

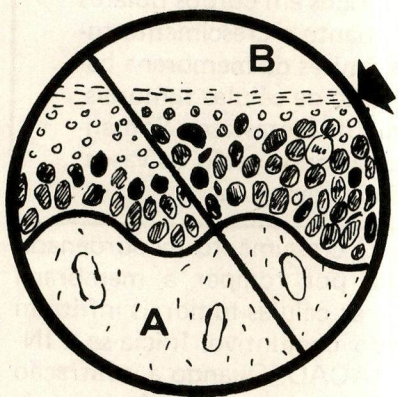
## HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER

"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.

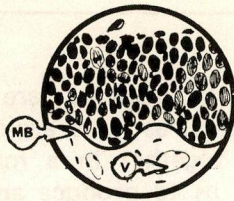
Do ponto de vista evolutivo pode-se estabelecer nos carcinomas, etapas progressivas, as quais, genericamente, são assim representadas:



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.

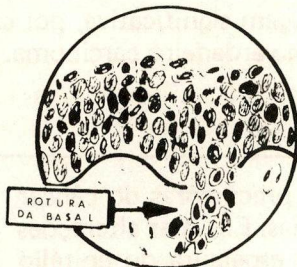
Fig. 1 — Esquematisam-se duas etapas precursoras do câncer escamoso da cervix uterina. São displasias. Em A as alterações anaplásicas são restritas à metade da espessura do epitélio (displasia moderada); em B as alterações ocupam 2/3 do epitélio (displasia intensa). Note que na superfície existem células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



**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.



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

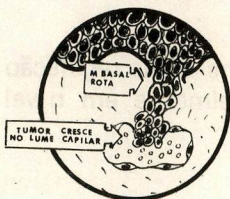
2. Quando a "progressão tumoral" leva a total transformação das células do epitélio, agora comprometido em toda sua espessura, atinge-se a etapa de **CARCINOMA IN SITU**. Atente-se que a membrana basal está íntegra em toda extensão do epitélio transformado.

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.

## 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) colagenase (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 quimiotáticas (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).

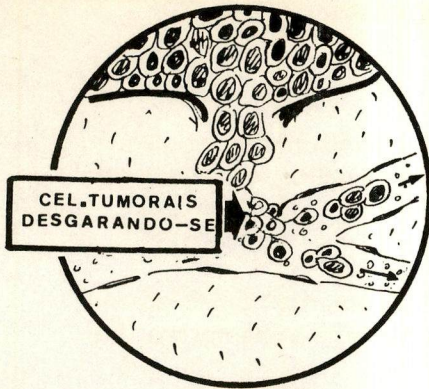
**B** — Os distúrbios da superfície da célula são estudados nos seguintes campos de interesse: (6)

- 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.