

Joana Sofia Gama Marques

Diagnóstico e Terapêutica dos Tumores Sólidos

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde**

Porto

2014

Diagnóstico e Terapêutica dos Tumores Sólidos

Joana Sofia Gama Marques

Diagnóstico e Terapêutica dos Tumores Sólidos

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde**

Porto

2014

Diagnóstico e Terapêutica dos Tumores Sólidos

Joana Sofia Gama Marques

Diagnóstico e Terapêutica dos Tumores Sólidos

**Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte da
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas**

Joana Sofia Gama Marques

Sumário

O cancro é uma patologia muito prevalente em Portugal e no resto do mundo, sendo a segunda causa de morte na generalidade dos países desenvolvidos, com a patologia cardiovascular na primeira posição.

Devido ao amplo espectro de manifestações que um tumor pode tomar, torna-se fundamental investir em métodos de diagnóstico capazes não só de detectar o tumor, mas também de prever o desenvolvimento deste, avaliando o seu prognóstico.

Os meios de “teragnósticos” baseiam-se num material, como um biomarcador, capaz de seleccionar ou identificar as características de um tipo de tumor, a fim de os pacientes poderem beneficiar de uma terapêutica mais específica, aumentando assim, a eficácia do tratamento e diminuição dos seus efeitos laterais.

Nesta monografia pretende-se descrever, para o cancro da mama e da próstata, quais os métodos de “teragnóstico” que têm sido experimentados. Escolheram-se estes dois tipos de tumores por serem os mais frequentes em mulheres e homens, respectivamente.

Abstract

Cancer is a highly prevalent disease in Portugal and worldwide, being the second leading cause of death in developed countries, with the cardiovascular pathology in the first position.

Due to the wide spectrum of tumors, it is of utmost relevance to invest in diagnostic methods capable of not only to detect the cancer, but also to predict its development, evaluating the prognosis.

Theragnostic methods are based on a material, such as biomarker, capable to select or identify the characteristics of a tumor, in order to qualify patients for a more specific therapy, thereby increasing the efficacy of treatment and reduction of its side effects.

In this work we aim to describe which theragnostic methods have been tested for the breast cancer and prostate cancer so far. We have selected these two types of cancer because they are the most common in women and men, respectively.

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais, ao meu namorado e ao meu irmão pelo seu apoio incondicional e que fizeram com a concretização deste sonho fosse possível.

Agradecimentos

À minha Orientadora, Prof. Dra. Eliana Souto, por toda a dedicação e disponibilidade, sendo a sua ajuda fundamental para a elaboração deste trabalho.

Quero também expressar a minha gratidão a todos os Professores que me acompanharam e ensinaram a longo de todo o curso.

Agradeço ainda aos meus pais e ao meu irmão pelo amor incondicional, por todo o sacrifício e apoio que foi essencial para a concretização deste sonho, de vir um dia a ser Farmacêutica.

Quero agradecer também ao meu namorado, Márcio Mesquita, por toda a dedicação, companheirismo, amizade e ajuda, que foi essencial ao longo destes anos.

Por fim, agradeço ainda a todos os meus colegas que me acompanharam ao longo deste curso e me ajudaram a ultrapassar todas as adversidades.

A todos o meu MUITO OBRIGADA.

Lista de Abreviaturas

cDNA – DNA complementar

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EDR – Exame digital rectal

“E.g.” – “*Exempli gratia*”

5-FC – 5-Fluorocitosina

5-FU – 5- fluorouracil

HER2 – “*Human Epidermal growth factor Receptor 2*”

IL-17 – Interleucina 17

INE – Instituto nacional de estatística

miRNA – Micro-RNA

NST – “*No-special-type*”

PSA – Antígeno específico da próstata

PSMA – Antígeno de membrana específico para a próstata

RE – Receptores de estrogênio

RNA – Ácido ribonucleico

RNAsi – “*Small interfering RNA*”

SR – “*Score de recorrência*”

UTR – Ultra-sonografia transrectal

Índice

Sumário.....	v
Abstract.....	vi
Dedicatória.....	vii
Agradecimentos	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Índice de figuras	xi
I. Introdução.....	1
II. Tumores Sólidas	3
III. Cancro da Mama.....	7
III.1. Rastreio	11
III.2. Diagnóstico	12
IV. Cancro da Próstata.....	16
IV.1. Rastreio	17
IV.2. Diagnóstico	19
V. Novas Abordagens de Diagnóstico e Tratamento	21
V.1 “Teragnósticos” no cancro da mama	21
V.1 “Teragnósticos” no cancro da próstata.....	23
VI. Conclusão e Perspectiva Futuras.....	25
VII. Bibliografia	26

Índice de figuras

Figura 1 - Classificação dos tumores sólidos	4
Figura 2 - Gráfico referente à taxa de incidência do cancro da mama, em Portugal.....	5
Figura 3 - Gráfico referente à taxa de incidência do cancro da próstata, em Portugal ...	5
Figura 4 - Anatomia da mama.	7
Figura 5 - Tipos de cancro da mama e suas percentagens.....	8
Figura 6 - Algoritmo de procedimentos efectuados na fase, pré-menopausica ou pós-menopausica	13
Figura 7 - Algoritmo de procedimentos efectuados para lesões de natureza cística	14
Figura 8 - Algoritmo da técnica de triplo diagnóstico.....	15
Figura 9 - Anatomia da próstata.	16
Figura 10 - Algoritmo do diagnóstico do cancro da próstata	20

I. Introdução

O cancro é definido como uma neoplasia maligna ou tumor maligno, resultante de um processo de carcinogénese em que há ausência do controlo do ciclo celular das células envolvidas. Por um lado ocorre proliferação anormal dessas células, por outro, deixa de haver um mecanismo de apoptose ou morte celular programada, sendo este segundo factor o mais relevante (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2014). O termo carcinogénese define o processo de transformação de uma célula normal numa célula neoplásica. Numa fase mais avançada de todo o processo, estas células adquirem a capacidade de invasão de tecidos e órgãos (Portal da Saúde, 2014).

Os tumores benignos não são cancros. Podemos usar a palavra “tumor” como sinónimo de neoplasia. E, nestes termos, apenas uma neoplasia ou tumor maligno são cancros (Sobre Câncer, 2014). Os tumores benignos geralmente não colocam a vida do indivíduo em risco. Com uma terapêutica adequada, estes podem regredir ou, em determinadas situações serem removidos (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2014). As células destes tumores não se disseminam para os tecidos adjacentes (disseminação regional) ou nem para outras partes do organismo (disseminação à distância) (Portal da Saúde, 2014). No entanto, com o desenvolvimento, e crescimento destes tumores, podem surgir algumas complicações, tais como compressão de órgãos adjacentes prejudicando a sua função, conduzindo à morte em alguns casos (e.g. tumores cerebrais) (Seeley *et alii.*, 1997).

Os tumores malignos acarretam complicações mais graves do que os benignos. Colocam grande parte das vezes a vida do indivíduo em risco, muitas vezes não são possíveis de remover, têm maiores taxas de recidiva (taxa de reaparecimento da doença) e em determinadas situações são considerados incuráveis, restando apenas os cuidados paliativos. Estes tumores podem disseminar-se localmente infiltrando-se em tecidos vizinhos ou originar metástases à distância (Sobre Câncer, 2014).

As metástases são o aparecimento de tecido neoplásico num ou mais órgãos diferentes daqueles onde a neoplasia teve origem. Resultam da separação das células do tumor da neoplasia original seguida do transporte dessas mesmas células para um novo local. Este

transporte pode ser feito quer por via hematogénea, quer por via linfática (Seeley *et alii.*, 1997).

A oncologia é a ciência responsável pelo estudo do cancro e os problemas a este associado (Seeley *et alii.*, 1997).

As neoplasias (ou tumores) podem dividir-se em neoplasias solidas ou neoplasias hematopoiéticas. Como tumores sólidos, dependendo do tecido onde a neoplasia tem origem, podemos ter o carcinoma, sarcoma, melanoma, entre outros e irão ser referidos e definidos posteriormente (Sobre Câncer, 2014).

A história familiar, a raça, a idade, o consumo de tabaco e álcool, o excesso de peso, são alguns dos factores de risco, mais comuns para o desenvolvimento do cancro (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2014).

Em Portugal, o cancro mais frequente nos homens é o cancro da próstata e existem aproximadamente 4.000 novos casos por ano (Nunes, P. *et alii.*, 2010). No caso da mulher, o cancro da mama é o mais frequente surgindo cerca de 4.500 novos casos por ano (Info Cancro, 2014). Neste trabalho irá ser abordado estes dois tipos de cancro, referindo dados estatísticos do portal de oncologia português, tipos de rastreio, como diagnosticar, tipos tratamentos e novas abordagens, quer na parte do diagnóstico quer na de tratamento.

II. Tumores Sólidas

Tumores sólidos ou neoplasias sólidas caracterizam-se por um crescimento anormal de células de um tecido (Gavhane *et alii.*, 2011). Este tipo de tumores engloba todos, há excepção dos de origem hematopoiética, sendo que 85% dos cancros em humanos são tumores sólidos (Jain *et alii.*, 2011). O cancro da mama, próstata, fígado, pâncreas, pulmão, entre outros, são exemplos destes tipos de neoplasias (Stricker and Kumar, 2004).

As neoplasias sólidas podem ser de natureza maligna (cancerosos) ou benigna (não cancerosos) e classificam-se segundo o tecido onde se originam (Stricker and Kumar, 2004).

	Benignos	Malignos
Epiteliais	*Adenoma – epitélio glandular *Papiloma – epitélio pavimentoso estratificado e de transição	*Adenocarcinoma – epitélio glandular *Carcinoma pavimentoso, epidermóide ou espinocelular – epitélio pavimentoso *Carcinoma urotelial ou transicional – epitélio transição ou urotélio
Conjuntivas	*Fibroma *Rabdomioma *Lipoma	*Fibrossarcoma *Rabdomiossarcoma *Lipossarcoma
Melânicas	*Nevo melânico	*Melanoma
Serosas	*Mesotelioma benigno	*Mesotelioma maligno
Germinativas	*Teratoma benigno	*Teratoma *Seminoma *Disgerminoma *Carcinoma embrionário

Blastematosas	*Não existem	*Retinoblastoma *Neuroblastoma *Nefroblastoma *Hepatoblastoma *Pancreatoblastoma Etc.
Timo	*Tinoma benigno	*Tinoma maligno *Carcinoma tímico
Sistema nervoso autónomo	*Paraganglioma benigno *Feocromocitoma benigno	* Paraganglioma maligno *Feocromocitoma maligno

Figura 1 - Classificação dos tumores sólidos (adaptada de Stricker and Kumar, 2004).

Prevê-se que em 2015, 9 milhões de pessoas morram de cancro em todo mundo, podendo vir a aumentar para 11.4 milhões, no ano de 2030. Devido ao aumento da taxa de incidência de cancro nos últimos anos, foi necessário estabelecer novas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento para o futuro (Gavhane *et alii.*, 2011).

Os tumores da mama na mulher e da próstata são os tumores mais frequentes em Portugal. No nosso país, 27.2% dos cancros na mulher são cancros da mama e 19.5% dos cancros no homem são cancros da próstata (Registo Oncológico da Região Norte, 2014). As seguintes figuras mostram-nos a taxa de incidência em Portugal para o cancro da mama e da próstata, no ano de 2008.

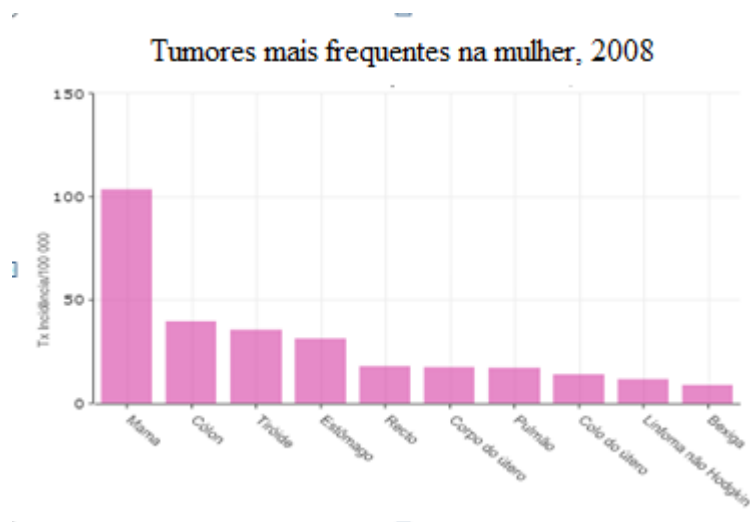


Figura 2 - Gráfico referente à taxa de incidência do cancro da mama, em Portugal (adaptado de Registo Oncológico da Região Norte, 2014).

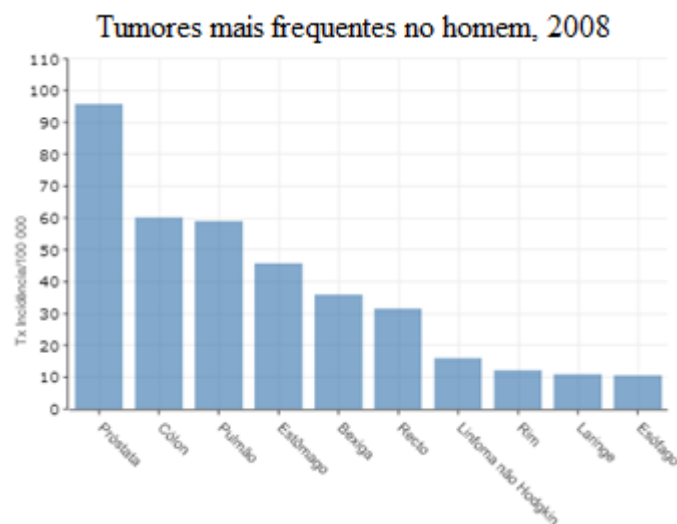


Figura 3 - Gráfico referente à taxa de incidência do cancro da próstata, em Portugal (adaptado de Registo Oncológico da Região Norte, 2014).

A taxa de mortalidade referente ao cancro da mama em Portugal, no ano de 2011, foi de 29.5% e de 36.8% para o cancro da próstata (Registo Oncológico da Região Norte, 2014).

Actualmente utiliza-se a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia para tentar ultrapassar os tumores, mas novas formas de tratamento tem sido estudadas. Recorre-se a radioterapia e quimioterapia em três situações, fundamentalmente, sendo

elas a impossibilidade de remoção cirúrgica do tumor pelo seu tamanho. Procura-se com esta terapêutica reduzir o seu tamanho para depois se fazer uma abordagem cirúrgica. A impossibilidade cirúrgica devido à condição de saúde do doente também é motivo para se optar por esta alternativa, e por fim a inoperabilidade dos tumores que se encontram já numa fase avançada com metástases, usando-se a radioterapia e a quimioterapia como tratamento paliativo (Gavhane *et alii.*, 2011).

III. Cancro da Mama

A mama é um órgão constituído pelas glândulas mamárias e tem a capacidade de produzir leite. Estas glândulas são glândulas sudoríparas modificadas (Seeley *et alii.*, 1997).

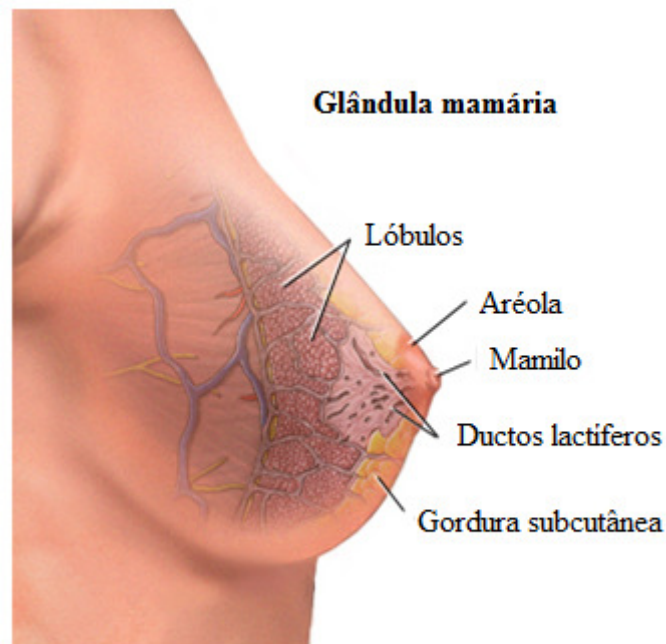


Figura 4 - Anatomia da mama (adaptada de Zieve, 2013).

O cancro da mama é o cancro mais comum nas mulheres, anualmente no nosso país são detectados cerca de 4.500 novos casos e cerca de 1.500 mulheres morrem com esta doença. Em Portugal, 1% dos casos de cancro da mama surge em indivíduos do sexo masculino (Info Cancro, 2014).

O cancro da mama representa cerca 24% de todos os tipos de cancros, na mulher. Por ano, surgem cerca de meio milhão de novos casos e leva a morte de cerca de 100.000 mortes, na Europa (Her2, 2014). É um cancro que se inicia nas partes moles da mama (tecidos) (Zieve, 2013).

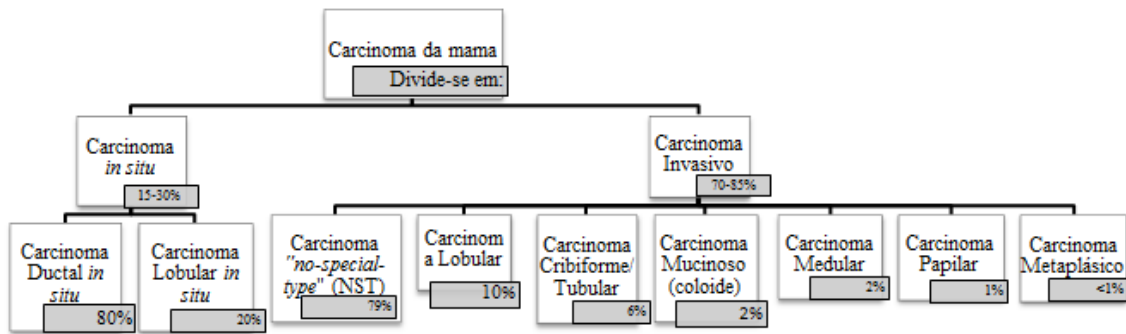


Figura 5 - Tipos de cancro da mama e suas percentagens (Lester, 2004).

De acordo com os dados referidos na figura 5 verifica-se que os carcinomas NST correspondem ao subtipo mais comum de cancro da mama com uma percentagem que varia entre os 70 e 80%. Técnicas recentes de estudo genético, baseadas em medições quantitativas de DNA e RNA, permitiram subdividir os carcinomas NST em diferentes categorias. Esta divisão é de extrema importância clínica, uma vez que cada categoria se correlaciona com um determinado prognóstico e resposta à terapêutica (Lester, 2004). Temos então as seguintes subdivisões:

- **Luminal A:** Os tumores luminais expressam citoqueratinas 8 e 18, são os que têm maior expressão de receptores de estrogénios, são geralmente de baixo grau e respondem bem à terapêutica endócrina. São tumores com um prognóstico favorável, porém respondem minimamente à quimioterapia (Lester, 2004).

- **Luminal B:** São tumores também com origem epitelial, distintos dos Luminal A ao nível do seu padrão de apresentação. Apresentam maior taxa de proliferação e maior quantidade de oncogene. O seu prognóstico é ligeiramente pior (Lippman, 2013).

- **Normal breast-like:** Caracterizam-se por ter uma expressão genética semelhante ao tecido mamário normal. O seu prognóstico equipara-se ao do tipo Luminal B (Lippman, 2013).

- **HER2 amplificado:** Apresenta uma alta expressão do oncogene HER2 e genes adjacentes. Com a introdução do trastuzumab, anticorpo monoclonal humanizado específico do HER2, o seu prognóstico melhorou (Lester, 2004).
- **Tipo Basal:** Também conhecidos como os carcinomas “triplamente negativos” por manifestarem negatividade para receptores de estrogénios, receptores de progesterona e para o oncogene HER2. Tendem a ser de alto grau com uma expressão predominante das células da camada basal. De referir que os indivíduos com mutações BRCA enquadram-se neste grupo (Lippman, 2013).

Em cada oito mulheres, uma é-lhe diagnosticado cancro da mama (Zieve, 2013). Alguns dos seus factores de risco são:

- **Sexo:** É o maior factor de risco para desenvolver cancro da mama (Breast Cancer, 2014). O sexo feminino tem cem vezes maior probabilidade de desenvolver cancro da mama, quando comparado com o masculino (Zieve, 2013).
- **Idade:** Com o avançar da idade o risco de cancro da mama aumenta. A probabilidade de desenvolver este cancro aumenta depois da menopausa (Zieve, 2013).
- **História familiar:** Existe maior risco de desenvolver este tipo de cancro quando se tem familiares próximos que tenham tido cancro da mama e/ou útero e/ou ovário (Breast Cancer, 2014).
- **História pessoal:** Uma mulher que já tenha tido cancro da mama, tem maior probabilidade de vir a desenvolver a doença quando comparada com alguém que nunca teve (Breast Cancer, 2014).

- **Raça:** Mulheres brancas têm, ligeiramente maior tendência a desenvolver cancro (Breast Cancer, 2014).

- **Alterações genéticas:** As anomalias genéticas mais comuns são encontradas nos genes BRCA1 e BRCA2. Estes genes têm a capacidade de regular o ciclo celular e previnem a proliferação descontrolada das células. Mulheres com essas anomalias têm 80% de probabilidade de vir a ter cancro da mama ao longo da sua vida (Zieve, 2013).

- **História menstrual longa:** Mulheres que tiveram a menarca antes dos 12 anos ou que tiveram a menopausa após 55 anos têm maior probabilidade de vir a desenvolver cancro da mama (Zieve, 2013).

- **Peso:** O excesso de peso está associado ao aumento do risco do cancro da mama, principalmente em mulheres na fase pós-menopáusia (Breast Cancer, 2014).

- **Álcool e o Tabaco:** O consumo deste tipo de substância aumenta o risco de cancro da mama (Zieve, 2013).

- **Terapia hormonal:** O risco de cancro está aumentado em mulheres que tenham feito terapia hormonal com estrogénio (Breast Cancer, 2014).

- **Gravidez tardia:** Mulheres que tenham o primeiro filho após os 30 anos têm maior risco de desenvolver cancro da mama (Zieve, 2013).

III.1. Rastreio

O cancro da mama é um dos tumores que mais beneficiaram com a introdução de um programa de rastreio (Lippman, 2013). A detecção precoce das lesões, bem como seu tratamento adequado e imediato, permitiu aumentar a sobrevivência dos doentes. Aproximadamente 90% dos câncros da mama são curáveis se forem detectados atempadamente e tratados correctamente (Cancro da Mama a Importância do Rastreio, 2014).

O facto do cancro da mama atingir mulheres com uma idade mais avançada leva a que ainda hoje se discuta quando se deve iniciar a mamografia de rastreio. Actualmente, recomenda-se que as mulheres a partir dos 40 anos realizem uma mamografia anualmente passando a fazer de dois em dois anos a partir dos 50 anos, continuando até que o seu estado de saúde seja favorável a um possível tratamento (Lippman, 2013). Importa aqui mencionar que esta técnica padece de algumas limitações que devem ser referidas à doente, tais como a possibilidade de se detectarem falsos positivos, que implicariam um estudo adicional (Breast Cancer, 2014).

Um outro ponto importante para este rastreio é o exame clínico da mama que funciona como complemento da mamografia fornecendo à mulher possibilidade de discutir com o médico possíveis alterações da mama, métodos de detecção precoce de lesão e factores de risco para a doença. Recomenda-se que este procedimento faça parte do exame clínico regular a cada 3 anos com início entre os 20 e os 30 anos (Breast Cancer, 2014).

Nas mulheres mais jovens, a partir dos 20 anos, pode ter alguma importância o auto-exame da mama, que consiste na visualização e palpação das mamas periodicamente. É muito importante referir que esta técnica desempenha um papel pouco relevante na detecção do cancro quando comparada com os procedimentos já referidos. No entanto a mulher deve ser alertada para comunicar ao seu médico qualquer alteração que note, tais como irritação da pele, palpação de massa, dor ou retracção mamilar, entre outros (Breast Cancer, 2014).

Os diferentes pontos do rastreio abordados acima destinam-se à mulher saudável com baixo risco de desenvolver cancro da mama (Lippman, 2013).

Quando o cenário se altera para uma mulher com risco significativo de desenvolver a doença, são necessários cuidados adicionais que irão ser referidos adiante. Importa primeiro explicar o que é uma mulher de alto risco para esta patologia. Considera-se uma mulher de risco elevado, aquela que apresente um risco de desenvolvimento de cancro da mama superior a 20-25% ao longo da vida (baseado na história familiar), mulher com mutação BRCA1 ou BRCA2 ou mulher com parente em primeiro grau com mutação BRCA1 ou BRCA2, mulher submetida a tratamentos com radiação no tórax entre os 10 e os 30 anos, mulher com Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden ou Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou com parente na mesma situação (Breast Cancer, 2014).

Todas as mulheres de alto risco devem efectuar ressonância magnética e mamografia anualmente (Breast Cancer, 2014).

III.2. Diagnóstico

Quando são detectadas alterações na mama, mais frequentemente sob a forma de uma massa, quer pela mamografia, quer pela palpação, é prioritário dar o devido seguimento à doente até que se chegue a um diagnóstico. Para tal, realizam-se diferentes etapas que variam conforme se trate de uma mulher pré-menopausica ou pós-menopausica. A Figura 6 indica-nos os procedimentos a efectuar nesta situação (Lippman, 2013).

Algoritmo para apalpação de uma massa na mama

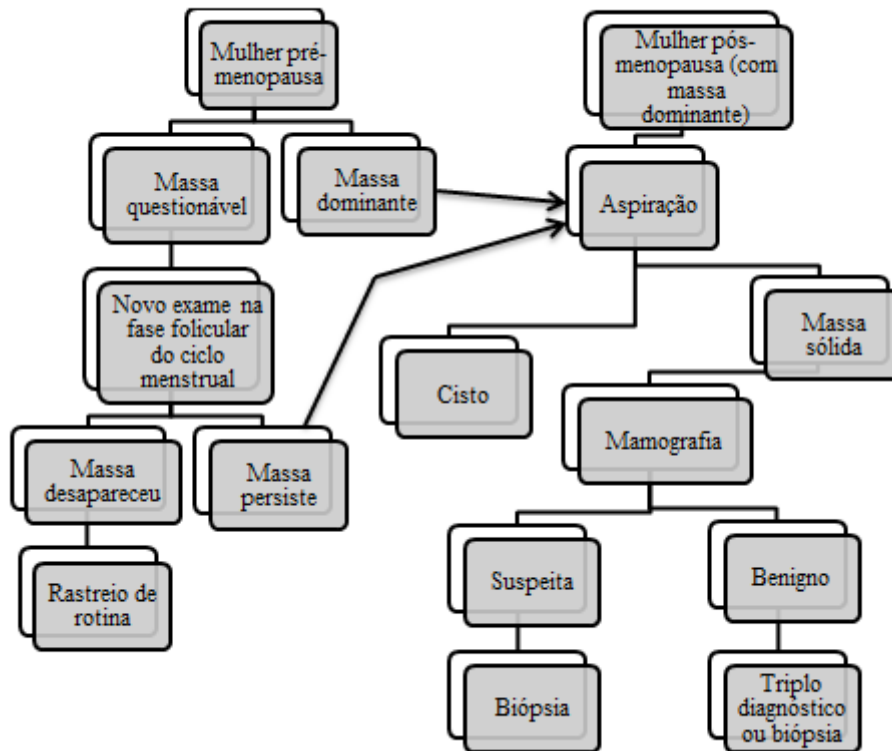


Figura 6 - Algoritmo de procedimentos efectuados na fase, pré-menopausica ou pós-menopausica (adaptado de Lippman, 2013).

Importa referir que só a biópsia é capaz de nos indicar se estamos perante um cancro. Realiza-se biópsia quando os estudos de imagem como mamografia e o exame físico detectam uma alteração que pode ser neoplásica (Lippman, 2013) (Breast Cancer, 2014).

A ecografia é outro instrumento que nos pode ser bastante útil no diagnóstico de uma lesão mamária. Utiliza-se esta técnica como complemento da mamografia. Relembrar que a mamografia fornece-nos uma imagem raio-x da mama (geralmente fazem-se sempre duas incidências, isto é, obtêm-se duas imagens com ângulos diferentes de cada mama) enquanto a ecografia utiliza ultra-sons para gerar uma imagem dinâmica a tempo real que o clínico observa e avalia aquando da sua execução. A ecografia revelou-se muito importante em alguns aspectos, como a capacidade de distinguir lesões sólidas de lesões císticas bem como auxiliar no diagnóstico diferencial entre uma lesão benigna e uma lesão maligna. Revelou também particular importância na situação em que a mama

é muito densa. A avaliação deste tipo de mama com a ecografia parece ser mais satisfatória quando comparada à mamografia (Lippman, 2013) (Breast Cancer, 2014).

Nos casos em que se faz a aspiração da lesão e esta revela natureza cística, é necessário seguir-se determinados procedimentos, tal como indica a figura 7.

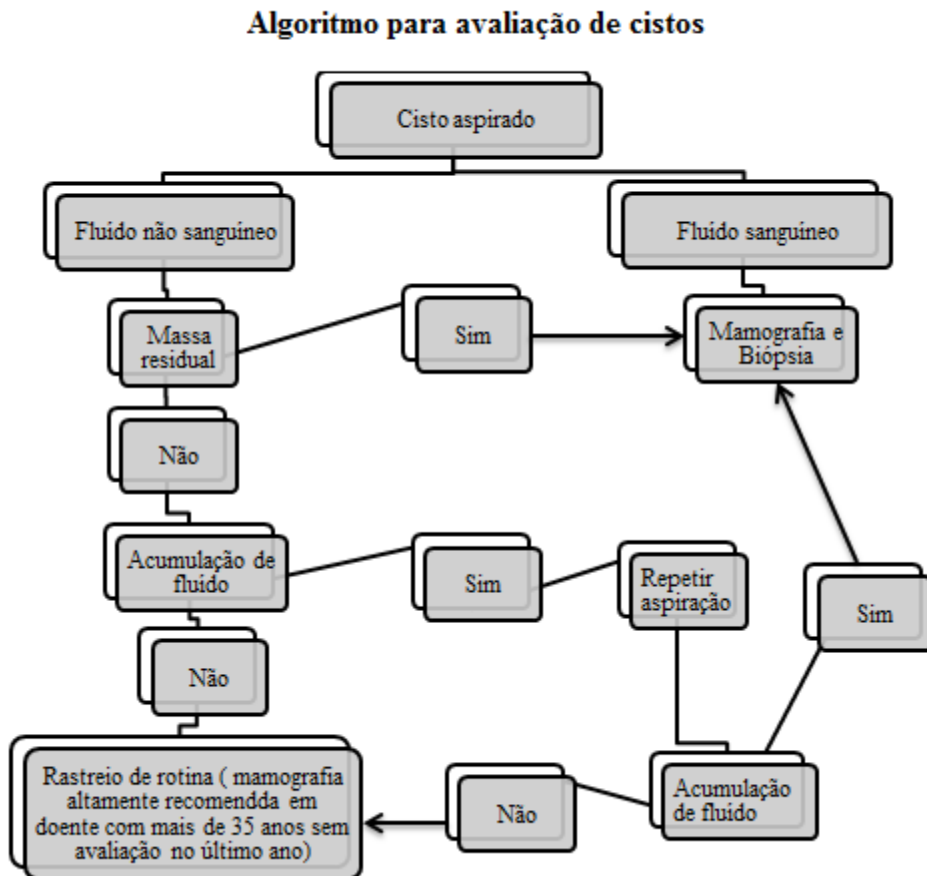


Figura 7 - Algoritmo de procedimentos efectuados para lesões de natureza cística (adaptado de Lippman, 2013).

Nos casos em que há alta suspeita da lesão ser benigna, pode evitar-se a biópsia, pelo menos numa primeira instância. Como método alternativo realiza-se a “avaliação pelo triplo diagnóstico” que consiste na realização de palpação, mamografia e aspiração. Embora o risco de cancro da mama não seja zero, quando estas três análises são negativas o risco de lesão maligna é baixo. É muito importante nestes casos neste tipo de doentes fazer uma boa avaliação dos seus factores de risco e história quer pessoal

quer familiar. O algoritmo da técnica de triplo diagnóstico é apresentado na Figura seguinte (Lippman, 2013).

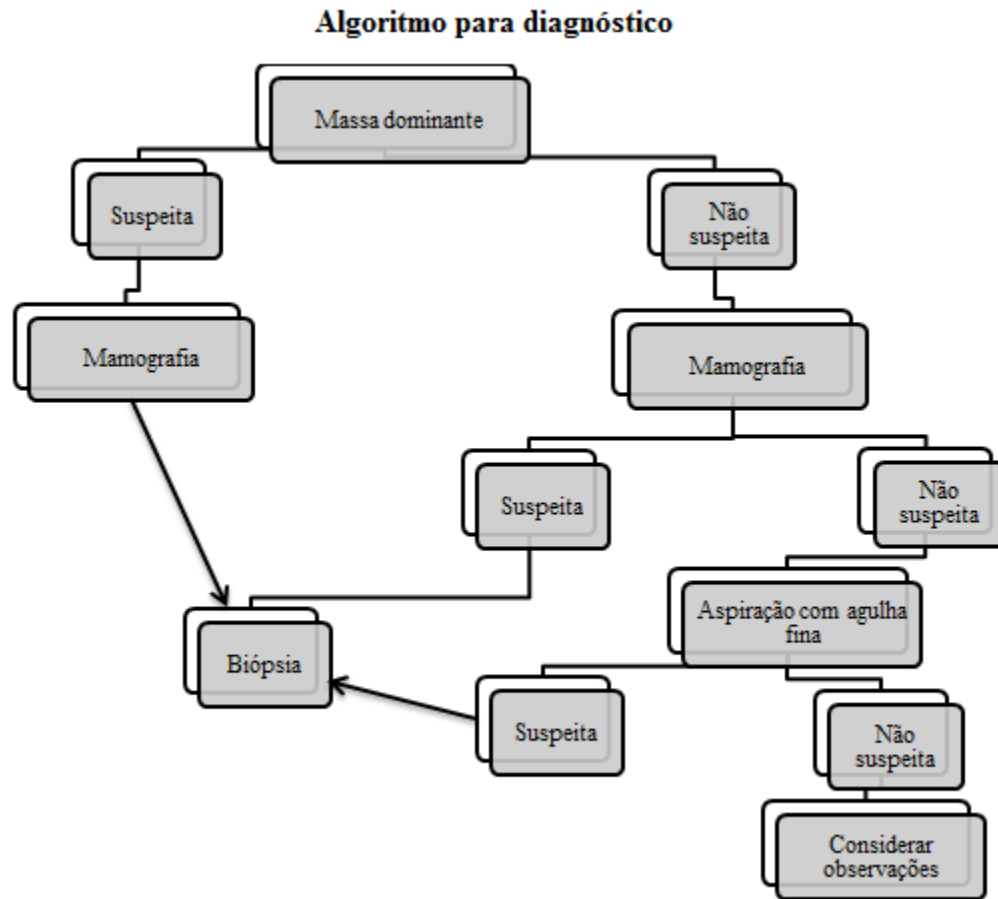


Figura 8 - Algoritmo da técnica de triplo diagnóstico (adaptado de Lippman, 2013)

IV. Cancro da Próstata

A próstata é uma glândula sexual masculina, tem como localização a parte de atrás da face posterior da sínfise púbica, na base da bexiga (Seeley *et alii.*, 1997).

Este órgão tem como função produzir o fluido prostático, que é um líquido rico em nutrientes e enzimas que, juntamente com outras secreções, vai dar origem ao líquido espermático ou esperma (Instituto da Próstata e Incontinência Urinária, 2014).

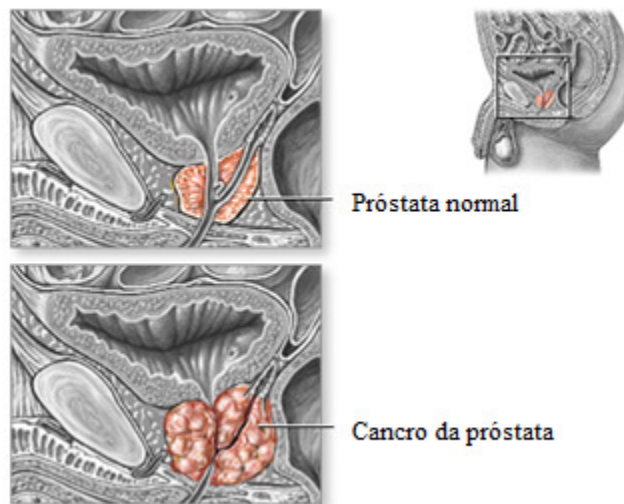


Figura 9 - Anatomia da próstata (adaptada de Zieve, 2013).

O cancro da próstata é o tipo de cancro mais relevante e frequente em indivíduos do sexo masculino, em Portugal (Info cancro, 2014). Estima-se que haja cerca de 4.000 novos casos e uma mortalidade de 1.000 doentes por ano. Segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), morreram 1.636 doentes com cancro da próstata em 2005, no nosso país (Nunes, P. *et alii.*, 2010).

Na Europa, o cancro da próstata representa cerca 12% de todos os tipos de cancros (Nunes, P. *et alii.*, 2010).

É um cancro tem origem na glândula da próstata (Zieve, 2013). Ao longo da vida, um em cada seis homens recebe o diagnóstico de cancro da próstata, mas estima-se que

apenas 1 em cada 35 virá a falecer devido a esta doença (Janssen, 2014). Tem como principais factores de risco:

- **Raça:** Homens de raça negra são mais propensos a desenvolver e a morrer por este tipo de cancro (Janssen, 2014).

- **Idade:** Muito raro este cancro em indivíduos com idade inferior aos 40 anos (Janssen, 2014). O risco aumenta indivíduos a partir dos 60 anos (Zieve, 2013).

- **História Familiar:** Homens com um familiar em primeiro grau que tenha tido cancro da próstata tem um risco aumentado duas vezes, sendo que quem tem dois ou três familiares em primeiro grau com esta doença apresentam uma probabilidade de 5 e 11 vezes superior (Janssen, 2014).

Existem ainda algumas situações que aumentam também a probabilidade de desenvolver esta doença tais como: a obesidade, o álcool, a dieta. A não ingestão de carne reduz a possibilidade de vir a desenvolver este tipo de cancro (Zieve, 2013).

IV.1. Rastreio

Em relação ao rastreio do cancro da próstata, sabe-se que este não foge à regra e, quanto mais precocemente se detectar e actuar, melhor prognóstico se obterá.

Actualmente, utilizam-se dois testes para rastreio sendo eles a quantidade de antigénio específico da próstata (PSA) presente no sangue e o exame digital rectal (EDR), mais comumente conhecido como toque rectal. Se alguma alteração for notada em qualquer um destes testes ou em ambos, será necessário realizar mais exames para verificar a presença de cancro. Nenhum destes testes é 100% fiável. Em caso de alta suspeição por parte do clínico ou valores *borderline* num dos testes acima referidos, pode-se optar por realizar biópsia prostática (Prostate Cancer Early Detection, 2014).

Um ponto que se discute em relação ao rastreio é quando deve ser iniciado. No caso dos indivíduos saudáveis (com uma esperança média de vida de, pelo menos, 10 anos) assintomáticos, está protocolado iniciar-se aos 50 anos. Nos indivíduos com alto risco de desenvolver a doença (afro-americanos ou indivíduo com familiar em primeiro grau com cancro da próstata, diagnosticado antes dos 65 anos) inicia-se o rastreio aos 45 anos. Nos indivíduos com mais que um familiar de primeiro grau afectado, pode iniciar-se o rastreio aos 40 anos. O rastreio baseia-se nos valores sanguíneos de PSA e EDR. Muitos clínicos realizam apenas a análise do PSA (Prostate Cancer Early Detection, 2014).

A regularidade com que cada indivíduo deve realizar futuros rastreios depende dos valores obtidos na análise do PSA e EDR. Para um valor de PSA inferior a 2.5 ng/ml e EDR normal, é aconselhável nova análise a cada 2 anos. Nos casos com valores superiores a 2.5 ng/ml com ou sem alterações no EDR o rastreio deve realizar-se anualmente (Scher, 2013).

Sabe-se que a probabilidade de desenvolver cancro da próstata aumenta para valores sanguíneos de PSA mais elevados. A maioria dos homens saudáveis apresenta valores inferiores a 4 ng/ml. Porém, importa salientar que valores de PSA abaixo de 4 não garantem que o indivíduo não tenha cancro. Estima-se que cerca de 15% dos homens com estes valores apresentam cancro na biópsia. Nos casos em que o PSA >10 ng/ml, a probabilidade de a biópsia evidenciar neoplasia é superior a 50%. Importa referir que há vários factores que influenciam esta análise. Nas situações em que o volume da próstata está aumentado, idade avançada, situação de prostatite, ejaculação (aconselhada abstinência sexual nos dois dias que precedem a análise), ciclismo, manuseamento prostático ou fármacos que aumentam os níveis de testosterona, os valores do PSA podem estar aumentados. Por outro lado, factores como a obesidade ou ingestão de determinados fármacos (inibidores da 5-alfa-redutase, aspirina, estatinas ou diuréticos tiazídicos) podem diminuir os valores (Prostate Cancer Early Detection, 2014)

IV.2. Diagnóstico

Nas situações em que um ou ambos os exames de rastreio (PSA e EDR) apresentem alterações, é necessário prosseguir com o estudo, entrando então na fase do diagnóstico da doença (Scher, 2013). Nesta fase temos certos meios auxiliares de diagnóstico que nos podem ser úteis como a ultra-sonografia transrectal (UTR). Trata-se de um procedimento que recorre a ultra-sons no qual a próstata é avaliada simultaneamente à realização do exame. Não se utiliza a UTR como meio de rastreio porque nem sempre esta consegue distinguir entre o tecido normal do anormal (cancro). Utiliza-se quando já existe suspeita de cancro. Funciona também como auxílio na biópsia, guiando a agulha. O segundo meio auxiliar de diagnóstico a que se recorre é precisamente a biópsia prostática, na qual são retirados geralmente 12 fragmentos que são enviados para o laboratório a fim de serem avaliados por um patologista. Nas situações em que o cancro está presente, o patologista vai verificar em que fase está a doença. A fase da doença é expressa segundo o *Score de Gleason* que varia entre 2 e 10. Quanto maior o valor do *Score* mais rapidamente irá crescer e metastizar o tumor. De referir que mesmo colhendo geralmente as 12 amostras de tecido prostático, a hipótese de escapar a doença, está sempre presente (Prostate Cancer Early Detection, 2014).

Abaixo apresenta-se figura 10 que resume o papel do PSA, EDR, UTR e biópsia no rastreio e diagnóstico do cancro da próstata.

Algoritmo de diagnóstico do cancro da próstata

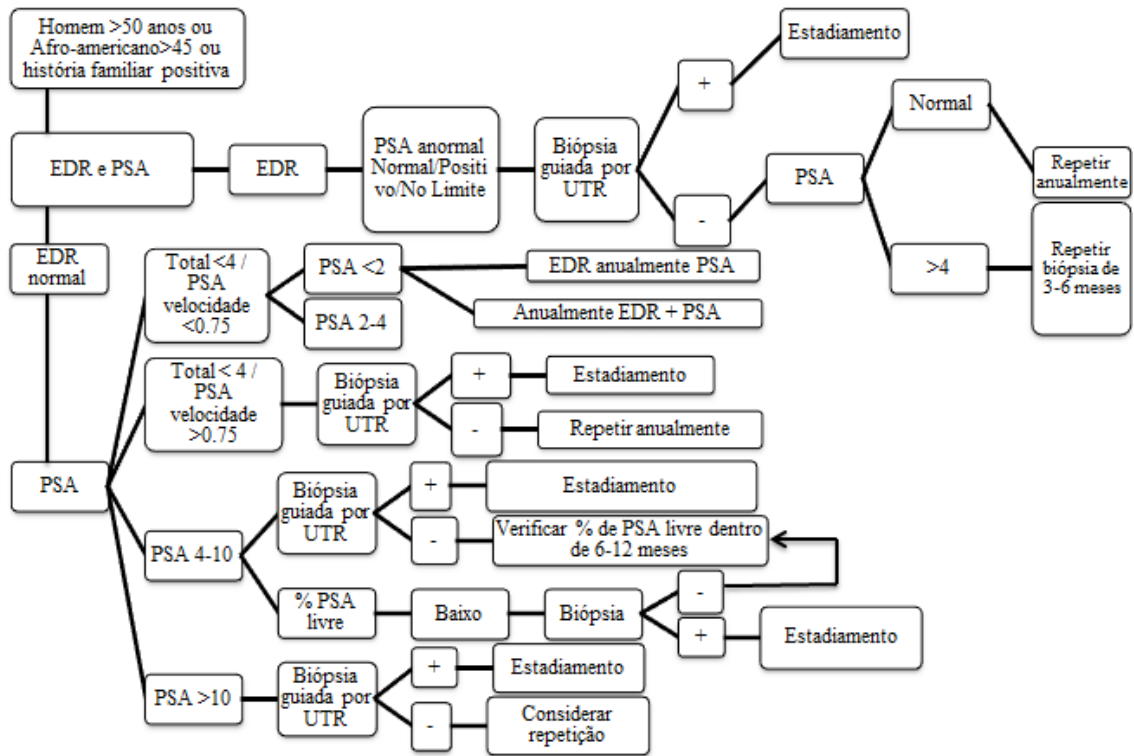


Figura 10 - Algoritmo do diagnóstico do cancro da próstata (adaptado de Scher, 2013).

V. Novas Abordagens de Diagnóstico e Tratamento

O termo “*Theragnostics*” sugerido em 1998 por John Funkhouser pretende descrever um material capaz de combinar o diagnóstico, tratamento e seguimento de uma determinada doença (Idée *et alii.*, 2013).

A variabilidade genética entre os indivíduos e a ampla diversidade de apresentações que um determinado cancro pode tomar, faz com que muitas vezes as estratégias terapêuticas de que dispomos não sejam suficientes ou as mais indicadas para um determinado doente (Theranostics an Emerging Tool in Drug Discovery and Commercialisation, 2014). Com esta nova estratégia pretende-se não só aperfeiçoar os meios de diagnóstico e tratamento como também individualizar estas situações de modo a que cada individuo tenha um melhor seguimento e um melhor prognóstico (Idée *et alii.*, 2013). Com isto alterar-se-á a metodologia de trabalho mais comum que se baseia no método “tentativa erro”, para uma medicina mais personalizada. De acordo com as investigações já efectuadas, prevê-se que se se conseguir identificar e seleccionar os doentes com um fenótipo molecular particular, indicativo de resposta à terapêutica, estes sairão beneficiados quer com o aumento da eficácia do tratamento, quer com a diminuição dos efeitos laterais várias vezes verificados com quimioterapia (Theranostics: The right therapy for the right patient at the right time, 2014).

Numa perspectiva económica, um sistema baseado em “*teragnostics*” também prevê vantagens a nível de custo/benefício com a concretização de estratégias terapêuticas mais eficientes (Theranostics: The right therapy for the right patient at the right time, 2014).

V.1 “*Teragnostics*” no cancro da mama

Apesar dos esforços que se têm vindo a realizar a fim de melhorar o seguimento e tratamento das mulheres com cancro da mama, constata-se ainda limitações nestas etapas que culminam muitas vezes na morte dos doentes. Sem retirar toda a importância

que o estudo morfológico da mama tem para a avaliação desta patologia, o estudo genético e molecular envolvido nos “Teragnósticos” tem revelado uma importância crescente nestes casos (Carnejo *et alii.*, 2014). Como exemplo disso, sabe-se que as características moleculares do cancro influenciam a sua sensibilidade à quimioterapia. De um modo geral os cancros sem marcação para os receptores de estrogénios são mais sensíveis a esta terapia, conforme se vai abordar adiante (Fabrice and Lajos, 2006).

Numa primeira fase das investigações em imunohistoquímica, baseada na utilização de marcadores moleculares, verificou-se que os marcadores imunohistoquímicos para os receptores hormonais (estrogénio e progesterona) e para o oncogene HER2 podem funcionar como factores de prognóstico no cancro da mama (Carnejo *et alii.*, 2014). Sabe-se que a presença de receptores de estrogénios é indicador de um prognóstico desfavorável, porém prevê uma boa resposta à terapêutica com tamoxifeno. Em relação ao HER2, uma maior ou menor expressão deste prevê a eficácia de uma determinada terapêutica. A introdução do trastuzumab (anticorpo monoclonal contra o HER2) quer como adjuvante de quimioterapia, quer em monoterapia melhorou a sobrevivência deste subtipo de doentes (Gown, 2008).

Nos últimos tempos tem-se dado particular importância aos estudos com DNA e RNA, pesquisando-se padrões moleculares que nos auxiliem na decisão terapêutica para os doentes (Carnejo *et alii.*, 2014).

O gene MammaPrint é o primeiro que nos surge disponível na prática clínica. Estudos com o DNA complementar deste gene (cDNA), avaliando o seu padrão de expressão, conseguiram separar os cancros da mama com bom prognóstico e mau prognóstico. Com isto pretendia-se decidir pelo uso ou não de quimioterapia. Demonstrou-se que no grupo com bom prognóstico o doente pode optar por não receber quimioterapia, mas sim terapêutica hormonal, se o tumor for RE+ com baixo risco de recorrência. Os doentes com mau prognóstico recebem quimioterapia e terapêutica hormonal se o tumor for RE+. A vantagem deste teste com o gene MammaPrint é que pode ser usado nos tumores RE+ e RE-, no entanto, acaba por revelar baixa utilidade nos RE- uma vez que apenas uma percentagem mínima destes casos tem bom prognóstico (Carnejo *et alii.*, 2014) (Fabrice and Lajos, 2006).

O teste Oncotype Dx é outra ferramenta disponível com particular interesse na decisão do uso de quimioterapia adjuvante (pós-cirurgia) em mulheres com cancros em fase

precoce, com baixo índice de recorrência, como os RE+. O teste consiste na pesquisa de um padrão específico de 21 genes nas células tumorais com posterior determinação do “*score de recorrência*” (número entre 0 e 100). Mulheres com um SR menor ou igual a 17 têm um baixo risco de recorrência se tratadas com terapêutica hormonal, não beneficiando, à partida, com quimioterapia. Nos casos com SR entre 18 e 30, classificados como risco intermédio poder-se-á verificar algum benefício com a quimioterapia. Nos cancros com SR igual ou superior a 31 é vantajoso utilizar-se a quimioterapia como complemento da terapêutica hormonal (Breast Cancer, 2014)

Outro teste que se pode utilizar para calcular o risco de recorrência nas doentes com cancro da mama com nódulos linfáticos negativos, RE+ e que receberam terapêutica com tamoxifeno, é a razão HOXB13/IL17RB. Neste caso é analisado o índice de expressão do gene HOXB13, cuja alta expressão se associa a recorrência e do rector da IL17 associada à não-recorrência, fornecendo-nos um prognóstico para a doente (Carnejo *et alii.*, 2014).

Novos estudos estão a ser desenvolvidos utilizando-se genes como o EGFR, Ki-67, microRNAs e com o gene supressor tumoral P53 a fim de se progredir com o “teragnósticos” relacionado com o cancro da mama (Carnejo *et alii.*, 2014).

V.1 “Teragnósticos” no cancro da próstata

No seguimento do que foi descrito na mama, também a metodologia de avaliação e seguimento das lesões neoplásicas da próstata necessitam de aperfeiçoamento. Crê-se que aprofundar os estudos de desenvolvimento de métodos de “Teragnósticos” seja de todo vantajoso para que no futuro haja um melhor tratamento para o cancro da próstata, e uma redução da taxa de mortalidade associada à doença.

Como já foi referido acima, o diagnóstico de cancro da próstata inicia-se muitas vezes com a análise do PSA no sangue. No entanto, estes resultados apenas nos indicam uma probabilidade de desenvolver a doença exigindo quase sempre biópsia para confirmação. Importa ainda mencionar que valores baixos de PSA (<4 ng/ml) não nos garantem que o cancro está ausente. Estima-se que 15% dos indivíduos que apresentam estes valores revelem biópsias positivas. Em conclusão, a análise do PSA sozinha, não

funciona como um bom método de “Teragnósticos”, uma vez que a partir dos seus valores não se consegue determinar que seguimento dar ao doente e que terapêutica resultará melhor (Prostate Cancer Early Detection, 2014).

Actualmente tem-se realizado estudos recorrendo ao genoma, a fim de se encontrar métodos que permitam conhecer melhor a doença, o tumor do doente e que terapêutica poderá beneficiar mais cada caso.

Realizaram-se estudos envolvendo nanocomplexos em que o objectivo seria libertar pequenos *small interfering RNA* (RNAsi) (RNA interferência) com um pró-fármaco nas células tumorais que expressassem PSMA (Antigénio de membrana específico da próstata). Compararam-se células com alta expressão de PSMA com células de baixa expressão de PSMA e verificou-se que as primeiras captavam melhor o RNAsi com o pró-fármaco. A posterior activação deste pró-fármaco, 5-fluorocitosina (5-FC) a 5-fluorouracil (5-FU) também foi demonstrada por técnicas de imagem não invasivas (Chen *et alii.*, 2012). O 5-FU é um fármaco utilizado no cancro envolvido na inibição da proliferação das células neoplásicas do cancro da próstata (Abrate *et alii.*, 2014). Esta poderá ser uma estratégia de “Teragnósticos” usada no cancro da próstata.

Um outro campo que tem sido alvo de investigação em relação aos “Teragnósticos” no cancro é a quantificação de microRNA (miRNA). A colheita de sangue é um processo minimamente invasivo que se apresenta como ideal na pesquisa de biomarcadores. A quantificação de miRNA aparece como potencial marcador quer para a detecção quer para o prognóstico do cancro. Pensa-se que a quantificação de miRNA associado ao cancro no sangue possa fornecer não só a informação de existência ou não de cancro mas também prevê trata-se de um caso de bom ou mau prognóstico. Este aspecto auxiliaria na decisão terapêutica e levaria a medicina para um modo mas personalizado, tal como é desejado com o “Teragnósticos”. Contudo ainda há certos aspectos a carecer de maior investigação como por exemplo, perceber se o miRNA circulante é realmente específico do cancro (Cho, 2011).

Com isto, compreende-se que já existam algumas ideias que podem auxiliar o processo de “Teragnósticos” e que com um maior estudo e pesquisa de marcadores do cancro, poder-se-á no futuro tratar melhor os doentes com cancro da próstata.

VI. Conclusão e Perspectiva Futuras

O facto de o cancro ser uma das maiores causas de morte em todo mundo tende, cada vez mais, a fazer parte do senso comum. Devido ao mecanismo de desenvolvimento das lesões neoplásicas, desde a predisposição genética do indivíduo, passando pelos factores ambientais não contornáveis até aos factores de risco evitáveis, é certo que podemos deparar-nos com diversas manifestações de um único tipo de tumor. Este é um ponto importante na medida em que exige das entidades de saúde toda uma preparação prévia com um amplo espectro de estratégias que permita diagnosticar e tratar correctamente qualquer doente com cancro. Mais importante que diagnosticar um cancro, é ter-se a capacidade de o caracterizar, com o objectivo final de seleccionar a melhor terapêutica.

Os meios de “Teragnósticos” incidem precisamente neste aspecto. Se formos capazes de avaliar o tumor e perceber até que ponto este será responsivo a uma terapêutica, envergaremos por uma estratégia médica mais personalizada, abandonando o método de tentativa-erro. Isto traria grandes vantagens. Os doentes teriam um melhor seguimento da doença, com uma melhor percepção do seu prognóstico, haveria menos sofrimento pelo facto de se utilizar uma terapêutica mais dirigida, com menos efeitos laterais, e por razões de custo-benefício também as perspectivas económicas sairiam beneficiadas.

Com esta monografia pretende-se evidenciar quais os métodos de rastreio e diagnóstico do cancro da próstata e cancro da mama em Portugal, e quais as perspectivas a nível do “teragnóstico”. Optou-se por escolher estes dois pelo facto de, quer em Portugal, quer no mundo inteiro, o cancro da próstata ser o mais comum entre os homens e o cancro da mama o mais frequente em mulheres.

Verificou-se que já existem alguns estudos envolvendo estas duas patologias que evidenciam a possibilidade de no futuro se seguir uma medicina mais personalizada baseada em métodos no “teragnóstico”. Contudo, mais investigações serão necessárias até que o “teragnóstico” nos surja como a alternativa.

VII. Bibliografia

Abrate, A. *et alii.* (2014). Mesenchymal stem cells expressing therapeutic genes induce autochthonous prostate tumour regression. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25060826>». [Consultado em: 06/09/2014].

Breast Cancer. [Em linha]. Disponível em: «http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/risk/factors». [Consultado em: 20/07/2014].

Breast Cancer. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>». [Consultado em: 21/07/2014].

Carnejo, K. *et alii.* (2014). Theranostic and Molecular Classification of Breast Cancer. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.5858/arpa.2012-0442-RA>». [Consultado em: 08/09/2014].

Cancro da Mama a Importância do Rastreio. [Em linha]. Disponível em: «http://www.hospitaldaluz.pt/Media/19648/238_EN_P.pdf». [Consultado em: 20/07/2014].

Chen, Z. *et alii.* (2012). PSMA-targeted theranostic nanoplex for prostate cancer therapy. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22866897/>». [Consultado em: 06/09/2014].

Cho, W. (2011). Circulating microRNAs as minimally invasive biomarkers for cancer theragnosis and prognosis. [Em linha]. Disponível em: «<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fgene.2011.00007/full>». [Consultado em: 07/09/2014].

Fabrice, A. and Lajos, P. (2006). Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.nature.com/nrclinonc/journal/v3/n11/full/ncponc0636.html>». [Consultado em: 08/09/2014].

Gavhane, N. *et alii.* (2011). Solid Tumors: Facts, Challenges and Solutions. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ijpsr.info/docs/IJPSR11-02-01-01.pdf>». [Consultado em: 06/09/2014].

Gown, A. (2008). Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.nature.com/modpathol/journal/v21/n2s/full/modpathol200834a.html>». [Consultado em: 06/09/2014].

Her2. [Em linha]. Disponível em: «<http://www. Roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/livro>». [Consultado em: 22/07/2014].

Idée, J. *et alii.* (2013). Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882809/pdf/qims-03-06-292.pdf>». [Consultado em: 12/08/2014].

Info Cancro. [Em linha]. Disponível em: «<http://www. Roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-da-mama>». [Consultado em: 27/07/2014].

Info Cancro. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-da-prostata/>». [Consultado em: 11/08/2014].

Instituto da Próstata e Incontinência Urinária. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.institutodaprostata.com/O%20que%20%20a%20Prstata%20e%20para%20que%20serve%20este%20orgo.html>» [Consultado em: 10/08/2014].

Jain, A. et alii. (2011). Solid Tumors: Review. [Em linha]. Disponível em: «http://www.researchgate.net/publication/234007223_SOLID_TUMORS_A_REVIEW». [Consultado em: 01/09/2014].

Janssen. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.janssen.pt/Cancer-Prostate>». [Consultado em: 22/07/2014].

Lester, S. (2004). The Breast. *In: Kumar et alii. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease*. 8th Edição. Philadelphia. Editora Elsevier, pp.1065-1095.

Liga Portuguesa Contra o Cancro. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=9>». [Consultado em: 02/02/2014].

Lippman, M. (2013). Breast Cancer. *In: Longo, D et alii. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edição. Lisboa. Editora Artmed, pp.754 – 763.

Nunes, P. et alii. (2010). Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal . [Em linha]. Disponível em: «<http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/renacap.pdf>». [Consultado em: 13/08/2014].

Portal da Saúde. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/cancro/cancro.htm>». [Consultado em: 02/02/2014].

Prostate Cancer Early Detection. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003182-pdf.pdf>». [Consultado em: 02/08/2014].

Registo Oncológico da Região Norte. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.roreno.com.pt/pt/estatisticas/graficos/top-10.html>». [Consultado em: 02/09/2014].

Registo Oncológico da Região Norte. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.roreno.com.pt/pt/estatisticas.html>». [Consultado em: 02/09/2014].

Scher, H. (2013). Benign and Malign Diseases of the Prostate. *In: Longo, D et alii. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edição. Lisboa. Editora Artmed, pp.796 – 805.

Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (1997). *Anatomia & Fisiologia*, Lisboa, Lusodidacta.

Sobre Câncer. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.sobrecancer.com/218/cancer-2/tumores-solidos-e-neoplasias-hematologicas>». [Consultado em: 03/02/2014].

Theranostics an Emerging Tool in Drug Discovery and Commercialisation.. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ddw-online.com/personalised-medicine/p148484-theranostics-an-emerging-tool-in-drug-discovery-and-commercialisation-fall-02.html>». [Consultado em: 14/08/2014].

Theranostics: The right therapy for the right patient at the right time. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.bioclinica.com/blog/theranostics-right-therapy-for-right-patient-at-right-time>». [Consultado em: 15/08/2014].

Stricker, T. and Kumar, V. (2004). Neoplasia. *In: Kumar et alii. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease*. 8th Edição. Philadelphia. Editora Elsevier, pp.259-330.

Zieve, D. (2013). Breast Cancer. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001911/>». [Consultado em: 19/07/2014].

Zieve, D. (2013). Prostate Cancer. [Em linha]. Disponível em: «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001418/>». [Consultado em: 13/08/2014].