

## Prólogo

*Males que crescem desesperadamente*

*Só podem ser aliviados com mecanismos desesperados.*<sup>1</sup>

— William Shakespeare, *Hamlet*

*O câncer começa e termina nas pessoas. Em meio às abstrações científicas, às vezes esta verdade fundamental pode ser esquecida [...]. Médicos tratam doenças, mas também tratam pessoas, e esta precondição de sua existência profissional por vezes os empurra em duas direções ao mesmo tempo.*<sup>2</sup>

— June Goodfield

Na manhã de 19 de maio de 2004, Carla Reed, de trinta anos, professora do jardim de infância em Ipswich, Massachusetts, mãe de três crianças, acordou com dor de cabeça. “Não uma dor de cabeça qualquer”, ela diria mais tarde. “Mas um torpor na cabeça. O tipo de torpor que nos diz, de imediato, que há alguma coisa terrivelmente errada.”

Alguma coisa terrivelmente errada vinha ocorrendo havia quase um mês. No fim de abril, Carla descobrira algumas escoriações nas costas. Tinham apa-

recido de repente, certa manhã, como estranhas marcas em cruz, depois aumentaram e desapareceram no mês seguinte, deixando uma grande mancha em forma de mapa. Quase imperceptivelmente, suas gengivas começaram a esbranquiçar. No começo de maio, Carla, mulher animada, cheia de energia, acostumada a ficar horas seguidas na sala de aula tomando conta de crianças de cinco ou seis anos, mal dava conta de subir um lance de escada. Certas manhãs, exausta e incapaz de manter-se em pé, ela rastejava de quatro pelos corredores para ir de um quarto a outro. Dormia intermitentemente, de doze a catorze horas por dia, e acordava sentindo-se tão cansada que tinha de arrastar-se até o sofá para voltar a dormir.

Acompanhada do marido, Carla fez duas visitas a uma clínica geral e a um enfermeiro durante essas quatro semanas, mas voltava para casa sem exames e sem um diagnóstico. Ela sentia uma dor nos ossos que ia e voltava. A médica tateava aqui e ali em busca de uma explicação. Ela sugeriu que podia ser enxaqueca, e pediu a Carla que tomasse aspirina. A aspirina piorou o sangramento nas gengivas esbranquiçadas dela.

Extrovertida, sociável e animada, Carla estava mais intrigada que preocupada quanto à dor que ia e voltava. Ela nunca havia tido nenhuma doença séria. O hospital era um lugar abstrato para Carla; nunca tinha consultado um especialista, muito menos um oncologista. Imaginou inúmeras causas para explicar seus sintomas — excesso de trabalho, depressão, dispepsia, neurose, insônia. Por fim, algo visceral manifestou-se nela — um sétimo sentido —, dizendo que alguma coisa grave e catastrófica crescia em seu corpo.

Na tarde de 19 de maio, Carla deixou os três filhos com uma vizinha e voltou sozinha à clínica, exigindo um exame de sangue. A médica pediu um hemograma. Quando o enfermeiro tirou o primeiro tubo de sangue da veia de Carla, ficou intrigado com a cor do material. Aguado, claro, diluído, o líquido extraído das veias dela nem parecia sangue.

Carla ficou o dia inteiro sem receber notícias. No mercado de peixes, na manhã seguinte, o telefone tocou.

“Precisamos tirar mais sangue”, disse o enfermeiro da clínica.

“Quando devo ir?”, perguntou Carla, planejando seu dia agitado. Ela se lembra de que olhou para o relógio na parede. Um pedaço de salmão de meio quilo descongelava na sacola de compras, ameaçando estragar se ficasse tempo demais fora do gelo.

No fim, são detalhes simples que formam as lembranças da doença: o relógio, o rodízio de caronas, as crianças, um tubo de sangue claro, um banho não tomado, o peixe ao sol, o tom tenso de uma voz ao telefone. Carla não se lembra direito do que o enfermeiro lhe disse, apenas de uma vaga sensação de que era algo sério. “Venha agora”, ela acha que ele disse. “Venha agora.”

Tomei conhecimento do caso de Carla às sete horas da manhã de 21 de maio, num trem em alta velocidade entre Kendall Square e Charles Street, em Boston. A frase que tremeluzia em meu bipe tinha a força entrecortada e impassível de uma verdadeira urgência médica: *Carla Reed/Nova paciente com leucemia/14º andar/Favor ver assim que chegar*. Enquanto o trem saía de um túnel longo e escuro, as torres de vidro do Massachusetts General Hospital de repente apareceram à minha frente, e vi as janelas dos quartos no 14º andar.

Imaginei Carla sentada num daqueles quartos, terrivelmente solitária. Lá fora, o murmúrio de uma atividade frenética provavelmente já começara. Tubos de sangue viajavam da enfermaria para os laboratórios do segundo andar. Enfermeiras carregavam amostras; estagiários coletavam informações para os relatórios da manhã; alarmes soavam; mensagens eram enviadas. Em algum canto do hospital, um microscópio tremulava, com as células do sangue de Carla aparecendo nitidamente sob as lentes.

Tenho quase certeza de que tudo aconteceu assim, porque a chegada de um paciente com leucemia aguda ainda faz um frio percorrer a espinha de todo o hospital — da oncologia até os últimos andares e os laboratórios enterrados na profundidade do porão. Leucemia é o câncer dos glóbulos brancos — o câncer numa de suas encarnações mais explosivas e violentas. Uma das enfermeiras gostava de lembrar aos pacientes que, com essa doença, “mesmo um corte causado por uma folha de papel é uma emergência”.

Para um oncologista em formação, a leucemia representa uma manifestação especial do câncer. Seu ritmo, sua intensidade, sua velocidade de crescimento vertiginosa e inexorável nos levam a tomar decisões rápidas, em geral drásticas; é algo terrível de vivenciar, acompanhar e tratar. O corpo invadido pela leucemia é forçado ao seu frágil limite fisiológico — cada sistema, o coração, o pulmão, o sangue funcionam no máximo do seu desempenho. As enfermeiras preencheram para mim as lacunas da história. Os exames de

sangue realizados pela médica de Carla revelaram que o número de glóbulos vermelhos estava perigosamente baixo, abaixo de um terço do normal. Em vez de glóbulos brancos normais, seu sangue estava repleto de milhões de glóbulos brancos grandes e malignos — células *blásticas*, no vocabulário médico. A médica, depois de finalmente chegar a um diagnóstico, enviara Carla para o Massachusetts General Hospital.

No corredor longo e vazio do lado de fora do quarto de Carla, no brilho antisséptico do piso recém-esfregado com água sanitária, deparei com a lista de exames a que seu sangue deveria ser submetido e repassei mentalmente a conversa que teria com ela. Percebi com tristeza que havia algo ensaiado e mecânico até mesmo na minha comisseração. Era o décimo mês da minha bolsa de pesquisa em oncologia — um programa médico imersivo para treinar especialistas em câncer — e eu me sentia como se estivesse gravitando no fundo do poço. Naqueles dez meses indescritivelmente dolorosos e difíceis, dezenas de pacientes morreram sob meus cuidados. Senti que aos poucos me acostumava à morte e à desolação — me tornava imune ao constante impacto emocional que a doença causava.

Havia sete outros oncologistas na mesma situação que eu nesse hospital. No papel, parecíamos uma excelente força: pós-graduados de cinco faculdades de medicina e de quatro hospitais-escolas, 66 anos de treinamento médico e científico, doze diplomas de pós-graduação somados. Mas nem todos aqueles anos e diplomas poderiam nos ter preparado para esse programa de treinamento. Faculdades de medicina, estágios e residências tinham sido física e emocionalmente extenuantes, porém os primeiros meses de bolsa apagaram essas lembranças, como se tudo não tivesse passado de uma brincadeira de criança, o jardim de infância do treinamento médico.

O câncer era uma presença absorvente em nossa vida. Tomava conta da imaginação; ocupava as lembranças; infiltrava-se em todas as conversas, todos os pensamentos. E se nós, médicos, mergulhávamos no câncer, nossos pacientes tinham sua vida praticamente apagada pela doença. No romance de Alexander Soljenítsin *Pavilhão de cancerosos*,<sup>3</sup> Pavel Nikolayevitch Rusanov, vigoroso russo de quarenta e tantos anos, descobre que tem um tumor no pescoço e é imediatamente levado para um pavilhão de câncer num hospital

anônimo no gélido norte. O diagnóstico de câncer — não a enfermidade, mas o mero estigma de sua presença — torna-se uma sentença de morte para Rusanov. A doença despe-o de sua identidade. E veste-o de uma bata (costume cruel de maneira tragicômica, não menos deletério do que um macacão de prisioneiro), assumindo o controle total de seus atos. Rusanov descobre que ser diagnosticado como canceroso é entrar num gulag médico sem fronteiras, um estado ainda mais invasivo e paralisante do que aquele que deixara para trás. (Deve ter sido intenção de Soljenítsin tornar seu absurdamente totalitário hospital do câncer parecido com o absurdamente totalitário Estado fora dele, mas quando certa vez perguntei a uma mulher que sofria de um câncer cervical invasivo sobre a semelhança ela respondeu, com ironia: “Infelizmente eu não precisava de metáforas para ler o livro. O pavilhão de câncer *era* meu estado de confinamento, minha prisão”.)

Como médico que aprendia a cuidar de pacientes com câncer, eu só tinha um vislumbre parcial daquele confinamento. Mas mesmo situado na periferia eu sentia seu poder — a forte e insistente atração gravitacional que arrasta tudo e todos para a órbita do câncer. Um colega, cuja bolsa de pesquisa tinha acabado de terminar, puxou-me de lado na minha primeira semana para dar um conselho. “Eles chamam isso de programa imersivo de tratamento”, ele disse, baixando a voz. “Mas imersão significa afogamento. Não permita que ele tome conta de tudo o que você faz. Viva também fora do hospital. Vai precisar disso, ou será engolido.”

Porém, era impossível não ser engolido. No estacionamento do hospital, uma fria caixa de concreto banhada por holofotes de neon, eu passava o resto das minhas noites, depois de ciclos de total incoerência, com o rádio do carro crepitando inexpressivamente ao fundo, enquanto tentava, compulsivamente, reconstruir os fatos do dia. As histórias de meus pacientes me consumiam, e eu era perseguido pelas decisões que tomava. *Valia a pena seguir com mais uma sessão de quimioterapia num farmacêutico de 66 anos que sofria de um câncer de pulmão contra o qual nenhum outro medicamento fizera efeito? Seria melhor tentar uma combinação de remédios já testada e poderosa numa mulher de 26 anos que padecia da doença de Hodgkin e correr o risco de torná-la estéril, ou optar por uma combinação mais experimental, que talvez evitasse esse resultado? Será que uma senhora hispânica, mãe de três filhos, com câncer de cólon, deveria ser inscrita num novo procedimento clínico se ela mal conseguia ler a linguagem formal e inescrutável do formulário de consentimento?*

Mergulhado no gerenciamento diário do câncer, eu só conseguia ver a vida e a sorte de meus pacientes representadas em detalhes intensamente coloridos, como numa TV com a função contraste desregulada. Não conseguia me afastar da tela. Sabia, por instinto, que essas experiências eram parte de uma batalha muito maior contra o câncer, mas seus contornos estavam fora do meu alcance. Eu tinha uma fome de novato por história, mas também uma incapacidade de novato de visualizá-la.

Mas ao emergir da estranha desolação daqueles dois anos de pesquisa, as perguntas a respeito da história maior do câncer zuniam à minha volta: Há quanto tempo existe o câncer? Quais são as origens de nossa batalha contra essa doença? Ou como os pacientes costumam perguntar: Em que pé estamos na guerra contra o câncer? Como chegamos a este ponto? Haverá um fim? É mesmo possível vencer esta guerra?

Este livro nasceu da tentativa de responder a essas perguntas. Mergulhei fundo na história do câncer para dar forma à doença contra a qual eu lutava e que sempre mudava de forma. Usei o passado para explicar o presente. O isolamento e a raiva de uma mulher de 35 anos, no estágio III do câncer de mama, tinham ecos antigos em Atossa, a rainha persa que enfaixava a mama doente para ocultá-la até que um dia, num acesso de fúria niilista e presciente, teria mandado um escravo extirpá-la com uma faca.<sup>4</sup> O desejo manifestado por uma paciente de amputar o estômago tomado pelo câncer — “sem deixar nada”, como dizia — fazia lembrar William Halsted, cirurgião perfeccionista do século XIX que desbastava o câncer com operações cada vez maiores e mais desfiguradoras, na esperança de que quanto mais cortasse maior seria a possibilidade de cura.

Por baixo dessas intercepções médicas, culturais e metafóricas do câncer ao longo dos séculos desenvolvia-se a compreensão biológica da doença — uma compreensão que se metamorfoseara, por vezes radicalmente, de uma década para outra. O câncer, como agora sabemos, é uma doença causada pelo crescimento descontrolado de uma única célula. Esse crescimento é deflagrado por mutações — mudanças no DNA que afetam especificamente os genes estimuladores do crescimento ilimitado das células. Numa célula normal, poderosos circuitos genéticos regulam sua divisão e sua morte. Numa célula can-

cerosa, esses circuitos foram rompidos, e a célula libertada não consegue parar de crescer.

Que um mecanismo aparentemente simples — crescimento celular sem barreiras — possa estar no âmago dessa doença grotesca e multifacetada é uma prova do insondável poder do crescimento celular. A divisão da célula permite nosso crescimento, nossa adaptação, nossa recuperação e nossa correção como organismos — numa palavra, permite que vivamos. Quando distorcida e descontrolada, ela permite que a célula cresça, desenvolva-se, adapte-se, recupere-se e corrija-se — que viva à custa da nossa vida. As células cancerosas podem crescer mais rapidamente, adaptar-se melhor. São versões mais perfeitas de nós mesmos.

O segredo do combate ao câncer, portanto, está em encontrar meios de impedir que essas mutações ocorram em células suscetíveis ou descobrir meios de eliminar as células mutantes sem comprometer o crescimento normal. A concisão dessa declaração camufla a enormidade da tarefa. Crescimento maligno e crescimento normal são tão entrelaçados geneticamente que separá-los pode ser o desafio científico mais importante que nossa espécie tem diante de si. O câncer está incrustado no nosso genoma: os genes que desencadeiam a divisão normal das células não são estranhos ao nosso corpo, mas versões mutantes e distorcidas dos mesmos genes que desempenham funções celulares vitais. E o câncer está estampado em nossa sociedade: à medida que nossa expectativa de vida aumenta, como espécie, inevitavelmente deflagra-se o crescimento maligno das células (as mutações nos genes do câncer se acumulam com o envelhecimento; portanto, o câncer está intrinsecamente relacionado à idade). Se buscamos a imortalidade, num sentido muito perverso a célula cancerosa também busca.

De que forma exatamente uma geração futura poderá aprender a separar os fios entrelaçados do crescimento normal dos fios do crescimento maligno ainda é um mistério. (“O universo”, como gostava de dizer o biólogo J. B. S. Haldane no século passado, “não apenas é mais estranho do que supomos, mas mais estranho do que podemos supor”<sup>5</sup> — e assim é a trajetória da ciência.) Uma coisa é certa: a história, seja qual for seu desfecho, terá traços indeléveis do passado. Será uma história de inventividade, resistência e perseverança contra o que um escritor chamou de o mais “implacável e traiçoeiro inimigo”, entre todas as doenças humanas. Mas será também uma história de orgulho,

arrogância, paternalismo, equívocos, falsas esperanças e exageros, tudo isso usado contra uma doença que, há apenas três décadas, era amplamente tida como “curável” dentro de poucos anos.

No espartano quarto de hospital ventilado com ar esterilizado, Carla travava sua batalha particular contra o câncer. Quando cheguei, estava sentada na cama, com ar peculiarmente calmo, uma professora que tomava notas. (“Mas que notas?”, ela se perguntaria mais tarde. “Eu apenas escrevia e reescrevia os mesmos pensamentos.”) Sua mãe, com olhos vermelhos de choro, recém-chegada num voo noturno, entrou no quarto precipitadamente e depois se sentou, calada, numa cadeira junto à janela, balançando-se vigorosamente. O ruído das atividades em volta de Carla tornou-se quase um borrão: enfermeiras entravam e saíam com fluidos, estagiários usavam máscaras e aventais, antibióticos pendurados em suportes eram injetados em suas veias.

Expliquei-lhe a situação da melhor forma que pude. Seu dia seria repleto de exames, uma correria de um laboratório para outro. Eu ia extrair uma amostra de medula óssea. Mais exames seriam feitos por patologistas. Mas os exames preliminares sugeriam que Carla tinha leucemia linfoblástica aguda (ou leucemia linfóide aguda). É um tipo de câncer muito comum em crianças, mas raro em adultos. E geralmente — fiz uma pausa, para dar ênfase, erguendo os olhos — é curável.

*Curável.* Carla balançou a cabeça ao ouvir essa palavra. Perguntas inevitáveis pairaram no quarto. Curável como? Quais eram suas chances de sobreviver? Quanto tempo duraria o tratamento? Eu lhe disse quais eram as chances. Uma vez confirmado o diagnóstico, o tratamento quimioterápico começaria imediatamente, por mais de um ano. Sua possibilidade de cura era de aproximadamente 30%, um pouco menos que uma em três.

Conversamos durante uma hora, talvez mais. Eram 9h30. A cidade embaixo de nós agitava-se, totalmente desperta. A porta fechou-se atrás de mim quando saí, e uma rajada de vento me empurrou para fora, trancando Carla lá dentro.

Supuração do sangue

## PARTE I

### “A BILE NEGRA, SEM SER FERVIDA”

*Para resolver um problema desta natureza, o segredo é raciocinar de trás para a frente. É uma proeza da maior utilidade, mas as pessoas não costumam praticá-la.*

— Sherlock Holmes, em *Um estudo em vermelho*,  
de sir Arthur Conan Doyle<sup>1</sup>

o formulário de consentimento para a quimioterapia). Um cirurgião que operava na Inglaterra nos anos 1970 — uma época em que a incidência de câncer estava crescendo rumo a um pico macabro — lembrou suas primeiras noites nas enfermarias, quando pacientes acordavam das cirurgias para remoção de câncer e então caminhavam como zumbis pelos corredores implorando cigarros às enfermeiras.

Apesar da evidente seriedade do vício e de suas consequências em longo prazo, o consumo de tabaco continua relativamente desenfreado. As taxas de fumantes, estabilizadas por décadas, começaram a crescer outra vez em certos bolsões demográficos, e campanhas antitabaco sem brilho já não exercem fascínio sobre a imaginação pública. A distância entre a ameaça e a resposta está se ampliando. É assombroso e perturbador que nos Estados Unidos uma nação onde quase toda nova droga é submetida a um escrutínio rigoroso para verificar se há potencial carcinogênico e mesmo a mera insinuação de qualquer ligação de uma substância com o câncer inicia uma onda de histeria pública e de ansiedade midiática — um dos carcinogênicos mais potentes e comuns conhecidos da humanidade possa ser livremente comprado e vendido em qualquer loja de esquina, por poucos dólares.

## “Cada vez mais curiosa”

*Você está muito estressada, minha querida. Não há nada de errado com você. Vamos lhe passar um antidepressivo.*<sup>1</sup>

— Barry Marshall, a respeito do tratamento de mulheres com gastrite, uma lesão pré-cancerosa, nos anos 1960

A classificação da fumaça do cigarro como um carcinógeno potente — e a subsequente avalanche de forças deflagradas para regular o cigarro nos anos 1980 — é toda, com razão, como uma das vitórias seminais na prevenção do câncer. Mas ela também ressaltou uma importante lacuna na epidemiologia da doença. Métodos estatísticos para identificar fatores de risco são, pela própria natureza, descritivos em vez de mecânicos — descrevem correlações e não causas — e baseiam-se em certo grau de presciência. Na realização de um estudo clássico de “caso-controle” para identificar um fator de risco desconhecido, paradoxalmente, um epidemiologista precisa saber que perguntas devem ser feitas. Até mesmo Doll e Hill, ao preparar seus clássicos estudos prospectivos e de caso-controle, basearam-se em décadas de conhecimento prévio — séculos, se contarmos o panfleto de John Hill — sobre a possível relação entre tabaco e câncer.

## Treze montanhas

*“Toda doença  
é um problema musical  
disse Novalis,  
“e toda cura,  
uma solução musical”  
— W. H. Auden*

*A revolução na pesquisa do câncer pode ser resumida numa frase: o  
câncer é, em sua essência, uma doença genética.<sup>2</sup>*

*— Bert Vogelstein*

Quando comecei a escrever este livro, no início do verão de 2004, muitas pessoas me perguntavam como eu o terminaria. Eu respondia com *evasivas* ou ignorava a pergunta. Minha resposta cautelosa era: não sei. Ou: não tenho certeza. Na verdade, eu tinha certeza, apesar de não ter a coragem de admitir para mim mesmo. Eu tinha certeza de que terminaria o livro contando a recaída e a morte de Carla.

Enganei-me. Em julho de 2009, exatamente cinco anos depois de ter examinado a medula óssea de Carla ao microscópio e confirmado sua primeira

remissão, fui de carro à sua casa em Amesbury, Massachusetts, levando um buquê de flores. Era uma manhã nublada, úmida e quente, com um céu escuro que ameaçava chuva, mas ficava só na ameaça. Pouco antes de sair do hospital, dei uma rápida olhada na primeira nota que escrevi sobre a internação de Carla no hospital, em 2004. Ao escrevê-la, lembrei-me constrangido que eu imaginava que Carla não sobreviveria sequer à fase de indução da quimioterapia.

Mas ela conseguira; uma guerra tórrida e privada chegara ao fim. Na leucemia aguda, o transcurso de cinco anos sem recaída é quase sinônimo de cura. Entreguei-lhe as azaleias e ela ficou olhando para as flores, sem fala, quase impermeável à enormidade de sua vitória. Certa vez, no começo daquele ano, preocupado com o trabalho clínico, eu tinha deixado passar dois dias antes de telefonar-lhe para falar sobre o resultado negativo de uma biópsia de medula óssea. Ela soubera, por minha enfermeira, que os resultados tinham chegado, e minha demora a fez mergulhar numa aterradora espiral de depressão: em 24 horas, ela se convencera de que a leucemia voltara sorratamente e de que a minha hesitação era sinal de perda iminente.

Oncologistas e pacientes estão ligados, ao que parece, por uma intensa força subatômica. Por isso, embora num sentido bem menor, a vitória também era minha. Sentei-me à mesa de Carla e olhei-a encher um copo de água diretamente da torneira para beber. Ela irradiava alegria, com os olhos semi-cerrados, como se visse a autobiografia comprimida dos últimos cinco anos projetada numa tela de cinema privada e interna. Os filhos brincavam com um jack russell terrier no quarto ao lado, abençoadamente inconscientes da importância da data para a mãe. Tudo era para o bem. “O objetivo de meu livro”, escreveu Susan Sontag em *Aids e suas metáforas*, “era tranquilizar a imaginação, e não incitá-la.”<sup>3</sup> O mesmo ocorria com a minha visita. O objetivo era declarar a doença curada, para normalizar sua vida — e romper a força que nos mantivera juntos cinco anos.

Perguntei a Carla como ela achava que tinha sobrevivido ao pesadelo. A viagem do hospital até sua casa, aquela manhã, me tomara uma hora e meia ao volante em pesadas condições de tráfego. Como ela conseguira, através dos longos dias daquele sombrio verão, dirigir até o hospital, esperar horas na sala, enquanto seus exames de sangue eram realizados, e depois disso, tendo ouvido que suas contagens sanguíneas eram baixas demais para que fosse submetida com segurança à quimioterapia, ir embora e voltar no dia seguinte, passando por tudo de novo?

“Eu não tinha escolha”, ela disse, apontando quase inconscientemente para o quarto onde seus filhos brincavam. “Os amigos me perguntavam se eu achava que minha vida, de alguma forma, se tornara anormal por causa da doença. Eu dava sempre a mesma resposta: para quem está doente, esta é a sua normalidade.”

Até 2003, cientistas sabiam que a principal distinção entre a “normalidade” de uma célula e a “anormalidade” de uma célula cancerosa está na acumulação de mutações genéticas — *ras*, *myc*, *Rb*, *neu* e assim por diante — que desencadeiam comportamentos distintivos. Mas essa descrição do câncer estava incompleta. Levantava uma pergunta inevitável: quantas mutações tem uma célula cancerosa no total? Oncogenes e supressores de tumor individuais foram isolados, mas qual é o conjunto abrangente desses genes mutantes que existe em qualquer câncer humano?

O Projeto Genoma Humano, de total sequenciamento do genoma normal, foi concluído em 2003.<sup>4</sup> Depois dele veio um projeto muito menos divulgado, mas muito mais complexo: o sequenciamento total dos genomas de várias células cancerosas humanas. Quando estiver concluída, essa iniciativa, chamada Atlas do Genoma do Câncer, fará o genoma humano parecer pequeno em seu alcance.<sup>5</sup> O esforço de sequenciamento envolve dezenas de equipes de pesquisadores no mundo inteiro. A lista inicial de cânceres a serem sequenciados inclui os de cérebro, pulmão, pâncreas e ovário. O Projeto Genoma Humano fornecerá o genoma normal, com o qual o genoma anormal do câncer poderá ser comparado e contrastado.

O resultado, como descreve Francis Collins, chefe do Projeto Genoma Humano, será um “colossal atlas” do câncer — um compêndio de todos os genes que passaram por mutações nas formas mais comuns da doença:

Quando aplicado aos cinquenta tipos mais comuns de câncer, esse esforço talvez equivalha a mais de 10 mil Projetos Genomas Humanos somados, em termos de volume de DNA a ser sequenciado. O sonho deve portanto ser equiparado com uma avaliação ambiciosa mas realista de novas oportunidades científicas que surgem para travar uma batalha mais inteligente.<sup>6</sup>

A única metáfora capaz de descrever adequadamente o projeto é de natureza geológica. Em vez de entender o câncer gene a gene, o Atlas do Genoma Humano vai mapear todo o território do câncer: ao sequenciar o genoma inteiro de vários tipos de tumor, cada gene mutante individual será identificado. Será o começo do “mapa” abrangente pressagiado por Maggie Jencks em seu último artigo.

Duas equipes avançaram rapidamente em seus esforços para sequenciar o genoma do câncer. Uma, o consórcio do Atlas do Genoma Humano, tem múltiplas equipes interligadas, em diversos laboratórios de vários países. Outra, o grupo de Bert Vogelstein no Johns Hopkins, montou suas próprias instalações para sequenciamento de genoma, levantou fundos com a iniciativa privada para o projeto e saiu na frente, em disparada, para sequenciar genomas de tumores de mama, cólon e pâncreas. Em 2006, a equipe de Vogelstein revelou o primeiro esforço de sequenciamento histórico, analisando 13 mil genes em onze cânceres de mama e de cólon.<sup>7</sup> (Apesar de o genoma humano ter aproximadamente 30 mil genes no total, a equipe de Vogelstein, de início, só dispunha de ferramentas para avaliar 13 mil.) Em 2008, tanto o grupo de Vogelstein como o consórcio Atlas do Genoma ampliaram seus esforços sequenciando genomas de dezenas de espécimes de tumores cerebrais.<sup>8</sup> Até 2009, os genomas de câncer de ovário, pâncreas e diversas formas de leucemia tinham sido sequenciados, trazendo à luz o catálogo completo de mutações de cada tipo de tumor.

Talvez ninguém tenha estudado o emergente genoma do câncer com a meticulosidade ou a dedicação de Bert Vogelstein. Irônico, animado, irreverente, sempre de jeans e blazer amarrotado, ele recentemente começou uma palestra sobre o genoma do câncer num auditório lotado no Massachusetts General Hospital tentando destilar a imensa quantidade de descobertas em poucos slides. O desafio que enfrentava era o mesmo que enfrenta o pintor de paisagens: como representar a gestalt de um território (nesse caso, o “território” do genoma) com algumas pinceladas? Como fazer uma imagem descrever a essência de um lugar?

A resposta de Vogelstein a essas perguntas assemelha-se a uma intuição familiar aos pintores de paisagens clássicas: espaço negativo pode ser usado para comunicar extensão e espaço positivo, para comunicar detalhes. A fim de mostrar um panorama da paisagem do genoma do câncer, Vogelstein espichou



todo o genoma humano, como se fosse um fio ziguezagueando por uma folha de papel quadrada. (A ciência não para de girar de volta para o próprio passado: a palavra *mitose* — do grego “fio” — repercute aqui também.) No diagrama de Vogelstein, o primeiro gene do cromossomo 1 do genoma humano ocupa o canto superior esquerdo da folha de papel; o segundo fica logo embaixo, e assim por diante, ziguezagueando pela página, até o último gene do cromossomo 23, que ocupa o canto inferior direito da folha. Esse é o genoma humano normal, que não sofreu mutação, espalhado em sua enormidade pela superfície da página — o “pano de fundo” de onde surge o câncer.

Contra o pano de fundo desse espaço negativo, Vogelstein colocou as mutações. Sempre que uma mutação genética era encontrada num câncer, o gene mutante era demarcado como um ponto na folha. Quando a frequência de mutações de qualquer gene aumentava, os pontos cresciam, formando cristas e morros nas montanhas. Os genes que mais sofrem mutações em amostras de câncer mamário eram representados por altos picos, enquanto os genes que sofrem mutações mais raramente eram denotados por pequenos morros ou pontos achatados.

Visto assim, a primeira impressão causada pelo genoma do câncer é desprimente. Mutações desarrumam os cromossomos. Em espécimes individuais de câncer de cólon e de mama, de cinquenta a oitenta genes sofrem mutações em cânceres pancreáticos, de cinquenta a sessenta. Mesmo cânceres de cérebros que geralmente se desenvolvem mais cedo e por isso esperava-se que acumulassem menos mutações, têm de quarenta a cinquenta genes mutantes.

Poucos cânceres escapam à regra, sofrendo relativamente poucas mutações no genoma.<sup>9</sup> Um desses é um velho conhecido, a leucemia linfoblástica aguda: aparecem apenas cinco ou dez mutações numa paisagem genômica em tudo o mais virginal.\* A rigor, a relativa escassez de aberrações genéticas nessa leucemia pode ser uma das razões que tornam o tumor fácil de curar com a aplicação da quimioterapia citotóxica. Cientistas especulam que tumores geneticamente simples (que sofreram poucas mutações) talvez sejam mais suscetíveis às drogas e, portanto, mais intrinsecamente curáveis. Se assim é, a

\* Até agora, o sequenciamento completo dos genomas da LLA não está completo. As alterações descritas são supressões ou ampliações de genes. O sequenciamento detalhado pode revelar um aumento no número de genes que sofreram mutações.

estranha discrepância entre o êxito da quimioterapia de alta dose na cura da leucemia e o fracasso desse tratamento na cura da maioria dos outros cânceres tem uma profunda explicação biológica. A busca da “cura universal” do câncer baseava-se num tumor que, geneticamente falando, está longe de ser universal.

Em contraste com a leucemia, os genomas de formas mais comuns de câncer, como Vogelstein descobriu, são uma bagunça genética — mutações amontoadas em cima de mutações, amontoadas em cima de mutações. Numa amostra de câncer de mama de uma mulher de 43 anos, 127 genes eram mutantes — quase um em cada duzentos do genoma humano. Até dentro de um mesmo tipo de tumor, a heterogeneidade de mutações é assustadora. Se compararmos dois espécimes de câncer de mama, o conjunto de genes mutantes está longe de ser idêntico. “No fim das contas”, diz Vogelstein, “o sequenciamento do genoma do câncer confirma cem anos de observações clínicas. O câncer de cada paciente é exclusivo, porque todo genoma de câncer é exclusivo. Heterogeneidade fisiológica é heterogeneidade genética.”<sup>10</sup> Células normais são identicamente normais; células malignas se tornam malignas cada uma à sua maneira.

Não obstante, como sempre, onde outros veem apenas o caos intimidante na paisagem genética atulhada de detritos, Vogelstein vê padrões que se aglutinam no meio da confusão. Ele acredita que as mutações no genoma do câncer apresentam-se de duas formas. Algumas são passivas. Enquanto se dividem, as células cancerosas acumulam mutações, em razão de acidentes na copiagem do DNA, mas essas mutações não têm impacto nenhum na biologia do câncer. Restringem-se ao genoma e são transportadas passivamente quando as células se dividem, identificáveis mas inconsequentes. São mutações “espectadoras”, ou “passageiras” (“Elas pegam carona na viagem”, diz Vogelstein).

Outras mutações não são atores passivos.<sup>11</sup> Diferentemente das mutações passageiras, esses genes alterados incitam diretamente o crescimento e o comportamento biológico das células cancerosas. São mutações “condutoras”, que desempenham papel crucial na biologia da célula cancerosa.

Toda célula cancerosa tem um conjunto de mutações condutoras e passageiras. Na amostra de câncer mamário da mulher de 43 anos com 127 mutações, apenas quinze ou vinte contribuiriam diretamente para o crescimento e a sobrevivência do tumor, enquanto o resto talvez tivesse sido adquirido devido a erros de copiagem genética nas células cancerosas. Mas, apesar de funcional-

mente diferentes, essas duas formas de mutação não são fáceis de distinguir. Cientistas podem identificar alguns genes condutores que espicaçam diretamente o crescimento do câncer usando seu genoma. Como ocorrem aleatoriamente, as mutações passageiras se espalham aleatoriamente pelo genoma. Mutações condutoras atacam oncogenes e supressores de tumor específicos, e existe um limitado número desses genes no genoma. Essas mutações — em genes como *ras*, *myc* e *Rb* — recorrem amostra após amostra. Destacam-se como altas montanhas no mapa de Vogelstein, enquanto as mutações passageiras são tipicamente representadas pelos vales. Mas quando uma mutação ocorre num gene até então desconhecido, é impossível prever onde essa mutação é consequente ou inconsequente — condutora ou passageira.

As “montanhas” no genoma do câncer — ou seja, os genes que sofrem mutações mais frequentes numa forma de câncer particular — têm outra propriedade. Elas podem ser organizadas em trajetórias fundamentais de câncer. Numa recente série de estudos, a equipe de Vogelstein no Hopkins voltou a analisar as mutações existentes no genoma do câncer usando outra estratégia.<sup>12</sup> Em vez de se concentrar em genes individuais que sofreram mutação nos cânceres, eles relacionaram o número de trajetórias que sofreram mutação nas células cancerosas. Cada vez que um gene sofria mutação em qualquer componente da trajetória *ras-mek-erk*, essa mutação era classificada como “trajetória *ras*”. Da mesma forma, se uma célula carregasse uma mutação em qualquer componente da trajetória de sinalização *Rb*, era classificada como “trajetória mutante *Rb*”, e assim por diante, até que todas as mutações condutoras fossem organizadas em trajetórias.

Quantas trajetórias, normalmente, são desreguladas numa célula cancerosa? De onze a quinze, como descobriu Vogelstein, ou treze em média. A complexidade mutacional num nível gene a gene ainda era enorme. Qualquer tumor tinha cicatrizes de mutações espalhadas pelo genoma. Mas a mesma trajetória essencial era caracteristicamente desregulada em qualquer tipo de tumor, ainda que os genes específicos responsáveis pela trajetória rompida fossem diferentes de tumor para tumor. *Ras* podia estar ativada numa amostra de câncer de bexiga; *mek*, em outra; *erk*, na terceira — mas, em cada caso, alguma peça vital da cascata *ras-mek-erk* estava desregulada.

A bagunça do genoma do câncer, em resumo, é enganadora. Se ouvirmos com atenção, há princípios organizacionais. A linguagem do câncer é gramati-

cal, metódica e até mesmo — hesito em escrever isto — bonita. Genes falam com genes e trajetórias com trajetórias, no tom de voz perfeito, produzindo uma música conhecida, embora estranha, que se acelera cada vez mais para formar um ritmo letal. Debaixo do que poderia parecer uma esmagadora diversidade há uma profunda unidade genética. Cânceres que na superfície não se parecem com outros em geral têm trajetórias iguais ou similares desarranjadas. “O câncer”, como disse um cientista recentemente, “é mesmo uma doença de trajetórias.”<sup>13</sup>

Essa é uma notícia ou muito boa, ou muito ruim. O pessimista olha para o agourento número treze e perde o ânimo. A desregulamentação de onze a quinze trajetórias essenciais representa um desafio enorme para a terapêutica. Será que os oncologistas precisarão de treze drogas independentes para atacar treze trajetórias independentes, a fim de “normalizar” uma célula cancerosa? Dada a textura escorregadia das células cancerosas, quando uma célula fica resistente a uma combinação de treze drogas, será que precisaremos de mais treze?

O otimista, porém, lembra que treze é um número finito. É um alívio: até Vogelstein identificar essas trajetórias essenciais, a complexidade mutacional dos cânceres parecia quase infinita. Na realidade, a organização hierárquica dos genes em trajetórias em qualquer tipo de tumor sugere que talvez existam hierarquias ainda mais profundas. Talvez nem todas as treze precisem ser alvejadas no ataque a cânceres complexos, como o de mama e o de pâncreas. Talvez algumas trajetórias essenciais sejam particularmente receptivas à terapia. O melhor exemplo disso talvez seja o tumor de Barbara Bradfield, um câncer tão hipnoticamente viciado em *Her-2* que atacar esse oncogene essencial fez o tumor desaparecer e forçou uma remissão de uma década.

Gene a gene, e agora trajetória a trajetória, temos uma visão extraordinária da biologia do câncer. Logo estarão concluídos os mapas completos das mutações nos muitos tipos de tumor (com seus morros, vales e montanhas) e plenamente definidas as trajetórias essenciais que sofreram mutações. Mas, como dizem, há montanhas por trás das montanhas. Uma vez identificadas as mutações, será necessário atribuir funções aos genes mutantes na fisiologia ce-

lular. Vamos ter de passar por um renovado ciclo de conhecimento que recapitule um ciclo passado — da anatomia para a fisiologia, para a terapêutica. O sequenciamento do genoma do câncer representa a anatomia genética do câncer. E assim como Virchow deu o salto crucial da anatomia vesaliana para a fisiologia do câncer no século XIX, a ciência precisa dar o salto da anatomia molecular para a fisiologia molecular do câncer. Logo saberemos o que os genes mutantes *são*. O verdadeiro desafio é compreender o que eles *fazem*.

Essa transição seminal da biologia descritiva para a biologia funcional do câncer dará três novas direções para a medicina do câncer.

A primeira é a direção para a terapêutica do câncer. Uma vez que as mutações condutoras de qualquer câncer tiverem sido identificadas, teremos de lançar uma caçada a terapias dirigidas contra esses genes. Não se trata de uma esperança totalmente fantástica: inibidores dirigidos de algumas das treze trajetórias essenciais mutantes de muitos cânceres já entraram no reino clínico. Como drogas individuais, alguns desses inibidores até então tiveram apenas modestos índices de resposta. O desafio agora é determinar que combinações dessas drogas podem inibir o crescimento do câncer sem matar as células normais.

Num artigo publicado no *New York Times* no verão de 2009, James Watson, codescobridor da estrutura do DNA, demonstrou notável reviravolta de opinião. Em testemunho perante o Congresso em 1969, ele tinha desancado a guerra contra o câncer, que qualificava de ridiculamente prematura. Quarenta anos depois, ele foi muito menos crítico:

Em breve conheceremos todas as mudanças genéticas subjacentes aos principais cânceres que nos afligem. Já conhecemos a maioria das trajetórias importantes — se não todas — pelas quais os sinais indutores de câncer se movimentam através das células. Cerca de vinte drogas bloqueadoras de sinais estão sendo submetidas a estudos clínicos, depois de terem bloqueado câncer em ratos. Algumas delas, como Herceptin e Tarceva, receberam a aprovação do FDA e são amplamente usadas.<sup>14</sup>

A segunda nova direção é para a prevenção do câncer. Até agora, tem se baseado em duas metodologias discrepantes e polarizadas para tentar identificar carcinógenos evitáveis. Estudos intensivos têm feito a ligação entre uma

particular forma de câncer e um fator de risco, como o estudo de Doll e Hill para identificar o fumo como fator de risco do câncer de pulmão. E tem havido estudos de laboratório para identificar carcinógenos com base em sua capacidade de causar mutações em bactérias ou estimular pré-câncer em animais e seres humanos, como o experimento de Bruce Ames para capturar mutagenes químicos ou a identificação do *H. pylori*, por Marshall e Warren, como causa de câncer de estômago.

Mas importantes carcinógenos evitáveis podem não ser detectados por qualquer uma dessas estratégias. Fatores de risco de câncer sutis exigem imensos estudos de populações; quanto mais sutil o efeito, maior a população necessária. Esses estudos vastos, incômodos e metodologicamente desafiadores são difíceis de financiar e lançar. Inversamente, há vários agentes estimuladores importantes de câncer que não são fáceis de capturar em experiências de laboratório. Como Evarts Graham descobriu, para sua consternação, nem mesmo a fumaça do cigarro, o mais comum dos carcinógenos humanos, induz com facilidade o câncer de pulmão em ratos. O teste bacteriano de Bruce Ames não registra o asbesto como mutagene.\*

Duas controvérsias recentes ressaltaram os pontos cegos da epidemiologia. Em 2000, o chamado Estudo de Um Milhão de Mulheres no Reino Unido identificou o estrogênio e a progesterona, prescritos como terapia de substituição hormonal para aliviar os sintomas da menopausa como importantes fatores de risco na incidência e na fatalidade de cânceres de mama estrogênio-positivos.<sup>15</sup> Cientificamente falando, é constrangedor. Estrogênio não é identificado como mutagene no estudo de Bruce Ames; e, em doses pequenas, também não causa câncer em animais. Mas os dois hormônios são conhecidos como ativadores patológicos do subtipo de câncer de mama ER-positivo desde os anos 1960. A cirurgia de Beatson e o Tamoxifeno induzem remissões em câncer de mama bloqueando o estrogênio, e portanto deveria ser perfeitamente óbvio que o estrogênio exógeno poderia incitar o câncer de mama. Uma abordagem mais integrada da prevenção de câncer, incorporando percepções anteriores de biologia do câncer, poderia ter previsto essa atividade indutora de câncer,

\* Os ratos filtram muitos componentes carcinogênicos do alcatrão. Os asbestos provocam câncer ao induzir uma reação inflamatória que forma cicatrizes no corpo. As bactérias não geram essa reação e são, portanto, “imunes” aos asbestos.

ter evitado a necessidade de realizar-se um estudo com 1 milhão de pessoas e talvez ter salvado a vida de milhares de mulheres.

A segunda controvérsia também tem seus antecedentes nos anos 1960. Desde a publicação de *Primavera silenciosa*, de Rachel Carson, em 1962, atividades ambientais têm sustentado, ruidosamente, que o uso excessivo e indiscriminado de pesticidas é parcialmente responsável pelo aumento da incidência de câncer nos Estados Unidos. Essa teoria provocou controvérsias, ativismo e campanhas públicas de grande intensidade ao longo de décadas. Mas, muito embora a hipótese seja verossímil, experiências de larga escala em coortes humanas que implicassem diretamente pesticidas em particular como carcinógenos têm aparecido lentamente, e estudos animais são inconclusivos. Demonstrou-se que o DDT e a aminotriazola em altas doses causam câncer em animais, mas milhares de substâncias químicas indicadas como possíveis carcinógenos ainda não foram testadas. Mais uma vez, é necessária uma abordagem integrada. A identificação de trajetórias ativadas essenciais em células cancerosas pode oferecer um método de detecção mais sensível para a descoberta de carcinógenos em estudos animais. Uma substância química pode não causar câncer explícito em estudos animais, mas pode comprovadamente ativar genes e trajetórias associados ao câncer e com isso alterar o ônus da prova de sua carcinogenicidade potencial. De maneira similar, hoje sabemos que há uma ligação entre nutrição e algumas formas de câncer, mas esse campo continua pouco explorado. Dietas com poucas fibras e carne vermelha em excesso aumentam o risco de câncer de cólon, e a obesidade favorece o câncer de mama, mas muito sobre essas relações permanece desconhecido, especialmente em termos moleculares.

Em 2005, o epidemiologista de Harvard David Hunter afirmou que a integração da epidemiologia tradicional com a biologia molecular e a genética do câncer vai gerar uma ressurgente forma de epidemiologia muito mais amplamente fortalecida em sua capacidade de prevenir o câncer. “A epidemiologia tradicional”, argumentava Hunter, “preocupa-se em relacionar exposições a resultados de câncer, e tudo que estiver entre a causa (exposição) e o resultado (o câncer) é tratado como uma ‘caixa-preta’ [...] Na epidemiologia molecular, o epidemiologista [vai] abrir a caixa-preta examinando os eventos que se verificam entre a exposição e a ocorrência ou progressão da doença.”<sup>17</sup>

Como a prevenção, o rastreamento do câncer também será revigorado pela com-

preensão molecular do câncer. A rigor, já foi. A descoberta dos genes BRCA do câncer de mama simboliza a integração do rastreamento do câncer com sua genética. Em meados dos anos 1990, trabalhando a partir de avanços da década anterior, pesquisadores isolaram dois genes aparentados, BRCA-1 e BRCA-2, que aumentam vastamente o risco de desenvolver câncer de mama.<sup>18</sup> Uma mulher com uma mutação herdada no BRCA-1 tem de 50% a 80% de risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida (o gene também aumenta o risco de câncer ovariano), três a cinco vezes acima da população normal. Hoje, o teste para verificar essa mutação genética está integrado aos esforços de prevenção. Mulheres cujo teste de mutação seja positivo em dois genes (ou seja, mulheres geneticamente mais inclinadas a desenvolver câncer de mama) são examinadas mais intensamente, usando-se técnicas de formação de imagens mais sensíveis, como ressonância magnética da mama. Mulheres com mutação no BRCA podem optar por tomar a droga Tamoxifeno para prevenir o câncer de mama, estratégia que se mostrou eficaz em estudos clínicos. Ou talvez, mais radicalmente, mulheres com mutações no BRCA podem optar por uma mastectomia profilática das duas mamas e do ovário antes que o câncer apareça, outra estratégia que reduz drasticamente as chances de desenvolver câncer de mama. Uma mulher israelense com mutação no BRCA-1 que optou por essa estratégia para prevenir o câncer depois de desenvolver a doença numa mama, contou-me que pelo menos parte de sua escolha foi simbólica.<sup>19</sup> “Estou rejeitando o câncer em meu corpo”, ela disse. “Os seios tornaram-se, para mim, nada mais do que lugares de câncer. Não tinham mais utilidade. Prejudicavam meu corpo, comprometiam minha sobrevivência. Fui ao cirurgião e pedi que os retirasse.”

A terceira e talvez mais complexa das novas direções para a medicina do câncer é a que integra nossa compreensão dos genes e trajetórias aberrantes para explicar o comportamento do câncer em sua completude, renovando com isso o ciclo de conhecimento, descoberta e intervenção terapêutica.

Um dos exemplos mais provocativos do comportamento de uma célula cancerosa, inexplicável pela ativação de qualquer gene ou trajetória isoladamente, é sua imortalidade. A rápida proliferação celular, a insensibilidade a sinais para parar de crescer ou a angiogênese tumoral — tudo isso pode em

grande parte ser explicado por trajetórias aberrantemente ativadas ou desativadas, como *ras*, *Rb* ou *myc* em células cancerosas. Mas os cientistas não conseguem explicar como os cânceres continuam a multiplicar-se interminavelmente. A maioria das células normais, mesmo as que crescem rapidamente, prolifera ao longo de várias gerações e exaure sua capacidade de continuar dividindo-se. O que permite que uma célula cancerosa continue se dividindo interminavelmente, sem se exaurir ou esgotar, geração após geração?

Uma resposta que começa a surgir, embora altamente controversa, é que a imortalidade do câncer também é tomada de empréstimo da fisiologia normal. O embrião humano e muitos dos nossos órgãos adultos têm uma minúscula população de células-tronco, capazes de regeneração imortal. Essas células são o reservatório de renovação do corpo. A totalidade do sangue humano, por exemplo, pode brotar de uma única e altamente potente célula-tronco formadora de sangue (chamada de célula-tronco hematopoiética) que costuma viver oculta na medula óssea. Em circunstâncias normais, apenas uma fração dessas células-tronco formadoras de sangue permanece em atividade; as restantes ficam profundamente dormentes. Mas se o sangue se esgota de repente, seja por lesão ou quimioterapia, as células-tronco despertam e começam a dividir-se com fecundidade assombrosa, produzindo células que geram milhares e milhares de células sanguíneas. Dentro de semanas, uma única célula-tronco hematopoiética pode reabastecer todo o organismo humano de sangue novo — e então, por mecanismos ainda desconhecidos, volta a dormir.

Algo parecido com esse processo, segundo acreditam alguns observadores, ocorre constantemente no câncer — pelo menos na leucemia. Em meados dos anos 1990, John Dick, biólogo canadense que trabalhava em Toronto, sugeriu que uma pequena população de células nas leucemias humanas também tem esse comportamento renovador infinito.<sup>20</sup> Essas “células-tronco cancerosas” atuam como persistente reservatório de câncer — gerando e regenerando o câncer infinitamente. Quando a quimioterapia mata a maior parte das células cancerosas, uma pequena população remanescente dessas células-tronco, que se supõe que seja intrinsecamente mais resistente à morte, regenera e renova o câncer, precipitando as recidivas comuns depois da quimioterapia. De fato, as células-tronco cancerosas adquiriram o comportamento das células-tronco normais ativando os mesmos genes e trajetórias que tornam imortais as células-tronco normais — embora, diferentemente das células-tronco normais, não

possam ser enviadas de volta a seu sono fisiológico. O câncer, portanto, está literalmente tentando igualar-se a um órgão que regenera — ou talvez, de maneira mais perturbadora, ao *organismo* que regenera. Sua busca da imortalidade reflete a nossa própria busca, sepultada em nossos embriões e na renovação dos nossos órgãos. Algum dia, se tiver êxito, o câncer produzirá um ser muito mais perfeito do que seu hospedeiro — dotado tanto de imortalidade como do impulso de proliferar. Pode-se afirmar que as células leucêmicas que crescem em meu laboratório, provenientes da mulher que morreu três décadas atrás, já alcançaram essa espécie de “perfeição”.

Levada ao seu extremo lógico, a capacidade das células cancerosas de imitar, corromper e perverter consistentemente a fisiologia normal levanta, com isso, a agourenta pergunta sobre o que é “normalidade”. O câncer, disse Carla, era sua nova normalidade, e, provavelmente, o talvez seja *nossa* normalidade também — e talvez estejamos inerentemente destinados a nos arrastar rumo a um fim maligno. A rigor, enquanto a fração dos afetados pelo câncer rasteja inexoravelmente em alguns países de um em quatro para um em três, para um em dois, é possível que o câncer venha a ser, de fato, a nova normalidade — uma inevitabilidade.<sup>21</sup> A questão nesse caso não é se teremos um encontro com essa doença imortal em nossa vida, mas *quando*.