

MENSAGEM
AOS
MÉDICOS

7-6-85

*Romero
Beyr*

METASTASES

DEZEMBRO DE 1971

5.994
86m
971
IOTEC

CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER



Ministério da Saúde
Secretaria de Assistência Médica
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER
Praça da Cruz Vermelha, 23 — ZC - 86
Rio de Janeiro — GB

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER



MINISTÉRIO
DA
SAÚDE

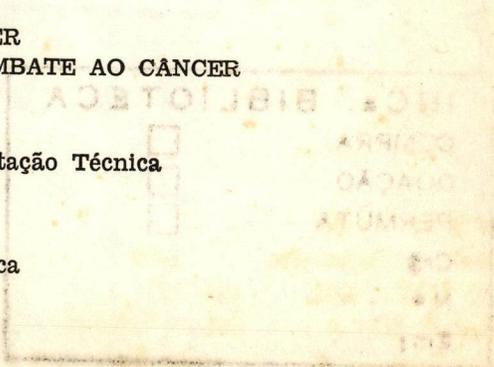
Ministro Francisco de Paula da Rocha Lagoa

Secretaria de Assistência Médica
Hugo Vitorino Alquéres Batista

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER
Moacyr dos Santos-Silva

Serviço de Programação e Orientação Técnica
Luiz Neves

Setor de Epidemiologia e Estatística
Maria Berila Conceição



616.994
5586m
Ex. 2 MEMOTEC

UNISIS INVENTÁRIO 2006



102902

6954

INCA - BIBLIOTECA
MEMÓRIA TÉCNICA
Nº REGISTRO 169/10
EM 28 DE 12/10

INCA. BIBLIOTECA	
COMPRA	<input type="checkbox"/>
DOAÇÃO	<input checked="" type="checkbox"/>
PERMUTA	<input type="checkbox"/>
Cr\$	
N.º	723/83
Em:	18/10/83

Ex. 2



Metástases

DR. ANIBAL SILVANY FILHO

Professor de Histologia da Escola Bahiana de Medicina

**Chefe do Departamento de Ensino e Pesquisa do
Hospital Aristides Maltez — Salvador — Bahia**

Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Cancerologia

ÍNDICE

	pág.
Apresentação	5
Metástases	7
Notas históricas	8
História natural do Câncer	9
Mecanismo de formação das metástases	13
Notações da semântica	22
Imunologia e câncer	32
Timo — importância da imunologia	42
Fatores que interferem na produção e desenvolvimento das metástases	47
Alguns aspectos especiais	48
Sugestões para leitura	50

APRESENTAÇÃO

A Divisão Nacional de Câncer considera a divulgação de temas referentes à Cancerologia, entre os médicos não especializados e os estudantes de medicina, um dos pontos básicos para o bom êxito da Luta Contra o Câncer no país.

Desde há alguns anos, a União Internacional Contra o Câncer, refletindo o pensamento de eminentes cancerologistas, tem recomendado que o ensino da Cancerologia seja incluído nos Currículos das Universidades. Nos Congressos Nacionais e Internacionais de Câncer, o ensino da Cancerologia tem sido tema para mesas redondas, conferências e é uma preocupação permanente. Em muitos países, hoje, as Universidades já oficializaram a Cancerologia em seus currículos médicos. Trata-se de uma inadiável exigência médico-educacional, mormente quando sabemos que uma expressiva percentagem (mais de 40%) de pacientes que se submetem, tardiamente, aos tratamentos especializados, assim o fazem, em grande parte, por culpa do despreparo profissional.

No Brasil ainda há uma grande deficiência no que se refere ao ensino da Cancerologia. Devido a essa lacuna na formação médica, a Divisão Nacional de Câncer, cumprindo uma das suas finalidades, resolveu promover a divulgação do tema entre os médicos não especializados e os estudantes de medicina. Para a consecução desse objetivo, convidou experimentados cancerologistas brasileiros para elaborarem diversos trabalhos sobre Cancerologia, dentro de um programa — Mensagens aos Médicos. Pretende a Divisão Nacional de Câncer, com a apresentação desses trabalhos, criar uma nova mentalidade entre os médicos e acadêmicos de medicina, no que diz respeito à complexa problemática do câncer.

A presente mensagem, a 2.^a de uma série, foi escrita pelo Dr. Anibal Silvany Filho e elucida um dos aspectos mais interessantes da Cancerologia.

Dr. Moacyr dos Santos Silva
Diretor da Divisão Nacional de Câncer
Superintendente da Campanha Nacional de Combate ao Câncer

METÁSTASES

(Noções Elementares)

Este trabalho, escrito em estilo didático, reúne informações sobre a "Biologia das Metástases", pondo o assunto ao alcance dos que se iniciam em cancerologia.

A matéria é exposta segundo conceitos atuais, contrariando, por vêzes, postulados clãssicamente estabelecidos.

O estudo particularizado das metástases permite compreender as tendências terapêuticas em voga.

NOTAS HISTÓRICAS

- 1829 — O termo **METÁSTASE** foi usado, pela primeira vez, na literatura médica, por **RECAMIER**, para designar o que ocorreu em doente com câncer da mama que desenvolveu crescimento secundário no cérebro.
- 1863 — **WIRCHOW** atribuiu a disseminação metastática dos tumores à circulação de humores tumorais, antes que à entrada das células cancerosas na circulação linfática ou venosa.
- 1865-1872 — **THIERSHE** (1865) e **WALDAYER** (1872) estabeleceram que as metástases são devidas à embolização de células do tumor.
- 1897 — **GOLDMANN** revela que a presença de células tumorais circulantes não significa, necessariamente, a formação de metástase.
- 1952 — **ZEIDMAN** e **BUSS** provaram, experimentalmente, que as células tumorais transitam através dos capilares pulmonares.
- 1954 — **HARTFIELD** concebeu que as células tumorais malignas podem permanecer segregadas da circulação, sem ativa proliferação, **dormentes**, podendo, muito mais tarde, voltar a exibir sua capacidade proliferativa para determinar metástases.
- 1955 — **FISHER**, **TURNBULL** e **ENGEL** demonstraram que as células tumorais, desprendidas de um tumor maligno, atingem a circulação periférica, realizando o que poderíamos chamar de “**celulemia tumoral**”.
- 1958 — **WOOD** mostrou, em microcinematografia, que as células tumorais ultrapassam os capilares, independentemente do diâmetro que tenham. Este fato foi confirmado por experiências semelhantes de **SATO**.

HISTÓRIA NATURAL DO CANCER

"These individuals however are not ranged side by side as mere aggregate, but so operate together in a manner unknown to us, as to produce an harmonious WHOLE".

(Schlein. 1838. In Cameron, GR.
«Pathology of the Cell. Charles
C. Thomas. 1951. Illinois. USA.)

A célula maligna tem uma conduta biológica diferente da célula normal. Perde sua capacidade de viver associativamente e torna-se autônoma, escapando dos mecanismos reguladores que coordenam o organismo como um todo. Descontrola-se, sobretudo, o crescimento celular e sobrevém uma proliferação sem propósito.

As seguintes etapas são estabelecidas até o desenvolvimento das metástases :

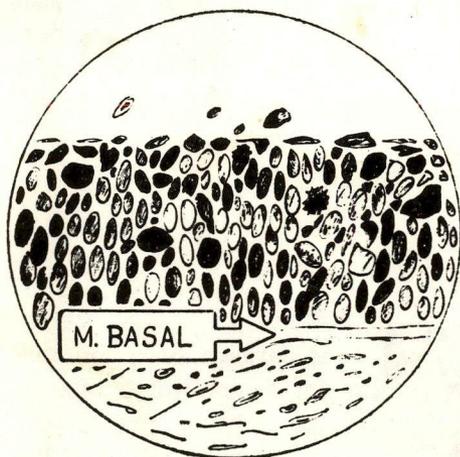


Fig. 1

1 — O crescimento inicia-se, como se assinala nos carcinomas, por **PROLIFERAÇÃO E ANAPLASIA**, contidas, no começo, nos limites de certas estruturas naturais, que impedem a infiltração das células no tecido conjuntivo.

Conceitua-se essa etapa como a do carcinoma "IN SITU".

TRANSFORMAÇÃO DE UMA CÉLULA NORMAL EM CÉLULA MALIGNA

Apesar das divergentes opiniões sôbre êste fundamental aspecto, algumas tendências podem ser apreciadas nos trabalhos recentes :

- a) o câncer é uma alteração básicamente celular, do controle intercelular, especialmente da membrana;

- b) a alteração está ligada à perda de sua regulação metabólica (presumivelmente uma modificação do nível molecular);
- c) essas modificações moleculares são presumivelmente diferentes para cada tipo de câncer.



Fig. 2

2 — O crescimento incoordenado e inusitado termina rompendo a membrana basal e as células tumorais infiltram o tecido conjuntivo.

É a fase **INFILTRATIVA** do tumor. Os vasos podem, então, ser alcançados pela infiltração tumoral.

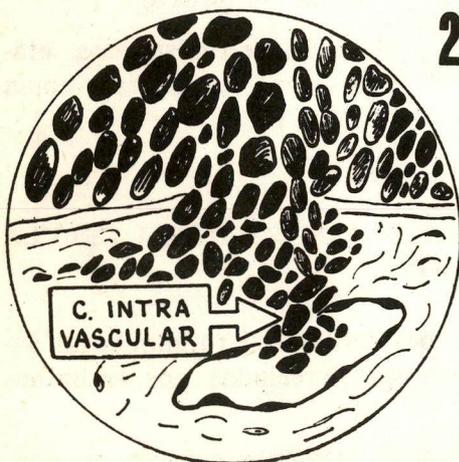


Fig. 2-A

2-A — Alcançando o endotélio dos vasos, infiltra-se entre as células e o crescimento abrolha sôbre o liso revestimento vascular, constantemente batido pelo fluxo de linfa ou de sangue circulantes.

PORQUE A INFILTRAÇÃO

Várias causas têm sido apontadas para justificar o rompimento de membrana basal e a infiltração das células tumorais malignas entre as do tecido invadido :

- a) o crescimento tumoral contínuo determina pressão celular. Embora a infiltração se faça no conjuntivo denso, a rota de infiltração faz-se ao longo das linhas de menor resistência;
- b) pelo movimento amebóide que têm as células tumorais, por especial modificação nas suas membranas;
- c) pela elaboração de “fatores de difusão”, entre os quais, discutivelmente, enzimas (hialuronidase, catepsinas), metabolitos ácidos.

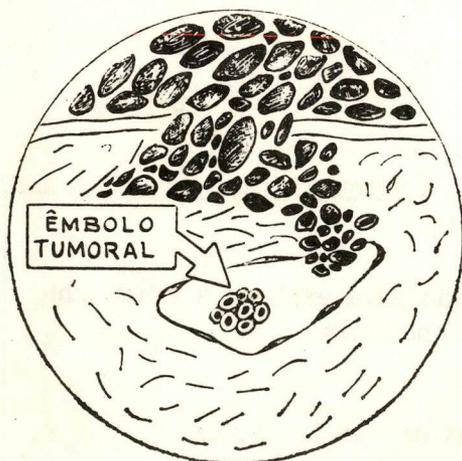
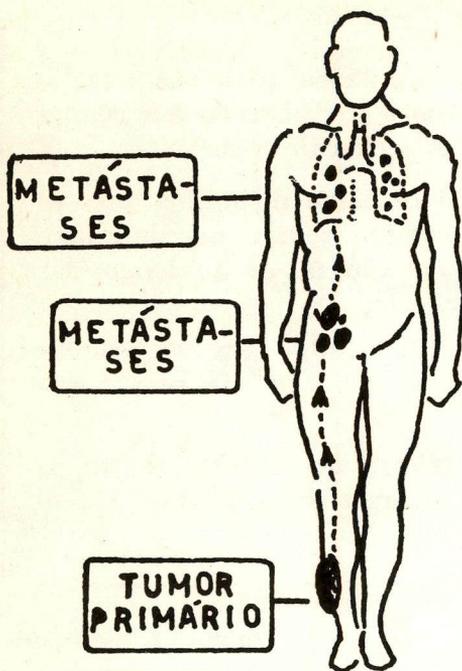


Fig. 3

3 — A frouxa adesão das células tumorais dêsse crescimento intravascular, e mais o embate do fluxo sanguíneo ou linfático, facilitam o desgarro de células tumorais isoladas, ou mais freqüentemente, de grupos de células, que, como “êmbolos”, são levados pela corrente do fluido a territórios teciduais distantes.

COMO SE FORMAM OS ÊMBOLOS TUMORAIS

A causa principal do desgarro das células tumorais que proliferam na luz vascular é, indiscutivelmente, a falta de adesão entre elas. Ao lado disso, o fluxo de sangue promove a liberação de grupos de células do brotamento que proliferou no lume vascular. Formam-se, assim, os êmbolos.



4 — Os “êmbolos tumorais” localizam-se em áreas distantes. A anatomia das células e as condições do hospedeiro, permitem que proliferem, repetindo, à distância, crescimento idêntico ao do tecido que deu origem ao êmbolo. Este crescimento estabelecido, constitui o que é denominado **METASTASES**.

Fig. 4

PORQUE SE MODIFICA A ADESIVIDADE ENTRE AS CÉLULAS

Muitas teorias têm surgido para explicar a “insociabilidade” das células tumorais malignas.

Resumidamente :

- perturbação nas forças de van der Waals
- forças iônicas
- ligação de hidrogênio (fáceis de romper)
- ligação de proteínas por cálcio bi-valente
- Predomínio de muco-polissacarídeos com aumento de ácido siálico
- repulsão de cargas elétricas entre células contíguas
- diferença no conteúdo de fosfolípídeos
- hiperpoliploidia

MECANISMO DE FORMAÇÃO DAS METÁSTASES

"After the inicial appearance of neoplastic cell in the host, the formation of metastases — the detachment of cancer cell and their sucessful lodgment and growth at new sits is — probably — the most important phenomenon occuring during the natural history of cancer". Wood, S.

Depois que as células tumorais desgarram-se do tumor primitivo e passam ao sangue, circulam nos vasos, por todo o organismo. Podem, assim, deter-se em pontos distantes, crescendo secundariamente.

Dessa maneira, a formação de uma metástase implica as seguintes etapas :

DESGARRO — Desprendimento de células do tumor primitivo, no meio circulante.

TRANSPORTE — Circulação dessas células tumorais, através do sangue ou da linfa.

SEGREGAÇÃO — ou alojamento das células tumorais circulantes nas paredes dos vasos.

SOBREVIVÊNCIA — capacidade das células tumorais segregadas de se manterem viáveis ou com sua capacidade de proliferação conservada.

CRESCIMENTO NO NÔVO PONTO — as células segregadas traduzem sua vitalidade proliferando.

O desgarro das células tumorais, além de ser basicamente condicionado pelo poder de crescimento celular, e falta de adesão entre essas células, é influenciado por fatores locais, entre os quais, os traumas e a movimentação funcional do local eventualmente afetado.

As células tumorais circulantes podem atingir qualquer ponto do organismo; podem ultrapassar os capilares, mesmo que sejam maiores que o diâmetro desses vasos. Zeidmann, atribui o fato à faculdade que tem a célula tumoral de se modificar, conformando-se ao diâmetro do vaso.

A experiência feita por Zeidmann consistiu da injeção, na artéria mesentérica de coelhos, de suspensão de células de Carcinoma de Brown-Pearce e Carcinoma V-2, observando a área da junção artério-capilar, com registros microcinematográficos. Um mês após, os coelhos foram sacrificados e encontrados tumores, sob a forma de metástases miliares, em 95% dos animais, todos situados em pontos distantes do local da injeção.

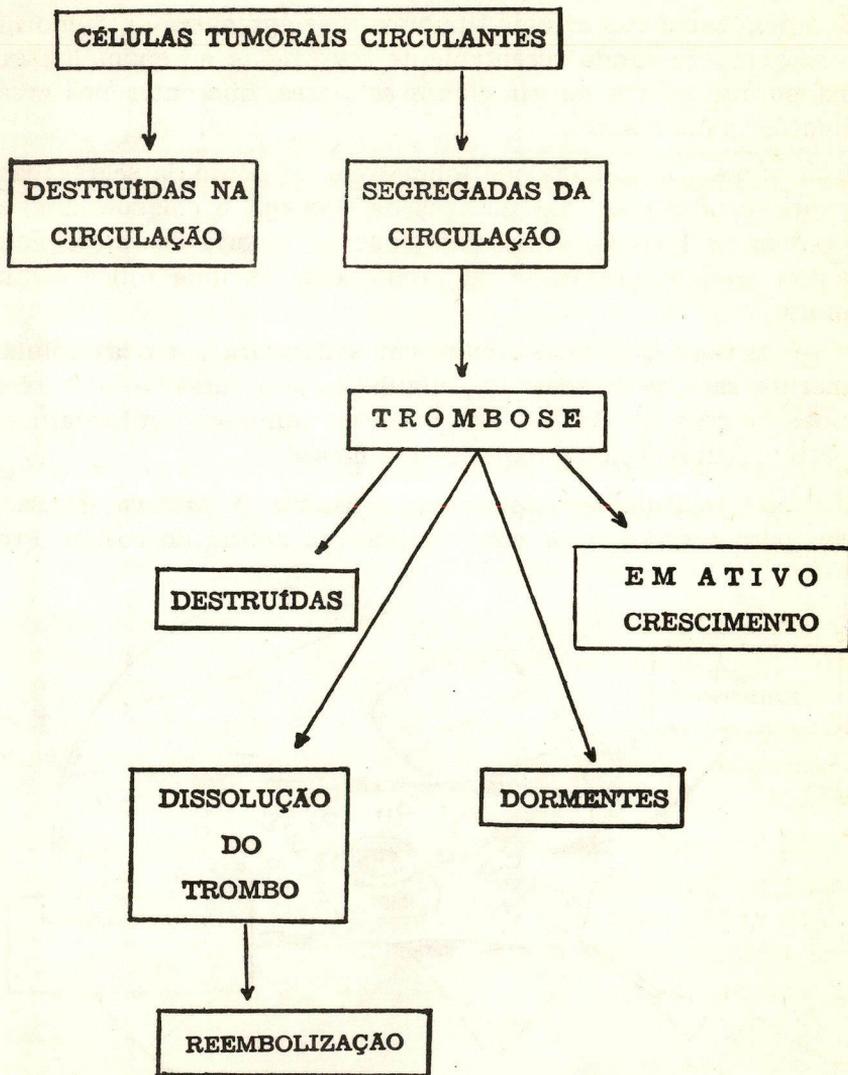
A maioria das células dos Carcinomas V-2 e de Brown-Pearce passaram através dos capilares, após momentânea parada na junção arteríolo-capilar. As do carcinoma Brown-Pearce tiveram maior facilidade de ultrapassagem. Raramente as células ficaram permanentemente retidas. Ao nível da junção, as células mudavam de forma, moldavam-se à luz capilar, alongando-se, chegando, assim, à veia. A retenção das células nas junções se deu, em parte, pelo menos, pela rigidez celular.

Korepovsky e colaboradores, usando células tumorais malignas marcadas com P-32 (G. Brown-Pearce e sarcoma osteogênico LOY), e injetando em coelhos, mostraram a extrema difusão alcançada pelas células, fato também apreciado por Fischer e Eischer.

Nos trabalhos experimentais, os tumores primitivos são cortados em diminutos fragmentos; e nos tumores ascitogênicos, as células são injetadas depois de aferido o número em suspensões homogêneas. No primeiro caso, injetam-se grupos de células e, no segundo, agregados menores de células, ou mesmo, células isoladas.

Nos tumores espontâneos, desgarram-se grupamentos pequenos e, em maior número, células isoladas.

As células tumorais circulantes podem ter vários destinos, como aparece esquematizado a seguir:



A destruição de células tumorais na circulação tem sido especificamente mencionada na literatura, devendo-se o fato à existência de células com viabilidade comprometida, ou a fatores imunológicos.

A tendência das células tumorais a se agregarem, quando na circulação, ou quando recentemente segregadas no endotélio, explica porque podem existir clones celulares, diferentes nos crescimentos metastáticos.

O número de células que sobrevivem no ponto da segregação, segundo estimativas matemáticas de Baserga e colaboradores é da ordem de 1:1.000 células injetadas; a maioria dos crescimentos metastáticos origina-se da proliferação de uma única célula tumoral.

Os estudos de Wood esclarecem a maneira como as células tumorais são segregadas na circulação e o destino que têm. As observações de Saphir, em material humano, confirmam os aspectos documentados experimentalmente.

Wood realizou os experimentos usando a câmara de Sandison para estudos de microcirculação na orelha do coelho. Pro-

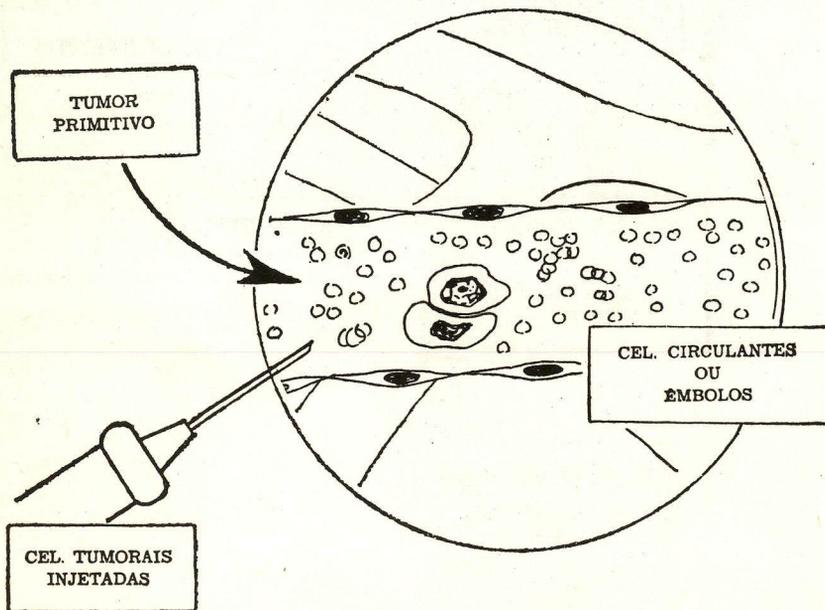


Fig. 5

cedeu injeção de suspensão de células de carcinoma, de células escamosas do coelho, e de Carcinoma V-2, na artéria central da orelha desses animais. Essas células foram previamente coradas pelo azul de tripano, que não lhes altera a vitalidade e, de outro lado, facilita sua observação. O estudo foi realizado com microcinematografia à baixa velocidade e, depois, analisado.

A representação gráfica que se segue é fundamentalmente calcada nesses estudos, acrescidos das observações de outros autores. (Fig. 5)

Numa primeira etapa as células circulantes, desgarradas dos tumores, ou injetadas experimentalmente, transitam livremente nos vasos.

Numa etapa seguinte, as células tumorais aderem ao endotélio. Tornam-se, assim, segregadas da circulação. A adesão das células tumorais ao endotélio independe da intensidade do fluxo sanguíneo ou linfático, motricidade da parede da vênula, ou arteríola, diâmetro deste vaso, ou da viscosidade do sangue. (Fig. 6)

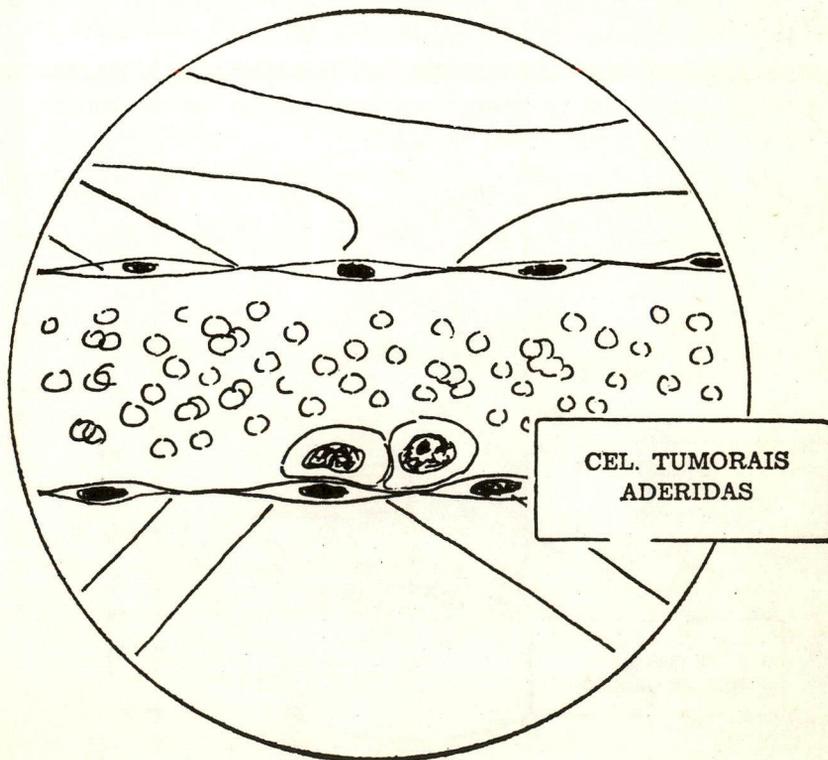


Fig. 6

Embora a maioria das células possam ser segregadas em capilares, depois em vênulas, ou arteríolas, não há necessariamente relação entre o calibre do vaso e das células tumorais, para que se aceite o fenômeno como puramente mecânico.

Parece indispensável que haja contato da célula com o endotélio, e uma peculiar viscosidade da membrana.

Armstrong e Cole relatam que suspensões de Carcinoma de Brown-Pearce dão significativamente menor número de “pegadas” (“takes”), quando o inoculado intraperitoneal era suspenso em dextran de baixo peso molecular, do que com as células suspensas em soro fisiológico. Concluem que o dextran de baixo peso molecular não é citotóxico para as células tumorais e que o efeito pode estar relacionado com modificações na superfície celular, o que inibe a adesão celular à superfície serosa do peritônio.

De Cosse observou que a adesividade celular, medida pela sua capacidade de aderir *in vitro* à superfície polida do vidro, é maior nas células que completaram a síntese de DNA (fase G-2) e naquelas com poliploidia, independentemente da fase de síntese de DNA. As diferenças de adesividade da membrana ce-

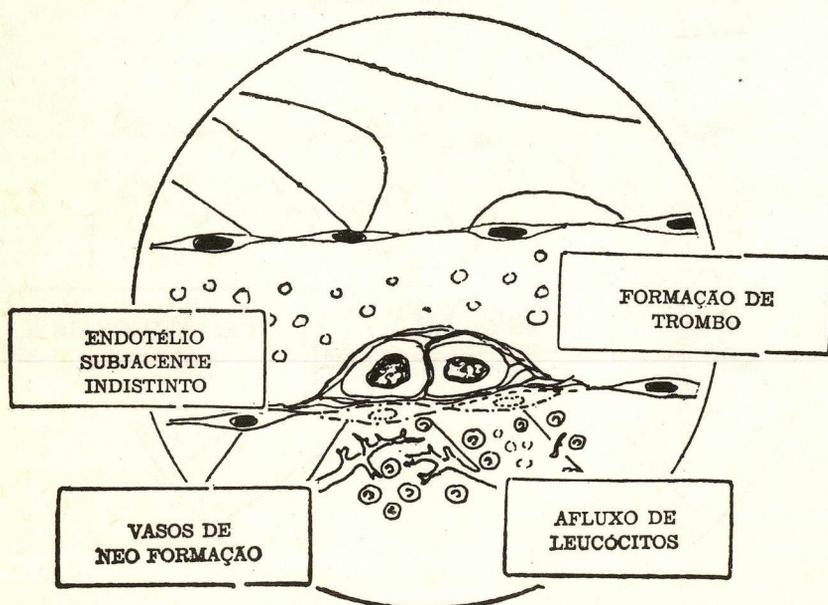


Fig. 7

lular são provavelmente devidas ao mucopolissacarídeos da superfície celular, provavelmente sialomucinas, cujo conteúdo é diferente na fase G-2 das células poliplóides. (Fig. 7).

Depois de aderidas as células tumorais, os endoteliócitos subjacentes tornam-se indistintos, ocorrendo:

- Formação de um trombo com plaquetas e filamentos de fibrina enredando as células tumorais;
- Migração de leucócitos dos capilares vizinhos;
- Formação de capilares de neoformação.

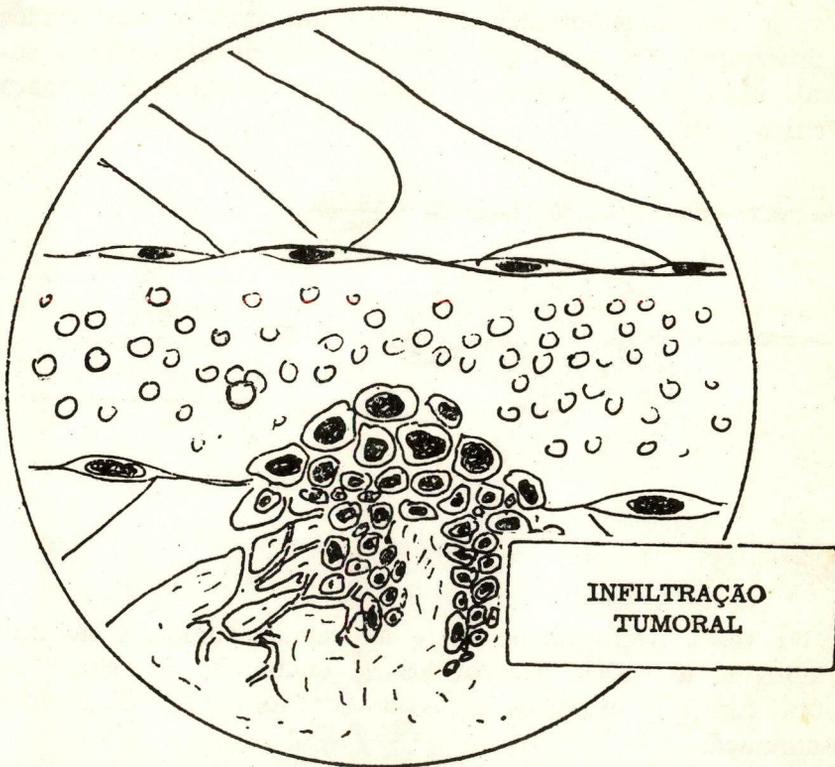


Fig. 8

Depois que se forma o trombo as células tumorais têm destino variável. Fatores locais, reação do hospedeiro, viabilidade da célula e outros, concorrem para os fenômenos que se seguem:

- 1 — organização do trombo com hialinização do conjuntivo neoformado, atrofiando as células tumorais, levando-as à necrose.

- 2 — as células tumorais não manifestam atividade proliferativa, mas mantêm suas potencialidades **latentes**. Células dormentes.
- 3 — o trombo se dissolve e as células tumorais são **re-embolizadas**.
- 4 — as células possuídas de grande atividade proliferativa, reproduzem um novo foco de crescimento tumoral (**METÁSTASE**).

As células proliferando no ponto de implantação insinuam-se entre as células endoteliais do vaso e infiltram-se nos tecidos circunvizinhos. Os vasos próximos ao foco de crescimento tumoral também proliferam e fornecem substancial amparo nutritivo. (Fig. 8)

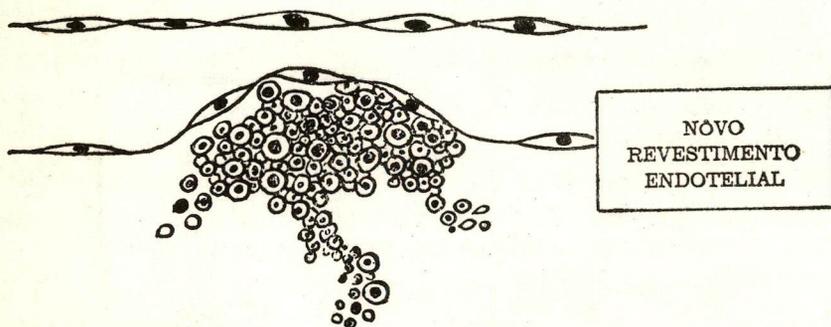


Fig. 9

Os vasos neoformados entre as células tumorais são imperfeitos e, às vezes, desprovidos de endotélio. As células do próprio tumor revestem os canais de sangue, facilitando ulterior disseminação.

Além disso pode ocorrer na luz vascular, no ponto onde se assesta o novo crescimento tumoral, proliferação do endotélio vizinho, recobrando a massa tumoral intravascular e fazendo-a extracápsular. (Fig. 9)

Um dos temas de real interesse é o estudo dos fatores que regem a distribuição das metástases nos vários tecidos do organismo. Os pontos de vista estão divididos em duas teorias:

a) **teoria mecânica** — a localização das metástases é determinada pela localização do tumor primário e sua drenagem vascular. Alguns tumores malignos de próstata têm suas metástases explicadas pelo sistema venoso paravertebral de Batson;

b) **teoria seletiva** — estabelece que há especial afinidade de certos tumores para órgãos ou tecidos específicos, fazendo-os depender de um “solo” ou “terreno”.

Apesar de muito vascularizados, a pele e os músculos esqueléticos são relativamente pouco afetados pelas metástases.

Vários fatores, todavia, interferem na implantação e desenvolvimento das metástases, como será visto em pormenor posteriormente.

Não obstante se considere freqüente a formação de trombo na segregação das células tumorais da circulação, isso não é indispensável para que ocorra metástase.

Qualidades especiais das células tumorais têm apreciável importância. Assim, as células de tumor Walker, que sobrevivem à perfusão isolada com mostarda nitrogenada por 72 horas, mostram acentuada tendência à formação de metástases.

NOTAÇÕES DA SEMANTICA

A linguagem científica deve ser sempre objetiva, precisa e uniforme, de modo a permitir uma boa e adequada comunicação.

O desafio que o câncer representa tinha de suscitar, necessariamente, intensa mobilização científica. Assim, o aperfeiçoamento dos métodos de observação e o diálogo com especialidades afins teriam de provocar uma ampliação das fronteiras da Oncologia. Foram, assim, incorporados à terminologia desse ramo da medicina conceitos e expressões de ciências auxiliares e paralelas. Isso aconselha-nos a procurar aqui estabelecer os termos de particular aplicação na Oncologia e que efetivamente estão ligados à biologia das metástases.

METASTASES: Do grego — Meta = diferente;
stasis = situação; posição

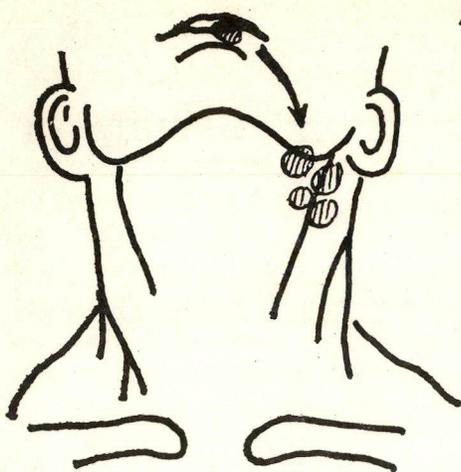
Define-se como crescimento tumoral maligno secundário a disseminação do tumor primitivo, subentendendo-se a falta de continuidade do tumor primário.

Metástases, *sensu latu*, é a repetição de um processo mórbido à distância. O abscesso amebiano do fígado é dito “abscesso amebiano metastático”; a deposição de cálcio nos tecidos, secundária à destruição óssea, é referida como “calcificação metastática”, etc.

Em oncologia, falar-se de “metástases tumoral”, embora explícito, parecerá redundante.

Dentro desse conceito, somente deverão ser chamadas de metástases os crescimentos secundários por embolização tumoral, por via sanguínea ou linfática, embora a presença de células tumorais circulantes não signifique a existência absoluta de metástases.

Outras modalidades de metástases, referidas na literatura, tais como “metástases por via canalicular”, “metástases por contato”, “por meio de secreções ou peristaltismo do tubo digestivo”, “por via urinária”, não resistem a uma análise crítica científica, ou perdem a autenticidade à luz dos conhecimentos atuais de imunologia.



10 — É comum o uso de expressões como “metástases regionais”, quando o comprometimento secundário sucede nos linfonodos que drenam a região onde se assesta o tumor primitivo.

Fig. 10

11 — As metástases são chamadas sistêmicas quando comprometem estruturas dispersas do organismo. As metástases em linfonodos contralaterais à zona do tumor primitivo expressam uma disseminação maior, que lhe faz perder caráter regional.

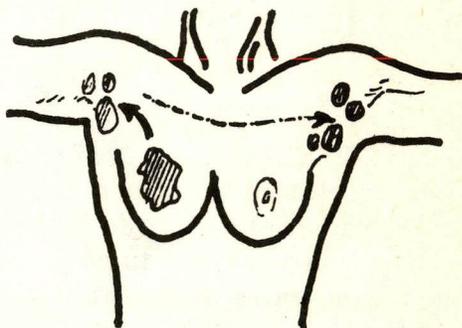


Fig. 11

DISSEMINAÇÃO — É termo genérico que expressa tôda e qualquer maneira de comprometimento secundário, produzido por tumor maligno. Compreende :

- a) infiltração ou crescimento por continuidade;
- b) metástases;
- c) permeação;
- d) implantação.

Carcinomatose e sarcomatose são usados para designar uma disseminação universal de um carcinoma ou de um sarcoma. (Fig. 12)

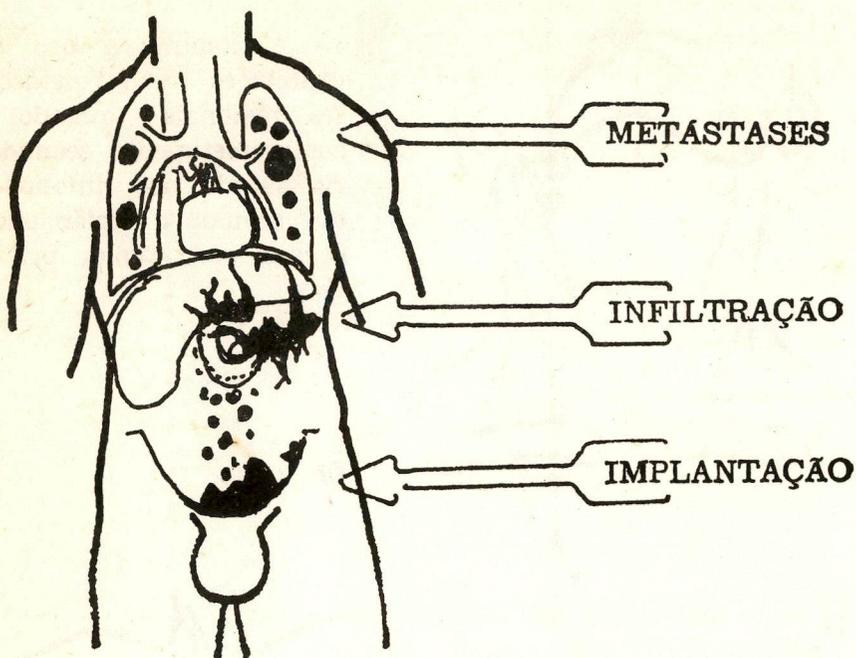


Fig. 12

INFILTRAÇÃO — Designada também por invasão, extensão, é a penetração do tumor nas estruturas vizinhas que lhe são contíguas. Nesse tipo de disseminação persiste a continuidade celular entre o foco tumoral primitivo e os cordões, maciços, brotos ou traves de infiltração.

IMPLANTAÇÃO — O desgarro de células de um foco tumoral em certas cavidades, ou espaços naturais, poderá dar origem a um crescimento tumoral secundário. Alguns tratados aludem a “metástases de implantação” ou “metástases por sementeira”. Diferentemente de uma metástase verdadeira, que se serve de vias canaliculadas com fluidos circulantes, no presente exemplo, as células exfoliadas depositam-se nos pontos de menor movimentação e, obedecendo às leis de gravidade, nos locais de situação inferior da cavidade. São exemplos típicos a implantação celômica (nas cavidades serosas), principalmente em certos tumores de ovário e do aparelho digestivo. Os meduloblastomas determinam também implantações de células exfoliadas no líquido céfalo-raqueano, nas zonas de cauda equina.

As punções de derrames cavitários que contêm células em suspensão, poderão, no momento da retirada da agulha, **implantar** células no trajeto da sua penetração e aí crescer uma tumoração secundária.

O primeiro tipo descrito pode ser considerado como **implantação natural** e o último, **implantação acidental**. (Fig. 13)

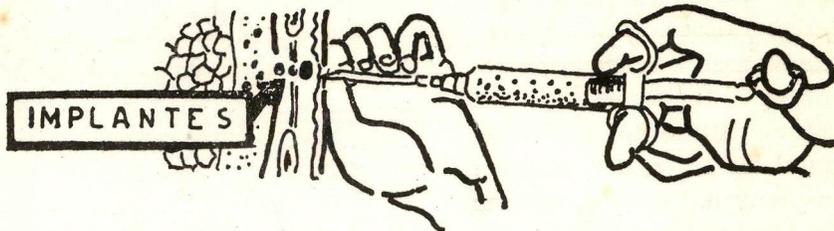


Fig. 13

IMPLANTES POR INALAÇÃO

Inalando, ou fazendo inalar células de T. Yoshida, por via nasal, H. Sato, obtém implantes do tumor na árvore brônquica e pulmões de camundongos. Ressalve-se que o modelo experimental funciona em animais extremamente adaptados à variedade do tumor empregado para produzi-los.

PERMEAÇÃO

A infiltração tumoral, em certas circunstâncias, alcança uma estrutura canalicular, ou, originando-se nela, acaba por crescer ao longo desse canal. Chama-se isso “**permeação tumoral**”. É verossímil que células tumorais desgarradas, caídas nesse canal e implantada alhures possam ter viabilidade e reproduzam o crescimento tumoral. (Fig. 14)

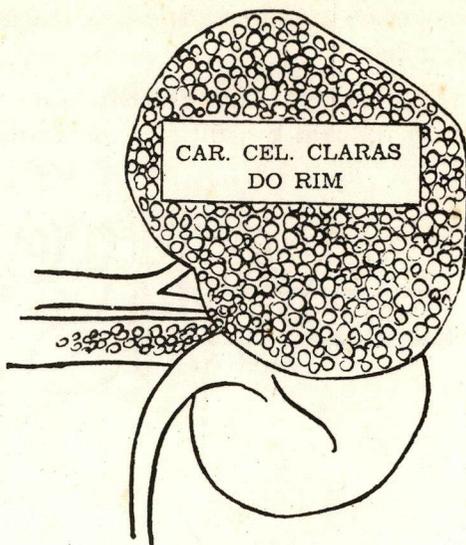


Fig. 14

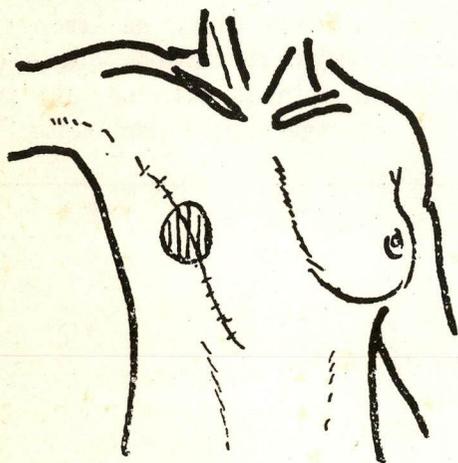


Fig. 15

RECIDIVA ou recorrência é o reaparecimento do tumor no ponto onde foi anteriormente removido. Implica em remoção incompleta do tumor primário, onde células sobreviventes, deixadas no local, ou implantadas no local durante o ato cirúrgico, nos tecidos restantes, voltam a crescer, reproduzindo a tumoração. Algumas vezes é difícil, ou impossível, diferenciar recidiva ou recorrência de um novo e semelhante tumor nascido na vizinhança. (Fig. 15)

TRANSPLANTAÇÃO é a operação que consiste na retirada de porção do tumor de um indivíduo, ou animal, e a sua introdução nos tecidos de outro animal. Quando a introdução se faz por via intravascular, denomina-se **inoculação**. Embora se use a expressão **enxerto**, em geral, para a mesma operação de transplante com tecidos normais, igualmente o termo é empregado em oncologia. De fato, o transplante está submetido a leis biológicas idênticas e serve-se da mesma terminologia para a qualificação dos tipos. (Fig. 16)

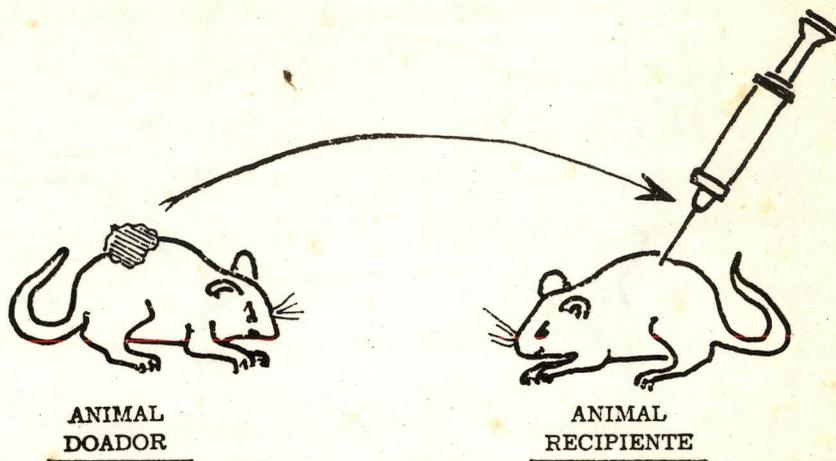


Fig. 16

CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSPLANTES (ENXERTOS)

QUANTO A RELAÇÃO ENTRE
DOADORES E RECIPIENTES

{ AUTÓLOGO
HOMÓLOGO
ISÓLOGO
HETERÓLOGO
XENÓLOGO

QUANTO A RELAÇÃO ENTRE
SUA ORIGEM E DESTINO

{ ISOTÓFICO
ORTOTÓFICO
HETEROTÓFICO

T. AUTÓLOGO

MESMO ANIMAL

ZONA RECIPIENTE

ZONA DOADORA

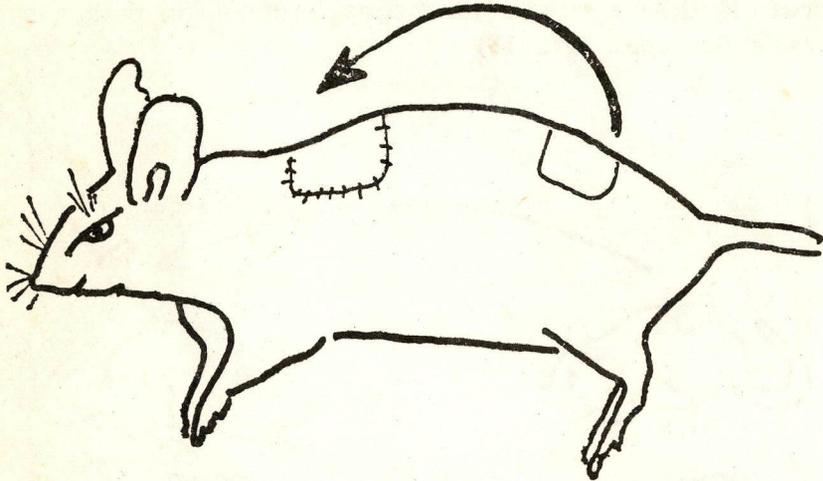
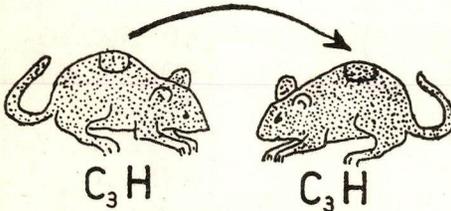


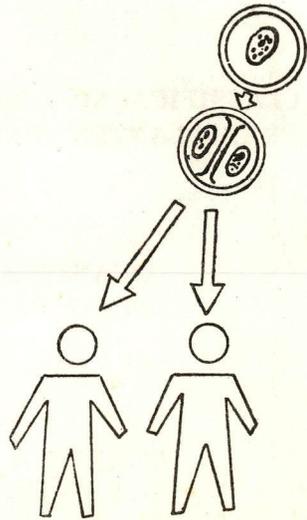
Fig. 17 — Material de transplante retirado de uma área do animal e enxertado em outra área do mesmo animal.

T. ISÓLOGO



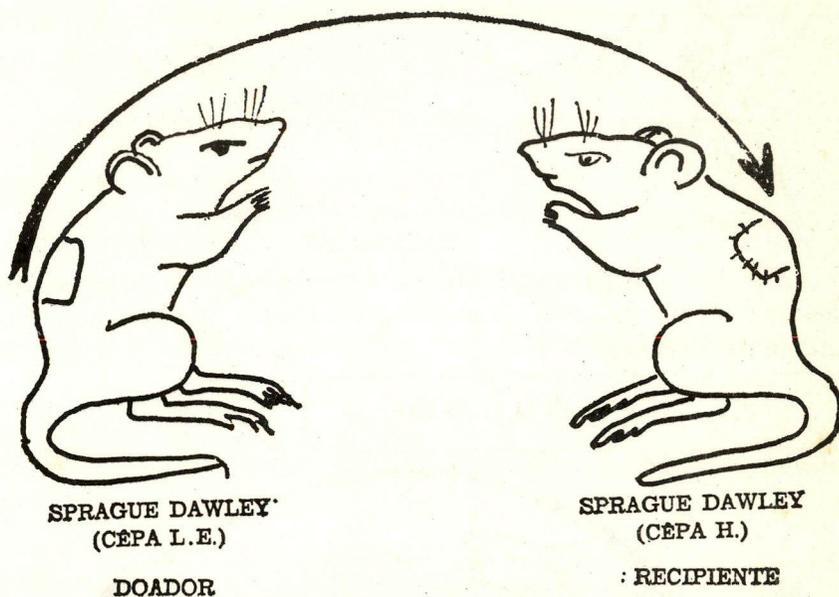
HOMOZIGOTOS (SINGENÉTICOS)
(ALTAMENTE ENDOGAMIZADOS)

Fig. 18 — Doador e recipiente genéticamente idênticos pelo menos fenotipicamente.



GEMEOS (IDÊNTICOS)
Fig. 18-A

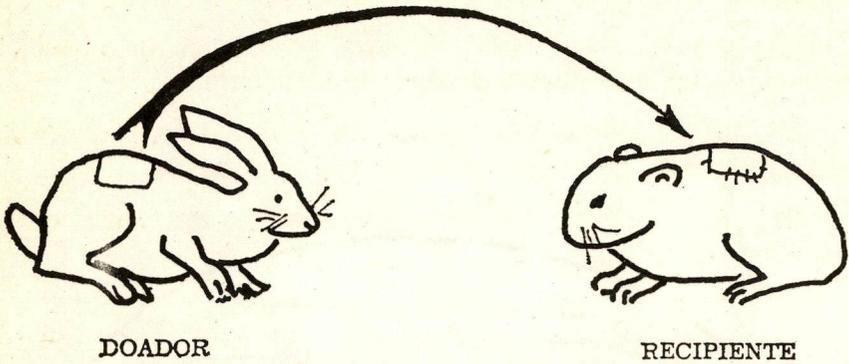
T. HOMÓLOGO



**ANIMAIS DA MESMA ESPÉCIE
(GENÉTICAMENTE DIFERENTES)**

Fig. 19 — Transplante homólogo: quando os animais, doador e recipiente, são da mesma espécie, embora genéticamente diferentes.

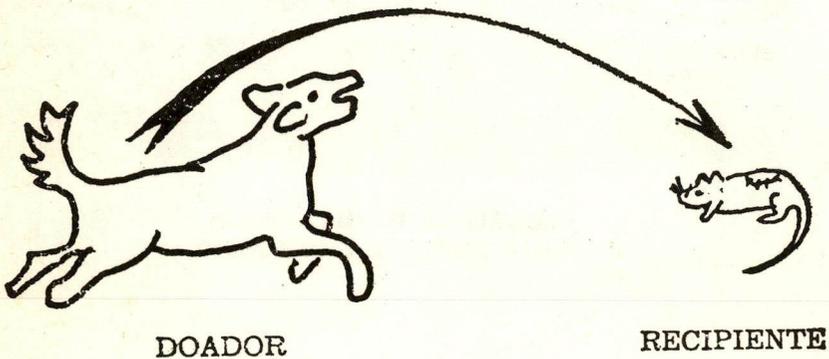
T. HETERÓLOGO



ANIMAIS DE ESPÉCIES DIFERENTES

Fig. 20 — No transplante, ou enxêrto **heterólogo**, os animais doador e recipiente são de espécies diferentes, embora não extremamente distintas.

T. XENÓLOGO



ANIMAIS DE ESPÉCIES EXTREMAMENTE DISTINTAS

Fig. 21 — O transplante xenólogo é uma variante de transplante heterólogo, mas as espécies do doador e recipiente são extremamente distintas.

ENXÊRTO ISOTÓPICO — O tecido é removido de uma área do doador e transplantado para zona anatômica idêntica no recipiente.

Ex.: pele da face lateral da coxa é removida do doador e implantada na face lateral da coxa do recipiente.

ENXÊRTO ORTÓPICO — O tecido removido do doador é da mesma natureza do recipiente onde será implantado.

Ex.: pele do doador é enxertada em pele do recipiente; nervo em nervo, etc.

ENXÊRTO HETEROTÓPICO — O enxêrto é procedido em posições contranaturais.

Ex.: enxêrto de pele do doador é feito em cartilagem do recipiente, etc.

IMUNOLOGIA E CÂNCER

A célula maligna, embora seja uma célula do organismo onde vive, é uma mutante e, como tal, diferente, na sua constituição genética, das demais células análogas desse mesmo organismo.

A mais expressiva diferença genética é a alcançada, no gênero humano, pelo coriocarcinoma, tumor nascido do epitélio trofoblástico do feto, cujas células são parcialmente estranhas à mulher onde se assesta.

A indagação básica consiste em saber se tais células tumorais malignas são capazes de determinar uma reação do hospedeiro, suficiente para controlar o crescimento e ser enquadrada como uma resposta de tipo imunológico.

O hospedeiro, (paciente ou animal com câncer), não é uma entidade passiva ao processo tumoral, mas a êle **reage**, opondo-se ao crescimento e disseminação do elemento estranho, desencadeando seu mecanismo de defesa imunológica.

O fato de antígenos "tumores específicos" terem sido claramente demonstrados, em animais e no homem, permite considerar a existência de real defesa contra a malignidade.

Porque as células tumorais constituem um tecido estranho, como se fôsem um enxerto de indivíduo semelhante, embora geneticamente diferente, (aloenxerto; homoenxerto), as mais notáveis pesquisas feitas até aqui giraram em torno das bases da rejeição de tecido e nas leis biológicas que regem o transplante de tecidos em geral.

Devem-se excluir desse conceito as reações do hospedeiro contra os cancerígenos (vírus ou certas substâncias químicas) que funcionam primariamente como incitadores de reações imunológicas, antes mesmo que as produzidas pelas células tumorais.

Resta, sem dúvida, estabelecer os mecanismos verdadeiramente desencadeadores que promovem, no hospedeiro, a reação contra a célula tumoral ou seus produtos.

ASPECTOS GERAIS DAS REAÇÕES DO HOSPEDEIRO

COMPETÊNCIA — Diz-se **competente** o hospedeiro que reage contra uma agressão, ou dano que altere suas condições de normalidade, ou saúde (Self).

Competente também é o organismo que distingue o que lhe é próprio, ou impróprio; que, no caso particular dos transplantes de tecidos, “aceite” o primeiro e “rejeite” o segundo.

Tolerância vem a ser a aceitação de um tecido por um recipiente geneticamente diferente.

Intolerância é o estado imunológico que se caracteriza pela rejeição do enxerto pelo recipiente e representa competência imunológica

A manifestação da competência resulta de um mecanismo defensivo complexo, primariamente afetando um sistema formado por células, cuja função se expressa em modificações humorais características, reações orgânicas sistematizadas, e uma especial reatividade de caráter eminentemente local.

Nos metazoários surgiu a necessidade biológica dos indivíduos distinguirem suas próprias macromoléculas dos constituintes celulares de origem estranha, para rejeitá-los, competentemente. Isto reflete a existência de antigenicidade geneticamente determinada, fazendo distintas as células, de acôrdo com as espécies e os indivíduos.

Dessa maneira a rejeição dos homoenxertos, (aloenxertos), é devida à presença de **antígenos de transplantação**, que são específicos nos indivíduos, como suas impressões digitais. Além dêsses, existem **antígenos específicos** que limitam os transplantes de tecidos entre indivíduos de espécies diferentes.

Apesar da complexidade dessas reações defensivas, resumiremos, a seguir, os eventos imunológicos mais notáveis que se passam no organismo, especialmente os vinculados com a oncologia.

As respostas podem-se manifestar, *sensu latu*, em termos de modificações estruturais, funcionais e sorológicas e se expressam pela :

- produção de anticorpos
- rejeição de enxertos .

— Reações de sensibilidade

— imediata (alergia e fenômenos correlatos) — mediada por imunoglobina.
— retardada ou protraída — mediada por células

— outros efeitos.

Esquemáticamente podem êsses fenômenos ser assim representados :

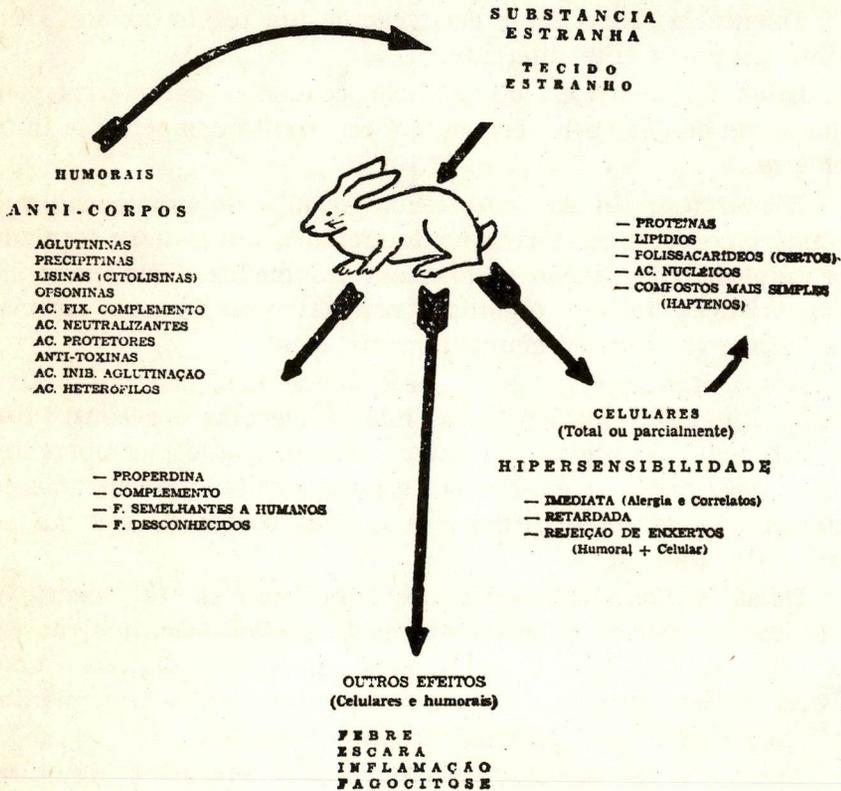


Fig. 22

No caso particular da oncologia interessam, particularmente, a produção de anticorpos, a reação de sensibilidade retardada e, sobretudo, a rejeição de enxertos.

Malgrado alguns exemplos de identificação de anticorpos-tumor específicos em animais e no homem, como já referido, a pesquisa de anticorpos tumorais tem falhado na maioria das situações.

Anticorpo é uma gama globulina sérica modificada, que reage especificamente contra o antígeno que promove sua síntese e que tem lugar nos Plasmócitos e Linfócitos.

Existem exemplos, porém, de reação cruzada, do anticorpo com material completamente diverso daquele que o formou. Assim, suspensão de rim de cobaio, injetada em coelhos, determina a formação de anticorpos que reagem contra eritrócitos de carneiro. Estas reações são denominadas de “**reação de anticorpos heterófilos**”.

As proteínas são substâncias altamente antigênicas, mas, como se vê no esquema anterior, mucopolissacarídeos, lipídios, ácidos nucléicos e outros compostos mais simples — funcionando como **haptenos** — poderão estimular a produção de anticorpos. Os haptenos carecem de uma vinculação protéica; a proteína é responsável pelo estímulo à síntese do anticorpo, e o hapteno por sua determinação específica, pois, por si mesmo, é incapaz de formar anticorpos.

Os anticorpos são referidos de acôrdo com a técnica empregada para os revelar: aglutininas, opsoninas, precipitinas, etc., como aparece no esquema anterior.

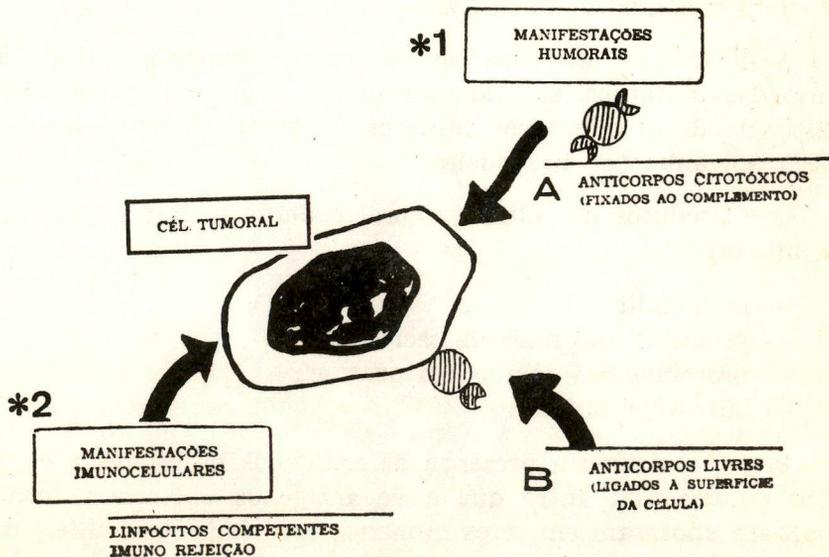


Fig. 23

Os anticorpos são encontrados na circulação ou podem, por outro lado, situar-se na superfície da membrana celular ou no citoplasma. (Fig. 23)

Os anticorpos combinam-se com os antígenos posteriormente aparecidos no organismo competente, isoladamente ou com o auxílio do **complemento**. O complemento é uma globulina mista e seu papel mais notável é a lise das células que se tenham previamente combinado com o anticorpo. Entre outros efeitos que também possui, destaca-se sua interferência na habilidade dos anticorpos de induzirem reações de hipersensibilidade. O complemento acha-se fortemente aumentado na carcinomatose.

A **properdina**, igualmente uma proteína sérica, isolada em 1954 por Pillemer, difere do complemento, embora esteja a ele intimamente ligado nas suas reações. Reage contra mucopolissarídeos microbianos, animais e vegetais, inclusive, contra um produto de origem fúngica, o **zimozan**. Sua ação carece da catalização por ions Mg^{++} . Southam estudou o **sistema da properdina**, (conjunção com o complemento e ions divalentes), em enxertos homólogos de células cancerosas no homem e em culturas de células tumorais humanas. Os níveis de properdina não mostram qualquer modificação consistente nos pacientes com carcinoma incipiente, ou em portadores de doença adiantada.

A diversidade genética de um tumor maligno, surgido ao acaso das mutações, em clonos celulares múltiplos, pressupõe a existência de uma extensa faixa de diferentes composições protéicas, estranhas ao hospedeiro.

Que produtos da célula tumoral poderão incitar a produção de anticorpos?

- metabólitos?
- produtos anormais de secreção?
- proteínas das células em necrose?
- outros produtos?

Prehn registrou a presença de antígenos peculiares a certos tipos de tumores, antes que a de antígenos universais. Ioth e Southam anotaram em séres humanos inoculados com diferentes tipos de câncer — e com células não cancerosas cultivadas, como

contrôle — a formação de anticorpos específicos tumorais, incitados por mais de uma substância antigênica, não encontrados quando se usaram os controles de células não cancerosas. Eram antigênicos análogos a anticorpos específicos para tecidos.

As histonas do tecido canceroso diferem das homólogas do tecido não canceroso. Os estudos citoquímicos e imunológicos de Black e colaboradores consideram os resultados indicativos de um tipo diferente de ligação DNA-histona na célula cancerosa, em relação com a célula normal. As histonas deste tipo têm necessariamente propriedades antigênicas particulares.

As mutações, alterando a codificação genética, ao nível da molécula de DNA, determina, conseqüentemente, uma transcrição em RNA, também fora do padrão celular do tecido transformado. Resulta, assim, uma mensagem diferente para a síntese da proteína nos polissomas, responsável pelo padrão antigênico exdrúxulo.

Sugere-se que as modificações seriam :

- primárias (no codon)
- secundárias a uma expressão alterada no potencial do DNA (efeito histona?).

Os fenômenos de hipersensibilidade imediata englobam os estados alérgicos, anafilaxia e reações correlatas, (fenômeno de Arthus e Sanarelli), e são explicados pelas respostas rápidas e intensas da reação antígeno-anticorpo.

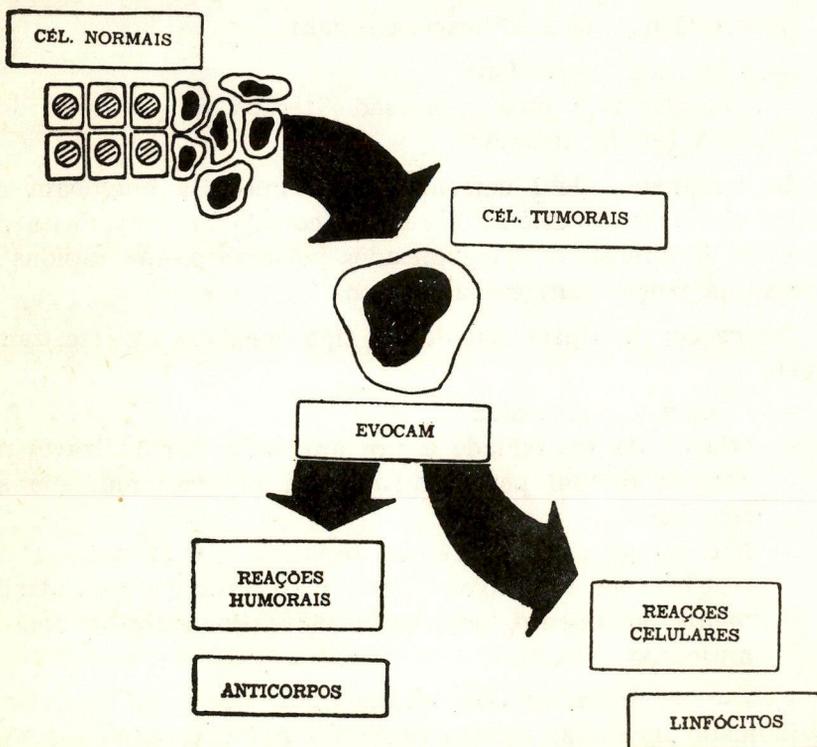
As reações de hipersensibilidade, tipo imediato, caracterizam-se pela :

- rapidez das respostas
- relação da reatividade a um anticorpo demonstrável no sangue, o qual pode transmitir a hipersensibilidade ao recipiente
- não participação das células teciduais, por si mesmas, na reação com o antígeno, mas manifestando secundariamente sofrimento, pela combinação do antígeno com o anticorpo.

Não se registram, em tumores malignos, reações de tipo hipersensibilidade imediata, ligados estreitamente à proliferação maligna.

Macky, estudando a incidência de alterações alérgicas em câncer, na tentativa de investigar indiretamente o papel do crescimento tumoral no caráter dessas reações, concluiu que na presença de doenças de natureza alérgica (asma, febre do feno, eczema, eritema retiforme), é mais baixa a incidência de câncer, notadamente nas pessoas do sexo feminino, sugerindo que teria, a alergia, alguma capacidade protetora contra a carcinogênese.

A sensibilidade retardada, ao contrário das respostas hiperimunes, não depende de anticorpos circulantes. A reação é principalmente devida aos linfócitos e sua transferência para o recipiente se faz através dos leucócitos circulantes, e não pelo soro. O fenômeno é documentado clinicamente pela reação da tuberculina. Histologicamente, a reação se expressa por proliferações focais de células epitelióides, e por agregados de linfócitos, distinguindo-se, assim, das reações de tipo hiperimune, onde predominam alterações necróticas.



A rejeição de enxertos depende de mecanismo de sensibilidade retardada e, por isto, é medida, também, através do teste de tuberculina. É possível que os anticorpos circulantes tenham papel na rejeição dos enxertos. Pelo menos, nos casos de agamaglobulinemia, quando não são sintetizados anticorpos, mesmo enxertos heterólogos, (alógenos), sobrevivem.

Nos tumores humanos registra-se, eventualmente, densa infiltração de linfócitos do estroma. Nos carcinomas *in situ*, abaixo da membrana epitelial alterada, percebe-se idêntica coleção de linfócitos. Alguns tipos de carcinoma da mama são reconhecidos como “de estroma linfóide”, e têm melhor prognóstico. Tais infiltrações têm sido descritas relativamente a enxertos cutâneos homólogos em via de rejeição e presume-se que representam uma resposta local à antigenicidade do tecido.

Essas coleções de linfócitos não são vistas em todos os tipos de câncer, sugerindo a existência de variável grau de antigenicidade.

Conclui-se, destarte, que o crescimento tumoral e a implantação e o desenvolvimento das metástases encontram explicação nas qualidades peculiares da célula tumoral, de um lado, e na resistência do hospedeiro, do outro.

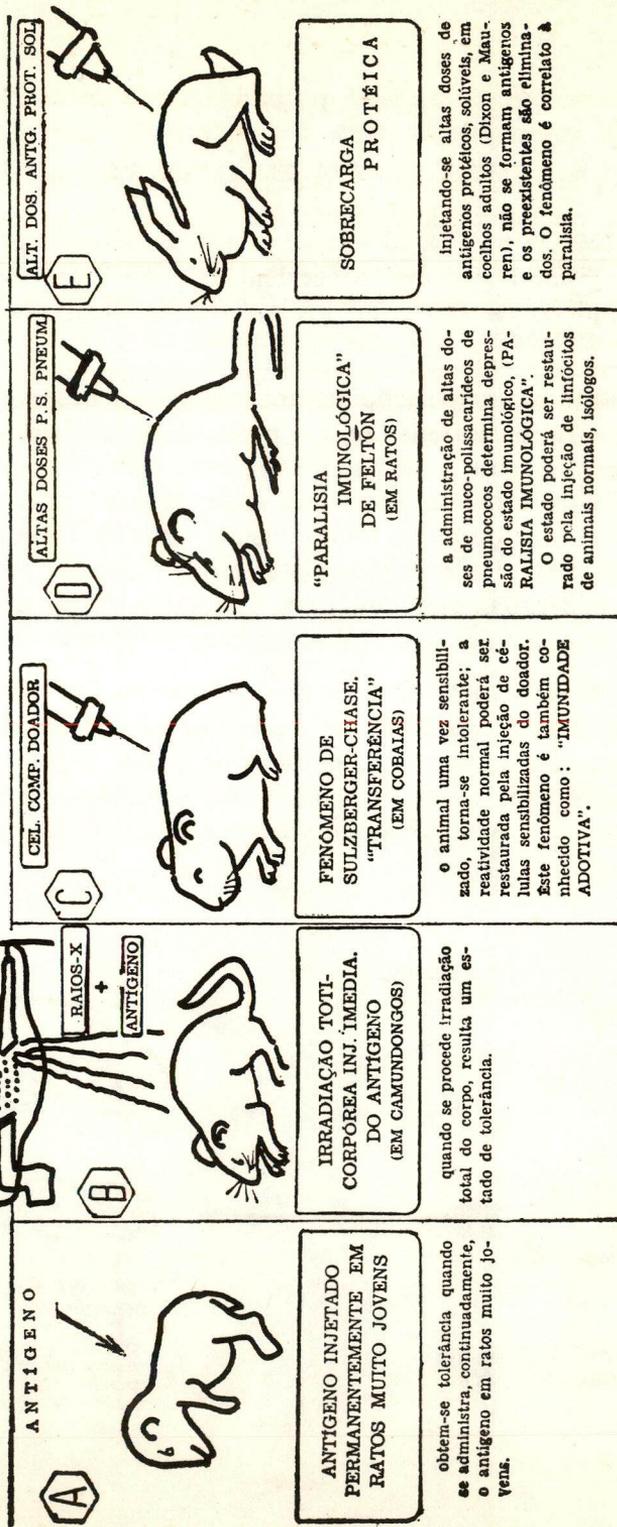
Uma série de fatos práticos, de observação clínica, poderá ser alinhada conforme Mathé e outros.

- 1) A menção à espontânea regressão de tumores, conforme registros na literatura especializada.
- 2) Regressão dos tumores metastáticos estabelecidos após a remoção do tumor primário (ex. corioadenoma destruens).
- 3) Aumento do crescimento após medicação imuno-supressora (imuran).
- 4) recipientes de transplantação orgânica recebendo terapêutica imuno-supressora têm maior propensão a desenvolver tumor maligno.
- 5) Todos os carcinogênicos testados são, coincidentemente, imuno-supressores.

- 6) De referência à idade, o aparecimento de malignidade varia inversamente com a competência imunológica.
- 7) Em fases finais da D Hodgkin, leucemia linfática crônica ou mieloma há reconhecida deficiência imunológica.
- 8) Doenças com imuno-astenia, tais como agamaglobulinemia de Bruton, síndrome de Wiskott-Aldrich e ataxia-telelangerctásica, desenvolvem grande número de malignidade.

Analizamos, no próximo capítulo, a importância do timo nos fenômenos imunológicos e sua especulativa relação com as metástases.

TOLERANCIA — Perda da competência com aceitação do antígeno por falta de bloquo de anticorpos; aceitação do tecido do doador homólogo (alógeno).



REFERÊNCIA: MEDAWAR P. B. — Theories of immunological tolerance. In "Cellular aspects of immunity". J. A. Churchill. London. 1960.

TIMO

IMPORTANCIA EM IMUNOLOGIA

O TIMO é um órgão situado no mediastino superior e anterior, estendendo-se à região cervical, bilobado, que sofre acentuada diminuição de tamanho na puberdade, tornando-se vestigial no adulto.

Durante largo período de tempo as funções do timo foram sobremaneira discutidas, sendo o órgão considerado como uma glândula endócrina e linfóide. Com uma estrutura onde se combinavam elementos de aparência epitelial, com uma densa população de células de escasso citoplasma e núcleo ovóide, pequeno e denso, foi o timo um órgão misterioso. As células predominantes eram consideradas timócitos, ou "linfócitos-semelhantes", na impressão de que não fôsem, na verdade, linfócitos verdadeiros.

A partir de 1960, estudos decisivos sobre sua função começaram a aparecer, sobretudo os trabalhos experimentais de Miller, de Burnet, e as observações clínicas de Good. Pôde-se, então, conceituar este órgão como da mais alta relevância nos fenômenos imunológicos e, em particular, nos transplantes de tecidos.

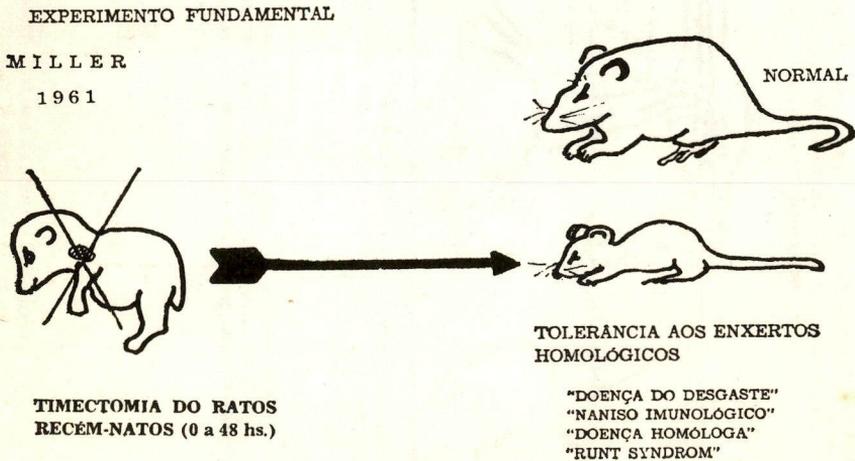


Fig. 26

A timectomia realizada em animais adultos sempre falhou em demonstrar uma insuficiência que justificasse o papel do órgão. Em setembro de 1961, Miller, na Inglaterra, procedeu a timectomia em ratos recém-nascidos e notou que tais animais apresentam desenvolvimento físico precário (nanismo) e exibiam tolerância aos enxertos homólogos. Percebeu-se, então, que o timo teria papel nos fenômenos imunológicos. A verificação de anticorpos circulantes nos animais timectomizados mostrou taxas muito baixas. De outro lado, os linfócitos estavam fortemente diminuídos nos órgãos linfóides.

Uma das teorias em voga, para explicar o papel do timo na produção de anticorpos, é a de Burnet. Pretende êsse autor que o timo se mantém protegido contra a ação dos antígenos e fornece aos órgãos linfóides a população linfocitária necessária e competente para a função imunológica. Clonos diferentes são liberados pelo timo, à medida que novos antígenos são introduzidos no corpo. O timo seria, assim, um reservatório de células (linfócitos), **competentes e não comprometidas** para atender a qualquer demanda.

Good, aplicando êsses conhecimentos à clínica, pôde vincular a **alinfocitose**, ou **linfocitofitiasis**, à atrofia congênita do timo, ou à insuficiência tímica. Da mesma sorte, a agamaglobulinemia.

EFEITOS DA TIMECTOMIA

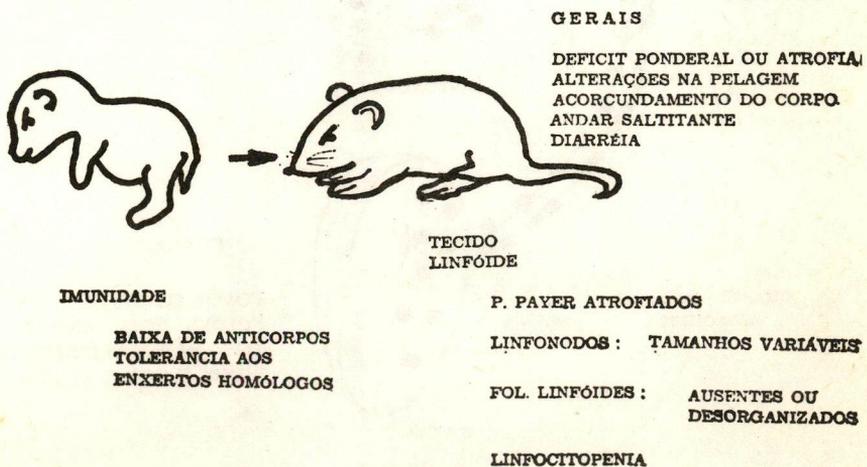


Fig. 27

O contrôle imunitário do timo faz-se primeiramente através de seu linfócito, único presumivelmente competente no organismo, e através de secreção de provável natureza endócrina. Pondo-se linfócitos tímicos em filtros miliporos (câmaras com orifícios muito pequenos que impedem a passagem dos linfócitos tímicos), demonstra-se a ação efetiva do timo na produção de anticorpos nos animais timectomizados, onde se procedeu a implantação.

Clonos — uma população celular derivada, por reprodução assexuada, de uma unidade, com os mesmos caracteres genéticos. Se sofrem mutação, ou por outra maneira, se se tornam distintos da cela-mater, diz-se que se iniciou um nôvo clonos.

A ação do timo sôbre a imunidade, pode, resumidamente, ser representada :

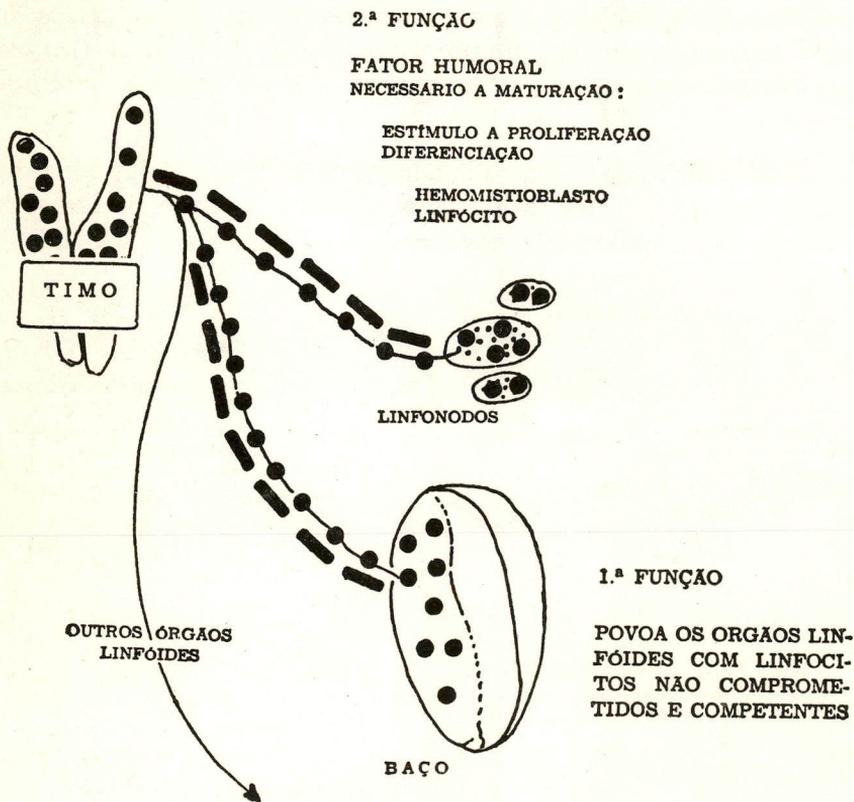


Fig. 28

Szent-Gyorgyi admite a existência de dois princípios no timo, por meio dos quais êle exerceria sua ação endócrina. Isolou a **promina**, incitador do crescimento, e um fator de inibição, a **retina**. Animais inoculados com o tumor Krebs-2, tratados diariamente com promina ou retina mostram rápido desenvolvimento tumoral, no primeiro caso e lentidão ou inibição do crescimento, quando tratados com retina.

Metcalf anteriormente havia demonstrado a existência de um fator de promoção à linfocitose nos extratos de timo, ao qual denominou "fator" estimulante da linfocitose" (LSF), incapaz, porém, de suprir as funções do timo, quando êste era precocemente retirado do animal.

As células epitélio-reticulares dos corpúsculos de Hasall têm sido responsabilizadas pela secreção do chamado fator humoral do timo. A integridade do timo é necessária para manter o nível normal de linfócitos no sangue. A reação de sensibilidade retardada é considerada dependente da existência de um número adequado de linfócitos circulantes.

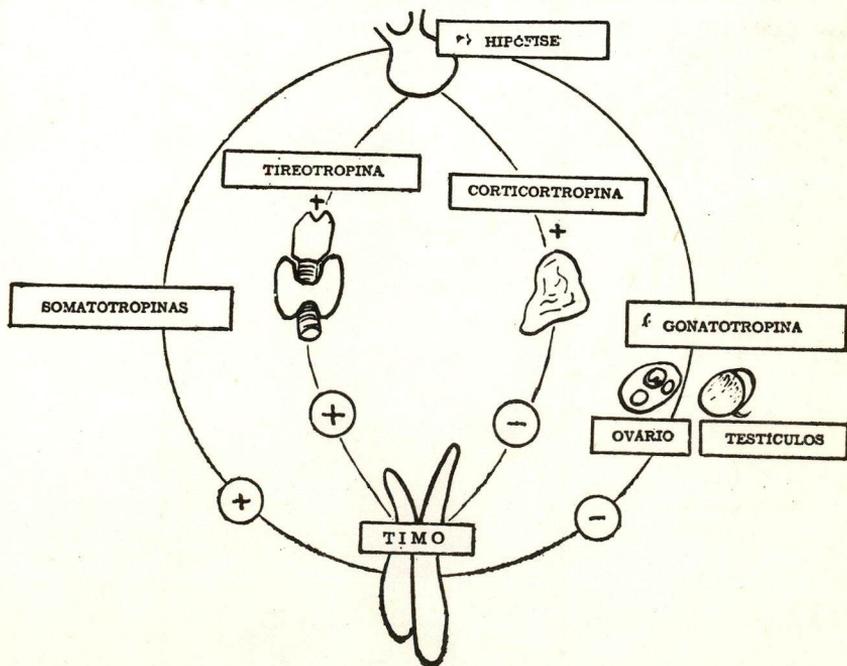


Fig. 29

Sofre o timo influência de outras glândulas, acarretando alterações no estado imunológico do animal. A depleção linfocitária que sucede com o stress e a hiperplasia registada no hipertireoidismo, são indicadores consistentes dessa ação.

No esquema acima estão postas, resumidamente, as influências endócrinas sofridas pelo timo.

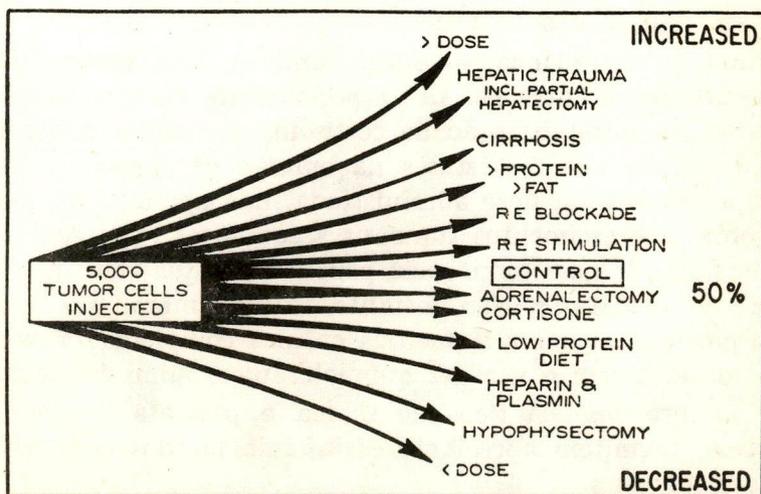
Hoje já se admite a existência de um segundo órgão no controle imunológico, sugerindo-se que o apêndice cecal, que tem certa analogia topográfica com a Bursa de Fabricios das aves, pudesse representar este segundo órgão efetor.

Nesse sentido McVay lançou a hipótese de que o apêndice constituiria um órgão de proteção contra as afecções malignas. Estudando 914 autópsias de falecidos de câncer de cólon, verificou que havia nítida prevalência entre os que haviam realizado, anteriormente, apendicectomia. Biermer obteve resultados semelhantes, concluindo que o apêndice teria um papel na produção de "corpos anticâncer". Howie e Timperley, recentemente, demonstraram haver suficiente evidência para sugerir que a apendicectomia predispõe ao desenvolvimento de câncer.

FATORES QUE INTERFEREM NA PRODUÇÃO E DESENVOLVIMENTO DAS METÁSTASES

Ressalvados os mecanismos imunológicos, que motivaram os comentários prévios, necessariamente mais longos pela atual tendência à sua valorização, e pondo também de lado, porque já mencionados, o grau de malignidade, ou melhor dito, a severidade do transtôrno celular, motivado pelo cancerígeno, restam alguns fatores a mencionar. Indiscutivelmente, na linha moderna de pesquisadores dedicados ao estudo das metástases, distinguem-se os irmãos Fischer (EUA). Analisando os mais diferentes fatores que interferem na produção e crescimento das metástases, foram capazes de esclarecer pontos decisivos e alertar sôbre certos procederes danosos na cirurgia oncológica. Trabalhando experimentalmente em ratos Sprague-Dawley e utilizando o carcinoma de Walker-256, estudaram a influência do número de células tumorais circulantes, do trauma cirúrgico, da estimulação ou bloqueio do S.R.E., da nutrição, das modificações sorológicas, das alterações no fluxo sanguíneo, do comportamento das glândulas endócrinas, dos anticoagulantes etc. Sôbre as metástases o esquema abaixo, de Fischer, dá uma noção sôbre os resultados obtidos pelos AA, com os diversos experimentos realizados.

BERNARD FISHER, EDWIN R. FISHER



Factors influencing hepatic metastases.

Fig. 30

ALGUNS ASPECTOS ESPECIAIS

Bloqueio do S.R.E., estímulo do S.R.E. e timectomia.

Estes experimentos são imediatamente relacionados com a resistência imunológica do hospedeiro no crescimento das metástases. A crítica maior está na obtenção real de bloqueio ou de estímulo do S.R.E. com injeção de sol. de colóide electro-negativos. Na verdade, difícil é estabelecer os parâmetros de estímulo e bloqueio, aspectos antagônicos no mesmo sistema; o que na verdade seria um bloqueio, pode de fato ser o motivo do estímulo ou exaltação do sistema, deixando imponderáveis os resultados. Fisher prefere, todavia, explicar o aumento da incidência, do tamanho das metástases hepáticas, no modelo experimental, considerando as modificações no fluxo e no dano parenquimatoso resultante, produzido pela tumefação das células de Kupffer, plenas das micélias coloidais. Esperar-se-ia, dentro de certa lógica, que houvesse aumento das metástases nos animais submetidos à timectomia neonatal. A timectomia, como foi mencionado, determina uma insuficiente reação imuno-repressiva, sendo justo esperar-se um aumento na "pegada" das células implantadas. Estranha-se, destarte, a diminuição observada por Fisher, em relação aos contrôles.

Glândulas endócrinas — Surge também aqui motivo para idéias conflitantes entre os AA., especialmente no que tange à supra-renal. A administração de cortisona diminuiria a quantidade e tamanho das metástases na opinião de vários autores. Fischer, a despeito da dose administrada, não apreciou qualquer efeito sobre os crescimentos tumorais secundários. De igual sorte, realizando adrenalectomia, não pôde revelar qualquer influência sobre as metástases. Não obstante, vale lembrar que o uso de cortisona em leucemia linfocítica crônica complementa os resultados obtidos com o uso dos quimioterápicos administrados.

Os tumores metastáticos de mama e próstata, hormônio-responsivos, permitem apreciar o efeito inibidor dos estrogênios sobre as metástases.

Definitivamente a hipofisectomia diminui e retarda os crescimentos secundários.

Tratamento quimioterápico

O uso de drogas oncolíticas tem a definida intenção de destruir o crescimento em qualquer ponto, graças à difusão sistêmica da droga. Esta destruição desejada dependerá, porém, de inúmeros fatores (dose, momento de administração com relação ao ciclo mitótico, drogas associadas, tolerância do paciente, etc.), dos quais o mais fundamental será a sensibilidade da célula tumoral e seus clones à droga (ou drogas). Aquelas células que foram insensíveis ao tratamento, por especial constituição químico-molecular, persistirão e melhor se desenvolverão, pois que, ao lado de outras complicações possíveis, abatem-se os processos imunológicos do hospedeiro. Fisher demonstrou um maior potencial metastatogênico de células tumorais sobreviventes à perfusão de mustarda nitrogenada.

Nutrição

Dieta hiperprotéica aumenta, obviamente, o índice de crescimento e o número das metástases, como documentaram os trabalhos experimentais. Claro está que, com os meios de nutrição aumentados, haverá um metabolismo florescente generalizado, importando também ao tumor. A administração da vitamina B₁₂ agravará, necessariamente, o crescimento do tumor, pois interferirá, indiretamente, no metabolismo do DNA. Dietas ricas em gordura e colesterol, têm sido apontadas como incitadoras do crescimento tumoral.

Nota conclusiva

Na problemática terapêutica do câncer avultam, como empecilho principal do sucesso, as metástases, ponto específico da biologia da célula tumoral, possuidora de inusitada autonomia.

A presença de metástases diminui as oportunidades do tratamento e dilui as probabilidades de cura. O estudo das metástases ressalta, assim, como de fundamental importância.

Este opúsculo, analisa, de maneira sumária, uma enorme massa de contribuição sobre o assunto, visando, especialmente, aos que se iniciam no trato com a cancerologia.

SUGESTÕES PARA LEITURA

- 1 — AMBROSE, E. J. — Surface Characteristics of Neoplastic Cells. In International Symposium — "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth. Henry Ford Hospital. Little Brown and Co./ Boston. 1962. pp. 149-167.
- 2 — ANDERSEN, M. A. — Cel Surfaces. **Brit. J. Cancer** 22: 299-305, 1966.
- 3 — BASERGA, R. — The Relationship of the Cell Cycle to Tumor Growth and Control of Cell Divion: A Review. **Cancer Res.** 25: 581-595, 1965.
- 4 — BUSH, H. — The Molecular Biology of Cancer. in Progress in Clinical Cancer. Ed. ARIEL, E. M. — Grune & Stratton. 1º vol. pp. 1-26.
- 5 — CAERON, G. R. — Pathology of the Cell. Charles C. Thomas. Illinois. 1951.
- 6 — COWDRY, E. V. — Cancer Cells. W. B. Saunders. Philadelphia. 1955.
- 7 — DURAN-RAYNALS, F. — The Ground Substance of Mesenchyme and Hyaluronidase. *Ann. New York Acad. Sc.* 52: 934-1196, 1950.
- 8 — EVERSON PEARSE, A. G., HESS, R., and SNYDER, R. — Stromal and Tumor Cathepsins and Their Relationship to Metabolic Activity and Ivasiveness. In International Symposium: "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth. Henry Ford Hospital. Little and Co. Boston. 1962. pp. 657-679.
- 9 — GOODHEART, C. R. — Molecular Virology and Cancer. **JAMA** 194: 160-165, 1965.
- 10 — PARDEE, A. B. — Cell Division and a Hypothesis of Cancer. *Nat. Inst. Cancer. Monography.* nº 14. 1964. pp. 7-18; disc. 18-20.
- 11 — SYLVEN, B. E. G. U. — The Host-Tumor Interzone and Tumor Invasion. In International Symposium: "Biological Interaction in Normal and Neoplastic Growth". Henry Ford Hospital. Little Brown and Co. Boston. 1962. pp. 635-655.
- 12 — WILLIS, R. A. — Tse Spread of Tumours in the Human Body. Butterworths Med. Publ. 1952.
- 13 — WEISS, L. and MAYHEW, E. — The Cell Periphery. *N. Eng. J. Med.* 276: 1354-1362, 1967.

BIBLIOTECA DO C. E. DO I. N. Ca.

Autor .Silvany Filho.. Anibal..

.....

Título Mensagem aos médicos: me-
tastases.

.....

Nº Chamada 616.994

Nº Registro ..723/83.....ex.2

S586m

Prove que sabe honrar os seus
compromissos devolvendo com pon-
tualidade este livro à Bibliote-
ca do C. E. do I. N. Ca.



610
S5
15
MEM