

## 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 — probably — 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 malignas 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.

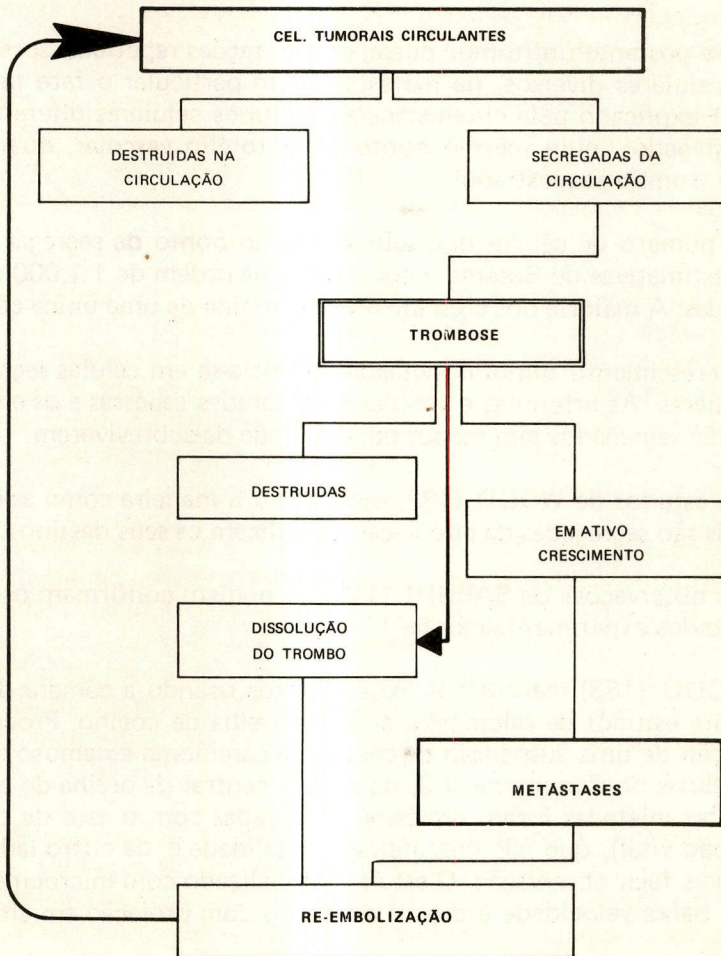
A maioria das células dos carcinoma V-2 e do Ca. Browns-Pearce passaram através dos capilares, depois de momentânea parada na junção arterio-capilar. As do Ca. de Browns-Pearce tiveram maior facilidade na ultrapassagem dos capilares. Raramente as células ficaram permanentemente retidas. Ao nível das 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  $^{32}\text{P}$  (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 clones 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 arteríolas 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).

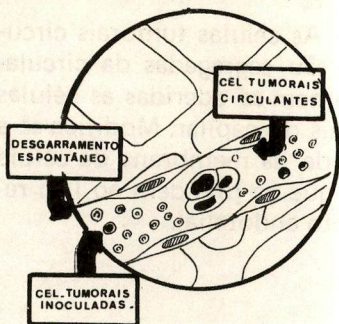


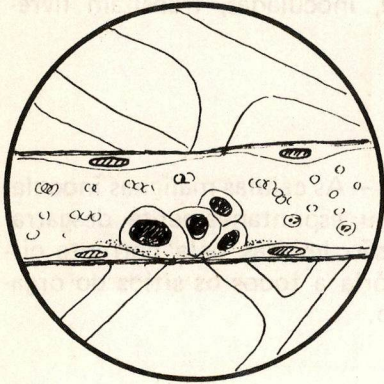
Fig. 6 — As células malignas inoculadas ou espontaneamente desgarradas, são levadas pela corrente circulatória a todos os sítios do organismo.

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 sanguíneo 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.



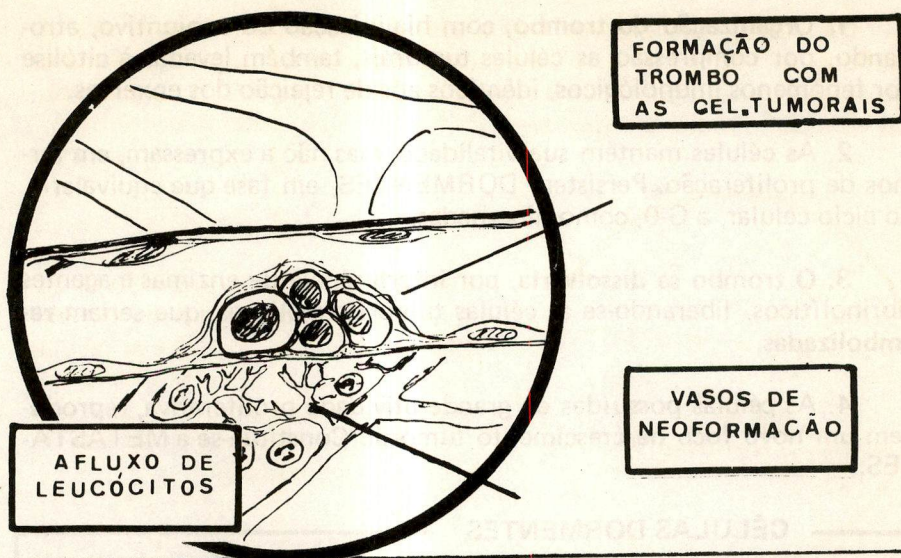
**Fig. 7** — As células tumorais circulantes são segregadas da circulação e tornam-se aderidas às células endoteliais do capilar. Modifica-se a adesividade da membrana da célula maligna que se prendem ao liso revestimento endotelial.

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.



**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)

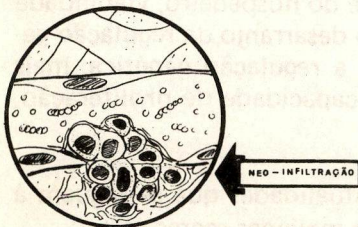


Fig. 9 — as células segregadas proliferam, insinuam-se entre as células epiteliais, da mesma maneira que fazem as células inflamatórias na diapedese. Infiltram-se os tecidos vizinhos.



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.

