AC&T CIENTÍFICA®

¨Novas técnicas de tratamento aplicadas ao câncer de mama¨

Valéria Fava Homsi

Resumo

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, atingindo milhares de pessoas no mundo, com estimativa que 10 a 11 mil por ano evoluam para óbito. Além da alta incidência, esta doença produz efeitos psicológicos devastadores sobre a percepção da sexualidade feminina e sua expectativa de vida. Após uma mastectomia parcial ou radical a mulher sente-se mutilada e a incidência de recidiva é grande, com prognóstico ruim e uma evolução, que na maioria das vezes, pode levar a óbito. Todas estas condições tornaram necessário o aperfeiçoamento das técnicas tradicionais de tratamento como Cirurgia, Quimioterapia, Radioterapia, Hormõnioterapia e em alguns casos o uso associado destas técnicas e desenvolvimento de novas técnicas mais eficazes, com expectativa de cura e diminuição dos efeitos colaterais. Este trabalho tem por objetivo apresentar as novas técnicas para tratamento do câncer de mama como Terapia Gênica, Terapia com Células-Tronco, Imunoterapia, Antiangiogênese, uso de Anticorpos Monoclonais, Alvos Moleculares, analisar as vantagens, desvantagens e expectativas em comparação aos métodos tradicionais. Para isto a metodologia utilizada terá como base uma revisão de literatura nos mais recentes trabalhos publicados na área.

Palavras Chaves: Câncer, Câncer de mama, Técnicas de Tratamento.

Abstract

The breast cancer is the second most common cancer type among women; it reaches thousands of people around the world. Estimates say that 10 to 11 thousand die from it per year. Besides the number, this disease causes devastating psychological effects on the female sexuality and their life expectancy. After a partial or total mastectomy the woman feels herself mutilated and the recurrence incidence is high, with a bad prognosis and an evolution that, most of the times, can cause death. All of these

conditions made it necessary to improve the traditional treatment techniques such as Surgery, Chemotherapy, Radiotherapy, Hormone Therapy and, in some cases, the associated use of them. The development of new and more effective techniques, with cure expectation and reduction of side effects was also a necessity. The purpose of this paper is to show new breast cancer treatment techniques such as Gene Therapy, Stem Cell Therapy, Immunotherapy, Anti Angiogenesis, the use of Monoclonal Antibodies, Molecular Targets, and also to analyze advantages, disadvantages and expectations in comparison to the traditional methods. In order to this, the most recent published works in this field were reviewed.
Key words: Cancer, Breast cancer, Treatment Techniques.

Introdução

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástases) para outras regiões do corpo. O tumor benigno consiste de uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo risco de vida e sendo o mais comum o fibroadenoma (Moreira Guimarães; 2000).

A causa ou as causas exatas do câncer de mama ainda são desconhecidas, mas podem ser classificadas como externas e internas ao organismo, estando inter-relacionadas. As externas relacionam-se ao meio ambiente, hábitos, costumes sociais e culturais. As causas internas são normalmente geneticamente pré-determinadas, ligadas à capacidade do organismo se defender das agressões externas. Dentre os fatores externos temos o cigarro, que pode causar câncer de pulmão, a exposição excessiva ao sol que pode causar o câncer de pele e alguns vírus que podem causar leucemia. Outras causas ainda em estudo são a dietas pobre em fibras ou rica em gorduras e o uso de hormônio como terapia de reposição (TRH). Assim, com o envelhecimento (idosos) aumenta a suscetibilidade de transformações malignas, por ocorrerem mudanças nas células, ou seja, alterações no seu DNA e o tempo de exposição a estes diferentes fatores de risco ser maior.

As causas internas são:câncer de mama prévio (aumenta 0,5% a 0,7% por ano após diagnóstico do 1º câncer de desenvolver a doença novamente), história familiar (mãe, irmã, filha que tiveram câncer, o risco é 2 a 4 vezes maior), presença dos genes BRCA1 e BRCA2 anormais (estes são genes supressores de tumores, pois regulam o

crescimento celular e mulheres que herdam uma cópia anormal tem maior risco de desenvolver câncer), história reprodutiva tardia, após os 30 anos ou nunca engravidaram (estas mulheres tem 2 a 4 vezes risco maior), menarca precoce (antes dos 12 anos de idade) mulheres com a proteína HER2 positiva e em maior quantidade na superfície da membrana citoplasmáticas das células malignas. (Singletary; 2007).

A mama constitui-se de glândulas mamárias, cuja função é a secreção do leite, e estão situadas na parede anterior do tórax, compondo-se:

- Ácino: é a menor parte da glândula, responsável pela produção do leite durante a lactação.

- Lóbulo mamário: conjunto de ácinos.

- Lobo mamário: conjunto de lóbulos mamários que se liga a papila através de um ducto.

- Ductos mamários: em numero de 15 a 20 canais, conduzem a secreção (leite) até a papila.

- Tecido glandular: conjunto de lobos e ductos.

- Papila: protuberância elástica onde desembocam os ductos mamários.

- Aréola: estrutura central da mama onde se projeta a papila.

- Tecido Adiposo: todo o restante da mama é preenchido por tecido adiposo ou gorduroso, cuja quantidade varia conforme as características físicas, estado nutricional e idade da mulher (Moreira Guimarães; 2000).

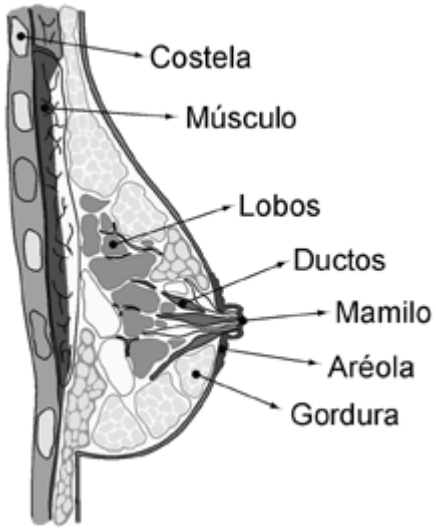

Figura esquemática da mama

Fonte: www.orientacoesmedicas.com.br/examedemamas.asp

Esta estrutura passa por diferentes alterações, consideradas normais, ao longo da vida da mulher como alterações de tamanho, consistência e forma dos seios (amamentação e ciclo menstrual), além de não serem totalmente simétricas. Os hormônios como estrogênio e progesterona também estão envolvidos no desenvolvimento, alterações e involução do tecido

mamário. Nas neoplasias (câncer) temos um crescimento mais rápido, desordenado e infiltrativo das células, onde estas não se assemelham em nada as suas células de origem, podendo desenvolver metástases (invasão de tecidos e órgãos vizinhos ou distantes) em outras partes do corpo como pulmão, fígado, ossos e cérebro. Para termos mais tratamentos bem sucedidos e de cura o câncer deve ser diagnosticado o mais cedo possível, antes de apresentar sintomas, pois estes ao se manifestarem, o tumor encontra-se em um estágio mais avançado. Assim, recomenda-se como forma de diagnóstico o auto-exame, onde a mulher pode detectar precocemente a presença de nódulos, através de um exame visual (diante do espelho) e de palpação. Este deve ser realizado cerca de 7 dias após a menstruação ou para as mulheres que não menstruam uma vez por mês (Moreira Guimarães; 2000).

O exame clínico também é recomendado como forma de perceber o tumor, onde mulheres entre 20 e 30 anos devem procurar seu médico pelo menos a cada 3 anos.

Nas mulheres de 40 anos ou mais este exame deve ser realizado anualmente e as que possuem alto risco de desenvolver câncer de mama devem conversar com seu médico para definir a partir de que idade devem fazer este exame com regularidade (INTRODUÇÃO..., 2007).

A mamografia é um dos métodos de escolha para rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas. Esta se divide em mamografia convencional e digital. A convencional consiste em colocar a mama entre placas de acrílico e comprimi-las. Nesta técnica é produzida uma imagem radiográfica da mama através de um aparelho de raio x (mamógrafo), onde esta imagem é gravada em filme. A digital se assemelha a convencional por também usar raio x na produção de imagens, porém o sistema possui um receptor digital e um computador ao invés de um filme cassete e a imagem é convertida em uma foto digital. Outras diferenças entre as duas técnicas é que na digital o procedimento é mais rápido e a paciente recebe menores doses de raio x , com maior qualidade diagnóstica e menor numero de repetições de exposições durante o exame.A mamografia deve ser anualmente obrigatória para mulheres com mais de 40 anos e se houver casos de câncer de mama na família , à partir dos 35 anos .Esta técnica permite detectar o câncer de mama quando o tumor ainda é pequeno e não percebido na palpação A ultra-sonografia de mama é o principal método adjuvante e não suplementar a mamografia e ao exame físico na detecção e diagnóstico de câncer de mama. É indicada para diferenciar e caracterizar nódulos sólidos e cistos já identificados na mamografia ou exame físico, orientar nos procedimentos intervencionistas na mama,

avaliar pacientes jovens, gestantes e lactentes com alterações clínicas nas mamas, analisar respostas à quimioterapia neo-adjuvante e avaliar nódulos palpáveis nas mamas radiologicamente densas.

A ressonância magnética das mamas também é utilizada como método adjuvante na detecção, caracterização e no mapeamento terapêutico do câncer de mama. (Chala; Barros, 2007)

Finalmente quando os exames de palpação ou mamografia forem suspeitos, é necessário à confirmação do diagnóstico através da biópsia. Esta técnica consiste na retirada de um pedaço do nódulo suspeito através de uma pequena cirurgia ou de agulhas. Este nódulo pode ainda ser retirado por inteiro. O material retirado é enviado para ser analisado pelo patologista e dependendo do resultado o câncer será estadiado e o tratamento será estabelecido.(Quadros, 2002).

Todos estes exames solicitados pelo médico têm por objetivo avaliar a extensão e o estádio da doença no organismo. O sistema de estadiamento do câncer de mama considera o tamanho do tumor, o envolvimento de gânglios linfáticos da axila próxima da mama e a presença ou não de metástases à distância. Assim o câncer de mama é classificado em 4 estádios:

- Estádio I - o tumor tem até 2 cm, sem evidência de ter se espalhado pelos gânglios linfáticos próximos.

- Estádio II: inclui tumores de até 2 cm, mas com envolvimento gânglios linfáticos ou um tumor primário de até 5 cm, sem metástase.

- Estádio III: o tumor tem mais de 5 cm e há envolvimento de gânglios linfáticos da axila do lado da mama afetada.

- Estádio IV: existem metástases distantes, como fígado, pulmão, ossos, pele ou outras partes do corpo.

Uma vez identificado o estádio, tipo de tumor e estado geral de saúde da paciente o médico poderá planejar o tratamento mais adequado (KOWALSKI, 2006).

Técnicas de Tratamento Tradicionais

Cirurgia

Antes do advento da Radioterapia e Quimioterapia a cirurgia era a única possibilidade de terapia para o câncer. Hoje existem vários tipos de cirurgia realizadas como tratamento do câncer de mama, mas cada caso tem suas necessidades.

A Tumorectomia é uma cirurgia que remove apenas o tumor. Em seguida aplica-se a Radioterapia. Ás vezes os gânglios linfáticos das axilas são retirados como medida preventiva. Este tipo de cirurgia é aplicado para retirada de tumores pequenos.

A Quadrantectomia é uma cirurgia que conserva a mama, pois apenas parte da mama é retirada (quadrante). Esta cirurgia será sempre complementada por Radioterapia. É indicada nos estádios I e II da doença. Pode-se associar a correção plástica das mamas, para evitar assimetrias e cicatrizes desnecessárias.

A Mastectomia Radical é uma cirurgia onde se retira a mama por completo, com ou sem o músculo peitoral (localizado abaixo da mama). É aplicada para retirada de tumores maiores, geralmente no estádio III da doença.

A Mastectomia Modificada é uma cirurgia em que a mama é retirada, assim como os gânglios linfáticos e o tecido que reveste os músculos peitorais. É aplicada nos estádios II e III da doença.

Tanto a Quadrantectomia quanto a Mastectomia são geralmente acompanhadas da retirada de nódulos linfáticos das axilas (linfonodos). Estes linfonodos serão estudados para verificar se houve ou não a sua invasão pelo tumor e posteriormente o paciente será orientado sobre o tratamento adequado. (Altman, 2007; Quadros, 2002).

De acordo com Fonseca (2002), hoje existe uma técnica nova chamada de Técnica do Linfonodo Sentinela: O linfonodo sentinela é aquele que primeiro recebe a drenagem linfática de um tumor, esta técnica que consiste em injetar, antes da cirurgia, um liquido azul na mama, o qual migrará pelo sistema linfático até o linfonodo. Ainda segundo a mesma autora: ¨O uso do "Gama Probe" (aparelho portátil composto de sonda de detecção e sistema de registro digital da radiação gama) é um procedimento inovador na pesquisa do linfonodo sentinela¨, onde se utiliza o mesmo princípio da técnica de injeção do liquido azul, mas com a injeção de material radioativo, inócuo tanto ao paciente como a equipe médica. Esta técnica pode reduzir o trauma provocado pela mutilação que ocorre no tratamento do câncer de mama, pois se o linfonodo sentinela for negativo evitar-se-á o esvaziamento ¨desnecessário ¨da axila. Este esvaziamento axilar consiste na retirada completa ou parcial dos gânglios linfáticos, prejudicando a drenagem linfática, favorecendo o surgimento de infecções no braço da paciente, além de provocar inchaço deste braço (linfedema), causando dor crônica no ombro e a perda da sensibilidade, constrangimento na paciente em suas atividades diárias, reduzindo a auto-estima pela distorção da imagem corporal, inferindo no

relacionamento pessoal, conduzindo a um desconforto no convívio social, pois a sua aparência torna evidente e pública a doença.

Radioterapia

Esta técnica destrói preferencialmente as células que se dividem rapidamente. Em geral estas células são as tumorais, mas a radiação também pode lesar tecidos normais, principalmente nos tecidos onde as células se reproduzem rápido, como na pele, nos folículos capilares, no revestimento dos intestinos, nos ovários ou testículos e na medula óssea. São vários cálculos para que os raios sejam direcionados e atinjam apenas o tumor, protegendo as células normais. As células que possuem um suprimento adequado de oxigênio são mais suscetíveis aos efeitos lesivos da radiação, mas as células mais próximas do centro de um tumor grande possuem um suprimento sangüíneo ruim e níveis baixos de oxigênio, sendo pouco atingidas. Mas à medida que a radioterapia é administrada tem-se uma redução do tumor e as células sobreviventes parecem obter um melhor suprimento sangüíneo, o que irá torná-las mais vulneráveis à próxima aplicação. Para que isto ocorra, a radioterapia é dividida em uma série de aplicações por um período prolongado, com aumento dos efeitos letais sobre as células tumorais e redução dos efeitos tóxicos sobre as células normais. As células possuem capacidade de auto-reparação após serem expostas à radiação e o plano terapêutico visa reparação máxima das células e tecidos normais. Esta técnica tem papel fundamental na cura de muitos tipos de cânceres como na Doença de Hodgkin, câncer de próstata, estágio inicial de meduloblastoma e especificamente em câncer de mama em estágio inicial.

HormônioterapiaAs terapias hormonais elevam ou reduzem a concentração de determinados hormônios, papa limitar o crescimento de cânceres que dependem destes hormônios ou são inibidos por eles. Deste modo existem certos cânceres de mama que precisam de estrogênio para crescer (receptor de estrogênio positivo, RE+). Nestes casos é aplicada a terapia hormônioterapia com o medicamento Tamoxifeno (1 a 2 comprimidos por dia por no mínimo 2 anos). O tamoxifeno é uma droga antiestrogênica que bloqueia os efeitos do estrogênio e pode causar a diminuição do volume do câncer. De acordo com vários trabalhos verificou-se que pacientes com cânceres contendo receptores de estrogênio positivo (RE+), apresentam prognóstico mais favorável do que

as pacientes com receptor de estrogênio negativo (RE-), com períodos de sobrevida maior e melhor resposta a terapia anti-hormonal.

Quimioterapia

É uma técnica que consiste no uso de medicamentos potentes, no tratamento do câncer (antineoplásicos). É complementar a cirurgia, podendo ser aplicada antes ou depois. A cirurgia e a radioterapia têm efeito local, enquanto a quimioterapia age em todo o corpo. O objetivo desta técnica é evitar a volta do tumor local ou seu aparecimento em outros órgãos. O medicamento antineoplásico ideal deveria destruir apenas as células cancerosas, sem lesar as normais, mas isto não existe, pois este medicamento atinge todas as partes do corpo através da corrente sangüínea e as células que mais sofrem sua ação são as que crescem e se dividem muito, como as canceroasas, como as células produtoras de glóbulos vermelhos e brancos, as do aparelho digestivo, do aparelho reprodutor e folículo piloso. Este fato acarreta em efeitos colaterais indesejáveis como náuseas, vômito, queda de cabelo, diarréia, perda da menstruação, dificuldade de engravidar. Os medicamentos antineoplásicos são agrupados em categorias: agentes alquilantes, antimetabólitos, alcalóides vegetais, antibióticos antitumorais, enzimas, hormônios e modificadores da resposta biológica. Freqüentemente dois ou mais medicamentos são usados em combinação, pois eles atuam em diferentes partes do processo metabólico da célula, aumentando a probabilidade de destruição de uma maior quantidade de células cancerosas e por terem toxicidade diferente, ao serem combinados, a dose utilizada será menor do que a necessária caso fossem utilizados isoladamente, reduzindo assim os efeitos colaterais tóxicos da quimioterapia.

Terapias Combinadas

Para alguns cânceres a melhor terapia é a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia e a radioterapia tratam o câncer localmente, já à quimioterapia destrói as células cancerosas que não são destruídas e migram para além do local do tumor. Muitas vezes Muitas vezes a radioterapia e a quimioterapia são aplicadas antes da cirurgia (para diminuir o tamanho do tumor) ou depois dela (para destruir células cancerosas remanescentes). A quimioterapia e a cirurgia combinadas melhoram a

sobrevida das pacientes com câncer de cólon, mama ou de bexiga que se disseminou para os linfonodos regionais. Existem alguns tumores como de estomago, pâncreas ou rim que respondem parcialmente à radioterapia, à quimioterapia ou a combinação delas. Mas nestes casos, o principal, é que estas terapias vão aliviar a dor causada pela compressão ou sintomas devido à infiltração do tumor nos tecidos circunjacentes. No câncer de mama a combinação cirurgia e a radioterapia apresentam dados em torno de 60 % de pessoas livres da doença por 5 anos.

Uma nova técnica de tratamento, ainda sob investigação, é a quimioterapia de dose intensa. Nesta são utilizadas doses elevadas de medicamentos e é aplicada para tratar tumores que retornaram, apesar de terem respondido bem ao primeiro tratamento medicamentoso. Aumentar a dose significa destruir mais células cancerosas e prolongar a sobrevida do paciente. O inconveniente desta técnica é que a dose intensa poderá lesionar a medula óssea, sendo até letal. Por esta razão se faz necessário a combinação da terapia de dose intensa e a terapia de resgate, na qual, antes da aplicação da elevada dose de medicamento, é realizada uma coleta de medula óssea do paciente, onde após o tratamento esta medula retornará ao mesmo. Em alguns casos isolam-se células tronco adultas do paciente e as utiliza no lugar da medula óssea. Esta técnica tem sido aplicada para o combate do câncer de mama, linfomas, Doença de Hodgkin e mielomas (Altman, 2007; Quadros, 2002).

Técnicas de Tratamento Modernas

Terapia Gênica ou Geneterapia

Esta terapia consiste na introdução, por meio de vetores, de genes desejados no genoma do paciente, onde seu material genético poderá ser manipulado e modificado promovendo a correção da anomalia causadora da doença, com o mínimo de efeitos colaterais. Ou simplesmente, é a reposição do gene mutante por uma cópia correta, restaurando o funcionamento celular normal e alterando terapeuticamente o fenótipo maligno. Dentre as formas de terapia gênica temos a inserção de genes funcionais em células com genes defeituosos, alteração fenotípica da célula tornando-a antigênica e a inserção de gene estranho tornando-a suscetível a outras terapias. As etapas da terapia gênica com vetores são: pesquisa básica em genética molecular, diagnóstico clínico, comprovação e complementação do diagnóstico clínico pelo diagnóstico molecular, construção de vetores, testes in vitro e in vivo para avaliar a eficiência e a segurança dos vetores, produção dos vetores e aplicação clínica e a avaliação dos resultados. Utilizam-

se como vetores os retrovírus (usados em 80% das experiências), os adenovírus, os adenovírus associados, os lentivírus e os herpes vírus. As condições necessárias para que um vírus seja utilizado como vetor (vetor ideal) na terapia gênica são: não ser imunogênico ou tóxico (deve-se retirar capacidade de replicação ou patogênicidade destes vetores), permitir a inserção de DNA de forma ilimitada, ser facilmente produzido, ser direcionado para tipos específicos de célula, não permitir a replicação autônoma do DNA, permitir uma expressão gênica prolongada. Todos estes vírus usados como vetores não são ideais, mas possuem vantagens e desvantagens como:

Retrovírus: vantagens: alta taxa de transdução, amplo espectro de hospedeiro (somente células em divisão) sistema muito bem estudado e conhecido, integração no genoma hospedeiro, proteínas do vetor não são expressas no hospedeiro. - desvantagem: Imunogênico requer células em divisão, risco de mutagênese insercional, risco de reversão para o tipo selvagem, inativação pelo complemento, baixos títulos, restrição à terapia ex vivo e dificuldade na sua purificação.

Adenovírus: vantagens: amplo espectro de hospedeiro (células mitóticas e não mitóticas), altos títulos, alta eficiência de transdução, vírus selvagem causa doença leve, não envelopado, são eficientes nas duas formas de terapia, a ex vivo e a in vivo. - desvantagem: Imunogênico; reversão para o tipo selvagem, período curto de expressão gênica em células em divisão. Os adenovírus têm tropismo pelos tecidos neurais e respiratórios.

Adenovírus-associados: vantagens: Amplo espectro de hospedeiro, nenhuma doença humana associada, infecta células em divisão ou parada, podem carregar grande quantidade de transgene. - desvantagem: limite ao empacotamento de DNA, sua integração não é sempre sítio-dirigida. Os adenovírus-associados possuem tropismo para diversos tecidos como SNC, fígado, pulmão, sistema vascular e hematopoiético.

Lentivírus: vantagens: são da família dos retrovírus, não necessitam de replicação celular, tem sido utilizado em modelos animais para tratamento de doenças como mucopolissacaridoses, leucodistrofia e doença de Parkinson.

Herpes vírus: pode induzir infecção latente por toda a vida, produção de altos títulos, tem maior capacidade de carregar DNA - desvantagem: Imunogênicos, vírus diferentes têm seletividade diferente, ativação de vírus latente, baixa eficiência de transdução. Possui tropismo para células neurais.

Além de vetores virais podem ser utilizados os vetores não virais como o material lipídico, ainda em estudo, onde temos os complexos lipídeos-DNA. Estes

vetores têm a vantagem de se ligar diretamente ao DNA ou ao RNA sem serem degradados pelos lipossomos celulares e a desvantagem de ser necessário um calculo preciso da proporção entre os lipídeos e a quantidade de DNA ou RNA para se evitar uma intoxicação lipídica da célula a ser tratada. Outros métodos de transfeccção de DNA na célula são aqueles que utilizam vetores físicos e químicos. Dentre os métodos que utilizam vetores físicos temos: Microinjeção direta (DNA-plasmídeo), Eletroporação in situ (onde uma alteração no campo elétrico leva a uma alteração de membrana, permitindo a introdução do DNA), Injeção balística de DNA (com a utilização de partículas de ouro ou tungstênio). Dentre os métodos que utilizam vetores químicos temos: DNA-fosfato de cálcio, DNA-DEAE dextran, DNA-lípide (liposomos), DNA-lípide-proteína (Nunes, 2000; Campos, 2000).

Na terapia gênica utilizam-se duas técnicas diferentes, a ex vivo e a in vivo. A técnica ex vivo é uma técnica indireta, onde as células do paciente, de preferência da medula, são retiradas, cultivadas em laboratório e onde serão inoculados os vetores para que atuem no lócus do cromossomo em que se encontram os genes defeituosos. Após um período de incubação (varia conforme o vetor), é realizado o transplante das células cultivadas no paciente, estas agora com o genoma modificado devido à ação viral. Estas células exercerão suas atividades normais, mas com o seu ¨defeito¨ corrigido. A técnica ex vivo é muito utilizada em adultos com problemas de colesterol ou em crianças com Síndrome da Imunodeficiência Combinada. A técnica in vivo, técnica direta é aquela onde o vírus modificado é injetado diretamente no paciente, evitando a retirada das células do indivíduo enfermo, sendo um método mais prático e rápido, dentre os vetores, mais usados são os adenovírus e a técnica in vivo é aplicada no tratamento de doenças hereditárias, respiratórias, cardiovasculares e infecciosas como a AIDS e também no câncer.

Para aplicar a terapia gênica podem-se empregar dois tipos de células, as somáticas e as germinativas. A terapia gênica somática*:* só é utilizada para tratar doenças genéticas recessivas em células de diferentes tecidos não relacionados à produção de gametas. A sua característica básica é a de provocar uma alteração no DNA do portador da patologia, através da utilização de um vetor, que pode ser um retrovírus (Retrovírus, quando utilizados como vetores na terapia gênica somática, alteram de forma permanente a célula hospedeira, integrando-se ao genoma. São utilizados especialmente em células dos músculos liso e esquelético, da medula óssea, fibroblastos e hepatócitos) ou um adenovírus(são utilizados como vetores para procedimentos de

terapia gênica somática, especialmente em células do epitélio respiratório, não se integrando ao genoma da célula hospedeira.). Os problemas operacionais desta técnica são: o tempo de vida da célula hospedeira, a baixa expressão do gene, o controle da expressão gênica, a dificuldade de atingir o tecido-alvo e o seu potencial oncogênico. A terapia gênica germinativa: baseia-se na alteração de células reprodutivas (óvulos, espermatozóides ou células precursoras). Além das questões éticas, esta terapia apresenta inúmeros problemas operacionais como: a alta taxa de mortalidade, desenvolvimento de tumores e malformações, alteração de embriões potencialmente normais e a irreversibilidade das ações. A terapia gênica é uma esperança de tratamento para um grande número de doenças até hoje consideradas incuráveis por métodos convencionais, como as hereditárias e degenerativas até as diversas formas de câncer e doenças infecciosas. Mas esta terapia apresenta alguns obstáculos como: a resposta do sistema imune do hospedeiro direcionada à nova proteína ou vetor (ocasionaria a inativação desta proteína e uma resposta auto-imune aos tecidos transduzidos), a possibilidade de recombinação do genoma viral com seqüências do hospedeiro (ocorreria uma reativação, com replicação viral e a destruição celular), a destruição do vetor, a fração do vetor captada pelas células alvo, o tráfego do material genético nas organelas celulares, a taxa de depuração ou degradação do DNA, o nível e estabilidade do mRNA e da proteína que são produzidos e o direcionamento deste transgene para a célula alvo, pois aumentar a eficiência do vetor viral em infectar as células específicas poderá resultar em uma redução da resposta imune, devido à redução na quantidade necessária de vetor para atingir o efeito terapêutico. Apesar de todos estes obstáculos existentes a terapia gênica promete ser uma área fértil de pesquisa científica e clínica por muitos anos, e não há dúvida que se tornará uma prática clínica importante neste novo século. (Nunes, 2000; Campos, 2000).

Dentre as novas técnicas de tratamento contra o câncer temos o desenvolvimento de novos medicamentos. Atualmente mais de 200 novas drogas estão sendo estudadas, algumas na Fase III e se referem ao uso de alvos seletivos para a atuação dos agentes anti-tumorais. Estas drogas podem ser divididas em oito grupos de acordo com o seu mecanismo de ação.

Drogas que visam à alteração da expressão gênica: Estas drogas são oligonucleotídeos anti-sentido (ONs), que irão bloquear a expressão de um oncogene. Estes oligonucleotídeos antisense são pequenos segmentos sintéticos de DNA de filamento único, complementares a uma porção do mRNA e podem ligar-se a uma

seqüência correspondente neste mRNA. Este novo filamento duplo (hibrido mRNA e ON DNA) impede a tradução (síntese de uma molécula protéica, sob o comando da informação contida na molécula de um RNA mensageiro) do mRNA, bloqueando a expressão um oncogêne em particular. Exemplos de estudos clínicos que estão sendo realizados são: os ONs que têm como alvos o gene Bcl2 (um gene apoptótico), em câncer de cabeça e pescoço envolvendo a injeção no tumor de vetores do tipo adenovírus recombinantes contendo o gene p53 humano e nos glioblastomas (tumores cerebrais malignos) envolvendo vetores de herpes-vírus, para que estes transportem um gene para ativar uma pró-droga.

Inibidores da transdução de Sinal: Neste grupo estão os inibidores da ligação dos fatores de crescimento ao receptor. Pois quando fatores de crescimento, como o EGF (fator de crescimento epidermal), ligam-se às proteínas de membrana chamadas de Her-2, estas se dimerizam (formam dímeros) e enviam ao núcleo sinais pró-mitóticos. Este mecanismo ocorre em células normais, mas a diferença dests células com as malignas é que na superfície das células tumorais a proteína Her-2 está presente em quantidades tão grandes, que as moléculas mesmo sem o fator de crescimento se unem em dímeros, ou seja, a mitose ocorre constantemente. Dentre os chamados inibidores da transdução de sinal o ZD1839 é uma nova molécula em estudo que tem como mecanismo de ação, impedir que as células formem dímeros. Desta forma as células tumorais se dividem menos (Tzahar et. al, 1998). O ZD1839 está sendo empregado em casos de câncer de mama metastático (em estudo, Fase clínica III).

Inibidores da invasão de tumor e metástases: muita atenção tem sido dada à possibilidade de se impedir que a célula tumoral possa induzir a degradação da matriz extracelular e invadir o estroma, levando as metástases. O uso de mecanismos para inibir a disseminação destas células tem sido bem-sucedido. As enzimas da família das endopeptidases, as metaloproteínas, estão envolvidas tanto na invasão, quanto nas metástases dos cânceres por serem capazes de degradar os componentes da matriz extracelular. Assim drogas que inibem estas enzimas, como o Marimastat, estão em estudo Fase III.

Inibidores da Angiogênese: A angiogênese é o crescimento de vasos sangüíneos para a irrigação do tumor, necessários à sua nutrição e conseqüentemente progressão deste tumor. Existem vários reguladores endógenos (positivos e negativos) que controlam a angiogênese, como a angiogenina e o fator de crescimento endotelial vascular. Os inibidores da angiogênese atuam nestes reguladores endógenos para

impedir a irrigação do tumor, apesar de não se conhecer os mecanismos exatos como isto ocorre. Como exemplo destes fármacos a Talidomida (antes usada para enjôos em grávidas, hoje abolido por ser teratogênico), usada em estudos clínicos no tratamento de diferentes tipos de câncer.

Agentes diferenciadores: Um das causas da malignidade das células é a perda do seu processo de diferenciação. Estudos desenvolvidos têm o objetivo de introduzir a esta diferenciação e tornar as células normais utilizando análogos da vitamina D e agonistas do receptor do ácido retinóico, mas o mecanismo pelo qual estes compostos induzem a diferenciação, ainda não estes bem definidos.

Inibidores imunogênicos: Estes inibidores são anticorpos monoclonais (Mabs), são moléculas versáteis, com potencial terapêutico e aplicações em diferentes doenças, incluindo o câncer (Carter et.al,2001). Os Mabs são capazes de agredir apenas as células tumorais, desde que estas apresentem um antígeno específico, que atrairá o anticorpo e promoverá uma ligação tipo chave-fechadura, onde uma vez estabelecida promoverá a destruição irreversível da célula tumoral. Estão sendo utilizados os Mabs como fatores de crescimento, citocinas, e outras moléculas ou receptores que controlam o crescimento e outras funções da célula tumoral. Exemplos de Mabs são o Bevacizumab e o Rituximab que estão incorporados ao tratamento do câncer de cólon (intestino), pulmão e mama, de cérebro e ovário em andamento e lifomas com respostas produtivas. O trastuzumab é uma droga alvo que se liga a um receptor da célula tumoral no câncer de mama, usado associado à quimioterapia e depois isoladamente, observando-se uma grande melhora e nenhum efeito colateral desagradável como queda de cabelo, náuseas ou vômitos. Existem também os Mabs anti-idiotípicos como as vacinas, cuja função é gerar uma resposta imune. Atualmente mais de 100 estudos encontram-se em andamento, avaliando a eficácia destas vacinas, para o tratamento do câncer (no câncer de próstata e melanoma observou-se melhora na sobrevida do paciente). Algumas vacinas também geraram resultados negativos, mas a eficiência destas vacinas tem sido observada quando administradas como adjuvante no tratamento.

Reversores de resistência induzidas por drogas: Existem diferentes formas das células cancerosas¨escaparem¨da ação dos agentes químicos. Assim uma célula tumoral ao desenvolver resistência a uma droga, elas poderão desenvolver também uma resistência cruzada a outras drogas e teremos um fenômeno conhecido como resistência multi-droga. Alguns estudos mostraram que um P-glicoproteína encontra-se envolvida

neste tipo de resistência e a estratégia é utilizar drogas que inibam esta proteína transportadora como o Verapamil a Ciclosporina A.

Novas drogas citotóxicas e inibidores da apoptose: Algumas drogas citotóxicas exercem seu efeito por indução da apoptose, mas apesar disto muitas células adquirem resistência a estas drogas por modificarem certos elementos nesta sinalização apoptótica. A conjugação de drogas citotóxicas a anticorpos (imunoconjugados) será uma alternativa de tratamento para o câncer. Sendo que outra alternativa será acoplar um anticorpo a uma enzima capaz de converter uma droga não-tóxica em um metabólito de elevada toxicidade, pois os anticorpos serão direcionados aos antígenos específicos do tumor, não afetando os tecidos normais próximos. (Bernardi et.al, 2003).

Dentro das novas técnicas de tratamento do câncer temos o uso de antígenos tumorais. Um antígeno é uma substancia estranha reconhecida e marcada pelo sistema imune do organismo para ser destruída. Os antígenos são encontrados na superfície de todas as células, mas normalmente o sistema imune não reage contra suas próprias células. Quando esta célula se torna cancerosa, novos antígenos (não familiares ao sistema imune, antígenos tumorais) surgem sobre a sua superfície e o sistema imune irá considerar-los como não próprios atacando e até destruindo as células tumorais. Mas nem sempre o sistema imune, mesmo em pleno funcionamento, consegue destruir todas as células tumorais e os anticorpos existentes contra os antígenos de pacientes com câncer serão incapazes de destruir o tumor e algumas vezes até estimular o seu crescimento. Entretanto alguns antígenos tumorais (marcadores tumorais) podem ser utilizados positivamente, ou seja, em alguns tipos de câncer como ósseo, gastrintestinal e mieloma maligno estes antígenos ao serem liberados na corrente sangüínea poderão ser detectados através de exames de sangue. Assim estes marcadores funcionarão como um método de detecção da presença de câncer em pacientes assintomáticos e também para avaliar se um tratamento está um não sendo eficaz, pois quando um marcador tumoral não é detectado mais na amostra de sangue do paciente, significa que provavelmente o tratamento foi bem-sucedido. Mas se este marcador tumoral desaparecer e depois aparecer novamente no sangue do paciente, é provável que tenha ocorrido uma recidiva do câncer. As desvantagens deste método são: é caro, não muito específico e desaconselhável como método de investigação de rotina. Um exemplo de antígeno tumoral é o antígeno carcinoembrionário (ACE), que é encontrado no sangue de pacientes com câncer de cólon, mama, pâncreas, bexiga, ovário e colo uterino. O antígeno carcinoembrionário pode ser encontrado também, no sangue de tabagistas,

pacientes com cirrose hepática, sendo que a sua presença em altas concentrações nem sempre significa que o indivíduo tem câncer. Mas a determinação da sua concentração em pacientes que não foram submetidos a um tratamento antineoplásico, ajuda os médicos na detecção de uma recorrência (Altman, 2007).

Hoje está em estudo a terapia com células-tronco, as quais, também são conhecidas como células progenitoras ou células mãe, devido ao fato delas poderem gerar não só novas células tronco, mas também uma grande variedade de células, tecidos e órgãos do corpo como coração, rim, pulmão, ossos, pele, músculos, ou seja, as células tronco são totipotentes. Dentre as células-tronco mais conhecidas temos as adultas, as embrionárias e as hematopoiéticas. As células adultas são encontradas em diferentes órgãos, podem se renovar com certa limitação e se diferenciar para produzir o tipo de célula especializada do tecido que se originam. As células embrionárias são encontradas em embriões, são pluripotentes, ou seja, podem se proliferar indefinidamente in vitro, sem se diferenciar, mas quando as condições de cultivo são alteradas estas células se diferenciam em qualquer outro tipo de célula. As células-tronco hematopoiéticas são aquelas que ao se diferenciarem dão origem às células sangüíneas. As células-tronco adultas são encontradas na medula óssea, fígado, musculatura esquelética, coração, cérebro, córnea, pele, pâncreas, rim, epitélio e pulmão. As células retiradas da medula óssea ou do cordão umbilical são posteriormente isoladas, cultivadas em laboratório e transplantadas no próprio doador, no chamado transplante autólogo de medula óssea. O uso de células tronco autólogas não curam doenças, pois se a causa não for corrigida, seja ela infecciosa, ambiental ou genética o órgão que foi regenerado voltará a ser lesionado. As células tronco adultas podem ser usadas também em transplantes heterólogos (doador e receptor diferentes), mas há discussões á respeito de rejeição imunológica, necessitando de mais pesquisas. As células tronco embrionárias são encontradas em embriões recém-formados (blastócitos) criados por fertilização in vitro que não serão implantados e os clonados que foram gerados por meio de inserção no núcleo de outras células. Existem pesquisas com células tronco embrionárias usando animais (camundongos), já as pesquisas em humanos enfrentam barreiras como às questões religiosas e éticas. Em maio de 2008 o Supremo Tribunal Federal no Brasil liberou o estudo com células tronco embrionárias provenientes de embriões humanos, que estariam congelados e não seriam utilizados em fertilizações artificiais. Em países como nos Estados Unidos pesquisas com células-tronco embrionárias humanas vem sendo realizadas faz algum tempo. O uso de

transplantes com células-tronco como tratamento do câncer de mama apresentou um aumento no início e meados da década de 90, com queda acentuada em 97, pois nesta época os resultados de experimentos clínicos mostraram-se pouco benéficos (resultados de experimentos em Fase III mostraram que o tratamento com autotransplantes mais altas doses de quimioterapia não atendia as expectativas). Os resultados mais recentes permanecem ambíguos e o valor dos transplantes de célula tronco no câncer de mama ainda precisam ser determinados em categorias selecionadas. De modo geral existem muitas expectativas em relação ás células tronco e o câncer, como o seu uso na reconstrução de tecidos (cirurgia plástica), nas doenças cardíacas com a reposição de tecidos lesionados pela isquemia e reconstrução de vasos, na doença de Parkinson com a reposição de neurônios produtores de dopamina, na cegueira com reposição de células da retina. No Brasil temos a produção de um biogel à base de um concentrado contendo células-tronco e plaquetas desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu-sp.

Em 09 de abril de 2008 o Dr. Oswaldo Keiter Okamoto, professor da disciplina de Neurologia Experimental da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e pesquisador que estuda funcionamento de células-tronco publicou que ¨a célula-tronco do mal pode ser a chave para vencer o câncer¨. As ¨células-tronco do mal¨ são a chave para evitar que o câncer volte a atacar pessoas aparentemente curadas e se espalhe por todo organismo sendo muito semelhantes às células-tronco ¨normais¨(responsáveis por montar ou reparar órgãos). As ¨células-tronco do mal¨são responsáveis pela sobrevivência do tumor diante de tratamentos como a quimioterapia e a radioterapia. Os primeiros indícios das células-tronco cancerígenas vieram do estudo da leucemia e mais tarde, apareceram indícios parecidos em tumores sólidos, como no tumor de mama. O consenso que está emergindo é que quase todo tumor abriga análogos destas células em proporções – subpopulações celulares – muito pequenas. E estas células são chamadas de células-tronco por possuírem as duas principais capacidades das células-tronco ¨normais¨que são: renovação de si mesmas, produzindo novas células-tronco e poderem originar outros tipos de células ou tecidos pela diferenciação ou especialização celular. Dois trabalhos recentes apresentaram semelhanças entre os genes ativos no DNA das células-tronco tumorais e no DNA das células-tronco hematopoiéticas, a diferença é que as células tumorais são um exemplo descontrolado das mesmas propriedades das células-tronco de tecidos normais, as quais, apenas se multiplicam e se diferenciam na medida demandada pelo organismo saudável. Verificou-se também que tratamentos como a cirurgia, quimioterapia e radioterapia eliminam todas as células cancerosas

normais, mas deixam para trás as células-tronco e o câncer pode voltar. Estas células possuem canais de íons que lhes permite bombear para fora das células os medicamentos, levando a uma resistência aos tratamentos contra o câncer. O que os cientistas estão fazendo é estudar em detalhes os traços definidores deste tipo de célula-tronco, o que se torna difícil porque estas células são pouco numerosas e complicadas de se obter. Assim hoje, talvez, as células-tronco cancerígenas representem o principal desafio dentre as tentativas para curar o câncer (CÉLULA-TRONCO..., 2008).

Em 10 de abril de 2008: O Dr. Terumi Kohwi-Shigematsu, do Laboratório Nacional Lawrence Berkeley, Califórnia. publicou na Revista Nature um estudo anunciando a descoberta de um gene capaz de impedir a metástase no câncer de mama, descoberta esta que permitirá o desenvolvimento de medicamentos que bloqueiem o avanço da doença. Ainda de acordo com o estudo pode-se remover este gene das células cancerosas, interromper a evolução do câncer e até transformá-las em células normais. Este gene é chamado de SATB1 e pode controlar cerca de 1000 outros genes que promovem o espalhamento do câncer. Este gene SATB1 é a chave do entendimento da maneira como o tumor progride (CIENTISTAS..., 2008).

Conclusão

A principal conclusão após a leitura de todos os trabalhos utilizados para escrever este artigo é que ainda existem muitas lacunas relacionadas ao tratamento do câncer a serem preenchidas e poucos resultados conclusivos e muitos ainda em estudo. Especificamente relacionado ao câncer de mama, é necessária uma maior prevenção, pois a detecção precoce possibilita um diagnóstico na fase inicial da doença, estabelecendo um tratamento adequado e bons prognósticos. Para isto é necessário a implantação de programas públicos de prevenção do câncer de mama, através da divulgação em massa do auto-exame e a necessidade de consultar um ginecologista para a realização do exame de rotina e criar programas direcionados a esclarecer sobre hábitos nocivos como fumar, perigos de não ter uma alimentação saudável e adequada, ou seja, uma boa qualidade de vida. Além de ser absolutamente necessário vontade política dos cidadãos e líderes políticos em custear pesquisas acadêmicas e a excelência clínica, pois os custos de tratamentos mais seguros, novas drogas e novos métodos de detecção precoce vão aumentar continuamente e se ninguém estiver disposto a pagar por estas melhorias na qualidade da saúde e se não houver fundos suficientes para bancar as pesquisas científicas a luta contra o câncer será mais dolorosa para os pacientes, com altas taxas de mortalidade e muito mais lenta.

Referências Bibliográficas

ALTMAN, K. L. et. al. **Manual Merck**. Edição eletrônica.Tradução: Dr. Fernando Gomes do Nascimento. Revisão Científica: Dr. Marcos Ikeda. Merck Sharp & Dohme. Brasil 2007. Seção 15. Capítulo 163-166. Disponível em: http://www.msd-brasil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/sumario.html, acessado em: 24 de maio de 2008.

BERNARDI, A. et. al. **Abordagem molecular no desenvolvimento de fármacos anti-tumorais**. Infarma. Brasília v15 Nº9/10.Set/Out2003. Disponível em: http://www.cff.org.br/revistas/50/inf003.pdf, acessado em: 10 de maio de 2008.

CAMPOS, R. A **aplicação da terapia gênica em doenças humanas hereditárias**. Disponível em: www.ufv.br/dbg/BIO240/DG%20063.htm; acessado em 20 de maio de 2008.

CÉLULA-TRONCO 'do mal' pode ser a chave para vencer câncer, dizem estudos. Disponível em: http://www.biotecnologias.com.br/archives/00000228.php; acessado em: 14 de junho de 2008.

CHALA, L. F. BARROS, N. **Avaliação das mamas com métodos de imagem**. Radiol Brás. vol.40 no I São Paulo. p.1-4. jan/feb2007). Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842007000100001&script=sci_arttext acessado em 08 de junho de 2008.

CIENTISTAS descobrem gene capaz de impedir a metástase no câncer de mama. Disponível em: http://www.biotecnologias.com.br/archives/00000229.php; acessado em: 22 de junho de 2008.

FONSECA, L. M. B. **Linfonodo sentinela**. IN Radiol Bras vol.35 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842002000500001; acessado em 15 junho de 2008.

KOWALSK, L. P. et. al **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia** - 3ª Edição São Paulo Âmbito Editores, 2006. v.1. **Introdução sobre o câncer**. Disponível em http://www.hcanc.org.br/index.php?page=12; acessado em 09 de maio de 2008.

MOREIRA GUIMARÃES, L.J. **Câncer de Mama**. Disponível em: http://www.ufv.br/dbg/BIO240/AC%20059.htm; acessado em 29 de maio de 2008.

NUNES CAIXETA, C. **Terapia Gênica**. Disponível em: http://www.ufv.br/dbg/BIO240/TG102.htm; acessado em 15 de junho de 2008.

SINGLETARY, S. E**.** et. al **O que é câncer de mama**. Disponível em: http://www.quimioral.com.br/sc/quimioral/images/menu_lateral/cancer/mitos_verdades/mama/11_18.pdf. acessado em 08 de junho de 2008.

QUADROS, L. G. A. **Grupo de Apoio aos Pacientes com Câncer de Mama.** Departamento de Ginecologia. **UNIFESP Virtual**. Disponível em http://www.virtual.epm.br/pacientes/camama/diagnostico.htm; acessado em 14 de maio de 2008.

ZANELLA; J. **Jornal UNESP** Março 2008-Ano XXI - nº 231. Disponível em: http://www.unesp.br/aci/jornal/231/celulas.php acessado em: 14 de junho de 2008.