

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA NACIONAL DE SAÚDE  
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER  
SERVIÇO DE PROGRAMAÇÃO E ORIENTAÇÃO TÉCNICA

# MENSAGEM AOS MÉDICOS

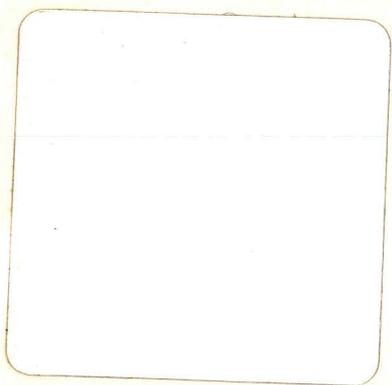
TEMAS DE ONCOLOGIA



A. M. SILVANY FILHO

.994  
n 2. ed.  
76  
OTEC

1976



# MENSAGEM AOS MÉDICOS

TEMAS DE ONCOLOGIA



# METÁSTASES

A. M. SILVANY FILHO

616.994  
5586m  
2. ed.  
1976  
MEMOTEC

2.<sup>a</sup> EDIÇÃO  
1976

MENSAGEM AOS MÉDICOS



TEMAS DE ONCOLOGIA

METÁSTASES

A. M. SILVA Y FILHO

877

**INCA - BIBLIOTECA**  
MEMÓRIA TÉCNICA  
Nº REGISTRO. 119/10  
EM 16 / 06 / 2010

5.ª EDIÇÃO  
1978

**A.M. SILVANY FILHO**

---

**DOCENTE LIVRE DE A. PAT – HISTOLOGIA  
EMBRIOLOGIA DA FACULDADE MED. U.  
FE. BAHIA**

**MEMBRO DA COMISSÃO REGIONAL DE  
ONCOLOGIA INPS (BA)**

**PATOLOGISTA.**

## SUMÁRIO

---

COMEÇANDO .....	7
MARCOS HISTÓRICOS .....	9
HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER .....	11
UM LADO PERIGOSO DAS METÁSTASES .....	17
MECANISMO DE FORMAÇÃO .....	19
DISSEMINAÇÃO HEMATOGENICA .....	29
DISSEMINAÇÃO LINFATOGÊNICA .....	33
NOTAÇÕES SEMÂNTICAS .....	35
IMUNOLOGIA E CÂNCER .....	47
ANTÍGENOS PARTICULARES A CERTOS TUMORES .....	57
ANTÍGENOS INDUZIDOS POR VIRUS .....	58
REAÇÃO DO HOSPEDEIRO AO TUMOR .....	59
AS REAÇÕES CELULARES .....	61
FATORES DE INTERFERÊNCIAS .....	69
FACILITAÇÃO .....	75
POTENCIAÇÃO .....	77
METÁSTASES – FATORES INTERCORRENTES .....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	85



## COMEÇANDO

---

A literatura oncológica, onde se apontam os avanços alcançados na matéria, cresce no número de trabalhos publicados e na complexidade dos conhecimentos mobilizados.

Apesar dos temas fundamentais em cancerologia serem ainda polêmicos, substanciais e lúcidas contribuições aproximam os cientistas da verdade, do mecanismo íntimo da transformação tumoral.

Metástases, por exemplo, constitui um capítulo de grande importância e para seu entendimento buscaram-se conhecimentos de biologia geral, sem os quais pouco se teria progredido em oncologia.

Toda a terapêutica do câncer encontra nas metástases sua sinistra problemática, seu mais desafiador obstáculo.

Metástases são afinal, a expressão mais complexa dos desarranjos biológicos da célula maligna.

Este trabalho tem objetivos limitados — pretende colocar, em termos simplificados, o polêmico e estimulante problema das metástases.

Destina-se especialmente ao iniciante em oncologia. É, em expressão definidora, uma "cartilha", onde são reunidos ensinamentos fundamentais, de "necessidade".

A primeira edição deste opúsculo teve uma benévola acolhida. Agora, atendendo a filosofia vigente da D. N. Câncer, de insistentemente divulgar os princípios de oncologia, faz-se esta segunda Edição. Tenta-se, com um pouco mais de ambição, atualizar os conhecimentos acumulados deste 1971. Procura-se manter, todavia o caráter didático, a redação singela e de caráter escolar.

## MARCOS HISTÓRICOS

---

**1829** O termo metástases foi usado pela primeira vez na literatura médica por RECAMIER (142), para designar o crescimento secundário que se desenvolveu no cérebro de uma paciente com câncer da mama.

**1863** VIRCHOW (174) atribuiu a disseminação metastática dos tumores malignos, à circulação de humores tumorais, antes que pela entrada de células circulantes na circulação linfática ou venosa.

**1865-1872** THIERSHE (167) e WALDAYER (175) estabeleceram a convicção de que as metástases eram devidas a embolização de células tumorais malignas.

**1897** GOLDMANN (90) revela que a presença de células tumorais circulantes não significa, necessariamente, a formação óbvia de metástases.

**1944** COMAN (36), demonstrou a perda de adesividade entre as células tumorais malignas e apontou o fato como facilitador na formação das metástases.

**1952** ZEIDMAN e BUSS (190) provaram experimentalmente que as células tumorais malignas transitam e ultrapassam os capilares pulmonares.

**1954** HARDFIELD (96) concebeu que as células tumorais malignas podem permanecer segregadas, sem ativa proliferação, "dormentes", podendo, em qualquer tempo, voltar a exibir sua capacidade de divisão incoordenada, determinando as metástases.

**1955** FISHER E TURNBULL (77) e ENGELL (60) demonstraram que as células desprendidas de um tumor maligno, atingem a circulação e se disseminam, realizando o que se poderia designar como uma "celulemia tumoral"

**1958** WOOD (181) através de microcinematografia mostrou que as células tumorais se deformam e ultrapassam os capilares independente de seu diâmetro, fato confirmado por SATO (151), WARREN e SHUBIK (176).

**1963 EASTY E EASTY (57)**, estabeleceram em cultura de tecidos que a pressão mecânica, produzida pela proliferação celular não é o único fator que explica a infiltração celular.

**1966 WARREN e SHUBIK (176)** verificaram a rápida formação de novos capilares, originados em vasos próximos ao tumor. Com poucos dias estes capilares neo-formados penetram entre as células tumorais em proliferação e estabelecem um aporte sanguíneo para o crescimento do tumor.

**1970 BURNETT (26)** concebe que o tumor metastático é expressão do escape dos mecanismos imunológicos, falência do sistema de "vigilância imunológica".

**1971 FOLKMAN (78), FOLKAN e col (79)** extraíram de tumores humanos e animais um "fator de angiogênese tumoral", que usado experimentalmente estimulam a neoformação vascular e penetração destes vasos entre as células tumorais malignas.

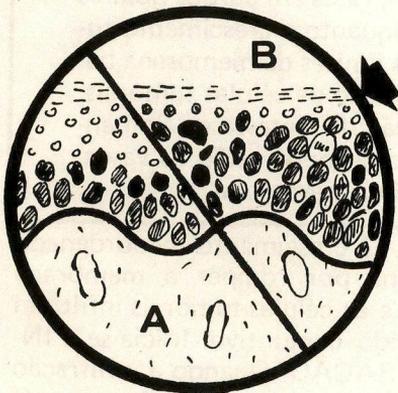
## HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER

"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, G.R.)<sup>28</sup>

A célula maligna tem uma conduta biológica diferente do normal. Já não se agregam, no dizer de Schlein, como um todo harmônico. Perde sua capacidade associativa e torna-se autônoma, escapando dos mecanismos reguladores, homeostáticos, que coordenam o organismo, numa unidade. Descontrola-se, sobretudo, o crescimento celular e sobrevem uma despropositada proliferação.

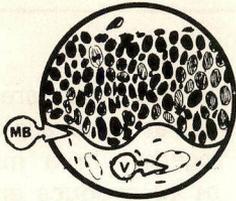
Do ponto de vista evolutivo pode-se estabelecer nos carcinomas, etapas progressivas, as quais, genericamente, são assim representadas:



1. O crescimento tumoral maligno inicia-se em lesões consideradas precursoras, rotuladas na cervix uterina, onde foram bem estudadas, como DISPLASIAS.

A transformação toma uma gravidade crescente, terminando, em percentagem significativa, por constituir um verdadeiro carcinoma.

**Fig. 1** – Esquematisam-se duas etapas precursoras do câncer escamoso da cervix uterina. São displasias. Em A as alterações anaplásicas são restritas à metade da espessura do epitélio (displasia moderada); em B as alterações ocupam 2/3 do epitélio (displasia intensa). Note que na superfície existem células que mantêm diferenciação.

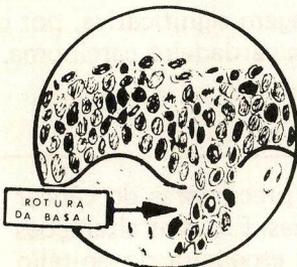


2. Quando a "progressão tumoral" leva a total transformação das células do epitélio, agora comprometido em toda sua espessura, atinge-se a etapa de **CARCINOMA IN SITU**. Atente-se que a membrana basal está íntegra em toda extensão do epitélio transformado.

**Fig. 2** — As células anaplásicas ocupam toda a espessura do epitélio. A membrana basal (MB) está íntegra. Mesmo as células mais superficiais são anaplásicas. V = vasos da lâmina própria.

### PORQUE O CA. "IN SITU" NÃO DÁ METÁSTASES

Os epitélios, da mesma maneira que o tecido cartilaginoso, não têm vasos. A nutrição dá-se por difusão do plasma trazido por capilares da lâmina própria subjacente. O plasma permeia facilmente a membrana basal, estrutura basicamente constituída por mucopolissacarídeos, ricos em corpos polares que favorecem a difusão da água. Enquanto o crescimento tumoral maligno estiver confinado nos limites da membrana basal, não haverá vasos para a embolosição de células tumorais, passo importante para a determinação de metástases. Somente após a infiltração da lâmina própria, onde estão os vasos, surge a oportunidade da disseminação intravascular.



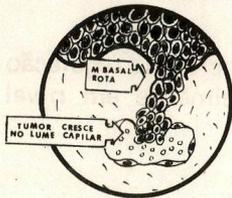
3. O crescimento incoordenado termina por romper a membrana basal e as células tumorais infiltram o tecido conjuntivo. Inicia-se a **INFILTRAÇÃO**. Quando a infiltração é incipiente, restrita a lâmina própria superficial, os oncologistas referem como **MICROCARCINOMA**. Desde, porém, que o tumor se torna infiltrante a possibilidade de disseminação vascular é possível.

**Fig. 3** — A membrana basal rompe-se e o crescimento tumoral infiltra o conjuntivo superficial, subjacente.

## COMO SE EXPLICA A INFILTRAÇÃO TUMORAL

Vários e discutidos fatores são apontados para explicar a ruptura da membrana basal e a capacidade infiltrativa uma sinistra propriedade das células tumorais malignas:

- a — **Pressão mecânica** — pelo crescimento contínuo das células, deslocando-as para o conjuntivo. A rota da infiltração faz-se ao longo das linhas de menor resistência. (179)
- b — **migração ativa das células tumorais** — pelo movimento ameboide das células malignas, conforme propõe Virchow; pela especial modificação da superfície celular, comprometendo a adesividade e as junções intercelulares, a carga elétrica ou a inibição de contacto.
- c — **pela elaboração de fatores de difusão** — a célula tumoral maligna sintetiza uma série de substâncias, como enzimas [hialuronidase, catepsinas proteolíticas (164), aminopeptidase (131) enzimas lisossômicos (21-177) collagenase (58), toxinas (146)]. Redução do enzima-adenil-ciclase (25-99).
- d — **diferença de pH dos tecidos** — as células tumorais movem-se das regiões de pH alto ou baixo para o neutro. (177)
- e — **interação com o conjuntivo** — provendo suporte mecânico, nutrição especial e, provavelmente, substâncias quimiotáxicas (173).



4. A infiltração, num tempo seguinte, poderá alcançar os vasos. O endotélio será permeado pelas células tumorais e o tumor abrolha no lume vascular. O crescimento é, agora, também intra-lume.

**Fig. 4** — A infiltração atinge a parede de um vaso. O endotélio foi permeado e as células tumorais malignas crescem no lume vascular.

## **TRANSFORMAÇÃO DA CEL. NORMAL EM CEL. TUMORAL MALIGNA**

Este é, sem dúvidas, o ponto mais fundamental e polêmico da oncologia. Eis, de maneira resumida e didática, alguns conceitos vigentes:

**A** — O câncer é uma alteração basicamente celular, do controle intercelular, afetando primariamente a membrana (5-6-36-56).

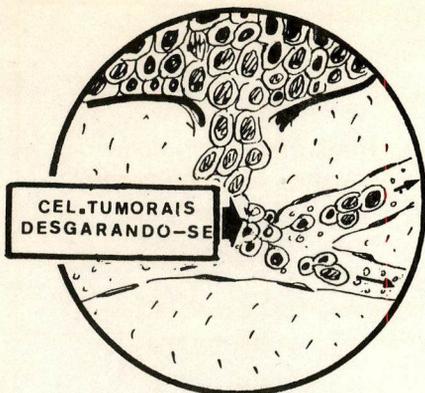
**B** — Os distúrbios da superfície da célula são estudados nos seguintes campos de interesse: (6)

- a — modificações nas forças de adesão da superfície;
- b — forma anormal da superfície e de movimentos (dinâmica alterada);
- c — constituição bioquímica e biomolecular alterada;
- d — diferente composição imunológica da superfície;
- e — modificações nas junções e intercomunicações celulares.

**C** — O câncer não é doença simples; é complexa, multifatorial na sua gênese. (6)

**D** — O câncer é uma alteração ligada a perda da regulação genética e destarte metabólica, presumivelmente em nível sub-molecular (48-55-168).

**E** — As modificações que determinam as transformações celulares são diferentes para cada tipo de câncer.



5. Depois de ter crescido no lume vascular, as células tumorais, primeiro pela adesividade diminuída e, segundo, pela ação mecânica do fluxo sanguíneo ou linfático, desgarram-se.

Destacam-se células isoladas ou mais comumente grupos de células (3 a 10), constituindo-se “**êmbolos de células tumorais**”. Desta maneira difundem-se as células malignas por todo o organismo. Está criada uma condição essencial para o desenvolvimento das **METÁSTASES**.

**Fig. 5** — Do crescimento tumoral intra-lume vascular, desgarram-se células tumorais malignas, constituindo-se “**êmbolos de células tumorais**”.

#### **PORQUE SE MODIFICA A ADESIVIDADE**

Muitas teorias são propostas para explicar a “insociabilidade” das células tumorais malignas. Desde Coman (36) ficou provada a menor adesividade destas células entre si. Eis os vários pensamentos a respeito:

Perturbações nas forças de van der Waals;

Forças iônicas anormais;

Maior número de ligações de hidrogênio (mais fáceis de romper);

Menor percentual de cálcio nas membranas aumentando a repulsão eletrostática; (influenciando na motilidade celular);

Predomínio de mucopolissacarídeos, com aumento do ac. siálico no glicocalix;

Diferença no conteúdo de fosfolípidios da membrana (aumentados);

Hiperplóidia;

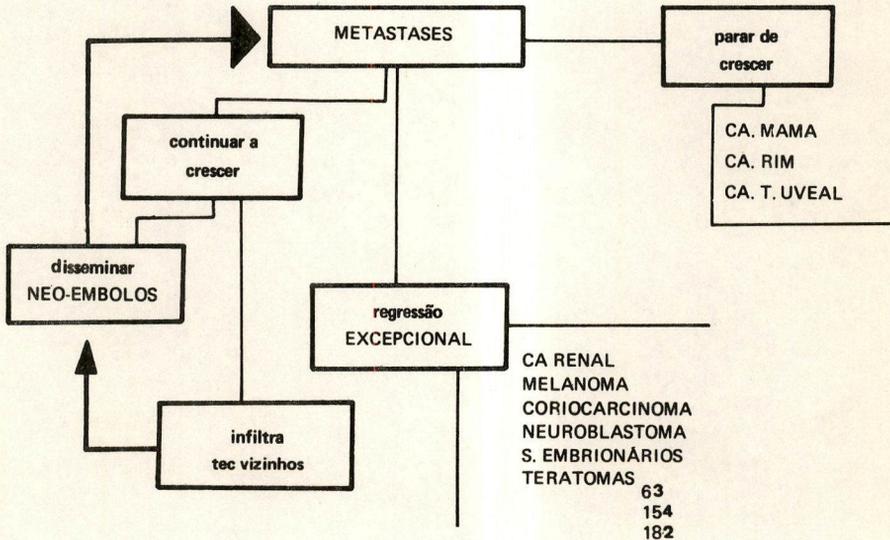
Alterações estruturais nas junções intercelulares.

## UM OUTRO LADO PERIGOSO DAS METÁSTASES

Embora a capacidade de disseminar células pela corrente sangüínea e crescimento a distância não sejam exclusivos da célula maligna, clinicamente o mais expressivo caráter do processo tumoral maligno é, sem nenhuma dúvida, a metástase.

O perigo adicional é que, após crescer secundariamente, este novo foco tumoral, passa, por sua vez, a disseminar células, como mais uma fonte emboligênica.

O destino das metástases poderá ser assim esquematizado:



### UM PONTO A CONSIDERAR

A invasão da lâmina própria nem sempre significa a inequívoca possibilidade de metástases. No carcinoma baso-celular existe infiltração e a ocorrência de metástases é absolutamente rara. Deve haver, assim uma especial participação da biologia da célula maligna, antes de que manifestação reacional do hospedeiro.

## MECANISMO DE FORMAÇÃO

---

"After the inicial appearance of neoplasie cell in the host, the formation of the metastases — the detachment of cancer cell and their sucessful lodgment and growth at new sites is — problably — the most important phenomenon occuring during the natural history of cancer". WOOD,S. 183

Na história natural da formação das matástases os eventos podem ser assim resumidos: após desgarrarem-se do tumor primitivo, as células tumorais malígnas circulam na corrente sangüínea ou linfática como "êmbolos" e podem se deter em sítios distantes do organismo onde proliferam, para constituir um novo foco de crescimento tumoral, dito secundário ou simplesmente nomeado de **metástases**.

A formação das metástases implica, desta maneira nas seguintes etapas:

1. **DESGARRO** — desprendimento das células do tumor primário, no meio circulante, como "êmbolos".
2. **TRANSPORTE** — as células desprendidas são levadas pela corrente circulatória através do organismo.
3. **SEGREGAÇÃO** — as células circulantes são removidas da circulação, aderidas ao endotélio dos vasos, em sítios distantes do tumor primário.
4. **SOBREVIVÊNCIA** — as células mantêm a vitalidade, podendo permanecer "dormentes".
5. **PROLIFERAÇÃO** — as células segregadas traduzem a vitalidade com ativa proliferação. Constitue-se a **METÁSTASE**. O crescimento se torna extra vascular e infiltra as estruturas vizinhas. Com a elaboração do "fator de promoção da angiogênese" formam-se neo-capilares a partir dos vasos próximos à deposição celular recente. Assegura-se, deste modo, a nutrição e autonomia às células metastáticas.

## “PROGRESSÃO TUMORAL”

Alguns tumores são dependentes de fatores hormonais para o seu crescimento. São chamados de “**tumores condicionados**”. Em certo momento, porém, tornam-se independentes, autônomos. Este processo é dito “**progressão tumoral**”. (115) Atingida esta autonomia existem vários clones celulares e a massa de células tumorais é heterogênea na morfologia e heteroploidia.

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

As células tumorais circulantes podem atingir qualquer ponto do organismo; podem ultrapassar os capilares, mesmo que elas sejam maiores que o diâmetro desses vasos. Zeidmann (188) atribui o fato à facilidade que tem a célula tumoral de se modificar, conformando-se ao diâmetro do vaso.

A experiência feita por Zeidmann (187) consistiu na inoculação na artéria mesentérica de coelhos de uma suspensão de células de Carcinoma de Brown-Pearce e Carcinoma V-2, observando, com registro microcinematográficos, a junção artério-capilar. Um mês após as injeções 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.

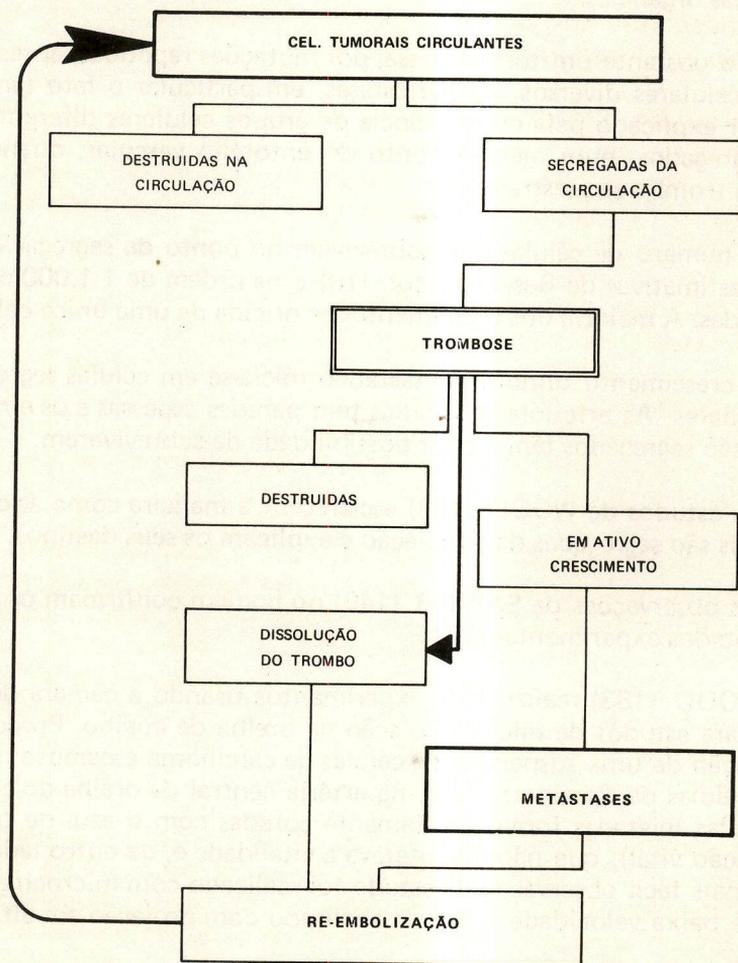
A maioria das células dos carcinoma V-2 e do Ca. Browns-Pearce passaram através dos capilares, depois de momentânea parada na junção arterio-capilar. As do Ca. de Browns-Pearce tiveram maior facilidade na ultrapassagem dos capilares. Raramente as células ficaram permanentemente retidas. Ao nível das junções as células mudavam de forma, moldavam-se à forma do capilar, alongando-se, escapando até as veias. (166) A retenção capilar, quando ocorreu, deveu-se, em parte, pelo menos, a rigidez celular.

Korepevsky e col. (116), usando células tumorais malignas marcadas com <sup>32</sup>P (Ca. Brown-Pearce e Sarcoma osteogênico LOY) inoculadas em coelhos, mostraram a extrema difusão alcançada pelas células, fato também apreciado por Fisher e Fisher (73), Baserga e col (10), e Hofer e col (106), usando isotopos.

Nos trabalhos experimentais os tumores para serem inoculados, implantados ou transplantados são cortados em diminutos fragmentos. Nos tumores acitogênicos as células são injetadas após ter sido aferido o seu número em soluções homogêneas. No primeiro caso injetam-se grupos de células e, no segundo, agregados menores e, mesmo, células isoladas.

Nos tumores malignos desgarram-se espontaneamente pequenos grupos de células, geralmente de 6 a 10 (30), raramente células isoladas.

No esquema posto adiante analisam-se os destinos possíveis das células tumorais malignas segregadas.



A destruição de células tumorais na circulação é especificamente mencionada na literatura. (119) Calcula-se que 99% das células neoplásicas circulantes necrosam ou são fagocitadas. Podem, todavia, muitas delas persistirem dormentes. (65-96).

As células inoculadas de um tumor-ascite de Ehrlich fixam-se, em parte nos capilares pulmonares, onde a maioria é lisada. As que sobrevivem iniciam a síntese de DNA, duas horas após sua localização e, após, o terceiro dia, multiplicam-se a cada 18 a 20 horas, em ritmo constante, ganhando, então, um crescimento exponencial. A taxa de crescimento de uma metástase depende de fatores variados, entre os quais a natureza particular da célula tumoral, do hospedeiro e variantes outras ecológicas orgânicas.

Não obstante um tumor possa, por mutações repetidas, apresentar clonos celulares diversos, na metástases, em particular o fato também pode ser explicado pela circunstância de grupos celulares diferentes serem segregados, num mesmo ponto do entotélio vascular, quando se forma o trombo sequestrador.

O número de células que sobrevivem no ponto da segregação, segundo estimativas de Baserga e col. (10) é na ordem de 1:1.000 células inoculadas. A maioria dos crescimentos se origina de uma única célula.

O crescimento tumoral metastático inicia-se em células segregadas em capilares. As arteriolas e venulas têm paredes espessas e os embolos que aí são segregados têm menor possibilidade de sobreviverem.

Os estudos de WOOD (183) esclarecem a maneira como as células tumorais são segregadas da circulação e explicam os seus destinos.

As observações de SAPHIR (149) no homem confirmam os aspectos anotados experimentalmente.

WOOD (183) realizou os experimentos usando a câmara de Sanford, para estudos de microcirculação na orelha de coelho. Procedeu a inoculação de uma suspensão de células de carcinoma escamoso de coelho e células de Carcinoma V-2, na artéria central da orelha do coelho. As células injetadas foram previamente coradas com o azul de tripano (coloração vital), que não lhes afetava a vitalidade e, de outro lado, permitia mais fácil observação. O estudo foi realizado com microcinematografia à baixa velocidade e depois analisado com projeção em alta velocidade.

A representação gráfica, esquemática, que a seguir se fará, são calçadas nestes estudos, acrescida com observações de outros Autores (150. 151. 152. 187. 159).

Numa primeira seqüência as células circulantes, desgarradas do tumor primitivo ou, experimentalmente, inoculadas, transitam livremente na corrente circulatória. (Fig. 6).

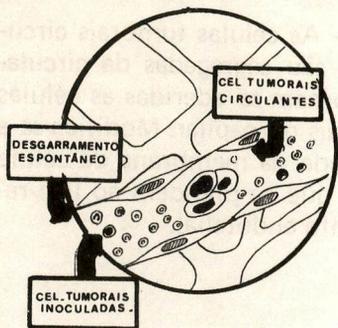


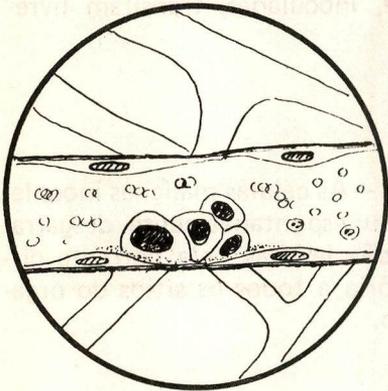
Fig. 6 — As células malignas inoculadas ou espontaneamente desgarradas, são levadas pela corrente circulatória a todos os sítios do organismo.

Numa etapa seguinte as células tumorais aderem ao endotélio dos capilares, tornando-se, assim, segregadas da circulação. A adesão das células tumorais independe da intensidade do fluxo sangüíneo ou linfático, motricidade da parede do vaso, diâmetro deste vaso ou da viscosidade do sangue.

Embora as células possam ser segregadas, primariamente nos capilares, depois em vênulas e por último em arteriolas, não há necessariamente relação entre o calibre do vaso e das células tumorais, para que se aceite o fenômeno em bases exclusivamente mecânicas. Parece indispensável que haja contacto da célula com o endotélio e uma particular viscosidade da membrana celular. É possível que isto possa decorrer da liberação de substâncias semelhantes à tromboplastina (30). Forma-se, desta maneira, um trombo, restando as células tumorais entre os filamentos de fibrina. (Fig. 7)

Armstrong e col. (7), Cole e col. (35) relatam que suspensões de células de Carcinoma de Brown-Pearce dão significativamente menor número de "pegadas" ("takes"), quando o inoculado era suspenso em dextran de baixo peso molecular, do que se era feito com células suspensas em salina. Concluem que o dextran de baixo peso molecular não é citotóxico para as células tumorais e que o efeito registrado deve-se a modificações na superfície da célula tumoral, inibindo a adesão celular à superfície peritoneal.

De Cosse (49) observou que a adesividade celular, medida pela capacidade de aderir "in vitro" à superfície polida de um vidro, é maior nas células que completaram a síntese de DNA (fase G-2) e naquelas outras com poliploidia, independente da fase do ciclo onde se encontrem.



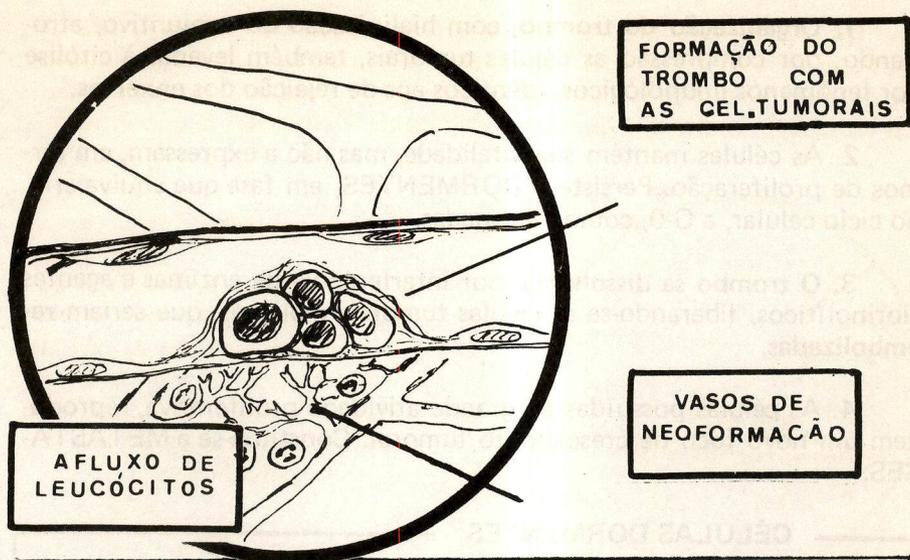
**Fig. 7** — As células tumorais circulantes são segregadas da circulação e tornam-se aderidas às células endoteliais do capilar. Modifica-se a adesividade da membrana da célula maligna que se prendem ao liso revestimento endotelial.

As diferenças de adesividade celular maligna são provavelmente devidas ao aumento dos mucopolissacarídeos do glicocalix, especialmente as sialomucinas, cujo conteúdo, indiscutivelmente é maior na membrana das células poliploides na fase G-2. (49). Um efeito dual da célula tumoral de um lado e da célula endotelial do hospedeiro, do outro, foi proposto (20.83.84.94). Um polianion semelhante a heparina modificada o volume das células e a membrana celular tornando-a menos aderentes e com tendências migratórias.

CARTER (30) a respeito da segregação das células malignas da circulação, conclui que é um processo complexo onde variantes inerentes às células e atributos do hospedeiro — mecânicos, trombóticos e electrostáticos — contribuem.

Depois de aderidas às células tumorais, os endoteliócitos 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 novos, nas imediações do tumor.



FORMAÇÃO DO  
TROMBO COM  
AS CEL,TUMORAIS

VASOS DE  
NEOFORMAÇÃO

AFLUXO DE  
LEUCÓCITOS

**Fig. 8** -- As células tumorais malignas aderem ao endotélio. Forma-se rede de fibrina com plaquetas. O endotélio torna-se indistinto na zona da adesão. Nos tecidos vizinhos extravasculares, observa-se neoformação vascular e afluxo de leucócitos.

### UM FATO ADICIONAL

Coleção de células segregadas no endotélio capilar podem ser vistas sem coágulos fibrinosos (110). Holyoke e col (107), não encontraram atividade tromboplástica na vizinhança de células tumorais.

Depois que se forma o trombo as células tumorais têm destinos variáveis, como foi esquematizado anteriormente. As condições que modificam o comportamento das células são de caráter local, de natureza imunológica, ligada a particular sensibilidade do hospedeiro, viabilidade das células segregadas e também do grau do desarranjo da regulação genética. Quanto mais comprometido estiver a regulação genética, mais anaplásica será a célula tumoral, maior sua capacidade de proliferação, mais intensa a disseminação.

Eis, porém, de forma cursiva, as eventualidades que se seguem à formação do trombo, com respeito às células malignas segregadas: :

1. **Organização do trombo**, com hialinização do conjuntivo, atrofiando, por compressão as células tumorais, também levadas à citólise por fenômenos imunológicos, idênticos aos de rejeição dos enxertos.

2. As células mantêm sua vitalidade, mas não a expressam, em termos de proliferação. Persistem **DORMENTES**, em fase que equivaleria, no ciclo celular, a G-0, como hibernadas.

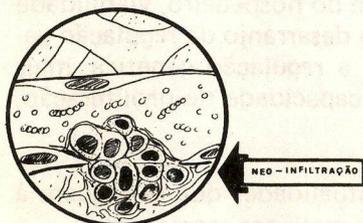
3. **O trombo se dissolveria**, por interferência de enzimas e agentes fibrinolíticos, liberando-se as células tumorais malignas, que seriam re-embolizadas.

4. As células possuídas de grande atividade proliferativa, reproduzem um novo foco de crescimento tumoral. Constitue-se a **METÁSTASES**.

### CÉLULAS DORMENTES

A denominação de "células dormentes," deve-se a Hardfield (96). As células mantêm sua vitalidade, embora não proliferem. Persistem como hibernadas, podendo recuperar sua atividade mitótica em qualquer tempo. GORDON-TAYLOR (91) relatam um caso onde as células tumorais permaneceram dormentes por 20 anos. Fisher e Fisher (65), reproduziram experimentalmente o fenômeno, confirmado também por Sugarbaker e col. (61). Se estas células são transferidas para recipientes singênicos assumem sua capacidade proliferativa original dos módulos palpáveis (29.64.85). Porque persistem quiescentes e quais os fatores que as despertam, pouco se conhece. Fisher e Fisher (77), experimentalmente as fazem ativas com o emprego de trauma.

As células proliferando no ponto de implantação insinuam-se entre as células endoteliais e infiltram-se nos tecidos circunvizinhos. Os vasos próximos ao crescimento proliferam e fornecem o apoio nutricional requerido. (Fig. 8)

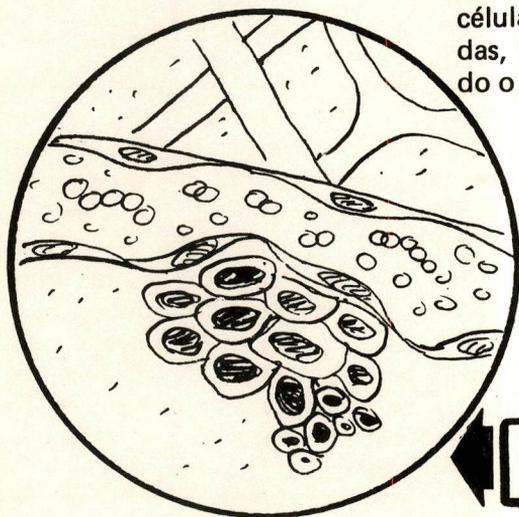


**Fig. 9** — as células segregadas proliferam, insinuam-se entre as células epiteliais, da mesma maneira que fazem as células inflamatórias na diapedese. Infiltram-se os tecidos vizinhos.

Os vasos neoformados e o conjuntivo entremeiam-se entre as células tumorais. (79) Os vasos são imperfeitos e, às vezes, desprovidos de endotélio, praticamente circulando o sangue entre células tumorais, como se vê na placenta, na fase dita lacunar do trofoblasto. É dubitativo se existam vasos linfáticos (187).

Pode ocorrer, por vezes, na luz vascular, no ponto onde foram segregadas as células, proliferação do endotélio vizinho, recobrando as células tumorais, fazendo-a, assim, extravascular. (Fig. 10)

**Fig. 10** — Eventualmente o endotélio na zona onde proliferam as células tumorais malignas segregadas, recompõem-se, re-endotelizando o vaso.



**RE-ENDOTELIZAÇÃO**

## DISSEMINAÇÃO

---

### A – HEMATOGÊNICA

Os estudos de Wood (183) documentam sobejamente o papel dos vasos sangüíneos na disseminação das células tumorais malignas. As células de Carcimona V-2, inoculadas na artéria da orelha do coelho, aderem à parede endotelial e depois de formar um trombo escapam pelas passagens produzidas pelos leucócitos na diapedese. Por muito tempo pensou-se que houvesse uma disseminação primária pelos linfáticos. Como estabelece Zeidman (187) os tumores não possuem linfáticos. Brown (24) e Warren e col. (176) numa série de 30 autópsias encontrou metástases viscerais em 70% dos pacientes tendo invasão vascular e somente em 30% dos casos onde não pode apreciar esta invasão. Dukes e Bussey (54) também concluem que nos carcinomas do grosso intestino a via de disseminação venosa é mais importante que a linfática.

Como estabelece Cole (34), não há dúvida que o envolvimento metastático dos pulmões, fígado e cérebro sejam devidos à disseminação hematogênica.

A disseminação de células através da corrente sangüínea sofre a influência de muitos fatores ligados à distribuição vascular, à modalidade e intensidade do fluxo.

A presença de anastomoses artério-venosas, comunicação anormais de outra natureza no coração ou vasos, podem explicar algumas localizações exdrúxulas fora de uma previsão na distribuição normal dos vasos. Em 1942, Batson (13) destacou a presença de um sistema venoso para-vertebral que se estendia da pelve ao crânio, comunicando de maneira segmentar com o sistema portal. Este sistema pode explicar a presença de metástases no crânio de tumores da próstata. A manobra de Valsava, da qual resulta baixa pressão sangüínea no sistema de veias para vertebrais, pode ser um fator adicional a ser considerado na disseminação de certos tumores (30).

A presença de células tumorais circulantes na corrente sangüínea sofreu através dos anos importantes modificações. Engell (60) conferiu-lhes inicialmente um destaque especial nas possibilidades que teriam na formação das metástases. A verdadeira incidência destas células na circulação, ao invés dos números exagerados anotados nos primeiros trabalhos (20 a 40 células por 10 mililitros de sangue), admite-se que sejam 0 a 3 por 10 mililitros. Granulócitos, histiócitos e especialmente megacariócitos confundem os pesquisadores, levando-os ao erro. (35-147). A

maioria das células circulantes são provavelmente pos-mitóticas e o cultivo *in vitro* sempre foi sem sucesso (125).

Por tudo isto a demonstração de células malignas circulantes trás poucas implicações clínicas.

A maioria das células tumorais circulantes ou são inviáveis, ou são destruídas por mecanismos de fagocitose ou citólise, de caráter imunológico.

Uma questão surge. Porque as metástases têm predileção por certos órgãos, tais como adrenais e cérebro, enquanto outros (músculos esqueléticos, duodeno, baço) são menos envolvidos, apesar de submetidos a uma mesma disseminação celular maligna? Sugarbaker (161) e Coman (37) inocularam diretamente no ventrículo esquerdo, em animais de experimentação, células tumorais malignas. As metástases não se desenvolveram em todos os órgãos. De acordo com a natureza do tumor, a disseminação ganhou quadros diferentes, e, alguns tecidos mostram-se incólumes.

Está claro, então, que os fatores circulatórios, mecânicos são coadjuvados por um especial "solo", para fazer-se a metástases, como igualmente se deduz dos trabalhos experimentais de Vaage e col. (170).

### A CIRURGIA COMO FATOR DE DISSEMINAÇÃO TUMORAL

Em termos mecânicos, pelo fato do bisturi abrir vasos e pelas manobras operatórias manipular o tumor, o ato cirúrgico é embolisante, disseminador. Hellwing (104) procedendo a revisão crítica sobre a controversa literatura atinente ao tema, conclui que a biópsia é um proceder disseminador. Epstein (62) refere-se ao mesmo fato nos melanomas malignos; Harrington (95), nos canceres da mama; Robert e col (144) nas curetagens de endométrio, etc. Quando decorre tempo entre a biópsia e o ato cirúrgico maior, p. ex. uma mastectomia, a disseminação, na opinião de muitos autores, aumenta. (1.97. 153) Haagensen (92), analisando os fatos, recomenda que enquanto não se tem uma cabal resposta, para sanar as controvérsias, melhor será não delongar a intervenção maior, além de 24 horas, após a biópsia.

Porque a biópsia é um proceder disseminador, Ewing a designava como "um diabo necessário".

Turnbull e associados (169) operaram carcinomas de colon, usando técnica especial, manipulando minimamente com o tumor. É a "técnica do não me toques". Comparando resultados obteve: sobre vida 5 anos com a técnica estudada — 81,6%; controles, manipulando livremente o tumor — 40 a 50%.

Sayago e Sirebrenick (153) assinalam: mastectomia retardada (média de 23,3 a 33,1 dias após a biópsia), sobrevida 5 anos, igual a 27,3%; mastectomia imediata a biópsia, sobrevida 5 anos, igual a 84,7%.

## B— LINFATOGÊNICA

Em oncologia diz-se que os **carcinomas** disseminam-se mais comumente por via linfática, enquanto os **sarcomas** o fazem por via hematogênica. Por isto mesmo, na prática cirúrgica costuma-se proceder resecção em monobloco do tumor maligno e da cadeia linfática regional. Ainda em virtude deste fato, não se dissecam estas cadeias linfáticas nos sarcomas.

Como se pode deduzir do que foi até aqui descrito, os embolos de células tumorais transitam pelos capilares e se disseminam sistemicamente. É, sem dúvida, mais fácil a uma célula tumoral maligna permear um vaso linfático do que uma artéria ou vênula. Os capilares linfáticos têm paredes mais finas e existe uma pressão negativa no seu lume.

De qualquer sorte é usual o envolvimento de linfonodos nos carcinomas. O número de conexões entre linfáticos e veias é muito grande, afora o canal torácico e grande veia linfática direita (138). Células de tumor de Walker, marcadas com 51-Dr, inoculadas intravascularmente, movem-se entre os circuitos linfático, sangüíneo e espaços extravasculares e emergem, por fim, no ducto torácico (105). Eis porque Carter (29) considera confusa uma distinção que se pretenda rígida entre sistemas vasculares sangüíneo e linfático.

Neuroblastoma transplantado em camundongo ABC alcançam os linfonodos entre 3 a 6 dias depois de enxertados. (133)

A colonização das células malignas inicia-se nos seios marginais ou periféricos, tomando, depois de certo tempo, toda a estrutura, apagando as marcas histológicas normais.

A princípio argumentou-se que os linfonodos, representariam, de alguma maneira, uma barreira à disseminação da doença. Estes focos secundários, podem, todavia, tornarem-se nova fonte emboligênica (Fig. 11).

Cortisona (156. 159), irradiação local (75) linfatografia (61) afetam, baixando a capacidade de colonização de células tumorais malignas nos linfonodos.

Quando o linfonodo é afetado a corrente linfática pode mudar seu curso e ser desviada para outro linfonodo, com inversão de sentido da corrente, possibilitando o envolvimento de novos linfonodos.

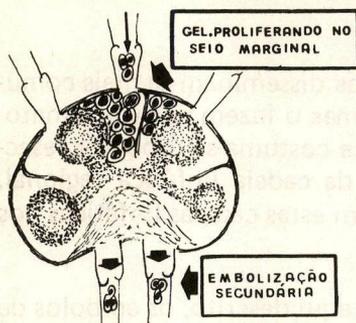


Fig. 11 — As células tumorais malignas iniciam o crescimento no seio marginal ou periférico do linfonodo. Depois de ocupado o linfonodo constitui-se numa fonte secundária emboligênica.

## ADITOS

1 — Alguns tumores têm particular osteotropismo nas suas disseminações. Os tumores da próstata, mama, tireoide e rins dão metástases osteolíticas ou osteoblásticas. (Fig. 12)

2 — Powles e col. (132) mostraram que certos carcinomas da mama humana e o carcino-sarcoma de Walker (experimentalmente), elaboram um agente osteolítico que se supõe ser uma prostaglandina. A substância é inibida pela aspirina.



Fig. 12 — Localização das metástases esqueléticas de origem hematogênicas.

(In "Rassegna Medica e Culturale. 1962).

3 — É indiscutível que no crescimento do tumor primário e de suas metástases prevalecem como condição fundamental a reação imunológica do hospedeiro. Eis porque será considerado neste escrito um capítulo sobre imunidade e câncer.

## NOTAÇÕES SEMÂNTICAS

---

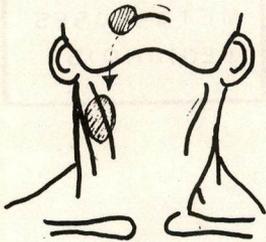
A linguagem científica deve ser sempre objetiva, precisa e uniforme, de modo que possa haver um universal entendimento.

O desafio que representa o câncer naturalmente suscitou intensa mobilização de conhecimentos. O aperfeiçoamento dos métodos de observação, a abertura de fronteiras com ciências afins, provocou uma ampliação incomum de novos léxicos.

Na atualidade a profundidade tomada na citologia, na bioquímica molecular, enzimológica, genética e na extensão à imunologia, na explicação da problemática do câncer, acrescentou uma complexidade maior para o entendimento.

Neste capítulo, sem penetrar no emaranhado taxionômico, serão postos concietos e definidos termos capitais no estudo das metástases.

**METÁSTASES** — seja este nosso primeiro termo a considerar. A palavra tem origem grega e etimologicamente significa: META — diferente; STASIS — situação; posição. Define-se como — crescimento tumoral maligno secundário a uma disseminação de um foco tumoral primário, situado à distância. Subentende a falta de continuidade entre o foco primário e o secundário e a disseminação por embolização. (Fig. 13).



**Fig. 13** — Paciente com um carcinoma do lábio, com metástases no linfonodo cervical direito.

### CONCEITO

- 1 — TUMOR SECUNDÁRIO EM SÍTIO DISTANTE
- 2 — PROMOVIDO POR DISSEMINAÇÃO VASCULAR, EMBOLIGÊNICA
- 3 — NENHUMA CONEXÃO OU CONTINUIDADE ENTRE O FOCO PRIMÁRIO E O SECUNDÁRIO.

Metástase em *sensu lato* é a repetição de um processo mórbido à distância. Assim, por exemplo, o abscesso amebiano do fígado, que é secundário a uma tífite ou colite amebiana, é um "abscesso amebiano metastático"; a deposição de cálcio nos tecidos, secundário à mobilização do cálcio ósseo, e referida como "calcificação metastática". Desta maneira não será redundante chamar-se "metástases tumoral".

Para que seja conceituada metástases, como se põe na figura 13, é necessário que o crescimento tumoral secundário seja em sítio distante, sem continuidade com o primário e resultante da embolização de células tumorais por via sangüínea ou linfática.

Outras modalidades de "metastases" são referidas na literatura. Pode-se encontrar "metástases por via canalicular" quando a disseminação, por exemplo, ocorre pelos brônquios servindo de via disseminadora; "metástases por contacto", etc. Todos estes termos não se enquadram na conceituação que é aceita mais universalmente.

Usa-se a expressão "metástases regionais", quando o linfonodo comprometido localiza-se na zona de drenagem esperada da região onde cresceu o tumor primário (Fig. 14).

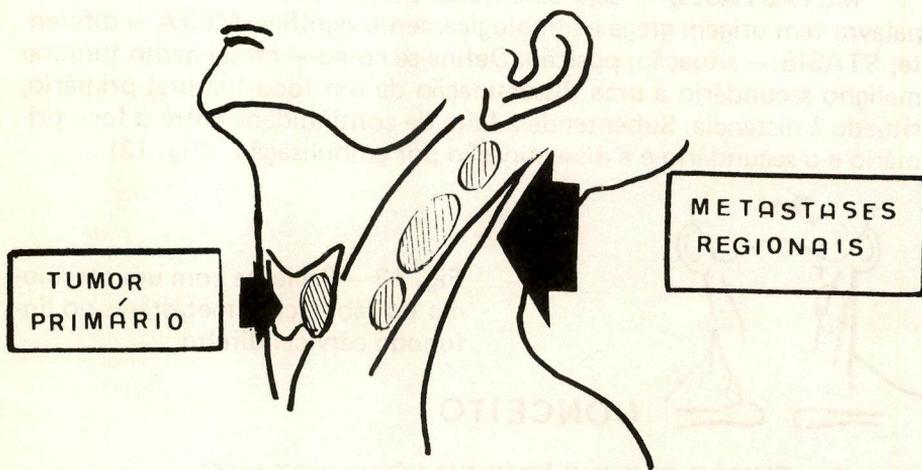
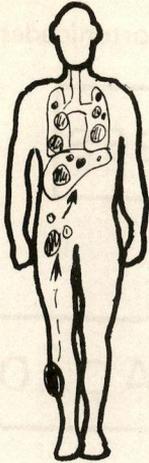


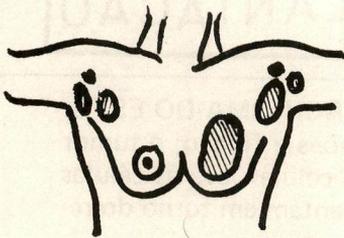
Fig. 14 – TUMOR PRIMÁRIO NA TIREOIDE (carcinoma papilífero), COM METÁSTASES NA CADEIA DE LINFONODOS LATERO CERVICAIS ESQUERDOS. (Metástases regionais).

As metástases são chamadas de **sistêmicas** quando comprometem estruturas orgânicas diversas e dispersas (Fig. 15).



**Fig. 15 – METÁSTASES SISTÊMICAS.** As metástases comprometem várias estruturas e órgãos, de maneira dispersa.

As metástases em linfonodos contralaterais à zona do tumor primitivo, expressam uma disseminação maior e agravam a gradação clínica. (Fig. 16).



**Fig. 16 – METÁSTASES EM LINFONODOS CONTRA-LATERAIS.** Esta conotação agrava o prognóstico e expressa uma disseminação mais extensa.

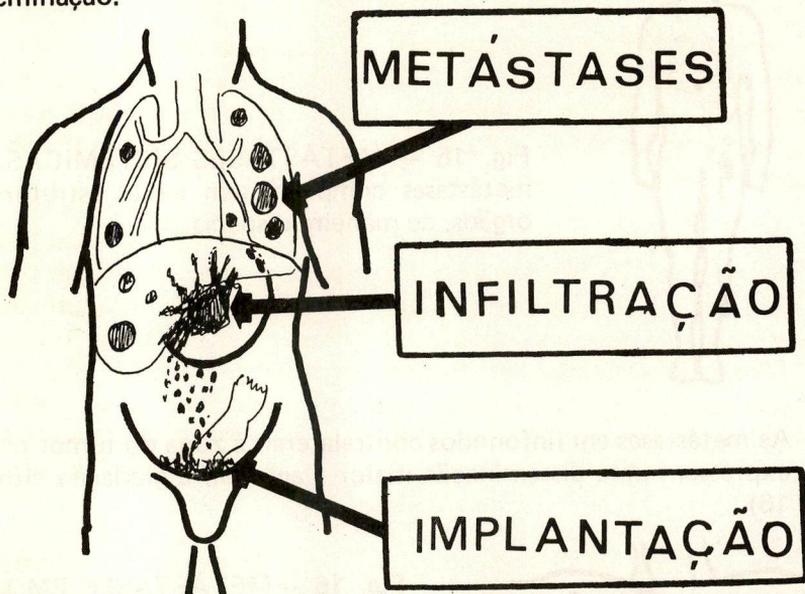
**DISSEMINAÇÃO** – Eis um termo genérico para traduzir toda e qualquer maneira de comprometimento secundário de um tumor maligno.

Disseminação compreende:

- a – INFILTRAÇÃO ou CRESCIMENTO POR CONTINUIDADE
- b – METÁSTASES
- c – PERMEAÇÃO
- d – IMPLANTAÇÃO

Os termos **carcinomatose** e **sarcomatose** são usados para designar a disseminação sistematizada de um carcinoma ou sarcoma.

A fig. 17 demonstra, pictoricamente, todas as oportunidades desta disseminação.



**Fig. 17 – PACIENTE COM ADENOCARCINOMA DO ESTÔMAGO.** Notam-se metástases nos pulmões e fígado; o tumor infiltra-se para o fígado e a exfoliação celular leva as células malignas à pequena bacia, onde se implantam em torno do reto (sinal de Blumer).

**INFILTRAÇÃO** – designada também como **invasão**, **extensão**, é a penetração das células tumorais malignas nas estruturas ou tecidos vizinhos, que lhe são contíguos. Está claro que, diferente das metástases, persiste a continuidade entre o foco tumoral e os cordões, maciços, brotos ou traves da infiltração.

**PERMEAÇÃO** – é variedade de processo infiltrativo. A infiltração, em certas circunstâncias, alcança uma estrutura canalicular, ou, originando-se nela, acaba por crescer ao longo deste canal. Chama-se a isso "**permeação tumoral**". É possível que células tumorais desgarradas, caídas nesse canal possam ter viabilidade e implantarem-se alhures e determinar novo foco de crescimento.

Quando o canal permeado é um vaso, originar-se-ão metástases. Quando o canal é um ducto, o processo final será um implante. No carcinoma de células claras do rim e nos hepatomas, as células tumorais malignas com certa freqüência permeam os vasos e crescem no seu interior, ocluindo o lume.

**IMPLANTAÇÃO** — O desgarro de células de um foco tumoral em certas cavidades ou espaços orgânicos, poderá originar um novo foco de crescimento do tumor. Apesar das metástases serem também focos de crescimento secundário, nelas a disseminação se faz por embolização, portanto exigindo uma via vascular.

Alguns AA aludem a “metástases de implantação” ou “metástases por semeadura”. Os fluidos das cavidades ou o movimento peristáltico (no caso particular do intestino e tuba uterina) ajudam a disseminação e implantação de tumores situados na cavidade peritoneal ou tubo-uterina. Os meduloblastomas determinam implantação na cauda equina. Melhor que designar como metástases, será mais preciso chamar **implantes**. As células do meduloblastoma exfoliam-se no líquido céfalo-raqueano e por gravidade, sedimentam-se ao nível da cauda eqüínea, onde se implantam.

As punções de derrames cavitários, na disseminação celomática, poderão, no momento da retirada da agulha, implantar células no trajeto e fazer crescer nestes pontos um tumor.

#### **ALGUNS FATOS A CONSIDERAR**

1. Os gliomas são tumores malignos do tecido nervoso. Na sua maioria são localizados na cavidade craniana, mas o retinoblastoma é ocular e o neuroblastoma, universal.

Os gliomas não dão metástases, embora infiltrem as estruturas vizinhas, da mesma maneira, como já referimos, como se comportam os carcinomas basocelulares da epiderme.

Os retinoblastomas dão excepcionalmente metástases para sítios distantes, como fígado e bainha de ossos longos (155).

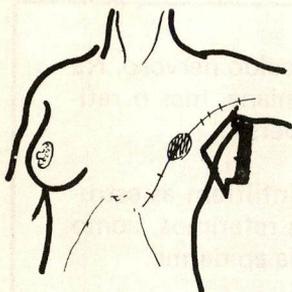
2. Ultimamente os mastologistas estão usando a punção diagnóstica em tumores mamários. Comentando sobre o fato, Furnival e col. (80) adiantam que o medo de aspirar tumores

sólidos da mama, pela perspectiva de implantação de células no trajeto da punção, é desprezível, desde que seja a agulha usada de diâmetro fino.

3. Desai e Woodruff (52) relatam 6 casos de implantação de carcinoma da próstata, seguintes a biópsia perineal com agulha. Blackard e col. (17) revendo a literatura sobre a implantação tumoral de carcinoma de próstata, após a punção biópsia com agulhas, estabelecem a incidência de 0,2%. Consideram, assim, uma complicação de extrema raridade.

Está evidente que os implantes poderão ser classificados como **acidentais**, como os produzidos pelo uso de instrumental constaminado de células malignas, ou **natural**, exemplificado na exfoliação espontânea de células nos tumores cavitários.

**RECIDIVA** ou **recorrência** é o reaparecimento do tumor no mesmo sítio onde foi anteriormente removido. (Fig. 18) Recidiva trás algumas imediatas conclusões. Primeiro — houve no momento do ato operatório implantes de células tumorais, por instrumental, luvas ou manuseio técnico imperfeito do tumor durante o ato cirúrgico; segundo — seção incompleta do tumor, deixando resíduo tumoral nas bordas da ferida operatória. Deve-se, todavia, estar-se atento para a oportunidade de novo crescimento tumoral independente, de um novo tumor semelhante ao primeiro, nascido na vizinhança.



CICATRIZ OPERATÓRIA  
COM RECIDIVA

**Fig. 18** — TUMOR DA MESMA NATUREZA HISTOLÓGICA REAPARECE NO SÍTIO ONDE FOI ANTERIORMENTE EXCISADO O TUMOR PRIMÁRIO.

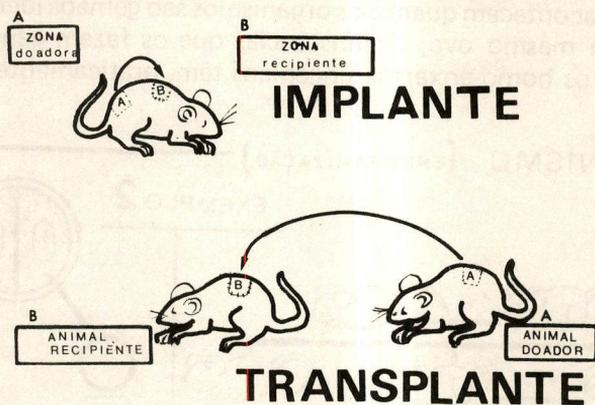
#### IMPLANTES POR INALAÇÃO

H. SATO (150) obteve implantes na árvore bronquica em camundongos de especial cêpa, fazendo-os inalar células do Tumor de Yoshida, por via nasal.

**TRANSPLANTAÇÃO** — é a operação que consiste na retirada de uma porção de um tumor de um indivíduo ou animal e sua introdução nos tecidos de outro animal ou indivíduo (Fig. 19). O fragmento transplantado diz-se que é um **enxerto**, mesma expressão usada para transferência de tecidos normais.

Em oncologia quando o fragmento de tecido tumoral é feito de um local para outro do mesmo animal, diz-se **implante**. **Transplante**, quando o tecido tumoral é transferido para outro animal.

Quando a introdução dos fragmentos ou células tumorais faz-se por via intravascular, com injeções, usa-se o termo **inoculação**.



**Fig. 19** — NO IMPLANTE AS ZONAS DOADORA E RECIPIENTE ESTÃO NO MESMO ANIMAL  
NO TRANSPLANTE UM ANIMAL FORNECE O TUMOR (animal doador) E O OUTRO O RECEBE (animal recipiente). O TUMOR É TRANSPORTADO PARA OUTRO ANIMAL.

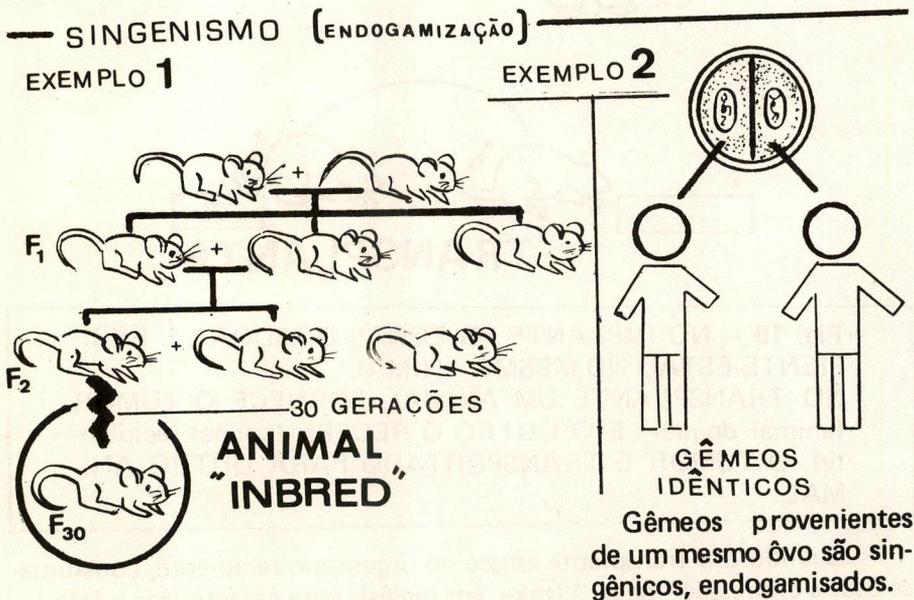
Quando um transplante cresce no organismo recipiente, costuma-se usar a expressão "pegar" (take, em inglês), para caracterizar o fato.

Quando o crescimento de um transplante não tem sucesso diz-se que houve **rejeição** do **enxerto**. Ressalvados os defeitos técnicos e infecção, os transplantes são rejeitados pelos fenômenos de histo-incompatibilidade. Ficam, deste modo, os transplantes sujeitos às **leis dos transplantes**, cujas bases estão fundamentadas em princípios de genética e imunologia.

No QUADRO I são postos a taxionomia atual, a sinomfmia e definição dos vários tipos de enxertos.

No auto-enxerto as células transplantadas são do mesmo organismo e são plenamente toleradas, não provocando rejeição. O sistema imunológico deste organismo saudável, reconhece o que lhe é "próprio" (self) e tolera o enxerto.

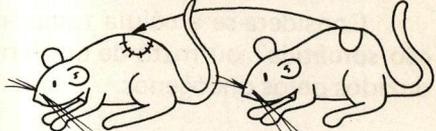
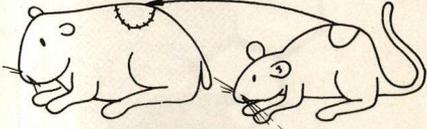
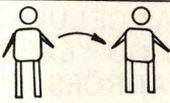
No homoenxerto singênico, repete-se, de alguma sorte, o que sucede no auto-enxerto. Na verdade nos organismos altamente endogamizados (vide abaixo) o padrão genético é tão aproximado, que se pode aceitar como se fosse de um mesmo organismo. No homem enxertos deste tipo somente acontecem quanto os organismos são gêmeos idênticos, provindos de um mesmo ovo, circunstâncias que os fazem geneticamente iguais. Assim os homo-enxertos singênicos têm, praticamente, aplicação experimental.



O acasalamento dos irmãos de maneira sucessiva, até atingir 20 a 30 gerações, termina por produzir alta endogamização. Os animais são singênicos, "inbred" (40) ou "inbreeding". (158).

# ENXERTOS

**QUADRO I** — TAXIONOMIA — SINONÍMIA — DEFINIÇÃO

TIPO	SINONÍMIA	DEFINIÇÃO
AUTO-ENXERTO	E. AUTÓLOGO E. AUTOPLÁSTICO E. AUTOGÊNICO E. AUTÓCTONE	ZONA RECIPIENTE E ZONA DOADORA  no mesmo animal.
HOMO-ENXERTO SINGÊNICO	ISO-ENXERTO E. ISÓLOGO	ZONA RECIPIENTE ZONA DOADORA  em animais singênicos (endogamizados)
HOMO-ENXERTO ALOGÊNICO	E. ALOGÊNICO E. HOMÓLOGO E. HOMOGRAFO E. AUTOGRAFO	ZONA RECIPIENTE ZONA DOADORA  em animais geneticamente diferentes
XENO-ENXERTO	HETERO-ENXERTO E. HETERO-ESPECÍFICO E. INTER-ESPECÍFICO E. HETERÓLOGO E. XENOGÊNICO	 ZONA RECIPIENTE E ZONA DOADORA em animais de espécies diferentes ex. E. de tec. ósseo.
ENXERTO ALOSTÁTICO	E. HOMOSTÁTICO	 as células do enxerto não sobrevivem, mas servem de suporte para as células do hospedeiro que as substituem mais tarde.
ENXERTO ALOVITAL	E. HOMO-VITAL.	 Ex. — enxerto de rim, coração, etc. as células do enxerto devem sobreviver e funcionar normalmente.

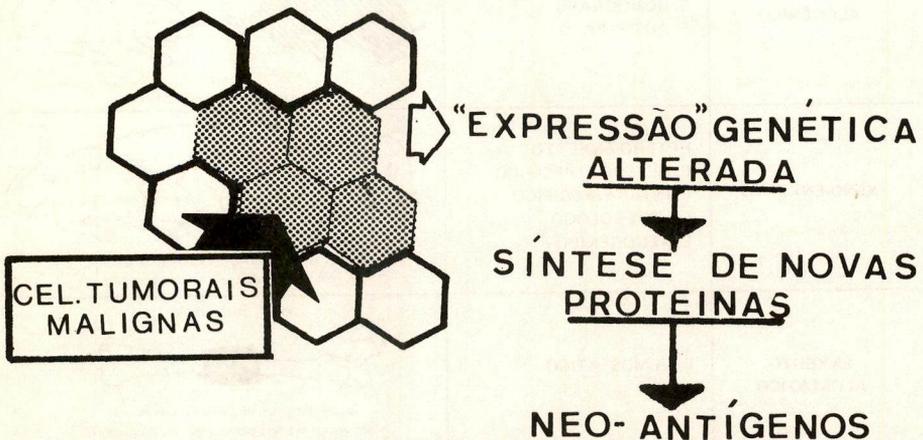
Embora, à primeira vista, não se possa encontrar relação entre transplante de tecidos normais e câncer, existem notáveis similitudes entre os dois processos (27).

A célula cancerosa é uma célula normal **“transformada”** pelos oncógenos, assumindo, com diferentes graus de intensidade, novas qualidades biológicas e fenótipos distintos.

Tais modificações estruturais e funcionais tão complexas, tem sido apontadas como devidas a alterações moleculares, na regulação e expressão genética, ao nível primário do DNA ou, em nível secundário, com a intervenção do RNA, através da transcriptase-reversa (143).

Considera-se a célula tumoral maligna como fruto de uma **“mutação somática”** ou fruto de um fenômeno epigenético anormal (148), induzidos pelos oncógenos.

Desta maneira a célula cancerosa é capaz de sintetizar proteínas estranhas ao organismo, não programadas e, com isto, adquirir novas capacidades antigênicas. (Fig. 20).



**Fig. 20** – AS CÉLULAS CANCEROSAS ALTERAM A REGULAÇÃO OU “EXPRESSÃO GENÉTICA E ADQUIREM NOVOS PADRÕES FUNCIONAIS E MORFOLÓGICOS. “NOVAS” PROTEÍNAS SÃO SINTETIZADAS, COM CAPACIDADE ANTIGÊNICA CAPAZ DE PRODUZIR NEO-ANTIGENOS (TSA – tumor specific antigens).

As modificações moleculares que sofre a célula tumoral maligna são sub-entrantes e são constituídos "clonos"\* celulares diversos.

Em termos de alterações cromossômicas numéricas, os tumores malignos apresentam uma grande variação, colocando-se os valores das contagens em torno a uma mediana, modal. As células que contém este valor são consideradas "stem cells" (células-tronco); as demais são mutantes ou variantes.

Desta maneira o tumor maligno, com esta larga variação nas células, que se tornaram, ademais, diferentes das células normais do organismo que as abriga, poderá ser considerado como um tecido estranho e variável. É como um homo-enxerto alogênico. Será próprio dizer-se, também, que é um "mosaico" ou "quimera". É considerado como um "parasito" e o organismo que o abriga o "hospedeiro" (Fig. 21).

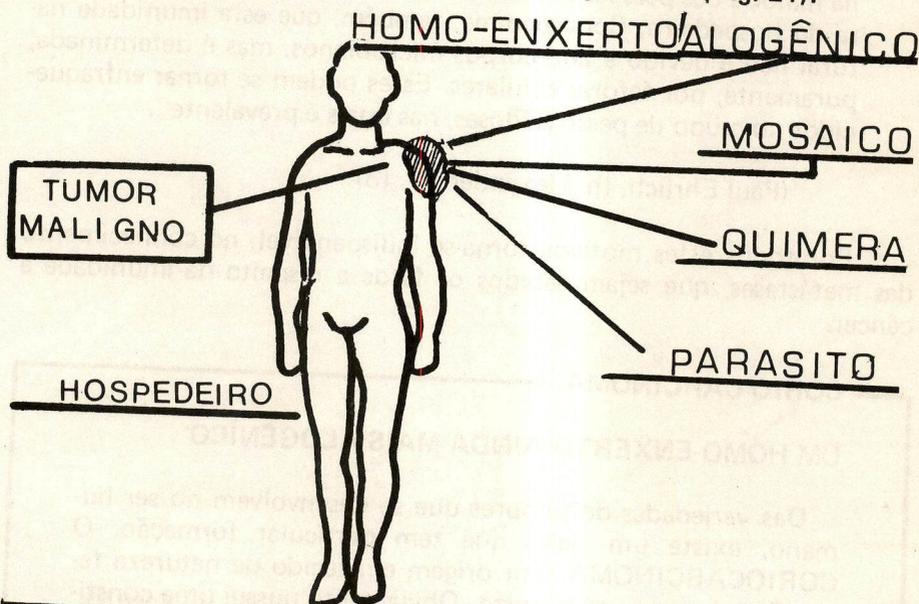


Fig. 21 — Um tumor maligno poderá ser considerado como um homo-enxerto alogênico. De igual modo será tido como um "mosaico", como uma "quimera".

\* "CLONOS" — Todas as células derivadas, mediante propagação vegetativas de uma célula tronco (80).  
— Conjunto de células derivadas de uma única, através de repetidas mitoses e tendo, todas, a mesma constituição genética (121).

**Mosaico** — organismo com uma parte do corpo formado de tecido geneticamente distinto do restante. **Quimera** — mescla de tecidos com distintas constituições genéticas.

Os tumores malignos, como suas metástases, evocam reações imunes no hospedeiro.

O aparecimento de tumor maligno, por outro lado é evidência da deteriorização do sistema de **vigilância**, de natureza imunológica. Ehrlich, em 1909, precursor destes estudos, já antecipava um pensamento, com muitos adeptos atuais, dizendo:

“Eu estou convencido que, durante o desenvolvimento e crescimento, células malignas, são extremamente freqüentes, mas que na maioria das pessoas permanecem latentes devido a ação protetora do hospedeiro. Convenço-me, também, que esta imunidade natural não é devido a anti-corpos microbianos, mas é determinada, puramente, por fatores celulares. Estes podem se tornar enfraquecidos no grupo de pessoas idosas, nas quais é prevalente”.

(Paul Ehrlich. In Alexander. P). (3).

Por todos estes motivos torna-se indispensável, no conhecimento das metástases, que sejam sabidos os fatos a respeito da imunidade e câncer.

## CORIO CARCINOMA

### UM HOMO-ENXERTO AINDA MAIS ALOGÊNICO

Das variedades de tumores que se desenvolvem no ser humano, existe um deles que tem particular formação. O **CORIOCARCINOMA** tem origem em tecido de natureza fetal. É realmente um enxerto. Obviamente possui uma constituição genética diferente da mãe que o abriga. Talvez, por isso, sofra ação imunológica intensa. No **CORIOADENOMA DESTRUENS**, considerado como uma gradação de tumor maligno trofoblástico, a regressão espontânea pode acontecer.

## IMUNOLOGIA E CÂNCER

O hospedeiro (paciente ou animal de experimentação) que tem um tumor maligno oferece resistência à sua fixação, crescimento e disseminação. É certo que, dentro do que preceitua a teoria da "vigilância imunológica", a presença deste tumor no organismo, pressupõe a falência do sistema.

A célula tumoral evoca principalmente, do ponto de vista imunológico, reações de caráter celular e, com menor participação, fenômenos de caráter humoral.

As modificações da regulação genética, mencionadas anteriormente, mudam o perfil macromolecular da célula tumoral maligna, fazendo-a um elemento estranho ao organismo, acarretando, necessariamente, sua reação.

Desde que, numa rememoração filogenética, as células associaram-se para constituir os metazoários, surgiu a necessidade biológica dos indivíduos reconhecerem suas próprias macromoléculas de outros constituintes estranhos, por acaso acrescentados ao organismo. Para isto desenvolveu-se um sistema especial, capaz de rejeitar o que não lhe era próprio ("non self"), competentemente.

O sistema constitui-se, então, de um conjunto especial de células, úbiquo, capaz de interagir contra outras células estranhas ou através de substâncias especialmente sintetizadas (anti-corpos).

Este sistema tem uma via aferente, estimulatória, representada pela presença de substâncias estranhas circulantes que dão, figurativamente, o "sinal" para a reação e mobilização do sistema imunológico e, naturalmente, a via eferente, de respostas, como se ilustra na fig. 22.

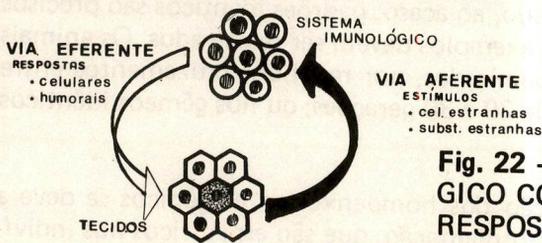


Fig. 22 — O SISTEMA IMUNOLÓGICO COMPORTA ESTÍMULOS E RESPOSTAS.

Diz-se **COMPETENTE** o hospedeiro que reage contra a agressão ou dano que lhe alterem as condições de sua normalidade ou saúde. **Competente** é também o organismo que distingue o que lhe é próprio (**self**) do impróprio. Que, no caso especial dos transplantes, **aceite** o auto-enxerto e o homo-enxerto singênico e **rejeite** os homo-enxertos alogênicos, o xeno-enxerto e o enxerto alostático.

Competente será também o organismo que rejeita o tumor maligno como um homo-enxerto alogênico que é.

Competência e intolerância são, deste modo, expressões que denotam um mesmo fenômeno.

A competência poderá ser alterada, até sua supressão. Quando isto sucede o organismo torna-se tolerante e o fenômeno é denominado de **TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA**.

Com recursos farmacológicos (drogas), meios físicos (irradiações ionizantes) ou através de recursos biológicos (soro anti-lifocítico, timectomia neo-natal, etc.) pode-se suprimir a competência, tornando o animal tolerante. Estes recursos são denominados **IMUNO-SUPRESSORES**. É uma tolerância adquirida.

Nos tumores malignos em geral a tolerância, que faz possível sua fixação, crescimento e disseminação, é fenômeno natural e denota deteriorização do sistema imunológico ou seu bloqueio por produtos da célula tumoral. (?)

A manifestação da competência resulta de um mecanismo complexo, primariamente afetando um sistema formado por células com morfologia e funções distintas, mas sinérgicas, cuja ação se manifesta com modificações humorais características, reações orgânicas sistematizadas e de caráter local.

Na generalidade cada indivíduo tem uma particular constituição molecular. Para ser encontrado, ao acaso, padrões idênticos são precisos 8 octilhões de pessoas. Dois exemplos devem ser ressaltados. Os animais singênicos, altamente endogamisados, por repetidos cruzamentos entre irmãos e descendentes, até de 20 a 30 gerações; ou nos gêmeos idênticos ou univitelinos.

Desta maneira a rejeição dos homoenxertos alogênicos se deve a presença de **antígenos de transplantação**, que são específicos nos indiví-

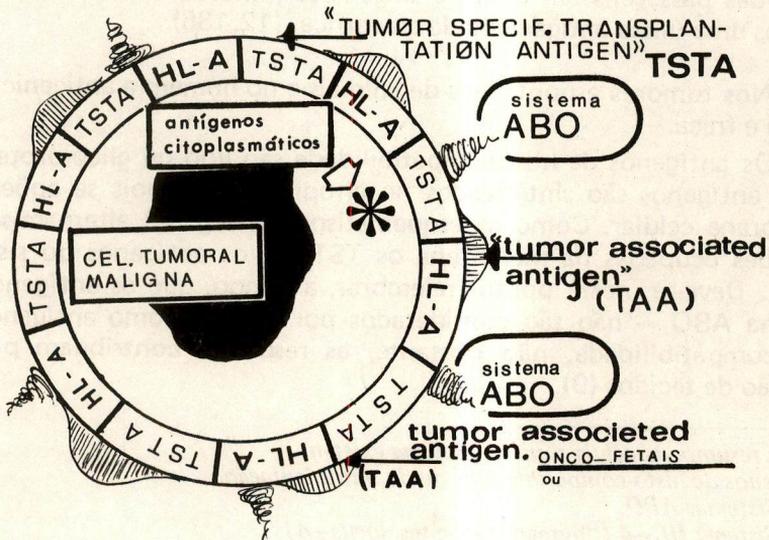
duos, como suas impressões digitais. Existem, porém, outros antígenos situados na membrana celular (citoplasmática) ou no citoplasma. De uma maneira global os seguintes antígenos são registrados:

- ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE
- ANTIGENOS ESPECÍFICOS
- ANTIGENOS DE FUNÇÃO OU DE ÓRGÃO.

Na célula tumoral maligna, face a sua diversidade morfológica e funcional, surgem outros antígenos, também ligados à membrana ou citoplasma.

Como se verá (Fig. 23), além dos antígenos já citados, também presentes, surgem:

- ANTÍGENOS TUMORAIS ESPECÍFICOS DE TRANSPLANTAÇÃO (TSTA)
- ANTÍGENOS TUMORAIS ASSOCIADOS. TAA



**Fig. 23 – MODELO TEÓRICO DAS POTENCIALIDADES ANTIGÊNICAS DA CÉLULA TUMORAL MALIGNA (baseado nas concepções de Barrett (9) e Fahey (in Gilbert. HA e col.) (86)**

Os antígenos de transplantação são encontrados em tumores induzidos por oncogenos químicos, por vírus e, mais raramente em tumores espontâneos. Metil colantreno (MCA) é um dos mais potentes promotores de câncer e antigenicamente o mais ativo (\*).

Admitindo-se, como certa a teoria das mutações somáticas, como causa fundamental da transformação cancerosa, seria de esperar-se que um tumor desenvolvesse clones celulares diversos e, desta maneira, por igual modo, produzisse certa variedade de antígenos. Em outras palavras, a massa de células tumorais, poli-clonais, teria necessariamente de ter uma variedade correspondente de antígenos tumorais de transplantação. Prehn e col. (136) e Globerson e Feldman (87) mostraram, todavia, em tumores experimentalmente induzidos, que a maioria dos tumores testados havia um só tipo de antígeno. Um em cada 9 tumores, porém, apresentam duas antigenidades diferentes, nos polos opostos do tumor estudado. A explicação aventada é que, quando um tumor começa a crescer, gradativamente, por seleção, passa a predominar apenas um clone celular. A este fenômeno dá-se o nome de "amplificação clonal". Ainda experimentalmente, quando este tumor bi-antigênico é levado a repetidas passagens em animais singênicos ("inbred"), termina por ter apenas uma única antigenidade específica. (12. 136)

Nos tumores espontâneos de animais e no homem a antigenidade é rara e fraca.

Os antígenos de histocompatibilidade são lipo ou glico-proteínas. Estes antígenos são sintetizados no citoplasma e depois se apõem na membrana celular. Como se esquematizou na Fig. 23 alternam-se nas posições ocupadas na membrana os TSTA e os antígenos do sistema HL-A. Deve-se, neste ponto, lembrar, a tempo, que os antígenos do sistema ABO — não são considerados por muitos, como antígenos de histocompatibilidade, não obstante, as respostas contribuam para a rejeição de tecidos (9).

---

*Em resumo: na célula tumoral maligna existem  
Antígenos de histo-compatibilidade ou de transplantação*

— *Sistemas ABO*

— *Sistema HL-A ("human leucocytes, locus-A)*

*Antígenos específicos (do tecido)*

*Antígenos de função ou órgão*

*Particulares a célula tumoral —*

\* *TSTA — "tumor specific transplantation antigen" (antígeno específico de transplantação tumoral)*

\* *TAA — "tumor associated antigen" (antígeno associado aos tumores).*

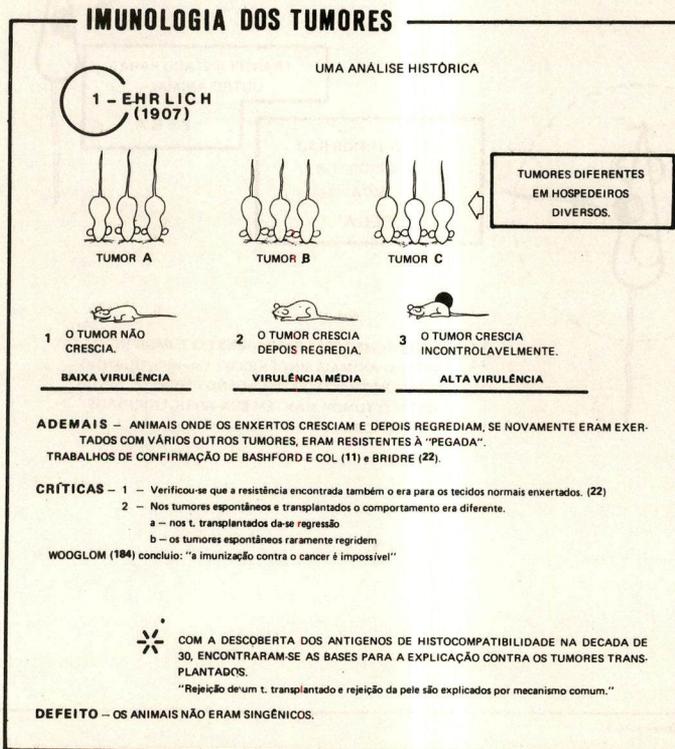
\* *Antígenos citoplasmáticos.*

O ácido siálico, existente na membrana celular, impede a expressão antigênica da célula. Enzimas, como a neuroaminidase, determinam o aumento da antigenicidade das células por eles tratados. (Bagshawe, K. 1970. In AMBROSE) (6)

De igual maneira sucede com o uso de substâncias detergentes, tais como o Triton-100, Sulfato dodecil disódico, butanol, que, atuando sobre a membrana celular, liberam moléculas lipoprotéicas e assim destaca os TSTA.

Os TSTA podem também ser encontrados nos fluidos do corpo depois de destacados da membrana, como sucede após dano celular (necrose, alterações constitucionais na membrana ou nos lisossomas).

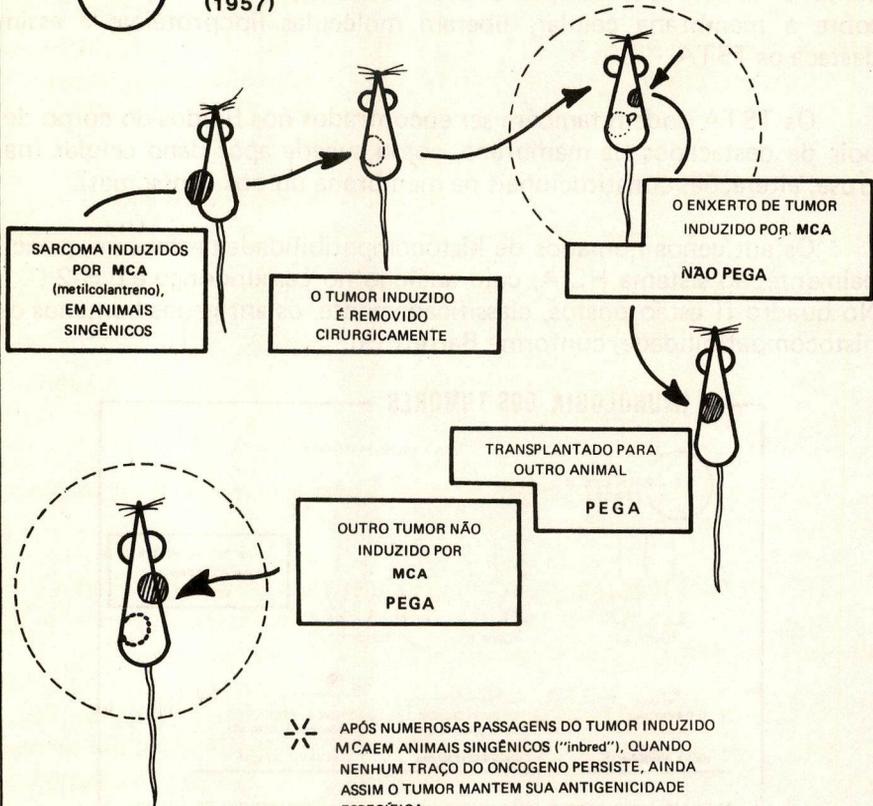
Os antígenos humanos de histocompatibilidade pertencem, principalmente, ao sistema HL-A, cujo análogo no camundongo é o H-2 (\*). No quadro II estão postos, classificadamente, os antígenos humanos de histocompatibilidade, conforme Barrett (9).



# IMUNOLOGIA DOS TUMORES

UMA ANÁLISE HISTÓRICA

2 - PREHN E MAIN  
(1957)



Ⓜ No Rato o sistema é Ag-B.

## QUADRO II – CLASSIFICAÇÃO DOS ANTÍGENOS HUMANOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE

---

HL-A. Primeiro locus (primeira Série)	HL-A1; A2, A3, A9, A10, A11, mais 6 antígenos inclusive Thompson, Ba Da-15, W-19 e W-28.
HL-A. Segundo locus (quatro séries)	HL-A5, A7, A8, A12, A13, mais 12 outros não divulgados, inclusive FJH BB, LC-15, W-5, W-17, W-22 e W-27.
HL-A. Terceiro locus	Nenhum antígeno divulgado.

---

Os antígenos onco-fetais são também referidos como “antígenos comuns codificados pelas células”. (9)

Estes antígenos não são particulares às células tumorais malignas. Podem ser detectados em células fetais e, em outras condições no adulto.

No quadro III estão registrados, segundo Kay (112) os principais tipos presentemente reconhecidos.

Dos antígenos mencionados neste quadro os mais considerados e a avaliados na prática são o CEA (carcino-embryonic antigen) e o AFP (alfa-foetoprotein), também escrito como X-FP.

O CEA foi inicialmente individualizado por Gold e Freedman (89), em 1965. Este antígeno é uma glicoproteína situada no glicocalix de células intestinais fetais. Pensou-se, a princípio, que fosse exclusivamente produzido por células de origem endodermal (88), mas depois observou-se o antígeno inclusive em neublastoma que são originados de derivados ectodermiais.

Embora as mais altas percentagens de CEA sejam encontradas em tumores de colon & reto, pâncreas e fígado, são, de outro lado, surpreendidos em lesões inflamatórias e mesmo tumorais do trato gastro intestinal, mama e árvore respiratória, como se pode ler no quadro III.

A alfa-feto-proteína (AFP) é principalmente sintetizada nos hepatócitos do fígado do feto a partir do 6º mês (24 semanas. (128). O en-

contro de níveis plasmáticos elevados de AFP no homem é sugestivo de hepatoma maligno, térato-carcinoma, coriocarcinoma, seminoma, neuroblastoma e também tumores dos seios endodermiais. Condições outras como hepatites, cirroses, sofrimento fetal, podem dar resultados positivos (117).

Os antígenos onco-fetais despertam para o problema da diferenciação e da regulação genética. A capacidade de um tumor produzir hormônios não programados para o tipo de célula transformada, diferenciar tecido estranho ou produzir antígenos fetais, denota o fato de genes reprimidos, tornarem-se expressivos. Os oncogenos desbloqueiam os genes e a célula tumoral inicia sínteses anormais, não esperadas. Stonehill e Bendich (157) usam o termo "expressão retrogênica", isto é, a célula volta a desreprimir e assim dar expressão a genes cuja atuação somente ocorreria nos tempos fetais. (128) A mais coerente explicação é encontrada nos modelos propostos por Britten e Davidson (23), em termos bio-moleculares. Os oncogenos determinariam modificações na expressão genética, revertendo a célula a um fenótipo fetal. Admite-se, de outro lado a possibilidade de existirem no fígado, por exemplo, população de reserva de células fetais, que se dividiriam sob ação do carcinógeno, para substituir aos hepatócitos necrosados pelo mesmo oncígeno. Estas teorias são rotuladas como da "ontogenia bloqueada". (135)

A dosagem destes antígenos oncofetais podem ser de valor no diagnóstico clínico e no seguimento de pacientes com câncer. O AFP é relacionado clinicamente com o diagnóstico dos hepatomas e térato-carcinomas. Experimentalmente se documenta que a elevação plasmática do AFP precede-a ao desenvolvimento tumoral franco (109). Khasanov e col. (113) descrevem um paciente com cirrose, com taxas de AFP normais, tornando-se positiva 7 meses antes de ser clinicamente descoberto um hepatoma.

Os níveis de AFP independem do tamanho do estágio ou diferenciação do tumor. (141). Remoção do tumor cirurgicamente, remissão do neoplasma por quimioterapia, determinam queda dos níveis séricos da AFP. A elevação subsequente denota a presença de recidiva ou, mais frequentemente metástases.

# QUADRO

## III Antígenos comuns codificados por células

ANTÍGENO	TUMORES	VALORES (plasma)	TAMBÉM PRESENTE	AUTO Anticorpos
ANTÍGENO CARCINO EMBRIÔNICO (CEA)	Colon & reto Pâncreas Fígado Outros do TGI Bronquíolos Mama Neuroblastoma Útero, ovário, rim bexiga, próstata. Leucemias e linfomas	73% 92% 67% 60% 72% 52% 6/6 30 a 40% 25%	trato alimentar fetal e plasma—100% No plasma de adultos: — cond. inflamatórias do sist. aliment. e respiratório. 20/50%  miscelânea de tumores benignos. 0 a 10%.	provável ou nunca
ALFA-FETO PROTEÍNA (AFP)	Hepatoma Térato-carcinoma (corio-carcinoma)	50—80% na África. USA. neg. USSR 30—40% W. Eur. USA. br.	Fígado fetal, saco vitelino e plasma. Plasma de grávida—1—2% Plasma de hepatite: —0—2%	não encontrado
GAMA-FETO PROTEÍNA (GFP)	73% de todos os tumores malig. (tum. benignos ?)	10% de pac. c/Ca.	Intestino fetal, timo baço, placenta. Raramente em outros.	8/1518 pac. Ca.
ALFA-2-H-FETO PROTEÍNA (A <sub>2</sub> HFP)	Neoplasma de crianças (misc.) N. adultos	50—90% 30—50%	Fígado fetal e plasma no adulto. 5% Plasma de cirróticos — 40%	não encontrado
BETA-S-FETOPROTEÍNA (BS-FP)	Hepatoma	50%	Fígado fetal (não no plasma); Plasma de cirróticos	não encontrado
ANT ASSOCIADOS A LEUCEMIAS (LAA)	Leucemias. D. Hodgkin	30%	Tecidos fetais e plasma. Não em plasma de adulto normal.	não encontrado
SULFO-GLICO PROTEÍNA FETAL (FSA)	Carcinoma gástrico e secreção	—	trato alimentar fetal. Mucosa e sec. de úlcera péptica.	não encontrado
FOSFATASE ALC. PLACENTÁRIA (REAGAN)	Brônquios. Mama. Trato alimentar, etc.	10—20%	Placenta. plasma de grávida.	não encontrado

## **ANTÍGENOS PARTICULARES A CERTOS TUMORES**

---

Além dos antígenos comuns e esperados existirem em qualquer célula tumoral maligna, alguns tumores possuem antígenos especiais, individuais.

Os MELANOMAS possuem, segundo estabelecem Della Porta e col. (50), dois componentes antigênicos: 1º – localizado na superfície celular e individual para tipo de tumor; 2º – presente no citoplasma, comum a tumores de muitos pacientes (116).

Nos CARCINOMAS DE COLON foi detectado um antígeno especial que, provavelmente corresponde ao CEA (102).

Nos TUMORES MALIGNOS DA MAMA, Hellstrom e col. (103) bem como em diversos sarcomas (18.184) comprovaram a existência de anticorpos específicos.

Os NEUROBLASTOMAS são especialmente antigênicos, como sobejamento demonstrado pelos Hellstrom e col. (101).

Estudos realizados em TUMOR DE WILMS, CARCINOMA DO OVÁRIO, ENDOMÉTRIO, TESTÍCULOS, PARÓTIDA, TIREOIDE e RINS, também revelaram antígenos específicos (12).

## **ANTÍGENOS INDUZIDOS POR VIRUS**

---

Apesar de, até a presente data, não se tenha inequivocamente isolado virus dos tumores humanos, os estudos imunológicos permitiram reconhecer anticorpos e antígenos relacionados a virus. Até este ponto deste escrito foi posta a afirmação que os agentes oncogênicos químicos, notadamente MCA e BA são antigênicos. De outro lado colocou-se que os tumores espontâneos são de baixa antigenicidade. Os tumores produzidos por virus, pelo menos experimentalmente, são excitadores suficientes na produção de anticorpos.

O TUMOR DE BURKITT (BT), em particular, é admitido ser causado por um virus herpético do tipo EB (Ebstein-Barr) (114).

Os anticorpos foram, através de técnicas especiais, encontrados na superfície da membrana e no citoplasma. Três tipos de antígenos são descritos: (112)

**EA (early antigen)**

**Anti-VCA (viral capsid antigen)**

**MA (membrane antigen)**

Sugere-se que o EBV possa causar duas formas de doença — uma abortiva — a mononucleose infecciosa (IM) e uma progressiva e fatal — BT. (12)

Os anticorpos contra EBV também são referidos nos carcinomas do nasofaringe, razão porque são filiados a idêntica etiologia virótica.

## REAÇÃO DO HOSPEDEIRO AO TUMOR

A célula tumoral representa uma anormalidade e o organismo deverá reagir, determinando sua citólise. A presença dos antígenos tumorais é o sinal eferente, que despertará no sistema imunológico os fenômenos defensivos. Desta maneira a célula transformada evoca, neste sistema, reações de caráter celular, humorais, sistêmicos e locais.

De maneira global as reações poderão ser assim esquematizadas, como se vê na Fig. 24.

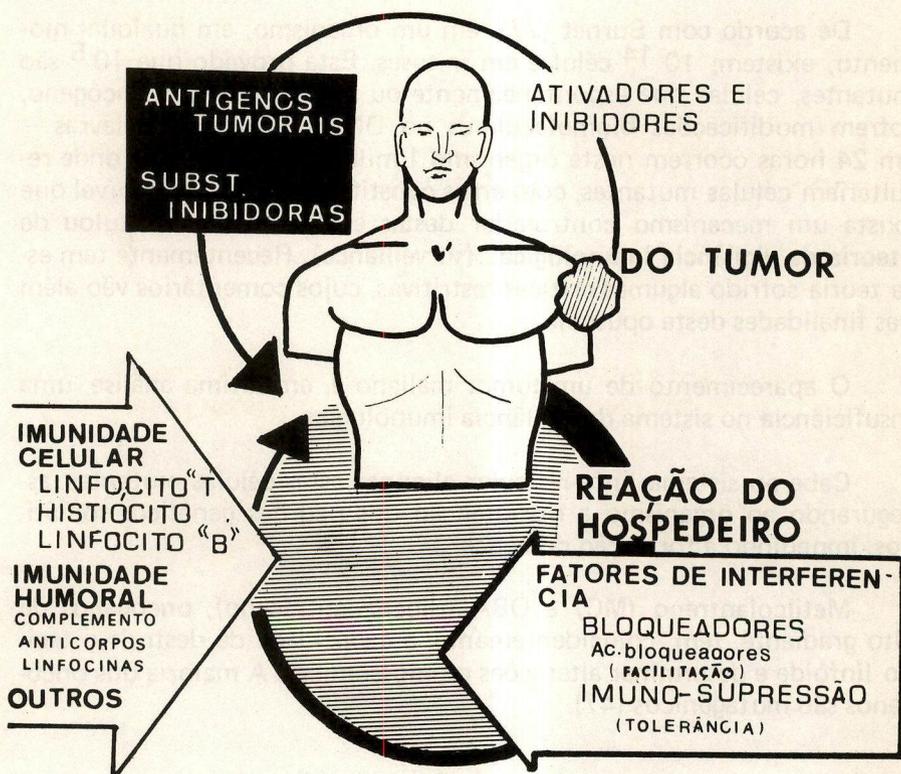


Fig. 24 REAÇÃO IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO CONTRA O TUMOR MALIGNO.

Nos fenômenos imunológicos contra as células tumorais são **predominantes** as ações dos **linfócitos "T"** e dos **histiócitos**, pertencentes ao sistema linforeticular do organismo. O objetivo primordial é a eliminação da célula maligna, por citólise. Estas reações são consideradas, por isto, de **"imunidade celular"**. São fenômenos análogos aos que se descrevem no transplante ou na rejeição do homoenxerto alogênico.

Esta reação orgânica faz-se de maneira lenta, tardiamente e, por esta razão, é incluída sob a legenda de **"hipersensibilidade retardada (DHR) ou protraída**.

A participação humoral toma um caráter secundário, mas não deve ser, por isto, desconsiderada.

De acordo com Burnet (27), em um organismo, em qualquer momento, existem,  $10^{14}$  células em mitoses. Está provado que  $10^5$  são mutantes, células que espontaneamente ou sob ação de um oncógeno, sofrem modificações biomoleculares no DNA. Em outras palavras — em 24 horas ocorrem neste organismo 1 milhão de mitoses, de onde resultariam células mutantes, com erros constitucionais. É concebível que exista um mecanismo controlador destes escapes. Burnet rotulou de **"teoria da vigilância imunológica" (surveillance)**. Recentemente tem esta teoria sofrido algumas críticas restritivas, cujos comentários vão além das finalidades deste opúsculo.

O aparecimento de um tumor maligno é, em última análise, uma insuficiência no sistema da vigilância imunológica.

Cabe ao sistema linfo-reticular eliminar estas células mutantes, assegurando ao organismo a manutenção dos padrões genéticos somáticos, impedindo a formação do câncer.

Metilcolantreno (MC) e DBA (dibenzoantraceno), oncógenos de alto gradiente, têm, coincidentemente, a capacidade de destruir o tecido linfóide e determinar alterações cromossômicas. A maioria dos oncógenos são mutagênicos (47).

## AS REAÇÕES CELULARES

---

Os tipos celulares que se envolvem na reação imunitária contra as células malignas são:

### LINFÓCITO "T"

### HISTIÓCITO (MACRÓFAGO)

E, com menor participação ativa —

### LINFÓCITO "B"

Todas estas células pertencem ao sistema linforetico, úbico, individualizado também como "sistema retículo endotelial" ou retículo histiocitário" e funcionalmente como "sistema imunitário".

Sua importância sobre o tema aqui enfocado, faz natural a necessidade de ser brevemente descrito.

O tecido linfoide e reticular encontram-se em íntima associação, constituindo aglomerados tissulares ou concentrando-se em estruturas organizadas. Assim, distinguem-se tecidos linfoide, espalhado por todo o organismo, e órgãos linfoides.

O tecido linfoide caracteriza-se pelo aglomerado de linfócitos, entremeados por células reticulares, constituindo-se em estruturas referidas como folículos linfoides.

Os folículos linfoides podem diferenciar-se no seio de qualquer tecido, desde que haja intensa solicitação antigênica. No colo do útero, por exemplo, formam-se, em circunstâncias, folículos linfoides, mas estas estruturas não fazem parte do plano estrutural daquela segmento. A isto pode-se, por definição, chamar-se de "metaplasia linfoide".

Os órgãos linfoides são: baço, amígdala, timo e apêndice cecal. Ao longo de todo o tubo digestivo e árvore respiratória, difundem-se aglomerados de tecido linfoide. Algumas condensações maiores deste tecido são registradas no cavum, onde o fato é referido sob os nomes de Anel

de Waldayer, no reto, como amígdala retal e no ileum como Placas de Payer. Todas estas zonas são áreas onde a solitação antigênica é maior, por força de intensa agressividade ecológica.

Embora, por muito tempo, fossem considerados como único tipo de célula, e aos exames grosseiros não sejam facilmente distinguidos morfologicamente, admite-se, presentemente, duas variedades padrões:

### LINFÓCITOS "T" LINFÓCITOS "B"

Com métodos especiais de estudo as duas variedades são perfeitamente distintas entre si. No quadro IV estão postas estas diferenças.

Os LINFÓCITOS "B" são assim chamados porque se formam e amadurecem na Medula Óssea — ("bone marrow", em língua inglesa).

Formam-se, também, nas aves, numa particular estrutura anatômica, a Bursa de Fabricius, localizada nas proximidades da cloaca. (Fig. 25).



Fig. 25 — Nas aves a Bursa de Fabricius imbuem-se na formação e maturação primária dos linfócitos B.

A letra "B" tem assim, duas distintas acepções — tanto representa a inicial de BONE MARROW, sítio de formação e maturação dos linfócitos "B" no homem, bem como também expressa o "B" de Bursa de Fabricius, onde, nas aves, por igual se formam os linfócitos deste sistema. (\* )

De qualquer modo são linfócitos com a superfície celular eriçada de microvilosidades, quando examinada à ME/ varredura. Esta célula é o principal efetor nos fenômenos de imunidade humoral.

Para o exercício da síntese de globulinas (anticorpos) o linfócito "B" diferencia-se em plamócito.

## QUADRO IV - Características distintivas entre linfócitos T & B

LINFÓCITOS T	LINFÓCITOS B
<p>1. TIMO-DEPENDENTES Formação na med. óssea, maturação no timo.</p> <p>2. MEDIADORES PRINCIPAIS DA IMUNIDADE CELULAR</p> <p>3. RECONHECÍVEIS PELO ANTIGENO Ø (TETA)</p> <p>4. VIDA MAIS LONGA (T<sub>2</sub>)</p> <p>5. MAIOR MOTILIDADE</p> <p>6. SUPERFÍCIE CELULAR LISA (ex. à ME/varredura)</p> <p>7. NÃO SE DESENVOLVEM, NA a - timectomia neonatal (até 24 horas) b - agenesia tímica</p> <p>8. DIMINUEM POR: a - drenagem do canal (ducto) torácico. (crônica) b - uso de soro anti-linfocítico (ALS)</p> <p>9. AÇÃO INDEPENDENTE DO LINFÓCITO B Exc. - linfócito B + polis. de Penumococos</p> <p>10. ANTÍGENO DE RECONHECIMENTO-HEMOCIANINA</p>	<p>1. BURSA-DEPENDENTES (aves) Formação e maturação na medula óssea (homem)</p> <p>2. MEDIADORES PRINCIPAIS DA IMUNIDADE HUMORAL. Precusores dos plasmácitos que sintetizam as globulinas (anticorpos).</p> <p>3. _____</p> <p>4. VIDA MAIS CURTA</p> <p>5. MENOR MOTILIDADE</p> <p>6. SUPERFÍCIE CELULAR COM NUMEROSOS MICROVILOS (M. E/varredura)</p> <p>7. DEPLEÇÃO PELO USO DE CICLOFOSFAMIDA</p> <p>8. _____</p> <p>9. DEPENDENTE DA AÇÃO DO LINFÓCITO T. Exc. - Hipersensibilidade à Jones-Mote. (à contacto, c/subst. QQ)</p> <p>10. ANTÍGENO DE RECONHECIMENTO - POLIVINIL - PIROLIDONA.</p>

No esquema abaixo (Fig. 26) esboça-se a linfocitopoiese.

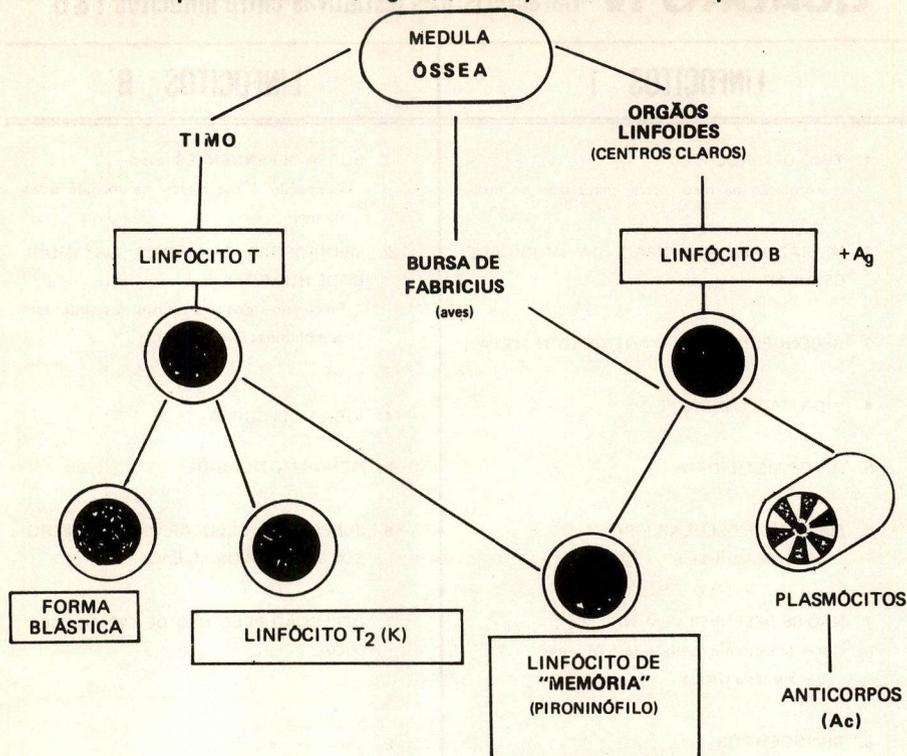


Fig. 26 – ESQUEMA DA LINFOCITOPOIESE.

Os anticorpos são globulinas modificadas. Existem 5 classes maiores de imunoglobulinas:

**Ig A – Ig D – Ig E – Ig G – Ig M.**

O principal anticorpo fixador de complemento é Ig G. Na aglutinação o mais eficiente é Ig M. É o mais lítico anticorpo e o que participa mais efetivamente na citolises das células tumorais (9). A Ig E está relacionada com os fenômenos de hipersensibilidade do tipo imediato, precipitante.

(\*) *O equivalente anatômico da Bursa de Fabricius no homem não foi definido. Há evidências no coelho que o apêndice cecal, todo o tecido linfóide intestinal e, especialmente as placas de Payer sejam envolvidos na produção de linfócitos B (19.38).*

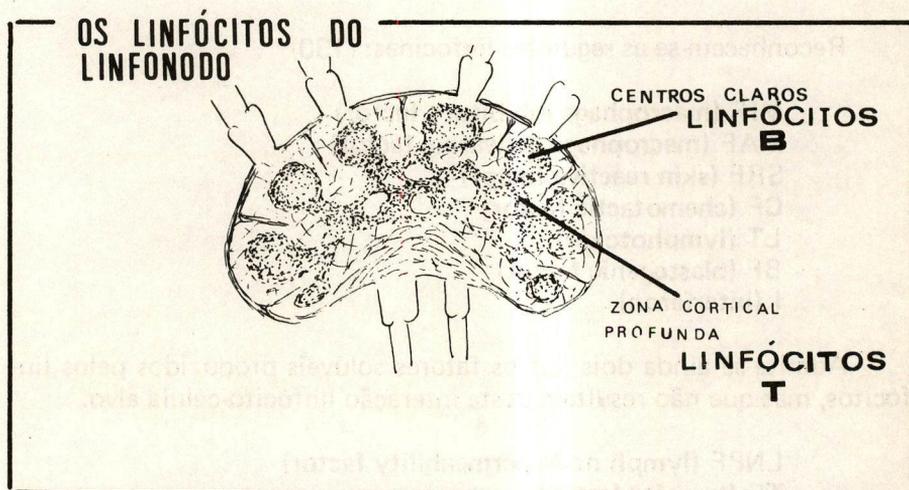
O **LINFÓCITO T** forma-se na medula, mas completa sua diferenciação no timo. Esta célula conduz, na sua superfície, os receptores específicos para os antígenos tumorais, com os quais reagirão, destruindo a "célula-alvo". (130).

Na ação imunológica, sobressai-se uma direta participação dos linfócitos T, mas estas células produzem certas substâncias, conhecidas como **mediadores** ou **linfocinas**.

Colaboram na ação celular dos linfócitos T, complemento, anticorpos anti-tumorais e o sistema de propedina (162-163).

A timectomia de animais recém-nascidos, nas primeiras 24 horas, determina uma insuficiência no sistema de linfócitos T.

O animal "toma" os enxertos homólogos alogênicos e os transplantes tumorais. Desenvolve-se o que se rotula como "nanismo tímico" ou doença do desgaste" (**runt disease**). Experimentalistas desenvolveram cepas de camundongos com agenesia congênita do timo (**NUDE**), de especial valor no transplante de tumores.



Outra célula importante do sistema imunitário na defesa do organismo contra as células tumorais malignas é o **macrofago**, **HISTIÓCITO**.

McKhann e col. (122) descrevem assim o papel do macrófago nas reações contra um tumor maligno. Através de estímulos hormonais o macrófago é atraído à zona onde está crescendo o tumor. O fator de atração é de provável origem quimiotática, que, de outro lado o imobiliza na região. Tal fator tem sido designado como MIF (**macrophage inhibitory factor**). Pouco tempo depois, um segundo fator, produzido pelo linfócito T, o MAF (**macrophage activating factor**) o instrui e o ativa. Ativado, desta maneira, o macrófago torna-se especificamente atuante contra as células alvo, com as quais toma contacto para sua ação lítica.

A maior participação nos fenômenos citolíticos é, sem dúvida do linfócito T. Admite-se que a célula imunologicamente ativa o linfócito T 2 (também referida como linfócito-citotóxico ou "killer") ou simplesmente cel. K, liga-se ao anticorpo tumoral da membrana da célula alvo, levando-a à citólise. Os tumores do tecido linfóide são os mais sensíveis aos efeitos cito-tóxicos dos anticorpos e complemento, diferentemente dos tumores sólidos de outra natureza.

Da interação entre o linfócito T-2, sensibilizado, com a célula alvo, resulta a produção, pelo linfócito de substâncias ativas e reforçadoras de sua ação. As linfocinas, como já mencionado, tem ações variadas sobre o processo.

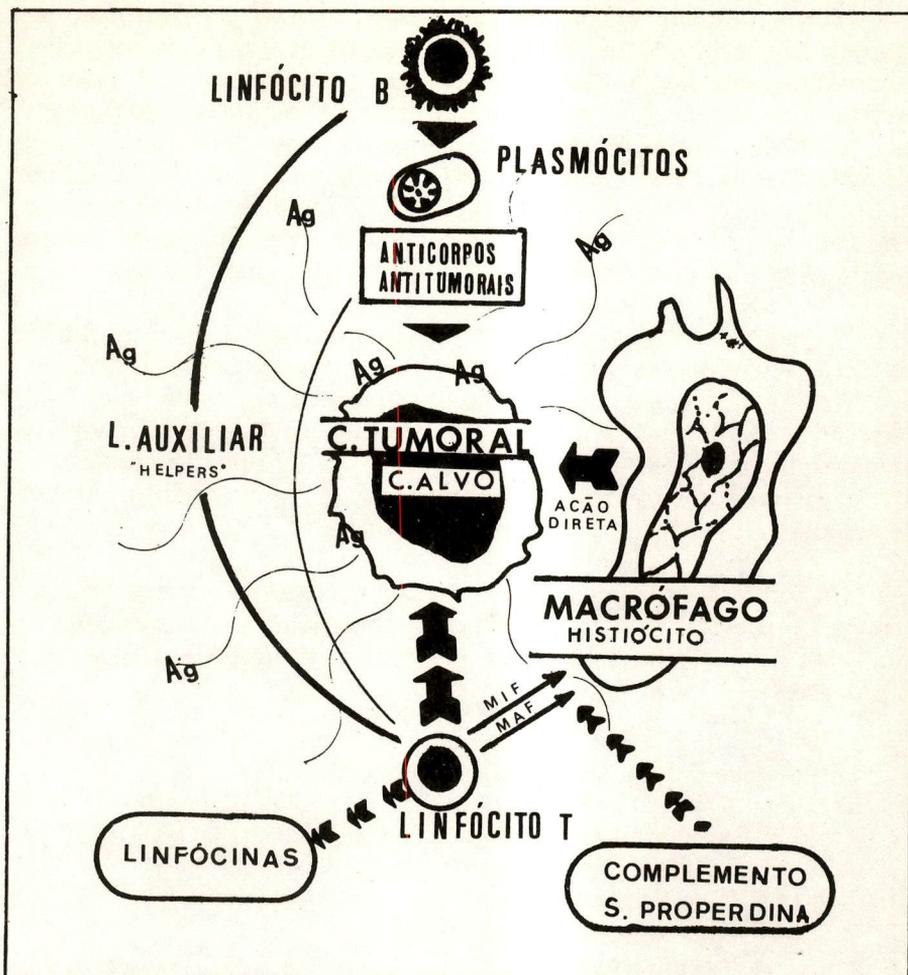
Reconhecem-se as seguintes linfocinas: (130)

MIF (**macrophage inhibitory factor**)  
MAF (**macrophage activating factor**)  
SRF (**skin reactive factor**)  
CF (**chemotactic factor**)  
LT (**lymphotoxin**)  
BF (**blastogenic factor**)  
I (**interferon**)

Admite-se ainda dois outros fatores solúveis produzidos pelos linfócitos, mas que não resultam desta interação linfócito-célula alvo.

LNPF (**lymph node permeability factor**)  
TF (**transfer factor**)

Na Fig. 27 estão esboçados todos os fatores e ações intercelulares que ocorrem na defesa do organismo diante das células malignas.



**Fig. 27** — A CÉLULA TUMORAL (também célula-alvo), SOFRE AS AÇÕES HUMORAIS (anticorpos, complemento, s. properdina, linfocinas). As AÇÕES CELULARES SÃO DEVIDAS AOS LINFÓCITOS "T" E AOS MACRÓFAGOS.

### ADITO

Dados confirmados sugerem que no câncer humano os antígenos dão reação cruzada com tumores histologicamente da mesma natureza. (99).

## FATORES DE INTERFERÊNCIA

---

Quando um organismo atende, através de ações imunológicas, às solicitações antigênicas, é considerado ser **imuno-competente**. A competência seria retratada, em termos biológicos, pelo impedimento do crescimento tumoral, ou, se houvesse o tumor se constituído, pela sua regressão.

O fato de um tumor se estabelecer, crescer e disseminar-se, dentro do que preceitua a teoria da **vigilância imunológica**, significa insuficiência ou supressão da defesa.

Quando um tumor predomina sobre estas forças defensivas e cresce, "escapa", esta é a expressão, da **reação imunológica**.

As seguintes eventualidades podem ser consideradas para explicar os escapes tumorais:

1 – A competência é normal, mas insuficiente ou bloqueada  
(FACILITAÇÃO)

2 – A competência é suprimida  
(IMUNO-SUPRESSÃO)

3 – A competência é normal, mas não atuante, porque reconhece o tumor como "próprio"  
(TOLERÂNCIA)

4 – A competência é exaltada  
(IMUNOPOTENCIAÇÃO)

Coggin e col. (33) propõe os seguintes mecanismos para explicar os escapes da célula tumoral à rejeição imunológica.

I – Propriedades especiais dos antígenos das células tumorais

a – localização do antígeno

b – revestimento especial

c – tipo de antígeno fraco; auto-solúvel

d – antígeno de transição pela seleção imunológica.

## II – Modificação especial no hospedeiro

- a – imuno-supressão: local, regional, induzida por carcinógeno, vírus, relacionada com a idade, defeito genético ou com “stress”.

## III – Facilitação imunológica

## IV – Constituição genética do hospedeiro

- a – defeito imunológico congênito
- b – relacionado com o oncogeno.

O termo “tolerância” tem, todavia, uma acepção mais ampla, conforme preceitua Medawar (126). Admite uma tolerância natural e outra obtida através de imuno-supressores. Assim poderá ser a aceitação pelo organismo de um antígeno por bloqueio dos anticorpos, ou impedimento de sua formação, bem como a aceitação do transplante do homoenxerto alogênico.

Indiscutivelmente pode-se anular os fenômenos reativos imunológicos com o uso de meios físicos, químicos ou biológicos. Este fato é a imuno-supressão.

Barrett (9) inclui três categorias maiores de processos para imuno-supressão da hipersensibilidade retardada:

**Métodos físicos** – irradiação ionizante, remoção cirúrgica da Bursa de Fabricius (nas aves), timectomia em camundongos neonatos, nas primeiras 48 horas.

**Métodos químicos** – usando esteróides (cortisona)\*, obtem-se intensa linfocitolise acentuada. Este é, sem dúvida o agente imuno-supressor mais largamente usado. De maneira global porém, as

---

(\*) *Corticóides não afetam a produção de anticorpos no homem, exceto auto-anticorpos na anemia hemolítica e perniciosa. O hormônio afeta e inibe as manifestações da imunidade mediada por células (8).*

substâncias químicas, medicamentosas, de maior emprego são agrupadas nas seguintes categorias:

- a — corticoesteróides
- b — purinas e análogos  
(6-mercaptopurina; 6-tioguanina; 8-azo-guanina; 6-tio-  
inosina; 6-bromodeoxiuridina; azotiaprina ou imuran)
- c — antagonistas do ácido fólico  
(aminopterina e ametopterina)
- d — agentes alquilantes  
(mustardas nitrogenadas; compostos da nitrosourea;  
aziridinas; triazenos)
- e — agentes de estruturas mal conhecidas  
(Actinomicina D; mitomicina C; puromicina e clora-  
fenicol)

**Métodos biológicos** — Citam-se 5 diferentes meios de obtenção da imunossupressão com métodos biológicos:

- a — deficiência natural na produção das gamaglobulinas,  
surgindo os estados de hipoglobulinemia e aglobulinemia
- b — competição de antígenos
- c — soro anti-linfocítico (ALS)
- d — inibição por retro-alimentação
- e — tolerância imunológica

Na competição com antígenos inibe-se a produção da imunidade com o emprego de um segundo antígeno, em altas doses, ou de especial qualidade ou empregado desde os tempos fetais, como se ilustra nos exemplos 1.5 e 6 da fig. 28.

O emprego de altas doses de antígenos específicos, também poderá inibir a produção de Ac, interferindo por "feed-back". O emprego de porções da molécula do Ac, tais como as frações Fab e Fab-2, permitem resultados igualmente inibitórios.

A inibição natural ocorre em doenças na sua maioria hereditárias, como se alistam no quadro V.

IMUNO-SUPRESSÃO

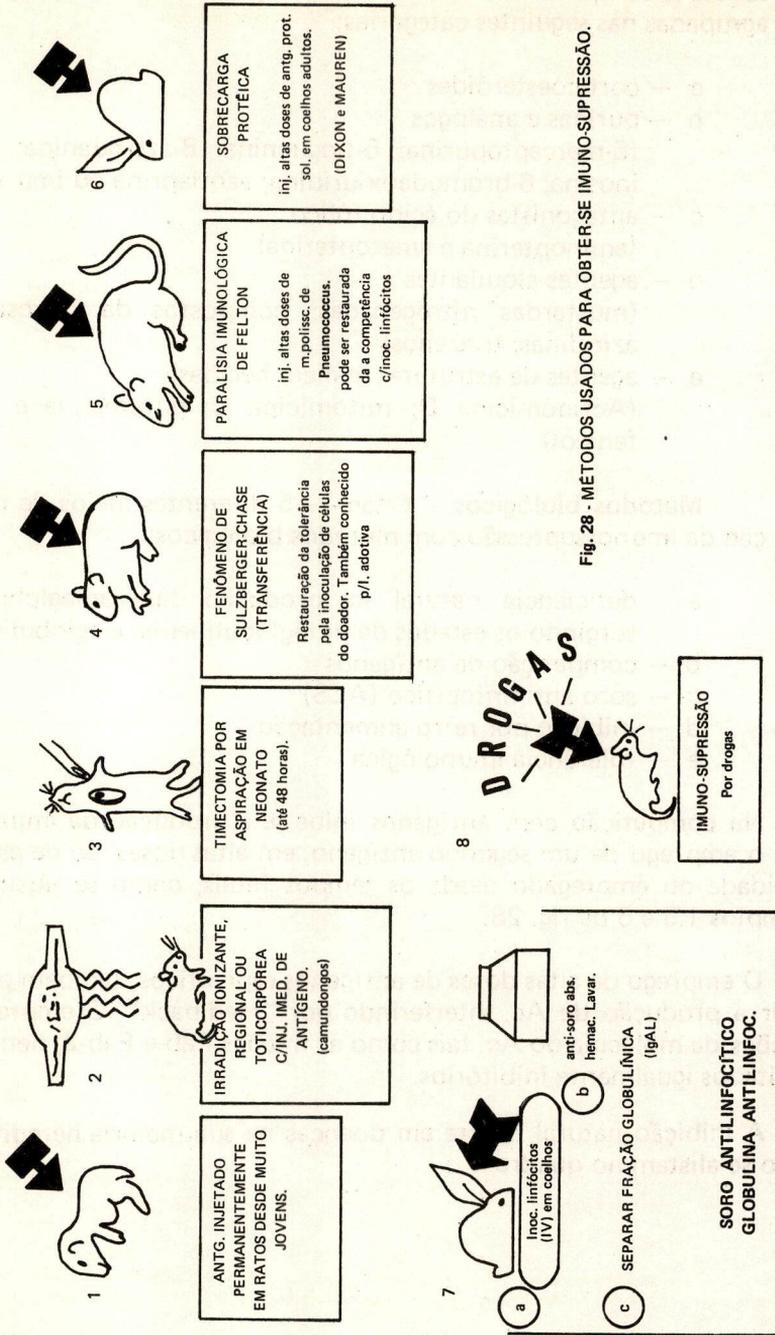


Fig. 28 - MÉTODOS USADOS PARA OBTER-SE IMUNO-SUPRESSÃO.

## QUADRO V Doenças e Síndromos Imuno-Astênicos<sup>179</sup>

DOENÇA OU SÍNDROMO	DESCRIÇÃO	GENÉTICA	IMUNIDADE CELULAR	OBSERVAÇÕES
AGAMABLOBULINEMIA, tipo SUISSO	Hipoplasia do timo; cripto-orquidismo; ausência tec. linf.	autossômica recessiva	resp. deficiente	não sobrevive a infância
LINFOPENIA RECESSIVA AUTOSÔMICA, c/plasmócitos e glob normais.	timo hipoplásico; ausência de Tec. linfoide.	autossômica recessiva	decrecida ou ausente.	mesmo síndrome acima quimerismo.
SÍNDROMO DE DI GEORGES (* ) (aplasia tímica).	Insf. desenv. da 3ª e 4ª bolsas faring. Ausen. timo.	autossômica recessiva?	ausência de respostas	No neonato é conhecida como "tetania neonatal".
DOENÇA DE BURTON	normal	ligada ao crom-x	normal	c/saúde ou c/inf. devias aéreas.
DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IgA	normal	desconhecida	normal	saúde ou infecções.
HIPOGAMAGLOBULINEMIA EPISÓDICA.	?	familiar ? genética ?	normal	IgG baixa na fase tardia.
ABERRAÇÕES PRIMÁRIAS das Ig.	Hiperplasia folicular	autossômica recessiva	dec. de algumas respostas	grandes variações no q. clínico.
SÍNDROMO DE GOOD	aumento do estroma tímico	fator genético possível	respost. antg. deficientes	aplasia medular.
SÍNDROMO DE WISKOTT-ALDRICH	depressão progressiva de linfócitos	autossômica recessiva	respostas deficientes	eczema e trombo-citopenia
TELEANGIECTASIA ATÁXICA	ausência de cort. e med. do timo. Def. sist. linfócito T	autossômica recessiva	def. facultat. pa. alguns antg.	Ataxia cerebelar progr. Agenovariana; teleangiectasia.
DEF. IMUNOL. LINFOPENIA HEREDITÁRIA	Timo hipoplásico. Tec. linf.	rec. autossômica; lig. cr. -x	Respostas def.	Inf. micóticas e viróticas.

(\* ) Quando este síndrome ocorre sem déficits embriológicos associados é denominado de "SÍNDROMO DE NEZELOF"

## FACILITAÇÃO

---

Um dos fenômenos mais intrigantes da imuno interferência é a **facilitação**.

O fenômeno foi descoberto em experimentos com tumores alogênicos e inicialmente descrito por Casey e col. (32) e Kaliss (111). As contribuições de Hellstron e col. (100, 102) e a de Prehn (138) são importantes.

Define-se como "facilitação" o fenômeno caracterizado pelo súbito e ativo crescimento de um tumor que se desenvolve num hospedeiro imunoresponsivo. É, assim, um acontecimento paradoxal, explicado pela proteção despropositada da célula tumoral contra a ação citolítica dos linfócitos T e macrófagos sensibilizados. Livre da ação defensiva imunológica destes elementos a célula tumoral encontra **facilidade** em crescer ativamente.

### OS LINFÓCITOS T

Após a individualização do linfócito "T" e da sua participação nos fenômenos de imunidade celular, foram caracterizados subtipos de células "T" (como o sistema é simplificada-mente conhecido). A identificação é feita através: a — sensibilidade das células às irradiações-X ou aos corticóides; b — presença de marcadores da superfície celular.

Nos camundongos o antígeno teta é marcador de superfície.

Admitem-se 5 tipos de células "T", pós-tímicas: (16)

T<sub>1</sub> existentes no período fetal no fígado, baço e tec. linfóides periféricos. Não são comprometidos, mas são sensíveis aos produtos tímicos que determinam sua diferenciação em T<sub>2</sub>.

T<sub>2</sub> Possuem o antígeno teta. Possuem longa vida. São recirculantes e responsáveis pela "vigilância imunológica".

O T<sub>2</sub>, quando ativado ou sensibilizado é também conhecido como K-cell. linfócito imuno-competente, imunócito, linfócito, supressor. sensibilizado.

T<sub>3</sub> encontrados no sangue periférico. Não recirculam. Produz linfocinas.

T<sub>4</sub> Encontrados no baço, fígado, linfonodos e m. óssea induz radioresistência não específica.

T<sub>5</sub> São auxiliares dos linf. "B". São "helpers". Vida curta. Sensíveis aos corticóides e irradiados.

Prehn (137) acredita que a facilitação represente um resultado final do mecanismo de "feed-back" dos produtos humorais da célula tumoral, para bloquear a efetividade da resposta imune normal.

A presença de fatores séricos, anticorpos ou imuno-complexos (AgAc) explicam o bloqueio que impede a citólise da célula tumoral. (46). Tais anti-corpos são, por isto, chamados de "anticorpos bloqueadores" ou simplesmente "bloqueadores". Barrett (9) os denomina de "anticorpos de facilitação".

Existem várias explicações para o mecanismo no íntimo do fenômeno. Assim o antígeno tumoral solúvel poderá ligar-se ao receptor de linfócito T, impedindo sua ação lítica. O complexo formado, AgAc, seriam bloqueadores. (127)

A habilidade de um tumor produzir metástases dependeria da célula tumoral cobrir-se de antígenos protetores. (39.46)

Importante no fenômeno, na aceção de Alexander (2.4) é a capacidade do tumor produzir antígenos solúveis em torno à superfície de suas células. Três distintos mecanismos favorecem a liberação destes antígenos da célula tumoral:

- 1 – por autólise de células tumorais;
- 2 – em consequência do ataque imunológico;
- 3 – por espontânea liberação.

## POTENCIAÇÃO

Define-se como a obtenção espontânea ou artificialmente induzida, de uma ação imunológica mais intensa e definidamente orientada para a ação lítica do tumor. As substâncias usadas para potencializar a ação do sistema são denominadas de **adjuvantes**. Poderão ser especificamente dirigidos para um reforço do sistema T (T-adjuvantes), para o de células B (B-adjuvantes) ou para os macrófagos. Na sua maioria, todavia, os adjuvantes são inespecíficos, atuando sobre os monócitos em geral. (53)

### COMPLEMENTO

O **complemento** é um componente natural do plasma humano, nas pessoas saudáveis, mesmo não imunizadas. É fração termo-lábil que "complementa" a ação do anticorpo. A ação citotóxica dos anticorpos, p. ex. só será efetiva pela presença do complemento. Além disto todas as ações afetoras inflamatórias dependem de sua decisiva participação.

É um sistema que congrega vários fatores, sendo desta maneira multifactorial, que atuam em "cadeia" ou em "cascata".

Compreende 11 proteínas, assim designadas:

C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> até C<sub>9</sub>. A fração C<sub>1</sub> possui 3 subfatores C<sub>q</sub>, C<sub>r</sub>, C<sub>s</sub>.

Quando está ativado é representado, segundo recomenda a OMS, com um traço horizontal sobre o número, assim, p. ex. C<sub>1</sub>. Inativado tem a seguinte representação: C<sub>1</sub><sub>i</sub> (a letra i é posposta ao número do fator)

O C<sub>1</sub> é sintetizado no intestino; C<sub>2</sub> no monócito; C<sub>3</sub> no fígado; C<sub>4</sub> no monócito (pulmões e exsudatos peritoniais).<sup>1)</sup>

O complexo é ativado pela formação do imunocomplexo AgAc (antígeno, anticorpo) e por agregados de imunoglobulinas.

Os mastócitos humanos têm receptores para C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> e IgM e IgG.

Os linfócitos "T" tem receptores para C<sub>3</sub>. Eis porque sua pesquisa é relevante em oncologia. C<sub>3</sub> — combina-se ao anticorpo para efetiva citólises.

Existem alternativas para o sistema complementar. Um deles é o sistema da properdina, considerado mais adiante.

Agentes alquilantes (ex. mostarda nitrogenada, ciclofosfamida.); análogos das purinas e pirimidinas (6 — mercaptopurina, 5 — fluoracil, etc), análogos do ac. fólico (metotrexato) enzimas (L — asparaginase), análogo da citosina (citosina arabinoside), clorafenicol, antibióticos (actinomicina D).

**Métodos biológicos** — soro antilinfocítico (ALS); timectomia em camundongos (cêpa especial) nas primeiras 48 horas após o nascimento, drenagem, crônica do ducto torácico, esplenectomia (165), linfadectomia (165).

Na Fig. 28 estão postos, de maneira pictórica, estes procederes, e outros referidos por Medawar (126).

Devido a erros constitucionais, identificam-se no homem muitas formas de doenças e síndromas imunostênicos. São distúrbios primariamente hereditários, com definida maneira de transmissão genética. Estes distúrbios afetam as respostas imunes celulares e humorais ou, menos vezes, os dois mecanismos. Quando o mecanismo envolvido é da hipersensibilidade protraída, a ocorrência de tumores malignos é maior e significativa.

No quadro V são postas as principais doenças e síndromas, de acordo com um relatório de OMS, publicado em 1970 (181).

## ADITOS

1 — Mitogênicos vegetais como a PHA (fitohemoaglutinina) e a concanalina A, estimulam o linfócito "T" a dar respostas blastogênicas.

2 — Camundongos imunizados com eritócitos de carneiros determinam aglutinação dos linfócitos "T" em arranjos semelhantes à rosetas. Este proceder serve na prática médica como teste de verificação para a identificação de linfócitos "T" no sangue periférico.

## **METÁSTASES – FATORES INTERCORRENTES**

---

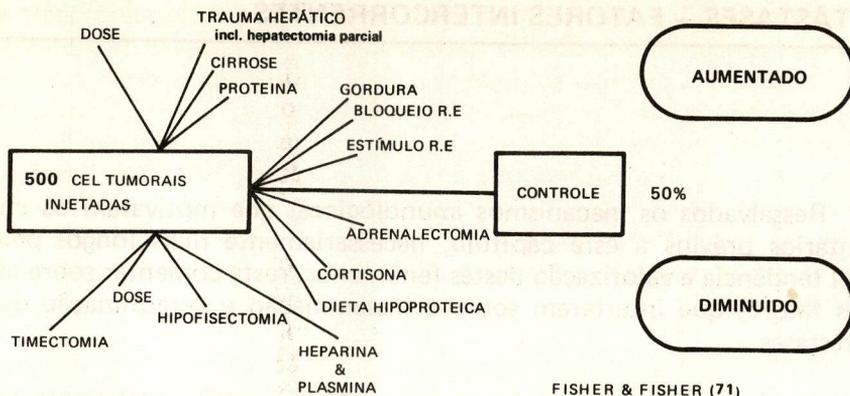
Ressalvados os mecanismos imunológicos, que motivaram os comentários prévios a este capítulo, necessariamente mais longos pela atual tendência a valorização destes fenômenos, resta comentar sobre alguns fatores que interferem sobre a disseminação e determinação das metástases.

Os irmãos Fisher procederam a um estudo experimental amplo sobre inúmeras variantes que podem interferir sobre a determinação das metástases. (65-66-67-68-69-70-71-72-73-75-76-77).

Os Fisher usaram como modelo experimental ratos da cêpa Sprague-Dawley e carcinoma Walker-256, perfeitamente adaptado aos ratos escolhidos.

O número de células inoculadas na veia porta, sítio preferido pelos experimentadores, tem decisiva importância. Quanto maior o número de células tumorais malignas injetadas maior o número de metástases hepáticas. (67) Quando as células atingem a 250 por ml., passadas 3 semanas, apenas 22 a 24% mostram metástases hepáticas. Se, porém, é procedida uma exploração cirúrgica, simples laporotomia, com mínimo manuseio hepático, passadas 3 semanas, os animais manipulados mostram 83 a 89% de metástases. (66-70). Deduz da importância do trauma na localização e despertar das células "dormentes". Em estudos efetuados em ratos parabióticos, injetando 10.000 células de carcinoma de Walker-256, num deles, 2 semanas após, o injetado — 80 deles possuíam metástases hepáticas, enquanto seu par parabiótico, apenas 50 apresentavam crescimentos heterotópicos. O manuseio hepático deste segundo animal aumentava significativamente as metástases. Este experimento permite conjecturar-se sobre os perigos do método do "second look", recomendado por alguns cirurgiões para "segura" avaliação de tratamento em tumores abdominais (171/172).

Na Fig. 29, está representado um esquema dos irmãos Fisher onde estão resumidos os achados finais de seus experimentos, considerando as diversas variantes pesquisadas na determinação das metástases, no modelo biológico utilizado.



### SISTEMA DA PROPERDINA

Existe uma via alternativa para a ativação do complemento e isto envolve o chamado sistema da **properdina**, com valor estimulativo semelhante a C<sub>3</sub>. Este sistema, ao contrário do complemento requer Mg, ao invés de Ca. Apesar de sua definição ainda não ser perfeita, considera-se o sistema constituído por 3 fatores séricos:

- 1 — Properdina (não se trata, ressalve-se, de imunoglobulina, nem de complemento.)
- 2 — Fator A (proteína sérica-hidrazina solúvel)
- 3 — Fator B (pseudoglobulina termo-lábil), provavelmente uma Beta-glicoproteína, rica em glicina.

Pillemer isolou o sistema em 1954. Definiu-se como um grupo de fatores do soro normal caracterizado por interagir com o **zimosan**, de origem fúngica e outros polissacarídeos e lipo-sacarídeos em presença de Mg, com ativação preferencial de C<sub>3</sub>.

Southan e col. (162-163) estudaram este sistema em relação ao câncer em homoenxertos alogênicos de cel. tumorais humanas. Não apreciaram modificação significativa nos pacientes com câncer incipiente ou metástases.

Como se pode ver no esquema de Fisher, tanto o bloqueio como a excitação do retículo endotélio podem aumentar o número de metástases. O bloqueio e a excitação deste sistema é deveras problemática. A injeção de colóide electro negativo poderá ser, ao invés de promover o bloqueio, um indutor da hiperplasia e hiperatividade do sistema. Por isto os resultados são imponderáveis. Fisher e Fisher (69) preferem considerar as metástases como decorrentes do dano parenquimatoso hepático ou nas modificações do fluxo sangüíneo no fígado, produzido pela tumefacção das células de Kupffer, onde o colóide usado é retido pela coloidopexia.

A timectomia deveria, logicamente produzir um aumento das metástases. Advirta-se que os experimentos somente serão significativos se a remoção tímica é feita nas primeiras 48 horas de vida do camundongo, de certas cêpas especiais (27). Os Fisher (72) registram diminuição no número das metástases nos modelos experimentais usados. Fisher e col. (76), Deodhar e Crile (51), usando ATS (*antithymocyte sera*) e ASL (*antilymphocyte sera*) estimulam o desenvolvimento das metástases. De tumores autóctones ou transplantados. Sem dúvida a ação destes soros sobre os linfócitos "T", sugere logicamente a importância destas células no controle das metástases. A linfopenia que se segue à irradiação em pacientes tratadas de câncer da mama, envolve preferentemente os linfócitos "T". O estudo prospectivo destas pacientes revelará um aumento das metástases (93). Camundongos deficientes em linfócitos "T" morrem precocemente com maciço envolvimento visceral, enquanto os normais morrem mais tarde, sem envolvimento visceral, mas com intenso comprometimento de tecidos moles (180).

A variação anotada com o uso de outros sistemas biológicos é bem retratada pelos experimentos de Woodruff e col. (in Carter). (30) Usando 3 tumores murinos singênicos, registrou que a intensa depleção de linfócitos "T" não diminui a resistência; ao contrário, em muitos exemplos, a depleção de "T" levou a um significativo aumento da resistência.

Um importante ponto para discutir, pelas implicações práticas que trás, é a remoção dos linfonodos no controle das metástases. Crile, em repetidas contribuições (40-41-42) e Crile e Deddhar (43) provaram que, certo tempo depois da implantação de tumores em camundongos, sejam singênicos ou não, a ablação destes tumores com os linfonodos contíguos, aumenta a incidência de metástases, comprovando-se, ademais, concomitantemente deficiência imunológica. Mesmo a remoção

exclusiva dos linfonodos determinará o aumento das metástases. Hammond e Rolley (95) não confirmaram estes achados. Crile e Deodhar (43) e Vaage e col. (170) foram incapazes de demonstrar um aumento da resposta imune pela irradiação "in situ" do tumor, em oposição aos encontros de Hammond e Rolley. A solicitação imune local é fácil de apreciar no carcinoma "in situ" escamoso da cervix uterina e em outros tumores quando se aprecia, ao redor do crescimento, numa tentativa de bloqueio, intensa infiltração linfocitária. Os linfonodos que drenam as regiões onde se localiza um tumor maligno, em geral mostram hiperplasia folicular e parafolicular, ao lado da histiocitose dos seios.

Os efeitos biológicos da excisão precoce dos linfonodos foram bem documentados por Mitchison (127) o qual demonstrou que, depois de 5 a 15 dias de transplantado um tumor, a reatividade imune localiza-se nos linfonodos regionais. Gradativamente, depois deste tempo, esta imunidade sofre um progressivo desaparecimento.

Todas estas considerações trazem um crucial problema da vantagem ou desvantagem na excisão de linfonodos nas cirurgias radicais. É, porém, difícil de imaginar que uma reação que se incie nos linfonodos não se generalize por todo o corpo. (26)

A administração de cortisona trás, ainda uma vez conflitantes opiniões. Segundo os conceitos gerais, a administração de corticoides determinaria uma imuno-supressão e, deste modo, facilitaria o processo metastático. Fisher e col. (65) apesar das doses usadas, não apreciou qualquer efeito sobre a disseminação secundária.

Isto contraria os resultados obtidos por Gabrielsen e Good (81) que, administrando antecipadamente a cortisona, observaram aumento de crescimento e disseminação do tumor transplantado. Pomeroy (134) descreve o efeito da cortisona sobre o extraordinário desenvolvimento de metástases em camundongos, responsabilizando o fato à depressão do sistema imunológico.

É por demais sabida a influência que os estrogênios exercem sobre a disseminação dos tumores mamários hormônios dependentes. O câncer da mama, em pacientes jovens evoluem com maior gravidade. Não obstante, os estrogênios são usados na terapêutica do câncer da próstata e mama. Avoluma-se na literatura fatos sobre a influência destes hormônios sobre a atividade macrofógica (120-121-129)

Definitivamente a hipofisectomia retarda o crescimento metastático.

Processos que abatem a resistência do hospedeiro influenciarão sobre a disseminação dos tumores. A cirurgia, a radioterapia, o uso de drogas quimioterápicas poderão influenciar negativamente sobre a resistência e determinar uma maior facilidade de disseminação tumoral.

Biaunaskas e col. (114) consideram grandes operações como disseminadoras de metástases. Fisher e Fisher (65) demonstraram, em experiência já referida neste opúsculo, da importância do trauma cirúrgico na disseminação dos tumores. O dano tissular representará papel importante como demonstram os experimentos de Alexander e Altemeier (4), Crile (41-44) e Robinson e Hoppe (145).

O "stres" e a emoção tem sido apontado como capazes de diminuir a resistência do hospedeiro e aumentar as oportunidades de disseminação, pela maior quantidade de cortisona liberada pelas adrenais. (188)

Dieta hiperproteica aumenta obviamente o índice de crescimento do tumor e, desta maneira facilita sua disseminação metastática. Os fatores que fazem a célula normal crescer também são úteis à proliferação da célula tumoral. A administração de vitamina B-12 agravará necessariamente o processo, pois interferirá na produção de bases púricas e pirimidicas, importantes no metabolismo do DNA com seu metabolismo acelerado nos tumores malignos. Dietas ricas em colesterol e gordura são apontadas como excitadoras do crescimento tumoral.

Não se registram, em tumores malignos reações do tipo hipersensibilidade imediata, ligados estreitamente a proliferação celular anormal. Mackey (120) estudando as alterações alérgicas em câncer concluiu que na presença de doenças de natureza alérgica (asma brônquica, febre, eczema, eritema retiforme), é mais baixa a incidência de câncer, notadamente em pessoas do sexo feminino. Sugere, assim, uma capacidade protetora da alergia contra a carcinogenesis.

Mc Vay (124) lançou a hipótese que o apêndice constituiria um órgão protetor contra as afecções malignas. Estudando 914 autópsias de falecidos de câncer de colon, verificou que havia nítida prevalência entre pacientes que haviam realizado anteriormente apendicectomia. Bierman (15) obteve resultados semelhantes. Howie e Timperley (108) de-

monstraram haver suficiente evidência para sugerir que apendicectomia predispõe ao câncer.

A linfadenectomia praticada em operações radicais para tratamento do câncer sofre algumas contestações do seu real valor. A maioria dos fatos são, porém, de caráter experimental. Crile, (41-42-43) em repetidas contribuições, mostra que, dentro de certo limite de tempo, após a implantação de tumores, em camundongos singênicos ou alogênicos, que a remoção do tumor e linfonodos, aumentam a incidência de metástases. Hammond e Rolley (95) confirmam os achados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1 – ADAIR, F. E. – *New Engl. J. Med.* **208**: 1250, 1933.
- 2 – ALEXANDER, P. – *Câncer Res.* **34**: 2077, 1974.
- 3 – ALEXANDER, P. – Mechanisms of escape of antigenic tumors from host control. In "Biology of Cancer". Ambrose, E. S. and Roe, F. S. C. – 2sd. Ed. Ellis Horwood Publ. N. York. 1975.
- 4 – ALEXANDER, J. W. and ALTEMEIER, W. A. – *Ann. Surg.* **159**: 933, 1964.
- 5 – ABERCROMBIE, M. and AMBROSE, E. F. – *J. Exp. Cell Res.* **15**: 332, 1958.
- 6 – AMBROSE, E. J. and ROE, F. S. C. – *Biology of Cancer*. 2sd. Ed. Ellis Horwood Publ. N. York. 1975.
- 7 – ARMSTRONG, G. E. and OERTEL, H. – *Am. J. Med. Sci.* **158**: 354, 1919.
- 8 – BARENBAUM, M. C. – The clinical pharmacology of immunosuppressive agents. In *Clinical Aspects os immunology*. Blackwell Scientific Publ. Oxford. 3d. Ed. 1975.
- 9 – BARRETT, J. T. – *Textbook of Immunology*. C. V. Mosby. St. Louis. 1974.
- 10 – BASERGA, R. KISIELESKI, W. E., and HALVORSEN, K. – *Cancer Res.* **20**: 910, 1960.
- 11 – BASHFORD, E. F. MURRAY, J. A. and CRAMER, W. – *Proc. Royal Soc. London.* **79**: 164, 1907.
- 12 – BASOMBRIO, M. A. – *J. Oral Path.* **2**: 231, 1973.
- 13 – BATSON, O. V. – *Ann. Surg.* **112**: 138, 1940.

- 
- 14 — BIAUNASKAS, P. MC DONALD, G. O. and COLE, W. H. — *Ann. Surg.* **148**: 642, 1958.
  - 15 — BIERMAN, J. R. — *Med. World News.* **7**: 108, 1966.
  - 16 — BIGLEY, N. J. — *IMMUNOLOGIC FUNDAMENTALS.* Year Book Publ. Chicago. 1975.
  - 17 — BLACKARD, C. E., SOUCHERAY, J. A. and GLEASON, D. F. — *J. Urology.* **106**: 401, 1971.
  - 18 — BLOOM, E. T. — *Cancer Res.* **32**: 960, 1972.
  - 19 — BLOOM, W. and FAWCETT, D. W. — *A Textbook of Histology.* W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1975.
  - 20 — BOYERD, B. and HAGMAR, B. — *Acta Path. Microbiol. Scand.* (A) **80**: 303, 1972.
  - 21 — BRANDES, D., ANTON, E. and SCHOFIELD, B. — *Cancer Res.* **27**: 2159, 1967.
  - 22 — BRIDRE, J. — *Annales de l'Institute Pasteur.* **21**: 760, 1907.
  - 23 — BRITTEN, R. J. and DAVIDSON, E. H. — *Quart. Rev. Biol.* **46**: 111, 1971.
  - 24 — BROWN, C. E. — *Surg. Gynec. Obstet.* **66**: 611, 1938.
  - 25 — BURK, R. R. — *Nature.* **219**: 1271, 1968.
  - 26 — BURNET, F. M. — *Progr. Exp. tumor. Res.* **13**: 1, 1970.
  - 27 — BURNET, F. M. — *An Evolutionary approach in infections agents and host reactions.* W. B. Saunders. Co. Philadelphia. 1970.
  - 28 — CAMERON, G. R. — *Pathology of the Cell.* Charles C. Thomas. Springfield. 1951.

- 
- 29 – CARTER, R. L. – Immunological control of metastatic growth. In "Host-Defense in Breast Cancer. Ed. By Stoll, B. Year Book Publ. Chicago. 1974.
- 30 – CARTER, R. L. – Metastases. In "Biology of the Cell". 2sd. Ed. Ellis Horwood Ltd. N. York. 1975.
- 31 – CARTER, R. L., GERSHON, R. K. and KONDO, K. – *Nature*. 213:674, 1967.
- 32 – CASEY, A. E. and GUNN, J. – *Soc. Exp. Biol. Med.* 80:610, 1952.
- 33 – COGGIN, J. H., AMBROSE, K. R. and DIERLAM, P. S. – *Cancer Res.* 34:2092, 1974.
- 34 – COLE, W. H. – *Surg. Gynec. Obstet.* 137:853, 1973.
- 35 – COLE, W. H., ROBERTS, SS., WEBS, RS. jr., STREHL, F. W. and OATES, G. D. – *Ann. Surg.* 161:753, 1965.
- 36 – COMAN, D. R. – *Cancer Res.* 4:625, 1944.
- 37 – COMAN, D. R. – *Cancer Res.* 13:397, 1953.
- 38 – COOPEK, M. D., PEREY, D. Y. and GABRIELSEN, A. C. – *Arch. Allergy. Appl. immunol.* 33:65, 1968.
- 39 – CORNELIUS, E. A. – *Seminars in Boentgenology.* 10:53, 1975.
- 40 – COWDRY, E. V. – *Cancer Cells.* W. B. Saunders. Co. Philadelphia. 1955.
- 41 – CRILE, G. jr. – *Surg. Gynec. Obstet.* 120:975, 1965.
- 42 – CRILE, G. jr. – *Surg. Gynec. Obstet.* 126:1270, 1968.
- 43 – CRILE, G. jr. – *Cancer.* 24:1283, 1969.
- 44 – CRILE, G. jr. – Effect of surgery on host resistance to cancer. In "Host-Defense in breast Cancer". Ed. by Stoll. B – Year Book Publ. Chicago. 1975.
-

- 
- 45 – CRILE, G. jr. and DEODHAR, S. D. – *Cancer*. **27**: 629, 1971.
- 46 – CURIE, G. A. and BAGSHAW, K. D. – *British J. Cancer* **22**:  
**843**, 1968.
- 47 – CURTIS, H. J. – *Cancer Res.* **25**: 1305, 1965.
- 48 – DAVIDSON, E. H. and BRITTEN, R. J. – *Cancer Res.* **34**:  
**2034**, 1974.
- 49 – DE COSSE, J. J. and ROGERS, L. S. – *Cancer Res.* **26**: 287,  
1966.
- 50 – DELLA PORTA, G., FOSSATI, G. and CANOVARIS, S. –  
*Proc. Am. Ass. Cancer Res.* **14**: 33, 1973.
- 51 – DEODHAR, S. D. and CRILE G. jr. – *Cancer Res.* **29**: 776,  
1969.
- 52 – DESAI, S. G. and WOODRUFF, L. M. – *Urology*. **3**: 87, 1974.
- 53 – DRESSER, E. W. and PHILLIPS, J. M. – The cellular target for  
the action of adjuvants: T – adjuvants and B – adjuvants. Ci-  
ba Foundation Symposium. 18. Elsevier. Amsterdam. 1973.
- 54 – DUKES, C. E. and BUSSEY, H. J. R. – *Proc. R. Soc. Med.* **37**:  
131, 1944.
- 55 – DUSTIN, P. – *Cell Tissue Kinet.* **23**: 519, 1972.
- 56 – EASTY, G. C., EASTY, D. M. and AMBROSE, E. J. – *J. Ex.*  
*Cell Res.* **15**: 332, 1958.
- 57 – EASTY, G. C. and EASTY, D. M. – *Nature*. **199**: 1104, 1963.
- 58 – EHRLICH, P. – *Zeitschrift f. Krebsforschung*. **5**: 59, 1907 (in  
Basombrio, M. A.).
- 59 – EISEN, A. Z., BAVER, E. A. and JEFFREY, J. J. – *Proc. Nat.*  
*Acad. Sci.* **68**: 248, 1971.
-

- 
- 60 – ENGELL, H. C. – *Acta Chir. Scand. (suppl)* 201: 1, 1955.
- 61 – ENGZEIL, V., RUBIO, C., TJERNBERG, B. and ZAJICEK, J.  
– *Europ. J. Cancer.* 4: 305, 1968.
- 62 – EPSTEIN, E. – *Ann. Int. Med.* 74: 544, 1971.
- 63 – EVERSON, T. C. and COLE, W. H. – *Spontaneous Regression of Cancer.* W. B. Saunders. Philadelphia. 1966.
- 64 – FELDMAN, M. and NACHTIGAL, D. – *UICC Monograph.* 6: 118, 1967.
- 65 – FISHER, B. and FISHER, E. R., – *Science* 130: 918, 1959.
- 66 – FISHER, E. R. and FISHER, B. – *Ann. Surg.* 150: 731, 1959.
- 67 – FISHER, E. R. and FISHER, B. – *Cancer* 12: 926, 1959.
- 68 – FISHER, B. and FISHER, E. R. – *Cancer Res.* 20: 492, 1960.
- 69 – FISHER, B. and FISHER, E. R. – *Cancer Res.* 21: 275, 1961.
- 70 – FISHER, B. and FISHER, E. R. – *Cancer Res.* 23: 896, 1963.
- 71 – FISHER, E. R. and FISHER, B. – *Acta Cytol.* 9: 146, 1965.
- 72 – FISHER, E. R. and FISHER, B. – *Lab. Invest.* 15: 546, 1965.
- 73 – FISHER, B. and FISHER, E. R. – *Surg. Gynec. Obstet.* 122: 791, 1966.
- 74 – FISHER, B. and FISHER, E. R. – *Cancer Res.* 27: 412, 1967.
- 75 – FISHER, B. and FISHER, E. R. – *Cancer* 20: 1907, 1967.
- 76 – FISHER, B., SOLIMAN, O. and FISHER, E. R. – *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131: 16, 1969.
-

- 
- 77 — FISHER, E. R. and TURNBULL, R. B. — *Surg. Gynec. Obstet.* 100: 102, 1955.
- 78 — FOLKMAN, J. — *New England J. Med.* 285: 1185, 1971.
- 79 — FOLKMAN, J., MERLER, E. and ABERNETHY, C. V. — *J. Exp. Med.* 133: 275, 1971.
- 80 — FURNIVAL, C. M., HUGHES, H. E., HOCKING, M. A., REID, M. M. W. — *The Lancet.* 6: 446, 1975.
- 81 — GABRIELSEN, A. E. and GOOD, R. A. — *Adv. Immunology.* 6: 91, 1967.
- 82 — GARDNER, E. J. — *Princípios de Genética.* E. D. Lumusa. Mexico. 1967.
- 83 — GASIC, G. and GASIC, T. — *Proc. Nat. Acad. Sci.* 48: 1172, 1962.
- 84 — GASIC, G., GASIC, T. and STEWART, C. — *Proc. Nat. Acad. Sci.* 61: 46, 1968.
- 85 — GERSHON, R. K., CARTER, R. L., and KONDO, K. — *Nature.* 213: 674. 1967.
- 86 — GILBERT, H. A. and KAGAN, A. R. — *Rad. Clin. Biol. Basel.* 43: 409, 1974.
- 87 — GLOBERSON, A. and FELDMAN, M. — *J. Nat. Cancer Inst.* 32: 1229, 1964.
- 88 — GOLD, P. — *Ann. Rev. Med.* 22: 85. 1971.
- 89 — GOLD, P. and FREEDMAN, S. O. — *J. Exp. Med.* 121: 439, 1965.
- 90 — GOLDMANN, E. E. — *Beitr. Z. kin. Chir.* 18: 595, 1897. (in Ambrose, J. E. and Roe, F. J. C.).
-

- 
- 91 – GORDON-TAYLOR, G. – *Br. Med. J.* 1: 455, 1959.
- 92 – HAAGENSEN, C. D. – *Disease of the breast.* W. B. Saunders. 2sd. Ed. Philadelphia. 1971.
- 93 – HAGEN, C., FROLAND, A. and WEBERG, E. – *The Lancet.* 1: 1340, 1972.
- 94 – HAGMAR, B. – *Acta path. microbol. Scand. (A).* 78: 131, 1970.
- 95 – HAMMOND, W. D. and ROLLEY, R. T. – *Cancer.* 27: 629, 1971.
- 96 – HARDFIELD, G. – *British Med. J.* 2: 607, 1954.
- 97 – HARRINGTON, S. W. – *Surg. Gynec. Obstet.* 60: 499, 1935.
- 98 – HEIDRICK, M. L. and RYAN, W. C. – *Cancer Res.* 31: 1313, 1971.
- 99 – HELLSTRÖM, I. and HELLSTROM, K. E. – *Frontiers Rad. Therap.* 7: 3, 1971.
- 100 – HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K. E., EVANS, C. A., HEPER, G. H., PIERSE, G. E. and YANG, J. P. S. – *Proc. Nat. Acad. Sci.* 62: 362, 1969.
- 101 – HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K. E., BILL, A. H., PIERSE, G. E. and YANG, P. S. – *Int. J. Cancer.* 6: 172, 1970.
- 102 – HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K. E. and SHEPARD, T. – *Int. J. Cancer.* 6: 346. 1970.
- 103 – HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K. E., SJOGREN, H. O. and WAGNER, G. A. – *Int. J. Cancer.* 7: 1, 1971.
- 104 – HELLWING, C. A. – *Arch. Path.* 13: 607, 1932.
- 105 – HILGRAD, P., BEYERLE, L., HOHAGE, R., HIEMEYER, V. and KÜBLER, M. – *Europ. J. Cancer.* 8: 347, 1972.
-

- 
- 106 – HOFER, K. G., PRENSKY, W. and HUGHES, W. L. – **J. Nat. Cancer Inst.** **43**: 763, 1969.
- 107 – HOLYOKE, E. D., FRANK, A. L. and WEISS, L. – **Int. J. Cancer.** **9**: 258, 1972.
- 108 – HOWIE, J. G. R. and TIMPERLEY, W. R. – **Cancer** **19**: 1138, 1962.
- 109 – HULL, E., CARBONE, P., GITLIN, D., OLGARA, R. and KELLY, M. – **H. Nat. Cancer Inst.** **42**: 1035, 1969.
- 110 – JONES, D. S., WALLACE, A. C., and FASER, E. E. – **J. Nat. Cancer Inst.** **46**: 493, 1971.
- 111 – KALISS, N. – **Cancer Res.** **18**: 992, 1958.
- 112 – KAY, H. E. M. – Immunity in human malignant disease. In Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A. and Lachmann, P. J. – "Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Sc. Publ. Oxford. 1975.
- 113 – KHASANOV, A. I., ABELEV, G. I., PEROVA, S. D., POLENKO, V. K., RYAPSOVA, U. K. and SHIRENKOVA, O. – citado por ABELEV. In Ambrose, E. J. and Roe, F. J. C.).
- 114 – KELIN, G. – **Proc. NAT. Acad. Sci. USA.** **69**: 1056, 1972.
- 115 – KOLLER, P. C. – Chromosomes: the genetic component of tumour cell. In "Biology of Cancer". Ambrose, E. J. and Roe, F. J. C. 2sd, Ed. Ellis Horwood Publ. 1975.
- 116 – KORENEVSKY, L. I. and UMANSKY, Y. A. – **UICC Acta.** **20**: 1841, 1966.
- 117 – LAURENCE, D. J. R., STEVENS, U., BETTELHEIM, R., DARCY, D., LEESE, C., TUBERVILLE, C., ALEXANDER, P., JOHNS, E. W. and NEVILLE, A. M. – **British Med. J.** **3**: 605, 1972.
- 118 – LEWIS, M. G. and PHILIPS, T. M. – **Int. J. Cancer.** **10**: 105, 1972.
-

- 
- 147 – ROMSDAHL, M. M., VALAITIS, J. and Mc GRATH, R. G. – *Acta Cytol.* 8: 343, 1964.
- 148 – SANDRES, F. K. – Problemas no estudo dos oncógenos “in vitro”. Simpósio sobre Progressos Médicos no Câncer. Trad. port. da Clínica Médica da América do Norte. Maio. 1971. Ed. Guanabara Koogan S/A.
- 149 – SAPHIR, O. – *Am. J. Path.* 23: 245, 1947.
- 150 – SATO, H. – *Bull. Org. Mond. Santé.* 26: 675, 1962.
- 151 – SATO, H. – *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 59: 272, 1958. (In ref. 148).
- 152 – SATO, H. – *Acta Path. Japonica.* 9-suppl: 685, 1959.
- 153 – SAYAGO, C and SIREBRENICK, D. – *Acta Un. Int. Cancer.* 15: 1161, 1959.
- 154 – SMITHERS, D. W. – *The Lancet* 11: 949, 1969.
- 155 – STALLARD, H. B. – In “*Tumours of children*”. H. B. Marsden and Steward, J. K. Spring-Verlag. Berlin. 1968.
- 156 – STOKER, T. A. M. – *British J. Cancer.* 23: 132, 1969.
- 157 – STOHNEHILL, E. H. and BENDICH, A. – *Nature.* 228: 370, 1970.
- 158 – STRICKBERGER, N. W. – *Genetics.* The Macmillian Co. New York. 1968.
- 159 – STROKER, T. A. M. – *British J. Cancer.* 23: 136, 1969.
- 160 – SUGARBAKER, E. D., – *Cancer* 5: 606, 1952.
- 161 – SUGARBAKER, E. D., KETCHAM, A. S. and COHEN, A. M. – *Cancer* 28: 245, 1971.
-

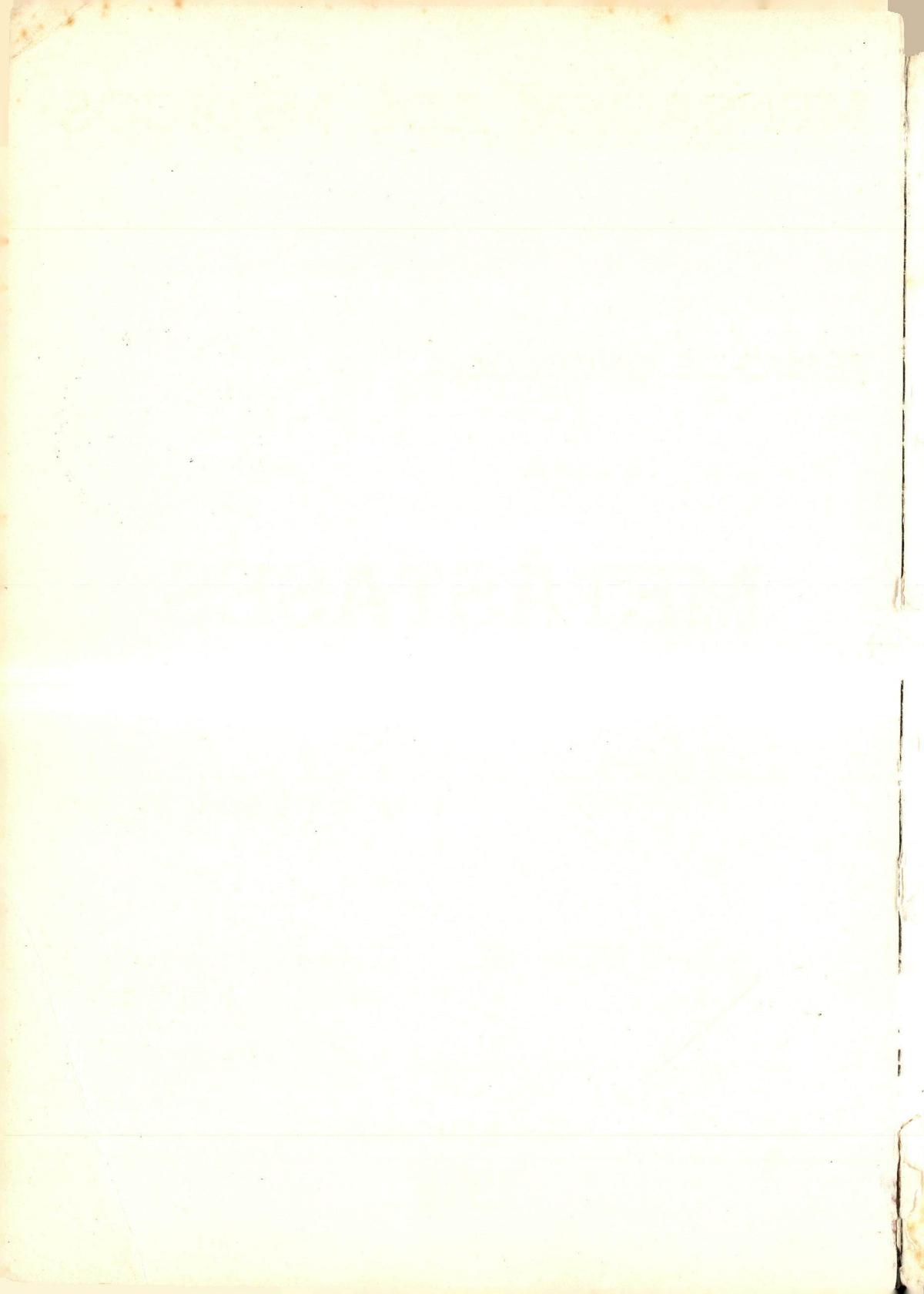
- 
- 162 — SOUTHAM, C. M. and PILLERMER, L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **96**: 596, 1957.
- 163 — SOUTHAM, C. M., TAI, M. and GRUNE, E. L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **102**: 67, 1959.
- 164 — SYLVÉN, B. and BOIS, I. — *Cancer Res.* **20**: 831, 1960.
- 165 — TAMAYO, R. P., LERRALDE, C. and KRETSCHMER, R. R. — *Immunopatología. La Prensa mexicana. Mexico.* 1968.
- 166 — TAKAHASHI, M. — *J. Path. Bact.* **20**: 1, 1915.
- 167 — THIERSHE, L. — *Der Epithelialkrebs. Leipzig.* 1865. (In Willis R. A.).
- 168 — TSANEV, R. and SENDOV, B. L. — *J. Theor. Biol.* **30**: 337, 1971.
- 169 — TURNBULL, R. B., KYLE, K., WALTSON, F. R. and SPRATT, J. — *Ann. Surg.* **166**: 420, 1967.
- 170 — VAAGE, J., CHEN, K. and MERRICK, S. — *Cancer Res.* **33**: 1957, 1973.
- 171 — WANGENSTEEN, O. H. — *Wisconsin Med. J.* **48**: 591, 1949.
- 172 — WANGENSTESSN, O. H. — *Ann. Surg.* **132**: 561, 1950.
- 173 — VASILIEV, J. M. — *British J. Cancer.* **12**: 524, 1958.
- 174 — VIRCHOW, R. — *Die Cellularpathologie. Berlim.* 1863. (In Willis, RA).
- 175 — WALDAYER, R. — *Virchows Arch. Peth. Anat. Physiol.* **55**: 67, 1872. In Ambrose, E. J. and Roe. F. J. C. op. cit.
- 176 — WARREN, B. A. and SHUBIK, P. — *Lab. Invest.* **15**: 464, 1966.
- 177 — WEISS, P. and SCOTT, B. H. — *Proc. Nat. Acad. Sci.* **50**: 330, 1963.
-

- 
- 119 – LUDWIG, J. and TITUS, J. L. – *Arch. Path.* **84**: 304, 1968.
- 120 – MAC KAY, W. D. – *British J. Cancer.* **20**: 434, 1966.
- 121 – MAGAREY, C. J. and Baum, M. – *British J. Surg.* **57**: 748, 1970.
- 122 – MCKHANN, C. F., and YARLOTT., M. A. – *Ca. J. for Clinicians.* **25**: 187, 1975.
- 123 – MC KUSICK, V. A. – *Genética Humana.* Trd. port. Frota-Pessoa, O. e Zatz, M. Univ. S. Paulo. 1971.
- 124 – Mc VAY, J. R. jr. – *Cancer* **17**: 929, 1964.
- 125 – MALMGREN, R. A. – Circulating cancer cell and their significance a reappraisal. In "proliferation and spread of neoplastic cells. Williams and ilkins. Baltimore. 1965.
- 126 – MEDAWAR, P. B., – Theories of immunological tolerance. In Ciba Foundation Symposium on Cellular aspects of immunity. J. A. Churchill. London. 1960.
- 127 – MITCHISON, N. A. – *Proc. R. Soc. Sei. Brit.* **142**: 72, 1954.
- 128 – NEVILLE, A. M. and SYMINGTON, T. V. – Systemic factors produced by human neoplasms. In "Biology of Cancer. Ambrose, E. J. and Roe, F. J. C. 2d Ed. Ellis Horwwod. Publ. 1975.
- 129 – NICOL, T. HELMY, I. D. and ABON-ZIKRY, A. – *British J. Surg.* **40**: 166, 1952.
- 130 – OETTGEN, H. F., LLOYD, J. O. and BOYSE, E. A. – *Med. Clin. North Amer.* **55**: 761, 1971.
- 131 – PEARSE, A. G. E., HESS, R. and SNYDER, R. – Henry Ford. Hospital Symposium on "biological Interactions in normal and heoplastic growth. p. 657. Churchill. London. 1962.
-

- 
- 132 – POWLES, T. J., CLARK, S. A., EASTY, D. M., EASTY G. C.  
and NEVILLE, A. M. – *British J. Cancer*. **28**: 316, 1973.
- 133 – PLENK, H., SORENSON, F. M. and EICHWALD, E. J. – *Cancer Res*. **14**: 580, 1954.
- 134 – POMEROY, T. C. – *Cancer Res*. **14**: 201, 1954.
- 135 – POTTER, V. R. – *Canadian Cancer Conf*. **8**: 9, 1969.
- 136 – PREHN, R. T. – *J. Nat. Cancer Inst*. **45**: 1039, 1970.
- 137 – PREHN, R. T. – *Science*. **176**: 170, 1972.
- 138 – PREHN, R. T. – *Proc. Nat. Cancer* **7**: 401, 1973.
- 139 – PREHN, R. T. and MAIN, J. M. – *J. Nat. Cancer Inst*. **18**: 769,  
1957.
- 140 – PRESSMAN, J. J., SIMON, M. B., HAND, K. and MILLER, J. –  
*Surg. Gynec. Obstet*. **119**: 984, 1964.
- 141 – PURVES, L. R., MAC HAB, M. and BERSOHN, I. S. – *Afr. S.  
Med*. **42**: 1138, 1968.
- 142 – RECAMIER, R. – *Recherche sur le traitement du cancer*. Paris.  
1829. (citado por Willis, R. A. ref.).
- 143 – ROBERTS, J. J. – Nucleic acid modifications and cancer. In  
Ambrose, E. J. and Roe, F. J. C. "Biology of Cancer". 2nd  
Ed. Ellis Horwood Publ. N. York. 1975.
- 144 – ROBERTS, S., LONG, L., JONHASSON, O., McGRATH, J. and  
COLE, W. H. – *Surg. Gynec. Obstet*. **111**: 3, 1960.
- 145 – ROBINSON, K. P. and HOPPE, E. – *Arch. Surg*. **85**: 720, 1962.
- 146 – ROUNDS, D. E. – *Cancer Res*. **30**: 2847, 1970.
-

- 
- 178 – WEISS, L. and MAYHEW, E. – *New England J. Med.* **276**: 1354, 1967.
- 179 – WEISS, P. – *Int. Rev. Cytol.* **7**: 391, 1958.
- 180 – WESTON, B. J., CARTER, R. L., EASTY, G. C., CONNELL, D. I. and DAVIES, A. J. S. – *Int. J. Cancer.* **14**: 176, 1974.
- 181 – WHO. Scientific group. Rapport factors regulating the immune response. WHO Technical Report series. n<sup>o</sup> 448. p. 7, 1970.
- 182 – WILLS, R. A. – *The spread of tumours in the human body.* 2<sup>nd</sup> Ed. Butterworths. London. 1973.
- 183 – WOOD, S. – *Arch. Path.* **66**: 550, 1958.
- 184 – WOOD, W. C. and MORTON, D. L. – *New England J. Med.* **284**: 569, 1971.
- 185 – WOOD, S. jr. and HOLYOKE, Y. – *Canad. Cancer Confer.* **4**: 167, 1961.
- 186 – WOOGLOM, W. H. – *Cancer Review.* **4**: 129, 1929.
- 187 – ZEIDMAN, I. – *Cancer Res.* **17**: 157, 1957.
- 188 – ZEIDMAN, I. – *Cancer Res.* **21**: 38, 1961.
- 189 – ZEIDMAN, I. – *International Symposium. Henry Ford Hospital.* p. 703. Little Brown and Co. Boston. 1962.
- 190 – ZEIDMAN, I. and BUSS, J. M. – *Cancer Res.* **12**: 731, 1952.





616  
S586m  
19  
MEM