

Neoplasias 2

Adriano de Carvalho Nascimento

Biologia tumoral

- Carcinogênese
- História natural do câncer
- Aspectos clínicos dos tumores

Biologia tumoral

Carcinogênese (bases moleculares do câncer):

- **Dano genético não letal (mutações):** ocorre por ação de agentes ambientais (carcinógenos) ou mutações espontâneas.
- **Os tumores são monoclonais:** são formados pela expansão clonal de um simples precursor celular, ou seja, todas as células possuem um mesmo alelo. Os locus gênicos nas células normais exibem polimorfismo.
- Ação de 4 classes de genes regulatórios do ciclo celular normal e de reparação do genoma:
 - **Proto oncogenes** (promotores de crescimento).
 - **Genes supressores tumorais** (inibidores de crescimento).
 - **Genes reguladores da apoptose.**
 - **Genes envolvidos no reparo do DNA** (principal alvo das mutações).
- **A carcinogênese é um processo multi etapas:** as alterações genéticas resultam em acúmulo de novas mutações. Embora os tumores tenham origem monoclonal com o tempo os constituintes celulares se tornam extremamente heterogêneos (subclones).

Biologia tumoral

Carcinogênese:

- **Etapas da carcinogênese:**

Transformação ou iniciação: alteração no genoma celular.

Progressão ou promoção: proliferação de células geneticamente instáveis e geração de heterogeneidade com acúmulo de mutações e formação de subclones. Nesta fase pode haver seleção por parte do sistema imune do hospedeiro ou tratamento (a neoplasia tende a se tornar mais agressiva).

Biologia tumoral

Carcinogênese:

- **Genes regulatórios da carcinogênese:**
 - **Proto oncogenes:** considerados dominantes, transformam as células mesmo na presença de seu alelo normal.
 - **Genes supressores tumorais:** considerados recessivos pois ambos os alelos normais precisam ser lesados para ocorrer a transformação. Pode ocorrer dano em apenas um alelo levando a **haploinsuficiência** com redução das proteínas que inibem a proliferação celular.
 - **Genes reguladores da apoptose:** podem se comportar tanto como proto oncogenes como supressores tumorais.
 - **Genes envolvidos no reparo do DNA:** não agem diretamente na transformação das células. Referem se a capacidade do organismo em reparar mutações nos genes vistos anteriormente. A incapacidade de reparar o DNA predispõe a mutações nesses genes.

Biologia tumoral

Carcinogênese:

- **Como regra geral:**

- **Ativação dos proto oncogenes.**
- **Inibição ou ausência dos genes supressores tumorais.**
- **Inibição dos genes pró apoptóticos (ex. p53).**
Durante o ciclo celular, a proteína p53 faz uma verificação de ocorrência de mutações na sequência genética da célula (consequência de erros de replicação do DNA). Se ocorrer mutação, a proteína p53 ativa as proteínas de reparação do DNA. Se o DNA estiver muito danificado acumula-se um alto nível de p53 induzindo a apoptose. Este gene está mutado em aproximadamente **50% das neoplasias humanas.**
- **Ativação de genes antiapoptóticos (ex. bcl-2)**

Biologia tumoral

Carcinogênese:

- **Como surgem os tumores:**
 - **Falha na vigilância imunológica:** feita pelos linfócitos T killer e células “Natural killer”.
 - **Agentes carcinogênicos:** agentes que desenvolvem tumores.
 - Químicos.
 - Físicos.
 - Biológicos.

Biologia tumoral

Predisposição a tumores: baseados em estatística e fatos.

- **Geográfica** (áreas com alta exposição solar).
- **Racial** (europeus com pouco pigmento melânico, maior incidência de carcinoma de pele).
- **Cultural** (uso de cachimbo, mascar tabaco, chimarrão).
- **Ambiental** (fábrica de amianto, Césio 137 em Goiânia).
- **Idade** (aumento da incidência após a 4^a década).
- **Sexo** (tumores próprios de determinado sexo).
- **Familiar** (alguns cânceres tem componente hereditário).
- **Alimentação** (aditivos alimentares).

Biologia tumoral

História natural do câncer:

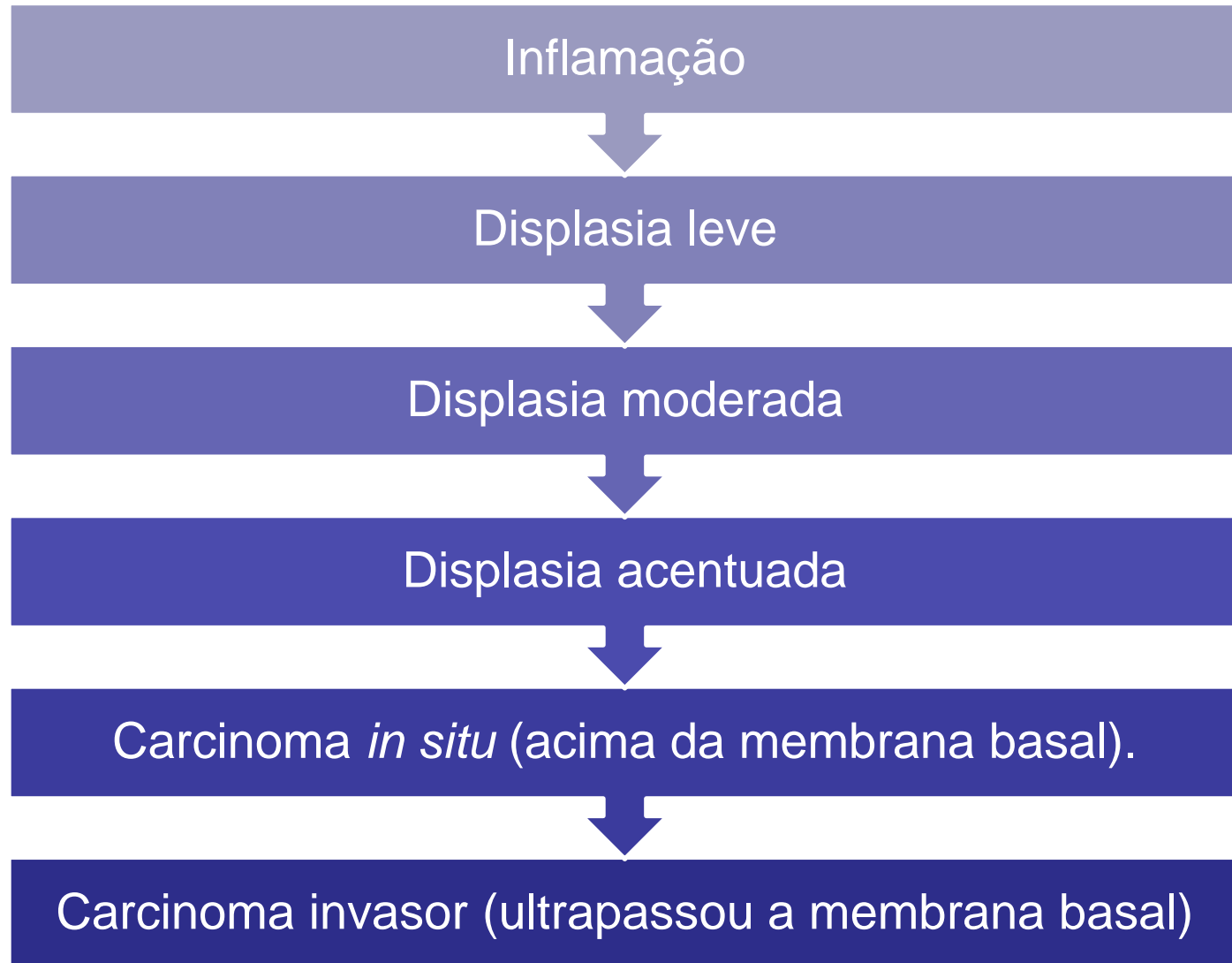
Lesões pré malignas:

- **Hiperplasia** (pode ocorrer em resposta a uma agressão e resposta inflamatória). Normalmente só é considerada lesão pré maligna quando associada a um grau de displasia
- **Metaplasia** (mudança de um tecido maduro para outro tecido maduro). Também considerada como lesão pré maligna quando associada a um grau de displasia. Ex.: substituição do epitélio respiratório da traquéia e brônquios por epitélio escamoso (metaplasia escamosa), metaplasia intestinal (esôfago de Barret).
- **Displasia** (má formação). Tecido com alterações na arquitetura e diferenciação celular. Pode ser graduada.
- **Tumores benignos:** estatisticamente não se transformam em câncer mas alguns tem alta tendência a transformação maligna (ex.: adenoma viloso gastrointestinal).

Biologia tumoral

História natural do câncer:

Displasia:



Biologia tumoral

História natural do câncer:

- **Displasia:** neoplasia intraepitelial cervical do colo uterino.

Biologia tumoral

História natural do câncer:

- **Displasia:** esôfago de Barret.

Biologia tumoral

História natural do câncer:

- **Metaplasia escamosa:** epitélio brônquico.

Biologia tumoral

Aspectos clínicos (relação câncer/hospedeiro):

Efeitos locais:

- **Compressão ou obstruções:** (tumores grandes podem causar atrofia de estruturas por compressão ou obstrução nos tratos respiratório e digestivo).
- **Isquemia de órgãos:** compressão ou invasão de leitos arteriais importantes.
- **Obstruções venosas e congestão:** tumores que invadem grandes vasos (ex.: carcinoma de células renais invadindo a veia renal e veia cava).
- **Obstruções linfáticas** (linfangite carcinomatosa).

Efeitos sistêmicos:

- **Caquexia do câncer:** (competem com o hospedeiro)
 - Tumores grandes com alto metabolismo.
 - Metabolismo defectivo em tumores.
- **Tumores de origem endócrina funcionantes** (endocrinopatias)
- **Síndromes paraneoplásicas:** manifestações sistêmicas complexas da neoplasia que não podem ser totalmente explicadas. Normalmente ocorre por produção de hormônios estranhos ao tecido de origem

TABLE 7-11 -- Paraneoplastic Syndromes

Clinical Syndromes	Major Forms of Underlying Cancer	Causal Mechanism
ENDOCRINOPATHIES		
Cushing syndrome	Small-cell carcinoma of lung	ACTH or ACTH-like substance
	Pancreatic carcinoma	
	Neural tumors	
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Small-cell carcinoma of lung; intracranial neoplasms	Antidiuretic hormone or atrial natriuretic hormones
Hypercalcemia	Squamous cell carcinoma of lung	Parathyroid hormone–related protein (PTHrP), TGF- α , TNF, IL-1
	Breast carcinoma	
	Renal carcinoma	
	Adult T-cell leukemia/lymphoma	
Hypoglycemia	Ovarian carcinoma	Insulin or insulin-like substance
	Fibrosarcoma	
	Other mesenchymal sarcomas	
Carcinoid syndrome	Hepatocellular carcinoma	Serotonin, bradykinin
	Bronchial adenoma (carcinoid)	
	Pancreatic carcinoma	
Polycythemia	Gastric carcinoma	Erythropoietin
	Renal carcinoma	
	Cerebellar hemangioma	
	Hepatocellular carcinoma	

NERVE AND MUSCLE SYNDROMES		
Myasthenia	Bronchogenic carcinoma	Immunological
Disorders of the central and peripheral nervous system	Breast carcinoma	
DERMATOLOGIC DISORDERS		
Acanthosis nigricans	Gastric carcinoma	Immunological; secretion of epidermal growth factor
	Lung carcinoma	
	Uterine carcinoma	
Dermatomyositis	Bronchogenic, breast carcinoma	Immunological
OSSEOUS, ARTICULAR, AND SOFT-TISSUE CHANGES		
Hypertrophic osteoarthropathy and clubbing of the fingers	Bronchogenic carcinoma	Unknown
VASCULAR AND HEMATOLOGIC CHANGES		
Venous thrombosis (Trousseau phenomenon)	Pancreatic carcinoma	Tumor products (mucins that activate clotting)
	Bronchogenic carcinoma	
	Other cancers	
Nonbacterial thrombotic endocarditis	Advanced cancers	Hypercoagulability
Red cell aplasia	Thymic neoplasms	Unknown
OTHERS		
Nephrotic syndrome	Various cancers	Tumor antigens, immune complexes

Biologia tumoral

Aspectos clínicos (gradação e estadiamento):

Dependem da biologia do tumor, **servem de base para estabelecer a terapêutica.**

Gradação (grau histológico):

- **Fornece o grau de malignidade:** é o grau de diferenciação das células tumorais podendo estar associado ao índice mitótico.
- A gradação segue critérios de organizações ou autores específicos (ex. OMS).

Estadiamento:

- **Estágio em que se encontra a doença** (avalia o quanto a doença progrediu).
- Realizado por organizações internacionais que fazem o estadiamento dos tumores (UICC-União Internacional contra o Câncer: **TNM**).
- Leva em consideração:
 - **Tamanho** da lesão primária (**T**).
 - Número de **linfonodos** regionais comprometidos (**N**).
 - Presença ou ausência de **metástases** a distância (**M**).

Biologia tumoral

Aspectos clínicos:

Diagnóstico:

- **Clínico e laboratorial** (marcadores tumorais).
- **Histopatológico** (diagnóstico confirmativo, os outros exames só dão a suspeita).

Tratamento (a sensibilidade ao método de tratamento é específica de cada tipo de neoplasia):

- **Cirúrgico.**
- **Quimioterapia** (age sobre o ciclo celular).
- **Radioterapia** (somente tumores radiosensíveis).
- **Imunoterapia** (estimula o sistema imune ex.:BCG).
- **Hormonal** (usado para tumores hormônio dependente para seu crescimento).

Biologia tumoral

Aspectos clínicos:

Recidiva tumoral:

- **Tanto os tumores benignos como os malignos dão recidiva.**
- Tumores malignos tem de ser retirados com margem de segurança maior para não ficar fragmentos.
- A diferenciação pode se alterar cada vez que há recidiva (pode adquirir um grau histológico maior).
- Quando não é possível fazer a retirada total deve ser feita terapia complementar.

Obrigado!