através do sistema porta e a disseminação do câncer da mama, nos linfonodos axilares e do câncer da cervix nos linfonodos pélvicos, através dos vasos linfáticos regionais. O papel da anatomia vascular é também evidente em estudos experimentais, nos quais células cancerosas são transplantadas por inoculação intravenosa. As experiências de Fisher com o tumor de Walker de ratos, mostram que as células tumorais são depositadas preferencialmente no fígado,

quando injetadas na veia porta. No meu laboratório, a inoculação intravenosa de várias linhagens de células humanas na veia da cauda de ratos recém-nascidos, dá uma deposição preferencial para crescimento de tumores no pulmão.

O papel do meio local tissular, nas distribuição das metástases de câncer é muito mais difícil de comprovar. Clinicamente, há muitas observações sugestivas dos efeitos locais tissulares, mas estes são raramente convincentes, porque é quase impossível determinar si temos uma anatomia vascular normal ou aberrante. Exemplos clínicos que podem ser citados são: a raridade de metástases de qualquer tipo de tumor nos músculos esqueléticos ou baço, apesar do excelente suprimento de sangue para estas estruturas; além disso o fato de que a metástase hepática do câncer da mama raramente responde ao tratamento sistêmico, mesmo nos casos em que metástases cutâneas ou ósseas no mesmo paciente, respondem a tais tratamentos; finalmente, a preferência do câncer pulmonar de produzir metástases no cérebro, em comparação com as vísceras.

Evidências experimentais do efeito de fatores locais do tecido são de dois tipos gerais. A alteração experimental das condições locais no ponto de deposição de células tumorais, pode influenciar a probabilidade de sucesso na implantação e a velocidade do crescimento subsequente. O decréscimo da implantação tem sido alcançado adicionando-se ao inóculo, células linfóides de um doador imunizado (em vários estudos experimentais em animais) ou células linfóides autógenas do paciente, como se verificou em estudos de auto transplantações de câncer humano. Exceto nestes casos nos quais presumivelmente aumenta a intensidade local de reações imunes específicas contra as células tumorais, manipulações que alteram o meio local tissular tendem a aumentar a probabilidade da implantação e o crescimento das células tumorais. O aumento de crescimento das implantações experimentais, de tumores de animais e humanos, foi produzido em sistemas autótonos, singêni-

cos e alogênicos, adicionando-se células normais mortas ou vivas, no inóculo tumoral, ou traumatizando-se os tecidos no local da implantação.

Recentemente, um tipo de evidência menos artificial foi obtido e que coincide com os estudos de heterotransplantação de linhagens de células cancerosas humanas em ratos recém-nascidos, inoculados por via endovenosa. Linhagens de células HEP<sup>2</sup> e J-III, crescem na supra-renal quase com a mesma freqüência com que crescem nos pulmões. Raramente se desenvolvem nos rins e quando o fazem, se localizam somente

nos glomérulos e nunca crescem no fígado e no baço. Em contraposição, linhagens de células C-566 crescem agressivamente no fígado, porém muito escassamente nos pulmões. Culturas de três linhagens de células de linfoma africana de Burkitt, crescem regularmente na área intertubular dos rins. Visto que a via de inoculação para todas estas células, é a mesma, e que o tipo de distribuição de nódulos tumorais não se relaciona com o tamanho das células, parece claro, que esta distribuição é determinada, em grande parte, pelas condições locais do tecido.

pesquisa

**efeitos de mecanismos  
imunológicos no  
transplante e crescimento  
de células cancerosas\***

CHESTER M. SOUTHAM \*\*

\* Resumo da Conferência proferida no Simpósio Internacional de Biologia das Metástases, realizado no Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — Setembro de 1967.

\*\* Do "Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, NY".

---

## EFEITOS DE MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NO TRANSPLANTE E CRESCIMENTO DE CÉLULAS CANCEROSAS

---

Por muitos anos, foi considerado, com certeza, que não havia reações imunológicas contra o câncer, porque este, é composto de células do próprio paciente (autótonas). Mesmo sendo elas células neoplásicas, a maioria dos oncologistas e imunologistas acreditavam que não poderia haver reações imunológicas contra células autótonas. Isto foi resumido pelo dito clássico de "horror autotoxicus". Entretanto, este conceito teve que ser abandonado quando se reconheceu que ocorriam na verdade reações auto-imunes e que elas eram a causa provável de certas doenças, tais como a oftalmite simpática, "struma lymphomatosa" de Hashimoto e certas formas de encefalites, cardites, artrites e nefrites. Na verdade, se existem reações auto-imunes contra tecidos normais de um indivíduo, há pouca razão para duvidar que possa haver reações imunológicas contra células neoplásicas autótonas.

Nos últimos 10-15 anos usando linhagens de camundongos altamente endogamisados (singênicos), foi possível estudar a composição antigênica de tecidos tumorais, transplantando um tumor autótono de um camundongo para outro, geneticamente idêntico ao primeiro. Camundongos geneticamente idênticos (singênicos) significa que são idênticos em todos os antígenos determinados pelo código genético; assim, se tais transplantes de tumores produzem qualquer resposta imunológica, estas devem ser devidas a antígenos que não estão presentes em células normais. Por meio de tais estudos, foi demonstrado, repetidamente, que animais de laboratório produzem respostas imunes específicas contra células cancerosas, que são geneticamente idênticas às células normais que lhes deram origem. Isto é, as células cancerosas contêm "neo-antígenos", que lhes são específicas.

As noções imunológicas são detetadas testando a resistência específica ao transplante de tumores singênicos, ou (para certos tumores induzidos por vírus) demonstrando anticorpos específicos, por meio de técnicas serológicas "in vitro".

Estes achados, realmente representam um grande avanço na pesquisa do câncer, mas eles deixam ainda duas perguntas importantes a serem respondidas: Existem também antígenos específicos do câncer em câncer humano? Podem as respostas imunológicas contra o câncer serem utilizadas efetivamente no tratamento do câncer do homem?

É importante reconhecer que nestas experiências, a resposta imunológica é produzida em um animal que não apresenta câncer. (As células cancerosas que são usadas para produzir imunidades, ou são previamente mortas antes de ser injetadas ou são removidas completamente após um breve período de crescimento).

A resistência imunológica que pode ser produzida, é relativamente fraca. Impedirá o crescimento de uns poucos milhares de células cancerosas, mas é usualmente superada se um milhão ou mais de células são transplantadas.

Para que métodos imunológicos venham a ser úteis no tratamento de pacientes, eles devem ser efetivos contra tumores que não tenham sido completamente removidos. É óbvio que, se o câncer de um indivíduo pode ser completamente erradicado por cirurgia ou raios X, não há necessidade de outros tratamentos. Em pacientes com câncer que não pode ser removido inteiramente, a quantidade de câncer residual é frequentemente maciça e quase sempre, representará mais do que um milhão de células (o que é aproximadamente 1 mg. de tecido).

<p>diagnóstico</p>	<p><b>classificação cito-oncótica dos esfregaços cérvico-vaginais</b></p>	<p>ONOFRE DE CASTRO *</p>
--------------------	---	---------------------------

\* Patologista do Instituto Nacional de Câncer, Livre-Docente de Anatomia e Fisiologia Patológicas, Cito-patologista da Maternidade Escola.

---

**RESUMO**

---

O autor, depois de tecer considerações sôbre nomenclatura de neoplasias epiteliais cervicais uterinas (displasia, carcinoma "in situ" e carcinoma invasor) recomenda classificação cito-oncótica dos esfregaços cérvico-vaginais baseada na separação morfológica das células neoplásicas e discute correlação cito-histopatológica.

---

**SUMMARY**

---

The author, after some considerations about terminology of uterine cervical epithelial neoplasia (dysplasia, carcinoma "in situ" and invasive carcinoma), recommends cyto-oncotic classification of cervico-vaginal smears based upon the morfologic separation of the neoplastic cells and discusses the cyto-histopathologic correlation.

---

**CLASSIFICAÇÃO CITO-ONCÓTICA DOS ESFREGAÇOS CERVICO-VAGINAIS**

---

A utilização pura e simples de um sistema de classificação de esfregaços cérvico-vaginais em "negativos, suspeitos e positivos" cria grandes dificuldades de correlação cito-histológica das lesões cervicais. Reconhece-se, pois, a necessidade de classificação que permita correlação fácil entre os achados citológicos e o diagnóstico histopatológico.

**NOMENCLATURA**

Para que a correlação cito-histopatológica seja possível é necessário que se definam as lesões histológicas em relação aos seus constituintes celulares. Adotamos os conceitos de carcinoma "in situ" e de displasia da Comissão de Nomenclatura do I Congresso Internacional de Citologia:

"**Carcinoma "in situ"**: epitélio superficial no qual não há diferenciação em toda a sua espessura; o processo pode comprometer as glândulas cervicais sem criar com isto novo grupo; pode-se admitir que as células da camada superficial mostrem ligeiro achatamento; os casos muito raros de carcinoma "in situ" característicos que mostram um alto grau de diferenciação pertencem as exceções que nenhuma classificação pode prever. **Displasia**: todos os outros distúrbios de diferenciação do revestimento escamoso epitelial, glandular ou do revestimento de superfície".

As displasias são catalogadas em quatro graus segundo a intensidade: leve, moderada, grave e em transição para carcinoma "in situ" (Fig. 1). Englobamos displasia, carcinoma "in situ" e carcinoma invasor como neoplasias epiteliais e as células que

deixam descamar, as denominamos tôdas, de células neoplásicas (Fig. 2).

Por células neoplásicas não bizarras entendemos aqueles elementos celulares em que os núcleos mostram alterações do tipo discariose porém guardam morfologia citoplasmática característica da camada de que provém (superficial, intermediária, basal) (Fig. 2 a, b, c). Este grupo equivale, em parte, ao de células discarióticas (Papanicolaou); porém não pretendemos, porque consideramos irreal e acadêmico, distinguir célula discariótica basal de célula maligna basal; ambas são incluídas com o nome de células neoplásicas basais. Enquanto as células neoplásicas superficiais e intermediárias são características das displasias, as células neoplásicas basais, dependendo da percentagem, identificam o carcinoma "in situ".

**Células neoplásicas bizarras** são as que se caracterizam por alterações pronunciadas dos núcleos e citoplasmas a ponto de serem reconhecidas mais pela bizarria de forma e aspecto. Algumas são bem definidas em sua forma (girino, "fiber cell"); outras têm a mais variada morfologia nuclear e citoplasmática. Identificam o carcinoma invasor.

**CLASSIFICAÇÃO**

A classificação que utilizamos obedece a esboçada por Takeuchi & col. e foi desenvolvida por Virginia Lerch; apoia-se básicamente na percentagem de células neoplásicas basais em relação a população de células neoplásicas de cada lâmina.

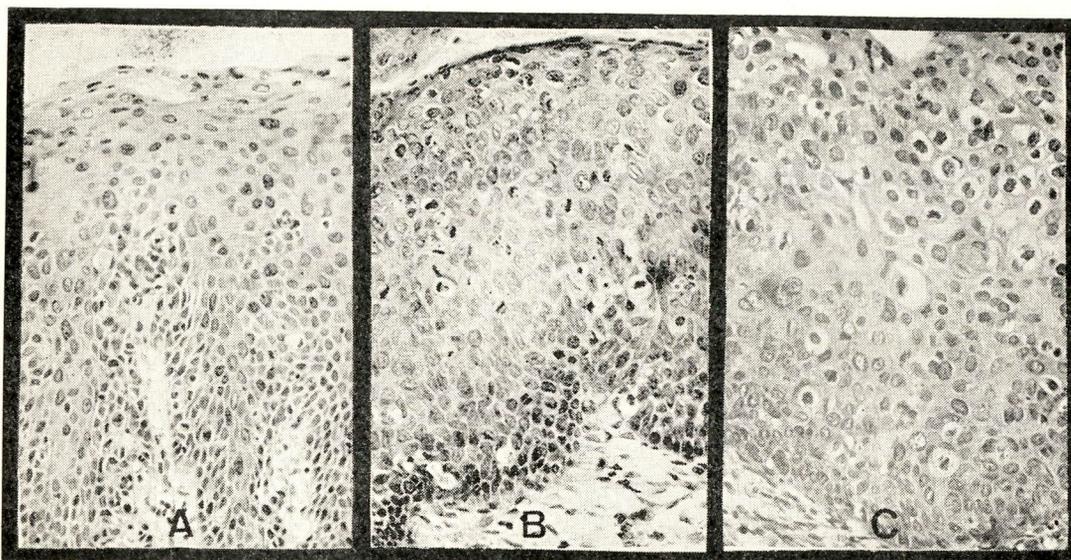
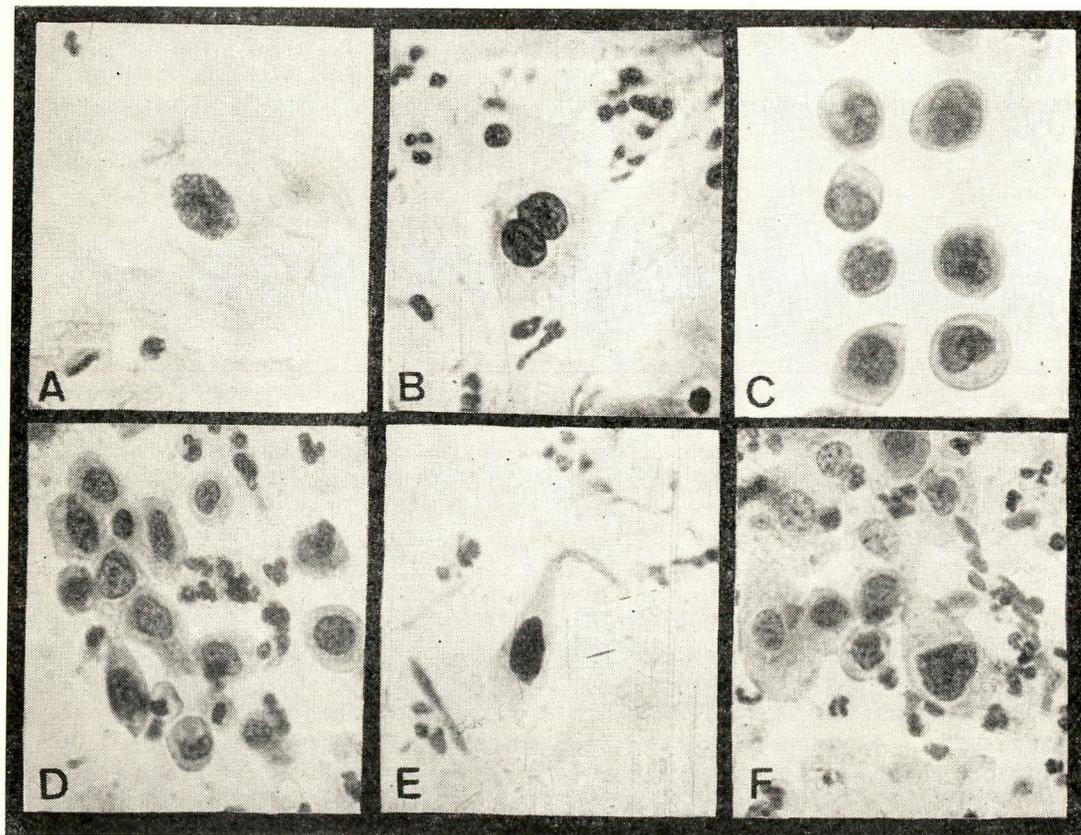


Fig. 1 — Displasia. A: leve. B: moderada. C: grave.

Fig. 2 — Células neoplásicas. A: célula neoplásica superficial (Classe III). B: célula neoplásica intermediária (Classe III). C: células neoplásicas parabasais e basais (Classe IV). D: células neoplásicas parabasais (Classe IV). E: célula neoplásica bizarra (Classe V). F: Observa-se uma célula neoplásica bizarra (Classe V).



I — Esfregaço negativo para células neoplásicas. O esfregaço é constituído simplesmente por células normais ou contém também células com atipias decorrentes de processo inflamatório.

II R — (Dois-Repetir): Neste grupo estão classificados todos os esfregaços que, por deficiência técnica ou pela presença de raras células incaracterísticas, não são conclusivos para avaliação. Recomenda-se sua repetição no prazo de 30 a 90 dias.

III — Caracteriza-se pela presença de células neoplásicas não bizarras (superficiais, intermediárias e basais). Pelas percentagens relativas de células neoplásicas basais presentes no esfregaço o grupo é subdividido em 4 com as seguintes conotações.

III — Presença apenas de células neoplásicas superficiais e intermediárias. Não há células neoplásicas basais. Provável Displasia Leve.

IIIa — Presença de células neoplásicas não bizarras superficiais, intermediárias e basais das quais apenas 1 a 10% são basais. Provável Displasia Moderada.

IIIb — Presença de células neoplásicas não bizarras (superficiais, intermediárias e basais) das quais 10 a 20% são de células neoplásicas basais. Provável Displasia Grave.

IIIc — Presença de células neoplásicas não bizarras nas quais 20 a 30% são do tipo basal. Provável quadro de transição de Displasia para carcinoma "in situ".

IV — Presença de células neoplásicas não bizarras (superficial, intermediária e basal) sendo que mais de 30% são de células neoplásicas do tipo basal. Provável carcinoma "in situ".

V — Presença de células neoplásicas bizarras (girino, "fiber cell"), anaplásica, células glandulares malignas) com qualquer número de células neoplásicas não bizarras no esfregaço. Provável Carcinoma Invasor.

## COMENTÁRIOS

Em nosso meio é tradicional a utilização da classificação original de Papanicolaou pela qual os esfregaços são divididos em 5 classes:

I — Ausência de células atípicas ou anormais.

II — Citologia atípica mas sem evidência de malignidade.

III — Citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade.

IV — Citologia fortemente sugestiva de malignidade.

V — Citologia conclusiva de malignidade.

As informações transmitidas por esta classificação tornaram-se insuficientes porque os conhecimentos atuais permitem afirmações mais objetivas e completas sobre os esfregaços cérvico-vaginais. Por exemplo: não acrescenta nenhum dado efetivo saber se o esfregaço é Classe I ou Classe II de Papanicolaou; ambos são negativos para células neoplásicas e estão colocados na Classe I da presente classificação. Assim o reconhecimento das células das displasias dentro de suas gradações histológicas dá maior sentido diagnóstico e prognóstico à Classe III, considerada apenas "sugestiva", mas "não conclusiva, de malignidade". As Classes IV e V de Papanicolaou separadas pelos termos "fortemente sugestivo" e "conclusivo" para malignidade passam a constituir duas classes bem individualizadas: Classe IV (provável carcinoma "in situ") e Classe V (provável carcinoma invasor). Sobre sua eficiência, para citar apenas número do grupo de Boston que a idealizou, Okagaki & col., encontraram índice de 97,5% de acuidade na separação entre displasia e carcinoma "in situ".

A presente classificação tem, portanto, a vantagem de classificar a lesão neoplásica e não o esfregaço. Possibilita o confronto fácil e imediato do quadro citológico com o histopatológico e a conseqüente avaliação se a biópsia atingiu a lesão principal ou se precisa ser repetida. Não visa a substituir o exame histológico e sim fortalecê-lo, obrigando sempre seja feita a correlação citohistológica, especialmente, nas Classes IIIb, IIIc, IV e V.

A experiência que adquirimos da sua utilização no Sloane Hospital for Women do Columbia-Presbyterian Center de New York nos permitiu introduzi-la na rotina do Laboratório de Citopatologia da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e nos incentivou a recomendá-la pela sua grande utilidade prática.

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

- CASTRO, O.: Um estudo histotopográfico do carcinoma epidermóide do colo uterino. Tese. Rio de Janeiro, 1966.
- COMMITTEE ON TERMINOLOGY. Proceedings of the First Congress of Exfoliative Cytology, Vienna, 1961.
- LERCH, V.: Comunicação pessoal. New York, 1968.
- OKAGAKI, T.; LERCH, V.; YOUNGE, P.; MC KAY, D. G. & KERVORKIAN, A. Y.: Diagnosis of anaplasia and carcinoma "in situ" by differential cell counts. *Acta Cytol.*, 6:343, 1962.
- PAPANICOLAOU, G. N.: Atlas of Exfoliative Cytology. Harvard University Press, Cambridge (Mass), 1954.
- PRADO, R.: El programa de detección de cancer en Chile. Información preliminar. Santiago, 1968.
- RICHART, R. M.: Clinical and laboratory studies of cervical dysplasia. *Trans. of the New England Obst. and Gynec. Soc.*, Vol XVIII, 1964.
- RICHART, R. M. & BARRON, A. B.: Long term study of 557 patients with cervical dysplasia followed without biopsy or therapy. Abstracts of papers, third International Congress of Cytology. Rio de Janeiro, 1968.
- RICHART, R. M.: Comunicação pessoal. New York, 1968.
- TAKEUCHI, A. & MC KAY, D. G.: The area of the cervix involved by carcinoma "in situ" and anaplasia (atypical hyperplasia). *Obst. & Gynec.*, 15:134, 1960.

pesquisa

**estudos sôbre  
regulação metabólica  
contrôle de síntese  
de proteínas**

V — Ação da glicose na regulação da tirosi-  
na alfa ceto glutarato transaminase em  
fígado de rato.

MAURO C. FARIA,  
F. G. MELLO,  
P. PREZA e  
H. C. FARIA

---

**SUMÁRIO**

---

É demonstrado que a administração de glicose provoca a diminuição da atividade da tirosina transaminase em fígado de rato. Este efeito "repressor" se apresenta em animais normais ou diabéticos por aloxanização, nos quais foi induzida por corticóides, ou, nos quais a enzima foi induzida por corticóides, ou, ainda, sobre níveis basais da enzima. A administração de florindizina, não impedindo a indução, evita, contudo, o efeito repressor da glicose. É sugerido que a glicose ou metabolito à ela relacionado seja o controlador da atividade de TT, pois toda

interferência no metabolismo glicose - glicogênio - glicose seja por efeito hormonal, por modificação da dieta, por florindizina etc..., determina significante variação dos níveis de TT no fígado.

---

**SUMMARY**

---

It is suggested that the effect of several substances such as hormones, phlorizin, or changes in the diet, on enzyme levels may be mediated by modifications on carbohydrate metabolism. Glucose or some metabolite related to glucose may be the mediator in this effect.

---

**ESTUDOS SÓBRE REGULAÇÃO METABÓLICA — CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNAS**

---

Foi verificado que o jejum leva à indução de várias enzimas adaptativas ligadas ao catabolismo protídico, em fígado de rato. Por outro lado, êste mesmo efeito pode ser obtido por alimentação constituída exclusivamente de protídeos (1). A indução de treonina de hidrase e ornitina transaminase por dieta protídica é bloqueada por alimentação forçada de glicose (2).

O presente trabalho tem por finalidade demonstrar que a alimentação com glicose "reprime" a tirosina transaminase em fígado de rato e que esta "repressão", seja ela determinada pela administração de glicídios ou então verificada após a indução pela cortisona, é dependente de um metabólito da glicose no fígado.

---

**MATERIAL E MÉTODOS**

---

Foram usados ratos machos e fêmeas imbridados da estirpe U de nossa colônia, com 150 g de pêso  $\pm$  10 g.

A adrenalectomia bilateral dos animais era feita 72 horas antes da experiência, mantendo-se o animal com água com 1% de NaCl e alimentação "ad libitum" até 24 horas antes da experiência. Aloxana (Sigma Corp.) foi usada na dose 100 mg por 100 g de pêso corporal em injeção intraperitoneal repetida duas vezes antes do dia da experiência. Florindizina foi dada na dose de 50 mg por via intraperitoneal e 50 mg por via subcutânea. Hemisuccinato de cortisona (Solucortef) foi injetado intraperitonealmente na dose 5 mg/100 g de animal. Glicose foi administrada por intubação gástrica: 2 g no volume de 3 ml. Os ratos eram decaptados depois de pancada na cabeça, sendo retirado imediatamente amostra de fígado que pesada era conservada a 20°C até o momento da determinação quantitativa da tirosina transaminase pelo método de Rosen et al (3).

---

**V — Ação da glicose na regulação da tirosina alfa ceto glutarato transaminase em fígado de rato.**

---

---

**RESULTADOS**

---

**1) Efeito da glicose sobre tirosina transaminase (TT) induzida por cortisona**

Conforme mostra a Fig. 1 (A, B) a atividade da TT, quando induzida por dose única de cortisona em fígado de rato adrenalectomizado inicia sua queda cerca de 3 horas após a administração de glicose "per os". Êste efeito é significativo quando se compara com os animais contrôles (que não receberam glicose) cuja diminuição da atividade enzimática só se manifesta 6 horas após a injeção do indutor (cortisona). Nos gráficos (A, B) Fig. 1, temos o efeito inibidor da glicose administrada em diferentes tempos em relação à cortisona; a administração feita 3 horas antes ou simultaneamente à cortisona não interfere no momento da resposta repressora, que em qualquer caso só se verifica cerca de 3 horas após a injeção do corticóide. Quando a intubação do glicídido é feita de 3 ou mais horas após a injeção de cortisona, o efeito repressivo se apresenta prontamente, con-

fundindo-se inclusive com a repressão natural notada após a 6.<sup>a</sup> hora.

Outros glicídios administrados "per os" não metabolizados no organismo como a arabinose e xilose, assim como uma solução concentrada de sulfato de magnésio, não tiveram efeito sobre a indução ou repressão da TT.

A mesma resposta é encontrada em ratos aloxanizados submetidos às mesmas condições descritas acima.

### 2) Efeito da glicose sobre o nível basal da TT

O efeito inibidor da glicose sobre níveis basais de TT no fígado, não induzidos por cortisona, é demonstrado na Fig. 2. Os animais adrenalectomizados são mantidos em jejum por 24 horas antes do início da experiência. Os animais controles, que não receberam glicose, não sofrem praticamente variações da atividade enzimática. O grupo de animais que recebeu alimentação de glicose por intubação gástrica no tempo zero, sofre baixa da atividade enzimática gradativa durante o tempo de duração da experiência.

### 3) Efeito da Florindizina

Fig. 1 (B) mostra não ter a florindizina efeito sobre a indução hormonal da enzima, porém bloqueia a repressão que normalmente se passaria entre 6 e 10 horas. Por outro lado, (Fig. 2) esta mesma substância bloqueia nitidamente o efeito da glicose sobre o nível basal da enzima.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

É evidente, nos resultados apresentados, a ação repressora da glicose sobre a indução de TT por cortisona em fígados de ratos adrenalectomizados ou aloxanizados e também sobre níveis basais da mesma enzima.

O efeito repressor não parece estar ligado à secreção de insulina conseqüentemente à alimentação glicídica, pois ele igualmente se apresenta em animais tornados diabéticos por administração de aloxana.

A injeção de insulina em ratos com reserva alta de glicogênio provoca, ao contrário, aumento de atividade de TT (4) com baixa da taxa de glicogênio no mesmo fígado.

Kenney, trabalhando com somatotrofina, obteve efeito "errático" de repressão sobre TT, postulando então a responsabilidade do referido hormônio na repressão da TT (5).

É já conhecido, embora sem detalhes, o efeito da somatotrofina no metabolismo glicídico. Recentemente, foi demonstrado que em animais hipofisectomizados a administração de somatotrofina provoca depósito de glicogênio hepático (6).

A administração de glucagon induz a tirosina transaminase (4) assim como os glicocorticóides.

A curva de aumento e de diminuição da TT no fígado após injeção de cortisona entre 0, 6 e 10 hrs não é modificada pela administração de oxalacetato ou citrato (7), no entanto, a administração de florindizina não evitando o aumento da referida enzima impede a repressão que normalmente devia se processar entre 6 e 10 hrs após a ação do corticóide.

Não parece existir relação entre a quantidade de glicogênio depositado no fígado e a indução e repressão de TT (7). É porém sabido que as mais altas taxas de indução são obtidas em animal em jejum de glicídios metabolizáveis pelo organismo.

A administração por intubação gástrica de glicídios não utilizáveis pelo organismo como a arabinose e a xilose, ou ainda sulfato de magnésio, embora possa ser stressante, não modifica quer a indução quer a repressão da enzima em estudo. A glicose não modifica "in vitro" a atividade da TT.

Os efeitos referidos acima sugerem que toda a vez que se interfere no metabolismo glicose - glicogênio - glicose, seja através de hormônios que aí atuam, seja através de modificações na dieta ou na administração de substâncias como a florindizina que provoca glicosúria, hipoglicemia e mobilização do glicogênio hepático, obtém-se variação nos níveis de TT no fígado do animal. É interessante notar que toda situação metabólica que tende a formar glicogênio hepático provoca concomitantemente repressão da TT sendo a situação inversa também verdadeira.

O presente trabalho mostra que a repressão da TT no fígado pode ser obtido diretamente com administração de glicose. Não possuindo a glicose efeito alostérico sobre a enzima, é sugerida a possibilidade de produto intermediário entre a glicose e glicogênio ser responsável pelo efeito da repressão.

O mecanismo de ação da glicose ou de seu possível derivado de ação repressora serão objetos de próximos trabalhos do nosso Laboratório.

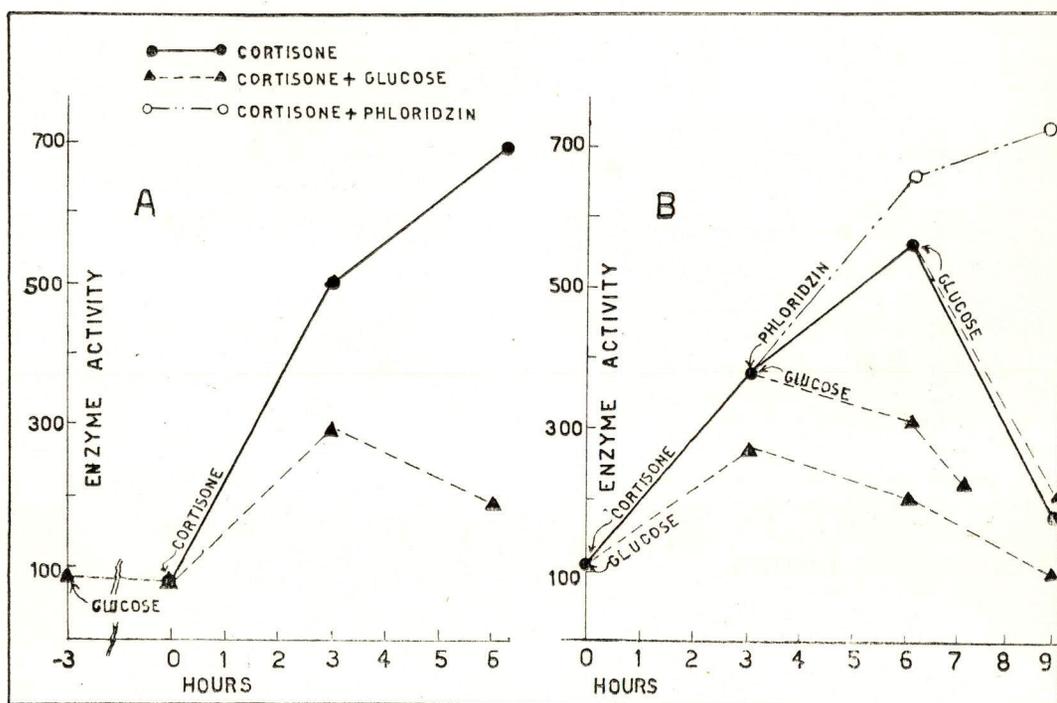


Fig. 1

Fig. 1 — Effect of Glucose on the Activity of Tyrosine Transaminase Induced by Hydrocortisone in Rat Liver.

(A) — A group of rats received glucose (2g/3ml "per os") 3hrs prior the injection of cortisone (Solu-Cortef 5mg/100g B.W.). Another group received only the corticoide at zero time. Rats were killed 3 and 6 hrs after cortisone treatment.

(B) — Cortisone was given to the animals at zero time. Glucose was tested at 0h, 3hrs and 6hrs after cortisone treatment. Phloridzin was given to a group of rats 3hrs after beeing treated with Solu-Cortef.

Each point represents the mean  $\pm$  standard error for 3-4 rats.

The animals were adrenalectomized and used four days later. Food was withdrawn 24hrs prior to the experiments.

Transaminase activity is expressed as micromols of p-hydroxyphenylpyruvic acid formed per hour gram of wet liver.

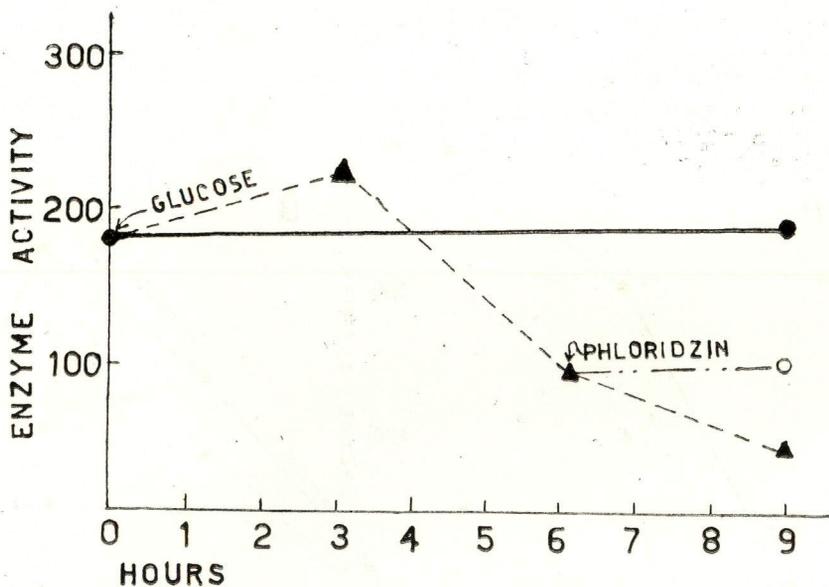


Fig. 2 — Effect of Glucose on the Activity of Tyrosine Transaminase in Rat Liver

Glucose was given by stomach tube (2g/3ml) to a group of rats at zero time. Rats were killed 3, 6 and 9hrs after the treatment. Another group was maintained on basal conditions without any treatment. Animals were killed at 0h and 9hrs as control.

A group of rats which had received glucose at 0h was treated with phlorizin (1/kg B.W.) 6 hrs later.

Each point represents the mean  $\pm$  standard error for 3-4 rats. All animals were under same conditions as of Fig. 1.

## BIBLIOGRAFIA

1. PITOR, H.C., PERAINO, C. — J. Biol. Chem., 239, 1783 (1964).
2. PITOR, H.C., PERAINO, C. — J. Biol. Chem., 238, PC 1910 (1963).
3. ROSEN, F., HARDING, H.R., MILHOLLAND, R.J., and NICHOL, C.A.; J. Biol. Chem., 238 3725 (1963).
4. HOLTEN, D., KENNEY, F.T. — J. Biol. Chem., 142, 4372 (1967).
5. KENNEY, F.T. — J. Biol. Chem., 242, 4367 (1967).
6. CARDELL, R.R. — Cell Biol., 35, 21 (1967).
7. Trabalho não publicado.

pesquisa

**estudos sôbre  
regulação metabólica  
contrôle de síntese  
de proteínas****V — Ação da glicose na regulação da tirosi-  
na alfa ceto glutarato transaminase em  
fígado de rato.**MAURO C. FARIA,  
F. G. MELLO,  
P. PREZA e  
H. C. FARIA

---

**SUMÁRIO**

---

O presente trabalho demonstra que o efeito "repressor" da glicose sobre TT no fígado não se apresenta se o animal fôr previamente tratado com 5-FU. Porém, o 5-FU não evita o efeito da glicose, se fôr administrado depois deste glicídio.

É sugerida a hipótese de que o efeito da glicose só se faz presente quando já existe "repressor" pré-formado, isto é, sua ação seria a estabilização deste sistema "repressor".

---

**SUMMARY**

---

The glucose effect upon tyrosine transaminase is prevented if animals are previously treated with 5FU. But if the same treatment is used after the administration of glucose; the repressive effect of this metabolite is unaffected.

It is suggested that glucose acts by stabilising the mechanism responsible for the "repression" of the enzyme in question.

---

**ESTUDOS SOBRE REGULAÇÃO METABÓLICA — CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNAS**

---

Em trabalho anteriormente publicado por êste Laboratório (1) foi evidenciado a ação "repressora" da glicose sobre a tirosina alfa ceto glutarato transaminase (TT) em fígado de rato, quer quando induzido por cortisona, quer sobre seus níveis basais de jejum.

Em outra comunicação (2) foi demonstrada a ação do 5-Fluorouracil (5-FU), que não impedindo a indução de TT por cortisona, bloqueia sua repressão. Foi então sugerido que esta ação dever-se-ia à um bloqueio de síntese de "repressor" específico. Segundo Kenney (3), êste repressor seria proteína de vida média curta.

Pouco se sabe sobre o mecanismo de ação da glicose ou seus metabólitos como repressora de enzimas catabolizantes de proteínas como é o caso de tirosina transaminase, treonina desidrase, ornitina transaminase, triptofano pirrolase e outras.

O presente trabalho, descrevendo efeito da glicose quando administrada antes e depois de 5-FU pretende sugerir que a glicose ou seus derivados atuam estabilizando o sistema repressor da enzima.

---

**MATERIAL E MÉTODOS**

---

Ratos fêmeas estirpe U de nossa colônia com peso de 140 a 160 g eram adrenalectomizadas bilateralmente 72 hs. antes da experiência e mantidas com alimentação comum e com água contendo 1 g% de cloreto de sódio; 24 hs. antes da experiência era retirada a alimentação. 5-fluorouracil (Roche) foi injetado intraperitonealmente na dose de 5 mg/100 g de animal e glicose foi administrada por intubação gástrica 2 g em 3 ml por animal. Os ratos foram decaptados depois de pancada na cabeça, sendo retirada imediatamente amostra de fígado que depois de pesada era conservada a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o momento da determinação quantitativa de tirosina transaminase pelo método de Rosen et al (4).

---

**VI — Mecanismo da ação da glicose sobre a atividade da tirosina transaminase.**

---

---

**RESULTADOS**

---

**1.º Efeito da glicose depois da administração da 5-FU**

A Fig. I mostra experiência típica do efeito de 5-FU sobre TT no fígado, quando administrada 2 hs. antes da glicose, em ratos adrenalectomizados. O efeito da glicose é quase completamente abolido.

A incapacidade da glicose reprimir TT quando administrada depois de 5-FU é obtida tanto em níveis basais de jejum da enzima quanto na enzima induzida por corticóides.

**2.º Efeito de glicose antes da administração de 5-FU**

Na mesma fig. I encontramos experiência típica onde é demonstrada que a ação repressora da glicose sobre TT, em fígado de rato, depois de iniciada não é desfeita pela administração de 5-FU.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Já está sobejamente demonstrado que no controle da atividade de diversas enzimas em animais superiores não é só aumento ou diminuição de síntese que tem aí influência. A variação da vida média da enzima (dependente dos processos que determinam o seu desaparecimento) também representa um grande papel na manutenção dos níveis enzimáticos.

No presente trabalho, embora fique afastada a hipótese de uma ação direta da glicose bloqueando síntese da enzima, procuramos demonstrar que a administração deste glicídio parece modificar a vida média da transaminase em estudo.

Este efeito pode ser devido a uma estabilização do processo repressivo da enzima, já que em condições nas quais este processo está abolido (pré-administração de 5-FU) tal efeito não se passa. Quando, porém, o processo repressivo é bloqueado após a administração de glicose, tudo se passa como se não houvesse o referido bloqueio, ou melhor, desde que haja repressão iniciada, a glicose a fará ficar ativa apesar de 5-FU estar presente. Kenny sugere (3) que a proteína degradadora específica de TT tem vida média curta. Em presença de concentrações aumentadas de glicose ou metabólitos a ela dependentes poderia verificar-se uma estabilização desta proteína, produzindo os efeitos verificados experimentalmente.

Esta hipótese está sendo comprovada em nosso laboratório através do uso de processo imunológico.

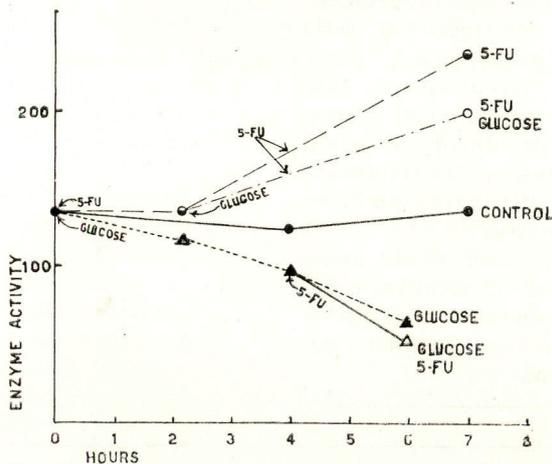


Fig. I — Efeito do 5-FU antes e depois de administração de glicose sobre a atividade da TT em fígado de rato.

Ratos adrenalectomizados receberam glicose antes e depois de 5-FU como esclarece a figura. Outro grupo de ratos não recebeu nenhum tratamento (controle). Cada ponto representa a média de 4 ratos. A atividade da tirosina transaminase está expressa em micromole de p-hidroxifenilpiruvato formado por hora e por grama de fígado fresco.

Fig. I — Effect of 5-FU on the activity of tyrosine transaminase before and after glucose administration.

A group of rats received 5-FU (6mg/100g B.W.) at 0hr and 4hrs. Part of this group received glucose (2g/3ml) by stomach tube at 2hrs.

Other group received glucose at 0hr and 5-FU at 4hrs.

A third group was kept as controls, with no treatment. Each point represents the mean of 4 animals.

Rats were adrenalectomized and used 72hrs later. Food was withdrawn 24hrs prior to the experiment.

Transaminase activity is expressed as micromols of p-hydroxyphenylpyruvic acid formed per hour per gram of wet liver.

## BIBLIOGRAFIA

1. FARIA, M.C., MELLO, F.G., PREZA, P., FARIA, H.C.; Rev. Bras. Cancerologia, Voll. 23 (1967).
2. FARIA, M.C., MELLO, F.G., PREZA, P., FARIA, H.C.; Rev. Bras. Cancerologia, Vol. 23 (1967).
3. KENNEY, F.T.; Science, 156, 525 (1967).
4. ROSEN, F., HARDING, H.R., MILHOLLAND, R.J., and Nichol, C.A.; J. Biol. Chem., 238, 3725 (1963).

---

## METAS DA CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER PARA O ANO DE 1968

---

A Campanha Nacional de Combate ao Câncer que foi instituída no Serviço Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, pelo Decreto n.º 61.968 de 22 de dezembro de 1967 e inaugurada oficialmente a 6 de maio de 1968, em sessão solene, tem as seguintes metas de trabalho para o ano de 1968:

- 1 — Incentivar a Campanha Educativa-Social, quanto ao valor da Prevenção e Detecção do Câncer, entre médicos e leigos.
- 2 — Dar divulgação ampla do valor da Residência em Hospitais de Câncer, através da Campanha dirigida às Faculdades de Medicina do território nacional, para formação de especialistas em cancerologia.
- 3 — Divulgar a necessidade das entidades de Combate ao Câncer incentivar a formação de técnicos especializados, mediante estágio em Hospitais de Câncer credenciados pela Campanha.
- 4 — Estudar e propor as medidas legais para incluir a cancerologia na fase curricular e/ou na fase de pós-graduação do Ensino Médico.
- 5 — Procurar incentivar a instituição de Registros de Câncer, nas diversas regiões do território nacional.
- 6 — Promover uma Reunião Anual, com os Dirigentes de Entidades Públicas ou Privadas participantes da CNCC, para fixação e determinação de diretrizes do Combate ao Câncer no País.
- 7 — Estudar normas que deverão reger o funcionamento educacional e técnico-administrativo das Coordenadorias Regionais .
- 8 — Iniciar estudo para preparo de material especializado em divulgação e propaganda da CNCC.
- 9 — Lançar as bases de um levantamento minucioso (pessoal, material e técnico) da situação atual das Entidades Públicas e Privadas que participam do Combate ao Câncer em nosso País contando com a participação da SOC do Serviço Nacional do Câncer.
- 10 — Estudar plano para a instituição de uma Campanha Financeira com finalidade de levantar fundos para a CNCC.

---

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
COLPOSCOPIA**

---

Realizou-se no corrente mês de março a Assembléia Geral da Sociedade Brasileira de Colposcopia para eleger sua nova Diretoria, bem como a eleição da nova Diretoria de seu Capítulo em Minas Gerais.

Para presidente da Sociedade Brasileira de Colposcopia foi eleito o Dr. FERNANDO MACHADO MOREIRA, de Pôrto Alegre, Rio Grande do Sul, onde ficará sediada a Diretoria da Sociedade durante o triênio 1968-1970.

A nova Diretoria eleita para dirigir o Capítulo Mineiro da Sociedade Brasileira de Colposcopia, ficou assim constituída:

**PRESIDENTE:**

Dr. Delzio de Moura Bicalho

**VICE-PRESIDENTE:**

Dr. Lucas Vianna Machado

**1.º SECRETÁRIO:**

Dr. Nelson Salomé

**2.º SECRETÁRIO:**

Dra. Celina Abreu

**TESOUREIRO:**

Dr. Orlando Xavier Pinheiro

**COMISSÃO DE ADMISSÃO:**

Dr. José Salvador Silva

Dr. Antonio Pelegrino Nascimento

Dr. José Benedito Santos.

---

**SOCIEDADE DE CANCEROLOGIA DO  
ESTADO DA GUANABARA**

---

Foi realizado no dia 23 de maio de 1968, no auditório do Instituto Nacional de Câncer, o Simpósio Sôbre Leucemias, com a participação dos Drs. M. Santos Silva, Michel Abu Jamra, Osolando J. Machado, Raul de Carvalho Filho, Paulo Chaves e Felix Horácio Góllo.

Nos dias            de junho p.p. a Sociedade patrocinou a vinda do Prof. Joseph H. Burchenal, do "Cornell Medical School New York", que ministrou um Curso sôbre Atualização em Cancerologia. As conferências versaram sôbre: Conceito Atual no Tratamento da Leucemia; Dados Experimentais sôbre a L. Asparaginase e Tumor de Burkitt.

O Secretário Geral da S.C.E. GB, Dr. Hiram Silveira Luvás, está organizando os futuros simpósios, que versarão sôbre:

1) Planejamento Atual da Terapêutica do Câncer na Infância (coordenado pelo Dr. Lourival Perri Chefaly).

2) Lesões Bucais de Interêsse na Odontologia (coordenado pelo C.D. Dr. Walter Corrêa de Souza).

3) Cirurgia do Câncer Gástrico (coordenado pelo Dr. Ary Frauzino Pereira).

# revista brasileira de cancerologia

## índice

Editorial .....	5
Importância da Radioterapia no Tratamento Primário do Câncer da Mama .....	7
<i>Gilbert H. Fletcher, Eleanor D. Montague e Edgard C. White</i>	
Planejamento Geral do Tratamento do Câncer da Mama ....	21
<i>A. Eiras de Araújo</i>	
Conduta e Resultados no Tratamento do Câncer da Bexiga ....	29
<i>João B. Vianna</i>	
A Influência do Meio Ambiente Tissular Local, no Crescimento de Células Cancerosas Disseminadas .....	39
<i>Chester M. Southam</i>	
Efeitos de Mecanismos Imunológicos no Transplante e Crescimento de Células Cancerosas .....	43
<i>Chester M. Southam</i>	
Classificação Cito-Oncótica dos Esfregaços Cérvico-Vaginais ...	47
<i>Onofre de Castro</i>	
Estudos sobre Regulação Metabólica	
Contrôle de Síntese de Proteínas .....	53
<i>Mauro C. Faria, F. G. Mello, P. Preza e H. C. Faria</i>	
Estudos sobre Regulação Metabólica	
Contrôle de Síntese de Proteínas .....	59
<i>Mauro C. Faria, F. G. Mello, P. Preza e H. C. Faria</i>	
Noticiário .....	63

agosto, 1968 — guanabara — brasil

**ÓRGÃO OFICIAL DO SERVIÇO NACIONAL DO CÂNCER**