
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Amanda Bernardini Piacentini

**Novas perspectivas para a Biologia do Câncer:
Compreendendo as metástases.**



Rio Claro
2012

AMANDA BERNARDINI PIACENTINI

NOVAS PERSPECTIVAS PARA A BIOLOGIA DO CÂNCER:
COMPREENDENDO AS METÁSTASES.

Orientador: HÉRCULES MENEZES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Biociências da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” -
Câmpus de Rio Claro, para obtenção do grau de
Bacharel em Ciências Biológicas.

Rio Claro
2012

616.994 Piacentini, Amanda Bernardini

P579n Novas perspectivas para a biologia do câncer:
compreendendo as metástases / Amanda Bernardini
Piacentini. - Rio Claro : [s.n.], 2012
71 f. : il., figs., gráfs., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências
Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de
Biociências de Rio Claro

Orientador: Hércules Menezes

1. Câncer. 2. Tumores malignos. 3. Células metastáticas. 4.
Adaptação celular. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Rio Claro/SP

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	4
2.OBJETIVOS.....	7
3.MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
4.EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER	9
4.1.EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER NO BRASIL.....	10
4.1.1. CÂNCER DE PULMÃO	13
4.1.2.CÂNCER DE MAMA	16
4.1.3.CÂNCER DE PRÓSTATA	19
4.1.4.CÂNCER DE COLO DE ÚTERO	20
4.1.5.CÂNCER DE CÓLON E RETO	22
4.1.6.CÂNCER DE ESTÔMAGO	23
4.1.7.CÂNCER DE PELE.....	24
4.1.8.LEUCEMIAS.....	27
5.BIOLOGIA DO CÂNCER	28
5.1.DEFINIÇÃO E DESCRIÇÃO.....	28
5.2.PROCESSO DA ONCOGÊNESE.....	30
5.2.1.CAUSAS DA ONCOGÊNESE.....	31
5.2.2.ONCOGENES	33
5.2.3.ONCOGENES ESPECÍFICOS	35
6. METÁSTASES.....	37
6.1.HIPÓTESE SEMENTE E SOLO	38
6.2.TRANSLOCAÇÃO DE CÉLULAS METASTÁTICAS PARA NOVOS LOCAIS	39
6.2.1. TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL	43
6.2.2. CÉLULAS TUMORAIS CIRCULANTES	44
6.3. COLONIZAÇÃO E ADAPTAÇÃO DAS CÉLULAS DISSEMINADAS.....	46
7. TRATAMENTOS.....	51
7.1. CIRURGIA.....	51
7.2. RADIOTERAPIA	54
7.3. QUIMIOTERAPIA	55
7.4.TERAPIA HORMONAL	56
8. TERAPIAS ALTERNATIVAS	58
8.1. VACINAS.....	58
8.1.1. VACINAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS	59
9. CONCLUSÃO.....	61
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

RESUMO

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que atinge todas as faixas etárias e sociais, independente do sexo. Acomete milhões de pessoas no mundo inteiro anualmente, sendo grande causadora de mortes. De maneira sucinta, é caracterizado pelo descontrole na proliferação de células anormais. Células tidas como normais em um organismo vivem, proliferam-se (dividem-se) e morrem de maneira controlada, sem danos para o mesmo. Entretanto, algumas células podem não obedecer ao controle, e por ora, dividem-se rápido e desordenadamente, devido, provavelmente, um defeito na maquinaria da mesma, acometendo o material genético. Com danos, a célula recorre ao sistema de reparo, o qual, por sua vez, pode não responder, e assim são originadas as células cancerosas. Esse crescimento exagerado leva consequentemente, a um maior número de células anormais, formando uma grande massa conhecida como tumor ou neoplasia maligna. Há dois tipos de tumores, o benigno e o maligno, sendo que a diferença entre eles está na agilidade do crescimento de suas células e também no deslocamento destas para outras partes do corpo. As células dos tumores benignos apresentam um crescimento lento quando comparado às células malignas, bem como não se deslocam do local de origem, e assim, não se propagam para outras partes do corpo. Já as células malignas apresentam características opostas às benignas; elas possuem a propriedade de se disseminar entre tecidos normais, formando tumores secundários. Tal processo de deslocamento de células cancerígenas de um determinado local para outro, implicando na formação de um novo tumor neste local, é conhecido como metástase. Aproximadamente 90% das mortes por câncer estão associadas à metástase, que mesmo com grandes avanços da ciência ainda é um processo pouco compreendido. Um fato importante na compreensão da metástase foi a divisão desta em duas fases: a primeira que envolve a translocação física de uma célula cancerígena a um órgão distante; e a segunda que abrange a capacidade desta célula iniciar um câncer neste local. Há ainda uma terceira fase, que seria, na verdade, uma fase intermediária, na qual se estuda como estas células se deslocam em seus meios sejam estes a corrente sanguínea, linfática, como também por outras cavidades do corpo (peritônio e pleura). A compreensão da primeira fase, isto é, dos mecanismos de translocação física, pode acarretar na prevenção das metástases em pacientes diagnosticados com câncer em estágio inicial, enquanto, também do ponto de vista terapêutico, a análise da segunda fase, na qual temos a colonização das células cancerígenas, acarreta no estabelecimento de terapias eficazes no combate às metástases, em pacientes já diagnosticados. Esta revisão traz informações sobre a situação do câncer atualmente, mostrando principalmente o importante papel das metástases.

1.INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que atinge todas as faixas etárias e sociais, independente do sexo, acometendo milhões de pessoas no mundo inteiro, causando, anualmente, milhões de mortes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a). O câncer é uma expansão clonal de células transformadas, as quais adquirem vantagem proliferativa através de um processo de múltiplos passos.

De maneira sucinta, é caracterizado pelo descontrole na proliferação de células anormais e perda de respostas a fatores de inibição de crescimento, através de mutações genéticas que atribuem características únicas às células. Estas características são herdadas ou resultantes da ação de carcinógenos, os quais acarretam danos ao material genético. Alguns destes danos resultam na diminuição de mortes celulares programadas e incremento na produção de novos vasos sanguíneos (angiogênese) entre estas novas células (MARTINEZ, 2006).

As células de tumores benignos não apresentam um crescimento tão acelerado quanto às malignas, também não se deslocam do local de origem, e não se propagam para outras partes do corpo. Já as células malignas possuem a propriedade de se disseminar entre tecidos normais, formando tumores secundários. Este processo de deslocamento de células cancerígenas de um determinado local para outro, implicando na formação de um novo tumor neste local, é conhecido como metástase.

A metástase é resultado da adaptação da célula cancerosa ao novo microambiente em que está instalada, sendo que as células adquirem propriedades que, além de permitirem uma boa adaptação, também favorecem sua sobrevivência e proliferação contínua. A metástase é a principal causa de morte dentre os pacientes com câncer, devido ser, talvez, o obstáculo mais difícil e incompreendido quando se trata de tumores malignos (BACAC; STAMENKOVIC, 2008).

É um processo complexo, no qual as células cancerosas disseminam-se para corpo, encontrando possíveis locais para estabelecerem novas colônias (BACAC; STAMENKOVIC, 2008). Atualmente, sabe-se que este processo requer múltiplos passos para que tenha sucesso em sua adaptação, sendo duas fases de grande interesse: a translocação física da célula cancerosa do seu local original e a sua multiplicação e sobrevivência (CHAFFER; WEINBERG, 2011); tais fases, segundo alguns pesquisadores (KLEIN, 2008), designam uma sequência encadeada de alterações, nomeada de “cascata metastática”.

Assim, nota-se que o processo de afirmação do tumor, revelando algumas metástases é efeito de inúmeros fatores; tanto os fatores intrínsecos e extrínsecos ao tumor e o microambiente no qual se encontra apresentam fatores necessários para o firmamento e desenvolvimento desta cascata metastática, a fim de promover e manter a neoplasia maligna.

Através destas poucas descobertas, novos caminhos têm sido traçados, e possíveis tratamentos têm sido estudados.

Através de testes e estudos combinados com modelos matemáticos da evolução tumoral, notou-se que a retirada do tumor pode não ser a melhor via para se chegar à cura, podendo até piorar a situação da doença (GATENBY, 2009). Devido à heterogeneidade dos tumores, o uso de quimioterapia, radioterapia e cirurgias para retirada completa do tumor, acabam por acelerar a resistência e o retorno deste, reduzindo as chances de sobrevivência do paciente (GATENBY, 2009).

Assim, novas estratégias têm sido estudadas e analisadas para tentar combater esta doença.

O princípio básico da evolução Darwiniana, no qual a variação genética de indivíduos reprodutivos que apresentam um ancestral comum entre si age juntamente com a seleção natural dos indivíduos mais aptos ao ambiente, está sendo correlacionada com a dinâmica do câncer (GREAVES; MALEY, 2012). Um modelo de formação de tumores primários postula que células cancerosas auferem sequências genéticas e epigenéticas que conferem alterações a estas, as quais desencadeiam uma expansão clonal destas células alteradas, levando a uma sucessão de expansões clonais, assemelhando-se ao modelo darwiniano (CHAFFER; WEINBERG, 2011).

Portanto, esta nova perspectiva visualiza o câncer como um processo de repetidas expansões clonais, onde ocorrem diversificação genética e seleção clonal dentro de um ambiente adaptativo (GREAVES; MALEY, 2012)

2. OBJETIVOS

O objetivo deste Trabalho de Conclusão de Curso é elaborar uma monografia final, expondo uma revisão sobre perspectivas recentes para a compreensão da biologia do câncer, enfocando o papel das metástases.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Efetuar um levantamento bibliográfico nas bases de dados disponibilizados no Portal Periódicos (CAPES). Conferir, analisar e discutir as informações obtidas sobre a biologia do câncer e suas novas perspectivas, evidenciando o importante papel das metástases. Elaboração de um texto final sob a forma de uma Revisão a ser encaminhada para publicação em periódico, apresentando o estado atual dos conhecimentos nesta área.

4. EPIDEMIOLOGIA

O câncer já pode ser considerado, atualmente, um problema na saúde pública do mundo inteiro, seja pelo aumento em sua incidência e prevalência, seja na promoção da saúde, na prévia detecção, nos investimentos em assistência e pessoas capacitadas para lidar com a neoplasia (RODRIGUES; FERREIRA, 2010).

Um ponto muito importante para o bom entendimento da doença e para a busca de novos tratamentos é conhecer a epidemiologia desta, isto é, estudar os fatores que influenciam em sua história natural.

Atualmente, já se sabe que o câncer é uma doença de alta instabilidade genética, devido diminuir a ação do sistema de reparo do DNA e aumentar as taxas de rearranjos cromossômicos, resultando em um novo cariótipo, instável e anormal (ALBERTS et al., 2006). No entanto, os fatores intrínsecos, geneticamente pré-determinados, não são vilões sozinhos; há muito já se estudam os fatores extrínsecos, como dieta, cigarro, álcool, radiações ultravioletas e outras causas externas, como, por exemplo, a classe socioeconômica, mostrando que isso também contribui para o desenvolvimento de tumores. A relação entre fatores intrínsecos e extrínsecos são responsáveis pela alta incidência de câncer, em geral.

No ano de 2030, espera-se que haja 27 milhões de casos incidentes de câncer, com, aproximadamente, 17 milhões de mortes e cerca de 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com a doença, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

Segundo a Estimativa 2012 do Instituto Nacional do Câncer, os cânceres mais incidentes para o sexo masculino serão próstata e estômago, enquanto para o sexo feminino, mama, colo de útero e glândula tireoide, estão no topo do ranking. Câncer de pele não melanoma, de pulmão e cólon e reto serão de alta incidência para ambos os sexos.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização primária	casos novos	percentual	Homens	Mulheres	Localização primária	casos novos	percentual
Próstata	60.180	30,8%			Mama Feminina	52.680	27,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%			Colo do Útero	17.540	9,3%
Cólon e Reto	14.180	7,3%			Cólon e Reto	15.960	8,4%
Estômago	12.670	6,5%			Glândula Tireoide	10.590	5,6%
Cavidade Oral	9.990	5,1%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
Esôfago	7.770	4,0%			Estômago	7.420	3,9%
Bexiga	6.210	3,2%			Ovário	6.190	3,3%
Laringe	6.110	3,1%			Corpo do Útero	4.520	2,4%
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%			Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 1. Distribuição dos 10 tipos de câncer mais incidentes para 2012. Retirado de Estimativa 2012 Instituto Nacional de Câncer

4.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER NO BRASIL

No começo do século XX, o câncer já apresentava alta mortalidade nos países desenvolvidos e já começava a se tornar uma preocupação pública. No

Brasil, somente em meados da década de 20 foram incluídas na legislação sanitária brasileira propostas para uma política anticâncer, com o intuito de produzir medidas sanitárias eficientes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a)

No ano de 1940, foi criado o Sistema Nacional do Câncer, devido ao aumento das ações filantrópicas, as quais passaram a investir em ligas, associações e redes para o combate ao câncer (RODRIGUES; FERREIRA, 2010). No entanto, foi a partir da década de 60, que as doenças infecciosas e parasitárias perderam seu lugar de destaque para as neoplasias e doenças respiratórias, sendo que esta transição epidemiológica ocorreu, principalmente, pelo envelhecimento da população, fator resultante dos avanços na ciência e saúde e também pelos processos de urbanização (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

O Brasil, então, iniciava sua participação nas pesquisas e dados sobre as neoplasias.

As estimativas para os anos de 2012 e 2013 no Brasil são de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, incluindo tumores de pele não melanoma, que são tumores de crescimento lento, os quais raramente induzem metástases (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária*

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	60.180	62,54	15.660	75,26	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	52.680	52,50	18.160	78,02
Colo do Útero	-	-	-	-	17.540	17,49	5.050	21,72
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	17,90	4.520	21,85	10.110	10,08	3.060	13,31
Cólon e Reto	14.180	14,75	4.860	23,24	15.960	15,94	5.850	25,27
Estômago	12.670	13,20	3.200	15,34	7.420	7,42	2.170	9,47
Cavidade Oral	9.990	10,41	2.760	13,34	4.180	4,18	1.130	4,92
Laringe	6.110	6,31	1.540	7,56	-	-	-	-
Bexiga	6.210	6,49	1.900	9,28	2.690	2,71	880	3,72
Esôfago	7.770	8,10	1.500	7,26	2.650	2,67	520	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.190	6,17	2.220	9,53
Linfoma não Hodgkin	5.190	5,40	1.560	7,66	4.450	4,44	1.560	6,85
Glândula Tireoide	-	-	-	-	10.590	10,59	3.490	14,97
Sistema Nervoso Central	4.820	5,02	1.190	5,82	4.450	4,46	1.200	5,23
Leucemias	4.570	4,76	1.180	5,81	3.940	3,94	1.180	5,02
Corpo do Útero	-	-	-	-	4.520	4,53	1.700	7,39
Pele Melanoma	3.170	3,29	810	4,05	3.060	3,09	790	3,46
Outras Localizações	43.120	44,80	11.100	53,33	38.720	38,61	10.320	44,50
Subtotal	195.190	202,85	51.780	248,60	189.150	188,58	59.280	254,86
Pele não Melanoma	62.680	65,17	14.620	70,39	71.490	71,30	15.900	68,36
Todas as Neoplasias	257.870	267,99	66.400	318,79	260.640	259,86	75.180	323,22

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 2. Tabela das estimativas para casos novos de câncer no ano de 2012. Retirado de Estimativa 2012 Instituto Nacional de Câncer

4.1.1. CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão ainda é o mais incidente no mundo, com cerca de 1,6 milhões de casos novos e 12,7 milhões de mortes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

Esta grande mortalidade está intimamente relacionada com o alto consumo de cigarros e produtos à base de tabaco. A exposição ao fumo, por si só, já colabora com o agravamento de diversas doenças, incluindo as neoplasias de pulmão, boca, faringe e esôfago (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a). Comparando fumantes com não fumantes, os primeiros têm, aproximadamente, de 20 a 30 vezes mais chance de desenvolver câncer de pulmão (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a), sendo que parar de fumar aumenta a expectativa e qualidade de vida, abrangendo todas as faixas etárias e até mesmo em pacientes que já desenvolveram a doença (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011b). Assim, nunca é tarde para parar de fumar. Segundo o INCA, até 2030 o fumo será responsável por cerca de 8 milhões de mortes, anualmente (INSITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011b).

Para o Brasil, estima-se que, em 2012, haja 17.210 casos novos entre os homens, e 10.110 entre as mulheres.

Devido seus sintomas demorarem a aparecer, este câncer acaba por ser detectado já em estado avançado, tornando-se assim, letal, com razão mortalidade/incidência de 86% (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões)

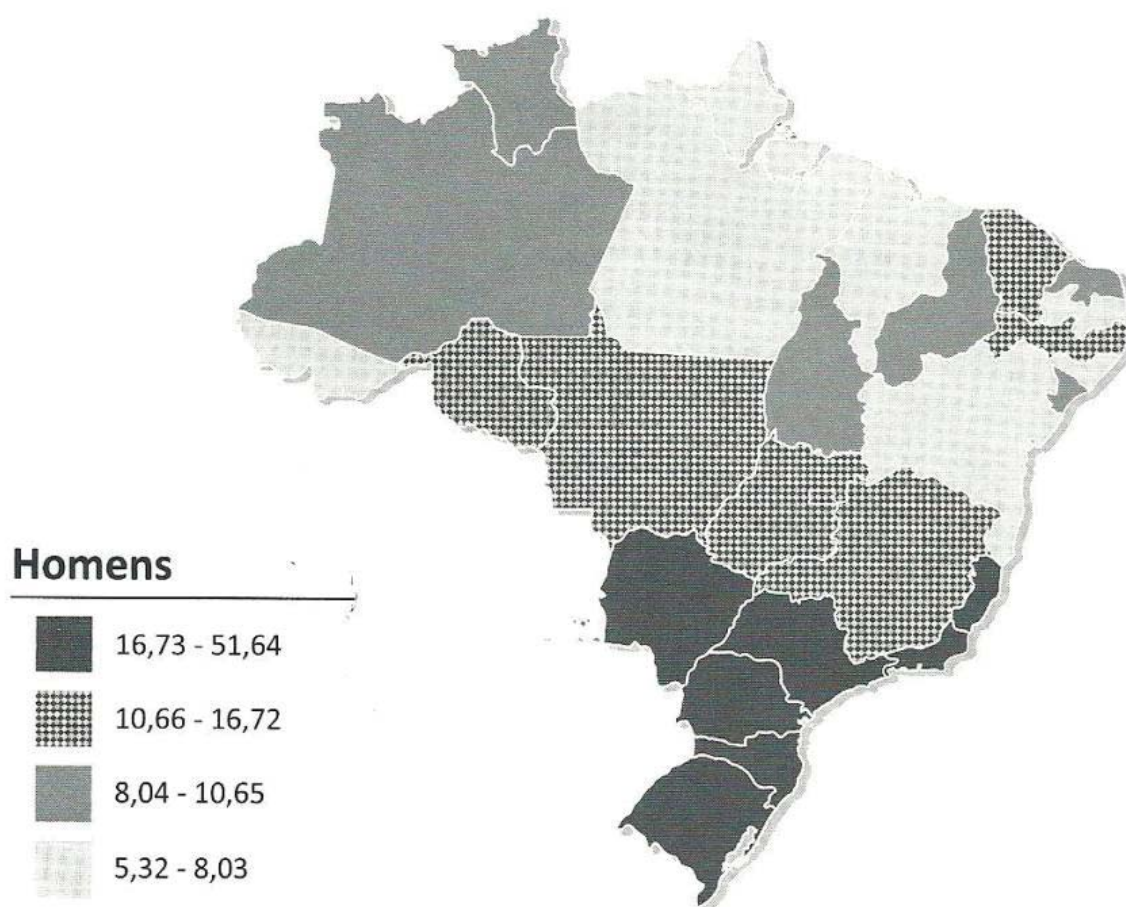


Figura 3. Gráfico das taxas brutas de incidência em homens para a neoplasia de pulmão. Retirado de Estimativa 2012 Instituto Nacional do Câncer.

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões)

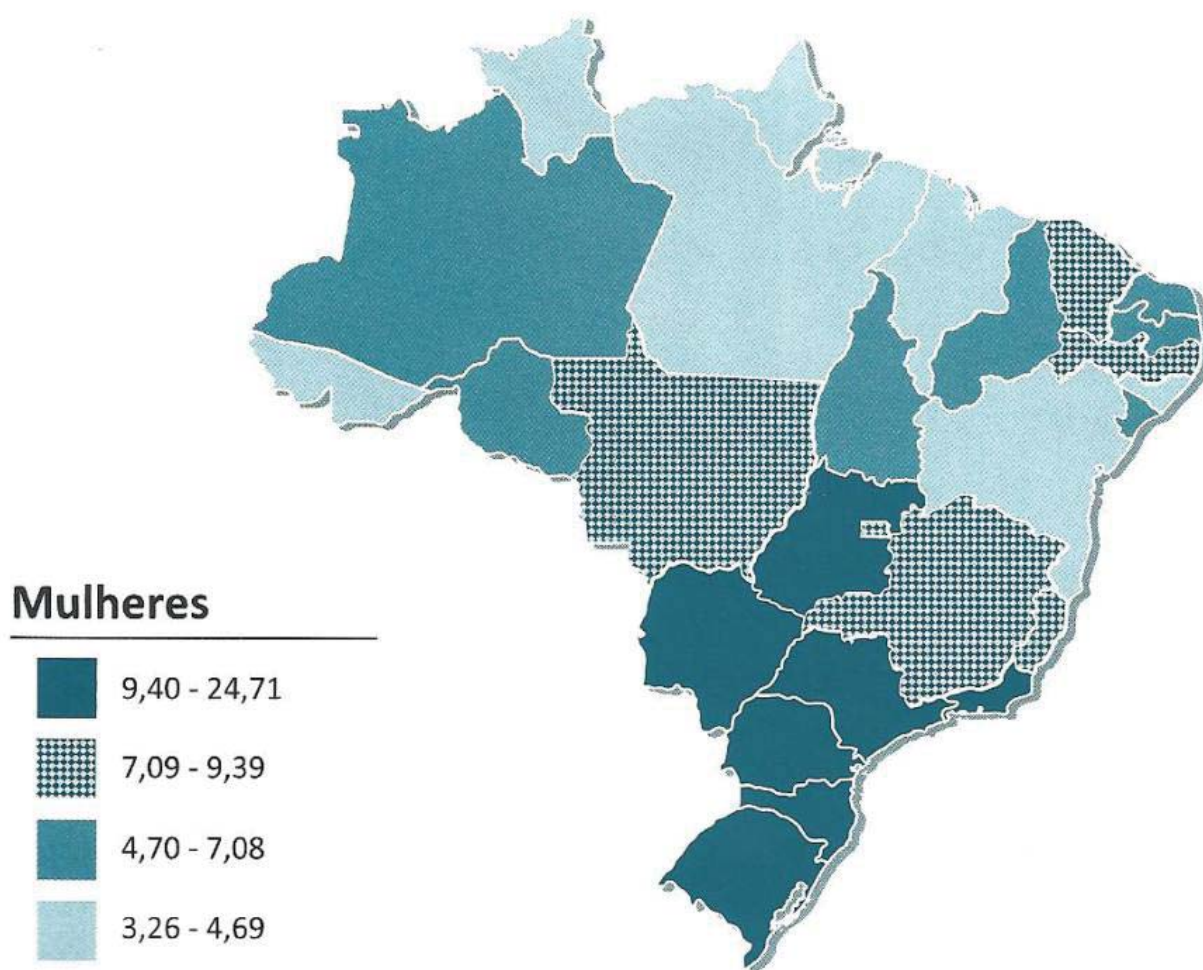


Figura 4. Gráfico das taxas brutas de incidência em mulheres para a neoplasia de pulmão. Retirado de Estimativa 2012 Instituto Nacional do Câncer.

4.1.2 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o tipo que mais acomete mulheres em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em subdesenvolvidos, perdendo apenas para o câncer de pele (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

O câncer de mama geralmente não dói e a própria mulher pode perceber o nódulo em um auto exame. As mamas podem também estar assimétricas, deformadas, ou ainda pode haver uma retração na pele, e até surgimento de um líquido diferente secretado pelo mamilo. Em casos avançados, o surgimento de feridas, como úlceras, de forte odor desagradável, é comum (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a)

Como já mencionado, fatores intrínsecos e extrínsecos agem de maneira conjunta no desenvolvimento do câncer, e prova disso é a descoberta de um gene ligado ao câncer de mama, que contribui para seu desenvolvimento. O HER2 é um oncogene relacionado aos fatores de crescimento epidérmico, sendo que sua amplificação é uma das alterações genéticas que contribuem no desenvolvimento da doença (BACCHI, 2001). Pessoas com este gene duplicado em seu material genético apresentam maior risco de adquirirem câncer de mama, seja mulher ou homem.

Nesse caso, o estilo de vida pode agravar ou retardar o desenvolvimento desta neoplasia.

Os fatores de risco para este câncer estão principalmente correlacionados com a idade. Já se sabe que, as taxas de incidência aumentam em passo acelerado até a faixa dos 50 anos, diminuindo, gradativamente, após essa idade (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

Fatores ligados à vida reprodutiva da mulher também interferem no desenvolvimento desta neoplasia. O uso contínuo de anticoncepcional, a menopausa tardia, a menarca precoce, a primeira gestação acima dos 30 anos

de idade, são alguns dos riscos conhecidos que aumentam as taxas de incidência de câncer de mama (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

Mulheres obesas também apresentam maior risco, quando comparadas às mulheres ditas com peso normal. Segundo um estudo controle, mulheres obesas apresentam 3 vezes mais chances de desenvolverem o câncer do que as mulheres na faixa do peso normal, baseando-se no IMC (índice de massa corpórea) de cada grupo. Sendo também que a sobrevivência destas também é muito pior do que as normais (KHAN; AFAQ; MUKHTAR, 2010)

Mesmos o histórico familiar contribui para a neoplasia. A chance de desenvolvimento da doença aumenta de 2 a 3 vezes se algum parente já apresentou a neoplasia (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

O consumo de álcool também está intimamente ligado com o risco de câncer de mama. Em mulheres HER2 positivas, isto é, com este oncogeno duplicado em seu material genético, o consumo de 1 a 2 doses de álcool por dia, aumenta o risco de câncer. (KHAN; AFAQ; MUKHTAR, 2010)

Em 2012, o Brasil espera, aproximadamente, 52.680 casos novos de câncer de mama, onde a cada 100.000 mulheres, 52 apresentarão a neoplasia (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011b). Segundo o INCA, em 2008, houve 12.098 mortes, sendo 11.969 mulheres e 129 homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a)

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)

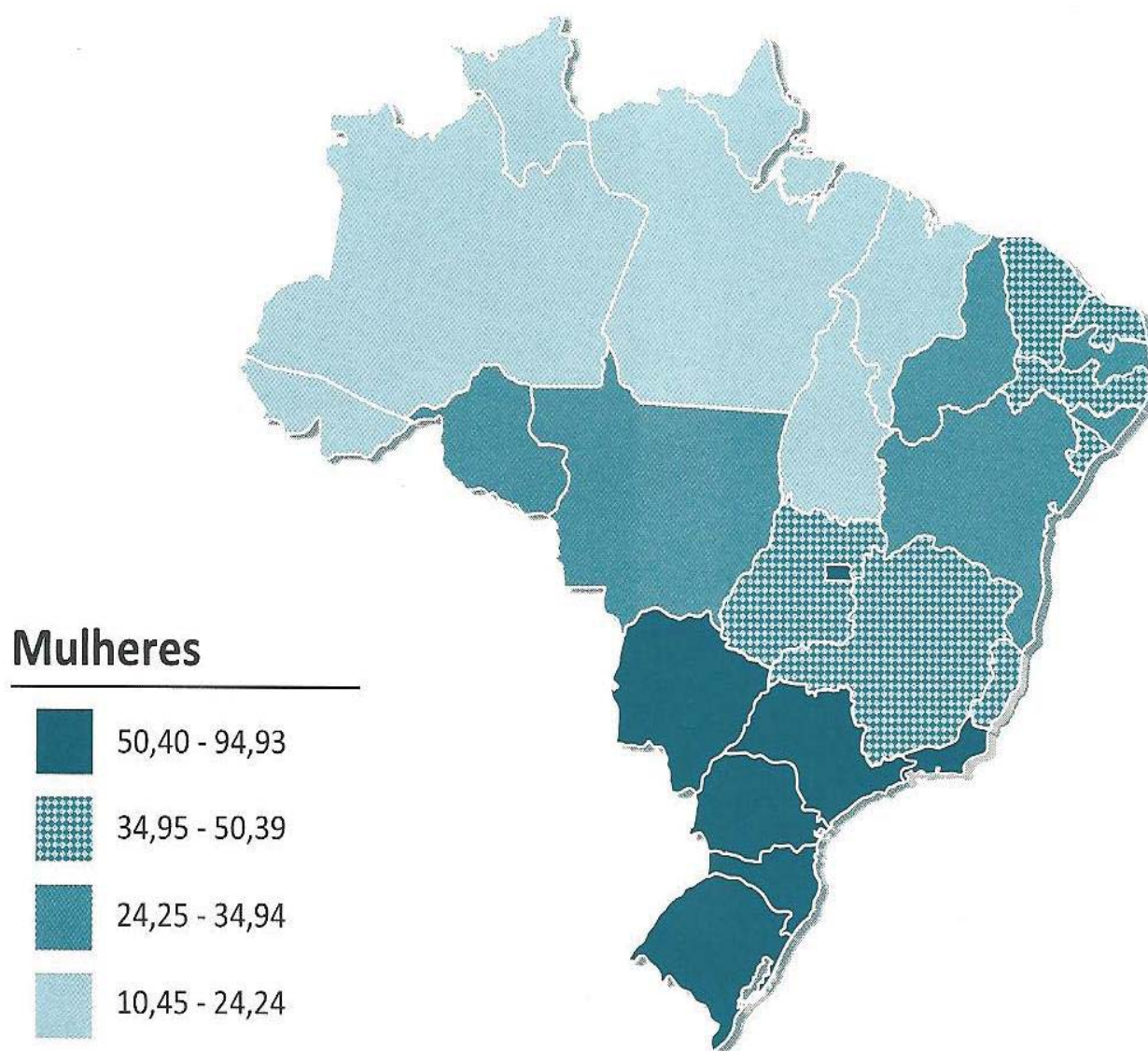


Figura 5. Gráfico das taxas brutas de incidência de câncer de mama para o ano de 2012. Retirada de Estimativa 2012 Instituto Nacional de Câncer.

4.1.3 CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata é o tipo mais comum entre os homens. Em 2008, houve cerca de 915 mil casos novos desta neoplasia, onde 75% correspondiam a casos diagnosticados em pacientes de países desenvolvidos. Esse fato talvez aconteça devido ao aumento da expectativa de vida, da melhoria e da evolução de métodos diagnósticos e da qualidade de informações novas que os países vêm adquirindo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

O fator de risco mais associado a esta neoplasia é a idade. As incidências mais altas de câncer de próstata estão em homens com mais de 65 anos de idade; cerca de 62% dos casos diagnosticados (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

A principal característica deste câncer é o crescimento desordenado e exagerado da próstata, diminuindo a intensidade do jato urinário (TONON; SCHOFFEN, 2009).

Além disso, fatores como história sexual, exposição a patógenos, problemas genéticos e estilo de vida contribuem largamente para o desenvolvimento da neoplasia. (TONON; SCHOFFEN, 2009).

Homens obesos apresentam maior facilidade de contrair o câncer, quando comparados a homens com peso normal. Na maioria das vezes, a obesidade está associada à diabetes e a hiperinsulinemia, isto é, a concentração elevada de açúcar no sangue. A exposição a estes altos níveis de insulina facilita a progressão do câncer de próstata (KHAN; AFAQ; MUKHTAR, 2010)

Estudos também mostraram que o câncer de próstata está altamente associado com o alto consumo de gordura animal. Homens que consomem peixe ou frutos do mar em quantidade igual ou superior a 5 vezes por semana apresentaram uma taxa de 48% menos chances de morte por câncer de próstata, do que aqueles que consumiam menos de 1 vez por semana (KHAN; AFAQ; MUKHTAR, 2010). A alta ingestão de proteína láctea também foi associada ao aumento do risco da neoplasia prostática; foi estimado que o consumo de proteína láctea em 35g por dia, aumentou em 32% o risco de

câncer de próstata (KHAN; AFAQ; MUKHTAR, 2010). Isso mostra que os cuidados com a dieta devem ser grandes, principalmente em homens com mais de 65 anos de idade.

Para o ano de 2012, o Brasil espera cerca de 60.180 casos novos de câncer de próstata. O que corresponde a um risco estimado de 62 casos novos a cada 100.000 homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

4.1.4. CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.

O câncer de colo do útero também é conhecido como câncer cervical, devido localizar-se no cérvix uterino, e é o 3º tipo mais comum entre as mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Esta neoplasia apresenta alta taxa de prevalência e mortalidade, principalmente em mulheres de nível socioeconômico baixo e em fase reprodutiva, o que torna este câncer um grande problema para a saúde pública (BRENNAN et al., 2001). Em países pouco desenvolvidos, sua incidência é 2 vezes maior quando comparado a países desenvolvidos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Para o possível diagnóstico e tratamento da doença tem-se o exame Papanicolau, que constitui de um esfregaço na parede uterina, tornado possível a análise citológica do local, possibilitando a detecção de células neoplásicas (BRENNAN et al., 2001) Este exame faz parte do programa de rastreamento da neoplasia, que carrega informações necessárias para o controle do câncer de colo de útero (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Assim, o exame de Papanicolau passou a ser de extrema importância para o diagnóstico de câncer de colo do útero, especialmente em mulheres na

faixa etária dos 20 aos 29 anos, idade na qual este inicia sua manifestação, aumentando gradualmente sua incidência até o pico etário dos 50 aos 60 anos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a). Se diagnosticado precocemente, o câncer de colo do útero oferece grande potencial de prevenção e grande chance de cura (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a), devido ser de baixa evolução das células neoplásicas (BRENNAN et al., 2001)

No entanto, muitas vezes o exame de Papanicolau não é bem visto entre as mulheres, sobretudo entre aquelas que não estão a par das informações corretas e necessárias, geralmente, mulheres de baixo nível econômico e social. Dessa maneira, o diagnóstico e a prevenção são dificultados, explicando o porquê de este câncer ter uma alta incidência.

O principal fator associado a este câncer é a infecção pelo papilomavírus humano, o HPV. Geralmente, quem apresenta o HPV, acaba por desenvolver o câncer de colo de útero, sendo que alguns fatores como imunidade, comportamento sexual e genética influenciam nos mecanismos que determinam a regressão ou persistência da infecção pelo HPV (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

O papilomavírus é um vírus pequeno, não envelopado, que apresenta DNA circular de dupla fita. Ele é responsável pelo desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto nível, iniciando o câncer de colo do útero (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a)

Há cerca de 40 tipos deste vírus que infectam o trato genital feminino, os quais apresentam alto e baixo potencial oncogênico, isto é, apresentam maior ou menor chance de contrair o câncer, sendo que dentre estes o HPV 16 e o HPV18 são os mais comuns, apresentando também alto potencial oncogênico, ou seja, o risco de desenvolvimento do câncer eleva-se se a infecção for causada pelo HPV16 ou 18 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

Quando se trata de HPV há duas proteínas oncogênicas que requerem atenção, as proteínas E6 e E7. Ambas, quando expressadas, levam a instabilidade gênica, induzindo e mantendo o crescimento neoplásico (TRUNK; WENTZENSEN; VON KNEBEL DOEBERITZ, 2005).

A maioria das infecções por HPV é transitória e assintomática, sendo que 10% das infecções são persistentes e tem alto risco de lesões pré-neoplásicas (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012a).

Portanto, o HPV é uma condição necessária, mas não única para o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Se há lesão intraepitelial e infecção por HPV, haverá surgimento do câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012a). Assim, o mais importante a ser feito é o exame do Papanicolau para a possível detecção e prevenção da doença.

4.1.5 CâNCER DO CóLON E RETO

Este câncer é o terceiro mais comum entre os homens e o segundo, entre as mulheres, sendo que sua incidência está aumentando, mesmo em países onde era considerado de baixo risco. Em 2008, a estimativa era de 663mil casos novos anuais para os homens e 570mil, para as mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2011a).

Os países desenvolvidos ainda apresentam uma alta incidência para este tipo de câncer, porém, de uns tempos para cá, esta incidência tem estabilizado e, em muitos países apresentado certo declínio (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2011a)

O fator que mais está relacionado ao câncer de cólon e reto é a dieta. Uma alimentação rica em frutas, verduras, fibras, peixe e cereais, associada com a prática de uma atividade física apresenta baixo risco de contração da neoplasia. No entanto, o consumo excessivo de carne vermelha, embutidos e bebidas alcoólicas, como também o tabagismo e a obesidade, aumentam exageradamente o risco de desenvolvimento deste câncer. Além deste fator extrínseco, pode-se associar a predisposição genética, o histórico familiar e a idade avançada como fatores de risco a esta neoplasia (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2011a)

Uma boa notícia atribuída a este câncer é o seu bom prognóstico, se diagnosticado em estágios iniciais e sua fácil detecção. Com o auxílio de métodos endoscópicos é possível notar sangue oculto nas fezes e pólipos adenomatosos colorretais, que são precursores do câncer de colorretal, isso permite um bom diagnóstico e um rápido tratamento (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Segundo a Estimativa 2012, feita pelo INCA, espera-se para o Brasil, neste ano, aproximadamente 14.180 casos novos entre os homens, e 15.960 entre as mulheres.

4.1.6. CÂNCER DE ESTÔMAGO

O câncer de estômago é considerado o segundo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste, e o quarto mais comum nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste, em relação ao sexo masculino. Para o sexo feminino, ocupa a quarta posição para a região Norte, a quinta para o Centro-Oeste, a sexta para a região Sudeste, Sul e Nordeste. Segundo a Estimativa 2012 do INCA, a taxa de incidência entre os homens chega a ser quase 2 vezes maior do que nas mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

Em 2008, a estimativa mundial indicou a ocorrência de 1 milhão de casos novos, aparecendo como a quarta causa mais comum de morte por câncer. Para o ano de 2012, espera-se, para o Brasil, 12.670 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.420 casos novos em mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

A incidência de câncer de estômago está diminuindo, ultimamente. No entanto, esta neoplasia ainda é a segunda causa de morte por câncer no mundo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Através de estudos epidemiológicos foi possível observar que um dos principais fatores de risco são alguns padrões de dieta (DE BRITTO, 1997). O consumo de carnes defumadas, o excesso de sal, uma dieta pobre em fibras e vegetais aumentam as chances de desenvolvimento de câncer de estômago, enquanto o consumo de uma variedade de frutas, legumes e vegetais em geral, diminuem as chances de contração da neoplasia (DE BRITTO, 1997).

Um fato interessante relacionado às dietas, é A vitamina C ter um efeito protetor contra este câncer, apontando também para algumas vitaminas antioxidantes, como A e E, as quais também auxiliam nesta proteção (DE BRITTO, 1997).

Outro grande risco para o desenvolvimento do câncer de estômago é a infecção a longo prazo pelas bactérias gram-negativas flageladas e espiraladas, denominadas de *Helicobacter pylori* (DE BRITTO, 1997). Esta bactéria é responsável por cerca de 60% dos casos de câncer gástrico (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

O prognóstico para esta neoplasia não é considerado dos melhores, devido sua razão mortalidade/incidência ser alta em todos os cantos do mundo. A sobrevida também é considerada baixa, cerca de 5 anos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a) Assim, é sempre melhor prevenir do que remediar.

4.1.7 CÂNCER DE PELE

Para o câncer de pele há dois tipos: o melanoma e não melanoma. O primeiro é considerado mais agressivo, porém mais raro que o segundo.

Uma das principais causas desta neoplasia é a exposição a radiação ultravioleta (raios UV) (ALMEIDA; ALBORGHETTI, 2010), além dos fatores genéticos, histórico familiar e lesões de pele (CASTILHO; LEITE; SOUSA, 2010). Assim, pessoas de pele clara são as mais acometidas pela doença, principalmente o tipo não melanoma (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

O câncer de pele não melanoma apresenta crescimento lento e raramente procede em metástases, sendo relacionado em maior escala com pessoas caucasianas que moram em regiões de alta radiação ultravioleta. Enquanto o câncer de pele melanoma é menos frequente, no entanto, sua letalidade é maior, atingindo principalmente, hispânicos, asiáticos e negros, os quais apresentam maior quantidade de melanina (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2011a)

O diagnóstico precoce é muito importante para o melanoma, já que depois de iniciada a metástase, este tipo torna-se letal (SOUSA et al., 2009).

Em relação à saúde pública, esta neoplasia tem grande impacto, devido ter altas taxas de incidência (não melanoma), e permanecer subnotificado, ou seja, a maioria dos registros mundiais não apresentam os verdadeiros dados (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2011a), sendo assim o diagnóstico acaba sendo tardio, gerando mais custos para a saúde. Em 2007, estimou-se um gasto de R\$ 33.012.725,10 para o SUS e R\$ 76.133.662,80 para os convênios, para diagnósticos tardios. Para o diagnóstico precoce, o custo compreende cerca de 4,0% para o SUS e 1,3% para convênios do gasto total da saúde pública (SOUSA et al., 2009)

A principal prevenção para este tipo de neoplasia é a preocupação contra os raios solares; o uso de protetor solar, assim como roupas adequadas, bonés, chapéus e outros acessórios são importantes no combate deste câncer. Ao primeiro sinal de manchas na pele, ou sinais novos e diferentes na mesma, o indivíduo deve procurar um médico para saber do que se trata (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2011a)

Para o Brasil, em 2012, estima-se 62.680 casos novos de câncer de pele não melanoma entre homens, e 71.490 em mulheres. Já para câncer melanoma esperam-se 3.170 casos novos para homens e 3.060 para mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (melanoma maligno da pele)

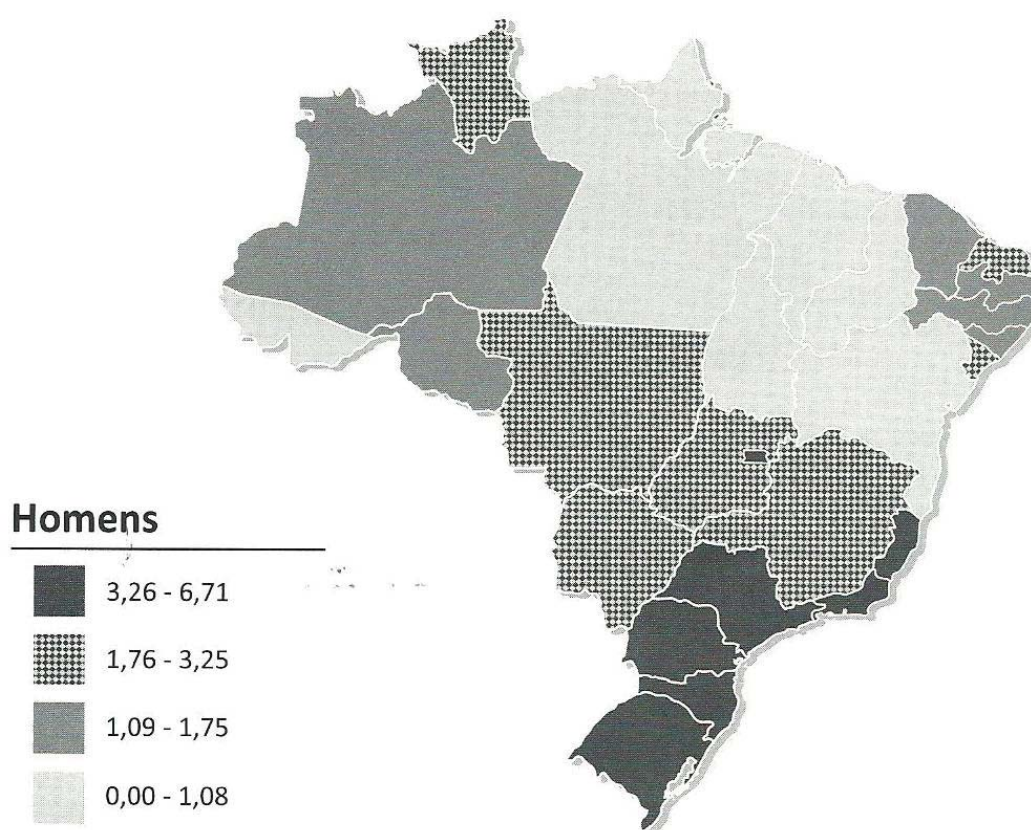


Figura 6. Gráfico das taxas brutas de incidência para o ano de 2012 para melanoma maligno de pele. Retirada de Estimativa 2012 Instituto Nacional de Câncer.

4.1.8 LEUCEMIAS

As leucemias são originárias da série branca do sangue, como leucócitos, blastos e suas subdivisões. Como o câncer de pele, as leucemias também são divididas em dois tipos: as agudas e as crônicas, sendo que estas apresem suas divisões, as quais dependem das células progenitoras, linfoides

ou mieloides (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a) As do tipo linfoide originam-se de linfócitos, B e T. Já as mieloides, de monócitos, eritrócitos, megacariócitos, entre outros (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 2008).

As leucemias agudas se caracterizam por rápido aumento das células imaturas do sangue, não permitindo que a medula óssea fabrique células saudáveis (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a). O tipo agudo é mais comum na infância, tanto a linfoide, como a mieloide. Os poucos estudos epidemiológicos realizados apontam que as neoplasias na infância estão associadas com as exposições ambientais, juntamente com anormalidades genéticas constitucionais (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 2008).

Para as leucemias crônicas têm-se o aumento excessivo do número de células maduras anormais, levando um tempo maior para se desenvolver (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a).

Em 2012, O Brasil espera 4.570 casos novos em homens e 3.940 para mulheres, correspondendo a cerca de 5 casos a cada 100mil homens, e 4 para cada 100mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011a)

5. BIOLOGIA DO CÂNCER

5.1 DEFINIÇÃO E DESCRIÇÃO

Câncer corresponde a um conjunto de mais de 100 doenças, as quais apresentam em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Estas se dividem rapidamente, tornando-se muito agressivas e incontroláveis e, desta maneira, determinam a formação de tumores

malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do organismo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

Já se tem ciência que o câncer é uma doença com fundo genético, isto é, ocorrem rearranjos a níveis moleculares que auxiliam neste descontrole celular, sendo que a presença de fatores externos como álcool, cigarro e outras drogas aumentam as chances destes rearranjos ocorrerem e ocasionarem a neoplasia.

Estes rearranjos cromossômicos ocasionam mutações genéticas que conferem às células cancerosas algumas propriedades, como a capacidade de proliferarem-se desordenadamente e sem limite algum, perda de respostas aos fatores de inibição ao crescimento, evasão de morte celular (apoptoses), capacidade de invadir outros tecidos (metástases) e capacidade de produzir novos vasos sanguíneos, os quais servem de suporte para tais células (MARTINEZ et al., 2006)

Nossos hábitos e costumes, como dieta, cuidados com o corpo e exposição ao sol, por exemplo, interferem neste processo. A interação das causas intrínsecas (mutações) com as causas extrínsecas (cigarro, dieta, álcool etc.) age no desenvolvimento da neoplasia.

Com a descoberta de mutações que produzem oncogenes, os quais apresentam ganho dominante de função para a carcinogênese e genes supressores de tumor, os quais apresentam a perda da função recessiva para a mesma, pode-se dizer que o câncer é uma doença que envolve alterações dinâmicas no genoma (HANAHAHAN; WEINBERG, 2000).

A evolução clonal do câncer ocorre dentro de um tecido adequado para o seu desenvolvimento, como um ecossistema adaptado para o processo em geral. Este tecido tem evoluído ao longo de milhões de anos para aperfeiçoar as múltiplas funções celulares, porém restringindo a expansão clonal das células defeituosas. No entanto, a multicelularidade e a longa vida dos animais dependem das suas propriedades fenotípicas, as quais, se não bem reguladas, guiam ou até mesmo mantém este defeito celular, ocasionando o câncer (GREAVES; MALEY, 2012.). Evidências indicam que a tumorigênese em humanos é um processo de múltiplos passos, nos quais refletem às alterações genéticas, que guiam uma transformação progressiva das células normais em células altamente malignas (HANAHAHAN; WEINBERG, 2000).

Este conceito do câncer ser um processo complexo de múltiplos passos, nos quais há uma progressão de um nível para outro, remete às ideias Darwinianas sobre a evolução. A biologia moderna do câncer o tem validado como um complexo sistema adaptativo (GREAVES; MALEY, 2012.). O princípio básico do conceito Darwiniano é a variação genética na reprodução de diferentes indivíduos, unidos por um desceite comum, conjuntamente com a ação da seleção natural em indivíduos mais aptos (GREAVES; MALEY, 2012.). Tomando isto como modelo, pode-se afirmar que o câncer é um exemplo disto. A instabilidade genética das células cancerosas associado a fatores de risco, como cigarros, exposição a raios UV, drogas quimioterápicas, dieta rica em gordura e com pouca ingestão de fibras, favorecem as pressões seletivas exercidas sobre o tecido, configurando este para o crescimento das células malignas, suprimindo as células saudáveis, assim como, o sistema de reparo (GREAVES; MALEY, 2012), ou seja, o organismo acaba por selecionar as células mais aptas ao ambiente, no caso as malignas.

A dinâmica evolucionária das células somáticas depende da interação entre a expansão clonal e as taxas de mutações das diferentes regiões do genoma, já que esta varia entre as diferentes regiões do genoma, e também entre os diferentes tipos de anormalidade (GREAVES; MALEY, 2012), assim, nota-se que cada tipo de tumor maligno apresenta diferentes mutações, ocasionando diferentes pressões seletivas.

5.2. PROCESSO DA ONCOGÊNESE.

A carcinogênese é a formação do câncer, sendo caracterizada por mutações genéticas, que podem ser herdadas ou adquiridas através da atuação de agentes ambientais, hormonais, físicos, químicos e biológicos (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004). É um processo lento e indeterminável,

podendo levar muitos anos para que uma célula anormal torne-se cancerosa, prolifere-se e origine um tumor primário (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

Este processo apresenta quatro distintos estágios: a iniciação, a promoção, a progressão e a conversão (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004). Na iniciação as células podem ser expostas aos efeitos dos agentes carcinógenos, que provocam alterações em alguns determinados genes (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004), ou ser iniciada de forma espontânea, através das mutações sem reparos que ocorrem no organismo, ocasionando a formação de clones celulares atípicos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012b)



Figura 7. Etapas da Carcinogênese. Retirado de Fisiopatologia do Câncer. Instituto Nacional de Câncer.

O segundo estágio é o da promoção, no qual as células modificadas sofrem mitoses consecutivas, multiplicando estes clones celulares (Silva; SERAKIDES; CASSALI, 2004). O estágio de progressão é a terceira etapa pela qual a célula passa, sendo que o descontrole da multiplicação celular é a característica marcante desta fase (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER,

2012a), isto é, as células apresentam autonomia para se proliferarem, tornando-se invasivas na quarta e última fase do processo, a conversão (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004). Nesta etapa o câncer já está instalado e em contínuo crescimento, com os primeiros sinais clínicos aparecendo.

Contudo, a carcinogênese pode ser interrompida em qualquer um destes estágios, principalmente nos dois primeiros se houver supressão dos agentes carcinogênicos (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004) e desde que o organismo seja capaz de parar a proliferação celular e reparar os erros vigentes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012b). Estudos demonstram que cada etapa do processo é uma barreira que a célula deve ultrapassar para alcançar a malignidade necessária para desencadear um tumor (WEINBERG, 1989). Por isso, se algum passo é interrompido, o processo inteiro também é.

Um dos fatores mais influentes neste processo é a idade. Quanto mais avançada, maiores são as chances de os sistemas de reparo do corpo falharem, e assim, ocasionar o desenvolvimento do tumor (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a)

5.2.1 CAUSAS DAS ONCOGÊNESE

Nosso organismo está exposto a inúmeros fatores carcinogênicos, que apresentam efeitos aditivos e multiplicativos, sendo que em parceria com nossa predisposição genética, pode resultar em um tumor (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012b). Já se tem ciência que cada tipo de indivíduo apresenta um tipo de câncer, independentemente da sua genética e de seu contato com agentes carcinogênicos, porém, a fórmula para o desenvolvimento da neoplasia é a mesma.

A oncogênese física é o contanto com agentes ionizantes, energia radiante e solar, como por exemplo, raios X, raios UV e raios gama. Estes agentes são capazes de induzir mutações nas células, e através, do seu acúmulo, desenvolverem um tumor maligno (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012b)

Os raios UV, por exemplo, são grandes responsáveis pelos cânceres de pele. Consideramos dois tipos de raios: os UV-A, que apresentam ondas entre 320 e 400 nm, e não causam câncer de pele; e os UV-B, com ondas entre 280 e 320 nm, que são os vilões deste tipo de câncer, assim como sua ocorrência tem aumentado a destruição da camada de ozônio, e consequentemente a incidência da neoplasia relacionada (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012b). Os raios UV-B provocam danos no DNA, promovendo dímeros de pirimidina, o que leva a alteração da estrutura do material genético em questão, como também provocam a imunossupressão, isto é, o organismo não repara seus erros (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012b).

A radiação ionizante, ou melhor, as ondas eletromagnéticas, também são consideradas eficientes agentes carcinogênicos. A incidência de leucemias está diretamente ligada a este agente (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012b)

A oncogênese química, assim como a física, apresenta inúmeros agentes carcinogênicos. Primeiramente, é necessário um dano a nível celular ou molecular, e secundariamente, os agentes carcinogênicos em contato com esta célula danificada estimulam o crescimento e proliferação desta célula (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012b). Estes fatores químicos podem ser hormônios, radicais livres, processos inflamatórios, entre outros, e, atualmente, o contato com agentes químicos está mais frequente, devido a estes estarem presentes no meio ambiente, e estarem em continuamente presentes em nossa rotina.

Por fim, tem-se os agentes biológicos, como alguns vírus, que atuam na promoção de tumores, como é o caso do papilomavírus (HPV), o Epstein-Barr (EBV), da hepatite B (HBV) e os retrovírus (vírus de RNA), os quais estão mais raramente envolvidos em casos de leucemia de célula T em adultos, causado pelo retrovírus HTVL1. A incorporação desses vírus ao material genético para sua replicação pode causar ativação ou inibição de algum oncogene, ocasionando o desenvolvimento tumoral (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012b). A possibilidade dos agentes biológicos atuarem na proliferação celular, aumentando as chances de erros na transcrição e tradução do material genético ocasionando erros é altamente discutida.

5.2.2. ONCOGENES

Os oncogenes são formas alteradas dos genes normais presentes no organismo, assim, através destes pode-se analisar como e onde ocorrem as mutações, quando o corpo é exposto a agentes carcinogênicos (WEINBERG, 1989). Os clones tumorais são delimitados por várias ativações de certos genes, onde cada um confere a estas algum novo fenótipo, que em conjunto com os demais, constituem um comportamento maligno a esta célula (WEINBERG, 1989).

A predisposição genética de cada indivíduo auxilia na compreensão de alguns pontos em comum sobre a neoplasia. Muitos genes e proteínas associadas a estes foram relacionadas ao desenvolvimento de tumores, sendo que algumas mutações podem tornar um gene hiperativo, ou seja, as mutações apresentam um efeito dominante, e assim altera apenas uma cópia deste gene, iniciando a oncogênese. Estes genes são conhecidos como oncogenes (ALBERTS et al, 2006)

Além destes genes, também temos os chamados genes supressores de tumor, nos quais as mutações agem destruindo a função do gene. Geralmente são mutações recessivas, onde as duas cópias devem ser perdidas ou alteradas para que o efeito se manifeste (ALBERTS et al, 2006)

As células cancerosas apresentam alguns mecanismos importantes como, dependência reduzida de sinais de outras células, menor susceptibilidade à apoptose e maior taxa de mutações, sendo que tais características são guiadas por genes, que através das mutações tornam necessárias estas características para a célula modificada.

A proteína RAS é uma importante proteína na regulação dos sinais intracelulares para a proliferação. Em cerca de 25% dos tumores humanos, esta proteína está presente em formas alteradas estruturalmente, fato que as possibilita de realizar um fluxo de sinais mitogênicos dentro das células, sem que haja uma estimulação contínua por seus reguladores normais, isto é, ela mantém a célula em divisão, devido seus sinais serem contínuos, apesar de

nenhuma célula normal proliferar-se na ausência de sinais estimulatórios (HANAHAN; WEINBERG, 2000).

A menor susceptibilidade à apoptose está diretamente ligada à mutação no gene p53, o qual regula o programa de morte celular dentro da célula. Cerca de 50% dos tumores humanos perderam ou sofreram alguma alteração no gene p53, e com isso a proteína traduzida por este, a proteína p53, que atua no mecanismo de validação para a divisão celular, verificando também se alguma célula está com DNA danificado, dirigindo-a para a apoptose, para de trabalhar na sua função, isto é, a célula se divide sem controle e não ocorrem reparos quando alguma está com algum dano, tornando propício o desenvolvimento da massa tumoral (ALBERTS et al, 2006)

As células cancerosas, como já dito, se proliferam indefinidamente e ilimitadamente, enquanto a maioria das células somáticas somente se divide por um certo tempo, determinado pelos telômeros, que são estruturas de DNA encontradas nos terminais dos cromossomos e compostas por simples sequências repetidas. Estas sequências são muito importantes, devido manterem a integridade cromossômica, garantirem a replicação completa das extremidades cromossômicas, assim nenhuma informação é perdida, e por estabelecerem a estrutura tridimensional do núcleo celular (PARSONS, 2003). Numa replicação de células normais, a DNA polimerase não consegue atuar no final dos terminais cromossômicos, devido a DNA ligase não ter sítios adequados para o possível anelamento à sequência-mãe, o que leva ao encurtamento dos telômeros; é neste momento que entra a telomerase, um processo enzimático terminal transferase ribonucleoproteico, cujo o pedaço de RNA é similar à sequência telomérica, o que permite o anelamento da nova molécula, permitindo também a extensão da molécula, formando uma nova região telomérica, que ao final do alongamento deixará uma parte não duplicada, que será perdida, sem efeito danoso para a célula (PARSONS, 2003). Com o passar do tempo, a região telomérica torna-se ínfima, assim, a telomerase para de atuar e a célula fica em estado latente. Na replicação de uma célula cancerosa, mesma a região telomérica estando comprometida a telomerase não para de agir, ocasionando uma instabilidade genética, e uma replicação celular contínua.

Em muitos casos de câncer de pulmão e de mama, os genes EGFR³ são mutados ou até mesmo repetidos, aumentando a função dos receptores que são codificados por eles, dessa maneira, ocorre uma superexpressão da via de crescimento do câncer (COLLINS; BARKER, 2007)

Estes exemplos são algumas propriedades já vistas e estudadas sobre a genética do câncer, demonstrando que são características comuns em organismos com a neoplasia.

5.2.3 ONCOGENES ESPECÍFICOS

Como visto anteriormente, as células cancerosas apresentam variáveis anormalidades genéticas e epigenéticas, sendo que além de sua complexidade, o crescimento e a sobrevivência destas células pode ser afetado pela ação de um único oncogene (WEINSTEIN; JOE, 2008).

No entanto, o contrário também é verdadeiro. Segundo Weinstein e Joe (2008) há inúmeros exemplos de que a inversão de alguns oncogenes pode inibir as ações das células cancerosas, e em muitos casos, aumentar a sobrevida do paciente, assim como sua qualidade de vida.

Já se tem ciência que mutações no gene BRCA1 são hereditárias e que estão associadas ao desenvolvimento de cerca de 5 a 10% dos cânceres de mama e ovário, porém, estas mutações também implicam num aumento de riscos para outros tumores hormônio-dependentes, como é o caso do câncer de útero, cervical e de próstata (ROSEN et al, 2003).

O BRCA1 é um gene supressor de tumor, devido sua ação cancerígena estar ligada à perda de um alelo selvagem (ROSEN et al, 2003), isto é, cânceres relacionados com mutações neste gene apresentam um alelo a menos do que o normal.

Analisando as mutações do BRCA1, pode-se afirmar que este oncogene confere um aumento de risco para cânceres sensíveis ao estrógeno como câncer de mama, útero e cervical, e também sensíveis a hormônios andrógenos como o da próstata (ROSEN et al, 2003).

Outro oncogene muito conhecido e com grande associação ao BRCA1 é o MYC. Este oncogene está relacionado com a regulação dos processos celulares de crescimento, proliferação, metabolismo, diferenciação e apoptose. (XU; CHEN; OLOPADE, 2010). Além disso, ele apresenta um fator de transcrição que regula cerca de 15% de todos os genes humanos (CHEN; OLOPADE, 2008)

Falhas na regulação do MYC contribuem para o desenvolvimento de câncer de mama associado a maus resultados. A amplificação do gene, a regulação transcricional e a estabilização do RNAm e da proteína estão correlacionados com a perda de supressores de tumor e com a ativação das vias oncogênicas do gene MYC, isso acaba por desregularizar a ação deste gene, tornando possível o desenvolvimento do câncer de mama (XU; CHEN; OLOPADE, 2010).

A regulação da transcrição no câncer de mama ocorre pela interação do gene MYC com o gene BRCA1 (CHEN; OLOPADE, 2008). O BRCA1 inibe a transcrição do MYC, alterando a sua atividade, não desenvolvendo câncer. Com a perda de um alelo, o BRCA1 fica impossibilitado de inibir o MYC, dessa maneira, ocorre uma superexpressão deste gene, levando, conseqüentemente, ao desenvolvimento do câncer de mama (XU; CHEN; OLOPADE, 2010).

Através destes estudos de associação entre oncogenes, novos tratamentos vêm sendo elaborados e testados, que serão discutidos futuramente.

6. METÁSTASES

Conhecidas por mais de 100 anos, as metástases com formação dos tumores malignos estão intimamente ligadas à aproximadamente 90% das mortes por câncer (CHAFFER; WEINBERG, 2011). E mesmo com os avanços da oncologia, ainda é um processo insuficientemente entendido. Pesquisas recentes têm demonstrado uma sequência concatenada de transformações, designada de “cascata metastática” (KLEIN, 2008), na qual duas fases são bem evidentes: a primeira abrangendo a translocação física da célula cancerígena de seu local de origem, enquanto a segunda abrange a multiplicação desta célula neste novo local.

Por décadas a disseminação metastática foi tida como a fase terminal do processo carcinogênico (KLEIN, 2008), porém a partir da década de 1970, uma série de estudos marcou um novo período na compreensão dos tumores, apontando para a grande heterogeneidade celular no interior de um tumor (FIDLER, 1973; FIDLER; KRIPKE, 1977). Nestes estudos fica evidenciado que, dentro de uma população celular de tumor, convivem diferentes subpopulações, de variados níveis de competência metastática e que, a primeira expressão de uma característica metastática era o incremento na capacidade de uma determinada célula se desprender da matriz extracelular (WEISS, 1979).

Este processo de estabelecimento do tumor e a sua metástase é resultado de eventos multifatoriais. Além das propriedades intrínsecas ao tumor, como acúmulo de mudanças genéticas nas células transformadas, o microambiente onde está inserido este tumor, bem como o microambiente no qual as células metastáticas irão se fixar, desempenham importantes papéis no desenvolvimento da cascata metastática, já que são os microambientes tumorais que irão promover o câncer, isto é, atuar em sua manutenção.

Os distintos tumores malignos estreiam a cascata metastática com o desprendimento de uma célula com potencial metastático da sua colônia

primária de células que formam o tumor benigno. A partir daí, esta célula é capaz de se deslocar até um tecido distante.

Este deslocamento pode ser feito através da circulação sanguínea, linfática (SLEEMAN; THIELE, 2009), e cavidades do corpo como peritônio, pleura ou espaços subaracnóideo (BACAC; STAMENKOVIC, 2008). Mais recentemente metástases têm sido observadas após transplante de tecidos (AKTAS et al, 2011) e em raros casos, através de transferência materno-fetal (ISODA et al, 2009). Carcinomas¹ geralmente iniciam sua disseminação através das vias linfáticas, enquanto sarcomas² iniciam preferencialmente por vias sanguíneas (BACAC; STAMENKOVIC, 2008).

A grande maioria das células metastáticas é extinta por apoptose ou através da ação lítica de células citotóxicas. As demais sobreviventes se estabelecem fixando-se numa nova região onde podem, ou desenvolver novos tumores, ou mesmo conservar-se em repouso. Das centenas de células que entram em circulação, apenas cerca de 0,01% delas chega a desenvolver novos tumores (CHAMBERS et al, 2002). Neste novo microambiente, estas células metastáticas iniciam a segunda fase, denominada de fase de colonização, na qual proliferam e formam um tumor secundário macroscópico.

Carcinoma¹: tumor maligno que se desenvolve a partir de uma célula epitelial ou glandular (adenocarcinoma).

Sarcoma²: tumor maligno que se desenvolve a partir de uma célula óssea, cartilaginosa, muscular, adiposa ou sanguínea

6.1 HIPÓTESE SEMENTE E SOLO

Ao final do Século XIX, o cirurgião inglês Stephen Paget publicou uma hipótese conhecida como “semente e solo”. Após um estudo com dados obtidos em cerca de 900 autópsias, Paget (1889) conclui que as células metastáticas não se dispersavam aleatoriamente pelo corpo, ao contrário do que se acreditava na época. Esta hipótese sugeria que a proliferação e disseminação das células cancerígenas não ocorriam ao acaso (PAGET, 1889). Através de uma metáfora, na qual a semente de cada planta germina e

se desenvolve em um solo específico, as distintas células de tumores (sementes) apresentavam uma afinidade com o ambiente de certos órgãos (solo). Todos os órgãos podiam receber estas “sementes”, entretanto estas apenas germinavam em solo compatível.

Esta hipótese “semente e solo” persistiu por exatos trinta anos, quando James Ewing propôs que a disseminação metastática era determinada por condições físicas e anatômicas do sistema vascular (EWING, 1928). Foi na década de 1970, com os primeiros estudos do papel das citocinas como sinalizadores moleculares, principalmente das Interleucinas, que ocorreu um retorno à hipótese de Paget, atribuindo ao microambiente do entorno da célula metastática, o determinismo para a sua fixação em um local estabelecido (SUGARBAKER, 1979).

A compreensão destes microambientes moleculares e a relação formada entre eles e as células metastáticas é hoje em dia, um dos principais focos de atenção da oncologia. Compreender quais os sinais moleculares que estimulam o estabelecimento do fenótipo metastático, certamente permitirá que pacientes diagnosticados com câncer em estágio inicial possam receber uma terapia mais eficiente, que evite o desprendimento, bem como a fixação de células metastáticas.

6.2. TRANSLOCAÇÃO DE CÉLULAS METASTÁTICAS PARA NOVOS LOCAIS.

Já está bem estabelecido que, em um mesmo tecido, as células cancerígenas apresentam características morfológicas e moleculares diferentes das células normais. Além disso, também é aceito que no estroma tumoral, além das células tumorais, são descobertos diferentes tipos de células normais, tais como células endoteliais do sistema circulatório e linfático, como fibroblastos, que são células constituintes do tecido conjuntivo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004), pericitos, que são células mesenquimais associadas à parede dos vasos sanguíneos, servindo como suporte para estes, sendo que podem se diferenciar em outros tipos celulares, como fibroblastos e

macrófagos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004), células-tronco mesenquimais (células de diferenciação), mastócitos, macrófagos, neutrófilos, plaquetas, células B, Natural Killer (NK), T Helper (Th) e T Killer (Tk), células estas presentes no sistema imunológico (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004)(JOYCE; POLLARD, 2009).

Até início da década de 2000, a proliferação metastática no interior de um tumor era tida como descontrolada e desorganizada. Entretanto, nos últimos anos esta visão mudou, hoje em dia sabemos que, durante a proliferação das células metastáticas, as interações entre elas, bem como com a matriz extracelular é feita de maneira muito mais rápida, quando comparadas às células normais. Estas interações mais rápidas, quando em comparação às células normais, são aceitas como características marcantes do conhecido “fenótipo metastático”, o que possibilita um descolamento destas do resto do tumor primário, caracterizando a etapa inicial das metástases. Recentes estudos genômicos do câncer, tanto analisando o genoma de indivíduos portadores de tumores, bem como comparando o genoma de células transformadas de um tecido, com células normais deste mesmo tecido, tem trazido alguns esclarecimentos sobre a dinâmica do câncer.

Um destes estudos evidenciou resultados bem promissores na procura de uma assinatura molecular de metástase em algumas células de tumores primários sólidos (RAMASWAMY et al, 2003). A análise no perfil da expressão gênica de 12 nódulos de adenocarcinoma metastático (câncer originário de tecido glandular), de diversas origens (pulmão, mama, próstata, colorretal, útero e ovário), quando comparados com o perfil de expressão gênica de 64 adenocarcinomas primários, revelou o envolvimento de 128 genes que distinguem adenocarcinomas primários e metastáticos. Alguns destes genes já estavam ativados no interior do tumor primário.

Para que as células de tumor primário iniciem uma metástase é necessário que estas adquiram a habilidade de migração e invasão de tecidos. Tais capacidades permitem que as células se soltem de sua colônia original e se movam através da matriz extracelular do tecido circundante até a corrente sanguínea e os vasos linfáticos, os quais promovem a via de acesso para os locais secundários.

Invadopodias são protusões do citoplasma, que permitem a mobilidade de células metastáticas no interior dos tecidos, sendo que células cancerígenas não invasivas não apresentam estas estruturas (BUCCIONE et al, 2004). A superfície extracelular destas invadopodias expressa diversos receptores de adesão, como, por exemplo, proteases (CALDIERI et al, 2009). Estas moléculas de superfície permitem que a célula metastática degrade a matriz extracelular e promova a tração necessária para a locomoção da célula metastática. Neste processo, estão envolvidas duas importantes GTPases: a RhoA e a RhoC. Recentemente uma equipe de pesquisadores (YU et al, 2011), identificou duas novas moléculas, que regulam a atividade da enzima RhoC, denominadas respectivamente de p190RhoGEF e p190RhoGAP. Esta última já havia sido identificada como um marcador molecular para diagnóstico de câncer de mama (BRAVO-CORDERO, 2011).

A atividade de RhoC apresentou uma correlação positiva com o aumento da invasão e mobilidade de células tumorais. O controle e regulação da atividade desta enzima, mediado por um fármaco, esta sendo analisado como uma alternativa terapêutica para o controle da metástase, inibindo-se a formação de invadopodias (GIANG, 2011). Estes estudos foram efetuados tanto *in vitro* como *in vivo* Embora a propagação das células cancerígenas se processe quase que por completo através da corrente sanguínea, a primeira indicação clínica de disseminação da metástase, pode ser visualizada pela presença deste tipo de célula no interior de nódulos linfático adjacentes ao local de formação do tumor primário (JOYCE; POLLARD, 2009)

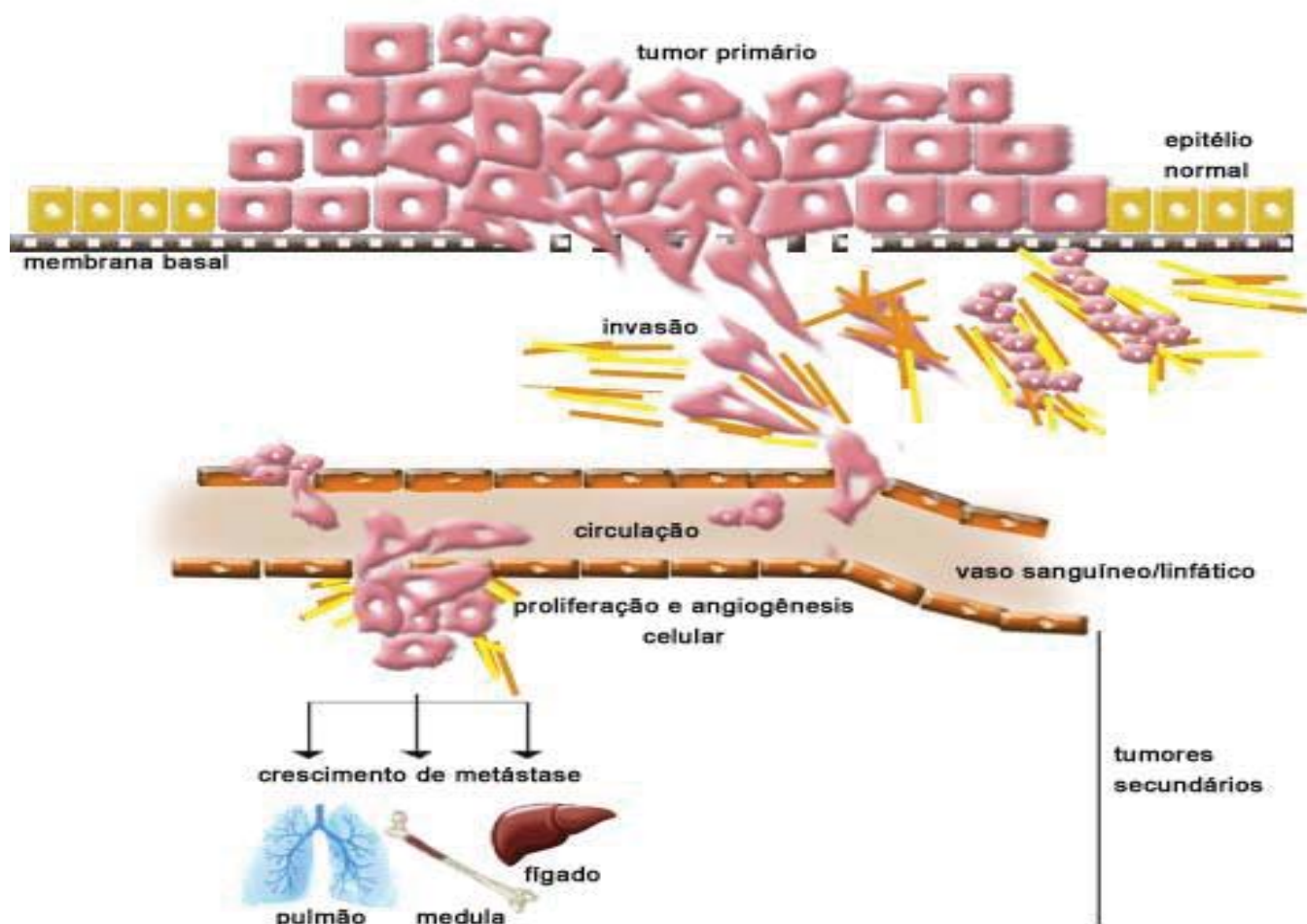


Figura 8. Esquema geral da dinâmica das metástases.

O ponto central no melhor entendimento desta fase é a identificação e compreensão do microambiente em que o tumor primário encontra-se. Em alguns experimentos, claramente o microambiente pode inibir o desprendimento de células metastáticas (SUZUKI et al, 2006). Entretanto, outros estudos apontam para o fato de que alguns microambientes, como o embrionário, apresentam a habilidade de estimular e reprogramar as células tumorais para malignas (HENDRIX et al, 2007), como retratado na hipótese “semente e solo” de Paget.

Alterações em algumas seqüências gênicas ou interferências epigenéticas (POSTOVIT et al, 2006) são apontadas como fatores desencadeadores das

expansões clonais que ocorrem no interior do tumor primário, necessárias para a formação de células metastáticas. Mudanças genéticas e epigenéticas são acumuladas ao tumor primário por anos, até que as células deste tumor estejam maduras o suficiente para espalharem-se, invadirem novos tecidos, adaptarem-se a estes e se proliferarem (KLEIN, 2008).

As células que formam um tumor apresentam diferentes e distintos graus de diferenciação. Algumas são nitidamente diferenciadas, outras, entretanto, são tipicamente células-tronco cancerosas. Entre estes extremos, vamos encontrar toda uma gradação de estados de diferenciações (AL-HAJJ et al, 2003). Ainda recentemente, tem-se comparado o tumor sólido com um órgão, mostrando que este não é apenas um conjunto aleatório de células, mas que se assemelha, na maneira constitutiva, com um órgão anormal, devido apresentar vários tipos celulares, gradação de estados de diferenciação e componentes da matriz extra-celular, como também desenvolve interações complexas entre estes componentes e com o organismo todo, diferenciando-se de um órgão “normal” por não ter a função de suportar a sobrevivência deste corpo (EGEBLAD; NAKASONE; WERB, 2010).

A compreensão sobre a biologia do câncer que se vislumbra hoje em dia é de que o tumor primário é constituído por diferentes populações de células com diferentes resistências à apoptose (MEDINA-RAMIREZ et al, 2011) e diferentes graus de mobilidade (QIAN; POLLARD, 2010). Esta diversidade celular, de certa forma fortalece a potencialidade de um tumor em liberar agentes invasores de diferentes tecidos, com diferentes malignidades.

6.2.1 TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL.

Um padrão histológico típico em tumores é a presença de células particularizadas na circunferência de tumores. Durante um bom período de tempo, embora os patologistas considerassem estas células como células malignas com potencial metastático não se tinha uma compreensão clara do processo de transição epitelial-mesenquimal (EMT). Esta mudança peculiar na arquitetura tecidual do tumor possibilita a produção de células mesenquimais aptas à migração, a partir do rompimento das ligações e adesões de células

epiteliais análogas, individualizando estas células do tumor original (SÁNCHEZ-TILLÓ et al, 2011).

As bases moleculares associadas a esta transição ainda não estão bem compreendidas, no entanto, sabe-se que várias vias metabólicas interconectadas convergem para a regulação da E-cadeína, uma típica molécula presente em células epiteliais. Diversos cânceres com grandes propriedades invasivas apresentam o gene da E-cadeína inativado (IWATSUKI, 2010). Um fato interessante e importante deste programa é que ele é reversível, isto é, células recentemente induzidas a mesenquimais podem, através da transição mesenquimais - epiteliais, voltar ao antigo estado epitelial (CHAFFER et al, 2011).

A sinalização das células vizinhas ao câncer sejam elas fibroblastos, granulócitos, macrófagos ou células-tronco mesenquimais, durante a tumorigênese cria um microambiente adequado para a liberação dos sinais da EMT.

Células mesenquimais e epiteliais diferem em várias características fenotípicas e funcionais. Esta conversão epitelial-mesenquimal ocorre normalmente durante a embriogênese, tanto na endoderme como na mesoderme (RADISKY, 2005). Em ausência de EMT o desenvolvimento não passa do estágio de blástula. Excelentes revisões sobre a biologia e patologia da EMT, bem como a complexa rede metabólica que orchestra esta transição foram recentemente publicadas (BAUM et al, 2008); (POLYAK; WEINBERG, 2009).

6.2.2 CÉLULAS TUMORAIS CIRCULANTES

Células com fenótipo cancerígeno, encontradas no sangue periférico são denominadas células tumorais circulantes (CTC). A intensidade no número de CTC disseminadas mantém uma correlação direta com o aumento da carga metastática e com a agressividade do tumor. Isto é bem evidenciado em câncer de mama e de medula óssea, ou seja, quanto maior for a disseminação das

células cancerígenas, maior será a atividade metastática e assim maior a agressividade e malignidade do tumor. Como desdobramento direto haverá a redução do tempo de vida do paciente.

A presença das CTC foi primeiramente descrita em meados do Século XIX (ASHWORTH, 1869), através de exames microscópicos no sangue periférico de cadáveres de pacientes com câncer.

Diversas técnicas moleculares, recentemente desenvolvidas, têm facilitado a detecção e classificação destas células, bem como formulando um diagnóstico mais preciso através de exames de sangue (DOTAN et al, 2009).

Em um estágio inicial da doença, a detecção de CTC pode acarretar na avaliação da malignância, predição do risco de doença metastática e na prognose. Em estágios avançados são de extrema importância para o monitoramento da resposta aos tratamentos. Nos dois cenários da doença, a detecção de CTC indicará as decisões de tratamento a serem aplicadas.

Na verdade as CTC representam uma reduzida fração de células metastáticas desprendidas do tumor primário. Grande parte das células metastáticas acaba sendo removida da circulação, ou decorrente do seu tamanho, superior ao diâmetro de pequenos capilares, ou devido ao seu glicocálice avantajado, decorrente da adesão de diversos fatores solúveis, dentre eles o fator de agregação plaquetária e posteriormente plaquetas. (ERPENBECK; SCHÖN, 2010).

Células de carcinomas circulantes apresentam diâmetros em torno de 20-30 μm , tamanho considerado demasiadamente grande para a passagem por um capilar (aproximadamente 8mm). Assim, pouco antes das células-tronco cancerosas serem liberadas pelos tumores para a circulação venosa, elas ligam-se aos capilares durante a primeira passagem pelo coração (VAN ZIJL et al, 2011). Contudo, existe a possibilidade de que algumas células-tronco possam penetrar o interior destes capilares, através de uma característica plástica das mesmas. Outro fato a se considerar, é que células-tronco cancerosas apresentam tempo de vida curto quando em circulação, assim, quanto mais rápido encontrarem um lugar para iniciar a metástase, melhor para a sobrevivência delas (WANG et al, 2011).

Além disso, há uma proteína de fator tecidual encontrada na superfície das células cancerosas, a qual atrai um grande número de plaquetas,

aumentando, assim, o diâmetro destas células (KUNITA, 2011). Tal fato sugere que as células-tronco cancerosas não apresentam essa proteína, o que as deixa livre da agregação das plaquetas, possibilitando também a detecção destas no sangue, já que esta agregação impossibilita a identificação de antígenos marcadores na superfície celular das células-tronco. Estes antígenos marcadores são amplamente utilizados para identificar células-tronco, porém, durante o processo de transição epitelial-mesenquimal, as células-tronco perdem esses marcadores de superfície (cadherin switch), dificultando a sua identificação (CAVALLARO; CHRISTOFORI, 2004).

Mesmo com essas dificuldades, o estudo das células-tronco na circulação pode acarretar uma série de benefícios, tais quais a diferença entre as células-tronco do tumor primário e as células-tronco migrantes, oferecendo também a perspectiva de um diagnóstico com maior precisão e prontidão aos pacientes.

Já no leito capilar de um novo tecido, as células-tronco devem extravasar e invadir este tecido, as quais estão relacionadas também com a formação de metástases, sendo que esta também está relacionada ao tipo de tecido em que está alojada.

Os capilares sinusóides da medula óssea, por exemplo, são formados a partir de uma camada simples de células endoteliais, a fim de facilitar o tráfico normal das células hematopoiéticas dentro e fora da medula. No entanto, esta rota também pode ser um caminho de menor resistência para as células do carcinoma, sugerindo assim, o porquê da medula ser um local com alto índice de metástases (SILBERMANN, 2011).

6.3 COLONIZAÇÃO E ADAPTAÇÃO DAS CÉLULAS DISSEMINADAS

Para a colonização do sítio metastático estão envolvidos complexos fenômenos de interação entre a célula invasora e o microambiente do local no órgão a ser colonizado (MAREEL; CONSTANTINO, 2011).

A instabilidade do genoma das células tumorais disseminadas, desencadeadas por mutações ou fatores epigenéticos, acaba gerando populações diversas de células que serão selecionadas nos diferentes

microambientes a serem colonizados. Quando isoladas e mantidas in vitro, os fenótipos metastáticos órgão-específicos muitas vezes apresentam-se estáveis, sugerindo que as alterações genéticas ou epigenéticas acabaram se fixando nestas populações (SIGALOTTI et al, 2011).

Os estudos sobre a metástase em ossos fornecem uma visão mais geral sobre alguns detalhes da sinalização que ocorre em uma colonização órgão-específica. Ossos, bem como fígado e pulmão fornecem um microambiente preferencial para o estabelecimento e colonização de células metastáticas provenientes de tumores primários de mama (SILBERMANN, 2011)..

Durante o estabelecimento de células de câncer de mama em ossos, para o desenvolvimento de metástase osteolítica, estas células produzem IL-11, IL-6 e TNF α que induzem a formação de osteoclastos, bem como estimulam estes novos osteoclastos a promoverem a lise dos ossos, através da produção de fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (ZHANG et al, 2010).

Esta estratégia de invasão não é observada quando células de câncer de mama se estabelecem em outros microambientes de outros órgãos. A dinâmica de colonização em pulmão e fígado é bem complexa e muito pouco conhecida.

Entre os diferentes elementos envolvidos no controle dos processos neoplásicos as quimiocinas desempenham um importante papel (ROT; VON ANDRIAN, 2004). Esta superfamília de citocinas está envolvida na emaranhada rede de interações que se situa desde a emergência do tumor primário, da metástase e no estabelecimento do tumor maligno. Entretanto, a atividade multifacetária das quimiocinas torna difícil a elucidação mais precisa do seu papel nos processos de tumorigênese (BEN-BARUCH, 2006).

Algumas situações de adaptações, como a ativação de certos genes podem, simultaneamente, conferir uma capacidade de colonização de diversos tipos de tecido, reduzindo, então, a diversidade dos programas de adaptação, isto é, um mesmo programa pode adaptar mais de um tipo de tumor, fazendo-o abranger um número mais amplo de locais de fixação. Além disso, já se sabe que metástases de certos cânceres agem de maneira muito mais rápida que a de outros. Metástases de câncer de pulmão se disseminam muito mais rápido para diversos locais de estabelecimento dos tumores secundários, quando

comparadas com metástases de câncer de mama e próstata, as quais apresentam certa lentidão e um limite nesse espectro de disseminação (HESS et al, 2006). Estas constatações fortemente sugerem que algumas células neoplásicas conseguem se adaptar prontamente ao novo tecido de colonização, enquanto outras passam por mudanças muito mais complexas na expressão gênica dos programas, para que estes obtenham sucesso na disseminação.

Outro fator importante a ser considerado, é que não se sabe ao certo o quanto a colonização depende das mudanças epigenéticas e das mutações gênicas no genoma do carcinoma (SIEGMUND et al, 2011). Porém, muitos progressos foram dados na compreensão bioquímica das células do carcinoma para sua proliferação nos novos tecidos. Como exemplo, tem-se a colonização das células de câncer de mama, especificamente, para pulmão, ossos ou cérebro (BOS et al, 2009).

Os padrões de expressão gênica sugerem que as células dentro do carcinoma primário adquirem padrões que permitem a colonização de órgãos-alvo específicos. Tais conclusões são amparadas por estudos de subpopulações de células dentro do carcinoma primário. Estas são geneticamente distintas e são responsáveis pelas metástases (GERSTUNG et al, 2011). Ainda não se sabe ao certo como esse mecanismo ocorre, porém, estes programas de adaptação podem ser dirigidos por programas de diferenciação de células normais, por alterações genéticas somáticas ou por alterações epigenéticas, as quais foram selecionadas durante várias etapas de progressão do tumor. A alta plasticidade destes programas e principalmente, as ocorrências de reversibilidade, são fortes sugestões para supormos o envolvimento de alterações epigenéticas.

A colonização de um novo sítio não é um processo eficiente, já que muitas células metastáticas, que conseguem se deslocar de um sítio primário para um secundário sofrem apoptose dentro de 24hrs após o extravasamento (KIM et al, 2004).

Algumas análises clínicas e experimentais mostram que as células sobreviventes, que persistem nos sítios metastáticos, podem existir em três estados: num estado de dormência, onde as células cancerígenas estão de maneira quiescente e não proliferativas como micrometástases (BALIC et al.,

2011) permanecendo como pequenas lesões devido ao equilíbrio entre proliferação e apoptose; ou ainda, crescendo ativamente e formando macrometástases (PERENTES et al, 2011). No entanto, não há ainda uma compreensão aceitável sobre quais mecanismos estão envolvidos na entrada em um destes estados. Principalmente decorrente da falta de modelos apropriados e a dificuldade de se estudar casos de dormência.

Uma colonização bem sucedida inclui uma alta capacidade em adquirir uma eficiente estimulação mitogênica, a partir de fatores de crescimento e citocinas. Estas já devem estar presentes no novo ambiente colonizado, no qual deve haver um suprimento de sangue adequado para a sobrevivência dos novos tumores. A divisão celular ativa é essencial para as alterações genéticas e epigenéticas, já que as variantes resultantes surgem nas micrometástases. Estas diversas variantes fenotípicas serão testadas e conseqüentemente, selecionadas células portadoras de alterações que atribuam altas vantagens à adaptação ao ambiente. Há também a possibilidade do ambiente secundário mudar ao longo do tempo, devido a doenças, envelhecimento, ou ferimentos, que acabam induzindo a disseminação celular a partir de um estado de dormência (CHIMONIDOU et al, 2011).

A conseqüência de uma metástase bem sucedida está expressa na rápida expansão de macrometástases, as quais também servem de foco para a dispersão de metástases secundárias. Um fato importante, é que muitas destas metástases podem agora tornar-se programas de colonização funcional, capacitados para colonizar diferentes tecidos.

Os mecanismos moleculares envolvidos na colonização do cérebro por células do câncer de mama são em grande parte desconhecidos. Uma das principais questões relativas a esta metástase refere-se ao rompimento da barreira hematoencefálica por estas células. Recentemente um grupo de pesquisadores (BOS et al, 2009), através da análise de expressão gênica dessas células, juntamente com a análise funcional, identificaram a enzima ciclooxigenase 2 (COX2) (também conhecida como PTGS2), o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o fator de crescimento semelhante ao EGF ligado à heparina (HB-EGF), e a enzima 2,6-sialiltransferase (ST6GALNAC5).

Estas quatro moléculas mostraram-se importantes mediadores envolvidos na passagem de células através da barreira hemato-encefálica. Neste estudo, o grupo propõe um interessante modelo para a interação metastática órgão- específico.

Tabela 1.Principais tipos de câncer e seus principais sítios de metástases. (Adaptado de National Cancer Institute – USA).

TIPO DE CÂNCER	PRINCIPAIS SÍTIOS DE METÁSTASES
Mama	Pulmões – Fígado – Ossos
Cólon	Fígado – Peritônio – Pulmões
Rins	Pulmões – Fígado – Ossos
Pulmões	Glândula Adrenal – Fígado
Melanoma	Pulmões – Músculos – Fígado
Ovário	Peritônio – Fígado – Pulmões
Pâncreas	Fígado – Pulmões – Peritônio
Próstata	Ossos – Pulmões – Fígado
Reto	Fígado – Pulmões – Glândula Adrenal
Estômago	Fígado – Peritônio – Pulmões
Tireoide	Pulmões – Fígado – Ossos
Útero	Fígado – Pulmões – Peritônio

7. TRATAMENTOS

Inúmeros são os tratamentos para o câncer, porém, até o presente momento, não há nenhum completamente eficaz, sendo que para a verdadeira cura da doença é necessário que haja uma parceria entre os tipos de tratamento.

O tratamento ideal será escolhido levando em conta a saúde do paciente em questão; um paciente jovem e saudável terá um tratamento diferente, provavelmente mais forte e agressivo, quando comparado com um paciente de idade avançada e com a saúde instável, ou ainda pacientes que tomam algum tipo de medicação para alguma enfermidade (PORIE; MOSES; LOTZ, 2009)

7.1 CIRURGIA

É a forma mais antiga de tratamento do câncer, talvez por ter sido o único tratamento possível no período em que a neoplasia foi identificada e caracterizada (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011). Cerca de 60% dos pacientes com algum tipo de neoplasia já foram submetidos a este tratamento, seja isoladamente ou em parceria com outros tipos de tratamento (INSTITUTO DE TRATAMENTO DO CÂNCER, 2012).

A cirurgia é uma ótima chance para a cura de muitos tipos de câncer, em especial àqueles que ainda não sofreram metástases, e àqueles em estágio inicial da doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

São oito os tipos de cirurgia para o câncer: preventiva, diagnóstica, estadiamento, curativa, citoredução, suportiva, restauradora e paliativa (INSTITUTO DE TRATAMENTO DO CÂNCER, 2012). Algumas destas cirurgias estão associadas a outros tipos de tratamento como radio e quimioterapia.

A cirurgia preventiva é realizada na tentativa de remover um tecido que venha a ter potencial cancerígeno, mesmo não aparecendo nenhum sintoma (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011), isto é, esta cirurgia impede que o câncer se inicie (INSTITUTO DE TRATAMENTO DO CÂNCER, 2012). Geralmente este tratamento é utilizado em pacientes que apresentam um alto risco de desenvolvimento de câncer. Em mulheres que apresentam um histórico familiar de câncer de mama é possível ser encontrado uma alteração no DNA, nos genes BRCA1 e BRCA2, os quais são responsáveis pelo câncer de mama, assim as chances de desenvolvimento da neoplasia se tornam maiores em comparação com mulheres que não apresentam essa alteração. Dessa maneira, mulheres com este risco podem considerar remover os seios antes do surgimento do câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

A cirurgia diagnóstica, também conhecida como biópsia, como o próprio nome diz, é utilizada para diagnosticar se um tecido é canceroso, e até mesmo para identificar qual o tipo de câncer presente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011). A biópsia pode ser feita de duas maneiras, por:

- Punção Aspirativa por Agulha Fina, na qual uma agulha é inserida no tecido e este é aspirado e depois analisado ao microscópio.
- Biópsia Excisional, onde uma incisão é feita na pele, utilizando a anestesia local, na qual o cirurgião remove um pequeno pedaço do tecido e o analisa posteriormente (INSTITUTO DE TRATAMENTO DO CÂNCER, 2012).

Já a cirurgia de estadiamento é realizada para verificar a extensão do tumor, e para averiguar se há ou não, metástases envolvidas. Os resultados dos exames clínicos são utilizados para descobrir qual é o estágio clínico da neoplasia, isto é, se está no início, ou se está na fase cirúrgica, a qual é geralmente utilizada como medida para analisar quanto o câncer já se espalhou (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011)

Em se tratando de cirurgia curativa não se associa o termo metástase, devido este tratamento ser utilizado quando o tumor é encontrado em apenas uma área, ou seja, ainda não se espalhou pelo corpo, assim, sendo possível ser retirado por completo. Este tratamento talvez seja o principal, sendo que em muitos casos, é associado à radio ou à quimioterapia, como tratamento adjuvante, na própria cirurgia, ou após a retirada do tumor (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011)

Quando se trata de cirurgia de citoredução, levam-se em conta estágios avançados do câncer. Nesta cirurgia, apenas uma parte do tumor é retirado, sendo que o tumor remanescente pode ser tratado com radio, quimioterapia, ou outras terapias adjuvantes. Tal procedimento é realizado desta maneira, devido à remoção completa do tumor trazer um enorme dano ao órgão afetado (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011)

Ainda se tratando de estágios avançados de câncer, pode-se recorrer à cirurgia paliativa, a qual é utilizada para corrigir um problema, ou um desconforto ocasionado pelo câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011). Este tratamento traz uma melhor qualidade de vida para o paciente, porém não a cura da neoplasia (INSTITUTO DE TRATAMENTO DO CÂNCER, 2012). Em casos avançados de tumor de abdômen, o crescimento celular pode ser tão grande que causa uma obstrução no intestino (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011), dificultando a chegada dos nutrientes, assim, a cirurgia paliativa torna-se necessária.

Uma cirurgia muito associada a outros tipos de tratamento é a de suporte, devido esta dar apoio a outras técnicas. Muitas vezes o tratamento de quimioterapia requer que o paciente insira um dispositivo sob a pele, para a possível chegada do medicamento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011), é neste ponto que entra a cirurgia suportiva.

A cirurgia restauradora é feita para restaurar a função de um órgão ou do corpo todo, após a cirurgia curativa. A reconstrução das mamas, os enxertos ósseos, o uso de outros tecidos, são exemplos deste tipo de cirurgia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011)

7.2 RADIOTERAPIA

Este é um tratamento que utiliza radiações ionizantes oriundas de aparelhos ou emitidas por radioisótopos naturais (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005), para amenizar, ou até mesmo, para erradicar o tumor estabelecido (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012a).

A radioterapia é realizada localmente, e a dose total é dividida em porções menores, que são aplicadas diariamente, por um período determinado de até 2 meses (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005), lembrando que o período varia conforme o tamanho e a localização do tumor, os resultados das análises e também com a estabilidade da saúde do paciente (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012a).

Sua finalidade é interromper o crescimento e a proliferação de células cancerosas, porém, também acaba por afetar o desenvolvimento das células sadias. O raciocínio do tratamento está no crescimento exagerado e rápido das células malignas, tornando-as mais susceptíveis aos efeitos da radioterapia (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005)

Este tipo de tratamento é muito utilizado, sendo que a maioria dos pacientes apresenta melhora, seja na redução ou cura da neoplasia, como também na melhora da qualidade de vida, já que com a diminuição do tumor há um alívio na pressão, redução das hemorragias e menos dores e sintomas (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012a)

Através de um aparelho chamado simulador, o médico tira inúmeras radiografias e assim delimita a área afetada com o auxílio de um marcador. Posteriormente, o paciente deita-se sobre o aparelho, sendo que este está direcionado para a área demarcada. Para a proteção dos órgãos sadios usam-se protetores de chumbo entre o corpo e o aparelho (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER, 2012a), mas mesmo com esta proteção, a radioterapia pode afetar órgãos saudáveis, causando alguns efeitos colaterais ao paciente, os quais dependem do tipo de câncer, das características do paciente, da

quantidade de aplicações e também do local de aplicação (LORENCETTI; SIMONETTI, 2005)

Dependendo da localização do tumor, o tratamento pode ser realizado de duas maneiras: por Radioterapia Externa (Teleterapia), no qual o aparelho fica afastado do indivíduo; e a Radioterapia de Contato (Braquiterapia), no qual o aparelho fica em contato com o local afetado. Geralmente, o segundo tipo de radioterapia trata tumores de cabeça, mama, pescoço, da próstata e do útero (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

7.3 QUIMIOTERAPIA

Este tratamento utiliza medicamentos que, de maneiras diferentes, combatem o câncer, por isso vários tipos de drogas são utilizadas, até porque a eficiência do tratamento torna-se maior (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

Atualmente, têm-se mais de 100 tipos de drogas utilizadas neste tratamento, as quais são escolhidas dependendo do tipo de câncer em questão (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011). O campo de atuação da quimioterapia pode variar entre: retardar o crescimento celular, impedir o desenvolvimento de metástases, matar células cancerosas que se espalharam para outras partes do corpo, aliviar os sintomas e as dores, como também, trazer a cura para a neoplasia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

Assim como a cirurgia e a radioterapia, a quimioterapia por ter uso exclusivo no tratamento como também pode ser ou ter uma terapia adjuvante.

A quimioterapia consiste na administração de drogas que caem na corrente sanguínea, e assim, são levadas para o restante do organismo, agindo tanto nas células cancerosas como nas normais, lembrando que as normais possuem um sistema de reparo em perfeito estado, assim o tratamento não se torna tão prejudicial (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

A administração das drogas pode ser via oral, na qual há a ingestão de comprimidos e pílulas, que pode ser feito em casa. Por via intravenosa, onde a medicação é aplicada diretamente nos vasos sanguíneos por meio de

injeções. Por via intramuscular, na qual o medicamento é aplicado nos músculos. Através de injeções logo abaixo da pele, conhecida como via subcutânea. Menos frequentemente é utilizada a via intracranial, na qual aplica-se o medicamento no líquido (líquido da medula espinhal). E por último, o tratamento tópico, na qual uma pomada é aplicada sob a região afetada (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a).

A duração do tratamento varia conforme o tipo de neoplasia, a idade do paciente e a estabilidade de sua saúde, assim como se o paciente toma algum tipo de medicação para outras doenças (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

7.4 TERAPIA HORMONAL

Hormônios são substâncias químicas liberadas em pequenas quantidades na corrente sanguínea que desencadeiam grandes respostas no organismo. Secretados por uma glândula ou órgão, os hormônios atuam em outros locais, agindo em inúmeros processos. São conhecidos como mensageiros químicos, pois suas atividades envolvem o controle do crescimento, do desenvolvimento, da reprodução, dos processos metabólicos, e da homeostase (MANUAL MERCK, s/d).

Tendo isto em vista e sabendo que a tumorigênese é controlada por diversos tipos de hormônios, a terapia hormonal passou a ser estudada como uma possível terapia para o câncer.

Muitas células cancerígenas apresentam receptores hormonais, os quais têm papel fundamental na proliferação destas. A função da terapia hormonal é interferir na produção e ação de hormônios sobre as células cancerígenas, amenizando os efeitos do câncer. O tratamento segue de duas maneiras; em uma delas há diminuição na quantidade de hormônio produzido, na outra, o hormônio em questão ganha um competidor, isto é, uma nova substância é ministrada, agindo no mesmo sítio de ligação do hormônio apresentado.

(SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN, 2012).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer, a terapia hormonal sozinha não consegue alcançar a cura, porém se aliada a outros tipos de tratamento pode apresentar maior eficácia.

A terapia hormonal começou a ser usada apenas como tratamento para o câncer de mama, sendo mais tarde utilizada no tratamento de câncer de próstata, ovário e tireoide, devido estes também serem tumores hormônio-dependentes, tornando eficaz este tipo de tratamento (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012a)

Para o tratamento do câncer de próstata avançado, por exemplo, o paciente é submetido à privação do hormônio andrógeno. Isto melhora os resultados para a neoplasia, porém são necessários maiores estudos afim de conhecer profundamente o papel da privação deste hormônio na qualidade de vida do homem (SHARIFI; GULLEY; DAHUT; 2005)

No entanto, a terapia hormonal ainda provoca algumas opiniões divergentes e conflituosas. Mulheres na menopausa apresentam baixa quantidade de hormônios, principalmente estrogênio, e desta forma sofrem alguns efeitos indesejáveis. Na tentativa de aliviar tais sintomas, as pacientes são submetidas à reposição hormonal (PARDINI, 2007). No entanto, foi observado que o uso da terapia hormonal por mais de 5 anos eleva o risco de câncer de mama, ovário e útero (NAROD, 2007). Assim, o uso de estrogênio na reposição hormonal entra em contradição, mesmo atuando de maneira satisfatória no alívio de sintomas da menopausa, na prevenção da osteoporose destas pacientes (PARDINI, 2007), e em muitos casos no bloqueio dos eventos iniciais do câncer de ovário, este hormônio feminino pode também promover etapas posteriores da carcinogênese, como também acelerar o crescimento do tumor existente (NAROD, 2007).

Dessa maneira, a terapia hormonal ainda é um tratamento que necessita de avaliações. Seus efeitos primários e secundários ainda precisam ser melhor estudados, para que, desta forma, a terapia entre em uso, ou seja, de vez, eliminada.

8. TERAPIAS ALTERNATIVAS

Na busca por tratamentos alternativos, em que os efeitos colaterais fossem mínimos, e o próprio organismo combatesse a doença, surgiu a imunoterapia com as vacinas de câncer, as quais auxiliam na modulação da doença, tornando-a mais susceptível aos tratamentos.

O sistema imune age de duas maneiras distintas com as células cancerosas. Tanto reage contra antígenos tumorais específicos, que são moléculas originais das células cancerosas, como contra antígenos associados ao tumor (TAA), que são moléculas expressas variavelmente por células cancerosas e células normais (FINN, 2008).

Através de estudos sobre a propagação de células T humanas, em pacientes com câncer, foi possível identificar um antígeno específico para o melanoma, o MAGE-1. Tal fato indicou que o sistema imune poderia reagir e responder aos antígenos tumorais (FINN, 2008). Com estas informações, o desenvolvimento de novas terapias tumorais com base em antígenos tornou-se possível, levando em conta alguns critérios que devem ser seguidos rigorosamente, para que tal desenvolvimento obtenha sucesso: Primeiramente, as respostas imunes contra os tumores, mediadas por antígenos, somente podem atacar e destruir células cancerosas. Segundo, células cancerosas também sofrem mutações, assim, a resposta imune contra o antígeno tumoral específico poderia ser trivial se a célula cancerosa não expressasse mais o antígeno em questão, ocasionando a perda da terapia (FINN, 2008).

8.1 VACINAS

Vacinas contra o câncer devem transpor a supressão imunológica exercida pelo tumor, pelo tratamento prévio ou por efeitos da idade avançada do paciente. Se usada para prevenção do câncer, as vacinas devem suscitar a memória de longo prazo, de maneira eficaz, sem a possibilidade de desencadear autoimunidade

As vacinas de câncer são medicamentos pertencentes a uma classe de substâncias conhecidas como modificadores de respostas biológicas, que trabalham na estimulação ou restauração da habilidade do sistema imune de lutar contra infecções e doenças (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012). A sua utilização em humanos necessita de prévia aprovação pelos órgãos estatais de regulação de medicamentos.

Existem dois tipos de vacinas contra o câncer: as preventivas ou profiláticas, que se destinam à prevenção do desenvolvimento do câncer em pessoas saudáveis; e as vacinas de tratamento ou terapêuticas, as quais são projetadas para o tratamento de cânceres já existentes através do reforço das defesas naturais do organismo (JONES; PAZDUR, 2007).

A utilização das vacinas de câncer requer o uso de antígenos alvo apropriados, a otimização da interação entre o peptídeo antigênico, as células apresentadoras de antígeno (APCs) e as células T; assim como, o bloqueio simultâneo de mecanismos regulatórios negativos que não permitam efeitos imunoterapêuticos (WALDMANN, 2003).

A vacinação traz ao tratamento uma das melhores características da atuação do sistema imune, a especificidade. Isso permite ao sistema processar com exatidão seus alvos, possibilitando um mecanismo de ataque preciso e diminuindo os riscos de lesão dos tecidos normais (BARBUTO, 2005). A estratégia da vacinação contra o câncer compreende o método de entregar antígenos-alvo ou epítomos ao sistema imune, acionando uma resposta (SOLIMAN, 2010). Portanto, uma vacina contra o câncer provoca menos

efeitos colaterais adversos, quando em comparação com a radio ou quimioterapia. (BARBUTO, 2005)

Há inúmeros tipos de vacinas sendo testadas, porém a baseada em células dendríticas tem sido a mais promissora.

8.1.1 VACINAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Células dendríticas são provenientes dos monócitos e possuem longos dendritos, os quais apresentam ótima ação de captura, alocando este tipo celular ao grupo de células apresentadoras de antígenos (APCs) (Giacomini; Menezes, 2009).

As células dendríticas são consideradas importantes componentes do sistema imune; são elas as responsáveis por apresentar os antígenos a este, ativando e estimulando o trabalho das células T (KIM; LIAU, 2010). Quando esta célula se depara com um antígeno, ela o processa através de uma fagocitose, apresentando ao sistema imune, pela ligação com moléculas I ou II do Complexo Principal de Histocompatibilidade (da sigla em inglês MHC – Major Histocompatibility Complex) na superfície celular (KIM; LIAU, 2010).

A utilização destas células em uma vacina tem o intuito de estimular a apresentação de antígenos tumorais levando assim a uma resposta imune competente, de maneira a amplificar respostas das células T.

9. CONCLUSÃO

Uma das principais conclusões que se tem com base neste artigo é que as células cancerígenas apresentam grande heterogeneidade dentro do tumor, a qual se deve, em grande parte, à presença de subpopulações de células fenotipicamente distintas, porém genotipicamente idênticas. Esta distinção fenotípica implica na boa compreensão do comportamento e progressão, tanto dos tumores como de suas terapias.

A melhora na compreensão do programa EMT e a associação com as células-tronco cancerosas trouxeram novas expectativas no entendimento da biologia do câncer. Assim, foi possível distinguir a plasticidade entre as células cancerosas, propriamente ditas e as células-tronco cancerosas e como cada tipo afeta a disseminação de metástases. Esta distinção também abre caminho para o desenvolvimento de novas estratégias visando reduzir, ou mesmo, erradicar a doença residual mínima, incluindo as células tumorais dormentes, micrometástases e macrometástases.

As células-tronco cancerosas têm grande importância na formação das metástases, devido serem estas as precursoras do processo metastático, sendo que também constituem uma barreira na terapia do carcinoma, já que evidências mostraram que estas células apresentam grande resistência à morte induzida por drogas. Tal resistência está relacionada ao fenótipo mesenquimal, o que sugere que novos estudos sejam focados na dinâmica dos produtos do EMT.

Outro aspecto importante das metástases, que merece uma melhor compreensão, é quanto ao destino das células do carcinoma depois de disseminadas para órgãos distantes. A auto-renovação destas células é uma condição essencial para a colonização bem sucedida do tumor em novos tecidos, porém, a colonização é dependente de uma grande variedade de

programas de adaptação, que são processos ainda pouco conhecidos e estudados.

Na verdade, a evolução da doença metastática é um processo dinâmico, influenciado por diversas linhagens celulares, microambientes alterados, distintas restrições anatômicas e múltiplas alterações genéticas e epigenéticas. Estes fatores contribuem para a diversidade de caminhos clínicos observados na evolução de cada caso, apontando para a necessidade de terapia sob medida. Estas conclusões mostram que, os últimos avanços na compreensão da cascata metastática, delineiam uma nova e positiva perspectiva sobre as metástases, ampliando as descobertas sobre o câncer e dando mais alguns passos em seu entendimento e na busca de sua cura ou de seu controle.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKTAS, S. et al. Long-term results of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplant. **Experimental and Clinical Transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation**. Turquia.v.9, n.3, p.187-190, 2011

ALBERTS, B. et al. **Fundamentos da Biologia Celular**. 2.ed.Porto Alegre: Artimed, 2006.

AL-HAJJ, M. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. Washington. v.100, n.7, p.3983-3988, 2003.

ALMEIDA, A.M.T. DE; NAI, G.A. Câncer de pele e sua associação com dano solar.**Revista Brasileira de Medicina**. São Paulo. v.67, n.9, 2010.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Find support & Treatment**. Disponível em: <<http://www.cancer.org/Treatment/index>> Acesso em: 15 de Julho de 2012.

ASHWORTH, T. R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. **Australian Medicine Journal**. v.14, n.146, 1869.

BACAC, M.; STAMENKOVIC, I. Metastatic câncer cell. **The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**. California. v.3, p.221-247, 2008.

BALIC, M. et al. Micrometastasis: detection methods and clinical importance. **Cancer Biomarkers: section A of Disease markers**. Amsterdan. v.9, n.1-6, p.397-419, 2011

BARBUTO, J.A.M. Vacina terapêutica contra o câncer. **Scientific American Brasil**.2005.Disponívelem:<http://www2.uol.com.br/sciam/reportagens/vacina_terapeutica_contra_o_cancer.html> Acessado em: 23 de julho de 2012.

BAUM, B.; SETTLEMAN, J.; QUINLAN, M.P. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. **Seminars in Cell & Developmental Biology**. Londres. v.19, n.3, p.294-308, 2008.

BEN-BARUCH, A. The multifaceted roles of chemokines in malignancy.**Cancer Metastasis Reviews**. Boston. v.25, n.3, p.357-371, 2006

- BERKOW, R.; FLETCHER, A.J. **Manual Merck**. São Paulo: Roca, 1995
- BOS, P.D. et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. **Nature**. Londres. v.459, n.7249, p.1005-1009, 2009.
- BRAVO-CORDERO, J.J. et al. A novel spatiotemporal RhoC activation pathway locally regulates cofilin activity at invadopodia. **Current Biology**. Londres. v.21, n.8, p.635-644, 2011
- BRENNAN, S. M. F. et al. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. **Caderno Saúde Pública**. Rio de Janeiro. v.17,n.4,p.909-914, 2001
- DE BRITTO, A.V. Câncer de estômago: fatores de risco. **Caderno Saúde Pública**. Rio de Janeiro. v. 13, n. 1, p.7-13, 1997
- BUCCIONE, R.; ORTH, J.D.; MCNIVEN, M.A. Foot and mouth: podosomes, invadopodia and circular dorsal ruffles. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**. Londres. v.5, n.8, p.647-657, 2004
- CALDIERI, G. et al. Cell and molecular biology of invadopodia. **International Review of Cell and Molecular Biology**. Amsterdam. v.275, p.1-34, 2009.
- CANCER RESEARCH UK. **What hormone therapy is**. Disponível em:<<http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/aboutcancer/treatment/hormone/what-hormone-therapy-is>> Acesso em: 19 de julho de 2012
- CASTILHO, I.G.; SOUSA, M.A.A.; LEITE, R.M.S. Fotoexposição e fatores de risco para câncer da pele: uma avaliação de hábitos e conhecimentos entre estudantes universitários. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Brasília. v.85, n.2, p.173-178, 2010
- CAVALLARO, U.; CHRISTOFORI, G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. **Nature Reviews. Cancer**. Londres. v. 4, n.2p.118–132, 2004.
- CHAFFER, C.L.; WEINBERG, R.A. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. **Science**. Nova York. v.331,p.1559-1564, 2011
- CHAFFER, C.L. et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of the America**. Washington. v.108, n.19, p.7950-7955, 2011.
- CHAMBERS, A.F.; GROOM, A.C.; MACDONALD, I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. **Nature Reviews. Cancer**. Londres. v.2, n.8, p.563–572, 2002.
- CHEN, Y.; OLOPADE, O.I. MYC in breast tumor progression. **Expert Review Anticancer Therapy**. Londres. v.8, n.10, p.1689-1698. 2008

CHIMONIDOU, M. DNA methylation of tumor suppressor and metastasis suppressor genes in circulating tumor cells. **Clinical Chemistry**. Baltimore. v.57, n.8, p.1169-1177, 2011.

COLLINS, F.S.; BARKER, A.D. Mapping the cancer genoma. Pinpointing the genes involved in cancer will help chart a new course across the complex landscape of human malignancies. **Scientific American**. Nova York. v.296, n.3, p.50-57, 2007.

DOTAN, E. et al. Circulating tumor cells: evolving evidence and future challenges. **The Oncologist**. Dayton, Ohio. v.14, n.11, p.1070-1082, 2009.

EGEBLAD, M.; NAKASONE, E.S.; WERB, Z. Tumors as Organs: Complex Tissues that Interface with the Entire Organism. **Developmental Cell Review**. Cambridge. v.18, n.6, p.884-901, 2010

ERPENBECK, L.; SCHÖN, M.P. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. **Blood**. Nova York. v.115, n.17, p.3427-3436, 2010.

EWING, N.J. **Neoplastic diseases** 3.ed. Philadelphia, 1928.

FIDLER, I.J. Selection of successive tumour lines for metastasis. **Nature: New Biology**. Londres. v.242, n.118, p.148-149, 1973

FIDLER, I.J.; KRIPKE, M.L. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. **Science**. Nova York, v.197, n.4306, p.893-895, 1977.

FINN, O.J. Cancer Immunology. **The New England Journal of Medicine**. Boston. v.358, p. 2704-2715, 2008

FINN, O.J. Cancer vaccines: between the Idea and the reality. **Nature Reviews/Immunology**. Londres. v. 3, p. 630-641, 2003

GATENBY, R.A. A change of strategy in the war on cancer. **Nature Essay**. Londres. v. 459, p. 508-509, 2009.

GERSTUNG, M. et al. The temporal order of genetic and pathway alterations in tumorigenesis. **PLoS One**. São Francisco, Califórnia. v.6, n.11, 2011.

GIACOMINI, G.; MENEZES, H. **O uso de vacinas de células dendríticas como imunoterapia para o câncer: uma pequena revisão**. 2009. Disponível em: < http://prope.unesp.br/xxi_cic/27_35143294860.pdf > Acessado em: 21 de agosto de 2012

GIANG, HO.T.T. et al. RhoGDI α -dependent balance between RhoA and RhoC is a key regulator of cancer cell tumorigenesis. **Molecular Biology of the Cell**. Bethesda. v.22, n.17, p.3263-3275, 2011

GREAVES, M.; MALEY, C.C. Clonal evolution in cancer. **Nature**. Londres. v. 481, p. 306-313, 2012

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of câncer. **Cell Review**. v. 100, p. 57-70, 2000.

HENDRIX, M.J. et al. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. **Nature Reviews. Cancer**. Londres. v.7, n.4, p.246–255, 2007.

HESS, K.R. et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. **Cancer Research**. Chicago. v.106, n.7, p.1624-1633, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é o câncer?** Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322 >. Rio de Janeiro. Acesso em: 31 de janeiro de 2012.(a)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2011(a)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Fisiopatologia do câncer. A situação do câncer no Brasil. **Políticas públicas de saúde- capítulo 2**. Rio de Janeiro. p. 49-77. Disponível em:<<http://www1.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2.pdf>> Acesso em: 24 de abril de 2012 (b)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ - **Histórico do câncer no Brasil**. Disponível em:<http://www1.inca.gov.br/situacao/arquivos/historico_cancerbrasil.pdf> Rio de Janeiro. Acesso em: 19 de abril de 2012.(c)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **A situação do tabagismo no Brasil: dados dos inquéritos do Sistema Internacional de Vigilância, da Organização Mundial da Saúde, realizados no Brasil, entre 2002 e 2009**. Rio de Janeiro. 2011(b)

ISODA, T. et al. Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. Washington. v.106, n.42, p.17882-17885, 2009.

IWATSUKI, M. et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. **Cancer Science**. Toquio. v.101, n.2, p.293-299, 2010.

JOYCE, J.A.; POLLARD, J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. **Nature Reviews. Cancer**. Londres. v.9, n.4, p.239-252, 2009.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KHAN,N.; AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Lifestyle as risk factor for cancer : Evidence from human studies. **Cancer letters**. Amsterdam. v.293, n.2, p.133-143, 2010

KIM, J.W. et al. Rapid apoptosis in the pulmonary vasculature distinguishes non-metastatic from metastatic melanoma cells. **Cancer Letters**. Amsterdam. v.213, n.2, p.203-212, 2004.

KIM,W.; LIAU, L.M. Dendritic Cell Vaccines for Brain Tumors. **Neurosurgery Clinics of North America**. Filadélfia. v.21. p.139-157, 2010.

KLEIN, C.A. Cancer. The metastasis cascade. **Science**. Nova York. v.321, n.5897, p. 1785-1787, 2008.

KUNITA, A. et al. Podoplanin is regulated by AP-1 and promotes platelet aggregation and cell migration in osteosarcoma. **The American Journal of Pathology**. Filadélfia. v.179, n.2, p.1041-1049, 2011

LORENCETTI, A.; SIMONETTI, J.P. As estratégias de enfrentamento de pacientes durante o tratamento de radioterapia. **Revista Latino- Americana de Enfermagem**. v.13, n.6, p.944-950, 2005.

MAREEL, M.; CONSTANTINO, S. Ecosystems of invasion and metastasis in mammary morphogenesis and cancer. **The International Journal of Developmental Biology**. Vizcaya, Espanha. v.55, n.7-8-9, p.671-684, 2011.

MARTINEZ, M.A.R. et al. Genética Molecular aplicada ao cancer cutâneo não melanoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Brasília. v. 81, n. 5, 2006.

MEDINA-RAMIREZ, C.M. et al. Apoptosis inhibitor ARC promotes breast tumorigenes, metastasis, and chemoresistance. **Cancer research**. Chicago. v.71,n.24,p.7705-7715, 2011.

NAROD, S.A. Ovarian cancer and HRT in the Million Women Study. **Lancet**. Londres. v.6736, n.7, p.1667-1668, 2007

NATIONAL CANCER INSTITUTE - PDQ Cancer Information Summaries. **General Information About Breast Cancer**. Disponível em:<<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>> Acesso em: 4 de maio de 2012(a)

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Types of treatment**. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/treatment/types-of-treatment>>. Acesso em: 29 de agosto de 2012 (b)

PAGET'S, G. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. **Lancet** . Londres. v.1, p. 571–573, 1889.

PARDINI, D. Terapia hormonal da menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo. v.51,n. 6, 2007.

PARSONS, H.A. Telômeros, Telomerase e Câncer. **Revista Faculdade de medicina de Sorocaba**. Sorocaba. v.5, n.1, p.54-59, 2003.

PAZDUR, M. P.; JONES, J. L. Vaccines: An innovative approach to treating cancer. **Journal of Infusion Nursing, Norwood**. Hagerstown. v. 30, n. 3, 2007

PERENTES, J.Y. et al. Cancer cell-associated MT1-MMP promotes blood vessel invasion and distant metastasis in triple-negative mammary tumors. **Cancer Research**. Chicago. v.71, n.13, p.4527-4538, 2011.

POLYAK, K.; WEINBERG, R.A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. **Nature Reviews. Cancer**. Londres. v.9, n.4, p.265-273, 2009.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S et al. Leucemias agudas: Abordagem imunomolecular no diagnóstico e na pesquisa. **Instituto Nacional de Câncer**. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2008.

POSTOVIT, L.M. et al. A three-dimensional model to study the epigenetic effects induced by the microenvironment of human embryonic stem cells. **Stem Cells**. Dayton, Ohio. v. 24, n.3, p. 501–505, 2006.

QIAN, B.Z.; POLLARD, J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. **Cell**. Cambridge. v.141, n.1, p.39-51, 2010.

RADISKY, D.C. Epithelial–mesenchymal transition. **Journal of Cell Science**. London. v.118, p.4325–4326, 2005.

RAMASWAMY, S. et al. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. **Nature Genetics**. Londres. v.33, n.1, p.49-54, 2003

ROSEN, E.M. et al. BRCA1 in hormone-responsive cancers. **Trends in endocrinology and metabolism**. Nova York. v.14, n. 8, p.378-385, 2003

ROT, A.; VON ANDRIAN, U.H. Chemokines in innate and adaptive host defense: Basic chemokines grammar for immune cells. **Annual Review of Immunology**. Califórnia. v. 22, p.891–928, 2004

SÁNCHEZ-TILLÓ, E. et al. β -catenin/TCF4 complex induces the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-activator ZEB1 to regulate tumor invasiveness. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. Washington; v.108, n.48, p.19204-19209, 2011.

SHARIFI, N.; GULLEY, J.L.; DAHUT, W.L. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. **American Medical Association**. v.294, n. 2, p.238-244, 2005

SIEGMUND, K.D. et al. High DNA methylation pattern intratumoral diversity implies weak selection in many human colorectal cancers. **PLoS One**. São Francisco, Califórnia. v.6, n.6, 2011.

SIGALOTTI, L. et al. Stability of BRAF V600E mutation in metastatic melanoma: new insights for therapeutic success? **British Journal of Cancer**. Londres. v.105, n.2, p.327-328, 2011.

SILBERMANN, R. Introduction to the special issue on the microenvironment of bone metastasis. **Cancer Microenvironment: official journal of the**

international Cancer Microenvironment Society. Amsterdam. v.4, n.3, p.219, 2011.

SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogenese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**. Santa Maria, Minas Geras. v.34, n.2, p.625-633, 2004.

SLEEMAN, J.P.; THIELE, W. Tumor metastasis and the lymphatic vasculature. **International Journal of Cancer**. Nova Iorque. v.125, n.12, p.2747-2756, 2009.

SOLIMAN, H. Developing an effective breast cancer vaccine. **Cancer control**. Tampa, Flórida. v. 17, n.3, p.183-190, 2010

DE SOUZA, R.J.S.P. et al. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Brasília. v. 84, n.3, p.237-243, 2009

SUGARBAKER, E. V. Cancer metastasis: a product of tumour-host interactions. **Current Problems in Cancer**. Chicago. v. 3, n.7, p.1–59, 1979.

SUZUKI, M. et al. Dormant cancer cells retrieved from metastasis-free organs regain tumorigenic and metastatic potency. **The American Journal of Pathology**. Filadélfia. v.169, n.2, p. 673–681, 2006.

TRUNK, M.J. et al. Molecular pathogenesis of cervical cancer and its first steps. **Der Pathologe**. Berlim. v.26,n.4,p.283-290, 2005

VAN ZIJL, F.; KRUPITZA, G.; MIKULITS, W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. **Mutation Research**. Amsterdam. v.728, n.1-2, p.23-34, 2011.

WALDMANN, T. A. Immunotherapy: past, present and future. **Nature Medicine**, Nova Iorque, v. 9,n. 3,p. 269-277, 2003

WANG, M. ET AL. Isolation and characterization of tumorigenic extrahepatic cholangiocarcinoma cells with stem cell-like properties. **International Journal of Cancer**. Nova Iorque. v.128, n.1, p.72-81, 2011.

WEINBERG, R.A. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. **Cancer research**. Chicago. v.49, p.3713-3721, 1989.

WEINSTEIN, I.B.; JOE, A. Oncogene Addiction.**Cancer research**. Chicago. v.68, n.9, p.3077-3080, 2008.

WEISS, L. Dynamic aspects of cancer cell populations in metastasis. **The American Journal of Pathology**. Filadélfia. v. 97, n.3, p.601-608, 1979

XU, J.; CHEN, Y.; OLOPADE, O.I. MYC and Breast Cancer.**Genes & cancer**. v.1,n. 6, p.629-640, 2010.

YU, H.G. et al. p190RhoGEF (Rgnef) promotes colon carcinoma tumor progression via interaction with focal adhesion kinase. **Cancer Research**. Chicago. v.71, n.2, p.360-370, 2011.

ZHANG, Y.; MA, B.; FAN, Q. Mechanisms of breast cancer bone metastasis. **Cancer Letters**. Amsterdam. v.292, n.1, p.1-7, 2010.