

A Biologia e a Clínica do Câncer

Paulo Cesar Fructuoso¹

Resumo: Apresentamos no presente artigo os conceitos atuais da biologia molecular do câncer. Trata-se de uma área relativamente nova do estudo e compreensão de uma doença que atinge cerca de cinquenta por cento de toda a humanidade podendo ou não se manifestar clinicamente. A descoberta dos oncogêneses e dos genes repressores, diretamente envolvidos na carcinogênese espontânea ou provocada assim como a forma pela qual os tumores malignos se desenvolvem, neutralizam as defesas imunológicas do hospedeiro, se vascularizam, crescem e sofrem metástase veio lançar luzes inéditas sobre como e onde atuar para evitar o aparecimento do câncer; diagnosticá-lo em suas fases iniciais e debelá-lo, mesmo em suas etapas tardias. Os princípios que rapidamente estão emergindo a cada ano impressionam pela quantidade de particularidades bioquímicas, moleculares e genéticas envolvidas na fisiopatologia de cada tumor, levantando questões e elucidando importantes que fatalmente levarão mais cedo ou mais tarde à cura definitiva dessa doença.

Introdução

No primeiro estágio da medicina, xamãs e místicos vasculharam penosamente o reino vegetal durante milhares de anos, à procura de ervas que pudessem afugentar os “espíritos temidos”, por vezes deparando com remédios valiosos que são utilizados até hoje. Alguns de nossos medicamentos comuns tiveram origem durante esse estágio primitivo, porém importante da evolução das civilizações. Mas para cada erva que, por tentativa e erro, se mostrava efetiva contra certos males, havia inúmeras outras que não davam qualquer resultado, algumas chegando mesmo a prejudicar os pacientes.

O segundo estágio da medicina, já com os procedimentos cirúrgicos em rápida ascensão graças à descoberta da anestesia, começou após a Segunda Guerra Mundial, com a distribuição em massa das vacinas e antibióticos. Graças ao trabalho pioneiro de Alexander Fleming muitas doenças causadas pelos microrganismos foram derrotadas algumas, porém, temporariamente. Os médicos de então viram seu status de profissionais da saúde ser elevado e assim sua respeitabilidade, pois os antibióticos e as vacinas de fato permitiram curar e prevenir doenças para as quais no passado só podiam fornecer tratamento paliativo e em grande parte ineficaz.

A época atual registra o ingresso no terceiro estágio da medicina: o da “tecnológica médica” e da “medicina molecular”, o mais empolgante e profundo de todos até então. Sofisticados equipamentos como a Tomografia Computorizada a Ressonância Magnética e a Tomografia por Emissão de Prótons diagnosticam quase tudo. A tecnologia avançada permite que microcâmaras de televisão vasculhem através de mínimas incisões todo o corpo humano e com o auxílio de delicados instrumentos, os cirurgiões sejam capazes de realizar atos assombrosos na extração de tumores, coágulos e correção de defeitos orgânicos. Pela primeira vez na história, cada nível de uma enfermidade, proteína por proteína, molécula por molécula e até átomo por átomo, está sendo revelado. Com a estratégia de defesa utilizada por cada agente patológico desvendada, os cientistas modernos leem avidamente como um general o mapa genômico de cada inimigo identificando os pontos fracos de sua armadura molecular contra os quais são lançadas então as baterias medicamentosas, também moleculares, com eficácia cada vez maior. Estima-se que a

¹ Médico formado pela UFRJ em 1975. Professor adjunto de Clínica Cirúrgica da Escola de Medicina Souza Marques. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Especialista em Cirurgia Geral e Videolaparoscópica, em Cirurgia oncológica, em Mastologia. Mestre em Cirurgia Gastroenterológica pela UFF.

partir de 2020, uma enciclopédia de genes ligados ao câncer seja também identificada e assim classes inteiras de tumores malignos se tornarão curáveis. Algumas correntes científicas depositam tamanha confiança na evolução dos conhecimentos genéticos e biomoleculares que chegam a afirmar que em duas décadas a utilização da quimioterapia, da radioterapia e mesmo da cirurgia serão ultrapassados pelas novas modalidades de terapia do câncer.

Todo esse progresso deve-se ao trabalho incansável de pesquisadores do fenômeno vida que se dedicaram inteiramente ao estudo cada vez mais profundo das células revelando tanto em linhas gerais como em detalhes mais profundos, como elas crescem, se diferenciam, se organizam em tecidos, se dividem, multiplicam e transmitem suas características à descendência.

Essa revolução, que começou no meio do século XX com a descoberta da dupla hélice do ADN por Watson e Crick, continua até hoje e os conhecimentos trazidos pela Biologia Molecular que se desenvolveu em seguida acabaram por trazer soluções para o problema mais profundo da biologia: Como a constituição genética de uma célula e de um organismo determina sua forma e sua função; e como tal mecanismo incrivelmente preciso sofre desarranjos que, ocorrendo em uma única célula dentre trilhões de outras pode levar à morte. Sem essa base molecular, a moderna pesquisa do câncer, assim como outras disciplinas biológicas, teria permanecido uma ciência descritiva limitada a catalogar diversos fenômenos biológicos, sem saber explicar a mecânica de como ocorrem. Hoje, nossa compreensão de como as neoplasias malignas se originam está sendo continuamente melhorada por descobertas em diversos campos de pesquisa, a maioria das quais realizada nas ciências da biologia molecular e da genética.

A Genética do Câncer

O câncer é a doença genética mais comum conhecida e é causada pelo acúmulo progressivo de mutações somáticas em genes que codificam proteínas envolvidas na regulação da mitose. Devido à complexidade e a existência de vias alternativas no controle da proliferação celular, é necessária a ocorrência de mutações adicionais e sucessivas em diferentes genes para que haja a formação de um tumor. Nesta linha de raciocínio, cada tipo de neoplasia apresentará um conjunto específico de mutações diferente dos demais. Noventa por cento dos tumores malignos são decorrentes de anomalias nos cromossomas de células somáticas sendo denominados de esporádicos, os dez por cento restantes são cognominados como hereditários desde que as mutações ocorrem nos cromossomas sexuais ou na linhagem germinativa. (1)

Denominam-se proto-oncogenes os genes que regulam positivamente a divisão das células, sendo extremamente ativos durante o desenvolvimento embrionário e fetal período este em que ocorre uma intensa e rápida proliferação celular absolutamente controlada. Observemos que o crescimento de um embrião pode se assemelhar em velocidade, ao crescimento de um tumor. Quando sofrem mutação, porém, um “proto-oncogene” pode estimular de forma descontrolada o crescimento de uma célula que passa a se dividir antes de se diferenciar e alcançar seu tamanho normal. Este “proto-oncogene” mutado é então denominado “oncogêne”. Observou-se que uma única alteração dita pontual no genoma, pode causar a transformação de um “proto-oncogene” em um “oncogêne”. É o que acontece, por exemplo, quando na sequência do ADN constituinte do “proto-oncogene H-ras” normal ocorre a substituição de uma única base G (guanina) por uma T (timina) convertendo o gene normal em um potente oncogêne. Como são genes predominantemente dominantes, basta a alteração de um dos dois alelos da célula para a manifestação do fenótipo mutado (2).

Os genes supressores tumorais, ao contrário dos proto-oncogenes, atuam restringindo a proliferação celular e a inativação desses genes está associada a uma perda da função que contrabalança a ação dos proto-oncogenes. Como os genes supressores são predominantemente recessivos há necessidade da mutação gênica dos dois alelos para a manifestação do fenótipo

tumoral. O principal gene supressor envolvido com o câncer é o p53, alterado em mais de sessenta por cento dos tumores malignos. Observemos que em um tumor cuja maioria das células apresente ainda o p53 pelo menos parcialmente funcional, tenderá responder bem ao tratamento pela Radioterapia porque como as radiações ionizantes promovem profunda destruição do ADN, o p53 detectará quimicamente a impossibilidade de sua correção e induzirá estas células à apoptose (3). Quando tais tumores retomam seu crescimento, ou em outras palavras se tornam rádio-resistentes, a interpretação lógica é que as células com p53 inoperante pelas mutações sofridas se tornaram maioria. Outro fator importante que explica a boa resposta à Radioterapia principalmente em tumores bem vascularizados e, portanto, com rápido crescimento. O grande aporte de sangue arterial ao sítio tumoral trazido pelos vasos neoformados promove altas concentrações de oxigênio nessas áreas. A interação das radiações ionizantes com o oxigênio leva à formação desses radicais que embora possuam meia-vida muito curta, em torno de milésimos de segundo, são altamente lesivos ao ADN e à constituição proteica de qualquer célula.

Uma terceira classe de genes ditos reparadores, está envolvida no processo de carcinogênese (4). Trata-se de genes relacionados com o reparo do ADN e que monitoram a integridade do genoma reconhecendo e corrigindo as alterações no pareamento entre as duas fitas do ADN ocasionadas por lesões ou erros ocorrentes durante a replicação. Defeitos nessa família de genes promovem

uma instabilidade genética na célula, favorecendo o acúmulo de mutações outras e consequentemente o desenvolvimento dos tumores. Tais genes, cujo mais importante é o P21, são também acionados pelo gene supressor p53 que ao detectar o defeito paralisa a evolução do ciclo celular nas etapas finais da Fase G1, evitando assim que a anomalia alcance a Fase S

onde ocorre a duplicação do ADN e consequentemente a incorporação da mutação que será transmitida às gerações celulares futuras. Corrigido o defeito, o p53 reduz seu produto proteico

liberando a progressão do ciclo celular que ingressa então na Fase G2, caracterizada pela presença de duas moléculas de ADN completas na mesma célula, e finalmente alcança a Fase M onde pela mitose cada molécula fica incorporada a uma das duas células filhas. Uma quinta fase pode ser incluída no contexto: a fase G0, que representaria as células em estado de latência fora

do ciclo celular (5). O melhor exemplo seriam as células da medula óssea onde 85% permaneceriam em G0 e somente 15% no ciclo celular. Caso houvesse alguma hemorragia as frações se invertermam diante da necessidade de produção de novas células sanguíneas (Figura 1).

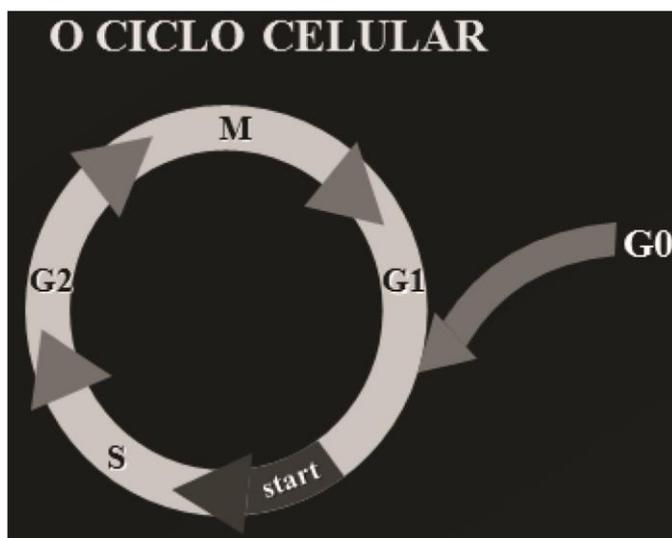


Figura 1

Um quarto fator deve ser considerado: Todos os seres humanos desenvolvem em algum momento de sua existência alguma célula neoplásica. Porque então todos não desenvolvem a doença. A resposta está no sistema imunológico. Tais células erroneamente programadas expressam em sua superfície proteínas estranhas ou “not self” que são detectadas como antígenos pelas defesas orgânicas e eliminadas. O canceroso é aquele que em algum momento de sua vida biológica sofre uma depressão em seu sistema imunológico permitindo assim que uma célula maligna escape e forme um tumor ou então que tais defesas se esgotem pela quantidade de células anormais neofornadas, é o que acontece, por exemplo, nos tabagistas. Entre as várias causas de depressão imunológica citam-se as medicamentosas, as infecciosas como a causada pelo HIV e até mesmo traumas psíquicos.

Há que se observar que, embora as mutações neoplásicas possam ocorrer sem agentes promotores sendo denominadas espontâneas, na maioria dos casos têm como causa os chamados agentes cancerígenos que são subdivididos em químicos, físicos e biológicos. Como principais exemplos são citados o 3.4 benzopireno, considerado um dos mais potentes agentes cancerígenos químicos que a ciência conhece, e presente entre milhares substâncias nocivas derivadas do tabaco queimado; os radicais livres de oxigênio lesivos ao ADN e existentes em grande quantidade na carne vermelha; a radiação solar ultravioleta do tipo beta e o vírus HPV relacionado com o câncer do colo uterino.

Células Tronco Tumorais

Sempre se questionou porque somente cinquenta por cento da humanidade é atingida pelo câncer. Se o organismo físico humano é formado por mais de cem trilhões de células seria de se esperar que um percentual bem maior de seres humanos fosse acometido pela doença, talvez próximo à totalidade, em decorrência da altíssima probabilidade proporcionada pelo número de células componentes do organismo humano. Constatou-se que nem toda célula é capaz de dar origem a um tumor porque não vivem o suficiente para acumularem as mutações necessárias à transformação maligna. As células da mucosa gástrica, por exemplo, possuem meia vida de três dias, as do epitélio colônico cinco dias, enquanto que as células tronco colo-retais situadas na base das criptas intestinais mostram um ciclo de vida com duração superior a um ano. O paradigma de que todos os tecidos possuem células tronco passou a ser estendido também para o câncer. As células tronco tumorais, ou câncer “stem cells”, são fundamentais em muitos tipos de neoplasias e a sua eliminação específica passou a ser uma opção terapêutica das mais importantes já que representam a fonte de formação de todas as outras células tumorais (6, 7). Assim, como as células tronco adultas normais têm a capacidade de regenerar tecidos sadios, as células tronco tumorais suprem os tecidos tumorais permanentemente com novas células também tumorais sendo ainda as mais habilitadas à migração metastática. Tais unidades celulares precursoras mostram resistência à maioria das drogas tradicionais, o que explicaria a recidiva de muitos tumores aparentemente curados. Se tais células tronco tumorais não forem completamente eliminadas sempre haverá a possibilidade do retorno da doença.

Angiogênese Tumoral

Nenhum tumor cresce e se desenvolve sem sangue, ou em outras palavras, sem oxigênio e nutrientes. Até aproximadamente uma população de um milhão de células, na maioria dos casos um tumor pode se nutrir por difusão, ou seja: Os nutrientes saem dos capilares sanguíneos mais próximos, migram pelo interstício e alcançam tumor. No caso dos carcinomas ou tumores malignos de origem epitelial, estes se mantêm acima da membrana basal sendo denominados como carcinomas in situ. Da mesma forma em sentido contrário, os metabólitos ou lixo celular são eliminados pelas células neoplásicas e também por difusão alcançam os capilares venosos (8). Tal

situação beneficia as células periféricas da massa neoplásica que serão primeiramente alcançadas pelos nutrientes e oxigênio carreados pelo interstício. O sistema se manterá sem aumento populacional importante e sem metastização caso nenhuma outra condição interfira no processo. Poderíamos dizer que a população mitótica maior na periferia se acha em equilíbrio com a fração apoptótica maior no centro da massa mantendo o tumor numa espécie de estado latente. Três são os principais fatores capazes de quebrar o equilíbrio entre as duas frações celulares: A acidose decorrente do acúmulo de metabólitos teciduais; a hipoglicemia e a hipóxia, esta última a mais importante. Sob tal regime de stress as células tumorais e não tumorais também presentes na neoplasia começam a emitir poderosas substâncias mitóticas que migrando também pelo interstício alcançam o endotélio dos capilares estimulando suas células a se reproduzirem em vertiginosamente (Figura 2). Normalmente uma célula endotelial apresenta meia vida de trezentos dias, porém, sob ação destas substâncias conhecidas como Fatores de Angiogênese Tumoral, passam a se dividir a cada três dias. Tamanha é a velocidade de multiplicação das células endoteliais sob ação dos FAT que se torna impossível a formação de uma vascularização normal. Longos trechos desta rede neoconstituída apresentam defeitos como excesso ou falta de porosidade; shunts arteriovenosos anômalos; vasos terminais em fundo cego e ausência de camada muscular (Figura 3). Esta última aberração explica porque os tumores cancerígenos facilmente sangram ao toque (Figura 4). Uma hemorragia grave é passível de ocorrer mesmo em uma simples biópsia incisional na qual um pequeno fragmento do tumor é removido. O ideal é que a biópsia seja extraída da periferia da lesão incluindo com o fragmento tumoral um pequeno segmento de tecido em área sã que possa sustentar um ponto hemostático. Este é também o motivo principal de extrair um tumor maligno com adequada margem de segurança. Quanto mais próximo da área neoplásica for o corte maior o risco hemorrágico e maior a possibilidade de se deixar tumor residual microscópico.

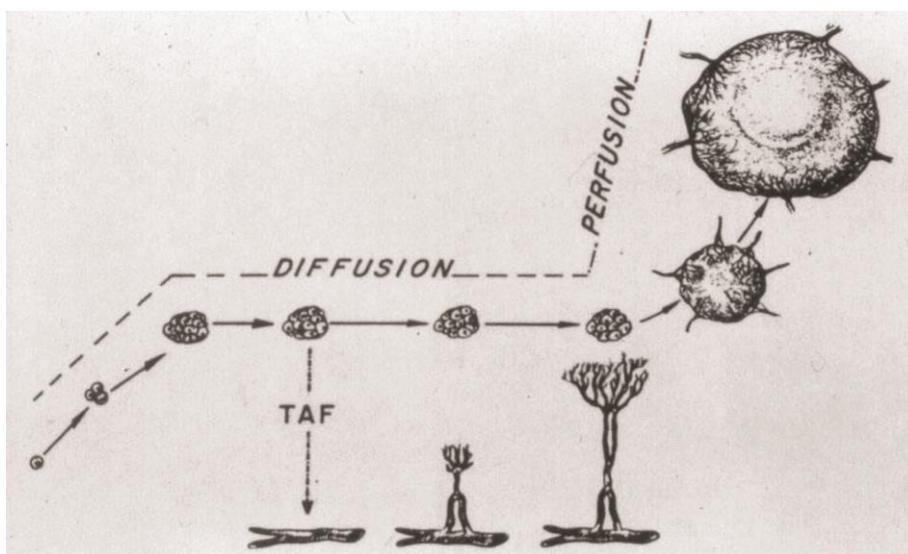


Figura 2

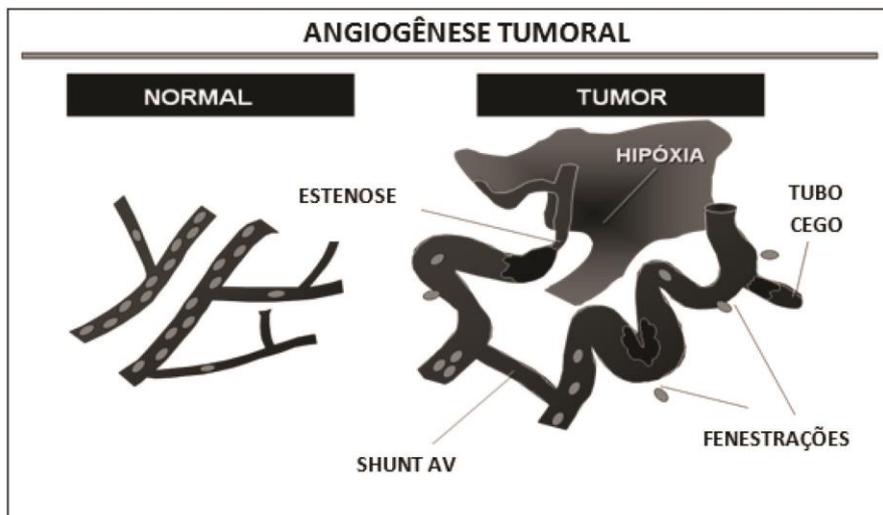


Figura 3



Figura 4

O principal Fator de Angiogênese Tumoral conhecido é VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular), presente em numerosos tipos de tumores como, por exemplo, os sarcomas ou neoplasias mesenquimais (9, 10). Alcançada pela vascularização neo-formada, a massa tumoral passa a ser alimentada por perfusão e não mais por difusão, o que promove grande aporte de nutrientes e oxigênio às células cancerígenas concedendo uma enorme vantagem à fração mitótica componente do tumor que então ultrapassa em muito a fração apoptótica. Esta multiplicação desenfreada rompe a membrana basal, em se tratando dos carcinomas, invade os tecidos vizinhos e se metastiza. Na maioria dos casos são as metástases que levam o paciente ao óbito.

A Biologia das Metástases

Uma paciente portadora de um câncer mamário, não chegará ao óbito pela presença do tumor em sua mama e sim pela disseminação metastática da doença que alcançará órgãos vitais como os pulmões e o cérebro. O principal sítio metastático da doença, no entanto são os ossos. Se um

tumor maligno for descoberto antes da metastização poderá ser removido levando à cura do hospedeiro. Quais os mecanismos pelos quais uma célula neoplásica se desprende de um tumor primário e, alcançando longas distâncias, implanta um foco secundário?

As células epiteliais que quando mutadas *dão origem aos carcinomas fixam-se à membrana basal através de proteínas componentes do citoesqueleto denominadas integrinas e lamininas e entre si pelo entrelaçamento de outras proteínas designadas como caderinas e claudinas entre outras. Tais ligações formam paliçadas tão resistentes que nem a água as atravessa. As células mesenquimais, origem dos sarcomas, que apresentam grande capacidade de locomoção e diferenciação em outras células, sustentam-se à custa de ligações com a rede de fibras colágenas através de integrinas e fibronectinas. O comportamento metastático implica em mutações que alterem estas proteínas de ligação facilitando tanto o desprendimento das células neoplásicas do tumor primário quanto sua infiltração pelos tecidos adjacentes (11). A disseminação carcinomatosa se faz preferencialmente por via linfática embora a via sanguínea não esteja excluída, enquanto a sarcomatosa quase exclusivamente por via sanguínea. A predominância da via preferencial linfática para a metástase carcinomatosa, decore do fato de tais neoplasias se desprenderem do tumor primário em blocos e não em unidades celulares como acontece com os sarcomas. Como o diâmetro das porosidades linfáticas é bem maior do que a dos capilares sanguíneos é mais fácil a penetração dos trombos tumorais no interior dos vasos linfáticos.*

Invadida a luz seja do capilar linfático ou sanguíneo tem início a severa via crucis de uma célula tumoral. Estima-se que somente 0,01% das células que se desprendem de um tumor primário sejam capazes de produzir um tumor secundário ou metastático. As etapas de tal migração a partir da ultrapassagem da membrana basal podem ser resumidas na seguinte sequência exposta na figura 5.

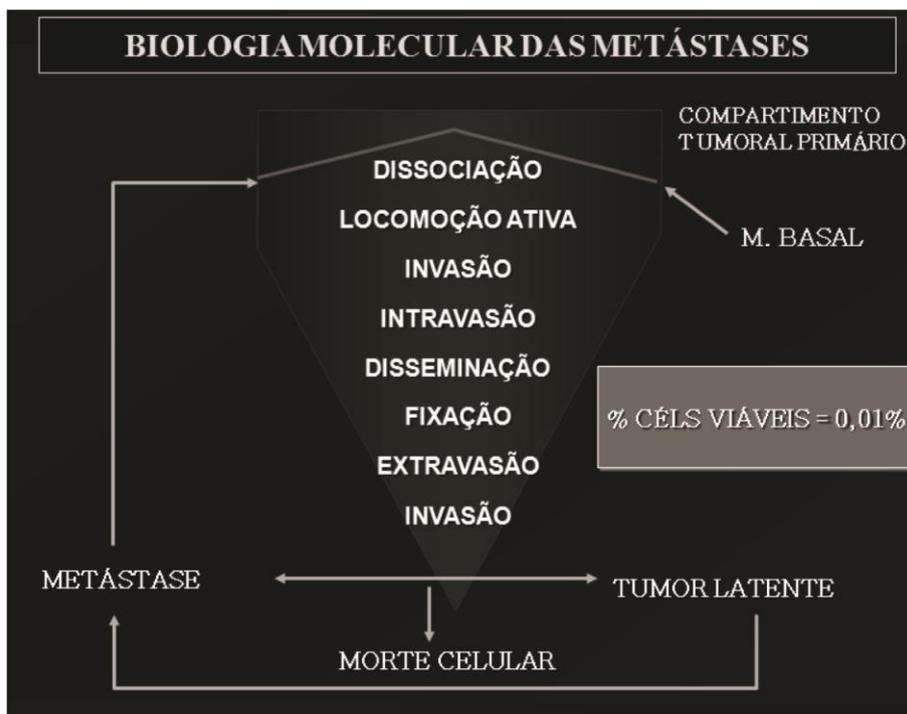


Figura 5

Vencidas as etapas de migração, caso a célula tumoral sobreviva à turbulência da corrente sanguínea e aos ataques das defesas imunológicas do hospedeiro, três vertentes possíveis se apresentam: Ou a célula ingressa na via da auto-eliminação conhecida como apoptose, ou

permanece em latência por períodos variáveis de acordo com sua constituição genética e relacionamento biomolecular com o sítio de implantação, ou dará surgimento a um tumor secundário que, seguindo o mesmo padrão biológico comportamental do primário que lhe deu origem será passível de lançar novos núcleos metastáticos mais distantes.

Algumas particularidades do mecanismo metastático são ainda intrigantes mesmo para pesquisadores mais experientes. É o caso, por exemplo, da chamada transição epitélio-mesenquimal (TSE). Uma célula mesenquimal é dotada de um alto poder de translocação o que a permite se deslocar para um sítio distante de onde se encontra a fim de repor alguma perda tecidual que haja ocorrido. Em ali chegando se diferencia e se multiplica suprimindo assim a perda celular específica. Uma célula epitelial normal ao contrário, é fisiologicamente preparada para permanecer em seu local de origem. As células da mucosa gástrica ou da pele não migram para outros sítios, quando, no entanto sofrem a transformação carcinomatosa e adquirem o potencial metastático incorporam em si características mesenquimais, se deslocam e ao atingir algum sítio distante propenso à sua ancoragem readquire suas características epiteliais. Observe-se que não estamos lidando com células normais e sim cancerosas, desreguladas, alteradas geneticamente, como então de forma tão surpreendente assim se modificam transmutando-se em tipos celulares tão diversificados?

Outras características dizem respeito a alguns metabólitos tumorais relacionados com as metástases ósseas. Algumas proteínas produzidas pelo tumor primário possuem uma constituição molecular semelhante ao paratormônio aumentando assim a eliminação de cálcio pelo osso. Caminhando à frente das células tumorais podem provocar cavidades líticas na estrutura óssea que, desmineralizada, facilita o alojamento das células metastáticas. Outros metabólitos tumorais possuem constituição *molecular próxima à calcitonina que aumenta o depósito de cálcio no osso engrossando sua estrutura*. Tanto as metástases ósseas líticas quanto as do segundo tipo chamadas blásticas provocam fraturas patológicas, aquelas que ocorrem espontaneamente ou sem trauma. As primeiras por enfraquecerem o osso as segundas por o tornarem mais rígido.

Além das fraturas patológicas e hipercalcemia as metástases ósseas podem apresentar outras duas síndromes: a síndrome algica e as compressões radiculares.

Manifestações Clínicas

Vencidas as primeiras etapas do desenvolvimento de um tumor maligno suas manifestações clínicas dependerão de sua localização anatômica e seu tamanho. Um tumor localizado no colédoco terminal ou na papila duodenal, mesmo com pequenas dimensões tenderá a promover icterícia, no entanto, em sua grande maioria as neoplasias iniciais serão assintomáticas com algumas outras exceções como, por exemplo, os tumores cerebrais. A literatura médica cita como os principais sinais de alarme os seguintes: Perdas sanguíneas anormais por qualquer orifício natural do corpo; emagrecimento e/ou anemia sem causa aparente; nódulos ou espessamentos principalmente nas mamas e nas áreas onde existam grupos de linfonodos periféricos; distúrbios na deglutição; rouquidão persistente da voz; modificações súbitas em sinais cutâneos pré-existentes; feridas que não cicatrizam; alternância entre diarreias e prisão de ventre; febre de origem desconhecida; anorexia, emagrecimento e astenia entre outros. Em pacientes com queixas dispépticas acima de quarenta anos é mandatória a endoscopia digestiva alta assim como a endoscopia digestiva baixa ou colonoscopia diante da referência a fezes sanguinolentas. Pacientes com pneumonia de repetição podem levantar a suspeita de tumores pulmonares mesmo com pequenas dimensões. Tais lesões podem dificultar a eliminação de secreções *em seguimentos brônquicos periféricos criando um meio de cultura favorável a bactérias. Não é incomum em pacientes portadores de neoplasias agressivas que as primeiras manifestações clínicas estejam relacionadas com metástases e não com o tumor primário. Dores ósseas que não melhoram o uso de antiinflamatórios não hormonais (AINH) podem denunciar a presença de metástases ósseas.*

Em alguns casos a metástase é diagnosticada antes do tumor primário por apresentar curiosamente uma evolução mais rápida. Este fato é explicado pela produção de substâncias tumorais inibidoras da angiogênese pelo foco tumoral primário.

A primeira substância inibidora angiogênica tumoral descrita foi a angiostatina (12). Trata-se de proteínas com capacidade inibidora da proliferação endotelial celular. Inicialmente descritas como sendo produzidas pelo tumor primário, manteriam as metástases em latência sendo nutridas somente por difusão. Não exerceriam tal função contra o tumor primário por serem ultrapassadas em concentração local pelas substâncias angiogênicas tumorais. Como possuem uma vida média mais longa do que estas migrariam pela corrente sanguínea até as metástases e ali, ainda ativas, exerceriam sua função inibidora. Tal descoberta lançou alguma luz sobre o fato da remoção de alguns tumores primários ser seguida pela explosão de metástases até então ocultas. Com a remoção da fonte produtora dos bloqueadores angiogênicos as metástases passariam a se comportar como se neoplasias primárias fossem. Para surpresa dos pesquisadores demonstrou-se que o inverso também acontece. Algumas metástases podem produzir as mesmas proteínas inibidoras da angiogênese tumoral mantendo o tumor primário oculto em latência. Toda vez que uma metástase se manifesta primariamente e o tumor primitivo não é encontrado pelo escrutínio tecnológico médico, a conduta terapêutica consiste em tratar-se o tumor metastático como se primário fosse. Algumas vezes, com a remoção da metástase o tumor primário aumenta sua velocidade mitótica e se manifesta clinicamente.

Síndromes Paraneoplásicas

As síndromes paraneoplásicas não são ocorrências comuns e quando se manifestam acompanham principalmente os tumores da mama, pulmão, ovário e retroperitônio. Trata-se de efeitos causados pela produção anômala pelas células tumorais ou inflamatórias do hospedeiro que permeiam o tumor de substâncias biologicamente ativas, como por exemplo, hormônios e que podem preceder até em anos a manifestação clínica de um tumor. As síndromes paraneoplásicas são sempre sinal de agravamento da doença e seu controle depende do controle da própria neoplasia. Algumas são de origem desconhecida como a dermatomiosite e a osteoartropatia hipertrófica, ambas relacionadas com o adenocarcinoma pulmonar (13).

Estima-se que o corpo humano contenha trinta mil tipos diferentes de proteínas. Foram identificados até o momento 18.097 genes responsáveis pela produção destas proteínas. Como o número de produtos é bem maior do que o número de genes se torna claro que um único gene pode ser o responsável pela fabricação de mais de um tipo de proteína. Cada célula para cumprimento orgânico de sua função expressa em si aproximadamente 10.000 tipos de proteínas, porém, todas trazem em si um laboratório inserido na molécula de ADN apto a produzir qualquer proteína. A célula cancerosa não respeita as regras fisiológicas naturais e assim, portadora de um genoma anômalo produz qualquer substância que tenha ou não relação com a função da célula que lhe deu origem. Tal anormalidade se encaixa na compreensão, por exemplo, da anorexia e consequente emagrecimento do paciente canceroso. Três são as principais causas do emagrecimento comumente observado em doentes com câncer: A localização anatômica do tumor (obviamente um paciente com uma tumoração no esôfago ou na cárdia tenderá à rápida perda de peso); a absorção pelo tumor de grande quantidade de nutrientes e finalmente a produção e hormônios anorexígenos pelas células tumorais independente do órgão sede do tumor.

A síndrome paraneoplásica melhor conhecida e uma das primeiras a serem descritas é a Síndrome de Trousseau ou a associação de uma trombose venosa ou arterial com algum sítio de malignidade, sendo algumas vezes o primeiro sinal clínico da doença (14). A trombose venosa profunda (TVP) pode assinalar uma malignidade subjacente em até 10% dos pacientes com câncer, sobretudo naqueles que se apresentam com um episódio inicial. É importante excluir a

presença de distúrbio hereditários da coagulação, sobretudo em pacientes mais jovens com TVP sem causa subjacente conhecida. A trombose paraneoplásica está na maioria das vezes associada com o adenocarcinoma do estômago, mama e ovário e apresenta como principal fator etiológico a liberação de mediadores pró-coagulantes diretamente pelas células neoplásicas.

O Diagnóstico Precoce

O câncer é na realidade um conjunto de mais de cem doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células e divididas em dois grupos: a dos tumores sólidos formado pelos carcinomas, sarcomas e tumores neurogênicos e a dos tumores líquidos constituído pelos linfomas e leucemias. As duas principais chances de se livrar do câncer são a prevenção e o diagnóstico precoce. É do conhecimento público em geral que determinados hábitos sociais e alimentares podem aumentar o risco de aparecimento de tumores malignos. Entre outros estão o tabagismo, o alcoolismo, a ingestão de gordura animal, baixa ingestão de fibras, fatores ocupacionais e a intensa exposição às radiações solares. *Mesmo sendo evitados esses fatores, o risco não desaparece embora diminua. Continua um mistério a causa primordial do aparecimento de tumores malignos mesmo na vida intrauterina. A ciência médica apesar dos esforços dos pesquisadores e seu progresso contínuo atribui a causa dessas anomalias às mutações genéticas aleatórias e ocasionais absolutamente inevitáveis até o momento.* Diante deste panorama resta a esperança do diagnóstico precoce da doença, diretamente proporcional à chance de cura, pois quanto mais cedo for descoberto e eliminado o tumor primário menor será a probabilidade de existirem as metástases.

Os tumores mais comuns entre as mulheres são os da mama e colo uterino. Ambos hoje com boas possibilidades de diagnóstico precoce e mesmo de detecção antes que a lesão maligna se instale graças à possibilidade de diagnóstico das chamadas lesões pré-malignas como é o caso das displasias leve, moderada e grave que antecedem o carcinoma in situ do colo uterino numa evolução sequencial com duração de até doze anos desde que a mulher em vida sexual ativa se submeta periodicamente ao exame preventivo ginecológico.

Com relação ao câncer da mama as mastografias (mamografias) digitais anuais a partir dos quarenta anos possibilitam o diagnóstico da maioria dos tumores malignos que acometem esse órgão em suas fases mais precoces. Entre a transformação maligna celular e o surgimento de um nódulo palpável na mama, de cinco a oito anos podem ter-se passado, de acordo com a agressividade do tumor. O exame radiológico das mamas permite o diagnóstico da doença mesmo em lesões impalpáveis permitindo a extração cirúrgica do tumor com conservação da mama na maioria dos casos, com obrigatoriedade da Radioterapia Adjuvante da mama residual, pois a probabilidade de multicentricidade tumoral não pode ser desprezada, portanto toda a mama deve ser tratada.

A Figura 6 mostra uma lesão mamária maligna caracterizada por microcalcificações pleomórficas concêntricas visíveis no segmento inferior da primeira imagem, e que passou despercebida ao exame radiológico. Passado um ano o tumor já ocupa quase metade do órgão como, evidencia-se na segunda imagem. O rápido crescimento deve-se à intensa proliferação vascular ocasionada pelos fatores angiogênicos produzidos por um tumor altamente agressivo. Por outro lado a rica vascularização, mesmo anômala, permite que uma grande quantidade de moléculas chegue até o sítio tumoral promovendo nas lesões quimiosensíveis *rápida regressão como é mostrado na terceira imagem da Figura 6.* O mesmo raciocínio é válido para tumores radiosensíveis, pois o grande aporte de oxigênio trazido pelo sangue arterial permitirá a formação maciça de radicais livres pela ação das radiações ionizantes.

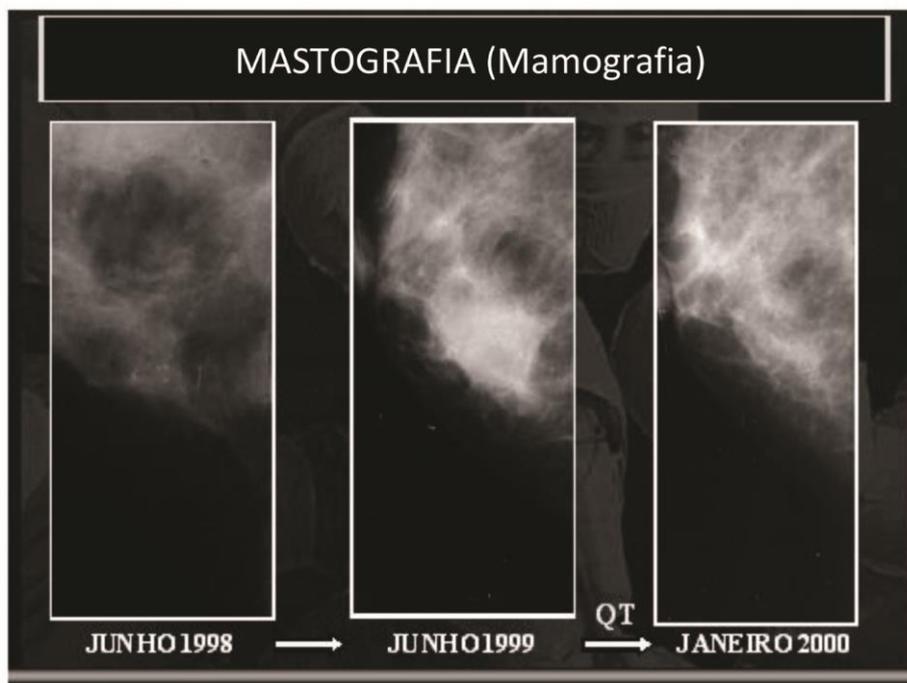


Figura 6

Em relação ao câncer da próstata o melhor método para o diagnóstico precoce é a dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA). Trata-se de uma glicoproteína com função de enzima produzida quase exclusivamente pelas células epiteliais da próstata com a função de liquefazer o esperma. É possível sua dosagem no através de uma simples análise sanguínea. O valor obtido permite ajudar a diferenciar se existe um aumento benigno da próstata ou tumor maligno neste órgão. Embora o PSA não seja exclusivo da próstata é um dos melhores marcadores tumorais existentes. Seu valor normal oscila até 4 nanogramas por mililitro e valores acima de 10 ng/ml levantam a suspeita de doença maligna (devendo também ser consideradas suas sub-frações) sendo indicada uma ultrassonografia transretal com biópsia prostática. Fundamental na pesquisa do câncer da próstata é o toque retal já que a maioria dos tumores malignos do órgão ocorre na zona periférica da glândula na sua parte posterior sendo, portanto de fácil alcance ao toque retal que visa detectar a existência de nódulos endurecidos nesta região.

A suspeita de tumores malignos em outros órgãos pode ser levantada pela dosagem de outros marcadores tumorais. Entenda-se como um marcador tumoral uma proteína produzida pelo tumor mesmo em suas fases iniciais ou pelo hospedeiro em resposta à presença de um tumor (15). É o caso, por exemplo, do CEA (Antígeno Carcinoembrionário) relacionado ao câncer do cólon; a Alfa-Feto proteína ao câncer do fígado; o CA 12.5 ao câncer do ovário; o CA 19.9 ao câncer do pâncreas e o CA 15.3 ao câncer da mama entre outros.

Detectada qualquer elevação suspeita em um marcador tumoral, sinais clínicos de alarme ou anormalidades em exames de rotina como, por exemplo, na mastografia (mamografia), a investigação deve prosseguir. A presença de microcalcificações suspeitas no exame radiológico digital das mamas tem indicação de uma biópsia na área para afastar ou confirmar a existência de um processo maligno; indivíduos com idade acima de quarenta com queixas dispépticas deverão ser submetidos a endoscopia digestiva alta; perdas sanguíneas nas fezes a colonoscopia; hematúria a cistoscopia; dismenorréias a uteroscopia e assim por diante.

Nenhum tratamento deverá ser iniciado sem o estudo histopatológico e imuno-histoquímico de qualquer lesão assim como, sem o escrutínio da extensão da doença, ou em outras palavras, sem o seu estadiamento completo e correto. Não se pode, por exemplo, indicar cirurgias radicais

em algum paciente que já apresente metástases, por outro lado, pode-se conseguir a redução volumétrica de neoplasias volumosas bem estudadas e estadiadas com tratamentos neo-adjuvantes sejam quimioterápicos ou radioterápicos, permitindo assim sua erradicação através de procedimentos menos agressivos.

Conclusões

O câncer é uma doença de altíssima complexidade que exige daqueles que se propõem a tratá-lo estudos profundos e atualização permanente. Na maioria dos casos um único especialista é insuficiente para a deliberação adequada de uma estratégia terapêutica devendo ser ouvidos em conjunto: cirurgiões, radioterapeutas, oncologistas clínicos, e frequentemente outros especialistas. A cirurgia ainda predomina como tratamento mais eficaz para a maioria dos tumores, mas vem perdendo rapidamente terreno para as terapias clínicas como a quimioterapia devido à compreensão cada vez maior da biologia molecular da doença. Por outro lado a tecnologia médica progressivamente mais sensível vem permitindo o diagnóstico anatômico de tumores com dimensões cada vez menores o que dá ensejo à sua remoção pelos procedimentos minimamente invasivos com boas possibilidades de cura. As terapias imunológicas com a programação, por exemplo, de linfócitos T e células tronco abrem nova estrada para o ataque às células neoplásicas pelas próprias defesas do hospedeiro e finalmente a compreensão genética de cada tumor maligno poderá impedir no futuro a transformação mutacional de qualquer célula normal em uma célula cancerosa.

Referências bibliográficas

- 1-Thompson e Thompson: Genética Médica. Págs. 392-396. Elsevier Edit. 2008.
 - 2- C.Lengauer, KW Kinzler, B. Vogelstein- Nature, 1998- 65: pags. 135-167
 - 3- Conte e Salles – A importância do gene p.53 na carcinogênese humana. Ver. Brás. Hematol. Hemoter. 24(2): 85-89. 2002.
 - 4-Wood C., Mitchel A.-Human DNA Repair Genes – Science 16. Feb. 2001. Vol. 291. Nº 5507 pp. 1284-1289.
 - 5- Schultz, Rehling. Powering the cell cycle. Science. Nov. 2014. Vol. 346. Nº 6213. p.- 1059-1060.
 - 6- Leite Pinho. Célula tronco tumoral: Novo conceito em carcinogênese coloretal. Rev.Brasil. Colo-Procto. Vol. 29. Nº 1. Jan\ Mar. 2009.
 - 7- Collins AT, Berry PA, Hyde C. et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. Cancer Res. 65: 9328-37. 2005.
 - 8- Khosravi Shaps, Fernandez Pinda- Tumoral angiogenesis: Review of the literature. Nature Invest. 26 (1): 104-8. Nov 2008.
 - 9- Peter Carmeliet, Rakesh K. Jain- Angiogenesis in Cancer and Others Diseases. Nature: 407: 249- 257. Sep. 2000.
 - 10- Hira Goel, Arthur M. – VEGF Targests the Tumour Cell. Nature Review Cancer – 13: 871-882. Nov 2013.
 - 11- Doll Andreas; Garcia Marta; Rigau Marina. Molecular biology of bone metastasis. Arch. Esp. Urol: 66 (5): 463-474, jun. 2013.
 - 12- O'Reilly MS et cols; Angiostatin K1-3 Cell 79 (2) 315-328. 1994.
 - 13- Cecil- Tratado de Medicina Interna: Edição 2005. Elsevier Edit. Página 1307.
 - 14- E.Serra-Montenegro, Gastón Sierra Luzuriaga. Rectal cancer and Trousseau syndrome. Case report. Cir Cir; 81: 224-227. 2013.
- F. A. Pacheco, M. E. Machado, Maria G. C. Carvalho. Marcadores tumorais no câncer de pulmão. Jornal Brasileiro de Pneumologia. Volume 28; Nº 3- Maio\ Junho 2002.