

ASPÉCTOS DAS TRANSPLANTAÇÕES TECIDULARES EM CANCEROLOGIA

JOÃO ANDRÉA

Docente de Histologia e Embriologia

Apenas, em passado, relativamente recente, os métodos experimentais começaram a fornecer material para as pesquisas da Cancerologia.

As primitivas observações compreendiam, tão só, o estudo direto das lesões, em seus aspéctos clínicos ou histológicos. A preocupação cardinal era a morfologia, mas, com o correr do tempo, não mais bastava apreender a fôrma. Era necessário interessar a dinamica do processo canceroso, acompanhando sua evolução ou seus progressos. E daí, surgiu a técnica da transmissão dos tumores, em serie, a pouco e pouco, aperfeiçoada e melhor percebidos os vários fatores de influência nos resultados. Culminou, entretanto, a experimentação com o provocar do processo canceroso, em certos casos, absolutamente característico.

Os ensaios de Peyrilhe, em 1773, levantando o prêmio da Academia de Lyon, embóra eivados de erros, fôram os marcos iniciais da experimentação. E, de fato, procurando este Autor inocular cancer humano em cães, e não obtendo os resultados a desejar, na realidade, mas, resultados falhos, em todo caso, abriu uma nova senda para a ciência oncologica. O desconhecimento, na epoca, dos múltiplos processos infectuózos, sem assepcia alguma, ao lado das tumorações, acarretava para o

organismo dos animais de experiência os germens responsáveis pelo aparecimento dos tumores inflamatórios observados e que Peyrilhe, julgou de natureza cancerosa.

Depois de Peyrilhe, como veremos em linhas adiante, muitas fôram as tentativas para transplantar o cancer, persistindo, todavia, o erro de querer passar, para as várias espécies animais, as próprias neoplasias da espécie humana. Finalmente, em 1894, Moreau, na França, determinou as bases dos enxêrtos tumorais, que se fôram aperfeiçoando, cada dia enriquecidos de outros conhecimentos.

Outro problema essencial era o da provocação de neoplasias, tentada desde Hanau, afim de crear o campo vasto de ensinamentos e explicações do terreno biologico. Diligenciou Hanau provocar o cancer, com toques de alcatrão, em escrôtos de ratos, não sendo, todavia, bem sucedido. Até ao ano de 1915, uma série grande de experiências havia sido empreendida, infrutíferas todas, quando Yamagiwa e Itchikawa conseguiram reproduzir tumores, com todos os característicos dos processos cancerózos, em orêlhas de coêlhos, pinceladas com alcatrão. Uma nova era se abriu e daí, para os nossos dias, em todos os grandes centros universais de pesquisas cancerologicas, as exeperiências redobraram de esforços, contando com a faculdade de reproduzir tumores e estudar as modificções do organismo, frente aos agentes cancerígenos, suas causas e seus efeitos.

Um outro elemento importante nas experimentações é representado pelos cultivos celulares, obra do grande Carrel, que, durante mais de 30 anos, conservou vivas, in-vitro, células animais. A grande valia deste método nas pesquisas, mormente após as modificações técnicas introduzidas pelo professor Roffo, não pode ser obscurecida e, em tempo, será demonstrada.

TRANSPLANTAÇÕES TECIDULARES

A observação de tumores espontaneos nos animais, principalmente, nos de laboratório, é corrente, porém, sua marcha, nesta hipótese, só pode ser seguida num único espécimen animal, quer em sua evolução progressiva, até à morte, quer, ainda, em sua possível regressão e cura espontanea. Deste modo, houve necessidade de transmitir o tumor, em uma série de animais sãos, para a verificação de todas as reações locais ou gerais, dos efeitos de substancias químicas, etc.

As tentativas primeiras não deram resultados, somente possíveis depois dos estudos de Thiersch, que determinou a receptividade dos tumores para animais da mesma espécie zoologica.

A escola de Francfort, creada por Ehrlich e continuada por Apolant (1), trouxe vários progressos ao problema das transplantações de tecidos animais, mas, foi Jensen, em Copenhague, quem o estudou sob todas as fáces, estabelecendo a técnica, determinando os animais de escôlha, a sensibilidade maior ou menor, etc.

Alguns Autores, como Aron e Grassé (2), fazem distinção entre transplante e enxêrto, estabelecendo a diferença entre os dois processos pelo modo, respectivo, de adaptação ao hospedeiro. O transplante pode viver um certo tempo no hospedeiro, enquanto o enxêrto reassume sua atividade morfológica e fisiologica, incorporando-se à vida do próprio hospedeiro.

Policard (16), entretanto, condena a expressão enxêrto, pois, no organismo animal, o fragmento transplantado nada tem de semelhante com o enxêrto vegetal, donde deriva o tempo.

Parece, todavia, que se deve considerar transplante todo fragmento tecidular ou organico, levado de um organismo a

outro, passando a denominar-se enxêrto, quando as condições do tecido ou órgão transplantados e do hospedeiro escolhido, estabeleceram elementos propícios à continuação da vida de um e outro.

Os enxêrtos podem ser de três variedades: autoplásticos ou autólogos, homoplásticos ou homólogos e heteroplásticos ou heterólogos. Os enxêrtos autólogos são realizados com fragmentos tecidulares do próprio organismo que vai servir de hospedeiro. Assim, por exemplo, os enxêrtos do tecido ósseo da tibia na coluna vertebral, no mal de Pott. Os enxêrtos homólogos representam aqueles em que se utilizam tecidos de organismos da mesma espécie animal. É, por exemplo, o transplante de um tumor de rato, feito em outro rato. Nos enxêrtos heterólogos, o fragmento tecidular empregado provém de uma espécie animal diferente, como, exemplificando, o transplante de tumor da espécie humana para o rato, ou o coelho.

O êxito na primeira variedade depende da quantidade e não da qualidade de nutrição recebida pelo enxêrto, enquanto na segunda, podem surgir fenômenos de asfixia ou de inanição, pela desigualdade da qualidade nutritiva, todavia, mais reduzidos nos casos de enxêrtos singenésicos. Nos enxêrtos heterólogos, os humores do hospedeiro, geralmente, são tóxicos e não permitem a adaptação.

Observações e pesquisas. As primeiras tentativas de transplante de tecidos neoplásicos fôram realizadas com tumores da espécie humana em animais.

Peyrilhe, como já vimos, foi o iniciador do processo, obtendo, tumores inflamatórios.

Langenbeck, em 1840, injetou, endovenosamente, em cães, uma suspensão de tecido carcinomatoso em sôro sanguíneo, verificando 10 dias depois, massas tumorais no pulmão.

Em 1850, Lebert e Wiss fizeram injeções de caldo de sarcoma, em coelhos, sem resultados.

No mesmo ano, Follin e Lebert notaram nucleos cancerosos no fígado e no coração de um cão, injetado, 14 dias antes, na veia jugular, com 60 gramas de extrato de um tumor humano misturado à água.

Weber, no ano de 1859, injetou macerado de carcinoma, sub-cutanea e endovenosamente, notando que, aos 6 dias, a injeção sub-cutanea produzira uma tumoração, havendo desenvolvimento progressivo até à necrose e consequente morte do animal utilizado o cão. O mesmo Autor repetiu suas experiências, com os mesmos resultados, no gato.

Fischl notou a reabsorção completa de fragmentos de sarcoma de células redondas, proveniente do braço de um homem, enxertados no peritônio e inoculados nas veias de ratos.

Duplay, Cazin e Poulowsky, também, nada obtiveram, empregando tecido sarcomatoso.

Goujon, em 1866, afirma ter obtido resultados positivos utilizando-se de tumores enxertados em cães e cobaias.

Klencke serviu-se do cão e do gato, em suas experiências, fazendo transplante de caldo de carcinoma mamário humano na mama do cão e inoculando, nas veias do gato, o mesmo caldo. No cão, observou, 12 semanas após, algumas tumorações e no gato descobriu sinais de cancerização no pulmão, não tendo, porém, comprovado seus resultados com pesquisas histológicas.

Billroth, tão famoso micrógrafo, procurou passar, para uma cadéla, carcinoma e sarcoma de pequenas células, obtidos de dois casos observados no homem, porém, foram negativas suas experiências.

Lang levou ao baço de um cão pequena quantidade de caldo de melano-sarcoma, observando, após 45 dias, depois da

morte do animal, por caquexia, grande difusão de pigmento em vários órgãos abdominais e torácicos.

Roux e Metschnikoff empregaram o mesmo tipo de tumor sob a pele e na camara anterior do olho de um chimpanzé de pouca idade, obtendo resultados negativos.

Jurgens tentou experiência interessante, enxertando, no bacinete de alguns coelhos, fragmentos de tumorações meningéas e verificando, quatro mezes após, no globo ocular e nos tecidos circunvizinhos, a disseminação de um tumor mole, embora sem os caracteres do tumor primitivo. Este mesmo Autor, tempos depois, injetou, em coelhos, fragmentos de sarcoma melanico, retirado de um homem falecido 36 horas antes, obtendo, em 4 animais, os seguintes resultados:

- 1) depois de 8 dias, reprodução tumoral no epiploon e no mesenterio;
- 2) o segundo animal mostrava resultado positivo no mesenterio;
- 3) após 20 dias, somente no epiploon;
- 4) no último coelho viam-se reproduções neoplasicas no endocardio e no coração direito.

Van Bambelle diz ter feito, com sucesso, transplante de um sarcoma humano no rato.

Reale (17), em 1902, enxertou, sub-cutaneamente, no coelho, fragmentos de sarcoma, observando, pouco depois, crescimento do tumor, que apresentava o aspecto de um linfosarcoma. A diferença estrutural pelo Autor à troca do primitivo terreno, que, do humano, passou ao dos citados roedores.

Dagonet (6), esmagado um ganglio de recidiva de epithelioma pavimentoso do pênis nagua esterilizada, injetou 2 c.c. no peritoneo de ratos, obtendo, 15 mezes após, tumores no fígado e no baço, além de disseminações no epiploon. Estes tu-

mores fôram classificados por Dagonet como verdadeiras reproduções cancerosas do processo primitivo.

Gaylord empregou o líquido ascítico de um homem portador de adeno-carcinoma, em injeções peritoneais, num coelho, não tendo resultados positivos. Utilizando-se, porém, de um cobaio, injetado na veia jugular, notou um processo carcinomatoso pulmonar. Repetiu as experiências em mais 2 coelhos e 2 cobaios, com os mesmos resultados positivos.

Mayet (14) estudou largamente o problema da transmissibilidade de tumores humanos em animais. Em ratos e cobaios, obteve neoformações malignas com o emprego de filtrados de vários tumores do homem (15).

Lewin, empregou, no cão, enxerto peritoneal de carcinoma ovariano, observando, em toda a massa do peritонеo, uma vasta disseminação de tumor, estruturalmente diferente e, até então, desconhecida.

Rous e Murphy tentaram transplantar, diretamente, o sarcoma da galinha a animais da mesma ordem, como os patos e os pombos, porém, fracassaram. Usaram o artifício de enxertarem-no em seus embriões.

Em 1921, o japonês Ioshisaburo Shirai mostrou a possibilidade da enxertia heteróloga, usando, como ponto de transplante, a substancia branca do cerebro. Trabalhando com o sarcoma de rato, da coleção de Fujinawa, obteve os resultados do quadro abaixo:

ANIMAIS ENXERTADOS	RESULTADOS	
	+ (%)	REPIQUES
Coelhos.....	60 a 100	7
Macacos.....	50	3
Pombos.....	33 a 100	38
Ratinhos.....	100	12
Ratos.....	100	—

As repicagens efetuadas vieram demonstrar que seu número inflúe na transmissão do fragmento tumoral para outros tecidos e órgãos. Assim, por exemplo, só depois de 14.^o repique é possível obter a enxêrtia do sarcoma de Fujinawa em tecido muscular de pombos.

No laboratório de Borrel, em 1925, Gheorghin conseguiu, embóra com pequena duração passar carcinomas de camandongos para testículos de cobaios.

Estes estudos facilitarão, de futuro, muito maior progresso aos problemas dos transplantes e enxêrtos de neoplasias.

Após as observações e pesquisas feitas, nas tentativas de transplantar as neoplasias humanas para o organismo dos animais, vamos estudar, rapidamente, as enxêrtias homologas, isto é, entre animais da mesma espécie.

Em 1843, Klencke conseguiu transplantar um tumor melanico da orbita de um cavalo para a conjuntiva e a glandula lacrimal de outro cavalo.

Goujon, em 1866, consegue transplantar uma neoplasia maligna de um cobaio a outro.

Nowinsky, foi talvez, o primeiro pesquisador que enxêrtou, com resultados positivos, lesões cancerosas em duas gerações sucessivas. Depois de Nowinsky, podem-se citar Bashford e Sticker, o primeiro transplantado, em três gerações, um cancer da glandula mamária e o segundo, um linfo-sarcoma da vagina de uma cadéla para outras, em múltiplas gerações. É verdade que o tumor de Sticker foi posto em dúvida quanto à sua natureza, julgando alguns, como Cramer, que o processo não fosse canceroso, porém, inflamatório, desde que era possível de ser transmitido, pelo coito, de um animal a outro.

Marchand conseguiu passar para outro coelho um sarcoma gastrico, do tipo de pequens celulas.

Hemmeter, embora não tenha podido obter resultados com produtos filtrados, conseguiu transplantar um epiteloma gástrico de um cão a outro animal da mesma espécie.

Weber, transplantando um carcinoma encefaloide da vagina de uma cadéla para outra, obteve metastases esplenicas e ganglionares.

Velich conseguiu passar, a oito gerações, um sarcoma, altamente virulento.

Firkat (7) passou um sarcoma, do tipo fusiforme, de rato a rato, durante três gerações.

Flexner e Jobling (8), estudaram um tumor atípico de ratos brancos, conseguindo transplantá-lo em outros ratos, com metastases, geralmente, pulmonares.

Hanau (9), 1889, enxertou um fragmento tecidular de ganglio metastásico em dois ratos, obtendo, 8 semanas depois, um tumor peritoneal, de que a estrutura era semelhante à do tumor primitivo. O estudo de Hanau permitiu perceber o mecanismo de ação das metastases.

Léo Loeb (12) conseguiu reproduzir, em 40 gerações de ratos brancos, um tumor sarcomatoso (tipo células redondas) da tireoide no tegumento cutâneo.

Em 1902, (11) tornou-se campeão das enxértias neoplásicas, como um método valiosíssimo no estudo do cancer experimental.

Em vários outros centros científicos, muitos pesquisadores continuaram os trabalhos das transplantações tecidulares, como Borrel (3), Borrel e Haaland (4), Bashford, etc.

Atualmente, com mais de 100.000 transplantações realizadas, destaca-se o Prof. Roffo, do Instituto Experimental de Buenos Aires. O ponto de partida de seus estudos data de 1909, culminando a publicação de sua obra sobre cancer experimental (18).

Processos técnicos — Os animais escolhidos, geralmente, para as transplantações são os ratos e os camundongos, não só pela facilidade de seu manejo e da sua criação, como pela grande susceptibilidade e receptividade frente aos tumores enxêrtados.

Foi Jensen quem, no limiar do século atual, demonstrou a facilidade do emprego destes animais nas experimentações correntes, estabelecendo, em seu Serviço, os dois tumores, do camundongo e do rato, conhecidos, nos centros científicos, como os "tumores de Jensen". Estruturalmente, a neoplasia do camundongo é um epiteloma glandular da mama e a do rato, um sarcoma fuso-celular.

Em certas ocasiões, há necessidade de empregar outros representantes zoológicos, como, no caso, por exemplo, do sarcoma infectuoso de Peyton-Rous, obtido da galinha e transplantado, por inoculação, à própria galinha.

As transplantações exigem uma série de elementos favoráveis para que sejam possíveis. Entre estes elementos há os de ordem do próprio enxêrto e os de ordem do organismo animal hospedeiro. Assim, entre os primeiros fatores, podem ser enquadrados:

- 1) — quanto mais jovens os tumores, maiores as possibilidades de êxito do enxêrto;
- 2) — as passagens sucessivas aceleram a marcha do enxêrto, conferindo-lhe uma espécie de virulencia;
- 3) — o tamanho e o volume dos fragmentos não devem ser muito pequenos, porque serão reabsorvidos rapidamente, nem podem ser muito grandes, porque a nutrição não se faz completamente.

Os fatores principais de ordem organica do hospedeiro, são :

- 1) — ser o hospedeiro da mesma espécie zoológica do enxerto (só excepcionalmente obtém-se um enxerto heterólogo);
- 2) — ser jovem o animal, porquanto, segundo Dustin, os animais velhos, apesar de mais cancerisáveis, são algo refractários aos enxertos;
- 3) — estar com perturbações metabólicas e endócrinas o hospedeiro.

Alguns fatores retardam, chegando mesmo à inibição do desenvolvimento do enxerto, como o calor, a gravidez, etc. Outros, pelo contrário, facilitam-no, como o frio, a escolha do testículo ou do ovário para pontos da enxertia, etc.

Os enxertos se podem fazer por dois métodos: o do fragmento ou do trocar (Bashford) e o da emulsão ou da injeção, cada qual com suas vantagens e inconveniências.

O método da emulsão permite uma dosagem mais perfeita, como acentua Simões Raposo (20), porém, tem o inconveniente de facilitar uma mais rápida destruição do fragmento enxertado, mormente nos casos de neoplasias do tipo encefaloide.

A técnica do método do fragmento pode interessar, tanto uma tumoração pequena, facilmente extirpável, sem o sacrifício do animal, como uma neoplasia volumosa, só possível de ser retirada com a morte do animal.

Em qualquer dos casos, segue-se a técnica seguinte, esquematizada:

- 1) — retirar os pêlos da região tumoral, ou com o emprego da navalha ou com o uso de depilatórios, fazendo a assepsia regional, com tintura de iodo fraca, como recomenda Roffo, ou com álcool — éter, preferência de Contamin;
- 2) — incisar a pele, libertando, com material rigorosamente esterilizado, as aderências, desbridando-as;

- 3) — enrolar os labios da ferida, com pinças de Kocher, pondo a descoberto o tumor, que é retirado e posto no líquido de Ringer;
- 4) — fragmentar as zonas perifericas do tumor, reduzindo-as a pedacinhos, do tamanho e volume aproximados de um grão de arroz;
- 5) — cuidar, agóra, do animal que vai receber o enxêrto, tendo os mesmos cuidados de assepcia, já citados, na região escolhida;
- 6) — abrir uma botoeira pequena, de meio a um centimetro de extensão, introduzindo uma tentacanela, que rompe as aderências sub-epiteliais e permite o depósito, a grande distancia do ponto de incisão, do fragmento a enxêrtar, à maneira de um tunel;
- 7) — suturar com agrafes, pincelando, novamente, a ferida com solução fraca de tintura de iodo ou, como aconselham alguns Autores, empregando o termo-cauterio.

No método da emulsão, usa-se da técnica seguinte:

- 1) — obtido o tumor, com os recursos preconizados na técnica anterior, colocá-lo em solução de Ringer ou em sôro fisiologico a 9%;
- 2) — as neoplasias moles, mais fcilmente, e as duras, com o emprego do triturador de Jean Mette, de Oslo, reduzi-las a um caldo, mais ou menos, uniforme, compreendendo toda a massa tumoral;
- 3) — usando seringas, bem calibradas, munidas de agulhas de 1 a 2 milímetros de diametro, introduzi-las, depois de completa assepcia regional, fazendo a injeção de modo rapido e brusco.

As duas técnicas exigem, principalmente, rigorosa esterilização do material e perfeita assepcia das regiões trabalhadas, porquanto a infecção altera, profundamente, o enxêrto, le-

vando-o à reabsorção ou prejudica sua estabilidade com a ulceração local. A escôlha das zonas perifericas do tumor a transplantar está baseada na maior riqueza de divisões celulares destas zonas. A porção central, mais distante do meio nutritivo, tem a vitalidade comprometida.

A região preferencial para o enxêrto é o flanco lateral, perto das glandulas mamárias, no tecido sub-cutaneo. Melhor do lado direito, pois as manobras são facilitadas. Podem-se, todavia, utilizar outras regiões ou outros órgãos, como os abdominais, os toracicos, os craneanos, etc. O enxêrto nas cavidades é mais bem tolerado com o emprego do processo da emulsão.

No caso dos enxêrtos pegados, a natureza histologica dos tumores transplantados inflúe no aparecimento dos primeiros nodulos. Assim, nos carcinomas, os nucleos iniciais palpaveis só aparecem aos 15 dias, enquanto, nos sarcomas, já aos 8 ou 10 dias percebem-se as massas tumorais em evolução. Os dois tumores essenciais do Instituto Experimental de Roffo, com os quais trabalhamos, evolúem, respectivamente, o sarcoma e o epiteloma glandular, em 40 e 60 dias, atingindo grande volume, às vezes, quasi do mesmo pêso da animal hospedeiro.

Para uma especificada experiência, em que o método comparativo é o ideal, os animais utilizados devem provir da mesma criação, ter a mesma idade, estar sob o mesmo regime higienico-alimentar, ser inoculados com a mesma dose e na mesma região, etc.

Finalmente, um enxêrto tumoral poderá dar:

- 1.º) reabsorção imediata;
- 2.º) reabsorção depois de pouco tempo;
- 3.º) desenvolvimento tumoral, a tal ponto que o animal succumbe;
- 4.º) rarissimamente, metastases ou disseminações à distancia.

Resultados das transplantações. Os fragmentos tecidulares enxertados são, geralmente, no capítulo do cancer experimental, neoplasias conservadas e transplantadas durante muito tempo, nos vários Institutos modelares do mundo, como os tumores de Roffo, já acima de 30 anos de constantes transplantações.

Pode, entretanto, haver necessidade de transplantar uma neoplasia desconhecida do pesquisador, que lhe não percebeu o comportamento histo-patológico, isto, é, numa linguagem pitoresca, não lhe descobriu as "manhas". Duas hipóteses poderão surgir: ou a tumoração enxertada não pega ou dá resultados positivos. Vamos desdobrar o estudo das suas hipóteses.

No primeiro caso, o enxerto é negativo imediatamente, ou, poucos dias após, desaparece, sem deixar vestígios. Alguns Autores explicam o fenômeno por uma reação do próprio organismo do hospedeiro, enquanto outros afirmam que a própria massa tecidual enxertada não se adaptou ao novo meio, com novas exigências e outros fatores biológicos vitais.

No caso das enxertias positivas também pode haver regressão e cura espontânea, como observou, entre outros, o experimentalista português Simões Rapôso (20).

Quando as neoplasias, lavadas nos enxertos, passam, em várias transplantações, de um animal para outro, há, quasi sempre, uma adaptação progressiva, aumentando, em cada novo enxerto, os casos de positividade. Assim, na suposição de positividade do enxerto, há a estudar as modificações sucedidas ao próprio enxerto e ao hospedeiro.

O fragmento enxertado é um verdadeiro tumor, comportando um estroma, nutritivo e um parenquima, específico. Notam-se os seguintes fenômenos biológicos:

- 1) — no segundo ou terceiro dia, o estroma começa a desaparecer, iniciando-se o processo na porção central do fra-

gmento, pela maior deficiência de alimentação e chegando à completa necrose;

- 2) — o parenquima, formado de elementos nobres, sofre, durante este período, apenas, alterações fisiológicas;
- 3) — enfim, renovado o estroma, começa o período de crescimento do enxerto por um processo de substituição constante de suas células. Borrel, entretanto, fazia depender este crescimento, das células circunvizinhas que, pelo contato do enxerto, chegavam logo à cancerização.

No organismo do hospedeiro, mormente na região do transplante, percebem-se fenômenos reacionais interessantes. De um lado, há o traumatismo que a ferida operatória provoca, movimentando os elementos de defeza. Do outro lado, há a reação natural que o enxerto, verdadeiro corpo estranho, traz. Assim, nota-se a marcha seguinte no processo de adaptação e incorporação do enxerto:

- 1) — apesar da reação imediata de corpo estranho, com a zona de elementos inflamatórios, pouco a pouco, diminuídos, a medida que o enxerto se adapta, formando, no final, uma barreira de tecido escleroso, verdadeira cápsula, apesar de tudo, o enxerto não é expulso;
- 2) — os tecidos circunvizinhos ao fragmento enxertado invadem-lhe o estroma, por seus elementos conjuntivos, estroma que vai, aos poucos, desaparecendo em necrose;
- 3) — um novo estroma é formado, com o mesmo aspecto histológico do estroma desaparecido, muito rico em vasos sanguíneos e contendo, também, inervação marcada;
- 4) — aos sete dias de iniciado o enxerto, já se nota perfeita continuidade entre os tecidos do enxerto e os do hospedeiro.

Passado algum tempo, variável com o tipo tumoral que o

enxêrto representa, o animal morre, por um dos seguintes mecanismos:

- 1) — por embolia pulmonar, de células cancerosas, que se deslocam do enxêrto, produzindo uma morte rápida;
- 2) — por intoxicação de produtos elaborados por infecção local, ulcerada a epiderma do ponto onde foi feito o enxêrto;
- 3) — por metástase em órgão essencial, aliás raríssima de observação;
- 4) — por uma causa intercorrente, fóra do enxêrto.

Todos os Autores, inclusive Loeper e Turpin, afirmam que
“Le rôle du terrain est considérable dans le développement des néoplasmes” (13),

mas, não basta a influência do terreno biológico, capaz de permitir a erprodução sistemática da neoplasia, em enxêrtos consecutivos, como sucede aos tumores de Roffo e que Jensen determinou, observando, hora por hora, os enxêrtos, como verdadeiras metatases, levadas de um organismo a outro.

Há a considerar fatores outros, físicos ou químicos, além do tipo histológico tumoral, influenciando, quer o hospedeiro, quer o próprio enxêrto. Substâncias químicas, como o ácido fênico, o clorofórmio, o eter, etc., que diminuem as positivities dos enxêrtos ;agentes físicos, como o calor e o frio, o primeiro, segundo as observações de Clowes e Baeslack (5), matando o desenvolvimento se atingidos 40° C. e o segundo, conforme Hertwig e Poll (10), diminuindo ou reduzindo os resultados positivos, apesar das experiências de Ehrlich, que enxêrtou, com êxito, fragmentos conservados, durante dois anos, a 8 e 12° C abaixo de zero; meios terapêuticos, como os raios X e o radium, exaltando, em doses fracas e iniciais, e reduzindo, até a extinção, o poder de enxertia de fragmentos tecidulares, etc.

Estas modificações evolutivas, verdadeiras flutuações da virulência, fôram denominadas por Bashford de ritmo dos enxêrtos.

Jensen, estudando o problema, estabeleceu sua célebre lei da hipersensibilização dos enxêrtos, confirmada pelas pesquisas do Imperial Cancer Research Fund, de Londres, pela qual a atenuação momentanea da virulência, por um meio físico, ou um agente químico, favorece o desenvolvimento ulterior dos enxêrtos.

Finalmente, há um problema muito interessante ligado aos transplantes de tumores mixtos. A observação mostra que um epitélio-sarcoma só permanece assim se a virulência de um tipo e outro tecidulares (epitelial e embrionário) está equilibrada. Rôto o equilíbrio, o enxêrto de tumor mixto produz ou um epiteloma ou um sarcoma, conforme Apolant.

Haalant, verificando que o epiteloma é mais sensível ao calor e que o sarcoma o é ao frio, expondo o fragmento a enxêrtar, durante uma hora, a 44° C e a 10° C, no primeiro caso obteve sarcoma e no segundo, epiteloma.

Além disso, vários Autores, como Ehrlich e Apolant, em 3 casos, observaram a transformação de um carcinoma em sarcoma; Jobling estudou a volta de um epiteloma, depois de muitas repicagens do enxêrto, dando sarcomas.

Para a explicação destes fenômenos há duas teorias principais. Uma, a de Russell (19), diz respeito à suplantação de um tecido por outro. Outra, a sustentada por Menétrier, é a da metaplasia celular.

Imunidade — Já vimos que nem todos os enxêrtos são positivos, mesmo escolhidos animais da mesma proveniência, com idade igual, sob alimentação semelhante. Há, deste modo, animais receptíveis e animais refratários aos enxêrtos neoplásicos. Um fator qualquer inflúe no fenômeno, desde que os trans-

plantas se fazem na mesma região e sob todas as condições propícias. Ao fator responsável ou ao conjunto de fatores responsáveis pela falta de desenvolvimento dos fragmentos enxertados, convencionou-se chamar de imunidade tumoral. Esta imunidade, própria dos blastomas, tem apenas, analogias com a imunidade microbiana, porquanto não é baseada em formação de anti-côrpos.

A imunidade tumoral, seguindo a orientação de Roussy, pode ser dividida em dois grandes grupos: natural ou espontânea e artificial ou provocada.

A primeira, imunidade zoológica, diz respeito à raça e à espécie animais e, de um modo geral, está intimamente ligada ao fenômeno dos enxertos heterólogos. O enxerto de neoplasia de um camondongo cinzento não é positivo em camondongo branco, embora sejam os animais da mesma ordem zoológica. O mesmo fenômeno pode ser verificado até com animais da mesma espécie e variedade.

A imunidade fisiológica depende do estado momentâneo do hospedeiro. Há certos fatores que impedem, normalmente, o desenvolvimento de enxertos, como a gravidez, a lactação, alguns estados de desnutrição ou de super-alimentação, etc. Cessadas, entretanto, as causas fisiológicas, desaparece, também, a imunidade.

A imunidade individual, permanente, tem sido objeto de múltiplas pesquisas, que se traduzem em inúmeras teorias explicativas.

Ehrlich, por exemplo, apresentou sua teoria atrépsica, baseada na seguinte experiência: enxertou, em rato, um epitelioma de camondongo, que se desenvolveu, até aos 8 ou 10 dias, para regredir e reabsorver-se, em seguida; fazendo, entretanto, antes da reabsorção, o enxerto do mesmo fragmento instalado no camondongo, no rato, obteve o desenvolvimento normal da enxêtia.

Bordet, procurou fazer analogia com as doenças infecciosas, lançando sua teoria dos anti-córpous tumorais, que não pode ser provada.

O fato existe, mas, a ciência, ainda, não pode dar a explicação necessária: há imunidade individual, porém, não se sabe, certamente, o mecanismo de sua ação.

Resumindo, a imunidade natural confere a certos animais a propriedade de resistir aos enxêrtos tumorais, mesmo que sejam, como manda Ehrlich, praticados em animais da mesma espécie e, preferentemente, adultos.

A imunidade artificial ou provocada pode ser ativa, às custas de enxêrtos-vacinas, ou passiva, com o emprego de sôros.

Bashford foi o primeiro cancerólogo a empregar a enxertia prévia de tecido embrionário ou adulto de rato, com o fim profilático de evitar o desenvolvimento de enxêrtos tumorais, obtendo sucessos em suas pesquisas.

Braunstein e Medigreceanu, principalmente, notaram a ação imunisante do baço, tanto que os animais esplenectomizados mostram um desenvolvimento do enxêrto muito mais pronunciado.

Schone também empregou tecidos da mesma espécie animal, geralmente, tecidos fetais, obtendo 77% de imunização em suas pesquisas, no rato.

Richet e Héricourt, em 1895, procuraram obter anti-córpous, injetando sôro sanguíneo de animais cancerosos, sem resultados, todavia, com hetero-anti-córpous. Só se pode trabalhar com iso ou auto-anti-córpous.

Blumenthal e Fichera, chefes das escolas teuta e italiana, observaram fermentos anti-cancerosos em autolisados de tumores, sendo, portanto, os precursores das experiências de Roffo e João Andréa.

Uhlenhut mostrou que a extirpação completa do enxêrto, já desenvolvido, conferia imunidade ao seu portador, mas, Rapôso obteve 54% e 83% de casos de positividade, se passados 30 ou 60 dias da ablação cirúrgica do fragmento enxêrtado.

Caspari procurou estabelecer uma imunidade artificial com os raios X, obtendo, resultados positivos na maioria dos casos.

Não se pode esquecer, entretanto, que

“La vacunación y resistencia que adquieren los animales, es solamente para el ingerto” (18),

como, muito bem, afirmou Roffo.

TRABALHOS CITADOS

- 1) — APOLANT, H. — Die epithelialen Geschwulste der Maus-Arbeiten aus dem Kuniglichen Institut fur experimentelle Therapie — Frankfurt — 1906.
- 2) — ARON, M E GRASSÉ, P. — Précis de Biologie animale — 1935.
- 3) — BORREL, E. — Le Problème du cancer — Paris — 1907.
- 4) — BORREL E HAALAND — Tumeurs de la souris — Comptes rendues de la Societé de Biologie, tomo LVIII, de 7 de janeiro — 1905.
- 5) — CLOWES, G. E BAESLACK, F. — On the influence excited on the Virulence of Carcinoma in Mice by subjecting the Tumor Materials to Incubation previous to Inoculation — Journal of Experimeneal Medicine, vol. VIII — 1906.
- 6) — DAGNONET — Transmissibilité du cancer — Médecine scientifique, agôsto — 1903.

- 7) — FIRKET — De la Réussite de greffes sarcomateuses en séries — Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique — 1892.
- 8) — FLEXNER E JOBLING — Infiltrating and metastating Sarcoma of the Rat — Journal of American Medical Association, vol. XLVIII — 1907.
- 9) — HANAU — Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinome — Forsch der Medizin, tomo V — 1889.
- 10) — HERTWIG E POLL — Zur Biologie der Mauseumoren — Abhandlg. der Acad. der Wissensch. — Berlin — 1907.
- 11) — JENSEN — Experimentelle Untersuchungen uber Krebs bei Mäusen — Centralblatt für Bacteriologie — 1903.
- 12) — LOEB, Leo — Ueber Transplantation eines Sarkoms der Thyroidea bei einer weissen Ratte Virchows Archiv — 1902.
- 13) — LOEPER, MAURICE E TURPIN, RAYMOND — Influence de la castration testiculaire sur l' évolution des greffes d' epithélioma chez la souris blanche — Bulletin de l' Association française pour l' étude du Cancer, tomo XIV, n.º 2, pag. 67 — 1925.
- 14) — MAYET — Sur l' Inoculation du cancer — Comptes rendues de l' Académie des sciences — 1893 — 1904 — 1905.
- 15) — MAYET — Développement du Cancer chez les animaux par le suc cancéreux de l' homme sans éléments figurés — Lyon Médical — 1904.
- 16) — POLICARD, A. — Précis d' Histologie Physiologique — Paris — 1922.

- 17) — REALE — Tentativi d' inoculazione sperimentale del sarcoma cutaneo — Napoles — 1902.
 - 18) — ROFFO, ANGEL H. — Cancer Experimental — Buenos Aires — 1914.
 - 19) — RUSSEL — VIII E REPORT — Imperial Cancer research fund — Londres — 1923.
 - 20) — SCHAMONI, HEMANN — Carcinome und Sarcome. Eine statistische Untersuchung — Zeitschrift für Krebsforschung, vol. XXII, pag. 24 — Berlim — 1924.
-