

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).

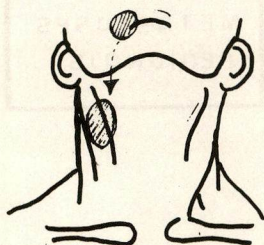


Fig. 13 — Paciente com um carcinoma do lábio, com metástases no linfonodo cervical direito.

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 sanguínea 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).

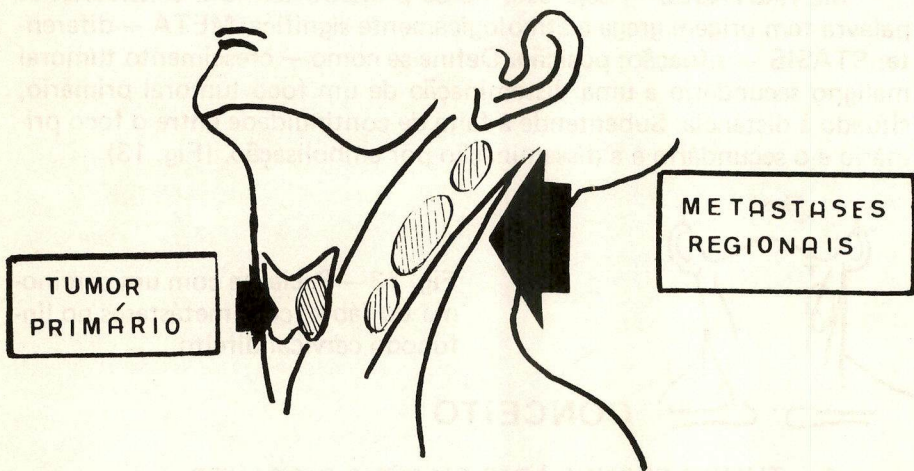


Fig. 14 – TUMOR PRIMÁRIO NA TIREOIDE (carcinoma papilífero), COM METASTASES NA CADEIA DE LINFONODOS LATERO CERVICAIS ESQUERDOS. (Metástases regionais).

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).

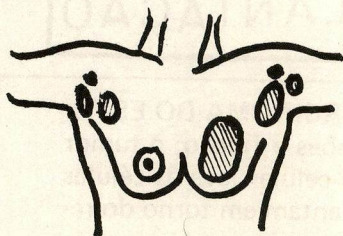


Fig. 16 – METÁSTASES EM LINFONODOS CONTRA-LATERAIS. Esta conotação agrava o prognóstico e expressa uma disseminação mais extensa.

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.

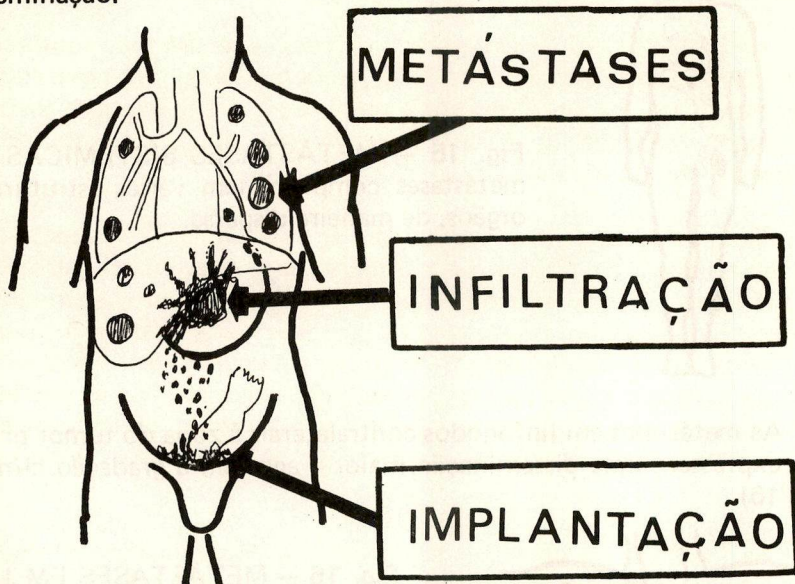


Fig. 17 – PACIENTE COM ADENOCARCINOMA DO ESTÔMAGO. Notam-se metástases nos pulmões e fígado; o tumor infiltra-se para o fígado e a exfoliação celular leva as células malignas à pequena bacia, onde se implantam em torno do reto (sinal de Blumer).

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 sementeira”. 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 equínea, 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).

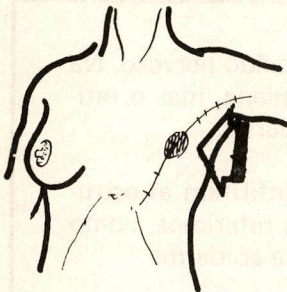
2. Ultimamente os mastologistas estão usando a punção diagnóstica em tumores mamários. Comentando sobre o fato, Furnival e col. (80) adiantam que o medo de aspirar tumores

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 Wooddruff (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 espontanea 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**.

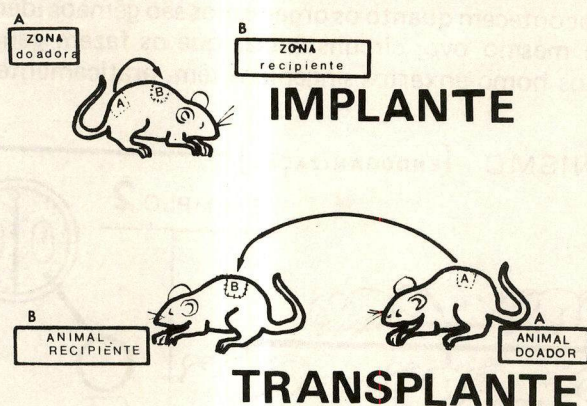


Fig. 19 — NO IMPLANTE AS ZONAS DOADORA E RECIPIENTE ESTÃO NO MESMO ANIMAL
NO TRANSPLANTE UM ANIMAL FORNECE O TUMOR (animal doador) E O OUTRO O RECEBE (animal recipiente). O TUMOR É TRANSPORTADO PARA OUTRO ANIMAL.

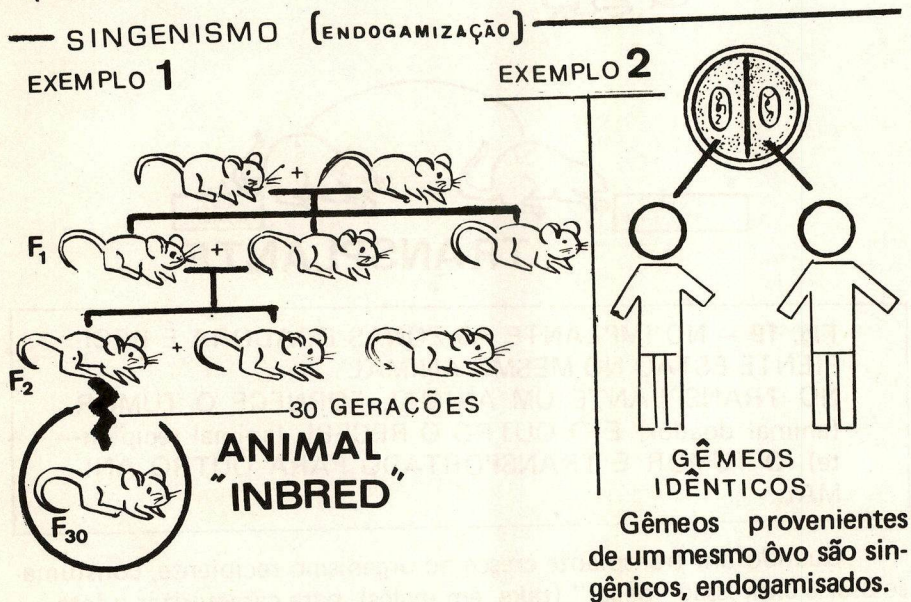
Quando um transplante cresce no organismo recipiente, costuma-se usar a expressão "pegar" (*take*, em inglês), para caracterizar o fato.

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 sinomímia 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.

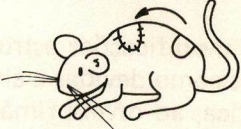
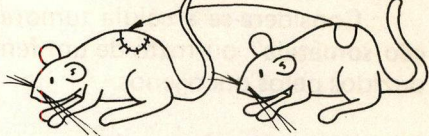
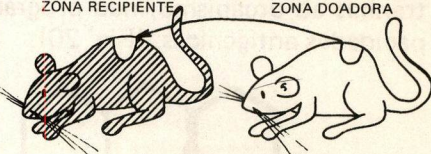


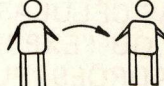
No homoenxerto singênico, repete-se, de alguma sorte, o que sucede no auto-enxerto. Na verdade nos organismos altamente endogamisados (vide abaixo) o padrão genético é tão aproximado, que se pode aceitar como se fosse de um mesmo organismo. No homem enxertos deste tipo somente acontecem quanto os organismos 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 |
| ENXERTO ALOSTÁTICO | E. HOMOSTÁTICO | ex. E. de tec. ósseo.  as cel. do enxerto não sobrevivem, mas servem de suporte para os tec. do hospedeiro que as substituem mais tarde. |
| ENXERTO ALOVITAL | E. HOMOVIDUAL |  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).

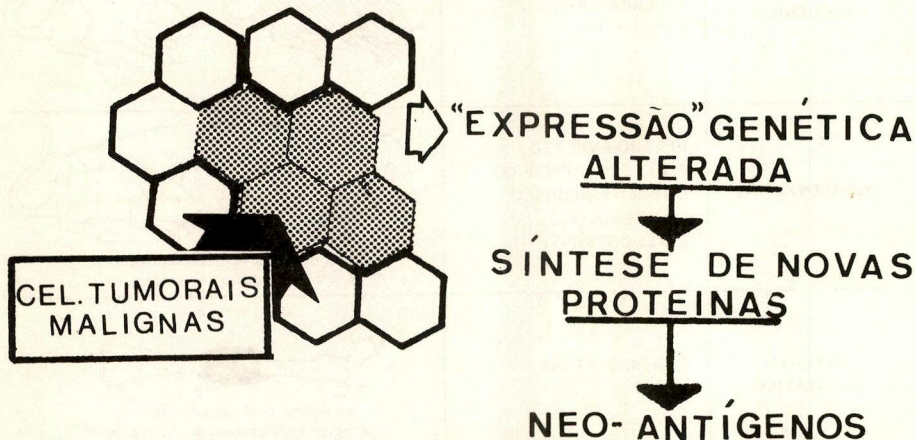


Fig. 20 – AS CÉLULAS CANCEROSAS ALTERAM A REGULAÇÃO OU “EXPRESSÃO GENÉTICA E ADQUIREM NOVOS PADRÕES FUNCIONAIS E MORFOLÓGICOS. “NOVAS” PROTEÍNAS SÃO SINTETIZADAS, COM CAPACIDADE ANTIGÊNICA CAPAZ DE PRODUZIR NEO-ANTÍGENOS (TSA – tumor specific antigens).

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).

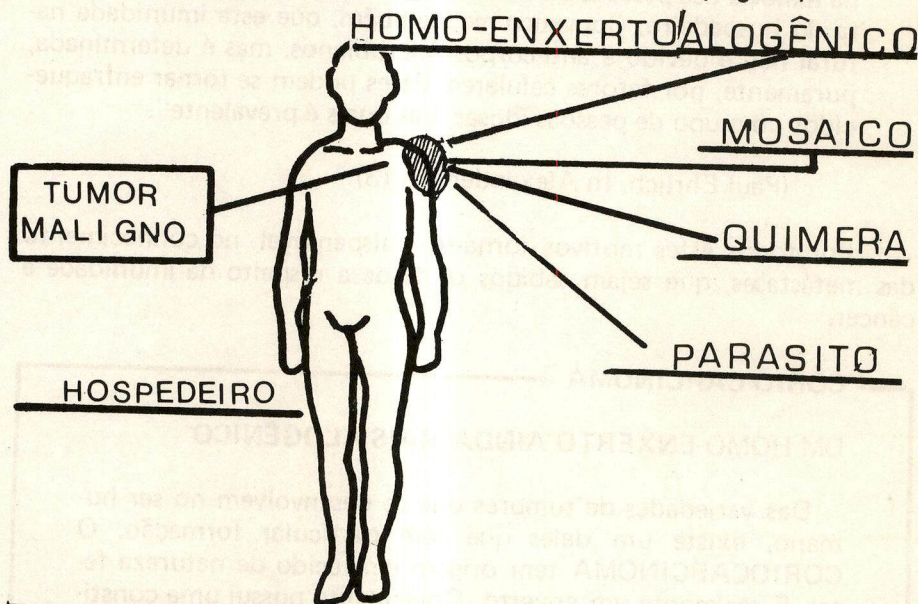


Fig. 21 — Um tumor maligno poderá ser considerado como um homo-enxerto alogênico. De igual modo será tido como um "mosaico", como uma "quimera".

- * "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 isto, sofra ação imunológica intensa. No **CORIOADENOMA DESTRUENS**, considerado como uma gradação de tumor maligno trofoblástico, a regressão espontânea pode acontecer.