

8 - O câncer também tem fases de desenvolvimento?

Sim, o câncer tem fases de desenvolvimento que podem ser avaliadas de diferentes formas. Na avaliação clínica feita por médicos é possível identificar três fases. A primeira é quando o tumor maligno já está instalado, porém não causa nenhum sintoma e somente o exame físico ou exames específicos de laboratório e de imagens são capazes de detectá-lo precocemente. A segunda fase decorre das alterações metabólicas ou de compressão, causadas pelo crescimento numérico das células tumorais que se expressam por meio de sinais e sintomas específicos. A terceira fase se caracteriza por um estágio mais avançado da doença em que as células tumorais se espalham pelo corpo, causando a **doença metastática** e o câncer.

Doença metastática: ocorre quando células do tumor maligno se espalham para regiões distantes do tumor primário, afetando o funcionamento de órgãos, tecidos ou sistemas. É nessa fase que o câncer se instala de fato.

Por outro lado, na avaliação citológica e tecidual, o câncer tem seis fases, conhecidas por fases biológicas do câncer, conforme se segue:

Fase 1: O aparecimento da célula tumoral

Está bem estabelecido cientificamente que a maior parte das células normais esperam por **mensagens biológicas** para dar início à sua divisão celular. Em algumas células do nosso organismo, podem ocorrer desobediências a essas mensagens pró-crescimento, fato que pode induzir à origem de um tumor. Na grande maioria das vezes, as desobediências biológicas são causadas por mudanças espontâneas do DNA de algum gene, mas essas mudanças são quase sempre corrigidas por mecanismos internos das células, induzindo-as ao **suicídio celular**, ou então, se as mudanças persistem, as células desobedientes são destruídas por leucócitos com funções

imunológicas, com destaque para os macrófagos, linfócitos CD8 e células NK (ver explicações sobre essas células na pergunta 6 do capítulo II), que nos protegem dos vários tipos de agressões biológicas. Entretanto há situações em que os mecanismos internos de correção das células ou do sistema de proteção efetuado por células imunológicas falham. Quando isso acontece, as células desobedientes se tornam células tumorais, dando sequência à fase 2.

Mensagens biológicas: são estímulos biológicos, efetuados por citocinas específicas que estimulam a reprodução celular.

Suicídio celular: é o mesmo que apoptose, que significa morte celular induzida por citocinas que ordenam a “morte” da célula” por meio da destruição do DNA . A citocina mais conhecida como causa de apoptose é o fator de necrose tumoral (TNF). Entretanto há outros processos biológicos que também promovem o suicídio celular.

Fase 2: Crescimento numérico das células tumorais

As células tumorais são “espaçosas”, quando se instalam num tecido ocupado por células normais. Enquanto as células normais do tecido emitem seus próprios sinais para bloquear suas divisões celulares e assim compartilhar melhor o meio em que estão inseridas, as células tumorais ignoram esses sinais e crescem sem controle. Esse crescimento desproporcional comprime as células normais, matando-as. Com a morte das células normais há maior espaço para as células tumorais continuarem a crescer, dando sequência à fase 3.

Fase 3: As células tumorais resistem à vigilância imunológica

A maioria dos processos que dão origem ao câncer é eliminada nessa fase. O crescimento desproporcional de células tumorais ou com tendência tumoral descrito na fase 2, causam alterações no meio ambiente do tecido afetado, fato que induz a um processo inflamatório localizado. Essa inflamação atrai os leucócitos, notadamente os macrófagos e linfócitos CD 8 e células NK, que geralmente destroem as células tumorais e restabelecem a normalidade no tecido. Porém, em alguns casos, a vigilância imunológica pode estar deficiente e, por essa razão, as células tumorais crescem numericamente, quer seja para expandir seu crescimento, quer para sobreviver. Esse tipo de comportamento das células tumorais atrai vasos sanguíneos para abastecê-las, configurando o estabelecimento do tumor na fase 4.

Fase 4: As células tumorais atraem vasos sanguíneos para abastecê-las

Enquanto as células normais ficam restritas a um tecido com vascularização organizada e bem delimitada, as células tumorais atraem vasos sanguíneos com ramificações vasculares para obter oxigênio e nutrientes. Esse processo conhecido como **neoangiogenese** possibilita a imortalidade da célula tumoral ou cancerosa, conforme mostra a fase 5.

Neoangiogenese: formação de novos vasos sanguíneos (capilares) estimulados por proteínas específicas conhecidas por Fator de crescimento endotelial e Fator de transformação de crescimento, muito comum em tumores malignos primários.

A formação de novos vasos sanguíneos é fundamental para levar nutrientes e oxigênio para as células tumorais, bem como para servir como vias de escape para que as células tumorais atinjam a circulação sanguínea e se difundam para outros tecidos, órgãos e sistemas

Fase 5: A efetivação da imortalidade biológica da célula tumoral

Enquanto as células normais convivem num ambiente tecidual organizado, sua capacidade máxima de se reproduzir é, em média, de 70 vezes. Por outro lado quando o ambiente tecidual é invadido por células tumorais ou cancerosas, ele se torna completamente desorganizado devido ao crescimento numérico de células anormais, geralmente associado a uma extensa e desorganizada rede de vascularização sanguínea. A reprodução contínua das células cancerosas é motivada em parte por alterações no DNA que controla a produção de proteínas que induzem a morte celular. Essas proteínas são conhecidas por **Fator de Necrose Tumoral ou TNF**. Uma outra situação que também torna imortais as células tumorais, se deve a um espessamento da proteína que “encapa” os cromossomos, tornando-os com extrema capacidade de participarem das contínuas reproduções celulares. Essa proteína que encapa os cromossomos é conhecida por **telômero**. A agressividade com que as células tumorais crescem, impele-as a se instalarem em outros órgãos e tecidos, causando a doença metastática descrita na fase 6.

Fator de Necrose Tumoral (TNF): é um termo de amplo significado em imunologia. Especificamente para câncer, sua atuação está relacionada com a indução da proteína P53 e da enzima caspase, ambas com potencial de induzir à morte células tumorais.

Telômero: é um tipo de proteína que envolve cada um dos nossos cromossomos, como se fosse uma capa de proteção. O espessamento maior dos telômeros em células tumorais faz com que elas se tornem mais resistentes e se reproduzam mais vezes que o normal.

Fase 6: Células cancerosas invadem tecidos e órgãos

Após todos os processos acima descritos, que podem ser desenvolvidos em períodos variáveis de poucos meses a longos anos, as células cancerosas, dispendo de uma organização biológica própria e tendo à sua disposição rica vascularização acessível, migram pela corrente sanguínea para outros tecidos e órgãos, promovendo a

origem de novos tumores. Esse processo é conhecido por metástase, ou propagação do câncer.