

pesquisa

**a influência do meio  
ambiente tissular local,  
no crescimento de células  
cancerosas disseminadas\***

CHESTER M. SOUTHAM\*\*

\* Resumo da Conferência proferida no Simpósio Internacional de Biologia das Metástases, realizado no Instituto Nacional de Câncer -- Rio de Janeiro -- Setembro de 1967.

\*\* Do "Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, NY".



## A INFLUÊNCIA DO MEIO AMBIENTE TISSULAR LOCAL, NO CRESCIMENTO DAS CÉLULAS CANCEROSAS DISSEMINADAS

As etapas gradativas do desenvolvimento de metástases a partir do tumor primitivo são: —

1 — crescimento invasor do foco primitivo penetrando nos vasos linfáticos e sanguíneos;

2 — desprendimento de células da massa tumoral primitiva na linfa ou no sangue;

3 — migração destas células através dos vasos dos respectivos sistemas;

4 — aprisionamento de células tumorais numa rede capilar com crescimento destas células nos locais de aprisionamento.

Um problema, do qual pouco se conhece, mas que é importante para a compreensão da biologia do câncer é saber se a distribuição das metástases é determinada somente pela anatomia vascular (isto é: pelas vias de disseminação e locais de deposição das células cancerosas) ou se é também influenciada pelas condições bioquímicas do meio ambiente tissular onde as células disseminadas se depositam.

A dúvida não é saber qual destes mecanismos está operando, mas se ambos operam. A importância da anatomia vascular é evidente à simples observação clínica e aos estudos experimentais. Exemplos do papel da anatomia vascular na disseminação preferencial do câncer clínico são: a disseminação nos pulmões do osteossarcoma através do circuito venoso sistêmico — coração direito e artéria pulmonar; a disseminação do carcinoma de pulmão, no cérebro, através das veias pulmonares, coração esquerdo e aorta; a disseminação do câncer do intestino grosso no fígado, através do sistema porta e a disseminação do câncer da mama, nos linfonodos axilares e do câncer da cervix nos linfonodos pélvicos, através dos vasos linfáticos regionais. O papel da anatomia vascular é também evidente em estudos experimentais, nos quais células cancerosas são transplantadas por inoculação intravenosa. As experiências de Fisher com o tumor de Walker de ratos, mostram que as células tumorais são depositadas preferencialmente no fígado,

quando injetadas na veia porta. No meu laboratório, a inoculação intravenosa de várias linhagens de células humanas na veia da cauda de ratos recém-nascidos, dá uma deposição preferencial para crescimento de tumores no pulmão.

O papel do meio local tissular, nas distribuição das metástases de câncer é muito mais difícil de comprovar. Clinicamente, há muitas observações sugestivas dos efeitos locais tissulares, mas estes são raramente convincentes, porque é quase impossível determinar si temos uma anatomia vascular normal ou aberrante. Exemplos clínicos que podem ser citados são: a raridade de metástases de qualquer tipo de tumor nos músculos esqueléticos ou baço, apesar do excelente suprimento de sangue para estas estruturas; além disso o fato de que a metástase hepática do câncer da mama raramente responde ao tratamento sistêmico, mesmo nos casos em que metástases cutâneas ou ósseas no mesmo paciente, respondem a tais tratamentos; finalmente, a preferência do câncer pulmonar de produzir metástases no cérebro, em comparação com as vísceras.

Evidências experimentais do efeito de fatores locais do tecido são de dois tipos gerais. A alteração experimental das condições locais no ponto de deposição de células tumorais, pode influenciar a probabilidade de sucesso na implantação e a velocidade do crescimento subsequente. O decréscimo da implantação tem sido alcançado adicionando-se ao inóculo, células linfóides de um doador imunizado (em vários estudos experimentais em animais) ou células linfóides autógenas do paciente, como se verificou em estudos de auto transplantações de câncer humano. Exceto nestes casos nos quais presumivelmente aumenta a intensidade local de reações imunes específicas contra as células tumorais, manipulações que alteram o meio local tissular tendem a aumentar a probabilidade da implantação e o crescimento das células tumorais. O aumento de crescimento das implantações experimentais, de tumores de animais e humanos, foi produzido em sistemas autótonos, singêni-



cos e alogênicos, adicionando-se células normais mortas ou vivas, no inóculo tumoral, ou traumatizando-se os tecidos no local da implantação.

Recentemente, um tipo de evidência menos artificial foi obtido e que coincide com os estudos de heterotransplantação de linhagens de células cancerosas humanas em ratos recém-nascidos, inoculados por via endovenosa. Linhagens de células HEP<sup>2</sup> e J-III, crescem na supra-renal quase com a mesma frequência com que crescem nos pulmões. Raramente se desenvolvem nos rins e quando o fazem, se localizam somente

nos glomérulos e nunca crescem no fígado e no baço. Em contraposição, linhagens de células C-566 crescem agressivamente no fígado, porém muito escassamente nos pulmões. Culturas de três linhagens de células de linfoma africana de Burkitt, crescem regularmente na área intertubular dos rins. Visto que a via de inoculação para todas estas células, é a mesma, e que o tipo de distribuição de nódulos tumorais não se relaciona com o tamanho das células, parece claro, que esta distribuição é determinada, em grande parte, pelas condições locais do tecido.