

Cancerologia

A PERSISTÊNCIA DOS CÂNCERES E AS CÉLULAS-TRONCO TUMORAIS

Classicamente, o processo de tumorigênese envolve a aquisição progressiva de múltiplas mutações que, governadas pela seleção natural, levam a expansão de subpopulações celulares mais agressivas, contribuindo para a progressão tumoral. Apesar desta teoria estar bem estabelecida, a identificação das células capazes de originar o tumor só começou a ser analisada de forma experimental recentemente. Ao contrário do que se acreditava no passado, apenas um pequeno número de células da massa tumoral é capaz de proliferar e formar novos tumores quando enxertado em animais imunodeficientes, como demonstrado no câncer de mama¹, próstata² e leucemia³. As células com essas habilidades são denominadas de células-tronco tumorais e compartilham diversas características com sua contraparte normal. Ambas as células são capazes de se auto-renovarem, mantendo a população de células-tronco indefinidamente, e de gerarem células capazes de se diferenciarem em pelo menos uma linhagem específica. Uma vez que a diferenciação progressiva é acompanhada de diminuição da taxa proliferativa, as células terminalmente diferenciadas são incapazes de proliferar e tendem, após certo tempo, a iniciar o programa de apoptose. Assim, muitas das células que compõem a massa tumoral não são tumorigênicas. Desta forma, os tumores exibem células em diferentes estágios de proliferação e diferenciação, contribuindo para a heterogeneidade tumoral.

Uma vez que as células-tronco dependem de um microambiente específico para manterem a capacidade de auto-renovação e tendo em vista que os tecidos peritumorais influenciam na manutenção do estado tumoral⁴, estudos detalhados sobre a influência dos microambientes na manutenção das células-tronco tumorais são centrais para o entendimento da biologia dos cânceres.

Em relação à progressão tumoral, duas propriedades intrínsecas das células-tronco são de extrema relevância: baixa taxa proliferativa e alta expressão de proteínas de resistência a múltiplas drogas. Ambas as características implicam imediatamente na baixa eficiência de eliminação destas células por meio de quimioterapia convencional, que tem como alvo preferencial células proliferativas.

Desta forma, a identificação de vias moleculares diferencialmente ativadas nas células-tronco tumorais, bem como o entendimento do microambiente tumoral, poderá levar ao desenvolvimento de terapias alvo-específicas, menos agressivas e mais hábeis em induzir apoptose nas células que sustentam a população tumoral, diminuindo a incidência de recaídas.

LEANDRO DE SOUZA THIAGO

Referências

1. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(7):3983-8.
2. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland, NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. Cancer Res. 2005; 65(23):1094-1095.
3. Cox CV, Evelyn RS, Oakhill A, Pamphilon DH, Goulden NJ, Blair A. Characterization of acute lymphoblastic leukemia progenitor cells. Blood. 2004; 104(9):2919-25.
4. Borojevic R, Roela RA, Rodarte RS, Thiago LS, Pasini FS, Conti FM, et al. Bone marrow stroma in childhood myelodysplastic syndrome: composition, ability to sustain hematopoiesis *in vitro* and altered gene expression. Leuk Res. 2004; 28(8):831-44.

Clinica Cirúrgica

QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA VERSUS CIRURGIA NO CÂNCER GASTROESOFÁGICO RESSECÁVEL

Apesar do significativo declínio em sua incidência, o adenocarcinoma gástrico continua sendo foco de importantes estudos, principalmente na área oncológica. Não há dúvida de que o único tratamento eficaz para o câncer gástrico é a sua ressecção cirúrgica associada a uma linfadenectomia extensa, porém, menos de 30% das lesões avançadas em nosso meio são passíveis de cura. Apesar do grande benefício que se tem observado no emprego da terapia adjuvante em alguns tumores intestinais, tais como o adenocarcinoma colorretal, isto não se constata no adenocarcinoma gástrico, e por essa razão não pode ser considerada como modalidade terapêutica consagrada.

Um estudo multicêntrico randomizado, fase três, conduzido no Reino Unido com extensões na Holanda, Nova Zelândia, Alemanha, Singapura e Brasil, envolvendo 503 pacientes, objetivou analisar o uso da quimioterapia pré-operatória no adenocarcinoma gástrico. Neste estudo, os pacientes com lesões ressecáveis foram randomizados em um grupo em que a cirurgia era precedida de quimioterapia (250 pacientes) e outro grupo em que somente a cirurgia com intenção curativa era realizada (253 pacientes). No grupo que recebia quimioterapia, esta foi mantida após a cirurgia, sendo que o esquema terapêutico baseava-se em epirrubina, cisplatina e 5-fluoracil (ECF).

A análise dos resultados deste estudo revelou um significativo aumento na sobrevivência média de cinco anos, sendo que, no grupo em que se realizou a quimioterapia pré-operatória, a taxa de sobrevida foi de 36%, ao passo que, no grupo em que a cirurgia era realizada isoladamente, essa taxa foi de 23% ($p = 0,008$). Da mesma forma, outros aspectos pareceram promissores, tais como a diminuição do tamanho da lesão e a redução do comprometimento linfonodal.

Em relação às complicações relacionadas ao uso de medicamentos quimioterápicos, tais como a leucopenia e a trombocitopenia, os autores consideraram como aceitáveis os índices