



MECANISMO DE FORMAÇÃO DAS METÁSTASES*

FRANCISCO FIALHO**

O estudo do mecanismo da formação das metástases oferece um campo amplo de observação para os anátomo-patologistas e outro, maior, de investigação, para os experimentadores que trabalham com o câncer. Muitos dos problemas que tal assunto provoca ligam-se de maneira direta a outros que, esclarecidos, poderão decididamente contribuir para a solução do câncer. É êsse o caso de várias questões do domínio da química e que estão unidas, intimamente, ao metabolismo celular. Êsse estudo tem sido muito acurado e dêle falar constitui tarefa complexa e difícil.

Procuraremos fazê-lo, aprofundando-nos mais em alguns pontos, tocando mais superficialmente em outros, porém, sempre com o objetivo de poder realizá-lo de modo geral, mais amplo.

Surge, desde o início, a pergunta: porque as neoplasias aparecem distante das áreas onde se originam, isto é, porque produzem metástases? O ra-

ciocínio mais lógico conduz-nos a responder que tal fato acontece pelo caráter proliferativo, com autonomia, que mostram as células neoplásicas. A consequência óbvia da proliferação, praticamente incessante, dos elementos que estruturam, principalmente, as neoplasias malignas, é o seu crescimento, a sua propagação por contigüidade, aproveitando as fendas dos tecidos, os planos que oferecem menor resistência até que surja outra possibilidade, mais temível para o organismo, a penetração na circulação. As neoplasias malignas mais indiferenciadas, porque se apresentam, em geral, com crescimento mais rápido, podem se propagar, mais precocemente, à distância. Há outro fato de real importância, que tem tido demonstração prática e que, por isso mesmo, é de valor no assunto que estudamos: a mobilidade das células malignas. Êsses dois fatores seriam, a nosso ver, aqueles que responderiam à pergunta anteriormente proposta.

A simplicidade, no entanto, com que foi respondido o primeiro problema, encerra, na verdade, grande complexidade. Em outras épocas líamos no livro de Renaud (5) o seguinte: "Para que uma célula cancerosa viva e prolifere, basta que se lhe dê o meio interno". Sabemos, entretanto, no

(*) Relatório apresentado em Panel, como Tema Oficial, por ocasião do IV Congresso Internacional de Câncer, realizado em São Paulo, em 24 de julho de 1954.

(**) Professor de Anatomia Patológica da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Chefe da Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Câncer. Serviço Nacional de Câncer. Rio de Janeiro — Brasil.

momento atual, que isso não é suficiente. Por um lado, a clínica nos mostra que, durante algum tempo, que é bastante variável, o câncer não dá origem a metástases e por outro lado, os estudos experimentais, guardadas as suas naturais e já conhecidas reservas, não conseguem sempre produzir metástases, mesmo quando se injetam células neoplásicas na corrente circulatória. Além disso, todos, nós patologistas em especial, sentimos e observamos a facilidade de penetração dos elementos cancerosos na circulação e nem sempre as metástases surgem. É aqui, precisamente, que reside a complexidade do problema. Diz Willis (8), em seu magnífico livro: "embolia do tumor não é metástase". E o diz bem, com toda a sua respeitável experiência. O destino das células neoplásicas, tão bem estudado pela escola americana e por grande número de autores representantes de outras escolas, é variável e sujeita a uma longa série de fatores, quase todos ainda em especulação. No ponto de vista experimental foi o assunto muito explorado, principalmente nos primeiros 25 anos deste século e agora ultimamente, como por exemplo ainda este ano se bem que indiretamente, no interessante trabalho de Watanabe (7). Iwasaki (3) em 1915, estudou casos de autópsias e fez experiências em animais, nos quais observou a destruição das células de natureza neoplásica no interior dos vasos. Mostrou êle as diversas possibilidades que surgem com a penetração daqueles elementos na circulação: a reação do endotélio, a formação de trombos, com diferentes modos de evolver e considerou, até, a sua destruição pela ação direta do plas-

ma. O que êle escreveu, bem documentado, está praticamente de pé, a exceção da ação do plasma, a qual, hoje, não é acreditada. Watanabe (7), já citado, encontrou, mesmo, nos pulmões de alguns animais com que trabalhou, a formação de calcificações, no meio dos quais existiam células neoplásicas, para as quais admite a origem da reação antígeno-anticorpo. Considera êle, e isso o faz pelo que observou na sua experimentação, que, quando as células penetram na circulação em grande número, têm maiores possibilidades de produzir metástases, do que quando apenas alguns elementos penetram nos vasos. E, mais ainda conclui êle, a propriedade de produzir metástases, não depende das dimensões do tumor, pelo menos no ponto de vista experimental. Parece-nos que dois fatores principais existem, pelo que vimos e lemos de numerosos autores: a) o número das células que penetram na circulação; b) o local de chegada desses elementos. O primeiro fator já foi considerado. O segundo, encerra uma outra série de problemas. Traz, na sua intimidade, a hipótese do "solo", que tão razoáveis ponderações encerra. É fácil admitir-se, realmente, que cada tipo de neoplasia tem suas próprias necessidades, ditadas pelas suas diferentes origens. Aqui é que então surgem, em sua plenitude, as questões de ordem química, o teor do oxigênio e a quantidade de carboidratos que existem nos tecidos e que servirão de "solo" para aquelas "sementes", que proporcionam colheitas tão maléficas ao organismo. Esse ponto é decididamente reforçado por Willis. Serve, também, para explicar muitas outras, como o das preferências

que alguns neoplasmas têm para determinados órgãos, já que a solução dada pelas diversas condições circulatórias daqueles órgãos, não satisfazem de modo mais claro como, por exemplo, o fato comum dos carcinomas broncogênicos produzirem metástases supra-renais. A questão da possibilidade de modificações estruturais de certos tecidos ou órgãos, como os gânglios linfáticos, para receberem as células neoplásicas, não nos parece razoável. É certo que, principalmente os gânglios linfáticos se modificam, na sua intimidade, por causa de produtos vários que se originam no tumor primitivo, conseqüentes a fenômenos inflamatórios, áreas de necrose ou mesmo de outros resultantes do metabolismo do próprio blastoma, porém, não o fazem precipuamente para receberem as células e facilitarem a sua proliferação. Essas considerações também faz Willis, como fizeram outros autores, e, além disso, considera êle que o período mais crítico para a sobrevivência das células neoplásicas, que se destacam do blastoma primitivo, vai do momento em que êles deixam o seu centro de origem até a sua adaptação ao novo tecido.

Fato que tem preocupado aos cancerologistas e que representa ocorrência desanimadora no tratamento das neoplasias malignas, é o das metástases tardias. Como explicá-las? Sem querer advogar a teoria infecciosa do câncer, lembremo-nos do que acontece com a tuberculose orgânica, que surge, em várias localizações, muitos anos após o processo primário. É possível que as células neoplásicas, após a disseminação, por uma das suas vias habituais, se acantonem em certas regiões, e aí permaneçam durante anos.

Nesse caso, é claro, que elas se multiplicariam, para cumprir o princípio biológico da perpetuação. Nessas circunstâncias, teriam possibilidades, novamente, de penetrarem na circulação, porém, talvez o façam em pequeno número e sejam destruídas ou, então, não resistam a condições gerais do organismo, através o seu sistema de defesa. De qualquer modo, teríamos que enfrentar o problema do destino das células cancerosas, que penetram nos vasos. Recordemo-nos, além disso, que são elas elementos de metabolismo diferente do das células normais, de maneira que, não encontrando condições ideais para se multiplicarem em vários órgãos, poderão necessitar de maior tempo para adaptação, quando, então, adquirirão propriedades, que facilitem a propagação à distância. Tais casos são comuns, e se realizam, às vezes, depois de 10 anos de tratamento, o que justifica o valor do seu conhecimento e a tentativa da sua compreensão.

Relacionado, de modo íntimo, a êsses aspectos outro existe, de grande importância e que é o estímulo hormonal, já clássicamente conhecido, na produção de metástases. É sabido que a gravidez acelera, de maneira decidida e de modo espetacular, o desenvolvimento dos cânceres e a produção de metástases. Foi até mesmo êsse fato que criou sérias divergências entre algumas escolas, na conduta terapêutica, por exemplo, do câncer do colo do útero e do da mama, na mulher grávida. Melhorarão as condições do organismo através alterações, que se passam nos diversos órgãos, para a produção de metástases ou a proliferação autônoma será aumentada através a excitação hormonal? Provável-

mente os dois fatores existirão. Acontece aqui o fenômeno observado, em condições semelhantes, no decurso de certas infecções, como por exemplo a tuberculose. E é por isso mesmo que também acreditamos coexistirem os dois fatores. Entre nós, e a propósito dessas rápidas considerações sobre tão importante tema, citamos a observação publicada por Mávio Kroeff. Publicou esse autor caso de fibro-sarcoma da região umbilical que recidivava em cada gravidez da paciente e, a tal ponto, que a mesma diagnosticava a sua nova condição, pela recidiva neoplásica. Os diversos fatos já explorados largamente pelos que tratam de câncer, como por exemplo a castração da mulher com câncer da mama, e a do homem no da próstata, ao lado do tratamento pelos hormônios femininos, com espetacular regressão, se mal que transitória dos focos metastáticos, comprovam a importância do problema e até a utilização prática do seu conhecimento.

Não foi comprovada em cancerosos a presença de substâncias do grupo da imunidade, no entanto, certas condições gerais do paciente, principalmente, em período terminal, impressionaram aos cancerologistas. Nesse período há disseminação pelo organismo, que assiste indefeso a sua própria destruição, por tôdas as vias e por todos os modos. É claro que não nos referimos àquelas neoplasias que mostram, desde o início, caráter sistêmico. Mencionamos, a propósito, a experiência de Foulds, citada por Willis, em que o autor trabalhou com um grupo de animais que sofreram o clássico método de coloração vital e

observou o aparecimento de metástases em órgãos, como o pulmão e o baço, fato que não apareceu em outro grupo de animais, nos quais a coloração vital não foi realizada. É sugestiva a experiência já que sabemos que o S. R. E., tinha sido bloqueado, naquele primeiro grupo, o que evidentemente, criou novas condições. Esse é, como sabemos, um amplo caminho a percorrer, se bem que as aplicações práticas com produtos de órgãos pertencentes ao sistema de Aschoff e Kiyono, não tenham dado resultados satisfatórios.

VIAS DE PROPAGAÇÃO

As neoplasias malignas, como já é por todos conhecida, propagam-se: a) por contigüidade; b) por via sanguínea; c) por via linfática; d) pelo líquido céfalo-raqueano; e) nas cavidades serosas e f) pela via canalicular.

A propagação por contigüidade, aproveitando-se dos espaços naturais, é de observação diária e o seu conhecimento orienta o cirurgião e o radio-terapeuta para melhor tratamento. Várias estruturas: fascias aponevróticas, cartilagens e a própria pele, dificultam a propagação, porém, não constituem contra ela, barreira de grande solidez.

Os vasos venosos são as estruturas componentes do sistema circulatório sanguíneo mais atingidas pelas células neoplásicas. Há, até, algumas variedades de blastomas que dêles se utilizam, habitualmente, no processo de disseminação, como, por exemplo, os condro-sarcomas e os carcinomas dos rins. As veias são atingidas, conforme já foi demonstrado através várias publicações, ou pelas suas paredes, que sofrem verdadeira infil-

tração neoplásica, ou os elementos celulares aparecem na própria luz dos vasos. Aqui nos é dado verificar a veracidade dos achados de Iwasaki anteriormente citados. Verificação também interessante, no ponto de vista científico, é o tamponamento da luz das veias por massa neoplásica contínua, que aí caminha pelo vis a tergo. Observamos dois casos de condrosarcoma que muito bem exemplificam tal fato. Um deles era tumor primitivo do fêmur que, tendo propagado pela cava inferior, tamponou-a em grande extensão, motivando o aparecimento típico da circulação colateral cava inferior. O outro, também primitivo do fêmur, ocupava certa parte do trajeto da veia femoral e, depois, dava origem ao mesmo fato na artéria pulmonar. Ainda outro caso, autopsiado por Amadeu Fialho: sarcoma osteogênico, que penetrando na circulação venosa, produziu metástases na aurícula esquerda. Em todos êsses casos, como seria natural, havia numerosas metástases pulmonares. É óbvio que a importância dêsse tipo de disseminação neoplásica variará com o calibre da veia comprometida. Não quer dizer isso, no entanto, de modo definitivo, que as vênulas, que apresentam tal processo, não possam, também facilitar a propagação blastomatososa.

As artérias são mais poupadas do que as veias, provavelmente, pela própria estrutura de suas paredes.

A questão tão discutida da variação de teor do oxigênio entre veias e artérias, parece-nos não mais merecer a importância primitivamente exaltada, já que o que observamos na cir-

culação pulmonar, representa prova conclusiva a êsse respeito.

Particular atenção reservamos a três fatos: a) à circulação venosa retrógada, b) às anastomoses artério-venosas e c) ao sistema venoso pré-vertebral, descrito por Batson.

É evidente que, tal como acontece na circulação linfática, os obstáculos criados pelas massas neoplásicas, invertem o sentido da corrente circulatória, e, dêsse modo, possibilitam o aparecimento de metástases em distritos outros do organismo, o que não seria explicado pela habitual direção da corrente no interior de determinados vasos, para cada um dêsses distritos. Por êsse mecanismo, que é real e freqüente, não precisamos lançar mão, como em outras épocas foi feito, das anomalias vasculares.

As anastomoses artério-venosas são para nós de grande importância e esclarecem grande parte das chamadas embolias neoplásicas, de tipo paradoxal. Lançávamos mão, a cada passo, da persistência, da comunicação inter-auricular para explicar aquêles tipos de embolias. Nós, que trabalhamos em movimentado serviço de autópsias, não vemos, com freqüência, aquela comunicação. Sabemos, mesmo, como as estatísticas, a êsse respeito, são variáveis. Por outro lado, as anastomoses artério-venosas são cada vez melhor estudadas e demonstradas, principalmente no momento, quando se utilizam injeções de diferentes massas, o que permite a obtenção de moldes dos vasos. Citamos, a propósito, a excelente obra alemã de von Hayek (1), onde essas anastomoses são perfeitamente demonstradas no pulmão, com o auxílio da técnica his-

tológica. Argumentam muitos autores contra essas anastomoses, utilizando-se do raciocínio de que são elas de calibre muito reduzido, o que dificultaria, de certo modo, a passagem de elementos de volume muito maior que as hemátias, que modificam os seus contornos para vencer a redução da luz desses vasos. Acontece, porém, como por exemplo, nos pulmões, que eles não são de calibre tão reduzido, além do fato de que podem aparecer determinadas condições circulatórias, que forçam a passagem do sangue por essas anastomoses, alargando, por esse mecanismo, a sua luz. Acreditamos ser de grande valia o conhecimento dessas anastomoses e que ele nos pode esclarecer, como já dissemos, o aparecimento de numerosas das chamadas embolias paradoxais.

A circulação venosa pré-vertebral foi descrita por Batson e demonstrada de modo exaustivo, principalmente em animais, com o auxílio da radiologia. É ela grande fonte de explicação do modo de propagação dos tumores, através o sistema de veias avalvuladas de que é, em grande parte, constituída. Sobre ela não insistiremos, por ser demasiadamente conhecida.

Temos a impressão, como já dissemos, de que as anastomoses artério-venosas e a circulação pré-vertebral constituem dois grandes passos no estudo da propagação dos tumores e no mecanismo da formação das metástases.

VIA LINFÁTICA

É utilizada, freqüentemente, para a propagação das neoplasias malignas. O fato de ser preferida, quase com exclusividade pelos carcinomas, não

é hoje admitido de maneira formal. Vários sarcomas, como o de Ewing, dela se utilizam. Já vimos metástases ganglionares de fibro-sarcoma e de condro-sarcoma. Os dois tipos de propagação: o embólico e o de permeação, foram verificados e são admitidos, fato do qual se utiliza largamente a técnica cirúrgica. Também importante e demasiadamente conhecido é o comprometimento do canal torácico, com tôdas as suas conseqüências. Queremos, no entanto, reforçar aqui um conhecimento já antigo e de real valor; referimo-nos à circulação retrógrada linfática. Aqui atinge ela a máxima importância, porque o vis a tergo, comparado com a circulação sanguínea, é praticamente nulo. Dêsse modo, a inversão da corrente da linfa assume grande importância e explica numerosos casos das chamadas metástases cruzadas. Ela é demonstrada, de modo seguro, nos carcinomas brônquicos com metástases ganglionares abdominais e assume grande importância nas comunicações pleuro-pulmonares. Sabemos hoje da importância enorme das relações linfáticas pleuro-pulmonares e a sua aplicação em numerosas infecções e micoses pulmonares. Recordamo-nos, aqui, da invasão neoplásica pelos linfáticos do pulmão, que constitui a impròpriamente denominada linfagite carcinomatosa. Em outras localizações, como na mama, há até quadros clínicos especiais, com o aparecimento do vulgarmente chamado câncer inflamatório do órgão e que constitui, pelo motivo da infiltração, contra-indicação de tratamento cirúrgico.

A importância dessa via é amplamente conhecida e deve, de fato, ser

grande, quando, em última análise, sabemos das suas íntimas relações com a circulação sanguínea e, ainda mais, não ignoramos que os gânglios, onde se localizam as metástases, servem como novas sedes, de onde saem as células neoplásicas, para a sua aventura, muitas vezes com êxito, de formar novas metástases.

VIA CANALICULAR

É constituída pelas estruturas tubulares, revestidas por vários tipos de epitélio. Na literatura encontramos casos de propagação pelo tubo digestivo, e outras mais freqüentes, de metástases vesicais de tumores renais, por via ureteral. Nós já vimos caso de metástase intra-uretral, secundária à carcinoma da bexiga. É verdade que essa via não é tão freqüente, porém, deve ser devidamente considerada.

VIA LIQUÓRICA

Só é utilizada, pelos tumores do sistema nervoso central. É rara. Entre nós existe caso estudado por Annes Dias e Amadeu Fialho, de metástase bulbar de pinealoma. Aliás, essa propagação tem sido observada nessa variedade de neoplasia.

PROPAGAÇÃO NAS CAVIDADES SEROSAS

É clássica e conhecida, com maior ocorrência, para os tumores do tubo digestivo e os ovarianos. A presença de células neoplásicas, no líquido ascítico, que muitas vezes aparece, tem sido muito explorada pelos citologistas, se bem consideremos nós, a não ser quando nos é dado a observação

de estruturas mais bem definidas, como tubos glandulares, como método enganador de diagnóstico. Queremos, nesse assunto, chamar a atenção para a propagação linfática, que aqui é freqüente e que, por êsse motivo, pode ser responsabilizada, em vários casos, pela formação de focos metastáticos.

Chegamos agora a dois problemas que muito têm preocupado aos cancerologistas: as metástases de tumores benignos, e o conceito dos focos leucêmicos.

De quando em quando, encontramos na literatura e temos mesmo oportunidade de estudar casos de blastomas benignos, que se propagam à distância. É êsse o problema dos adenomas da tireóide, ao lado do das metástases dos tumores ósseos benignos, de células gigantes. As possibilidades das neoplasias benignas darem metástases são remotas e dependem, em grande parte, das suas particularidades estruturais, como por exemplo, as cápsulas que algumas apresentam. É preciso, no entanto, não esqueçamos que, fundamentalmente, representam êles processos iguais aos de natureza maligna, já que são também, hiperplasias de caráter autônomo. Pode ser que as células malignas possuam condições especiais que facilitam a sua existência até se adaptarem ao novo órgão e recomeçarem a multiplicação. Lembremo-nos, no entanto, como já sabemos, que muitas delas são destruídas e que essas condições não estão provadas. Assim sendo, e como não possuímos, pelo menos até o momento, condições outras, fornecidas pela físico-química, capazes de nos permitir, com segurança, o diagnóstico diferencial en-

tre as neoplasias benignas e as malignas, restam-nos os dados fornecidos pela histologia e o comportamento clínico dessas formações. O comportamento biológico dos blastomas é que nos orienta, quanto a sua benignidade ou malignidade. E o comportamento biológico de tais formações nos é somente dado apreciar no ponto de vista anátomo-clínico. Por êsse motivo é que achamos que se uma neoplasia benigna, no ponto de vista histológico, se propaga à distância deve passar a ser considerada como maligna. O que é, por outro lado, muito interessante é que algumas dessas metástases mantêm, à luz da histologia, os caracteres gerais de benignidade e, no caso dos tumores funcionantes, conservam as suas atividades hormonais. Há, no entanto, alguns casos, em que a procura minuciosa, revela a transformação maligna. Observamos, há algum tempo, um desses casos. Tratava-se de uma paciente com tumor no crânio, com destruição de área da calota. O exame histológico dessa formação revelou a estrutura habitual dos bócios coloides. A paciente morreu durante a intervenção e nos foi dado realizar a autópsia, se bem que parcialmente. A glândula tireóide foi retirada, dividida em certo número de fragmentos e foram realizados exames em cortes seriados. É verdade que êsses exames não foram completos, no entanto, em número considerável de lâminas que estudamos, não conseguimos encontrar formações com os caracteres dos blastomas; tratava-se, apenas, de bócio coloide, com acentuadas alterações regressivas, aqui e ali, com discretas áreas de hiperplasia. O tumor do crânio, em grande extensão, tinha a estrutura dos bócios.

Sòmente, no diploe, que marginava o tumor, encontramos áreas de tipo maligno. Nesse caso, portanto, nem mesmo um blastoma, com as características gerais de tais formações, encontramos na tireóide. Outro caso vimos bastante semelhante a êsse, quanto à localização secundária, isto é, metástases da abóbada do crânio, cujo exame revelou adenoma micro-folicular.

Há, então, pelo que já vimos e conhecemos da literatura, possibilidades de penetração na corrente circulatória de células de várias neoplasias benignas, originando metástases. Isso não constitui, entretanto, fato comum. Parece-nos que o caráter autônomo que tais formações apresentam, justificam, ao lado de outras condições ainda desconhecidas para nós, o aparecimento das metástases.

O outro aspecto por nós ventilado, o da transformação maligna, no foco secundário, representa apenas, uma possibilidade evolutiva dos blastomas benignos, ou então uma indiferenciação maior, como acontece, freqüentemente, nas metástases das neoplasias malignas.

Alcançamos agora, o assunto dos focos das várias localizações dos processos leucêmicos. A sua localização em alguns órgãos, como o fígado e o baço, é para alguns autores, o retôrno à atividade fetal dos referidos órgãos. Nos gânglios, a potência evolutiva de células indiferenciadas aí existentes, justificariam, praticamente, o mesmo conceito. Sabemos, até, que alguns consideram tais localizações viscerais, como estimuladas pelas próprias células imaturas, em circulação. Consideramos, que, realmente, têm êstes estudiosos, motivos razoáveis para pen-

sar em um retôrno à atividade funcional. Não podemos deixar de pensar, entretanto, em outros aspectos. As leucemias, em suas diversas variedades ou em certas fases do seu decurso, aproximam-se, e até mesmo se identificam, no ponto de vista anátomo-clínico, aos blastomas malignos. Por outro lado, determinadas localizações, fazem-nos considerá-las como verdadeiras metástases; as cutâneas, as do pericárdio e as cerebrais, por exemplo. Já estudamos caso de leucemia aguda, com localizações uterinas e ovarianas. Duas autópsias fizemos, uma de leucemia linfóide aguda e outra de linfo-sarcoma, com localizações pericárdicas. As encontradas no caso de linfo-sarcoma, chegaram a nos sugerir, ao lado de outros achados, a transformação para leucemia. O mielograma, no entanto, realizado durante o tratamento da paciente, revelou medula normal, sem mesmo encontrar-se em hiperplasia. Conhecemos casos de literatura, como por exemplo no livro de Heilmeyer (2), que mostra fotografia de paciente com leucemia linfóide com grandes tumores cutâneos.

Acreditamos, por êsses motivos, que êsse é um problema, ainda em equação, e de conceito uniforme difícil de ser dado.

Do que escrevemos, podemos tirar as seguintes conclusões e deduções: 1) Na formação das metástases existem condições de um lado, inerentes às próprias células neoplásicas e, de outro ligadas ao organismo em geral e, principalmente, às condições do órgão, aonde chegam aquêles elementos. Essas últimas condições não são, no momento, conhecidas por nós, de-

vendo ser prestados grandes esclarecimentos através as pesquisas de ordem físico-química. 2) O destino das células, que penetram na circulação é variável, muitas desaparecendo. Nesse processo de destruição há vários fatores em jôgo, quase todos no momento, por nós desconhecidos. Os estudos experimentais contribuíram, de modo bastante eficaz, para êsse conceito.

3 — Fatores hormonais influem, de maneira acentuada, aumentando, direta ou indiretamente, a formação de metástases.

4 — No estudo das vias utilizadas para propagação dos tumores, damos real importância, ao lado do que já é considerado clássico, às anastomoses artério-venosas e à circulação venosa pré-vertebral, descrita por Batson. A circulação retrógada é, para nós, digna de ser tomada em consideração.

5 — As neoplasias benignas têm, como já se verificou na prática, possibilidades de originarem metástases. Nessas circunstâncias, apesar de apresentarem, à luz da microscopia, caracteres de benignidade, consideramô-las, no ponto de vista anátomo-clínico, como malignas.

6 — O problema das localizações viscerais das leucemias não possui, ainda, conceito uniforme definido.

7 — Muitos fatos no mecanismo de produção das metástases estão esclarecidos pelo menos parcialmente, grande parte, porém, infelizmente, ainda é por nós ignorada. É êsse um assunto, cujo estudo deve ser cada vez mais estimulado, em grande parte através a experimentação, isso porque, por seu intermédio, poderemos

chegar a conclusões preciosas para o esclarecimento do problema do câncer, em geral.

BIBLIOGRAFIA

1. HAYEK, HEINRICH VON — Die menschliche Lunge. Springer Verlag, 1953.
2. HEILMEYER, L. — Enfermedades de la Sangre. Ed. Labor S. A. Madrid, 1946.
3. IWASAK, T. — Histological and experimental observations on the destruction of tumors celles in the blood vessls. J. Path a Bact: 20: 85 — 105, 1915.
4. LEVIN, I. and SITTFIELD, M. J. — On the mechanism of the formation of metastases in malignant tumors; an experimental study. J. Exper. Med. 14: 148-158 Pl 18-19 — 1911.
5. RENAUD, M. — Les cancers et leurs complications. Masson et Cie., 1927.
6. TAKAHASHI, M. — An experimental study of metastasis. J. Path & Bact. 20: 1 — 13, 1915.
7. WATANABE, SATORU — The metastasizability of tumor cells. Cancer 7: 215 — 223, 1954.
8. WILLIS, R. A. — The spread of Tumors in the human body. Butterworth & Co. 1952.