



MARÇAS (HALLMARKS) SISTÊMICAS DO CÂNCER

Diogo Toledo

Doutorado em Ciências da Saúde pela USP
Mestrado em Ciências da Saúde pelo IAMSPE
Gestor do Departamento de Terapia Nutricional do Hospital Israelita Albert Einstein
Coordenador da Pós Graduação em Nutrologia do Hospital Israelita Albert Einstein

1. Uma perspectiva histórica sobre o câncer

O câncer é uma doença com **múltiplas camadas** e **redes complexas de interações** localizadas em **diferentes níveis**, (celular, tissular e no organismo como um todo).¹ O foco no **genoma**, nas **células cancerígenas**, ou mesmo nos **tecidos cancerígenos**, é **muito restrito** e há uma **necessidade urgente de ampliar a perspectiva**, incluindo um **nível mais amplo no organismo**.²

O termo "**epigenética**" foi primeiramente definido como um ramo da biologia que estuda as interações causais entre genes e os produtos que transformam o fenótipo.³ Holliday, refinou a definição de epigenética como **mudanças hereditárias** na expressão genética **sem alteração na sequência de DNA** que **altera o fenótipo sem alterar o genótipo**.⁴ Além de uma doença genética, epigenética o **câncer é também uma desordem metabólica** permeada de caminhos de instabilidade.^{1,3} (Figura 1)

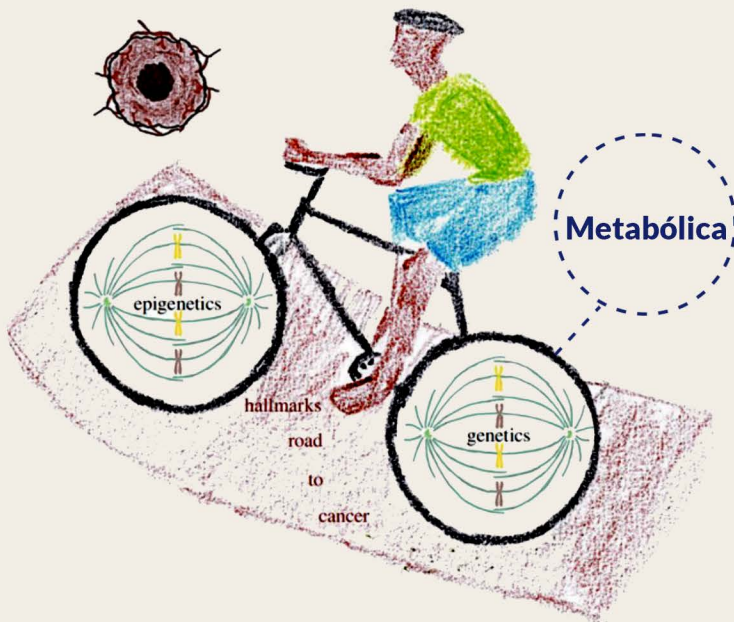


Figura 1. Ilustração figurativa das desordens sistêmicas do câncer. Adaptado Senga SS, Grose RP. 2021. Hallmarks of cancer: the new testament.¹

2. O câncer como um sistema

Pode se definir um **sistema** como uma **estrutura dinâmica** de vários **componentes interagindo** que são **codependentes** e funcionam de forma **integrada**. **Por exemplo, uma única célula, um órgão ou todo organismo são todos considerados sistemas**.⁵ Coletâneas de dados experimentais (macroscopicamente) apoiam o conceito de um sistema formado por vários tecidos de câncer geograficamente separados (**o tumor primário, a metástase local e a distância**).⁵⁻⁸ O **câncer e o organismo são codependentes** e através desta interação, **novas redes patogênicas** induzidas pelo câncer surgem para apoiar o **desenvolvimento do câncer**.³ (Figura 2)

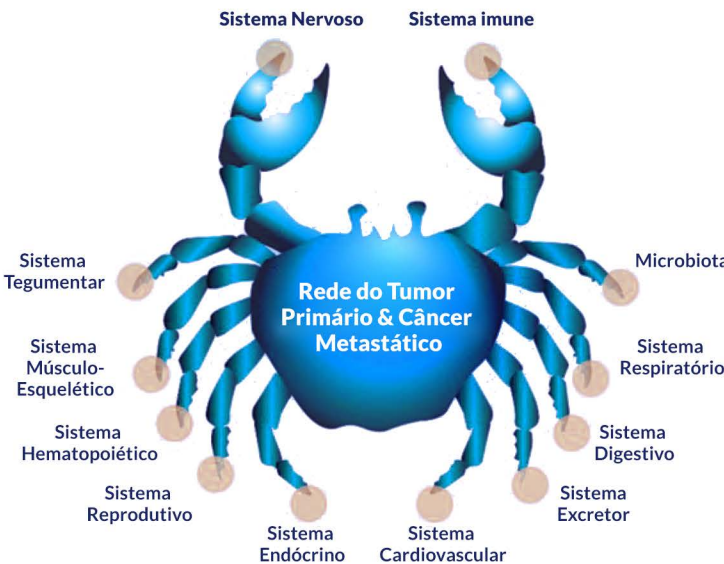


Figura 2. O sistema do câncer e os sistemas corporais interagem levando a novas redes patológicas sistêmicas induzidas pelo câncer.³

3. As marcas/hallmarks sistêmicas do câncer

A primeira marca sistêmica é **o próprio sistema** estabelecido do câncer através das **conexões** entre o **tumor primário**, a **medula óssea** e a **metástase distal**.⁹ As outras cinco marcas sistêmicas são as seguintes: a **inflamação global**, a **inibição da imunidade**, as **alterações metabólicas** que levam à caquexia, a **propensão à trombose** e as **alterações neuro-endócrinas**.^{3,9,10} (Figura 3). Merece destaque dentre estas marcas sistêmicas a **alteração metabólica/caquexia**, pois entender esta marca do câncer implica em **enxergar com uma nova perspectiva a estratégia nutricional e avaliação da composição corporal como arsenais no manejo e tratamento do câncer**.¹¹

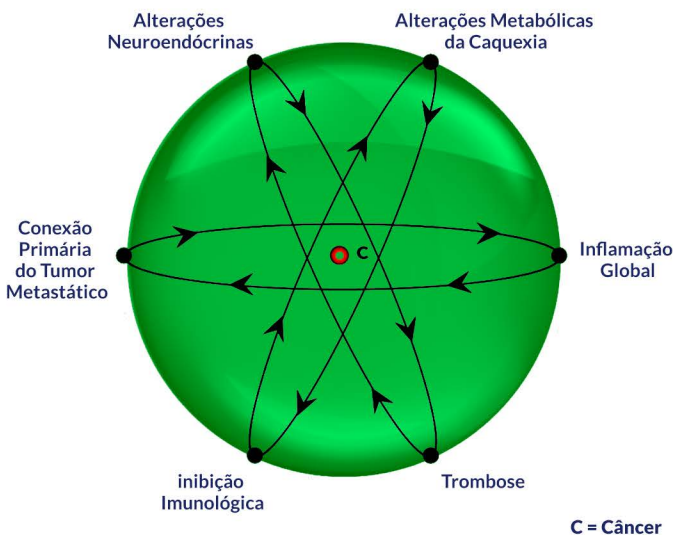


Figura 3. Marcas sistêmicas do câncer^{3, 9, 10}

4. A rede global de metabolismo/caquexia

Para garantir a síntese suficiente para o crescimento, as células cancerígenas precisam manter altas taxas de rotatividade metabólica. Uma quantidade expressiva de energia é despendida para suportar esse processo. Observa-se que **as células cancerígenas têm programas metabólicos distintos do que as células normais** e a reprogramação metabólica tem sido reconhecida como uma das marcas clássicas do câncer.^{11, 12}

A **caquexia é uma síndrome “multi-órgãos” que envolve alterações em muitos tecidos e órgãos além do músculo**^{3,13} (Figura 4). Envolve o catabolismo tecidual regulado e anabolismo prejudicado, **liberação de fatores catabólicos derivados do tumor e citocinas inflamatórias, e disfunção neuroendócrina**¹⁴. As alterações metabólicas globais que os tumores exercem sobre todo o organismo devem-se a uma reprogramação precisa das diferentes estruturas-chaves envolvidas no equilíbrio normal dos gastos com energia corporal e não são simplesmente complicações da progressão tumoral.^{13,14} É por isso que foi introduzida uma nova terminologia para descrever esse fenômeno: **síndrome do câncer metabólico**.¹⁴ Além dos efeitos diretos das citocinas derivadas do tumor em órgãos individuais, há também uma interação entre **músculo, gordura e fígado** envolvendo várias vias de sinalização e metabólitos levando à **formação de redes patológicas** resultando em interrupção das principais vias metabólicas.³

A **incidência de caquexia entre pacientes com câncer é muito alta**, especialmente no câncer gástrico e pâncreas, onde a incidência é superior a 80%. Uma das principais causas da caquexia do câncer é a inflamação.

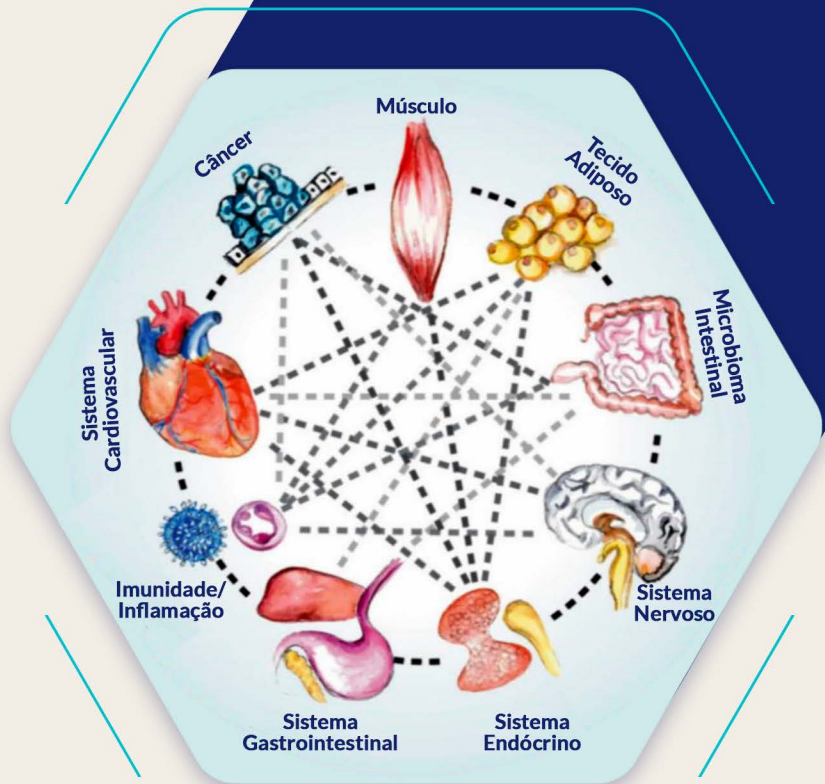


Figura 4. A rede global de metabolismo/caquexia^{3, 13}

As citocinas secretadas pelo tumor podem levar aos sintomas comumente associados à caquexia (**perda de apetite, dor, febre, fadiga, perda de massa muscular**), mas, em última análise, a caquexia depende da resposta do paciente à progressão do tumor e da ativação da resposta inflamatória.^{13,14}

A inflamação é o principal gatilho da perda muscular de alterações indutoras no metabolismo de proteínas e aminoácidos, juntamente com a ativação da apoptose e diminuição da regeneração¹⁴.

A **baixa massa muscular** também é um dos critérios definidores da **caquexia**, que é uma condição catabólica ainda mais caracterizada pela **perda de peso grave** com ou sem perda de gordura e inflamação devido ao câncer.¹⁴ **Entender melhor o papel da massa muscular no paciente oncológico corrige boa parte da miopia na estratégia alimentar desenhada para este paciente específico.**

5. O papel do músculo no câncer

A **baixa massa muscular é prevalente em pacientes com câncer**, e isso ocorre independente do local do câncer, estágio da doença e inclusive perda de peso.^{16,17}

Essa condição tem sido consistentemente associada a desfechos clínicos negativos, tais como: **maior mortalidade, toxicidade limitante de doses, tempo de internação e complicações pós-operatórias**.¹⁷⁻¹⁹ A qualidade de vida também é afetada após o diagnóstico oncológico e está positivamente associada à **quantidade e qualidade de massa muscular**.^{20,21} A **fisiopatologia da perda muscular no câncer é multifatorial**. No entanto, a **adequação da qualidade e a quantidade de nutrientes são essenciais para manter a massa muscular**. As **intervenções nutricionais precisam ser incorporadas para este fim, incluindo suplementação alimentar** (por exemplo, proteína, vitamina D e ômega 3) e suplementos nutricionais orais administrados sozinhos ou em combinação com aconselhamento nutricional.²²



Desta forma, é importante **criar uma cultura de avaliação da massa muscular em pacientes com câncer**. Quantificar a massa muscular através de ferramentas objetivas como **bioimpedância, DXA, tomografia com corte de L3 bem como ultrassom** devem ser estratégias incorporadas na rotina do cuidado prestado ao paciente oncológico.^{23, 24}

6. Conclusão

O câncer é um processo multidimensional com características específicas em níveis distintos como celular, tissular e no organismo como um todo.

As marcas do câncer são linguagens que as células cancerígenas usam para **interagir** com o **microambiente** para facilitar a **proliferação** e **sobrevivência**.

As causas e marcas do câncer passam por uma doença genética (restrita ao passado) alterações epigenética bem como uma desordem metabólica. A **muscularidade** assume um papel protagonista na

estratégia de condução e terapêutica.

Mudar a **perspectiva** para o **entendimento** das **marcas sistêmicas do câncer** para o nível do **organismo como um todo** e adereçar as marcas sistêmicas do câncer em **abordagens terapêuticas** concentradas com terapias atualmente existentes pode melhorar ainda mais o arsenal do câncer no futuro imediato. **Modular a massa muscular com estratégias nutrológicas** devem permear as **tomadas de decisão no paciente com câncer**.

Linha Cuidados Nestlé na Oncologia



Intervenção Nutricional Especializada durante toda a jornada de tratamento



NÃO CONTÉM GLÚTEN



Referências:

1. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer—the new testament. Open Biol 2021; 11: 200358. 2. Noble D. A biological relativity view of the relationships between genomes and phenotypes. Prog Biophys Mol Biol 2013; 111:59-65. 3. Paul D. The systemic hallmarks of cancer. J Cancer Metastasis Treat 2020; 6:29. 4. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. Science 1987; 238, 163–170. 5. Borniger JC. Central regulation of breast cancer growth and metastasis. J Cancer Metastasis Treat 2019;5. 6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646-74. 7. Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. Dev Cell 2010; 18: 884-901. 8. Al-Zoughbi W, Huang J, Paramasivan GS, Till H, Pichler M, et al. Tumor macroenvironment and metabolism. Semin Oncol 2014; 41: 281-95. 9. Welch DR, Hurst DR. Defining the Hallmarks of Metastasis. Cancer Res 2019;79: 3011-27. 10. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70. 11. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CM, et al. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. Am J Clin Nutr 2009;89:1 173-9. 12. Lee YM, Chang WC, Ma WL. Hypothesis: solid tumours behave as systemic metabolic dictators. J Cell Mol Med 2016; 20:1076-85. 13. Argiles JM, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. Nat Rev Endocrinol 2018; 15:9-20. 14. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nat Rev Cancer 2014; 14:754-62. 15. Porporato PE. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. Oncogenesis 2016;5:e200. 16. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol 2008;9:629-635. 17. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Pozzo C, Strippoli A, Bria E, et al. Muscle mass, assessed at diagnosis by L3-CT scan as a prognostic marker of clinical outcomes in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2020;39:2045-2054. 18. Toledo DO, Carvalho AM, Oliveira A, Toloi JM, Silva AC, Farah JFM, et al. The use of computed tomography images as a prognostic marker in critically ill cancer patients. Clin Nutr ESPEN. 2018; 25:114-20. 19. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. CT-defined low-skeletal muscle mass as a prognostic marker for survival in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol Semin Orig Investig 2021; 000:1-8. 20. Xiao J, Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Baracos VE, et al. The association of medical and demographic characteristics with sarcopenia and low muscle radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. Am J Clin Nutr 2019;109: 626-634. 21. Brown JC, Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Xiao J, Weltzien E, Prado CM, et al. Weight stability masks changes in body composition in colorectal cancer: a retrospective cohort study. Am J Clin Nutr 2021;113: 1482-1489. 22. Prado CM, Anker SD, Coats AJS, Laviano A, von Haehling S. Nutrition in the spotlight in cachexia, sarcopenia and muscle: avoiding the wildfire. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2021;12:3-8. 23. Cenicola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Correa FG, Barrere APN, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. Nutrition 2019; 62:25-31. 24. Toledo DO, Freitas BJ, Dib R et al. Peripheral muscular ultrasound as outcome assessment tool in critically ill patients on mechanical ventilation: An observational cohort study. Clinical Nutrition ESPEN. 2021; 43:408-414



Conheça a loja virtual de Nestlé Health Science
www.nutricaoatevoce.com.br



Avante
Nestlé Health Science

Plataforma de atualização científica de Nestlé Health Science
www.avantenestle.com.br



Conheça portal exclusivo para o seu paciente

www.nestleoncologia.com.br



NHS 22.0115

Acompanhe as novidades do Avante Nestlé nas redes sociais:

AvanteNestlé **avantenestlebr** **AvanteNestléBR**

Serviço de atendimento ao profissional de saúde: **0800-7702461**. Para solucionar dúvidas, entre em contato com seu representante. Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde. Proibida a distribuição aos consumidores.

