

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Departamento de Anatomia Patologica — Diretor: PROF. DR. LUDGERO DA CUNHA MOTTA

O FATOR CONSTITUCIONAL DO CANCER ESTUDADO NO RATO PELO METODO DA PARABIOSE

CARLO FOÁ e UBIRAJARA MONTEIRO

O desenvolvimento de tumores malignos, como aliás de qualquer processo patológico, está condicionado a uma constelação de fatores, sendo de notar que alguns deles, devido á sua aparente predominancia, costumamos chamal-os de fatores *causais*. Assim se fala do 3,4-benzopirene, como de uma “causa” de cancer; e não se tem tomado na devida consideração o fáto deste fatôr cancerogeno, estar, por sua vez, condicionado a fatôres diferentes, que podem ser resumidos na palavra: predisposição constitucional, disposição de especie, de individuo e de tecido. Tanto isso é verdade que, no coelho e no rato, o cancer cutaneo produzido pelo benzopirene desenvolve-se muito menos do que no camondongo, e que existem regiões da pele ou das mucosas onde a reacção se faz mais facil e rapida do que em outras, sob a acção cancerogenica do hidrocarbureto.

A variação individual da resposta é ainda maior frente a outros fatôres oncogenicos, como o aminazotoluol, cuja acção cancerogenica sobre o figado aparece muito variavel e, talvez, condicionada á alimentação e ás reservas de glicogenio e de vitaminas presentes naquele orgão. A degeneração cancerosa do papiloma de Shope, no coelho, depende com toda a certeza, de outros fatôres irritantes accessoriôs, que colaboram com a virus-proteina para transformar a neoformação benigna em maligna. Portanto, não ha duvida de que entre os fatôres que condicionam ou inibem o desenvolvimento do tumor maligno, predomina o fatôr constitucional genetico.

Com efeito, a genetica moderna, começou a penetrar na oncologia experimental, seja no estudo da herança de tumores expontaneos em certas especies animais — como o cancer da mama, na femea do camondongo — seja orientando pesquisas sobre a receptividade neoplastica a estímulos cancerogenicos de linhagens murinas selecionadas e puras, isto é, omozigotas para o maior numero possivel de caracteres. Foram, assim, selecionadas linhagens murinas, nas quais a incidencia do cancer mamario excede a 70%, e outras que são pratica-

mente imunes ao tumor. Altamente interessante é a observação de Kreyberg (1) em que o complexo dos fatores geneticos que favorecem o aparecimento do cancer espontaneo da mama, não são os mesmos que condicionam a maior receptividade á acção oncogenica do alcatrão. Parece, portanto, não se poder falar em uma generica *diatese oncoplastica*, mas de fatores de predisposição diversos, frente a diferentes fatores cancerogenicos, e talvez, dissociados e presentes em cromosomas outros.

As pesquisas que melhor procuraram analisar a receptividade oncoplastica sobre bases constitucionais geneticas são as de Dobrovkaia, Zavadkaia e Adamova (2). Tendo á sua disposição linhagens murinas indenes de cancer espontaneo, as autoras russas trataram um grande numero de animais dessas linhagens: (até 1547) com alcatrão ou com 1, 2, 5, 6 — dibenzoantracene, ou com radon, ou com uma espiroqueta (Sodoku). A espiroqueta não deu resultado, mas os outros fatores deram resultados omogeneos, isto é, o aparecimento de epitelioma, quando aplicados externamente na pele, e de sarcoma quando injetados em baixo da pele. Nunca apareceram tumores na mama ou em outras glandulas, a não ser em linhagens que continham elementos de uma outra, com ocorrencia de tumores espontaneos. Pode-se, portanto, afirmar que, enquanto o tumor espontaneo da mama é condicionado a fatores constitucionais, os tumores provocados por hidrocarburetos são estrictamente dependentes do fator externo. E, todavia, não se póde negar que, tambem, esta generica reacção ao fator externo, não seja, em alguns aspectos, dependentes do terreno constitucional. As autoras russas verificaram que nas linhagens murinas indenes de cancer, existem tendencias a doenças diversas: lesões hepaticas, diatese hemorragica, hiperplasia tireoideana, linfadenopatia, dermatose. Pois bem, essas disposições patologicas diferentes determinaram algumas diferenças na reacção oncoplastica ao hidrocarbureto, com o aparecimento da alopecia total nas familias com tendencia á dermatose e de quadros leucemicos ou esplenomegalicos nas com tendencia á linfadenopatia.

As referidas autoras estudaram tambem a acção dos hidrocarburetos e do radon em familias murinas com alta incidencia de cancer mamario (53,5%) e os resultados, em 1184 camondongos foram complexos e de não facil interpretação. O estimulo local provocou o desenvolvimento habitual de tumores *in situ*, mas não sómente não facilitou o aparecimento do cancer racial espontaneo da mama, como frequentemente o diminuiu! Desta observação surgiu a hipotese de que os fatores cancerogenicos externos sejam talvez capazes de substituir uma nova fórma de tumor local, pela forma tumoral que teria aparecido espontaneamente por forças geneticas e constitucionais.

Este problema foi lançado tambem por Cramer (3), baseando-se em verificações estatisticas no homem. Quando n'uma povoação a incidencia do cancer prevalece em um dado orgão, em virtude de causas do ambiente, profissionais ou parasitarias, nessa mesma povoação a incidencia de tumores em outros orgãos diminue. Um fenome-

meno analogo se verifica nos dois sexos, considerados como raças cromosomicamente diferentes: a frequencia do cancer do sistema genito-mamario na mulher não implica em uma maior tendencia oncoplastica geral, sendo compensada pela menor frequencia, em relação ao homem, do cancer de outros órgãos, particularmente da boca, do esofago e do estomago. Mas, as conclusões de dados estatísticos devem ser feitas com cuidado porque elas podem ser diferentemente interpretadas. Assim, Dormanns (4) observa que a predominancia do cancer em um órgão provoca o desaparecimento de individuos antes de que, possivelmente, neles se desenvolvam tumores em outros órgãos, tanto mais que, a maxima incidencia de tumores produz-se nos diversos órgãos, em edades diferentes.

Quando se fala em fatores hereditarios, faz-se referencia á caracteres ligados a unidades materiais presentes nos cromosomas, isto é, aos gêns hereditarios. Póde-se, portanto, afirmar que existem gêns responsaveis pela reação oncoplastica á fatores cancerogenicos ou, mais ainda, que existem anormalidades do sistema dos gêns, das quais resulta o caracter hereditario do aparecimento de tumores malignos, como certos melanomas observados por Stark, na *Drosophila* (5), e o glioma da retina, no homem. Além dos fatores cromosomicos foram evidenciados fatores extra-cromosomicos na transmissão hereditaria do cancer. (Little (6), Korteweg (7), Mac Dowell (8). Assim, o cancer da mama e a leucemia dos camondongos (definidos como forma neoplasica sistemica), seguem as leis da herança matroclina, cabendo prevalentemente ás femeas a transmissão hereditaria da doença.

Cruzando-se femeas de linhagem oncoplasticas com machos de linhagens imunes, obtem-se uma decendencia cancerosa muito mais numerosa do que cruzando femeas de linhagens imunes com machos de linhagens oncoplasticas. Como a herança cromosomica implica em igual importancia no patrimonio genetico masculino e feminino, deve-se concluir que na herança matroclina manifesta-se uma influencia extracromosomica, na qual prevalece o citoplasma ovular. (A. Kühn (9)

Para fornecer a prova de que o fator da alta incidencia do cancer da mama é ligado ao citoplasma do ovo, precisava fazer variar em grupos de individuos a quantidade de cromatina derivada da linhagem cancerosa e da linhagem sã, mantendo constante a origem do citoplasma ovular, ou vice-versa. Murray e Little, por meio de cruzamentos oportunamente estudados, obtiveram quatro grupos de individuos:

A) com 75 % de cromatina da linhagem cancerosa e o citoplasma da linhagem sã;

B) com 75 % de cromatina e tambem o citoplasma, da linhagem cancerosa;

C) com 75 % de cromatina e tambem o citoplasma da linhagem sã;

D) com 75 % de cromatina da linhagem sã e o citoplasma da linhagem cancerosa.

Pois bem — a incidencia percentual do tumor foi a seguinte:

em A) — 7,14 %

em B) — 53,4 %

em C) — 6 %

em D) — 50,86 %

o que demonstra claramente que a incidencia do tumor é ligada ao fato de o citoplasma derivar ou não de mãe de linhagem cancerosa.

Esta doutrina da transmissão hereditaria extracromosomica pareceu sofrer seria critica por parte de Bitner (10), segundo o qual as camondongas nascidas de mães de linhagem cancerosa só passam a adoecer quando mamaram o leite materno. O leite veicularia portanto um agente ainda desconhecido, causador da futura canceração da glandula mamaria. Segundo a nossa opinião, a descoberta deste fator oncogenico externo, que aliás se acha presente não só no leite mas tambem em diferentes órgãos das mães de linhagem cancerosa, não exclue a existencia do fator genetico extracromosomico.

Verificou de fato o proprio Bitner que nas camondongas de linhagem isenta de cancer, o aleitamento por amas de linhagem cancerosa não faz aparecer o tumor. Falta nelas o fator genetico constitucional necessario ao aparecimento do tumor. Existiria portanto um "complexo cancerogenico" para cuja integração deveria coexistir um fator genetico constitucional, o fator lacteo, e um fator hormonal. Thales Martins (11) encara este ultimo na sua verdadeira luz, quando admite que os hormonios ovarianos não tem neste caso papel cancerogenico, só constituindo o fator necessario à morfogenese da glandula mamaria, o que é base indispensavel para, na propria glandula, se encontrarem sucessivamente as condições do desenvolvimento do cancer.

Muito se fala em alterações precancerosas, sem que se possa prever o gráu de maior ou menor probabilidade que elas teem de gerar o tumor maligno. Frequentemente o fatôr constitucional influe em determinar a intensidade de processos proliferativos, devidos a um estimulo qualquer, processos que, num segundo tempo, podem assumir o caracter de malignidade. Consideramos, por exemplo, o xeroderma pigmentosum; consiste esta doença numa hipersensibilidade fótica da pele, devido a fatôres hereditarios constituídos por gêns de efeito subletal. Desde que a criança predisposta esteja em exposição á luz solar, aparece uma série de processos irritativos da pele, de natureza flogistica, com longas fases de restauração, durante as quais, frequentemente, ha logar o desenvolvimento de canceres multiplos da pele. Neste caso não se póde dizer que o proprio cancer seja constitucional ou hereditario, mas o é a hipersensibilidade fótica da pele, que conduz á longa odisséa das reações inflamatórias, sobre as quais implanta-se o cancer. Do mesmo modo, o cancer intestinal que se manifesta na polipose hereditaria do intestino, não é por si mesmo

nem constitucional e nem hereditário; o é a polipóse, que condiciona secundariamente o aparecimento do cancer.

O problema da herança do cancer deve ser encarado mais como problema da transmissão hereditaria da tendencia a adoecer de tumor maligno, que da propria transmissão do tumor. Encarando-o desta forma, admite-se que o fator hereditario consiste na capacidade ou não de reagir ao estimulo oncogenico, considerado por sua vez como fator necessario ao desencadeamento da regeneração atípica. A dificuldade principal no estudo da genetica dos tumores humanos está no fato de se encontrarem entre os individuos considerados “sãos”, também os que, mesmo não manifestando a doença, podem transmiti-la à descendencia (eterozigotes) e os que, sendo homozigotes para o caracter neoplastico, não tiveram a oportunidade de manifestar o tumor só por falta do estimulo oncogenico.

Alem disso, se se admite que o aparecimento do tumor seja condicionado a dois fatores, um hereditario e constitucional, o outro causal, para estudar o primeiro deveria ser mantido constante o segundo, o que se procura fazer na oncologia experimental. Mas um ponto que nos parece essencial é o seguinte. Considera-se geralmente, do ponto de vista genetico, como individuo são o que não adoeceu de cancer, e “canceroso”, o que tinha as condições constitucionais para reagir positivamente ao estimulo oncogenico. Parece-nos importante considerar como tipo geneticamente eficiente o que não adoece de cancer por ter em si mesmo forças que o impedem; isto é, por ser positivamente refratario ao estimulo oncogenico. Existem de fato não somente as linhagens oncorreceptivas, como também as *oncorresistentes* ou *oncorrefratarias*, para não dizer *oncoimunes*, o que sugeriria uma interpretação antecipada da oncorresistencia. O jogo dos fatores hereditarios não deve ser portanto limitado aos alelomorfos: *canceroso* (ou oncorreceptivo) e *são* (não receptivo), mas tem que ser considerado também o fator da “*oncorresistencia*”, que vai alem da simples falta de receptividade.

Os fatores hereditarios constitucionais seriam portanto dois, opostos: a *oncorreceptividade* e a *oncorrefratariedade*, ao reagir a estimulos oncogenicos.

Acreditamos que as duas propriedades geneticas, e portanto constitucionais, não representam fatores absolutos, podendo talvez ser encontradas receptividade ou refratariedade relativas à qualidade dos estimulos oncogenicos: maximas e especificas para os tumores que nos parecem “espontaneos”, por não identificarmos o fator oncogenico imediato; minimas diante de estimulos oncogenicos aspecificos e violentos, como são os hidrocarburetos cancerogenos.

Poder-se-ia esperar que o problema da herança oncogena teria sido esclarecido pelos casos dos gemeos monocoriais que, derivando do mesmo zigote, possuem patrimonio hereditario identico. Na hipotese de que o tumor seja unicamente devido a fatores hereditarios, quando ele aparecesse num dos gemeos, deveria surgir também no outro, em sede identica, o que, aliás, foi observado em alguns casos.

Halliday-Croon (1913) verificou o contemporaneo aparecimento de cancer uterino em duas gêmeas monocoriais; Hedinger (1915) cita o caso de duas gêmeas monocoriais nas quais um carcinoma primitivo do figado apareceu na idade de 71 e 77 anos; Burkard (1922) lembra o caso de duas g. m. nas quais apareceu a 21 anos de idade um fibroadenoma da mama esquerda. Dameshek, Saitz e Arbor (1929) observaram o caso de dois g. m. falecidos ambos a 56 anos de idade por leucemia linfatica. Numerosos são os casos analogos registados na literatura, mas não menos numerosos são os casos nos quais o tumor apareceu nos dois g. m. em sede diferente, ou apareceu num só e não no outro.

O fáto de não terem os gêmeos monochoriais a mesma incidencia do cancer, a não ser em numero limitado de casos, pôde ser interpretado admitindo uma individualidade constitucional tão especifica, que supera até a identidade do patrimonio hereditario dos mesmos gêmeos. Mas, pode-se, ao contrario, admitir que a constituição individual não seja o fatôr predominante, e que o sejam fatôres oncogênicos externos, cuja acção pôde se manifestar em um e não no outro gêmeo. Seja como fôr, não ha duvida de que o fatôr constitucional, devido á herança biologica, representa, na maioria dos casos, um elemento indispensavel para o desenvolvimento do tumor maligno ou para determinar o aparecimento de lesões predisponentes a successivas transformações de natureza maligna.

* * *

A prova experimental mais certa da importancia do fator constitucional no desenvolvimento do cancer, consiste na existencia de linhagens de ratos e de çamondongos nas quais não sómente não aparecem, por muitas gerações, tumores expontaneos, como tambem não pegam tumores enxertados; ao passo que, em outras linhagens o tumor enxertado pega com facilidade na grande maioria dos individuos. Esta "imunidade" natural não encontrou, por enquanto, uma explicação satisfatoria. Será ela devido aos humores do organismo? ou aos tecidos? O fato do sôro de animais canceroresistentes não proteger os receptores contra o cancer enxertado, não é argumento suficiente para se negar a existencia de principios ou propriedades antitumorais no sangue do animal resistente. Talvez, para que estas propriedades se manifestem, se exijam grande massa de sôro e um longo praso de acção, condições estas bem dificeis de serem realizadas, a não ser pelo método que fórma o objecto da presente pesquisa: a parabiose.

Consiste este metodo, como é sabido, em unir dois animais pelos flancos, formando uma soldadura entre as paredes toraxicas, peritoneais, musculares e cutaneas. Assim que se fórma uma ponte destas paredes, entre os dois animais, e que as duas cavidades abdominais se comuniquem amplamente, formando entre si uma unica. Além da comunicação humoral estabelecida entre os dois animais pelo liquido peritoneal, irão gradativamente abrindo-se vias linfaticas e sanguiferas comuns na ponte muscular e cutanea que une os parabiontes.

Depois de um certo tempo, eles deveriam constituir um unico individuo, do ponto de vista humoral.

Numerosas pesquisas foram feitas no sentido de estudar as interrelações humorais e endocrinas entre os parabiontes (Sauerbruch, Morpurgo, Thales Martins), chegando-se á demonstração certa do intercambio de hormônios e de substancias extranhas ministradas a um só dos parabiontes. Mas, a existencia deste intercambio e de reciprocas influencias endocrinas entre os parabiontes, ainda não significa que eles cheguem a constituir verdadeiramente um individuo só, do ponto de vista da individualidade constitucional.

O problema pode ser estudado por metodos diferentes, entre os quais escolhemos os dois seguintes, baseados sobre as seguintes perguntas:

a) o enxerto de tecidos ou organs de um para o outro parabionte terá o valor e fornecerá os resultados dos enxertos homo ou autoplásticos?

b) um tumor maligno, espontaneo ou experimental, afetando um dos parabiontes, afetará necessariamente tambem o outro, ou os dois individuos, conservarão as propriedades constitucionais de resistencia ou de receptividade pelo dado tumor?

Deixando para outra publicação os resultados da primeira pesquisa, relataremos aqui o que se refere á segunda.

Temos que lembrar um antigo trabalho de B. Morpurgo, encarando a problema sob o mesmo ponto de vista. Infelizmente não nos foi possivel ler o referido trabalho no original, e devemos a uma recente carta pessoal do proprio Autor o conhecimento dessas interessantissimas pesquisas. Dispunha o Prof. Morpurgo de duas linhagens de ratos, das quais uma praticamente refrataria ao enxerto de um sarcoma, e a outra muito sensivel, na qual o sarcoma enxertado pegava em 80 a 100% dos individuos. Morpurgo operava a parabiose entre ratos pertencentes ás duas linhagens e, depois de um certo tempo, procedia ao enxerto do sarcoma de duas maneiras diferentes: enxertando uma fatia do tumor em baixo da pele ao longo da cicatriz dorsal, ou colocando-a a cavalo na cicatriz ventral da celostomia, de maneira que uma metade da fatia pendesse na cavidade abdominal de um dos parabiontes, e a outra, na cavidade abdominal do outro. O resultado dessas experiencias foi muito evidente: o tumor enxertado pegou e se desenvolveu só no lado do animal receptivo, atrofiando-se no parabionte refratario. Como não dispusessemos de linhagem de ratos refratarios ou receptivos ao sarcoma conservado ha anos no Departamento de Anatomia Patologica, em successivos transplantes, não nos foi possivel repetir a interessante experiencia de Morpurgo.

Quando o tumor enxertado em baixo da pele, ao longo da cicatriz dorsal, de modo simetrico entre os parabiontes, o seu desenvolvimento se produz tambem simetricamente, ocupando cerca do mesmo volume, em relação aos dois animais, (Fig. 1)



FIG. 1

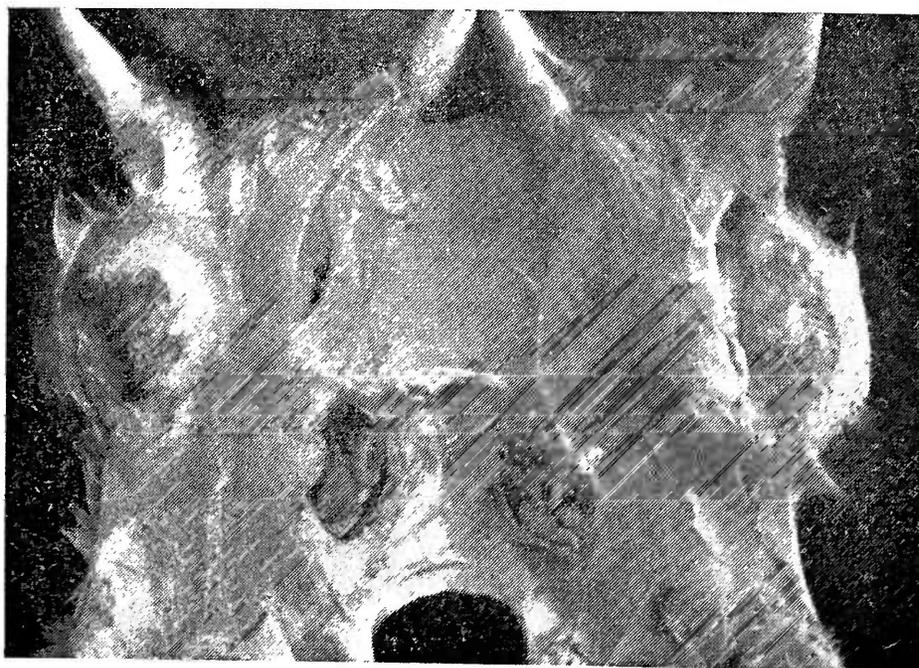


FIG. 2

Enxertando dois pequenos fragmentos, praticamente do mesmo volume, em baixo da pele dos flancos externos dos parabiontes, os dois sarcomas crescem paralelamente. (Fig. 2) Tudo isso, entretanto, não tem referência alguma com o assunto da constituição individual; apenas tem o valor de demonstrar que, quando os parabiontes pertencem a raças receptivas, o fato de serem unidos em parabiose em nada inflúe na péga e no desenvolvimento do tumor nos dois animais. Isso não admira, porem, está em contradição com a afirmativa de Albrecht, o qual diz que a parabiose impede o desenvolvimento dos tumores enxertados. Ficamos com a opinião de Morpurgo, quando ele afirma que a aparente contradição depende de os parabiontes se encontrarem ou não em perfeito equilíbrio de nutrição. Quando um dos dois — o que frequentemente acontece — se atrofia, enquanto o outro aumenta de peso ou mantém o peso primitivo, no parabionte atrofiado o tumor, ou não péga, ou quando já desenvolvido, regride. Este fenomeno, aliás, se verifica também em animal isolado, observando-se que o tumor enxertado regride quando aparecem condições de desnutrição geral.

Devemos a uma observação fortuita, a demonstração mais interessante do quanto nos não teria sido possível realizar, de outro modo dada a ausência de raças refratárias ao sarcoma do qual dispunhamos. Um casal de ratos mestiços, fêmeas pertencentes a famílias diferentes e unidas em parabiose desde muito jovens, viveram um ano em perfeito equilíbrio de nutrição e sem que se verificasse o menor incidente, com o aumento progressivo e notável de peso até a idade adulta. Um dia, esses animais foram encontrados mortos, sem que nos dias precedentes fossem notados sintomas de estarem doentes. Á autopsia demonstrou que um dos parabiontes apresentava um tumor generalizado, com metastases multiplas em todos os órgãos abdominais e até no pulmão. (Fig. 3) As alças intestinais estavam coladas pelas metastases mesentericas, e na cavidade abdominal comum aos dois animais achava-se um derrame hemorragico no qual, além das células sanguíneas, existiam células de descamação do peritoneo e células tumorais. A superfície do peritoneo parietal do parabionte canceroso estava inteiramente avermelhada pela invasão sanguínea de seus vasos dilatados. Mas, o que mais chamava a atenção era o fato de faltar ao outro parabionte qualquer sinal de tumor, apresentando a superfície do peritoneo parietal, assim como do visceral, um aspecto perfeitamente translúcido e normal, sem a menor vasodilatação. Os dois diferentes aspectos do peritoneo estavam nitidamente delimitados ao longo da linha cicatricial do peritoneo, no sentido longitudinal da soldadura dos parabiontes.

O exame histológico do tumor, feito pelo dr. Paulo Tibiriça, revelou o diagnóstico de angioendotelioma, e sobre esse caso o mesmo dr. Tibiriça publicou um trabalho encarando-o sob o aspecto da possível etiologia do tumor. (12).

Achamos que dificilmente se poderia encontrar um caso de tão grande evidencia como o nosso, para demonstrar a estricte individual

lidade constitucional e sua influencia na reação do organismo á invasão de um tumor tão maligno, como o que espontaneamente apareceu em um dos nossos parabiontes, respeitando completamente o outro. Não sómente neste ultimo não houve a minima invasão tumoral, mas até a reação peritoneal inflamatória, da qual originou o derrame hemorragico, se mostrou nitidamente delimitada ao folheto peritoneal



FIG. 3

do animal doente, enquanto que o derrame invadiu todo o espaço da cavidade abdominal, comum aos parabiontes.

A longa convivência em comunhão humoral, em nada modificou a constituição individual no que diz respeito á refratariedade ou receptividade oncoplástica; cada um dos parabiontes guardou a sua própria individualidade e com a oposição nitida de ambas. O organismo refratário não permitiu que nele se implantasse uma célula tumoral, capaz de desenvolver o tumor e nem deixou que nele vivesse ou se desenvolvesse qualquer agente eventual cancerígeno.

Devemos, pois, concluir que a refratariedade ou imunidade, seja humoral ou tecidual em relação ao tumor maligno, constitui uma propriedade fundamental do organismo, que o faz resistir á invasão do

tumor, mesmo quando se verifiquem as condições mais oportunas, como são as criadas por uma parabiose de longa duração. O fato de viverem os parabiontes em continuo intercambio humoral não constitue, do ponto de vista da constituição, um individuo unico, guardando cada um deles a mais especifica individualidade organica, dados os fatores imutaveis hereditarios e constitucionais.

Isto não exclue, entretanto, a possibilidade de se obter um enfraquecimento qualquer da refratariedade constitucional do rato onco-resistente, criando nele aquelle “periodo sensivel” que precede e condiciona o aparecimento da “disposição geral aos tumores” (Fischer-Wasels e Büngeler). (13) Pôr meio de substancias toxicas, ou dotadas de acção cancerogenica ou ainda de fatores fisico-irritantes, tais como as radiações ou queimaduras, esplenectomia ou pelo bloqueio do S. R. E., conseguiu-se transformar processos proliferativos benignos em neoplasias malignas, facilitando, em alguns casos, a formação de metastases.

Pesquisas semelhantes seria talvez interessante repetir em parabiontes portadores de tumores experimentais, porém julgamos que elas pouco acrescentariam aos resultados obtidos em individuos isolados.

O fenomeno que nos foi dado observar e que aqui descrevemos, isto é, o aparecimento de um tumor maligno espontaneo em um dos parabiontes, sendo o companheiro refratario, representa uma eventualidade tão casual e rara, que não se presta a tentativas feitas com o intuito de enfraquecer a refratariedade constitucional do parabionte imune. De qualquer modo, em nada poderia este resultado modificar o valor do caso que acabamos de ilustrar, e que demonstra a influencia fundamental da constituição, em adoecer de cancer ou em resistir ao tumor.

B I B L I O G R A F I A

- 1 — KREYBERG — (Am. J. of Cancer — 24. 554 — 1935).
- 2 — DOBROVOLKAIA, ZAVADSKAIA, ADAMOVA — Bull. Ass. Franc. pour l'étude du Cancer — 27, n. 4 — 1938 e 28, n. 1 — 1939).
- 3 — CRAMER — (Congr. Int. du Cancer — Bruxelles 1936).
- 4 — DORMANN — (Congr. Int. du Cancer — Bruxelles 1936).
- 5 — STARK — Amer. J. Cancer — 31. 253. 1937.
- 6 — LITTLE — Am. J. Cancer — 27. 55. 1936.
- 7 — KORTEWEG — Lewenhoek Vereinig — Amsterdam 1935.
- 8 — MAC DOWELL — Am. J. Cancer — 26. 85. 1936.
- 9 — A. KÜHN — Z. f. Züchtungskunde — 12. 443 — 1937.
- 10 — J. BITNER — Am. J. Cancer — 30. 530. 1937 e 36. 44. 1939 — J. of the Nat. Cancer Inst. 1. 155. 1940.
- 11 — THALES MARTINS — O Hospital — XXII. 339. 1942.
- 12 — P. Q. T. TIBIRIÇÁ — Anais da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo — 1941. II. 641.
- 13 — W. BÜNGELER e F. L. ALAYON — Arq. Cir. Clin. e Exp. — II, 1938 n. 2.

Levantamos

AS DOSAGENS



DE ACORDO COM AS NECESSIDADES DA TERAPEUTICA
MODERNA

Bevitona

Bevitona

(SELECTO)

BRASIL

FORTE

CADA AMPÔLA CONTÉM
25 MGRS. DE VIT. B₁

Caixas de 5, 20 e 100
ampôlas a 5 mgrs. de
Vit. B₁

Caixas de 3 e 10
ampôlas, a 25 mgrs. de
Vit. B₁