

NEOPLASIA

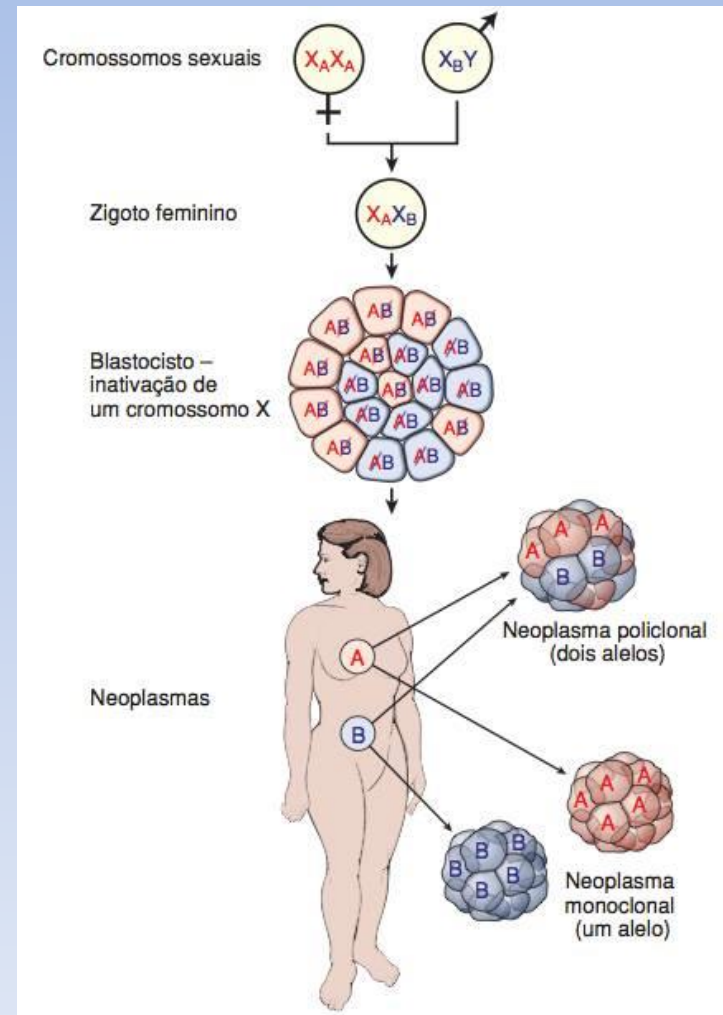
Bruno Almeida Costa – S4

Membro da Liga do Câncer - UFC



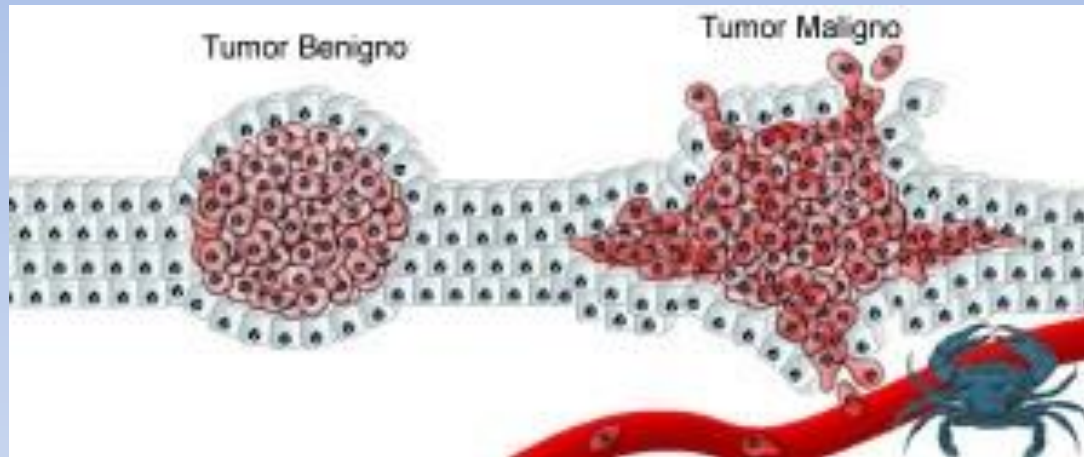
Princípios básicos

- ✓ Neoplasia = “crescimento novo”
- ✓ Desregulação
- ✓ Irreversibilidade
- ✓ Monoclonalidade:
 - Ex: G6PD, receptor de androgênio, cadeia leve da Ig



Tumor benigno x Tumor maligno

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



- Crescem lentamente
 - Bem circunscritos
 - Distintos (alguns possuem cápsula)
 - Móveis
- X**
- Crescem rapidamente
 - Mal circunscritos
 - Infiltrativos (OBS: desmoplasia)
 - Fixado ao tecido circunjacente

Tumor benigno x Tumor maligno

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

- | | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Bem diferenciados:✓ Crescimento organizado✓ Núcleo uniforme✓ Baixa razão N:C✓ Atividade mitótica baixa✓ Ausência de invasão da membrana basal✓ Sem potencial metastático |  | <ul style="list-style-type: none">• Anaplásticos:✓ Crescimento desordenado (perda de polaridade e de moléculas de adesão)✓ Pleomorfismo e hipercromasia nuclear✓ Alta razão N:C✓ Alta atividade mitótica e mitose atípica (OBS: glicose)✓ Invasão da membrana basal✓ Com potencial metastático |
|---|---|--|

Nomenclatura

Nomenclatura dos principais tumores benignos e malignos

Origem	Benigno	Maligno
Mesenquimal		
Fibroblasto	fibroma	fibrossarcoma
Tecido adiposo	lipoma	lipossarcoma
Osso	osteoma	osteossarcoma
Cartilagem	condroma	condrossarcoma
Vasos sangüíneos	hemangioma	hemangiossarcoma
Vasos linfáticos	linfangioma	linfangiossarcoma
Músculo liso	leiomioma	leiomiossarcoma
Músculo estriado	rabdomioma	rabdomiossarcoma
Epitelial		
Projeções epiteliais	papiloma	carcinoma
Padrão glandular	adenoma	adenocarcinoma

Linfócitos

Melanócitos

linfoma/leucemia
mola

Nevo ou

melanoma

OBS: seminoma, glioma, mesotelioma,

Epidemiologia

Cancer Statistics, 2010

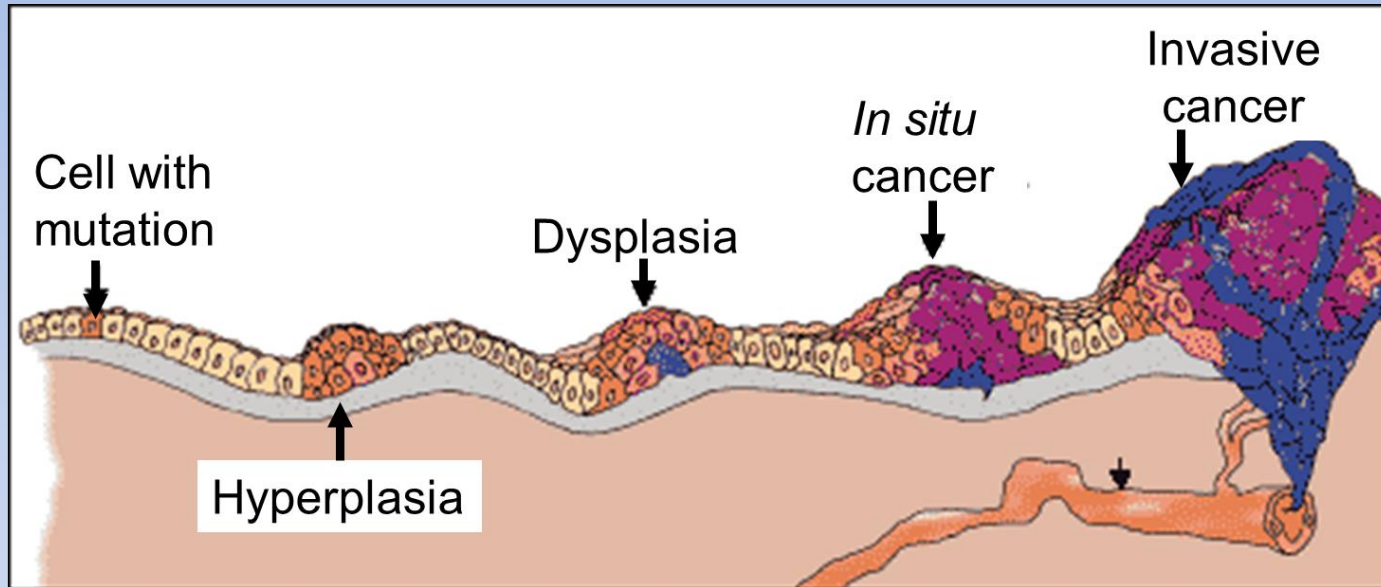
Estimated New Cases*

				Males	Females				
Prostate	217,730	28%				Breast	207,090	28%	
Lung & bronchus	116,750	15%				Lung & bronchus	105,770	14%	
Colon & rectum	72,090	9%				Colon & rectum	70,480	10%	
Urinary bladder	52,760	7%				Uterine corpus	43,470	6%	
Melanoma of the skin	38,870	5%				Thyroid	33,930	5%	
Non-Hodgkin lymphoma	35,380	4%				Non-Hodgkin lymphoma	30,160	4%	
Kidney & renal pelvis	35,370	4%				Melanoma of the skin	29,260	4%	
Oral cavity & pharynx	25,420	3%				Kidney&renal pelvis	22,870	3%	
Leukemia	24,690	3%				Ovary	21,880	3%	
Pancreas	21,370	3%				Pancreas	21,770	3%	
All sites	789,620	100%				All sites	739,940	100%	

Estimated Deaths

				Males	Females				
Lung & bronchus	86,220	29%				Lung & bronchus	71,080	26%	
Prostate	32,050	11%				Breast	39,840	15%	
Colon & rectum	26,580	9%				Colon & rectum	24,790	9%	
Pancreas	18,770	6%				Pancreas	18,030	7%	
Liver & intrahepatic bile duct	12,720	4%				Ovary	13,850	5%	
Leukemia	12,660	4%				Non-Hodgkin lymphoma	9,500	4%	
Esophagus	11,650	4%				Leukemia	9,180	3%	
Non-Hodgkin lymphoma	10,710	4%				Uterine corpus	7,950	3%	
Urinary bladder	10,410	3%				Multiple myeloma	6,190	2%	
Kidney & renal pelvis	8,210	3%				Brain & other nervous system	5,720	2%	
All sites	299,200	100%				All sites	270,290	100%	

Screening



- ✓ Papanicolau
- ✓ Mamografia
- ✓ PSA e toque retal
- ✓ Sangue oculto nas fezes e colonoscopia

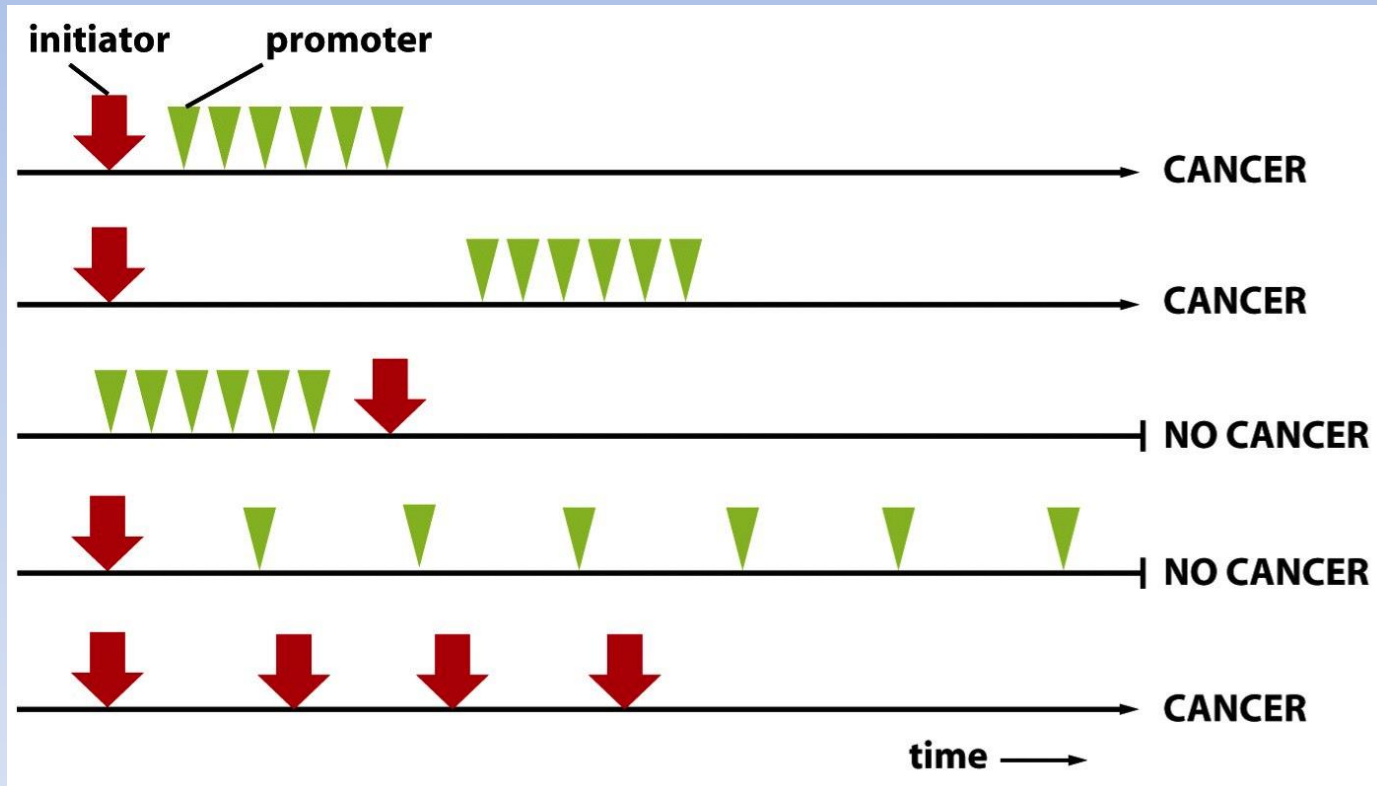
Lesões pré-neoplásicas

Precancerous Lesion	Cancer
Hyperplasia	
Endometrial hyperplasia	Endometrial carcinoma
Breast—lobular and ductal hyperplasia	Breast carcinoma
Liver—cirrhosis of the liver (injury to cells followed by extensive regeneration)	Hepatocellular carcinoma
Dysplasia¹	
Cervix	Squamous carcinoma of cervix
Skin	Squamous carcinoma
Bladder	Transitional cell carcinoma
Bronchial epithelium	Lung carcinoma
Metaplasia²	
Glandular metaplasia of esophagus	Adenocarcinoma of esophagus
Inflammatory lesions	
Ulcerative colitis	Carcinoma of colon
Atrophic gastritis	Carcinoma of stomach
Autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis	Malignant lymphoma, thyroid carcinoma
Benign neoplasms	
Colonic adenoma	Carcinoma of colon
Neurofibroma	Malignant peripheral-nerve-sheath tumor (malignant schwannoma)

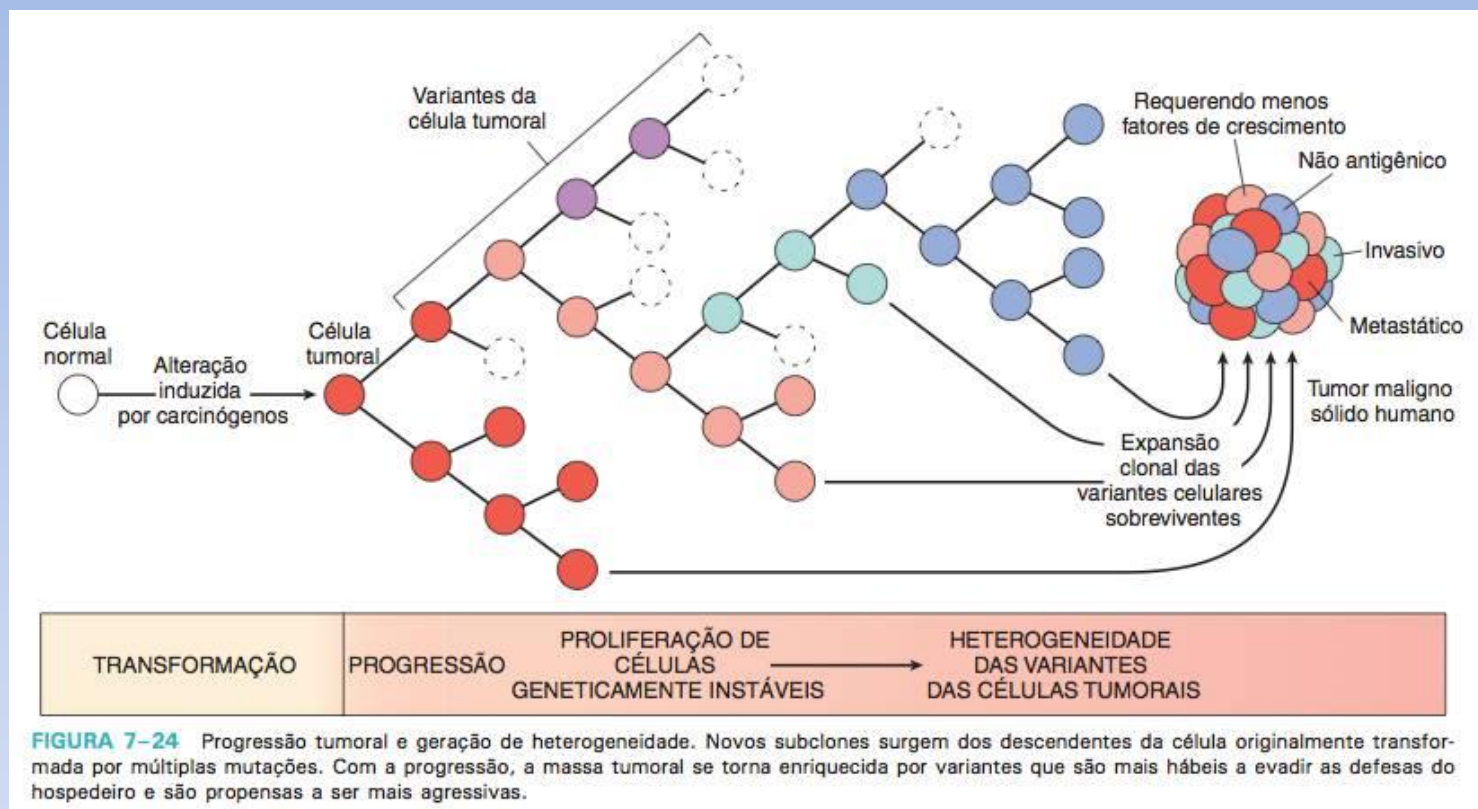
Carcinogênese

- ✓ O dano genético não letal está no cerne da carcinogênese
- ✓ Quatro classes de genes reguladores normais são os principais alvos do dano genético:
 - Os proto-oncogenes;
 - Os genes supressores de tumor; OBS: haploinsuficiência
 - Os genes que regulam a apoptose e
 - Os genes envolvidos no reparo do DNA
- ✓ Carcinógenos são agentes químicos, físicos ou biológicos que danificam o DNA, aumentando o risco de câncer.

Iniciador x Promotor



Progressão tumoral



- ✓ Múltiplas mutações se acumulam independentemente gerando subclones com capacidades variadas
- ✓ Seleção imune e não-imune (peritos em sobrevivência, crescimento, invasão e metástase)

Carcinógenos químicos

Carcinógeno	Câncer associado	Comentários
Aflatoxinas	Carcinoma hepatocelular	Produzidas por fungos <i>Aspergillus</i> , que podem contaminar grãos
Agentes alquilantes	Leucemia/Linfoma	Efeito colateral de quimioterapia
Álcool	Carcinoma de células escamosas da orofaringe e do esôfago, carcinoma pancreático e carcinoma hepatocelular	Produção de acetaldeído e EROs
Arsênico	Carcinoma de células escamosas da pele, câncer de pulmão e angiosarcoma do fígado	Presente na fumaça do cigarro; utilizado em herbicidas, fungicidas e ligas metálicas
Asbesto	Câncer de pulmão e mesotelioma	Trabalhadores de construções e estaleiros e encanadores têm contato

Carcinógenos químicos

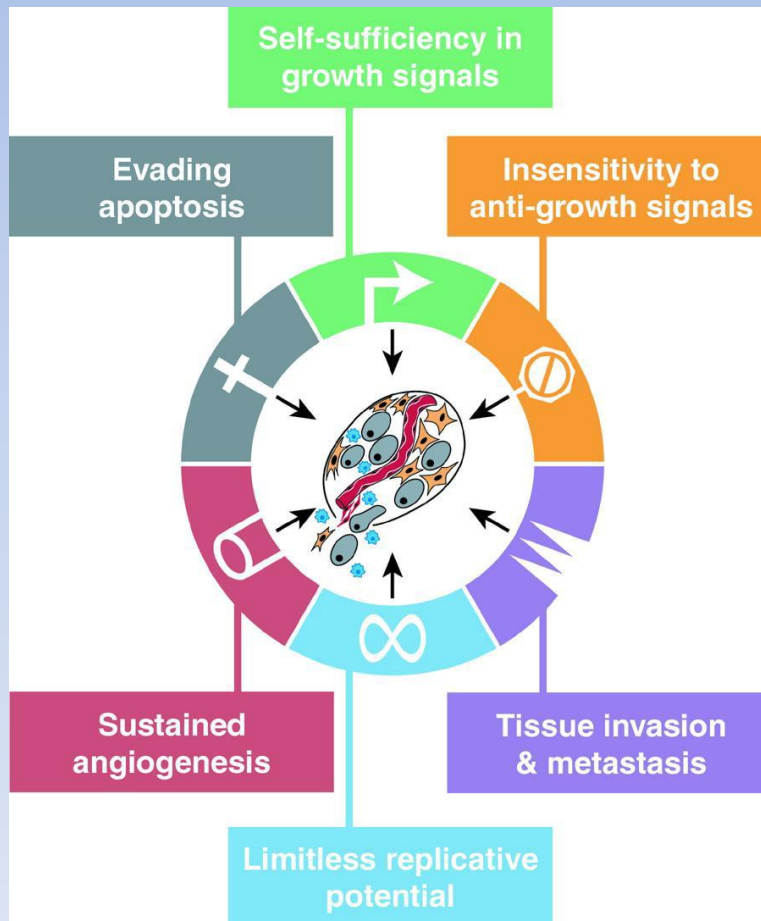
Carcinógeno	Câncer associado	Comentários
Fumaça de cigarro	Carcinoma de orofaringe, esôfago, pulmão, rim e bexiga	Hidrocarbonetos policíclicos são particularmente carcinogênicos
Nitrosaminas	Câncer de estômago	Encontradas em comidas defumadas
Cloreto de vinila	Angiosarcoma do fígado	Exposição ocupacional; utilizado para fazer PVC, usado em canos
Níquel, crômio, berílio ou sílica	Câncer de pulmão	Exposição ocupacional
Naftilamina	Câncer de bexiga	Presente na fumaça do cigarro e nos corantes azo (muito utilizados na indústria têxtil)

Carcinógenos biológicos e físicos

Vírus oncogênicos	Câncer associado
EBV	Carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt e linfoma do SNC em pacientes com AIDS
HHV-8	Sarcoma de Kaposi
HBV e HCV	Carcinoma hepatocelular
HTLV-1	Linfoma de células T do adulto
HPV de alto risco (16, 18, 31 e 33)	Carcinoma de células escamosas da vulva, vagina, ânus e colo de útero; adenocarcinoma de colo de útero

Tipo de radiação	Câncer associado	Comentários
Ionizante (radioterapia e reatores nucleares)	Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica e carcinoma papilar da tireoide	Geram radicais hidroxila
Não-ionizante	Carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas da pele e melanoma	Encontradas em comidas defumadas

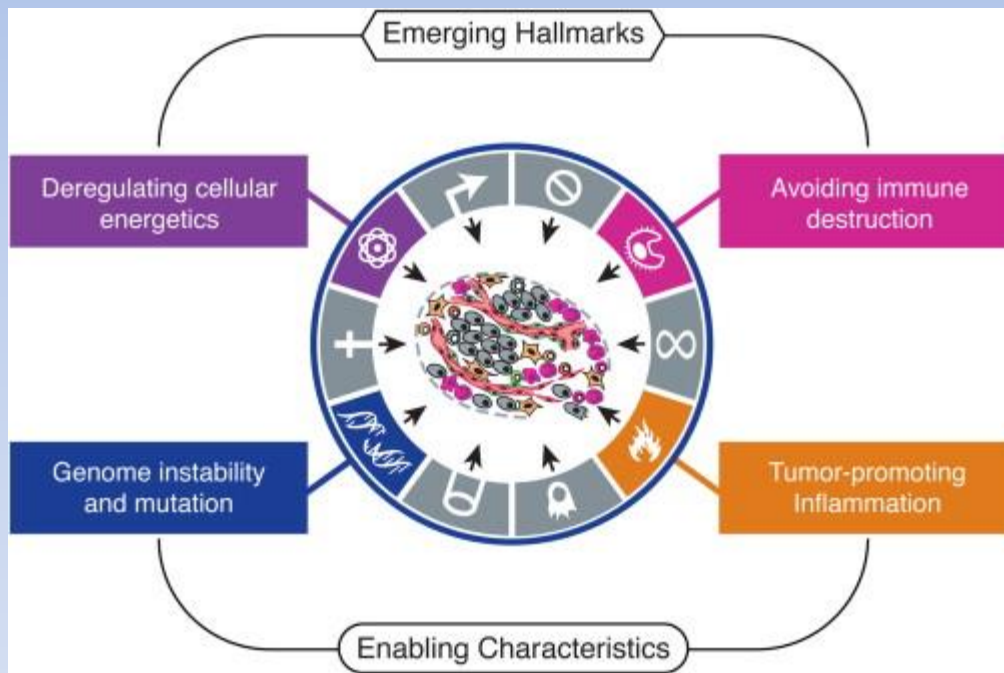
As “marcas registradas” do câncer



- ✓ Evasão da apoptose
- ✓ Autossuficiência em sinais de crescimento
- ✓ Insensibilidade a sinais anticrescimento
- ✓ Invasão tecidual e metástase
- ✓ Potencial replicativo não limitado
- ✓ Angiogênese mantida

D. Hanahan, R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer, Cell 100 (2000) 57 – 70.

As “marcas registradas” do câncer

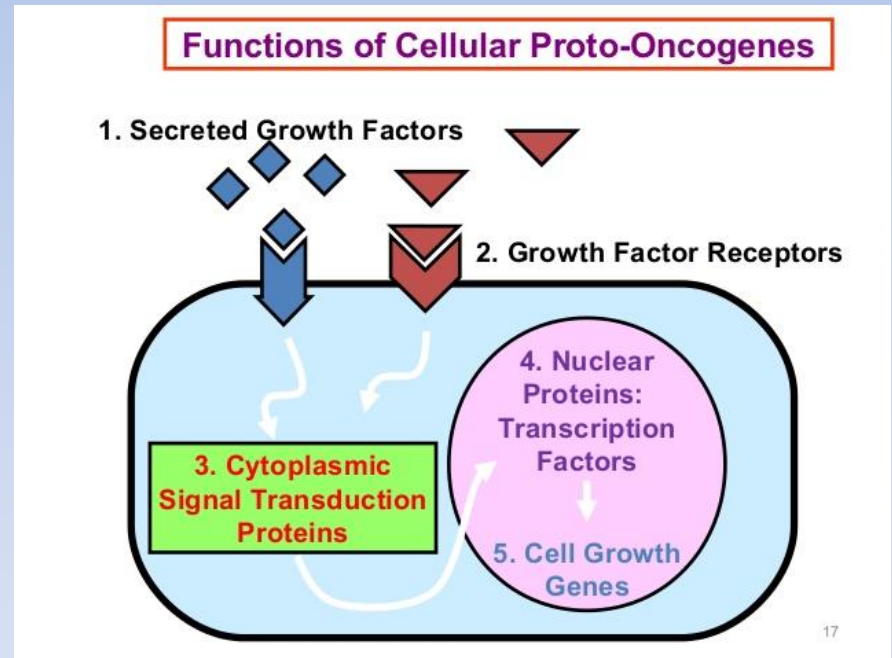


Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646–674.

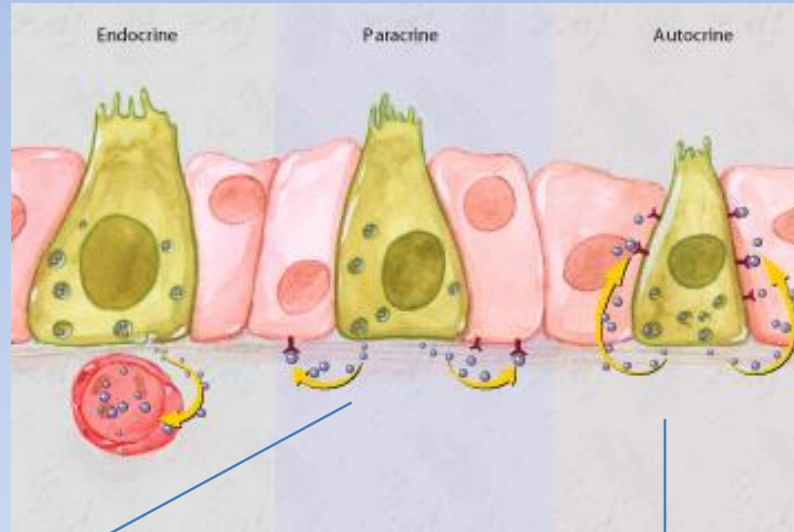
- ✓ Instabilidade genômica
- ✓ Ambiente Inflamatório favorável ao crescimento tumoral
- ✓ Desregulação do metabolismo energético celular
- ✓ Escape à destruição imune

Autossuficiência nos sinais de crescimento: oncogenes

- ✓ Para compreender a natureza das oncoproteínas e seu papel no câncer, é necessário conhecer as etapas que caracterizam a proliferação celular normal.
- ✓ Proteínas codificadas pelos proto-oncogenes podem atuar como:
fatores de crescimento ou como seus receptores, como transdutores de sinal, como fatores de transcrição ou como componentes do ciclo celular.



Fatores de crescimento

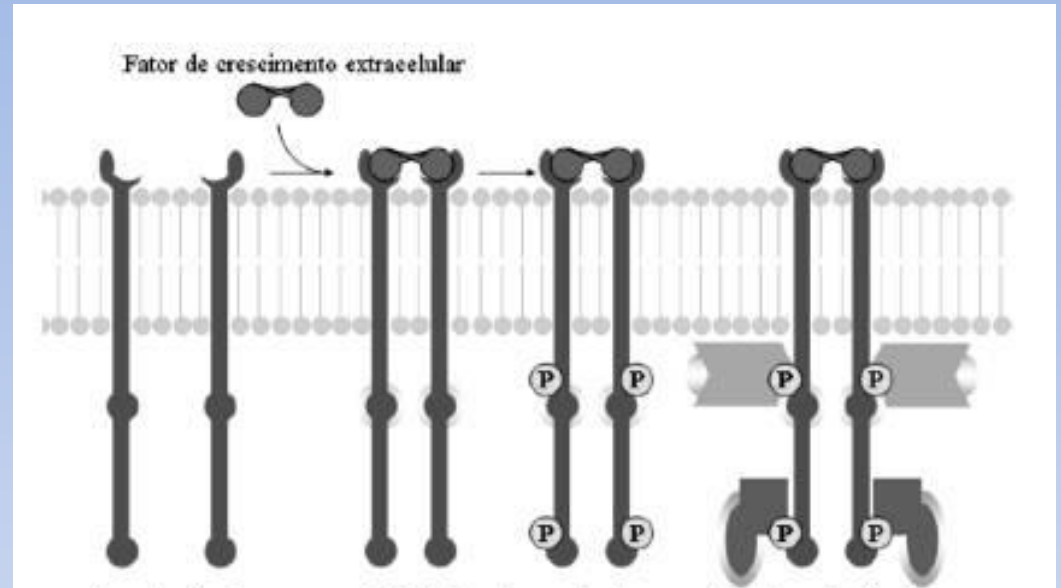


Maioria dos
fatores de
crescimento
solúveis normais

Tipo de sinalização adquirida por
muitas células neoplásicas. Exemplo:
PDGF – PDGFR em glioblastomas e
TGF- α – EGFR em sarcomas

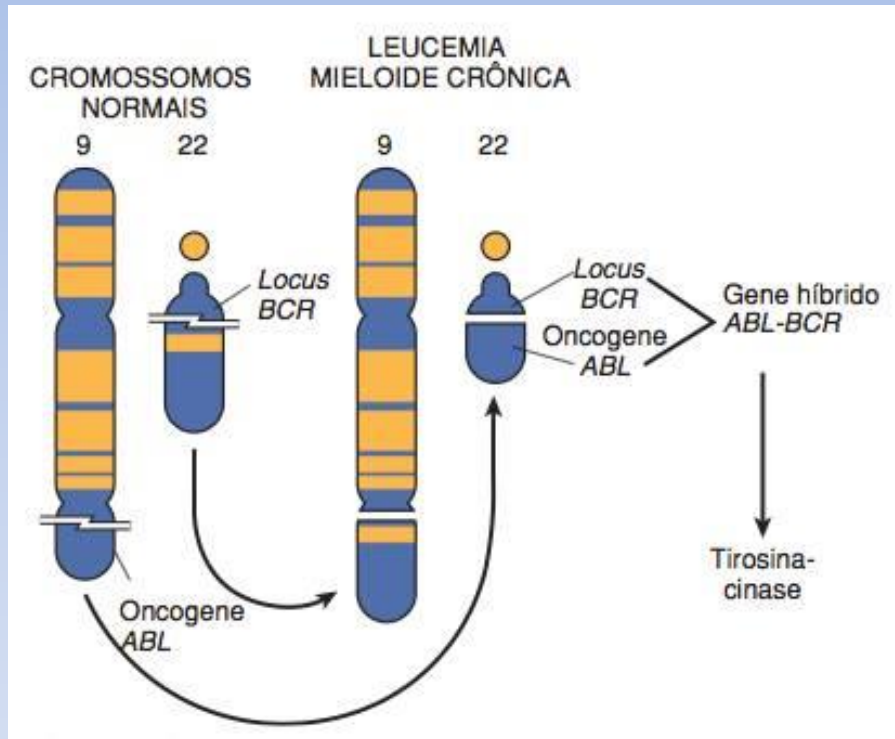
Receptores de fator de crescimento

- ✓ Maioria é do tipo tirosina-quinase
- ✓ Versões oncogênicas: mutações geram dimerização constitucional ou superexpressão



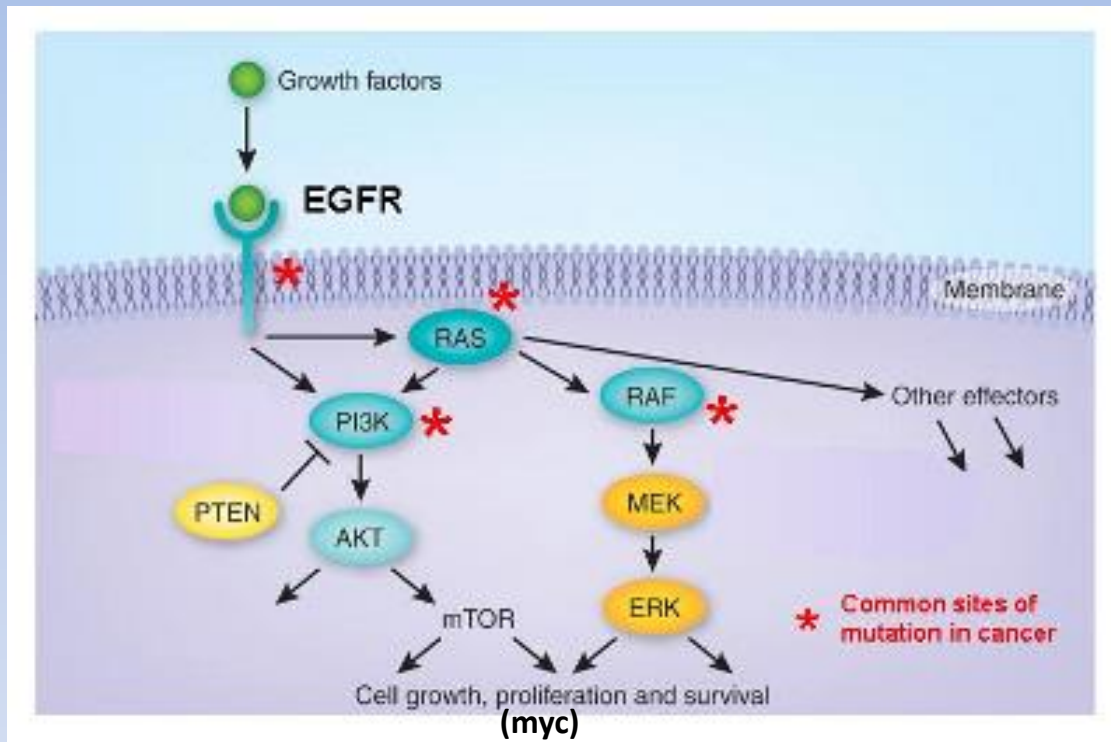
Receptores	Função	Mecanismo	Tumor associado
HER2 (ERBB2)	Receptor de fator de crescimento epitelial	Amplificação	Subtipo de câncer de mama (Trastuzumab)
RET	Receptor de fator de crescimento neuronal	Mutação pontual	NEM 2A, NEM 2B e carcinoma medular esporádico da tireoide
KIT	Receptor de fator de crescimento de células-tronco	Mutação pontual	Tumor do estroma gastrointestinal

Transdutores de sinal



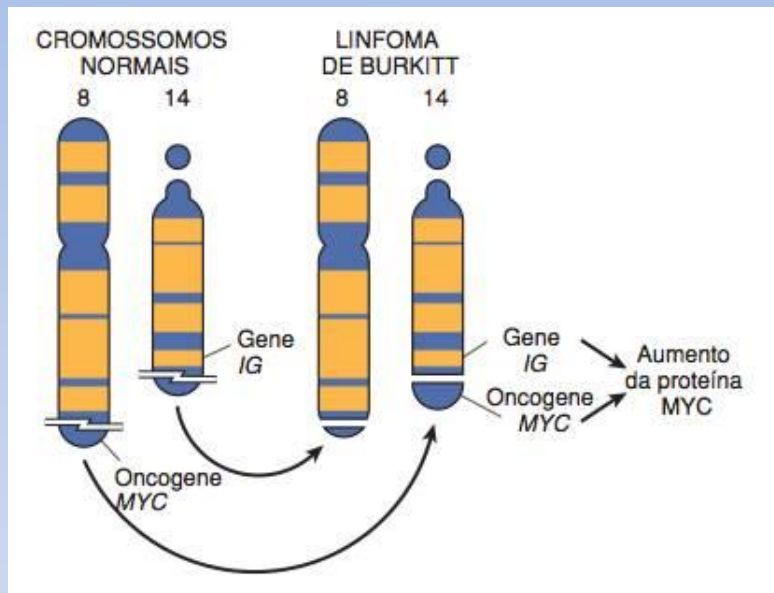
- ✓ Cromossomo filadélfia:
- Tirosina quinase não associada a receptor
- Translocação (9; 22)
- Presente na leucemia mieloide crônica e na leucemia linfoblástica aguda
- Mesilato de imatinib

Proto-oncogene RAS



- ✓ 30% de todos os tumores humanos contêm versões mutadas (Ex: carcinomas de pulmão, cólon, pâncreas, endométrio e bexiga)
- ✓ Pequena GTPase cujo ciclo bem ordenado depende GEFs e GAPs
- ✓ Mutações a jusante podem simular mutações em RAS (Ex: melanoma)

Fatores de transcrição



- ✓ C-MYC → Linfoma de Burkitt
- ✓ N-MYC → Neuroblastoma
- ✓ L-MYC → Carcinoma de pequenas células do pulmão

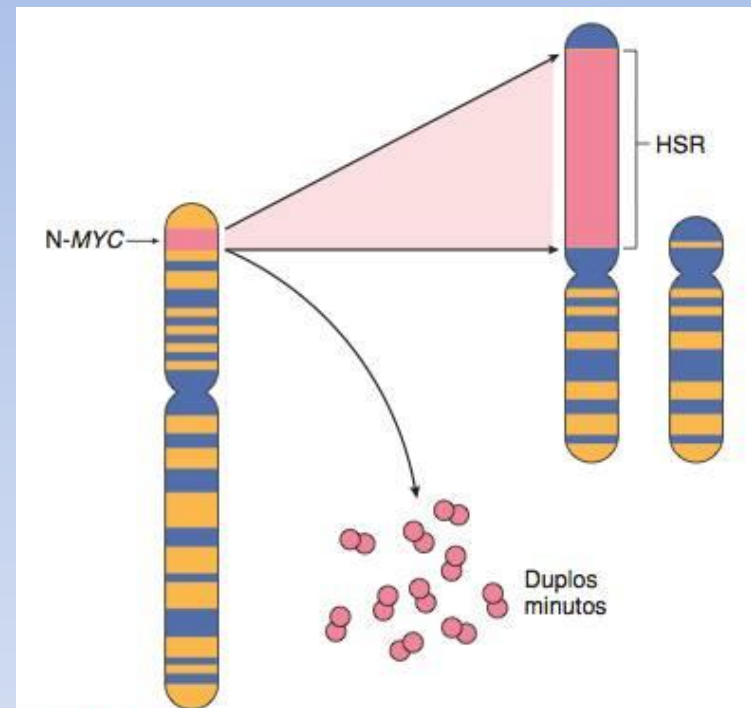
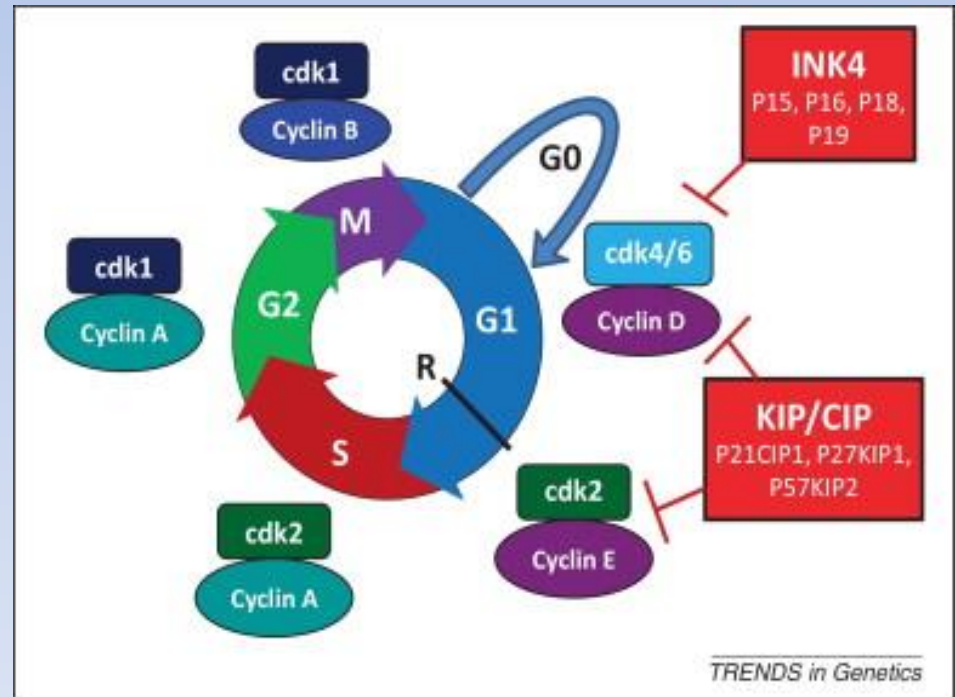
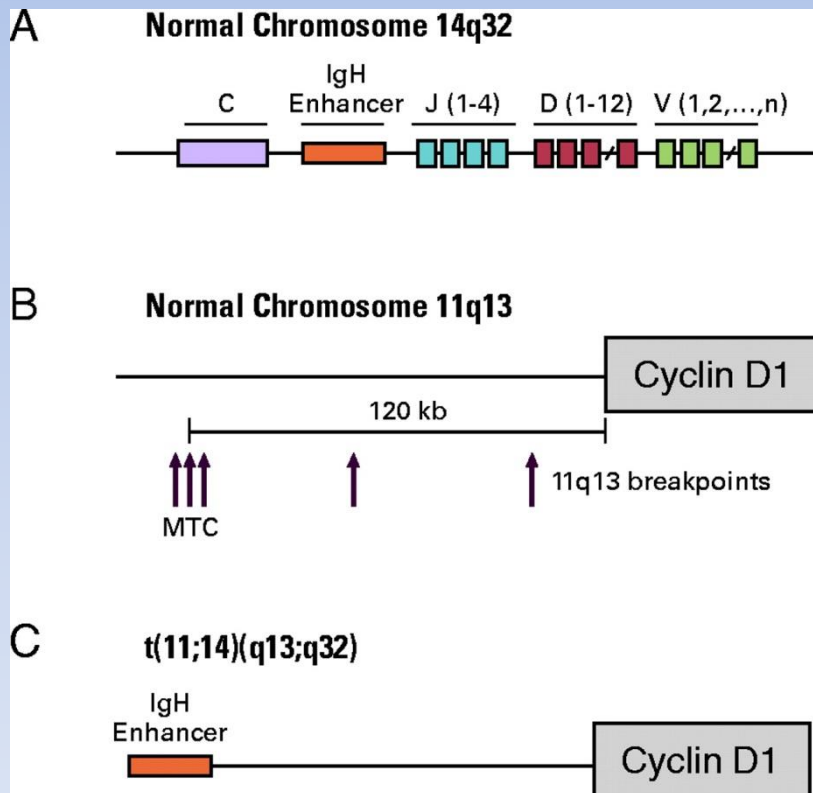


FIGURA 7-28 Amplificação do gene N-MYC em neuroblastomas humanos. O gene N-MYC, normalmente presente no cromossomo 2p, torna-se amplificado e é observado ou como duplos minutos extracromossômicos, ou como uma região de coloração homogênea (HSR)

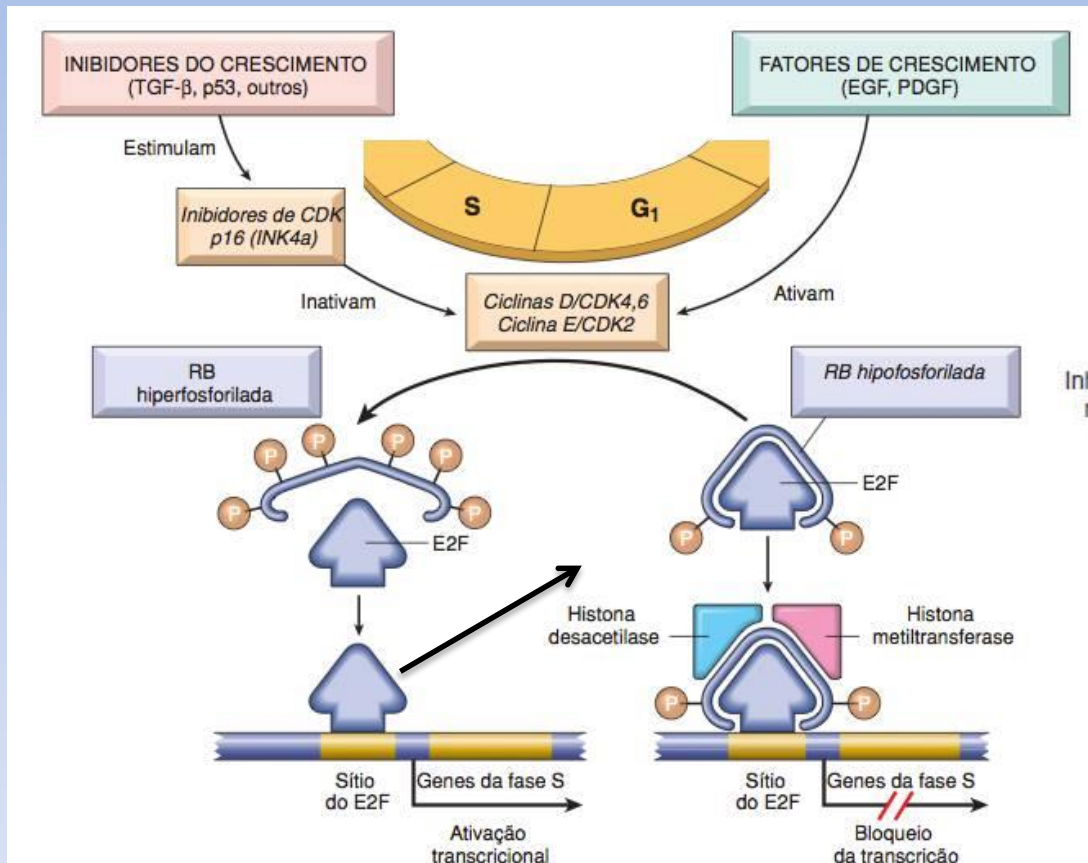
Reguladores do ciclo celular

✓ Translocação (11;14) no
Linfoma de células do manto

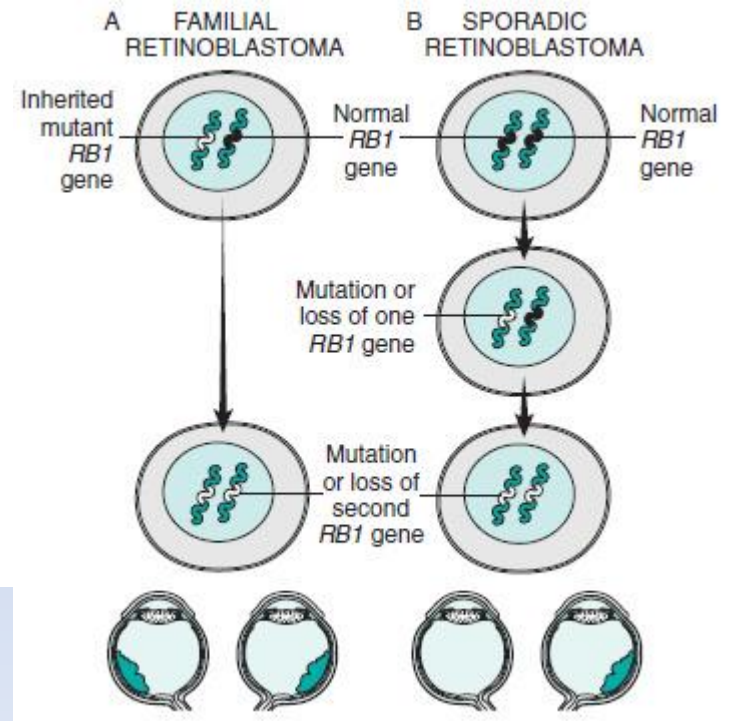
✓ Amplificação de CDK4 no
melanoma; mutação em p16 no
melanoma e câncer de pâncreas



O gene supressor de tumor RB

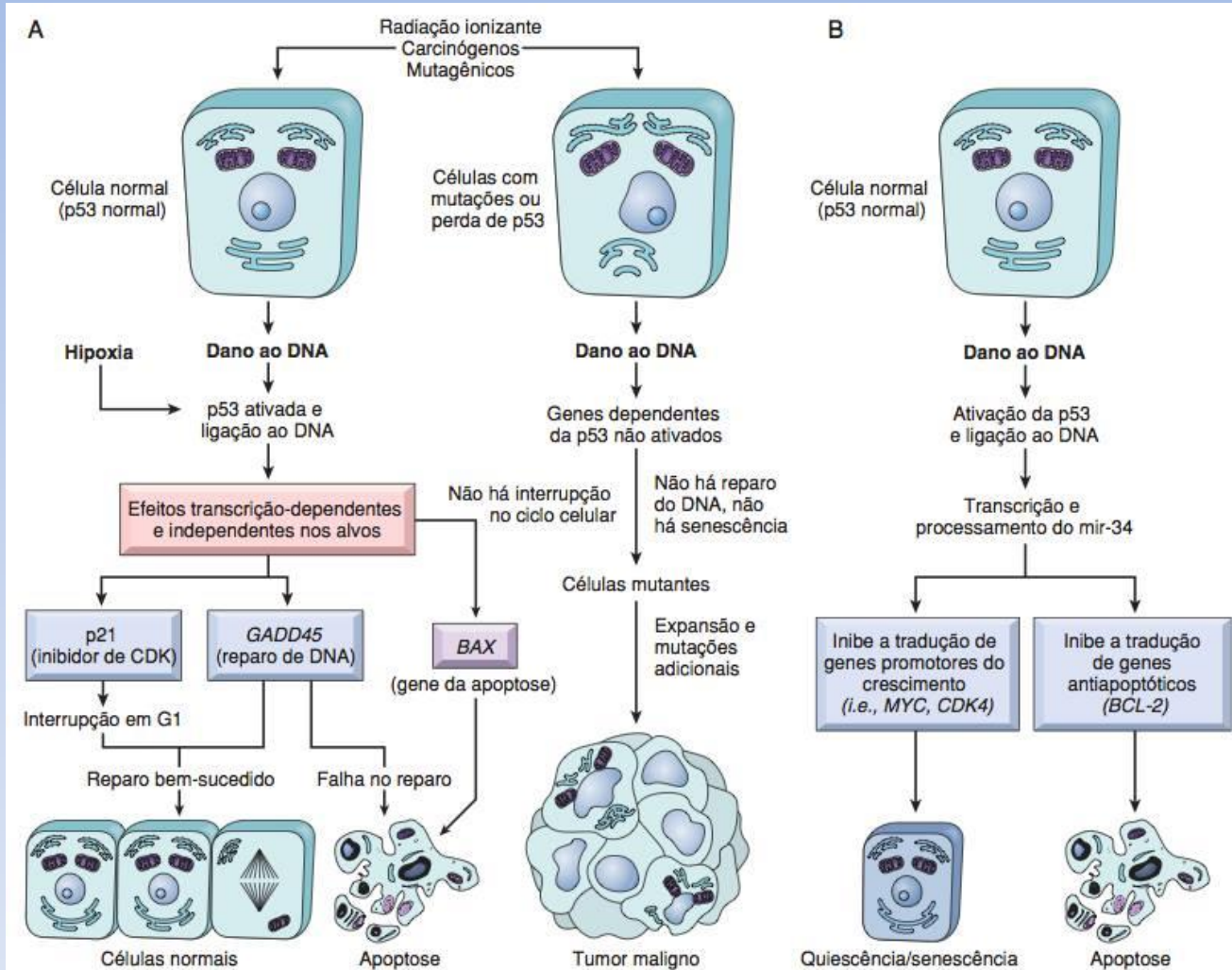


Retinoblastoma bilateral e osteossarcoma Retinoblastoma unilateral



✓ Proteína E7 do HPV

P53: guardião do genoma

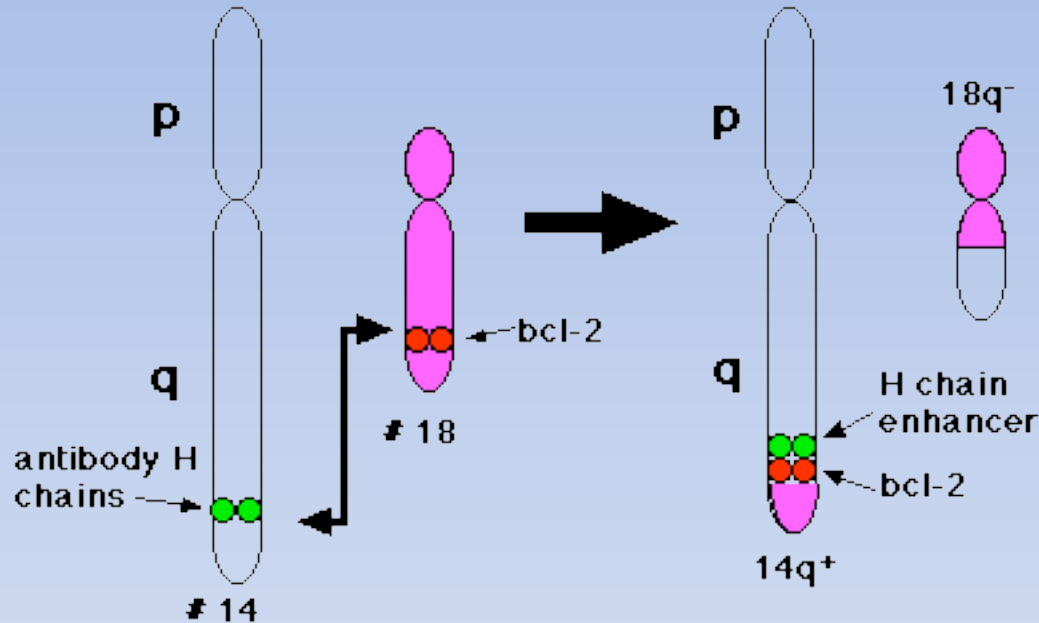


- ✓ Pouco mais de 50% dos tumores humanos têm mutações nesse gene
- ✓ Mutação na linhagem germinativa resulta na Síndrome de Li-Fraumeni
- ✓ Proteína E6 do HPV

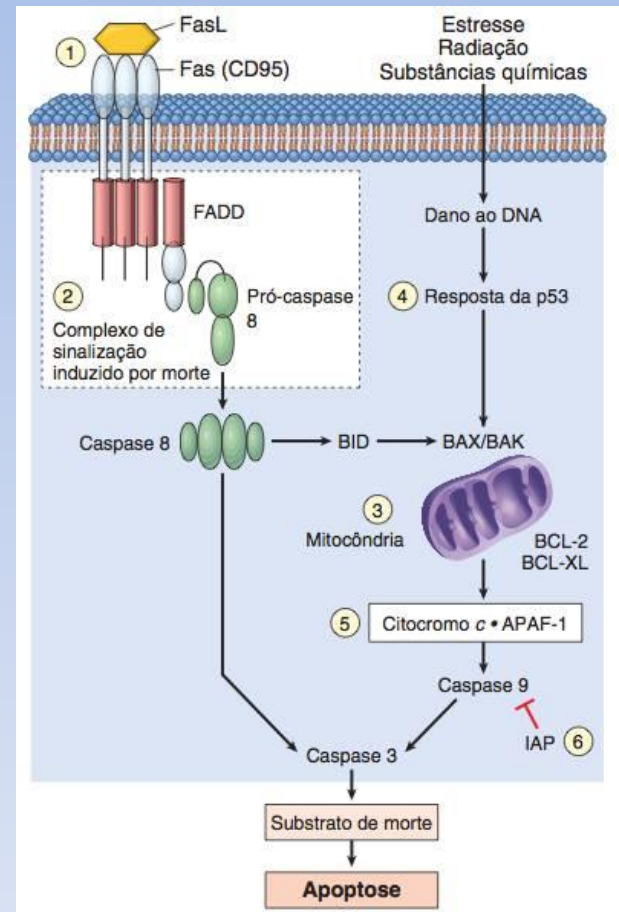
Outros supressores de tumor

GENE	FUNCTION	ASSOCIATED CANCERS 1
<i>APC</i>	Prevents nuclear transcription (degrades catenin, an activator of nuclear transcription)	Inherited mutation (AD): familial polyposis (colorectal carcinoma) Somatic mutations: colon and stomach cancer
<i>BRCA1/BRCA2</i>	Regulates DNA repair	Inherited mutation: female breast, ovary carcinomas; carcinoma male breast
<i>NF1</i>	Inhibits RAS signal transduction; cell cycle inhibitor	Inherited mutation (AD): neurofibromatosis type 1: pheochromocytoma, Wilms tumor, neurofibrosarcomas Somatic mutation: neuroblastoma
<i>NF2</i>	Cytoskeletal stability (facilita a inibição por contato mediada pela E-caderina)	Inherited mutation (AD): neurofibromatosis type II: bilateral acoustic neuromas (schwannoma), meningioma Somatic mutation: schwannoma, meningioma
<i>TGF-β</i>	Inhibits G ₁ to S phase	Inherited mutation: familial stomach cancer Somatic mutation: pancreatic and colorectal carcinomas
<i>VHL</i>	Regulates nuclear transcription (responsável pela ubiquitinação do HIF)	Inherited mutation (AD): von Hippel–Lindau syndrome: cerebellar hemangioblastoma, retinal angioma, renal cell carcinoma (bilateral), pheochromocytoma (bilateral)
<i>WT1</i>	Regulates nuclear transcription	Inherited mutation (AD): Wilms tumor Sporadic mutation: Wilms tumor

Evasão da apoptose

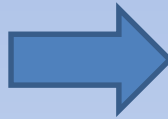


- ✓ Linfoma de células B do tipo folicular: superexpressão de Bcl2 devido à translocação (14; 18)

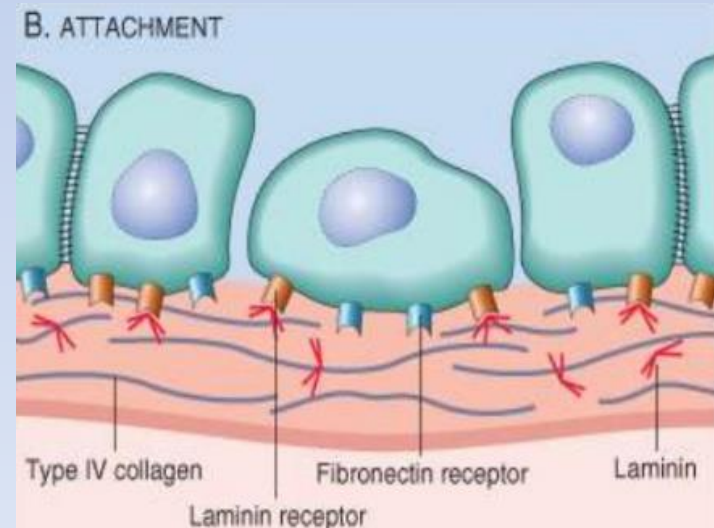
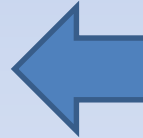
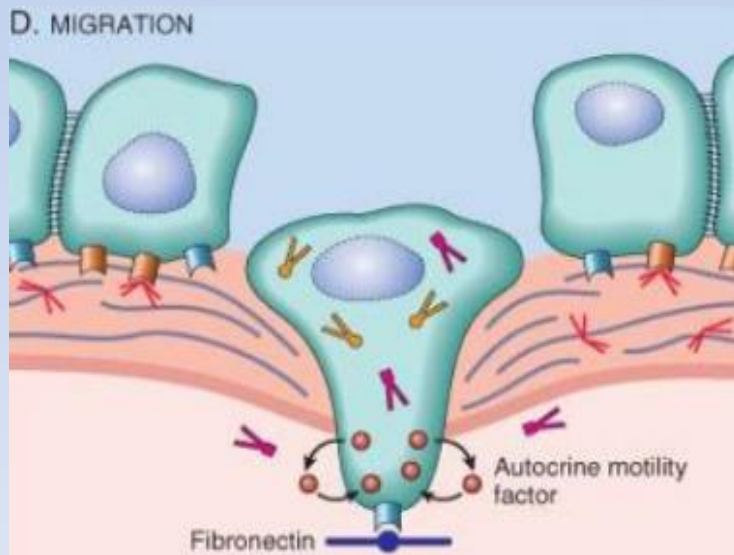


Invasão tumoral e metástase

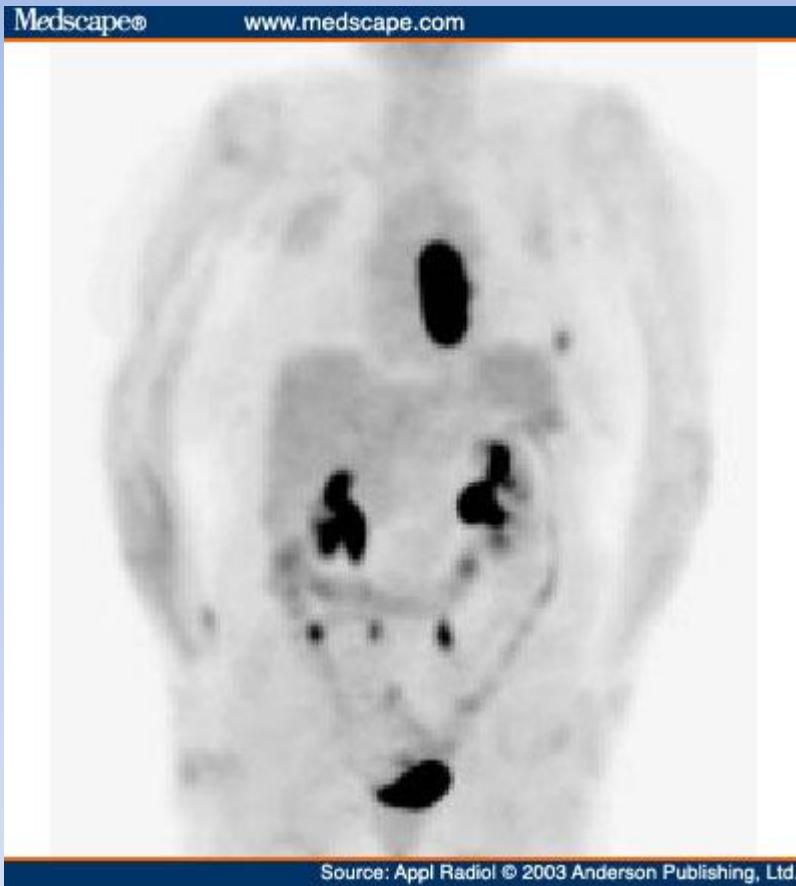
Afrouxamento das
junções intercelulares
(perda da E-caderina)



Degradação da membrana
basal (produção de
colagenase tipo IV e
ativador de plasminogênio)



Invasão tumoral e metástase



OBS: Fluorodesoxiglicose

- ✓ Disseminação linfática: característica de carcinomas (OBS: fase hematogênica)
- ✓ Disseminação hematogênica: característica de sarcomas
- ✓ Exceções: carcinoma de células renais, hepatocelular, folicular da tireoide e coriocarcinoma
- ✓ Semeadura das cavidades corporais: câncer de ovário, câncer de pulmão e glioblastoma multiforme

Angiogênese → Hipóxia → HIF1 α → FGF e VEGF

Potencial de
replicação ilimitado → *Upregulation* da telomerase

Escape do
sistema imune → *Downregulation* do MHC I
→ *Upregulation* do PD-L1
(acoplamento de PD-L1 com o
seu receptor PD-1 em células T
fornece um sinal que inibe a
ativação e proliferação de
células T; anticorpo no câncer
de bexiga e pulmão)

Marcadores tumorais

- ✓ Proteínas liberadas pelo tumor no plasma
- ✓ Úteis para *screening* e para monitorar resposta ao tratamento ou recorrência do tumor
- ✓ NUNCA SÃO DIAGNÓSTICOS!

- CEA - Monitor **colorectal**, breast, lung cancer
- CA-125 - **Ovarian** cancer monitoring
- CA15-3 - Monitor recurrences of **breast** cancer
- AFP - **Germ cell** tumors, **liver** cancer
- Total PSA - Screen and monitor **prostate** cancer
- Free PSA - Distinguish prostate cancer from BPH
- HCG - **Germ cell** and **trophoblastic** tumors

Estadiamento

Tumor Primário (T)

Tis - Carcinoma "in situ"

T1 - Tumor com invasão da submucosa

T2 - Tumor com invasão muscular

T3 - Infiltração da gordura perivesical

T4 - Invasão de estruturas adjacentes

Linfonodos Regionais (N)

N0 - Sem metástases em linfonodos

N1 - Metástase < 2 cm em um linfonodo

N2 - Metástase 2 a 5 cm ou em vários linfonodos < 5 cm

N3 - Metástases única ou múltiplas > 5 cm

Metástases à Distância (M)

M0 - Sem metástases à distância

M1 - Metástases à distância presentes

