

## FORMAÇÃO DE METÁSTASES E DEFESAS ORGÂNICAS \*

J. P. GUIMARÃES

Neoplasias matam o hospedeiro no qual proliferam. O que dizer do reverso? Existirão evidências clínicas e experimentais indiscutíveis indicando que o hospedeiro reage contra as células tumorais cerceando seu crescimento ou mesmo as destruindo?

Com referência ao problema específico da formação de metástases, é lícito admitir-se que entre os vários fatores que a condicionam e de cuja interação resulta seu caprichoso determinismo, incluem-se mecanismos orgânicos de defesa, específicos ou inespecíficos, abrangidos pela denominação geral de processos imunológicos ?

Certo número de observações clínicas e de dados experimentais trazidos ao nosso conhecimento nêstes últimos anos parecem sugerir que o hospedeiro reage contra a proliferação neoplásica e que nesta reação se vale de inúmeros processos fisiológicos talvez nem todos abrangidos pela definição clássica de processos imunológicos.

Nesta exposição nos limitaremos a uma análise sumária destas observações e experiências naquilo que se relaciona mais diretamente com o problema da metástase.

Tais experiências e observações podem ser grupadas segundo a metodologia usada e as conclusões a que conduzem. Assim teríamos:

- 1 — Observações relativas a regressão espontânea de tumores na espécie humana;
- 2 — Observações referentes ao fenômeno da metástase tardia na espécie humana;
- 3 — Observações relativas a influência de remoção cirúrgica do tumor primitivo sobre a formação de metástases em animais de experiência;
- 4 — Observações relativas a demonstração da validade do conceito de células tumorais latentes;
- 5 — Observações referentes a relação entre o número de células tumorais circulantes e incidência de metástases;
- 6 — Observações referentes ao transplante de órgãos de animais portadores de tumor;
- 7 — Observações relativas a influência do tratamento hormonal sobre a incidência de metástases;
- 8 — Observações referentes a influência do stress sobre a formação de metástases;

\* Trabalho apresentado por ocasião do Jubileu de Prata do I.N.C. na Seção de Imunologia e Câncer. 1963.

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

1.<sup>a</sup> — Em 1956, Everson e Cole (1) publicaram o que até esta data considerada como a melhor revisão do problema da regressão espontânea de tumores na espécie humana. Com aguçado senso crítico analisaram 600 casos ditos de regressão, considerando apenas 47 como razoavelmente documentados e sugestivos da ocorrência de uma verdadeira regressão. Note-se entretanto que mesmo esta análise demolidora não agradou à vários outros autores, entre os quais Kidd (2), por exemplo, que rejeita também êsses 47 casos invocando para isto entre outras coisas, o fato de que na maioria dêles o diagnóstico era apenas clínico sem comprovação histológica, que em muitos o follow-up era de menos de 1 ano, que outros eram anotados como comunicação pessoal, etc. Ainda que aceitemos como válidos os 47 casos de Everson e Cole só podemos concluir: a regressão espontânea comprovada de tumores malignos na espécie humana é um fato raríssimo.

2.<sup>a</sup> — O fenômeno da metástase tardia é de ocorrência muito mais freqüente. Todo cancerologista experimentado inclui em sua casuística observação dessa espécie. Tal fenômeno é particularmente observado em casos de carcinoma da mama e ovário. A guisa de exemplo citamos 2 casos de Kidd. Um dêles consistia num carcinoma da mama cuja paciente sofreu mastectomia total com esvaziamento axilar e que morreu 21 anos depois com metástases generalizadas da pleura, pulmão e ossos, revelando o exame histológico uma identidade estrutural entre êstes tumores e o primiti-

vo removido anteriormente. A mama oposta estava íntegra. Outro caso ilustrativo é o de uma paciente que morreu de obstrução intestinal e metástases abdominais de um cistoadenocarcinoma do ovário que havia sido removido 35 anos antes.

Fenômeno da metástase tardia e aqui poderíamos acrescentar também o da localização metastática preferencial de certos tumores, levanta certo número de problemas que podem ser sumarizados nas seguintes indagações:

1 — Que proporção de células neoplásicas entre as que alcançam a corrente sangüínea encontra sítio e condições favoráveis para implantar-se, sobreviver e proliferar e quais são os fatores determinantes?

2 — A metástase tardia significa uma falência do mecanismo das resistências do hospedeiro, até então operando eficientemente?

3 — Tais mecanismos de defesa serão identificáveis com os meios clássicos de detecção?

4 — Qual o papel dos fatores hormonais na eclosão das metástases tardias? Passemos a análise dos dados experimentais a ver se pelo menos algumas destas indagações já encontraram respostas e que novos problemas estão sendo acrescentados.

É de longa data sabido, quando se lida com tumores transplantáveis, que a maioria dêstes não produz metástases e que sua remoção cirúrgica faz eventualmente

aparecerem metástases sobretudo pulmonares. Ehrlich tendo sido um dos primeiros a estudar o fenômeno postulou a hipótese da atrepsia. Seria a demanda excessiva de nutrientes por parte do tumor primitivo o que impediria a proliferação de células tumorais em outros sítios, sendo este fator impediante abolido com a remoção do tumor. Ketcham e Col. retornaram ao problema recentemente e estudando 5 tumores experimentais que habitualmente metastatizam para o pulmão numa percentagem relativa, mostraram não ser o fenômeno tão simples como parecia a primeira vista. Suas conclusões podem ser assim sumarizadas:

a) — O número de metástases pulmonares é menor nos amputados que nos controles; b) — O diâmetro alcançado pelos nódulos metastáticos dentro dos mesmos períodos de observações é maior nos animais amputados que nos controles; c) — O número de metástases é tanto maior quanto mais tardia a amputação após o transplante.

5 — O fenômeno da metástase tardia forçou a admissão pelo menos hipotética da existência de células tumorais latentes. Isto é, células que permaneceriam por longo tempo quiescentes, em estado de vida vegetativa e que começariam a proliferar em resposta à alterações orgânicas do hospedeiro. Inúmeras experiências tem sido realizadas tendentes a demonstrar a validade desse conceito entre elas a de Fisher e Col., e que nos servirá de exemplo. Um grupo de ratos foi injetado com 50 células de carcinoma de Walker na veia. Metade dos animais foi

deixada como testemunha, enquanto que a outra metade dos animais foram laparotomizados e seus fígados manipulados semanalmente a partir da 12.<sup>a</sup> semana após a inoculação. Todos os animais foram sacrificados 20 semanas após a inoculação. Todos os animais operados exibiram metástases enquanto que no grupo de controle não foram detectados em nenhum.

6 — A incidência de metástases pulmonares em animais de experiência mediante a injeção endovenosa de células tumorais é direta e linearmente proporcional ao número de células injetadas. Para cada tumor já estudado existe um número crítico de células abaixo do qual nenhuma metástase é obtida. Este fato comprova observações de longa data indicando que a maioria dos embolos tumorais é destruída nos sítios de implantação.

O que a moderna investigação acrescentou ao conhecimento deste fenômeno é a extraordinária extensão deste processo de lise. Assim Baserga, usando a incorporação da tinidina tritiada como índice de sobrevivência das células de tumor de Ehrlich injetadas na veia e alojadas no pulmão, demonstrou que menos de 1% das células inoculadas sobrevivem no sítio de implantação e que pelo menos com este tumor cada metástase tem origem provavelmente em uma única célula.

7 — Como já foi salientado anteriormente grande número de tumores transplantáveis não exibem metástase espontânea. É o que acontece com o sarcoma de Yoshida. Tal fato entretanto não im-

plica na inexistência de células malignas em circulação e nos diferentes órgãos do animal o que é atestado pela obtenção de tumores em animais recipientes, mediante a injeção de sangue ou a transplantação de órgãos de animais portadores do sarcoma.

8 — Desde as observações iniciais de Agosin e Col, sabe-se que o tratamento com Cortisona é capaz de aumentar a incidência de metástases numa grande variedade de tumores animais. Uma única injeção de hidrocortisona duas horas antes da introdução endovenosa de células tumorais é suficiente para aumentar a incidência de metástases enquanto que a injeção simultânea de hidrocortisona e células tumorais é sem efeito. Wood acredita ser esse período de 2 horas por demais curto, para que o efeito da cortisona aumentando as metástases seja em consequência de um bloqueio das defesas orgânicas. De outro lado Zeidman procedendo a observações em vivo nos capilares do mesentério do coelho demonstrou que o tratamento com Cortisona facilita a adesividade da célula tumoral com o endotélio permitindo assim a implantação de um maior número delas. A referência a este fato nos leva a comentar ainda que de passagem, certas experiências dos anos recentes que indicam o papel relevante que o estado de coagulação sanguínea desempenha na formação das metástases. Todo agente que promove uma baixa na coagulação sanguínea promove também uma redução na incidência de metástases, enquanto que todo tratamento até aqui tentado, que leva uma hipercoagulabilidade promove

paralelamente um aumento na incidência de metástases.

9 — Animais stressados são mais aptos a permitirem a formação de metástases. Wood demonstrou este fenômeno mediante injeções subcutâneas de formol ou expondo animais a baixa temperatura após inoculação endovenosa de células tumorais. Nós acrescentamos a observação que um moderado stress muscular é capaz de promover o aparecimento de metástases em animais implantados com o Sarcoma de Yoshida.

Não obstante a inexistência até esta data de provas inequívocas referentes a presença de anticorpos celulares ou circulantes específicos para o tecido tumoral em indivíduos portadores de neoplasias, provas estas fundadas nas consagradas técnicas imunológicas, o conjunto de evidências obtidas através dos testes biológicos que consistem nas experiências comentadas acima, nos indicam que o hospedeiro não é um terreno passivo e inerte no qual o tumor prolifera sem restrições. No capítulo especial da formação das metástases, isto é mais que evidente. É fato estabelecido que processos fisiológicos gerais tais como a coagulação sanguínea, interfere decisivamente na metastatização e que mecanismos orgânicos de resistência são postos em funcionamento contra a disseminação e proliferação neoplásica. O fato de que tais processos de defesa, são ao fim de tudo superados, não implica na sua inexistência e mantém sempre viva a esperança de que um melhor conhecimento de sua intimidade nos permita explorá-los terapêuticamente.

## RESUMO

O autor escreve e comenta brevemente certo número de observações clínicas e experimentais, que demonstram a existência de processos de defesa dirigidos pelo hospedeiro contra o tumor que nêle prolifera.

## SUMMARY

The author describe and discuss some clinical and experimental observation which demonstrate the operation in the host of defense mechanisms against tumors.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 - EVERSON, T. C. e COLE, W. H. - Spontaneous regression of cancer: Preliminary Report. *Ann. Sug.* 144: 366-83, 1956
- 2 - KIDD, J. G. - Does the host react against his own cancer cells? *Cancer Res.* V. 21. n.º 9, 1961
- 3 - KETCHAM, A. S., KNISEY, D. L., WEXLER, H. e MANTEL, N. - The development of spontaneous metastases after the removal of a "primary" tumor. *Cancer*, V. 14, n.º 4, 1961
- 4 - FISHER, B. e FISHER, E. R. - Systemic and local factors affecting growth of metastases in the liver, em "Biological interactions in normal and neoplastic growth", Henry Ford Hospital International Symposium, 1961
- 5 - BASERGA, R., KISIELESKEY, W. E. e HALVERSEN, K. - A study on the establishment and growth of tumor metastases with. Tritiated Thywidine. *Cancer Res.* 20: 910-17, 1960
- 6 - AGOSIN, M., CHRISTEN, R., BADINEZ, O., GASIC, G., NEGhme, A., PIZARRO, O. e JARPA, A. - Cortison - induced metastases of adenocarcinoma in mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 80: 128-131, 1952
- 7 - WOOD, S. Jr., HOLYOKE, E. D. e YARLEY, J. H. - Mechanisms of metastases production by blood-borne cancer cells. *Canadian Cancer Conference*, vol. 4, 1961
- 8 - ZEIDMAN, I. - The fate of circulating tumor cells. II. A mechanism of cortisone action increasing metastasis. *Cancer Res.* 22: 501-503, 1962