

## METÁSTASE HEMATOGENICA. UMA ATUALIZAÇÃO DO PROBLEMA\*

I. BALLINI\*\* e J. P. GUIMARÃES\*\*\*

### INTRODUÇÃO

O tratado de R. Willis, intitulado "The spread of tumors in the human body" (287), marca o climax e o fim de um período que poderíamos considerar como puramente descritivo no que concerne o problema da disseminação neoplástica.

A localização preferencial de certas metástases representava por esta época o estímulo maior para uma tímida análise da dinâmica do processo, e duas hipóteses principais disputavam aceitação: uma que afirmava serem as peculiaridades circulatórias as determinantes básicas da localização metastática (62, 61, 63, 84, 72) e outra que sustentava como elemento fundamental neste determinismo a natureza do "terreno" ou "solo", isto é, as características metabólicas, fisiológicas e bioquímicas dos diferentes tecidos (16, 68, 90, 128, 153, 179, 220, 260, 286). Da leitura deste texto guarda-se a impressão da estreiteza dentro da qual era tratado o tema e da preocupação dominante de cada um que se ocupava com a questão, de limitar, circunscrever e simplificar a problemá-

tica da metástase com o objetivo de clarear seu entendimento e propiciar meios que impedissem sua formação. O horror da multiplicidade tem causado não poucos insucessos e fracassos na apreciação dos processos vitais, pela razão simples de que a causalidade biológica é essencialmente múltipla. Para cada evento ocorrente num organismo, causas e concausas, combinam-se e cooperam para sua eclosão. Assim é com o problema da metástase ou melhor diríamos com o problema do câncer em geral. O câncer é um problema bi-fronte e só pode ser convenientemente entendido se considerarmos no mesmo plano de apreciação o tecido maligno que cresce e o organismo no qual cresce. O problema central da cancerologia é portanto no nosso entender o da relação tumor-hospedeiro, do qual o sub-problema da metástase é talvez sua expressão mais evidente. É esta relação dinâmica entre o tumor e o hospedeiro que se exterioriza através ações e reações que mutuamente se opoem que vai determinar o comportamento do tumor, sua evolução, sua taxa de crescimento, sua invasibilidade, sua metastatização, etc.

\* Laboratório de Patologia Experimental, Serviço de Pesquisas do I.N.C.

\*\* Biologista do S.N.C., do M.S.

\*\*\* Chefe do Laboratório de Patologia Experimental do I.N.C. Biologista do M.S.

Um tumor não é uma entidade que possa ser abstraída do contexto orgânico onde se insere e estudada em si. Não existe câncer *in vitro*. Uma cultura de tecido que se canceriza só prova esta cancerização depois que é reimplantada no animal de origem e nele crescer sem controle. O câncer se define pois pelo que faz dentro de uma ambiência orgânica própria. Um tecido é canceroso porque cresce além dos limites plásticos, porque não responde aos comandos orgânicos ou o faz defeituosamente, porque exibe certa rigidez metabólica, porque invade, porque destrói e porque se dissemina no interior do hospedeiro que de uma maneira ou outra condiciona este fenômeno. A não ser na já comentada controversia entre "solo" e circulação, a clássica abordagem do problema da metástase jamais nos adiantou um milímetro na compreensão de seus mecanismos íntimos e de sua dinâmica. É expressivo da situação na época, que num livro de trezentas páginas tenha Willis dedicado apenas 10 a apreciação dos estudos experimentais relativos ao tema. Dentre os trabalhos mais importantes analisados ressaltavam aqueles onde era demonstrado que a remoção de um tumor primitivo em um animal aumentava o número de metástases ou as fazia surgir, o que sugeriu a Ehrlich a hipótese da atrepsia. Seria a demanda excessiva de substâncias nutritivas pelo tumor primitivo que impediria o crescimento das células tumorais em outras partes do corpo, o que poderia ocorrer uma vez removida a massa do tumor primitivo. Há também refe-

rências esparsas a questão do número de células implantadas e a probabilidade de obter crescimento tumoral; a modificação da capacidade metastatizante de certos tumores mediante sangramento do animal portador, etc. Não obstante, a ênfase do tratado é no sentido descritivo e os dados experimentais não são utilizados numa especulação produtiva. Dois fatos revelados no início da década passada provocaram uma retomada de posição em relação ao problema e constituíram-se no ponto de partida de um sem número de investigações que continuam até esta data.

O primeiro consistiu na observação de Agosin e Col. sobre a influência da cortisona sobre a metastatização do adenocarcinoma mamário do camundongo e o segundo no trabalho de revisão de Engells, que confirmando suposições anteriores, definitivamente estabeleceu o fato da existência de células malignas circulantes sem a formação de metástases. Com estes dois dados presentes viamos assim chegar ao plano de importância que lhe era devido, a fisiologia do hospedeiro, no que se relacionava com a questão da metástase. Ganhava o problema uma dimensão nova. Podíamos agora de um lado alterar o comportamento de um tumor mediante modificação na fisiologia do hospedeiro, enquanto de outro adquiriríamos a certeza que invasão vascular não é necessariamente igual a metástase. Na realidade não tem metástase quem quer, mas sim quem pode. Presentemente estuda-se a influência dos hormônios em geral, do esta-

do da coagulação sangüínea, do stress, da lipemia, do sistema retículo-endotelial, da fragilidade capilar, do estado imunológico do hospedeiro, etc., sôbre as metástases, com intuito de determinar com precisão quais os parametros significativos do seu determinismo.

### DINÂMICA DA METASTATIZAÇÃO

Não obstante a variabilidade no comportamento dos diferentes tumores, o processo de metastatização hematogênica segue etapas comuns que podem ser assim sistematizadas: invasão vascular, transporte, nidação e crescimento. Cada uma destas fases sujeitas a influências e condicionadas por inumeros fatores pertinentes seja a célula tumoral própria-mente dita seja ao hospedeiro no qual prolifera.

### INVASÃO

1 — Entende-se por invasão, a capacidade das células malignas de penetrarem nos tecidos circunstantes; êste poder invasivo decorre do fato delas se libertarem do foco de origem, (tumor primitivo), locomovendo-se através dos interstícios celulares, graças ao movimento amebóide de que são dotadas, semelhante ao encontrado em células normais do organismo, tais como os leucócitos e macrófagos.

O movimento amebóide das células neoplásticas, já fora suspeitada por Virchow (272) em 1863, ao observar célu-

las em movimento em esfregaços de tumores recentemente extirpados; provas não existiam, entretanto, que pudessem confirmar se tais células seriam realmente malignas ou apenas macrófagos.

Com as modernas técnicas de culturas de tecidos, ficou demonstrada que várias espécies de células tumorais são dotadas de movimentos independentes (165, 236, 57, 59, 82, 133, 14, 15).

Enterline (82), porém, estudando o movimento de células malignas humanas e animais, teve também a oportunidade de observar que células retiradas de um quisto mamário humano, locomoviam-se quando isoladas, nos meios de cultura. Assim sendo, células de tecidos não malignos também seriam capazes de se locomoverem, uma vez livres, separadas das demais. A característica principal do poder invasivo das células malignas, não residiria portanto, principalmente na sua capacidade migratória, mas sobretudo na facilidade que têm de se destacar das companheiras, devido à perda de adesão mútua entre elas.

Vários trabalhos (2, 58, 65, 66, 172, 41, 42, 75, 194, 71, 297, 103, 284, 285, 142, 77, 102, 265), têm demonstrado que é a carência de cálcio na membrana das células tumorais que reduz consideravelmente a coesão entre elas enquanto que observações feitas na ultra estrutura das membranas (65, 2, 64, 44) revelaram alterações que corresponderiam a êste baixo teor em cálcio.

Este afrouxamento, esta labilidade adesiva dos elementos malignos, desempenharia assim o papel preponderante na atividade invasiva das células tumorais.

Alguns autores (60, 193, 107, 254) têm se referido a determinados enzimas proteolíticos liberados pelas células e que facilitariam o deslocamento através dos espaços intercelulares.

Estudos recentes tem demonstrado a presença considerável de peptidases e catepsinas no fluido intersticial dos tumores analisados, indicando um extravasamento destes enzimas proteolíticos citoplasmáticos. O significado destes achados em relação a invasibilidade continua em discussão. Segundo Pearse e Col. parece haver uma relação direta entre níveis de catepsina e invasibilidade.

Pressões tissulares (135, 275, 276), relações entre o tumor e células circunstantes (1, 173, 271, 278), virulência do tumor, resistência do hospedeiro. (Fatores imunológicos). São outros tantos fenômenos que condicionam esta primeira etapa do mecanismo de metastatização.

## TRANSPORTE

A presença de células cancerosas no sangue já foi demonstrada através de vários trabalhos clínicos e experimentais (21, 224, 86, 80, 231, 240, 232, 237, 182, 206, 209, 11, 227, 282, 248, 226, 73, 132, 180, 244, 81, 229, 162, 210,

211). Mas, já no dizer de Goldman (116) "tumour embolism is not metastasis"... Tumores experimentais transplantáveis de rato e de camundongo, de regra não metastatizam embora invadam a corrente sangüínea em períodos muito precoces, como já foi demonstrado. Ballini e Col. (22, 23) observaram que em animais portadores de sarcoma de Yoshida, as células tumorais já estão presentes no sangue a partir do 3.º dia após o transplante; no 5.º, no 6.º e 11.º já são vistas com certa freqüência respectivamente nos pulmões, gânglios abdominais e suprarenais. No entretanto, durante todo o período de sobrevivência dos animais não foram notadas metástases. Estes órgãos, quando removidos e transplantados para outros animais, são capazes de produzir o sarcoma. Isto indica que, as células do tumor ali presentes, são viáveis e que o fato de não formarem metástases, deve-se a fatores ainda pouco conhecidos e provavelmente relacionados mais com o hospedeiro do que com o tumor propriamente dito.

Presume-se que, uma vez na corrente sangüínea, as células malignas não se implantam no leito vascular do primeiro órgão que encontram, atravessam-no e são levadas às diversas partes do orgâ-

Suspensões celulares injetadas diretamente na circulação de ratos e coelhos passam através dos pulmões, fígado, baço e rins sem se localizarem imediatamente e circulam por longos períodos (159, 299, 300).

Trabalhos de Ambrus e Col. (16) e Selecki (252), com células de tumores ascíticos, marcadas com fósforo ou crômio radioativo, revelaram uma pronta passagem dos elementos marcados através da circulação geral.

A viabilidade destas células em circulação tem sido testada de maneira convincente e positiva injetando-se em animais recipientes normais o sangue e os órgãos retirados de animais com tumores (22, 23, 36, 101, 111, 140, 143, 153, 233, 249, 240, 274, 202, 141, 146, 98, 109, 110, 162).

Após este período de permanência no sangue, em determinado momento, e sob influências ainda quase totalmente ignoradas, a célula neoplástica estaciona e se implanta no endotélio vascular onde prolifera ou degenera ou, ainda, entra numa espécie de hibernação, permanecendo latente por períodos indeterminados (88, 127, 183).

Segundo alguns autores (111, 140, 143, 27, 139, 175, 238, 250, 262, 280, 279, 281, 283, 287, 298, 219, 28, 29, 87, 266) a maior parte destas células é destruída na própria circulação ou no ponto em que se localizam. Experimentalmente este fato tem sido substancialmente demonstrado.

É necessário, portanto, que o tumor lance de maneira constante um número sempre crescente de células para que haja uma concentração sanguínea suficiente capaz de compensar esta contínua destruição e tornar possível a formação da metástase.

Zeidman e Col. (298) usando o sarcoma de Lewis verificaram que é necessário uma inoculação intravenosa de aproximadamente 3.000 células viáveis para haver a formação de apenas uma metástase pulmonar em camundongos normais.

Baserga (29), empregando o tumor ascítico de Ehrlich, demonstrou que a injeção intravenosa de 600.000 células viáveis produzia uma única metástase pulmonar; a inoculação de um milhão de células resultava em cerca de 10 metástases pulmonares por animal. Ballini (22) observou que a capacidade de produzir tumor das células presentes no sangue e órgãos de animais com S. de Yoshida, é diretamente proporcional à concentração nêle existente.

## NIDAÇÃO E COLONIZAÇÃO

Os pesquisadores têm se preocupado em apurar se as metástases sanguíneas se originariam de células alojadas nas arteríolas ou nos capilares.

Willis (287) atribui igual importância às duas fontes, enquanto que Iwasaki e Takahashi (139, 262) são a favor da origem nas arteríolas. Walther (279) em exaustiva investigação de material de autópsias, Coman e Col. (62), Warren e Gates (280), Baserga (27), em trabalhos experimentais, reforçaram a importância do leito capilar como sendo um filtro para as células malignas. Observações de Wood "in vivo" têm confirmado esta última hipótese (293).

O tamanho celular parece não ter nenhuma relação com a parada no leito capilar.

Zeidman (302) recentemente verificou que células neoplásticas mesmo de grandes dimensões como as do carcinoma de Brown Pearce, são dotadas de grande plasticidade, deformando-se e conseguindo atravessar facilmente as junções artério-capilares e os pequenos lumens; entretanto, células diminutas como as do carcinoma V<sup>2</sup> têm mais dificuldade, de se amoldarem e ultrapassarem o capilar, devido a uma certa rigidez da membrana.

Zeidman concluiu que o tamanho da célula, não condicionaria sua parada intra vascular, mas sim a rigidez de sua membrana é que a impediria de se amoldar na direção do maior eixo do lumen capilar, obrigando-a a parar.

Wood (293, 294), em excelente trabalho, usando a técnica da microcinematografia com a câmara transparente adaptada na orelha do coelho, observou "in vivo" detalhadamente a etapa da nidificação e posterior desenvolvimento das células do carcinoma V<sup>2</sup> inoculadas diretamente no sistema vascular.

Em resumo, o fenômeno se desenvolveu da seguinte forma: as células injetadas passavam rapidamente pelas artérias e se estabeleciam nos capilares, firmemente aderidas ao endotélio. Os pontos em que se fixavam as células, não apresentavam nenhuma característica que permitisse prever esta fixação.

Após um período de latência, formava-se em torno das células, um trombo que aumentava aos poucos, aprisionando totalmente as células aderidas.

O endotélio adjacente às células tumorais, sofria uma solução de continuidade e, leucócitos acumulados nas proximidades da área danificada atravessavam a parede vascular por este ponto, seguidos pelas células tumorais que então invadiam o tecido conjuntivo perivascular, iniciando a formação de um novo tumor.

Após a passagem das células, havia um pronto restabelecimento do endotélio, e, originada do vaso, brotava uma rede capilar que iria constituir a vascularização do tumor recém-formado.

Todo o processo se desenvolveu sempre acompanhado de uma reação leucocitária muito significativa, principalmente representada por linfócitos.

A característica que ressaltou durante todo o desenrolar do processo foi a firme aderência das células à parede do vaso, interpretada como decorrente de fatores relacionados com a própria célula, com o endotélio e com o mecanismo da coagulação.

Em relação ao endotélio, tem sido levada em conta sua ultra-estrutura (47); Bennet (32) chegou a propor uma classificação morfológica dos capilares, baseada na presença ou ausência de uma membrana basal contínua e na natureza das células endoteliais.

Segundo alguns A.A. (304, 67, 174, 234), a microscopia eletrônica revelou na superfície interna do endotélio uma camada de substância do tipo protéico, provavelmente fibrina, que desaparece com a administração de anticoagulantes.

Parece evidente, pelos resultados obtidos em vários trabalhos experimentais, que a implantação da célula tumoral no endotélio e posterior formação da metástase, está intimamente ligada ao mecanismo da coagulação sanguínea.

A administração de substâncias fibrinolíticas, e de anti-coagulantes como heparina, dicumarol, etc. reduzem consideravelmente o número de metástases em animais portadores de tumores transplantados.

Por outro lado, um tratamento que promova uma hipercoagulabilidade aumenta a incidência das metástases, como tem sido verificado em animais submetidos ao stress, a uma alimentação hiperlipêmica e a tratamento com hormônios que aumentam o índice de coagulação tais como a cortisona, hidrocortisona, hormônio do crescimento, etc.

Wood verificou também que, antes de aderirem ao endotélio, há uma tendência das células malignas se agruparem

em êmbolos de duas, três e seis células, o que também já fôra observado por Coman e Col. (62). Este fato já é conhecido nos leucócitos, quando há um retardamento na circulação ou ocorre uma lesão local e está relacionado com o aumento na formação de fibrina (12, 13, 33, 70, 105, 196, 216, 245).

A solução de continuidade observada no endotélio e adjacente ao trombo, é interpretada como devida a enzimas proteolíticas liberados pelas células tumorais, semelhantes a substâncias do tipo da histamina e outros aminoácidos e polipeptídeos, cuja ação destruidora do endotélio já é conhecida.

O papel dos leucócitos presentes nas áreas de implantação intra-vascular das células malignas, tem sido objeto de várias pesquisas (176, 257, 258).

Humble (134) verificou "in vitro" uma grande afinidade, uma espécie de intercâmbio, entre os leucócitos, principalmente os linfócitos, e as células malignas, especialmente durante a mitose; a presença constante deste glóbulos brancos nas proximidades dos elementos tumorais nesta fase ativa da metástase, seria interpretada como um veículo de enzimas ou metabólitos, necessários ao crescimento e divisão das células neoplásticas (212).

## FATORES QUE ALTERAM A PRODUÇÃO EXPERIMENTAL DE METÁSTASES

Presença do tumor primitivo	Radiação
Trauma	Quimioterapia
Stress	Heparina
ACTH	Dicumarol
Esteróides da suprarrenal	Agentes fibrinolíticos
Hormônio somatotrópico	Nutrição
Hiperlipêmia	Bloqueio do S.R.E.

### INFLUÊNCIA DO TUMOR PRIMITIVO E DO TRAUMA

Trabalhos clínicos e experimentais, tem demonstrado uma freqüência bastante elevada de células cancerosas no sangue colhido em veias que drenam um tumor, em conseqüência de manipulações inerentes às práticas cirúrgicas (40, 51, 80, 86, 89, 91, 135, 143, 152, 155, 177, 186, 192, 230, 246, 253, 277).

Esta observação, levou Agostino e Col. (6) a indagarem se não haveria uma relação direta entre a presença aumentada de células tumorais nas veias que drenam o carcinoma do colon, após intervenções cirúrgicas, e o aparecimento muito comum de metástases hepáticas em períodos posteriores a estas operações (38, 56, 74, 269).

A experiência de Agostino e Col. consistiu em implantar diretamente no ceco de ratos, carcinoma de Walker, simulando desta forma carcinomas de colon humanos (5, 6).

Os animais empregados foram divididos em 3 grupos: um deles, teve os tumores massageados, um segundo, recebeu

fibrinolisinina antes da massagem e, um terceiro, não recebeu anticoagulantes nem foi manipulado. Todos os animais foram sacrificados e examinados nove semanas depois do implante do tumor. No grupo controle, 16% exibiam metástases hepáticas, enquanto que no grupo massageado a percentagem era de 34%. Nos animais manipulados que receberam fibrinolisinina apenas em 19% foram observados nódulos no fígado. É evidente que a massagem aumentou consideravelmente o número de células em circulação possibilitando o aparecimento de maior número de metástases. A fibrinolisinina inibindo a formação de fibrina indiretamente dificultou a nidação das células tumorais e conseqüentemente reduziu o número de metástases.

A contagem de células cancerosas em circulação logo após a manipulação de um tumor, tem revelado números muito elevados que, baixam poucas horas depois, chegando mesmo, em alguns casos a desaparecer durante um certo período.

Por outro lado, é fato conhecido em clínica que esta manipulação desencadeia a formação de metástases, principalmente quando há intervenção num tumor inextirpável.

O aparecimento de metástases após a remoção do tumor primitivo em animais de experiência tem sido interpretado de várias maneiras (117, 148, 149, 178, 188, 189, 190, 217, 233, 247, 268, 270, 288, 289, 298).

Marie e Clunet em 1910 (185) e Tyzzer em 1913 (270), removendo parcialmente tumores implantados em camundongos, notaram um aumento nas metástases e concluíram que esta remoção parcial teria permitido o suprimento de alguma substância nutritiva necessária ao desenvolvimento das metástases e que era totalmente absorvida pelo tumor primitivo durante sua permanência no hospedeiro.

Esta hipótese é uma modificação da teoria da atrepsia de Ehrlich (79). Schatten (247) é de opinião que um tumor primitivo, após um determinado período de seu desenvolvimento inibe o estabelecimento de novas metástases e impede o crescimento dos focos já existentes. Segundo o A. êstes focos se estabelecem antes que o tumor alcance esta fase do desenvolvimento. A remoção do tumor faz cessar a ação inibidora.

Segundo Zeidman (298), existe uma proporção direta entre o tempo que o tumor permanece no hospedeiro e o número de metástases por êle produzidas.

Wood e Al. (289) estabeleceram uma correlação entre o tamanho final do tumor primitivo e o número de metástases: quanto maior o tumor, maior o número de metástases encontradas. Martinez (188) obteve resultados idênticos.

Ketcham e Al. (148, 150), usando vários tipos de tumores e hospedeiros, observaram que a remoção do tumor, diminui o número de metástases, isto é, impede a formação de novas metástases, porém estimula o crescimento das já existentes na época da remoção. Nos animais em que os tumores não foram removidos, havia um grande número de focos latentes, que não evoluíram, permanecendo de tamanho reduzido. Com a extirpação do tumor primitivo, cessaria o lançamento de novas células na circulação e, em consequência, diminuiria o número de tumores secundários, mas, ao mesmo tempo, a ação inibidora sobre as já existentes desapareceria, permitindo que as mesmas se desenvolvessem.

## COAGULAÇÃO DO SANGUE E METÁSTASES

A formação de metástases a partir de células tumorais presentes na corrente sangüínea parece estar vinculada, pelo menos em parte, com o estado da coagulação do sangue.

De acôrdo com observações "in vivo" de Wood (294) e estudos microscópicos realizados em cortes histológicos de material humano e animal (27, 139, 238, 250, 279, 280, 287), as células malignas

se fixam ao endotélio onde são envolvidas e aprisionadas num trombo.

Antecipando-se a fixação às paredes do vaso, há uma fase de aglutinação dos elementos malignos, em grupos de 2 a 6, observada também nas células normais do sangue quando ocorre uma lesão ou uma diminuição no ritmo circulatório.

Visto que o agrupamento celular e a fixação ao endotélio são os pontos de partida para a formação de uma metástase, e que estes fenômenos parecem depender da formação de fibrina, interferindo-se com o mecanismo da coagulação do sangue, deveríamos ter em consequência uma alteração na produção de metástase. Seguindo este raciocínio, vários trabalhos têm sido realizados empregando enzimas fibrinolíticas e substâncias anticoagulantes, tais como a plasmina humana, heparina e dicumarol (6, 7, 8, 9, 24, 50, 51, 54, 93, 97, 122, 123, 163, 164, 169, 170, 171, 228, 267, 291, 292, 294).

Os tumores mais usados no estudo da ação dessas substâncias têm sido os carcinomas de Brown Pearce e V<sup>2</sup> do coelho, e o carcinosarcoma 256 de Walker dos ratos, por serem já bem conhecidas suas características de crescimento e distribuição das metástases nos diversos órgãos (39, 61, 92, 119, 151, 179, 221, 299).

O carcinoma V<sup>2</sup> é um tumor que possui alto teor de tromboplastina (169), e que, quando injetado intravenosamente em doses massiças, causa a morte do animal em poucos minutos, devido a for-

mação de múltiplos trombos no coração direito e na artéria pulmonar; metastática de preferência nos pulmões e raramente em outros órgãos. O carcinoma de Brown Pearce ao contrário, não possui propriedades tromboplásticas definidas e raramente produz tumores secundários nos pulmões.

Cliffon e Col. (50) estudando a ação da plasmina humana em coelhos portadores dos carcinomas V<sup>2</sup> e de Brown Pearce, verificaram que:

- 1 — A morte produzida por injeção intravenosa de trombina bovina, era sustada pela prévia administração da plasmina humana.
- 2 — Os tumores obtidos pela inoculação intravenosa do carcinoma de Brown Pearce eram consideravelmente diminuídos com a administração da plasmina.
- 3 — O efeito letal da suspensão intravenosa do carcinoma V<sup>2</sup>, era anulado pela plasmina.

Grossi e Col. (122), usaram a fibrinolizina (plasmina) em ratos inoculados com suspensões de carcinosarcoma 256 de Walker; verificaram que a injeção intravenosa de 100.000 células p/ml em ratos controle, é capaz de produzir metástases em 81% dos animais, ao passo que no grupo tratado com a plasmina humana, as metástases pulmonares eram reduzidas para 25%.

A plasmina atua como um enzima, digerindo a fibrina e tem sido usada com sucesso na lise de trombos intravenosos e intra-arteriais em coelhos, macacos, gatos e cachorros (48, 49, 120, 121).

Gliffon em recente trabalho (52, 54), estudou a alteração produzida pela heparina, fibrinolisina, warfarina e dieta rica em gordura, sobre as células tumorais circulantes no sangue de ratos portadores do carcinosarcoma de Walker. Foi observado que a atividade anticoagulante diminui o número de metástases, embora um grande número de células tumorais continue presente na circulação sanguínea. Todavia, tornando o sangue do animal mais coagulável, com uma dieta rica em gordura, as metástases aumentam, enquanto que as células tumorais em circulação rapidamente diminuem, devido, provavelmente ao fato delas ficarem retidas nos capilares, aderidas ao endotélio.

Apesar da quantidade de células malignas presentes no sangue de animais tratados com os anticoagulantes, a injeção deste sangue em ratos recipientes, não reproduz tumores; é possível que as células não consigam se agrupar e fixar a fim de se desenvolverem.

Nos animais hiperlipêmicos, as células tumorais são escassas no sangue, por estarem certamente alojadas e aderidas aos capilares dos pulmões e se desenvolvendo no grande número de metástases verificadas no caso. O sangue destes animais injetados em ratos recipientes,

não produz tumor devido ao número insuficiente de células neoplásticas nêles presentes.

Plasmina, heparina, dicumarol não têm ação direta sobre a célula tumoral, como foi observado "in vitro" (108, 295); de modo que, enquanto dura a atividade inibidora dessas substâncias, as células malignas impossibilitadas de se fixarem e agruparem, permanecem no sangue ou degeneram. Cessada a ação anticoagulante ou fibrinolítica, que é de 2 a 3 horas, as células que continuam no sangue estão aptas a se localizarem e reproduzirem um novo tumor, ou, então, permanecer localizadas nos tecidos em estado de dormência até que um estímulo favorável as solicite.

Agostino e Col. (8) combinaram o efeito dos anticoagulantes com métodos que diminuíssem a vitalidade das células cancerosas, usando para isso a radiação. É sabido que as radiações em determinadas doses devitalizam ou destroem as células cancerosas. Todavia, em ratos injetados intravenosamente com células tumorais irradiadas e não irradiadas, a proporção de metástases pulmonares foi praticamente a mesma (84 e 87%). Quando, porém, heparina ou fibrinolisina foram injetadas antes da inoculação das células tumorais irradiadas, somente 56% dos ratos tratados com fibrinolisina e 18,6% do grupo tratado com heparina tiveram metástases pulmonares. Cliffton e Col. (55), repetindo a mesma experiência com tumor diferente, obteve resultados semelhantes.

## HORMÔNIOS E METÁSTASES

*Hormônios Esteróides da Suprarenal*  
— Em 1952, Agosin e Al. (3), estudando os efeitos da cortisona em camundongos implantados com um adenocarcinoma da mama, verificaram lesões metastáticas em 40% dos animais tratados, em contraste com o grupo contróle que não apresentava nenhuma.

Êstes autores admitiram preliminarmente que a cortisona agiria estimulando a hialuronidase natural e facilitando a invasão por parte tumorais.

Esta suposição, porém, estaria em contradição com trabalhos já realizados nos quais era demonstrada uma ação inibidora da cortisona sobre o enzima hialuronidase (17, 31).

Desde então, vários trabalhos foram realizados, testando o efeito da cortisona sobre a incidência das metástases, e os resultados nem sempre são concordantes (4, 10, 19, 76, 91, 101, 106, 112, 124, 145, 156, 157, 166, 167, 168, 187, 200, 201, 205, 207, 213, 222, 246, 255, 263, 268).

Molomut e Al. (199) e Baserga e Al. (25), usando tumores transplantados e induzidos, em camundongos, chegaram a resultados semelhantes aos de Agosin.

Pomeroy (223), injetando suspensões celulares diretamente no sistema venoso dos animais, verificou que a cortisona aumentava consideravelmente a disseminação tumoral, mostrando dêste modo, que a ação dêste hormônio sobre a metástase ocorreria após a penetração das células malignas no sistema vascular.

Baserga (26) confirmou esta observação fazendo uso da técnica de implantação do tumor na cauda do animal, amputando-a com o tumor já desenvolvido.

O tratamento com a cortisona foi iniciado após a remoção da cauda; dos 38 animais não tratados, nenhum exibia metástases, enquanto que, dos 40 que receberam a cortisona, apenas 3 não apresentavam lesões.

Os resultados desta experiência confirmavam as idéias sugeridas por Pomeroy de que a cortisona estimularia a metástase na fase da disseminação vascular das células.

Zeidman (303) em recente trabalho, empregando a microcinematografia, estudou o comportamento das células tumorais injetadas intravenosamente em coelhos previamente tratados pela cortisona.

Verificou que o maior número de metástases é devido à facilidade com que as células se localizam nos capilares, não pela disparidade entre o tamanho celular e o lumem do capilar, mas possivelmente por alterações do endotélio que favorecem a parada e fixação da célula tumoral (20).

Uma das ações da cortisona é a depressão da atividade funcional do sistema R.E.

Heller (131) demonstrou uma redução de 50% na atividade fagocitária do S.R.E. em animais tratados por êste hormônio.

Stoerk e Solotorovsky (259), após uma injeção de cortisona em coelhos, observaram uma queda na circulação de anticorpos.

A queda de anticorpos e a inibição fagocitária do S.R.E. têm sido outros fatores relacionados com a facilidade das células malignas em circulação de produzirem metástases em animais tratados com a cortisona.

Iversen (137) é de opinião que a cortisona predispõe o organismo a uma disseminação metastática, devido a um aumento na permeabilidade dos vasos sanguíneos e linfáticos.

Iversen e Hjort em 1958 (138) relataram um aumento na frequência de metástases esplênicas em pacientes portadores de carcinoma da mama e tratados com esteróides da suprarenal e relacionaram o fato a uma queda na formação de anticorpos.

Hartmann (130) refere-se a metástases no estômago e duodeno de pacientes portadores de carcinoma da mama. Metástases envolvendo a mucosa e submucosa do estômago e duodeno foram encontradas em 26 dos 38 pacientes, possivelmente facilitadas ou provocadas pela terapia com esteróides da suprarenal a que foram submetidas.

Wood (291, 294), verificou que a administração de uma única dose de 0,5 mg. de hidrocortisona 2 horas apenas antes de inoculação intravenosa de uma suspensão tumoral, ocasionava uma vasta disseminação metastática pulmonar em camundongos. Entretanto, a injeção do hormônio simultaneamente ou logo em

seguida à inoculação da suspensão tumoral não tinha efeito algum sobre a formação de metástases.

Wood é de parecer que o intervalo de 2 horas entre a injeção de cortisona e das células tumorais é insuficiente para produzir qualquer efeito ou modificação na defesa imunológica do animal. Paralelamente a esta experiência, Wood notou que, os animais submetidos a um stress de exposição a um ambiente de baixa temperatura ou com injeções de formalina, 3 horas antes da inoculação intravenosa da suspensão tumoral, desenvolviam também um número consideravelmente maior de metástases pulmonares. Todavia, a injeção de anticoagulantes tais como a heparina ou o dicumarol nas mesmas circunstâncias das experiências anteriores, diminuía ou abolia totalmente as lesões metastáticas. Assim sendo, a ação dos hormônios esteróides estaria também relacionada com o mecanismo da coagulação.

Uma ação direta da cortisona sobre as células tumorais, estudada "in vitro", resultou negativa, provando que a ação destes hormônios no aumento da incisão do hospedeiro.

Ficou provado que a cortisona altera o metabolismo dos lipídios causando uma hiperlipemia, e daí havendo um aumento na coagulabilidade sanguínea (204).

Wood (290, 291, 294) verificou uma alta incidência de metástases pulmonares em animais injetados intravenosamente com suspensões celulares de Sarcoma de Lewis, e previamente tratados com hor-

mônio somatotrópico; êste tratamento mostrou ser eficiente mesmo com apenas duas horas de antecedência à injeção das células tumorais.

Todavia, quando hormônio do crescimento era administrado simultaneamente ou após a injeção das células malignas, não havia aumento na incidência de metástases.

Não foi demonstrada nenhuma ação direta do hormônio sobre as células tumorais; as células do tumor em contato com o hormônio somatotrópico "in vitro", e posteriormente injetadas no animal, mostraram não ter sofrido qualquer alteração. Possivelmente, o hormônio somatotrópico como a cortisona, altera o endotélio dos capilares de maneira a favorecer a parada e adesão das células cancerosas.

Arons (18) em camundongos implantados com tumores, também obteve maior número de lesões metastáticas sob a ação do hormônio do crescimento.

Sparks e Al. (256) não obtiveram efeito algum.

Wood, também conseguiu um aumento nas metástases, com apenas quatro unidades de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) injetado antes da suspensão celular, e considera êste efeito, em parte como conseqüência de uma liberação endógena de esteróides da suprarenal.

Arons, porém, com a ACTH, obteve resultados contrários, verificando que êste hormônio diminua a produção de metástases.

Beuthner e Al. (35) referem-se a uma modificação na quadra das lesões metas-

táticas em ratos injetados com suspensões de Yoshida e tratados com hormônios do ovário.

Guimarães e Col. (124) obtiveram metástases nos pulmões, rins, gânglios linfáticos do mediastino e no coração em ratos com tumor de Yoshida implantados e tratados com estrogênio.

Êstes autores demonstraram também que o tratamento com testosterona em ratos implantados com Yoshida é capaz de promover o aparecimento de metástases (124). (Fig. 1)

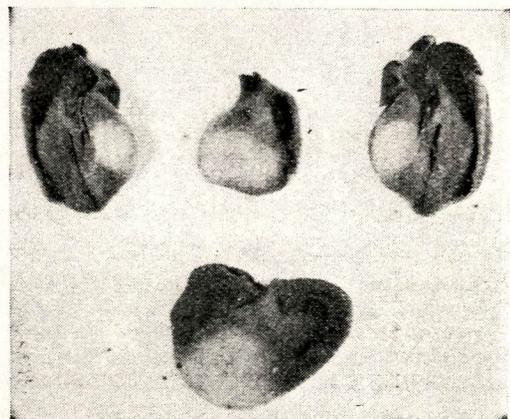


Fig. 1 — Metástases cardíacas e renais em rato implantado com S. de Yoshida e tratado com testosterona.

### STRESS

Tem sido demonstrado que o stress estimula a formação de metástases.

Segundo alguns A.A., esta resposta seria devido, pelo menos em parte, à liberação de esteróides endógenos da suprarenal.

Todavia, Fisher (91) obteve metástases em animais adrenalectomizados e submetidos a trauma hepático, excluindo, neste caso, a existência de um estímulo da suprarenal.

Vários agentes stressantes têm sido

empregados com resultados positivos na produção de metástases, trauma operatório, choques elétricos, injeções de formalina, clorofórmio, éter, exposição a baixas temperaturas, agitação, choques emocionais (43, 45, 104, 125, 129, 178,

184, 191, 197, 198, 205, 225, 246, 261, 291, 294, 296).

Guimarães e Cól. demonstraram o aparecimento de metástases em animais implantados com S. de Yoshida e submetidos a Stress muscular (Figs. 2 e 3).

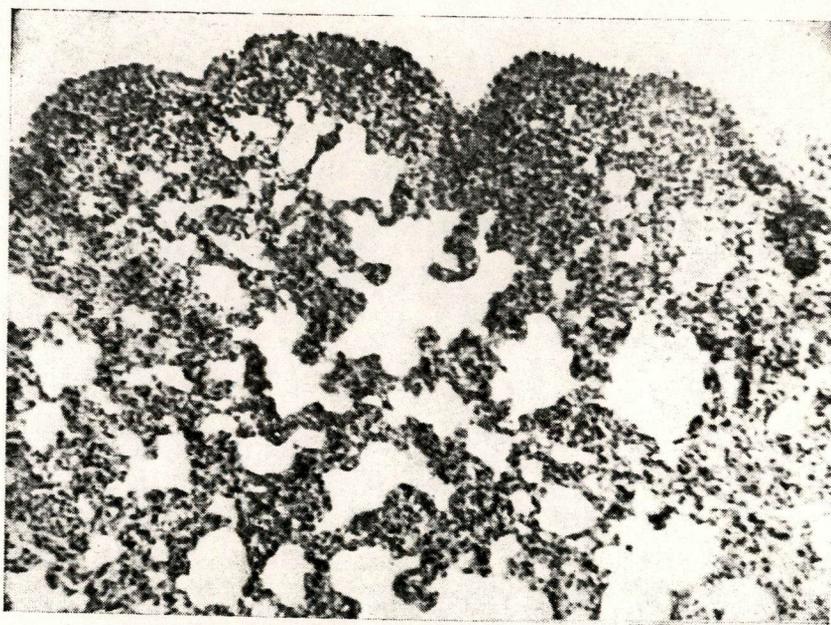


Fig. 2 — Metástases sub-pleural em pulmão de rato implantado com S. de Yoshida e submetido a stress muscular 120 X. H. E.

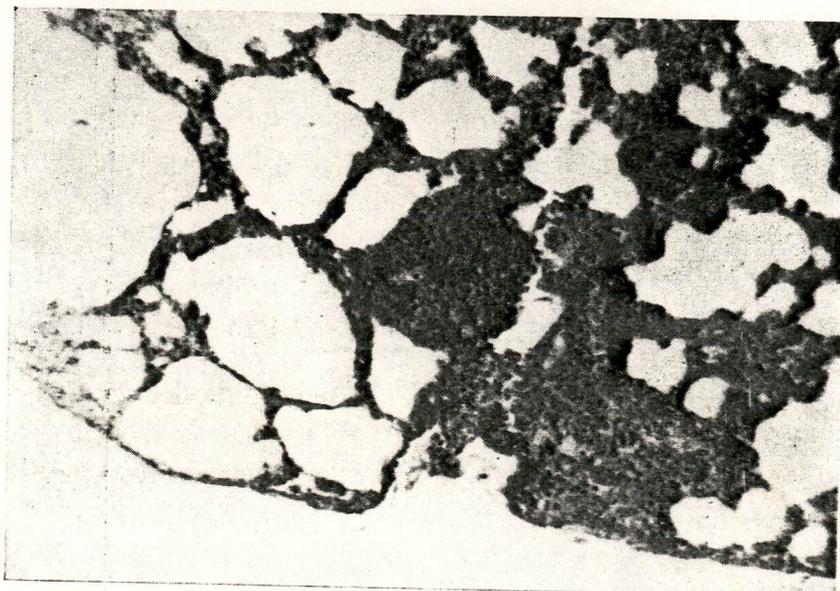


Fig. 3 — Metastase perivascular e sub-pleural em pulmão de rato implantado com S. de Yoshida e submetido a stress muscular 120 X. H. E.

## RADIAÇÕES

Trabalhos experimentais têm demonstrado que, dependendo das doses empregadas, as radiações podem aumentar ou facilitar a formação das metástases. A interpretação deste fato ainda não está bem esclarecido (46, 83, 115, 144, 147, 156, 157, 161, 207, 214, 215, 217, 218, 273).

Kaplan e Murphy (147), após irradiação local de tumores transplantados em camundongos, e Kaae (144), em camundongos com tumores espontâneos, obtiveram uma vasta disseminação metastática comparada com os grupos controles. O fenômeno foi interpretado como "um distúrbio local transitório no sistema tumor-hospedeiro, provavelmente relacionado com um propiciamento para a entrada das células tumorais na corrente sanguínea".

Outros têm sugerido a possível ocorrência de mutações resultando em elementos celulares com características mais favoráveis para a formação de metástases.

## AÇÃO DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A ação dos quimioterápicos tem mostrado variações de acordo com a dose, com o tipo de tumor empregado e com o período de tratamento em relação à evolução do tumor. Assim estes agentes têm se revelado ineficientes, ou até mesmo contraditórios na sua ação, isto é,

ao invés de agir inibindo as metástases, provocam um aumento (53, 69, 136, 156, 157, 158, 168, 205, 208, 239, 241, 242, 243, 251, 274).

Kondo e Col. (158) observaram que o número de metástases pulmonares originadas de injeções intravenosas de células tumorais, é modificado pela administração de certos agentes carcinostáticos; os animais tratados com  $\text{NH}_2$  ou actinomicina D, inicialmente apresentaram um aumento no número de metástases. Todavia, quando a dose era aumentada, as metástases diminuíam. Segundo Kondo, uma propriedade comum aos carcinostáticos de um modo geral, é a interferência com o mecanismo imunológico.

De acordo com Willis (287) o momento crítico para o estabelecimento de uma metástase, é o período compreendido entre o alojamento da célula maligna ao longo do endotélio e a migração para os tecidos perivasculares.

Warren e Gates (280), injetando células de sarcoma de Walker no sistema venoso dos ratos, verificaram após três horas a proliferação de células nas paredes dos vasos pulmonares; 12 horas após já existiam micro-focos extravasculares.

Recentemente, Kinsey e colaboradores (154), inoculando melanoma de Cloudman S 91, notaram suspeita de tumor no tecido perivascular, 36 horas após a injeção, e num intervalo de 48 horas o tumor estava seguramente estabelecido.

Estes dados são de grande interêsse na estratégia do emprêgo dos quimioterápicos. Vários A.A. têm procurado demonstrar que, a maior eficiência destas drogas se exerce sôbre as células em circulação, ou, pelo menos, quando estão no sistema vascular; sendo reduzida ou ineficiente quando as células alcançam uma situação extravascular. Devem ser levadas em conta, nestas interpretações, as doses suportadas pelo organismo.

McDonald e Col. (195) administrando mustarda nitrogenada de thio-TEPA logo após a inoculação intraporta de células do tumor de Walker, conseguiram impedir a formação dos tumores secundários; todavia, quando a droga foi administrada 48 horas após a injeção das células, o efeito era nulo, e as metástases surgiam.

Um trabalho posterior dos mesmos A.A. (203) indicava que a administração das substâncias num período posterior ao de seis horas também já era ineficiente.

Igualmente, Kramer e seu grupo (160), verificaram que a thio-TEPA tinha um efeito reduzido nas metástases pulmonares quando injetada 6 horas após a inoculação do sarcoma, 37 e 48 horas depois da melanoma de Cloudman S 91.

Os resultados destas experiências permitem estabelecer uma relação entre o período de ação de um quimioterápico e o início de crescimento extravascular das células tumorais.

## NUTRIÇÃO

São escassos os estudos relativos à influência da nutrição sôbre o estabelecimento de metástases tumorais.

Tannenbaum e Silverstone (264), submetendo camundongos portadores de carcinomas espontâneos da mama, a um regime de sub-alimentação e baixas calorías, verificaram que as metástases pulmonares diminuíam consideravelmente, quando, em condições normais, eram bastante freqüentes e numerosas.

Fisher e Fisher, na série de investigações sôbre fatôres que influenciam a formação de metástases hepáticas, estudaram também o efeito produzido por uma alteração no conteúdo de proteínas e lipídios nas dietas de ratos com sarcoma de Walker (95). Verificaram que a dieta rica em proteínas favorecia o aparecimento de metástases hepáticas. As dietas ricas em gorduras, mas isentas de colina, também aumentaram as metástases. A colina acrescida à dieta gordurosa, não permitiu o estabelecimento das metástases, provavelmente por impedir a deposição de gordura no fígado.

Na opinião dos A.A. citados, a alteração do conteúdo protéico na alimentação, não agiria sôbre a fase de disseminação das células tumorais, mas provocaria uma modificação no "solo" dificultando a multiplicação e o desenvolvimento das células malignas já alojadas nos tecidos. A explicação seria

análoga à dada nos casos de retardamento do crescimento de transplantes tumorais pela restrição de proteína.

Trabalhos experimentais (126, 235) têm demonstrado que uma depleção protéica inibe o crescimento de tumores transplantados, possivelmente impedindo por parte do hospedeiro, a formação de um tecido conjuntivo de sustentação e uma vascularização, que constituem o estroma tumoral.

No caso das metástases, a insuficiência protéica agiria da mesma forma na fase de desenvolvimento da célula cancerosa, dificultando a formação do seu arcabouço de sustentação e nutrição.

Zeidman e Col. (300) demonstraram que as células tumorais são capazes de atravessar livremente o fígado que tenha uma circulação normal.

Recentemente, Bronstein (37) sugeriu que as células de fígado quando carregadas de glicogênio, podem produzir um bloqueio dos sinusóides, causando ascite; é possível que a sobrecarga gordurosa também provoque um bloqueio dos sinusóides, impedindo a passagem das células tumorais, facilitando a parada e a nidação.

Esta interpretação, dada por Fisher e Fisher, explicaria a influência da dieta rica em gordura na formação de metástases, na fase de disseminação das células, embora os A.A. não excluam também a influência que o "solo" hepático possa ter neste caso.

## SISTEMA RETÍCULO ENDOTELIAL

Segundo alguns A.A., o S.R.E. participa do mecanismo das metástases.

Foulds (99) verificou que em coelhos com tumor de Brown-Pearce, as metástases nos pulmões, fígado e baço, aumentavam consideravelmente quando os animais eram previamente injetados com azul tripan, e sugeriu que o corante fagocitado, deprimia o S.R.E. dos animais hospedeiros.

Mahaley (181), porém, repetindo a mesma experiência em coelhos com carcinoma V<sup>2</sup> e ratos com sarcoma de Walker, encontrou resultados discordantes; possivelmente devido a características diferentes de metastatização de cada tumor.

O aumento das metástases obtida com irradiação total do animal hospedeiro, demonstrada por Cirio e Col. (46), também tem sido atribuída a uma ação depressiva da irradiação sobre o S.R.E.; igual explicação foi dada por Pomeroy (223) em seu trabalho sobre a cortisona.

Fisher (94, 96), usando agentes que estimulam ou bloqueiam o sistema reticuloendotelial, tais como a tinta da China, Thorotrast, Proferrina, obteve um aumento de metástases hepáticas.

A ação destas substâncias, segundo Fisher, consistiria numa intumescência das células de Kupffer resultando numa compressão dos sinusóides, facilitando o aprisionamento das células cancerosas que

atravessam o fígado, logo após a inoculação intravenosa, como foi observado por Zeidman (300).

Baserga (29), injetando doses diversas de células de tumor ascítico de Ehrlich, na veia da cauda de camundongos, comparou os pêsos dos pulmões, fígados e baços dos animais de cada grupo, e concluiu que os dados indicavam uma resposta hiperplástica do S.R.E. provocada pela presença das células tumorais nêstes órgãos dos animais.

Ao tratar da influência do S.R.E. sobre as metástases, somos levados a discutir, ainda que brevemente, a questão das defesas imunológicas específicas e inespecíficas do hospedeiro que se opõem ao crescimento neoplásico. O fato já apontado anteriormente de que um número mínimo de células, de qualquer tumor, deve ser implantado para que se obtenha crescimento, indica que o organismo de uma forma ou de outra destrói as células cancerosas, sendo entretanto vencido quando seu número ultrapassa o limite crítico. Recentemente Southam e Col. (302), procedendo a transplantes autólogos e homólogos de tumores na espécie humana, chegaram as seguintes conclusões que transcrevemos na íntegra: "Autotransplantes de suspensões de células neoplásicas cresceram em pequena proporção dos pacientes estudados (14/59) e somente nos locais onde grande número de células ( $10^5$  a  $10^8$ ) foi injetado. Os achados sugeriram que a autotransplantação ocorre mais prontamente (mais freqüentemente com um menor

número de células) em pacientes que tem extenso cancer residual, e que uma correlação direta existe entre a "pega" do autotransplante e a duração do crescimento das linhagens da célula neoplásica homotransplantada. Estas observações mantem válida a hipótese segundo a qual a iniciação do crescimento neoplásico num nôvo local (seja autotransplante experimental ou metástases naturais) usualmente requer a deposição de um grande número de células neoplásicas viáveis, e que o insucesso de muitos agrupamentos celulares em crescerem possa ser o resultado de fatores ainda não identificados ligados ao hospedeiro, antagonicos ao crescimento das células neoplásicas". Druckrey (303) sugere que se explore êste fato na quimioterapia do câncer.

## COMENTÁRIOS FINAIS

As afirmativas contidas na introdução, no sentido de que a formação da metástase, longe da simplicidade mecânica com que era encarado inicialmente, envolve a cooperação dinâmica de fatores bioquímicos e fisiológicos, foram substanciados cabalmente na análise a que procedemos da literatura mundial. Não obstante o caracter moveção do assunto, conseqüência da fase de investigação ativa a que é submetido, com o acrescimo quase diário de fatos novos, uma tentativa de sistematização é válida e certamente útil no presente. A caracterização e definição dos fatores que condicionam a metastatização, é imperiosa

para que possamos avaliar a importância relativa de cada um e se possível tentar agir sobre os mais importantes a fim de quebrar a cadeia de eventos que leva a formação de metástases. O quadro que se segue tenta discriminar os fatores que interferem na metastatização, distribuindo-os segundo estejam ligados à célula tumoral ou ao hospedeiro. É curial que o parametro mais importante, na formação de metástases é o número de células em circulação, além de um certo limite crítico, que possa compensar a constante destruição que sofrem as mesmas por parte do organismo. Se este é o parametro básico não é entretanto suficiente. As observações experimentais constantemente citadas no decorrer desta revisão, mostram que um número apreciável de células malignas pode existir na circulação sem crescimento metastático. A constatação de que a remoção de um

tumor primitivo freqüentemente favorece a metastatização, dependendo da idade e tamanho quando removido, obriga-nos a admitir que a presença do tumor modifica de alguma maneira a fisiologia do hospedeiro tornando-o inhóspito para o crescimento tumoral em outros sítios. Em que termos operacionais esta modificação se traduz é o que resta apurar. Estamos assim com Wood (294), quando acentua que a etapa mais importante na formação de metástases hematogênicas é aquela em que as células tumorais circulantes aderem firmemente ao endotélio, isto é a fase de nidação. O estado da coagulação do sangue exerce sobre esta fase uma influência decisiva. Todos os fatores ou agentes que produzem uma hipercoagulabilidade favorecem o estabelecimento, enquanto que aqueles que retardam a coagulação diminuem a incidência de metástases.

### METASTATIZAÇÃO

ETAPAS	FATORES QUE CONDICIONAM A METASTATIZAÇÃO	
	LIGADOS A CÉLULA TUMORAL	LIGADOS AO HOSPEDEIRO
<i>Invasão</i> (Nº de células tumorais em circulação)	Adesividade celular Ameboidismo celular Liberação de enzimas proteolíticos	Natureza do estroma Estrutura e anatomia do leito vascular Fatores hormonais (?)
<i>Nidação e crescimento</i> (viabilidade)	Natureza da membrana celular Índice mitótico	Estado da coagulação do sangue Estrutura do endotélio vascular Fatores imunológicos específicos e inespecíficos Fatores hormonais

No contrôle da metastatização só existem duas alternativas; ou chegamos a nos munir de agentes citostáticos com um coeficiente terapêutico, suficientemente amplo, que permita a esterilização completa de tôdas as células tumorais presentes no organismo, sem lesar seus tecidos normais, ou nos valemos paralelamente a quimioterapia atual de processos que agindo sôbre o hospedeiro, impeçam a

nidação das células tumorais, mantendo-as em circulação e permitindo que os mecanismos imunológicos específicos e inespecíficos ajam sôbre as mesmas destruindo-as. Nêste sentido as perspectivas mais promissoras são aquelas que se relacionam com o estado da coagulação sangüínea e com a fisiologia do endotélio vascular.

## RESUMO

O A. faz uma atualização dos conhecimentos no que se refere ao estudo da metástase hematogênica. Divide o assunto em duas etapas: o da invasão e o da Nidação e Crescimento. Estuda minuciosamente os fatores que condicionam a metastatização, tanto os ligados à célula tumoral como os que dependem do hospedeiro. Nos fatores ligados à célula, estuda a adesividade, o ameboidismo, a liberação de enzimas proteolíticos, a natureza da membrana celular e o índice mitótico. Quanto ao fator hospedeiro, faz considerações em tórno do estroma, a estrutura e anatomia do leito vascular, os fatores hormonais e principalmente o estado da coagulação sangüínea, estrutura do endotélio vascular, fatores imunológicos específicos e inespecíficos e por fim, fatores hormonais.

✓

## CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABERCROMBIE, M.; and HEAYSMAN, J.E.M. - Invasiveness of sarcoma cells. *Nature*, 174: 697-698 1954
- 2 - ABERCROMBIE, M.; and AMBROSE, E.J. - The surface properties of cancer cells a review. *Cancer Research*, 22: 525-48 1962
- 3 - AGOSIN, M.; CHRISTEN, R.; BADINEZ, O.; GASIC, G.; NEGhme, A.; PIZARRO, O.; and JARPA, A. - Cortisone-induced metastases of adenocarcinoma in mice. *Pro. Soc. Exptl. Biol. Med.* 80: 128-131 1952
- 4 - AGOSIN, M.; CHRISTEN, R.; BADINEZ, O.; NEGhme, A.; GASIC, G.; PIZARRO, O.; and JARPA, A. - Cortisone inducing metastasis in an adenocarcinoma of the rat. *Rev. med. Chile*, 80: 404-405 1952
- 5 - AGOSTINO, D.; SEAL, S.H.; and NICKSON, J.J. - Capsule implantation: method for establishing simulated colon carcinoma in rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 100: 717-718 1959
- 6 - AGOSTINO, D.; GROSSI, C.E.; and CLIFFTON, E.E. - Effect of human fibrinolysin on hepatic metastases in simulated colon carcinoma in rats. *Annals of Surgery*, 153: 365-368 1961
- 7 - AGOSTINO, D.; GROSSI, C.E.; and CLIFFTON, E.E. - Effect of heparin on Circulating Walker Carcinosarcoma 256 cells. *Journal of the Nat. Cancer Inst.* 27: 17-24 1961
- 8 - AGOSTINO, D.; and CLIFFTON, E.E. - Decrease of metastases of carcinosarcoma Walker 256 with irradiation and heparin or fibrinolytic agents. *Radiology*. 79: 848-855 1962
- 9 - AGOSTINO, D.; and CLIFFTON, E.E. - Anticoagulants and the development of pulmonary metastases. Anticoagulant effect on the Walker 256 Carcinosarcoma in rats. *Arch. Surg.*, 84: 449-453 1962
- 10 - ALBERT, D.; and ZEIDMAN, I. - Relation of glucocorticoid activity of steroids to number of metastases. *Cancer Research*, 22: 1297-300 1962
- 11 - ALEXANDER, R.F.; and SPRIGGS, A.I. - The differential diagnosis of tumour cells in circulating blood. *J. Clin. Pathol.*, 13: 414-24 1960
- 12 - ALLISON, F.Jr.; SMITH, M.R.; and WOOD, W.B.Jr. - Studies on the pathogenesis of acute inflammation. I. The inflammatory reaction to thermal injury as observed in the rabbit ear chamber. *J. Exptl. Med.*, 102: 655-668 1955
- 13 - ALLISON, F.Jr.; and LANCASTER, M.G. - Studies on the pathogenesis of acute inflammation. II. The relationship of fibrinogen and fibrin to the leukocytic sticking reaction in ear chambers of rabbits injured by heat. *J. Exptl. Med.*, 111: 44-64 1960
- 14 - AMBOSE, E.J.A. - The movement of fibrocytes. *Exp. Cell Research, suppl.*, 8: 54-73 1961
- 15 - AMBROSE, E.J.; and JONES, P.C.T. - Studies of cell movements using the surface contact microscope: studies in cell movements. *Med. and Biol.*, 111: 104-10 1961
- 16 - AMBRUS, J.L.; AMBRUS, C.M.; BYRON, J.W.; GOLDBERG, M.E.; and HARRISON, J.W.E. - Study of metastases with the aid of labeled ascites tumor cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 63: 938-980 1956
- 17 - ANDERSON, G.E.; WIESEL, L.L.; HILLMAN, R.W.; and STUMPE, W.M. Sulfhydryl inhibition as a mechanism in effects of ACTH and cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 76: 825-27 1951
- 18 - ARONS, M.S.; KETCHAM, A.S.; and MANTEL, N. - The effect of growth hormone and ACTH on a transplanted tumor. *Cancer*, 14: 507-511 1961
- 19 - ARONS, M.S.; WEXLER, H.; SABESIN, S.M.; and MANTEL, N. - Effect of cortisone and amputation on metastases. *Cancer*, 15: 227-231 1962
- 20 - ASHTON, N.; and COOK, C. - "In vivo" observations of the effects of cortisone upon the blood vessels in rabbit ear chambers. *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 33: 445-450 1952

- 21 - ASWORTH, T.R. - A case of cancer in which similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Australian Med. J.*, 14: 146-147 1869
- 22 - BALLINI, I. - Estudo sôbre a disseminação hematogênica do Sarcoma de Yoshida. *O Hospital*, 62, 6: 167-177 1962
- 23 - BALLINI, I.; GUIMARÃES, J.P. - Tumor-producing capacity of transplanted lung and spleen taken from Yoshida Sarcoma bearing rats. *Experientia*, 18: 186 1962
- 24 - BANG, N.U.; and CLIFFTON, E.E. - The effect of alimentary hyperlipemia on thrombolytic "in vivo". *Thromb. et Diath. Haem.*, 4: 149-66 1960
- 25 - BASERGA, R.; and SHUBIK, P. - The action of cortisone on transplanted and induced tumors in mice. *Cancer Research*, 14: 12-16 1954
- 26 - BASERGA, R.; and SHUBIK, P. - Action of cortisone on disseminated tumor cells after removal of the primary growth. *Science*, 121: 100-101 1955
- 27 - BASERGA, R.; and SAFFIOTTI, U. - Experimental studies on histogenesis of blood-borne metastases. *A.M.A. Arch. Pathol.*, 59: 26-34 1955
- 28 - BASERGA, R.; KISIELESKI, W.E.; and HALVERSEN, K. - A study on the establishment and growth of tumor metastases with Tritiated Thymidine. *Cancer Research*, 20: 910-17 1960
- 29 - BASERGA, R.; PUTONG, P.B.; TYLER, S.; and WARTMAN, W.B. - The dose-response relationship between the number of embolic tumor cells and the incidence of blood-borne metastases. *Brit. Journal of Cancer*, 14: 173-185 1960
- 30 - BASERGA, R.; KISIELESKI, W.E. - Increased incidence of tumor metastases in female mice. *Science*, 132/3432: 956-957 1960
- 31 - BENDITT, E.P.; SCHILLER, S.; WONG, H.; and DORFMAN, A. - Influence of ACTH and cortisone upon alteration in capillary permeability induced by hyaluronidase in rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 75: 782-84 1950
- 32 - BENNET, H.S.; LUFT, J.H.; and HAMPTON, J.C. - Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. *Am. J. Physiol.*, 196: 381-390 1959
- 33 - BERMAN, H.J.; FULTON, G.P.; LUTZ, B.R.; and PIERCE, D.L. - Susceptibility to thrombosis in normal young, aging, cortisone-treated, heparinized and X-irradiated hamsters as tested by topical application of tromblin. *Blood*, 10: 831-840 1955
- 34 - BERWICK, L. - A comparison of surface ultrastuctures of normal, papillomatous, and carcinomatous epidermal cells. *Cancer Research*, 19: 853-855 1959
- 35 - BEUTHNER, H.; and SCHMAHL, D. - Der einfluss von Ovarial-Hormonen auf die Metastasierung des Yoshida-Sarkoms. *Naturwissenschaften*, 6: 138 1960
- 36 - BLUMENTHAL, F. - Ubel Erzeugung von tumoren mit Blut von Tumortieren. *Z. Krebsforsch.* 29: 549-553 1929
- 37 - BRONSTEIN, N.D.; KANTROWITZ, P.A.; and SCHAFFNER, F. - Marked enlargement of liver and transient ascites associated with treatment of diabetic acidosis. *New England J. Med.*, 261: 1314-1318 1959
- 38 - BROWN, C.E.; and WARREN, S. - Visceral metastases from rectal carcinoma. *Surg. Gynecol. and Obst.*, 66: 611-621 1938
- 39 - BROWN, W.H.; and PEARCE, L. - Studies based on an malignant tumor of the rabbit. I. The spontaneous tumor and tumor and associated abnormalities. *J. Exper. Med.*, 37: 601-629 1923
- 40 - BUINAUSKAS, P.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - Role of operative stress on resistance of experimental animal to inoculated cancer cells. *Ann. Surg.*, 148: 642-648 1958
- 41 - BRUNSCHWIG, A.; DUNHAM, L.J.; and NICHOLS, S. - Potassium and calcium content of gastric carcinoma. *Cancer Research*, 6: 230-32 1946
- 42 - CARRUTHERS, C.; and SUNTZEFF, V. - Calcium, copper, and zinc in the epidermal carcinogenesis of mouse and man. *Cancer Research*, 6: 296-97 1946

- 43 - CASEY, A.E. - Experimental enhancement of malignancy in the Brow-Pearce rabbit tumor. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 29: 816-818 1932
- 44 - CATALANO, P.; NOWELL, P.; BERWICK, L.; and KLEIN, G. - Surface ultrastructure of tumor sublines differing in adhesiveness. *Exp. Cell Research*, 20: 634-35 1960
- 45 - CHAN, P.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - The role of hepatic damage on experimental takes of carcinoma. *Proc. Inst. Med. Chicago*, 22: 72-73 1958
- 46 - CIRIO, L.; and BALESTRA, G. - Tumori primitivi, tumori metastatici e irradiazione X generale nel topo bianco. *Pathologica*, 22: 451-454 1930
- 47 - CLARK, E.R.; and CLARK, E.L. - Observations on changes in blood vascular endothelium in the living animal. *Am. J. Anat.*, 57: 385-438 1935
- 48 - CLIFFTON, E.E.; and CANNAMELA, D.A. - Fibrinolytic and proteolytic activity of a human "plasminogen", prepared from fraction III of human plasma. *J. Appl. Physiol.*, 6: 42-50 1953
- 49 - CLIFFTON, E.E.; GROSSI, C.E.; and CANNAMELA, D. - Lysis of thrombi produced by sodium morrhuate in the femoral vein of dogs by human plasmin (fibrinolysin). *Ann. Surg.*, 139: 52-62 1954
- 50 - CLIFFTON, E.E.; and GROSSI, C.E. - Effect of human plasmin on the toxic effects and growth of blood-borne metastases of the Brown-Pearce carcinoma and the V2 carcinoma of rabbit. *Cancer*, 9: 1147-1152 1956
- 51 - CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Cancer cells in the blood in simulated Colon cancer, resectable and unresectable: effect of fibrinolysin and heparin on growth potential. *Surgery*, 50: 395-401 1961
- 52 - CLIFFTON, E.E.; AGOSTINO, D.; MINDE, K. - The effect of hyperlipemia on pulmonary metastases of Walker 256 carcinosarcoma in the rat. *Cancer Research*, 21: 1062-1067 1961
- 53 - \*\*\* CLIFFTON (ver citação última pág.)
- 54 - CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Factors affecting the development of metastatic cancer. Effect of alteration in clotting mechanism. *Cancer*, 15: 276-283 1962
- 55 - CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Irradiation and anticoagulant therapy to prevent pulmonary metastases of the V2 carcinoma in rabbits. *Radiology*, 80: 236-243 1963
- 56 - COLE, W.H.; PACKARD, D.; and SOUTHWICK, H.W. - Carcinoma of the colon with special reference to prevention of recurrence. *J.A.M.A.*, 155: 1954-1553 1954
- 57 - COMAN, D.R. - Human neoplasms in tissue culture. *Cancer Research*, 2: 618-25 1942
- 58 - COMAN, D.R. - Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Research*, 4: 625-29 1944
- 59 - COMAN, D.R. - Mechanism of the invasiveness of cancer. *Science*, 105: 347-348 1947
- 60 - COMAN, D.R.; McCUTCHEON, M.; and ZEIDMAN, I. - Failure of hyaluronidase to increase the invasiveness of neoplasms. *Cancer Research*, 7: 383-385 1947
- 61 - COMAN, D.R.; EISENBERG, R.B.; McCUTCHEON, M. - Factors affecting the distribution of tumor metastases. Experiments with V2 carcinoma of rabbits. *Cancer Research*, 9: 649-651
- 62 - COMAN, D.R.; De LONG, R.P.; and McCUTCHEON, M. - Studies on mechanism of metastases: distribution of tumors in various organs in relation to distribution of arterial emboli. *Cancer Research*, 11: 648-651 1951
- 63 - COMAN, D.R.; De LONG, R.P. - The role of the vertebral venous system in the metastases of cancer to the spinal column. *Cancer*, 4: 610-18 1951

- 64 - COMAN, D.R. - Cellular adhesiveness in relation to the invasiveness of cancer. Electron microscopy of liver perfused with a chelating agent. *Cancer Research*, 14: 519-521 1954
- 65 - COMAN, D.R.; and ANDERSON, T.F. A. - A structural difference between the surfaces of normal and carcinomatous epidermal cells. *Cancer Research*, 15: 541-543 1955
- 66 - COMAN, D.R. - Reduction in cellular adhesiveness upon contact with a carcinogen. *Cancer Research*, 20: 1202-1204 1960
- 67 - COPLEY, A.L. - Fibrinolysis and atherosclerosis. *Lancet*, 1: 102-103 1957
- 68 - CRILE, G. Jr. - Factors influencing the spread of cancer. *Surg., Gynecol. Obstet.*, 103: 342-352 1956
- 69 - CRUZ, E.P.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - Prophylactic treatment of cancer: the use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastases. *Surgery*, 40: 291-296 1956
- 70 - CURRAN, R.C. - The elaboration of mucopolysaccharides by vascular endothelium. *J. Pathol. Bacteriol.*, 74: 347-352 1957
- 71 - De LONG, R.P.; COMAN, D.R.; and ZEIDMAN, I. - The significance of low calcium and high potassium content in neoplastic tissue. *Cancer*, 3: 718-721 1950
- 72 - De LONG, R.P.; and COMAN, D.R. - Relative susceptibility of various organs to tumor transplantation. *Cancer Research*, 10: 513-515 1950
- 73 - DRYE, J.C. - Prognostic import of circulating cells after curative surgery: a long time follow up study. *Annals of Surgery*, 155: 733-740 1962
- 74 - DUKES, C.E.; and BUSSEY, H.J.R. - Venous spread in rectal Cancer. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 34: 571-573 1941
- 75 - DUNHAM, L.J.; NICHOLS, S.; and BRUSCHWIG, A. - Potassium and calcium of carcinomas and papillomas of the colon. *Cancer Research*, 6: 233-234 1946
- 76 - DURAN-REYNALDS, F. - On the parallel behavior of cancer and bacterial cells in the same host: experiments with cortisone and a transplantable mouse tumor. *Yale J. Biol. and Med.*, 28: 501-514 1956
- 77 - EASTY, G.C.; EASTY, D.M.; and AMBROSE, E.J. - Studies of cellular adhesiveness. *Exp. Cell Research*, 19: 539-47 1960
- 78 - EASTY, G.C.; and MERCER, E.H. - An electron microscope study of the surface of normal and malignant cells in culture. *Cancer Research*, 20: 1608-1613 1960
- 79 - EHRLICH, P. - II - Referat uber die Genese des Carcinoms. *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 12: 12-32 1908
- 80 - ENGELL, H.C. - Cancer cells in the circulating blood: a clinical study on the occurrence of cancer cells in the peripheral blood and in venous blood draining the tumour area at operation. *Acta Chir. Scand. suppl.*, 201: 1-7 1955
- 81 - ENGELL, H.C. - Cancer cells in the blood: a five to nine year follow-up study. *Ann. Surg.*, 149: 457-461 1959
- 82 - ENTERLINE, H.T. - The ameboid motility of human and animal neoplastic cells. *Cancer*, 3: 1033-1038 1950
- 83 - ESSEN, C.F., v.; and KAPLAN, H.S. - Further studies on metastases of a transplantable mouse mammary carcinoma after roentgen irradiation. *J. Nat. Cancer Inst.*, 12: 883-892 1952
- 84 - EWING, G. - *Neoplastic diseases*. p. 86; 3.<sup>a</sup> ed., Philadelphia & London: W.B. Saunders Co. 1928
- 85 - FAVILLI, G. - Some biological aspects of the neoplastic cell in relation to the process of metastasization. *Arch. Sci. Med. (Tor.)*, 112: 434-48 1961
- 86 - FISHER, E.R.; and TURBULL, R.B., Jr. - The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. *Surg., Gynecol. Obstet.*, 100: 102-108 1955

- 87 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. I. The effect of number of tumor cells injected and time of growth. *Cancer*, 12: 926-928 1959
- 88 - FISHER, B.; FISHER, E.R. - Experimental evidence in support of the dormant tumor cell. *Science*, 130: 918-919 1959
- 89 - FISHER, B.; FISHER, E.R. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. III. Effect of surgical trauma with special reference to liver injury. *Ann. Surg.*, 150: 731-744 1959
- 90 - FISHER, E.R.; FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. Effect of cirrhosis. *Cancer*, 13: 860-864 1960
- 91 - FISHER, E.R.; FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. V. Effect of cortisone and adrenalectomy. *Cancer Research*, 20: 492-496 1960
- 92 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Electron microscopy, histologic and histochemical features of the Walker carcinoma. *Cancer Research*, 21: 527 1961
- 93 - FISHER, B.; and FISHER, E.R. - Experimental studies of factors which influence hepatic metastases. VIII. Effect of anticoagulants. *Surgery*, 50: 240-247 1961
- 94 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. VII. Effect of reticuloendothelial interference. *Cancer Research*, 21: 275-280 1961
- 95 - FISHER, B.; and FISHER, E.R. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. VI. Effect of nutrition. *Cancer*, 14: 547-554 1961
- 96 - FISHER, E.R.; and FISHER, B. - Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. X. Effect of reticuloendothelial stimulation. *Cancer Research*, 22: 478-483 1962
- 97 - FREIMAN, A.H.; BANG, N.U.; and CLIFFTON, E.E. - Studies on the production of vascular thrombi and their treatment with fibrinolysin. *Circulation Research*, 8: 409-418 1960
- 98 - FORTNER, J.G.; BHATIA, S.S.; GEORGE, P.A. - The time of metastatic spread. *Surg. Forum*, 11: 63-64 1960
- 99 - FOULDS, L. - The effect of Vital Staining on the distribution of the Brown-Pearce rabbit tumor. 10th Sc. Rep., Imp. Cancer Research Fund., pp. 21-33 1932
- 100 - GABLER, G.; and PECKHOLZ, I. - Metastasization of bronchial carcinoma. Morphological studies on the question of organ-selection of haematogenous metastases. *Beitr. path. Anat.*, 122: 452-494 1960
- 101 - GASIC, G.; and GASIC, T. - A study of tumor cells in cortisone-treated mice. *Brit. J. Cancer*, 11: 88-92 1957
- 102 - GASIC, G.; LOEBEL, F.; and BADINEZ, O. - Cementing substances in metastasizing and non metastasizing transplantable tumors in mice. *Nature*, 185: 864-5 1960
- 103 - GATCH, W.D. - Degree of cohesion of cancer cells and its relations to cancer spread. *A.M.A. Arch. Surg.*, 74: 753-757 1957
- 104 - GAYLORD, H.R.; and SIMPSON, B.T. - The effect of certain anesthetics and loss of blood upon the growth of transplanted mouse cancer. *J. Cancer Research*, 1: 379-382 1916
- 105 - GERSH, I.; and CATCHPOLE, H.R. - Organization of ground substance and basement and its significance in tissue injury, diseases and growth. *Am. J. Anat.*, 85: 457-522 1949
- 106 - GHOSE, T. - The effect of cortisone on tumor growth and metastases, *Indian J. Med. Sci.*, 12: 629-638 1958
- 107 - GHOSE, T. - The role of spreading factors (hyaluronidase) in metastasis. *Indian J. Med. Sci.*, 14: 190-6 1960
- 108 - GOERNER, A. - The influence of anti-clotting agents and growth of tumor tissues. *J. Lab. & Clin. Med.*, 16: 369 1931
- 109 - GOLDIE, H.; FELIZ, M. - Growth characteristics of free tumor cells transferred serially in peritoneal fluid of the mouse. *Cancer Research*, 11: 73-80 1951

- 110 - GOLDIE, H.; JEFFRIES, B.R.; MAXWELL, M.C.; and HAHN, P.F. - Growth of free tumor cells in the pleural exudate and their implantation into the pleura of the mouse. *Cancer Research*, 12: 422-25 1952
- 111 - GOLDIE, H.; JEFFRIES, B.R.; JONES, A.M.; and WALKER, M. - Detection of metastatic tumor cells by intraperitoneal inoculation of organ brei from tumor-bearing mice. *Cancer Research*, 13: 566-572 1953
- 112 - GOLDIE, H.; WALKER, M.; JEFFRIES, B.; and GUY, R. - Promotion of metastatic cell growth by cortisone. *Proc. Am. Assoc. Cancer Research*, 2: 19 1955
- 113 - GOLDIE, H. - Growth characteristics of free tumor cells in various body fluid and tissues of the mouse. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 63: 711-727 1956
- 114 - GOLDIE, H.; TARLETON, G.J.; STRONG, O.; and DEADERICK, L.D. - Inhibition of malignant cell growth and spread by combined internal (topical) and external (systemic) irradiations. *Cancer Research*, 20: 1324-8 1960
- 115 - GOLDIE, H.; TARLETON, G.J.; STRONG, O.; and DEADERICK, L.D. - Assay of chemical and radioactive agents for anhibition of local (topical) and systemic (matastatic) tumor cell spread in the mouse. *J. Nat. Med. Ass.*, 54: 22-7 1962
- 116 - GOLDMAN, E.E. - Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. *Beitr. Klin. Chir.*, 18: 595-686 1897
- 117 - GREENE, H.S.N. - Conception of tumor autonomy based on transplantation studies; review. *Cancer Research*, 11: 899-903 1951
- 118 - GREENE, H.S.N. - The significance of the heterologous transplantability of human cancer. *Cancer*, 5: 24-44 1952
- 119 - ° GREENE (ver citação última página)
- 120 - GROSSI, C.E.; CLIFFTON, E.E.; and CANNAMEL, D. - The lysis of intravascular thrombi in rabbits with human plasmin (fibrinolysin). *Blodd*, 9: 210-320 1954
- 121 - GROSSI, C.E.; and CLIFFTON, E.E. - The lysis of arterial thrombi in rabbits and dogs by use of activated human plasminogen (fibrinolysin) (plasmin). *Surgery*, 37: 794-802 1955
- 122 - GROSSI, C.E.; AGOSTINO, D.; and CLIFFTON, E.E. - The effect of human fibrinolysin on pulmonary metastases of Walker 256 carcinosarcoma. *Cancer Research*, 20: 605-608 1960
- 123 - GROSSI, C.E.; AGOSTINO, D.; MELAMED, M.; and CLIFFTON, E.E. - The effect of human fibrinolysin on survival of carcinosarcoma 256 Walker cells in the blood. *Cancer*, 14: 957-962 1961
- 124 - GUIMARÃES, J.P.; BALLINI, I.; SANTOS MOTTA, M.C. - Hormonal influence on metastatic spread of the Yoshida Sarcoma. *Experientia*, 19: 199 1963
- 125 - GUIMARÃES, J.P.; SANTOS MOTTA, M.C.; and BALLINI, I. - The effect of muscular stress on the metastatic spread of the Yoshida Sarcoma. *Em publicação*.
- 126 - GURD, F.N.; VARS, H.M.; and RAVDIN, I.S. - Composition of regenerating liver after partial hepatectomy in normal and protein-depleted rats. *Am. J. Physiol.*, 152: 11-21 1948
- 127 - HADFIELD, G. - The dormant cancer cell. *Brit. Med. J. II*. 607-610 1954
- 128 - HADDOW, A. - The liver in relation to normal and malignant growth. A review. *Am. J. Cancer*, 22: 308-25 1934
- 129 - HARANGHY, L.; JELLINEK, H.; MEREI, G.; HARSFALVY, E.; SCHOLZ, M.; RACZ, P.; GORACZ, G. - Studies on relation between tumor formation and the function of the central nervous system. *Schweiz. Med. Wochschr.*, 86: 1072-1974 1956
- 130 - HARTMANN, W.H.; and SHERLOCK, P. - Gastroduodenal metastases from carcinoma of the breast. An adrenal steroid induced phenomenon. *Cancer*, 14: 426-431 1961
- 131 - HELLER, J.H. - Effect of cortisone on function, capacity and activity of reticulo-endothelial system. *Fed. Proc.*, 12: 65 1953

- 132 - HENGESH, J.W.; MCGREW, E.A. - Malignant cells in the peripheral blood of experimental animals. *Acta Cytol.* 6: 143-147 1962
- 133 - HIRONO, I. - Ameboid motility of the ascites hepatoma cells and its significance for their invasiveness and metastatic spread. *Cancer Research*, 18: 1345-1349 1958
- 134 - HUMBLE, J.G.; JAYNE, W.H.W.; and PULVERTAFT, R.J.V. - Biological interaction between lymphocytes and other cells *Brit. J. Haematol.*, 2: 283-294 1956
- 135 - IDE, A.G.; HARVERY, R.A.; and WARREN, S.L. - Role played by trauma in the dissemination of tumor fragments by the circulation. Tumor studied: Brown-Pearce rabbit epithelioma. *A.M.A. Arch. Pathol.*, 28: 851-860 1939
- 136 - ISHIDATE, M.; SAKURAI, Y.; YOSHIDA, T.; and SATOH, H. - Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals. XIV. Inhibiting effect of Nitromin upon small number of Yoshida sarcoma cells. *Gann*, 47: 380 1956
- 137 - IVERSEN, H.G. - The influence of cortisone on the frequency of tumor metastases. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 41: 273-280 1957
- 138 - IVERSEN, H.G.; and HJORT, G.H. - Influence of corticoid steroid on the frequency of spleen metastases in patients with breast cancer. *Acta Pathol. et Microbiol. Scandinav.*, 44: 205-212 1958
- 139 - IWASAKI, T. - Histological and experimental observations on the destruction of tumor cells in blood vessels. *J. Pathol. Bacteriol.*, 20: 85-105 1915-1916
- 140 - JONASSON, O. - The viability of circulating cancer cells in experimental cancer. *Surg. Forum*, 9: 577-580 1959
- 141 - JONASSON, O. - Factors concerned with the metastatic potencial of circulating cancer cells. *Surg. Forum*, 11: 53-5 1960
- 142 - JONES, BRYN, M. - Some studies relating to the problem of celular adhesion. *Proc. Roy. Phys. Soc. Edin.*, 28: 35-42 1960
- 143 - JONESCU, P. - Über das Vorkommen von Geschwulstzellen in stromenden Blut von Tieren mit Impftumoren. *Z. Krebsforsch.*, 33: 264-280 1931
- 144 - KAAE, S. - Metastatic frequency os spontaneous mammary carcinoma in mice following biopsy and following local roentgen irradiation. *Cancer Research*, 13: 744-747 1953
- 145 - KALISS, N.; BORGES, P.R.F.; and DAY, E.D. - The survival and metastatic spread of homografts of mouse tumors in mice pretreated with lyophilized tissue and cortisone. *Cancer Research*, 14: 210-19 1954
- 146 - KALLENBACH, H. - Transplantation experiments with tumor cells in the circulating blood. *Med. Klin.*, 56: 1900-1 1961
- 147 - KAPLAN, H.S.; and MURPHY, E.D. - the biological behaviour of a transplantable the biological behaviour of a transpantable mouse carcinoma. I. Increased frequency of pulmonary metastases. *J. Nat. Cancer Inst.*, 9: 407-413 1949
- 148 - KETCHAM, A.S.; WEXLER, H.; and MANTEL, N. - Effect of removal of "primary" tumor on development of spontaneous metastases; I. development of standardized experimental technic. *Cancer Research*, 19: 904-944 1959
- 149 - KETCHAM, A.S.; KINSEY, D.L.; WEXLER, H.; and MANTEL, N. - The development of spontaneous metastases after the removal of a "primary" tumor. II. Standardization protocol of 5 animal tumors. *Cancer*, 14: 875-882 1961
- 150 - KETCHAM, A.S.; WEXLER, H.; and MANTEL, N. - Studies on the effect of surgery on transplanted animal tumors and their metastases. *Journal Nat. Concer Inst.*, 27: 1311-1319 1961
- 151 - KIDD, J.C.; and ROUS, P. - A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. *J. Exper. Med.*, 71: 813-838 1940

- 152 - KILDUFFE, R.A. - Biopsy in the diagnosis of malignancy. *J. M. Soc. Cape May Country, N.J.*, 43: 3 1942
- 153 - KINSEY, D.L. - An experimental study of preferential metastases. *Cancer*, 13: 674-676 1960
- 154 - KINSEY, D.L.; PRICE, E.B.; and SMITH, R.R. - Effectiveness of chemotherapy in relation to extravascular invasion by embolic tumor cells. *Cancer*, 13: 733-738 1960
- 155 - KNOX, L.C. - The relationship of massage to metastases in malignant tumors. *Ann. Surg.*, 75: 129-142 1922
- 156 - KONDO, T.; and TSUKUR, K. - On the production of metastases from rat tumor by nitrogen mustard-N-oxide, X-ray, and cortisone. *Gann*, 47: 339-342 1956
- 157 - KONDO, T.; and TSUKUR, K. - Effects of Nitrogen Mustard-N-Oxide, X-rays, and cortisone on Yoshida Sarcoma metastases development. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 102: 384-86 1959
- 158 - KONDO, T.; MOORE, G.E. - Production of metastasis by treatment with carcinostatic agents. I. Effects of carcinostatic agents on the host. *Cancer Research*, 21: 1396-1399 1961
- 159 - KORPASSY, B.; KOVÁCS, K.; and TIBOLDI, T. - Transplenic passage of tumor cell emboli. *Acta Morphologica, Academiae Scientiarum Hungaricae*, 4: 271-77 1953
- 160 - KRAMER, W.M.; ECK, R.V.; and SMITH, R.R. - Prevention of experimental lung metastases with triethylene-thiophosphoramidate (thioTEPA). *Surg. Gynec. and Obst.*, 106: 247-434 1948
- 161 - KREBS, C. - The effect of roentgen irradiation on the interrelation between malignant tumors and their hosts: a study. *Acta Radiol. suppl.*, 8: 1-133 1929
- 162 - KURATA, T. - Haematogenous dissemination of tumor cells. (Studies with the ascites hepatoma of the rat). *Trans. Soc. Path. Jap.*, 48: 1329-1337 1960
- 163 - LACOUR, F.; OBERLING, C.; and GUÉRIN, M. - Influence de l'éthyl-dicoumarol sur l'évolution des métastases de l'épithélioma T8 chez le rat (note préliminaire) *Bull. Assoc. Franç. Ét. Cancer* 42: 530-536 — 1955.
- 164 - LACOUR, F.; OBERLING, C.; and GUÉRIN, M. - Influence de l'éthyl-dicoumarol sur l'évolution des métastases de l'épithélioma T8 chez le rat. *Nouvelles recherches. Bull. Ass. Franç. Étude Cancer*, 44: 88-91 1957
- 165 - LAMBERT, N.A. - Tissue culture in the investigation of cancer. *J. Cancer Research*, 1: 169-82 1916
- 166 - LAPIS, K.; and NEMETH, L. - The effect of BCM on the formation of metastases of transplanted animal tumors. *Klin. Wochschr.* 34: 864-867 1956
- 167 - LAPIS, K.; and SAGI, T. - The action of cortisone on the growth and metastases of transplantable tumours. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.*, 7: 91-99 1956
- 168 - LAPIS, K.; and NEMETH, L. - Effect of various chemotherapeutic agents on metastases. *Brit. J. Cancer*, 10: 719-723 1956
- 169 - LAWRENCE, E.A.; BOWMAN, D.; MOORE, D.B.; and BERNSTEIN, G.I. - A thromboplastic property of neoplasms. *Surg. Forum*, 3: 694-698 1953
- 170 - LAWRENCE, E.A.; DUGAN, M.J.; and OVERLEY, T.M. - Further observations on the thromboplastic property of neoplastic tissue and the effect of its control on the distribution of intravenous implants. *Proc. Am. Assoc. Cancer Research*, 1: 32 1953
- 171 - LAWRENCE, E.A.; MOORE, D.B.; and BERNSTEIN, G.I. - The ability of the pulmonary vascular system to influence the spread of tumor emboli. *J. Thoracic Surg.* 26: 233-240 1953
- 172 - LEDUC, E.H. - Metastases of transplantable hepatomas from the spleen to the liver in mice. *Cancer Research*, 19: 1091-1095 1953

- 173 - LEIGHTON, J.; KALLA, R.L.; KLINE, I.; and BELKIN, M. - Pathogenesis of tumor invasion. I. Interaction between normal cells and "transformed" cells of tissue culture. *Cancer Research*, 19: 23-27 1959
- 174 - LEVENE, C.I. - The electron-microscopy of atheroma. *Lancet*, 11: 1216-1217 1955
- 175 - LEVIN, I.; and SITTENFIELD, M.J. - The formation of metastases after an intravascular injection of tumor emulsions. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 8: 114-117 1910-1911
- 176 - LEWIS, T.; and GRANT, R.T. - Vascular reactions of the skin to injury: II. The liberation of a histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart*, 11: 209-265 1924
- 177 - LEWIS, M.R.; and COLE, W.R. - Experimental increase of lung metastases after operative trauma (amputation of limb with tumor). *A.M.A. Arch. Surg.*, 77: 621-626 1958
- 178 - LUCKE, B.; and SCHLUMBERGER, H. - Induction of metastases of frog carcinoma by increase of environmental temperature. *J. Exptl. Med.*, 89: 269-278 1949
- 179 - LUCKE, B.; BREEDIS, C.; WOO, Z.P.; BERWICK, L.; and NOWELL, P. - Differential growth of metastatic tumors in liver and lung; experiments with rabbit V2 carcinoma. *Cancer Research*, 12: 734-738 1952
- 180 - MADDEN, R.E.; and MALMGREM, R.A. - Quantitative studies on circulating cancer cells in the mouse. *Cancer Research*, 22: 62-66 1962
- 181 - MAHALEY, M.S.J., Jr.; and KNISELY, W.H. - Effect of Trypan Blue upon distribution of metastases and transplants of rabbit VX2 and Walker rat 256 tumors. *Cancer Research*, 19: 627-632 1959
- 182 - MALMGREM, R.A.; PRUITT, J.C.; DEL VECCHIO, P.R.; POTTER, J.F. - A method for the cytologic detection of tumour cells in whole blood. *J. Nat. Cancer Inst.*, 20: 1203-1213 1958
- 183 - MAILET, L. - Hibernation de la cellule cancéreuse. *Unio Int. contra Canc. Acta*, 6: 993-1005 1905
- 184 - Y MANDRICK, E.V. (ver citação última página)
- 185 - MARIE, P.; and CLUNET, J. - Fréquence des métastases viscérales chez les souris cancéreuses après ablation chirurgicale de leur tumeur. *Bull. Assoc. Franç. Étude Cancer*, 3: 19-23 1910
- 186 - MARSH, M.C. - Tumor massage and metastases in mice. *J. Cancer Research*, 11: 101-107 1927
- 187 - MARTINEZ, C.; and BITTNER, J.J. - Effect of cortisone on lung metastases production by a transplanted mammary adenocarcinoma in mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 89: 567-570 1955
- 188 - MARTINEZ, C.; MIROFF, C.; and BITTNER, J.J. - Effect of size and/or rate of growth of a transplantable mouse adenocarcinoma on lung metastases production. *Cancer Research*, 16: 313-315 1956
- 189 - MARTINEZ, C.; AUST, J.B.; and BITTNER, J.J. - Growth of an inbred stock mammary adenocarcinoma after transplantation at different times following prior inoculation. *Cancer Research*, 16: 1023-1026 1956
- 190 - MARTINEZ, C. - Factors affecting the transplantability and metastatic growth of tumors in mice. *Ann. Fac. Med. Perugia*, 48: 315-328 1957
- 191 - MATHTES, T. - Experimental data on emotional stress reactions to the growth of tumours in animals. *International Cancer Congress, Abstracts of Papers*. Pg. 218. Moscow 1962
- 192 - MAUN, M.; and DUNNING, W.F. - Is the biopsy of neoplasms dangerous? An experimental study. *Surg. Gynecol. Obstet.* 82: 567-572 1946
- 193 - McCUTCHEON, M.; and COMAN, D.R. - Spreading factors in human carcinomas. *Cancer Research*, 7: 379-82 1947

- 194 - McCUTCHEON, M.; COMAN, D.R.; and MOORE, F.B. - Studies on invasiveness of cancer. Adhesiveness of malignant cells in various human adenocarcinomas. *Cancer*, 1: 460-67 1948
- 195 - McDONALD, G.O.; LIVINGSTONE, C.; BOYLES, C.F.; and COLE, W.H. - The prophylactic treatment of malignant diseases with nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate (thio TEPA). *Ann. Surg.*, 145: 624 1957
- 196 - McGOVERN, V.J. - Thrombosis. *Australian and New Zealand J. Surg.*, 28: 215-220 1959
- 197 - MOLNAR, P.; and KOVACS, K. - The effect of thymus extract on Brown Pearce carcinoma of the rabbit. *Arch. Geschwulstforsch*, 5: 33-47 1953
- 198 - MOLNAR, P.; KOVACS, K.; TIBOLNI, T.; KURTOSI, L.; and VARADY, I. - The malignancy promoting effect of thymus and other organ extracts on Brown Pearce carcinoma. *Arch. Geschwulstforsch*, 5: 365-371 1953
- 199 - MOLOMUT, N.; SPAIN, D.M.; GAULT, S.D.; and KREISLER, L. - Preliminary report on the experimental induction of metastases from a heterologous Cancer graft in mice. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 38: 991-95 1952
- 200 - MOLOMUT, N.; SPAIN, D.M.; GAULT, S.D.; and KREISLER, L. - The induction of metastases from sarcoma I in C57BL/6 mice. *Am. J. Pathol.*, 30: 375-389 1954
- 201 - YY MONACO, H. (ver citação última página)
- 202 - MONTAINS, Y.S. - Reproduction du lymphosarcome transplantable de la souris par inoculation du sang et d'organes des animaux porteurs de la tumeur. *Comp. rend. Soc. de Biol.*, 106: 317-72 1931
- 203 - MORALES, F.; BELL, M.; McDONALD, G.O.; and COLE, W.H. - The prophylactic treatment of cancer at the time of operation. *Ann. Surg.*, 146: 588 1957
- 204 - MORAN, T.J. - Cortisone-induced alterations in lipid metabolism. *Arch. Pathol.*, 73: 300-312 1962
- 205 - MOORE, G.E.; and KONDO, T. - Study of adjuvant cancer chemotherapy by model experiments. *Surgery*, 44: 199-209 1958
- 206 - MOORE, G.E.; and SANDBERG, A.A. - The spread of malignant cells: a review. *Univ. Mich. Med. Bull.*, 25: 191-202 1959
- 207 - MOORE, G.E.; KONDO, T.; and OLIVER, R.J. - Effects of cortisone in tumor transplantation. *J. Nat. Cancer Inst.*, 25: 1097-1110 1960
- 208 - MOORE, G.E.; SANDBERG, A.A.; and WATNE, A.L. - Spread of cancer cells and its relationship to chemotherapy. *J.A. M.A.*, 172: 1729-1733 1960
- 209 - MOORE, G.E. - Tumour cells and their spread. *Canada Med. Assoc. J.*, 84: 1051-1053 1961
- 210 - MUNAKATA, H.; and KURATA, T. - On tumor cells in the circulating blood of rats bearing various strains of the ascites hepatoma. *Tr. Soc. Path. Jap.*, 47: 541 1958
- 211 - MUNAKATA, H.; KAWASHIMA, Y; KANNE, K.; and SATO, H. - Studies on metastasis of cancer. II. Early distribution of the tumors of mouse ascites hepatomas. *Gann*, 49, suppl. 209 1958
- 212 - MURPHY, J.B. - The lymphocyte in resistance to tissue grafting, malignant disease, and tuberculous infection. *Rockefeller Inst. Med. Research, Monograph*, N.º 21 1926
- 213 - NANNICINI, P.A.; and BONFIGLI, E. R. - Ipotesi sull'azione dei cortisonici nelle metastasi di alcuni tumori. *Boll. Soc. Tosco-Umbra Chir.*, 22, 145 1961
- 214 - à NEMETH, L. (ver citações última pg.)
- 215 - Y NEMETH, L. (ver citações última pg.)
- 216 - NICOLL, P.A.; and WEBB, R.L. - Blood circulation in the subcutaneous tissue of the living bat's wing. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 46: 697-711 1946
- 217 - OLCHE, P.D.; ECK, R.V.; and SMITH, R.R. - An experimental study of the effect of external irradiation on a "primary" tumor and its distant metastases. *Cancer*, 12: 23-26 1959

- 218 - OLCH, P.D.; ECK, R.V.; and SMITH, R.R. - An experimental study of the effect of irradiation on the dissemination of cancer. *Cancer Research*, 19: 464-467 1959
- 219 - OSTENFELD, J. - On metastasis problem. *Acta path. et microbiol. scandinav.* 19: 209-219 1942
- 220 - PAGET, S. - The distribution of secondary growth in cancers of the breast. *Lancet*, 1: 571-73 1889
- 221 - PEARCE, L.; and BROWN, W.H. - Studies based on a malignant tumor of the rabbit. II. Primary transplantation and elimination of a coexisting syphilitic infection. *J. Exper. Med.*, 37: 631-645 1923
- 222 - PICKREN, J.W.; MOORE, G.E.; and DAO, Th. - Effects of chemotherapy and hormone administration on fatal cancer (a study of 248 patients with breast carcinoma). VIII Internat. Cancer Congress. Abstracts of papers., pág. 414 Moscovo 1962
- 223 - POMEROY, T.C. - Studies on the mechanism of cortisone-induced metastases of transplantable mouse tumors. *Cancer Research*, 14: 201-204 1924
- 224 - POOL, E.H.; and DUNLOP, G.R. - Cancer cells in the blood stream. *Am. J. Cancer*, 21: 99-102 1934
- 225 - POPOV, V.N. - Metastases of the Brown-Pearce tumor implanted in the brain. *Bull. Exptl. Biol. and Med.*, 45: 93-96 1958
- 226 - PRUITT, J.C. - Quantitative study of malignant cells in local and peripheral circulating blood. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 114: 179-188 1962
- 227 - PAKER, J.W. - Significance of megakaryocytes in the search for tumor cells in the peripheral blood. *New England J. Med.*, 263: 993-996 1960
- 228 - RETIK, A.B. (citação última página)
- 229 - ROBERTS, S.; WATNE, A.; McGRATH, R.; McGREW, E.; and COLE, W.H. - Technique and results of isolation of cancer cells from the circulating blood. *A. M. A. Arch. Surg.* 76: 334-346 1958
- 230 - ROBERTS, S.S.; and COLE, W.H. - Cancer cells in the circulating blood. *Seminar. Rep.*, 4: 2-10 1959
- 231 - ROBERTS, S. - Clinical significance of cancer cells in the circulating blood: two-to-five year survival. *Ann. Surgery*, 154: 362-371 1961
- 232 - ROBERTS, S.; JONASSON, O.; LONG, L.; McGREW, E.A.; McGRAYH, R.; COLE, W.H. - Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation. *Cancer*, 15: 232-240 1962
- 233 - ROMSDAHL, M.M.; CHU, E.W.; HUMME, R.; and SMITH, R.R. - The time of metastases and release of circulating tumor cells as determined in an experimental system. *Cancer*, 14: 883-888 1961
- 234 - ROOS, J. - Blood coagulation as a continuous process. *Thromb. et Diath. Haemorrhag.* 1: 470-481 1957
- 235 - ROUS, P. - The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. *J. Exper. Med.*, 20: 433-51 1914
- 236 - RUSSEL, D.S.; and BLAND, J.O.W. - A study of gliomas by the method of tissue culture. *J. Path. and Bacter.*, 36: 273-283 1933
- 237 - SANDBERG, A.A.; MOORE, G.E.; and SCHUBARG, J.R. - "Atypical" cells in the blood of cancer patients—differentiation from tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 22: 555-565 1947
- 238 - SAPOIR, O. - The fate of carcinoma emboli in the lung. *Am. J. Path.*, 23: 245-253 1947
- 239 - SATO, S.; KAWASHIMA, Y.; and KANNE, K. - Experimental studies on the effect of Nitromin upon tumor growth, with special respect to inhibition of metastasis production. *Gann*, 48: 462 1957
- 240 - SATO, H. - Experimental studies on the mechanism of metastasis formation. *Acta Pathologica Japonica*, 9, suppl. pág. 685-706 1959
- 241 - SATO, H. - Experimental studies on the effects of Nitromin (Nitrogen Mustard Nitride) upon tumor growth, with special

- respect to inhibition of metastasis formation. *Acta Unio Intern. Cancrum*, 15 bis, 253 1959
- 242 - SATO, H. - Experimental studies on the role of cancer chemotherapy for prevention of recurrence and metastasis formation in malignant tumors. *Acta Unio Inter. Cancrum*, 16: 763-768 1960
- 243 - SATO, H. - Studies on the role of cancer chemotherapy for prevention of lymph node metastases. *Cancer Chemotherapy Reports*, 13: 33-40 1961
- 244 - SATO, H. - Cancer cells in the circulating blood, with reference to cancer metastasis. *Bull Who*, 26: 675-681 1962
- 245 - SAWYER, P.N.; and PATE, J.W. - Bioelectric phenomena as an etiologic factor in intravascular thrombosis. *Am. J. Physiol.*, 175: 103-107 1953
- Z246 - SCHATTEN, W.E.; and KRAMER, W. M. - An experimental study of postoperative tumor metastases. II. Effects of anesthesia, operation and cortisone administration on growth of pulmonary metastases. *Cancer*, 11: 460-462 1958
- 247 - SCHATTEN, W.E. - An experimental study of postoperative tumor metastases. I. Growth of pulmonary metastases following total removal of primary leg tumor. *Cancer*, 11: 455-459 1958
- 248 - SCHEININ, T.M. - Large benign cells in circulating blood and their significance in the identification of cancer cells. *Cancer*, 5: 972 1962
- 249 - SCHMAHL, D. - Experimental studies in rats on the mechanism of the blood-borne metastases process. *Unio Intern. contra Cancrum. Acta*, 15: 898-905 1959
- 250 - SCHMIDT, M.B. - "Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukamischen Neubildungen". Gustav Fischer, Jena 1903
- 251 - SCHWARTZ, R.; and DAMESHEK, W. - Drug-induced immunological tolerance. *Nature*, 183: 1682-1683 1959
- 252 - SELECKI, E.E. - A study of the metastatic distribution of Ehrlich ascites tumor cells in mice. *Australian J. Exptl. Biol.*, 37: 489-498 1959
- 253 - SHIVAS, A.A. - The behaviour of Brown-Pearce carcinoma implanted in rabbit brain. *J. Pathol. Bacteriol.*, 78: 81-85 1959
- 254 - SIMPSON, W.L. - Mucolytic enzymes and invasion by carcinomas. *Ann. N.Y. Acad. Sc. (Art. 7)* 52: 1125-1132 1950
- 255 - SPAIN, D.M.; MOLOMUT, N.; KREISLER, L.; and GAULT, S.D. - Histopathology of host-induced alterations in the strain specificity of sarcoma 1 in mice. *Am. J. Pathol.*, 29: 933-941 1953
- 256 - SPARKS, L.L.; DAANE, T.A.; HAYASHIDA, T.; COLE, R.D.; LYONS, W.R.; and LI, C.H. - Effects of pituitary and adrenal hormones on growth of transplanted mammary adenocarcinoma in C3H mice. *Cancer*, 8: 271-284 1955
- 257 - SPECTOR, W.G. - The role of some higher peptides in inflammation. *J. Pathol. Bacteriol.*, 63: 93-110 1951
- 258 - SPECTOR, W.G.; and WILLOUGHBY, D.A. - The demonstration of the role of mediators in turpentine pleurisy in rats by experimental suppression of the inflammatory changes. *J. Pathol. Bacteriol.*, 77: 1-17 1959
- 259 - \*\* STOERK (ver citação última página)
- 260 - SUGARBAKER, E.D. - The organ selectivity of experimentally induced metastases in rats. *Cancer*, 5: 606-612 1952
- 261 - TADENUMA, K.; and OKONOGLI, S. - Experimentelle Untersuchungen über Metastases bei Mausecarcinom. *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 21: 168-172 1924
- 262 - TAKAHASHI, C. - An experimental study of metastasis. *J. Pathol. Bacteriol.*, 20: 1-13 1915-1916
- 263 - TALLMAN, B.; and GASIC, G. - Lysis de cortisona y frecuencia de metástasis en ratones C3H con adenocarcinoma transplantable K7 (variación de la línea K7) *Biologica*, 18: 43-51 1953

- 264 - TANNENBAUM, A.; and SILVERSTONE, H. - Effect of limited food intake on survival of mice bearing spontaneous mammary carcinoma and on the incidence of lung metastases. *Cancer Research*, 13: 532-536 1953
- 265 - TAYLOR, A.C. - Attachment and spreading of cells in culture. *Exp. Cell Research (suppl.)*, 8: 154-73 1961
- 266 - TERRANOVA, T. - The minimal number of tumor cells necessary for the induction of Walker pulmonary tumors. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28: 1222-1224 1952
- 267 - TERRANOVA, T.; and CHIOSSONE, F. - Coagulation factors in the attachment of neoplastic cells introduced into the circulation. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28: 1224-1225 1952
- 268 - TORNERG, B. - Effect of cortisone on formation of lung metastasis in mice after surgical removal of spontaneous mammary carcinomas. *Transplant. Bull.*, 6: 109-110 1959
- 269 - TURNBULL, R.B., Jr. - Cited by Economu, S.G., et al.: Prophylactic measures in the spread of carcinoma of the colon and rectum. *Dis. Colon and Rectum*, 2: 98-108 1959
- 270 - TYZZER, E.E. - Factors in the production and growth of tumor metastasis. *J. Med. Research*, 28: (N.S. 23) 309-332 1913
- 271 - VASILIEV, J.M. - The role of connective tissue proliferation in invasive growth of normal and malignant tissues. A review. *Brit. J. Cancer*, 12: 524-536 1958
- 272 - VIRCHOW, R. - Ueber bewegliche thierische Zellen. *Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 28: 237-30 1863
- 273 - YAMAMOTO, T. - An experimental study of the effect of X-ray to the metastasis malignant tumors, especially in the bones. *Japan. J. Obstet. Gynecol.*, 19: 559-569 1936
- 274 - YOSHIDA, T. - Metastasis and chemotherapy. *Acta Unio Int. Cancrum*, 16: 496-499 1960
- 275 - YOUNG, J.S.; LUMSDEN, C.E.; and STALKER, A.L. - The significance of the "tissue pressure" of normal testicular and of neoplastic (Brown-Pearce) carcinoma tissue in the rabbit. *J. Patol. Bacteriol.* 313-333 1950
- 276 - YOUNG, J.S. - The invasive growth of malignant tumors: an experimental interpretation based on elastic-jelly models. *J. Pathol. Bacteriol.*, 77: 321-339 1959
- 277 - WALLACE, A.C. - The occurrence of metastases in a group of related rat tumors. *Brit. J. Cancer*, 10: 724-732 1956
- 278 - WALLBACH, G. - Metastasis of transplantable tumors implanted in internal organs. *Bull. Assoc. Franç. Étude Cancer*, 28: 871-883 1939
- 279 - WALTHER, H.E. - Krebsmetastasen. Benno Schwabe, Basel 1948
- 280 - WARREN, S.; and GATES, O. - The fate of intravenously injected tumor cells. *Am. J. Cancer*, 27: 485-492 1936
- 281 - WATANABE, S. - The metastasizability of tumor cells. *Cancer*, 7: 215-223 1954
- 282 - WATNE, A.L.; SANDBERG, A.A.; and MOORE, G.E. - The prognostic value of tumor cells in the blood. *Arch. Surg.*, 83: 190-195 1961
- 283 - WEIL, R. - The intravascular implantation of rat tumors. *J. Med. Research*, 28: (N.S. 23), 497-508 1913
- 284 - WEISS, L. - Studies of cellular adhesion in tissue culture. The effect of serum. *Exp. Cell Research*, 17: 499-507 1959
- 285 - WEISS, L. - Studies of cellular adhesion in tissue culture. II. The adhesion of cells to Gel surfaces. *Exp. Cell Research*, 17: 508-515 1959
- 286 - WILLIS, R.A. - Pathology of tumors. Págs. 172-74; pág. 178; St. Louis; C.V. Mosby Co. 1948
- 287 - WILLIS, R.A. - "Spread of tumors in the human body". 2nd ed. C.V. Mosby, St. Louis 1952
- 288 - WOOD, F.C. - Diagnostic incision of tumors. *J.A.M.A.*, 73: 764-766 1919

- 289 - WOOD, S., Jr.; HOLYOKE, E.D.; CLASON, W.P.C.; SOMMERS, S.C.; and WARREN, S. - An experimental study of the relationship between tumor size and number of lung metastases. *Cancer*, 7: 437-443 1954
- 290 - WOOD, S., Jr.; HOLYOKE, E.D.; SOMMERS, S.C.; and WARREN, S. - Influence of pituitary growth hormone on and metastases formation of a transplantable mouse sarcoma. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 96: 93-100 1955
- 291 - WOOD, S., Jr.; HOLYOKE, E.D.; and YARDLEY, J.H. - An experimental study of the influence of adrenal steroids, growth hormone, and anticoagulants on pulmonary metastases formation in mice. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2: 157-158 1956
- 292 - WOOD, S., Jr.; YARDLEY, J.H.; and HOLYOKE, E.D. - The relationship between intravascular coagulation and the formation of pulmonary metastases in mice injected intravenously with tumor suspension. *Proc. Am. A. Cancer Res.*, 2: 260 1957
- 293 - WOOD, S., Jr. - Pathogenesis of metastases formation observed "in vivo" in the rabbit ear chamber. *A.M.A. Arch. of Pathology*, 66: 550-568 1958
- 294 - WOOD, S. Jr.; HOLYOKE, E.D.; and YARLEY, J.H. - Mechanims on metastases production by blood-borne cancer cells. *Canadian Cancer Conference*, vol. 4 1961
- 295 - ZAHL, P.A. - The action of bacterial toxin on tumors. VIII. Factors in their use for cancer therapy. *J. Nat. Cancer Inst.*, 11: 279 1950
- 296 - ZAKRZEWKI, Z. - Investigations on the influence of heparin on the growth of transplantable sarcomas. *Bull. Intern. Acad. Polon. Sci. Classe Med.* June, 10: 239-258 1932
- 297 - ZEIDMAN, I. - Chemical factors in the mutual adhesiveness of epithelial cells. *Cancer Research*, 7: 386-89 1964
- 298 - ZEIDMAN, I.; McCUTCHEON, M.; and COMAN, D.R. - Factors affecting the number of tumor metastases. Experiments with a transplantable mouse tumor. *Cancer Research*, 10: 357-359 1950
- 299 - ZEIDMAN, I.; and BUSS, J.M. - Transpulmonary passage of tumor cell emboli. *Cancer Research*, 12: 731-733 1952
- 300 - ZEIDMAN, I.; GAMBLE, W.; and CLOVIS, W.L. - Immediate passage of tumor cell emboli through liver and kidney. *Cancer Research*, 16: 814-815 1956
- 301 - ZEIDMAN, I. - Metastases: A review of recent advances. *Cancer Research*, 17: 157-162 1957
- 302 - ZEIDMAN, L. - The fate of circulating tumor cells. I. Passage of cells through capillaries. *Cancer Research*, 21: 38-39 1961
- 303 - ZEIDMAN, I. - The fate of circulating tumor cells. II. A machanism of cortisone action in increasing metastasis. *Cancer Research*, 22: 501-503 1962
- 304 - ZWEIFACH, B.W. - The exchange of materials between blood vessels and lymph compartments. *Trans. 5th. Josiaph Macy, Jr., Conf. on Connective Tissues*, New York. Págs. 38-77 1954
- ° GREENE, H.S.N. - The heterologous transplantation of the V2 rabbit carcinoma. *Cancer Research*, 13: 610-612 1953
- °° STOERK, H. C.; and SOLOTOROVSKY, M. - Adrenal cortical activity in relation to lymphoid tissue and immune bodies. (Abstr.) *Am. J. Pathol.*, 26: 708-709 1950
- °°° CLIFFTON, E.E.; and AGOSTINO, D. - Effect of Nitrogen Mustard on circulating cancer cells and pulmonary metastases from an experimental cecal carcinoma. *Surg., Gynecol. and Obstet.*, 113: 160-166 1961
- NEMETH, L.; LAPIS, K.; and BIHARI, E. - The effect of X-ray and chemotherapy on the formation of metastases in Guérin rat carcinoma. *Strahlentherapie*, 108: 317-323 1959
- NEMETH, L.; LAPIS, K.; and BIHARI, E. - Influencing metastasis production by X-ray irradiation or chemotherapy in Guérat carcinoma. *Acta Unio Int. Cancrum*, 16: 709-713 1960

- γ - MANDRICK, E.V. - The metastasis of Brown-Pearce tumors in conditions of hypothermia. *Vopr. Onkol.*, 6: 49-56 1960
- γγ - MONACO, H.; ALBERTELLI, J.F.; and O'CONNOR, T.E. - Chemotherapy and cortisone in metastasized cancer. *Sem. Med. (B. Aires)*, 117: 1461-1465 1960
- ω - RETIK, A.B.; ARONS, M.S.; KETCHAM, A.S.; and MANTEL, N. - The effect of heparin on primary tumors and metastases. *J. Surg. Res.*, 2: 49-53 1962
- 305 - SOUTHAM, C.M.; BRUNSCHWIG, A. E.; DIZON, G. - Autologous and Homologous Transplantation of Human Cancer. Henry Ford Hospital International Symposium "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962
- 303 - DRUCKREY, H. - Problems of host defence in metastasis and tumor therapy: Experimental Contributions. Henry Ford Hospital International Symposium "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962
- 304 - SYLVEN, B.E.G.V. - The host tumor interzone and tumor invasion. Henry Ford Hospital International Symposium. "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962
- 305 - PEARSE, A.G.E.; HESS, R. e SNYDER, R. - Stromal and tumor cathepsins and their relationship to metabolic activity and invasiveness. Henry Ford Hospital International Symposium. "Biological Interactions in Normal and Neoplastic Growth" 1962