



# Fisiopatologia das neoplasias

Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

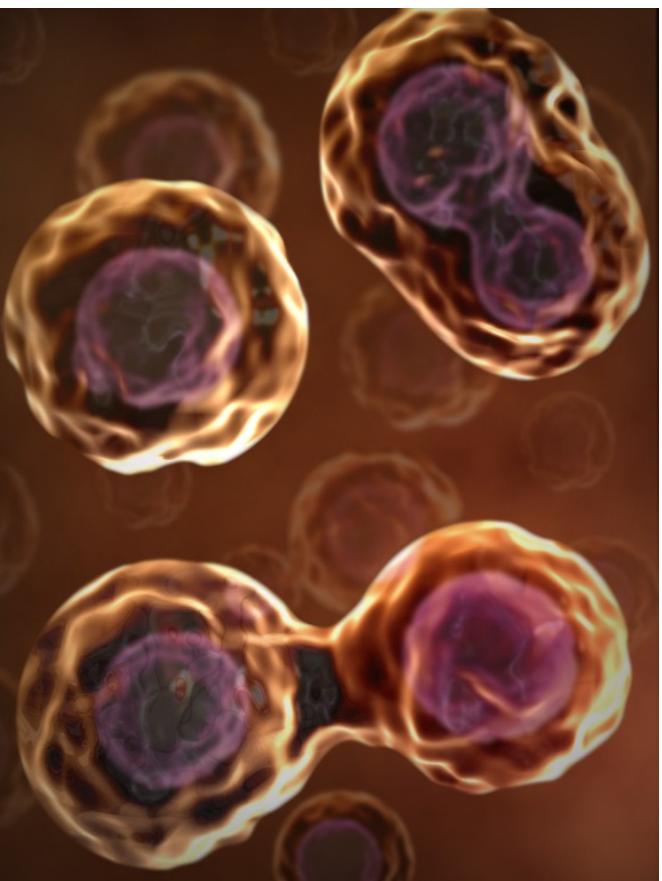
Coordenador Médico – Oncologia Clínica

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

# O que é Câncer?



- Definição: anormalidade do crescimento celular
  - **Nível celular**
    - Proliferação celular excessiva
    - Crescimento sem controle
    - Extensão a órgãos e tecidos vizinhos
    - Metástases
  - **Nível molecular**
    - Alterações genéticas



Divisão celular desordenada

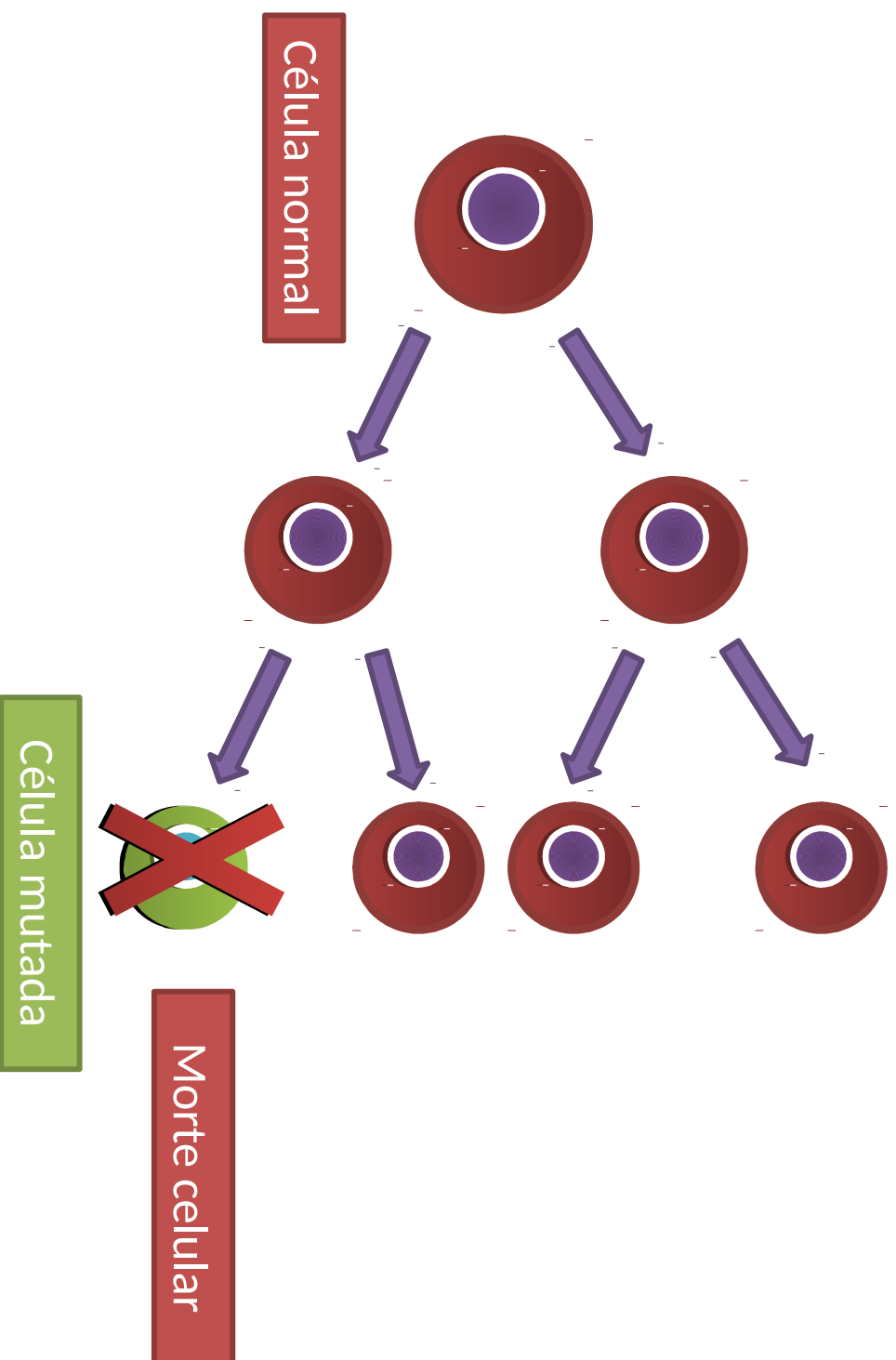


Tumores ou neoplasias

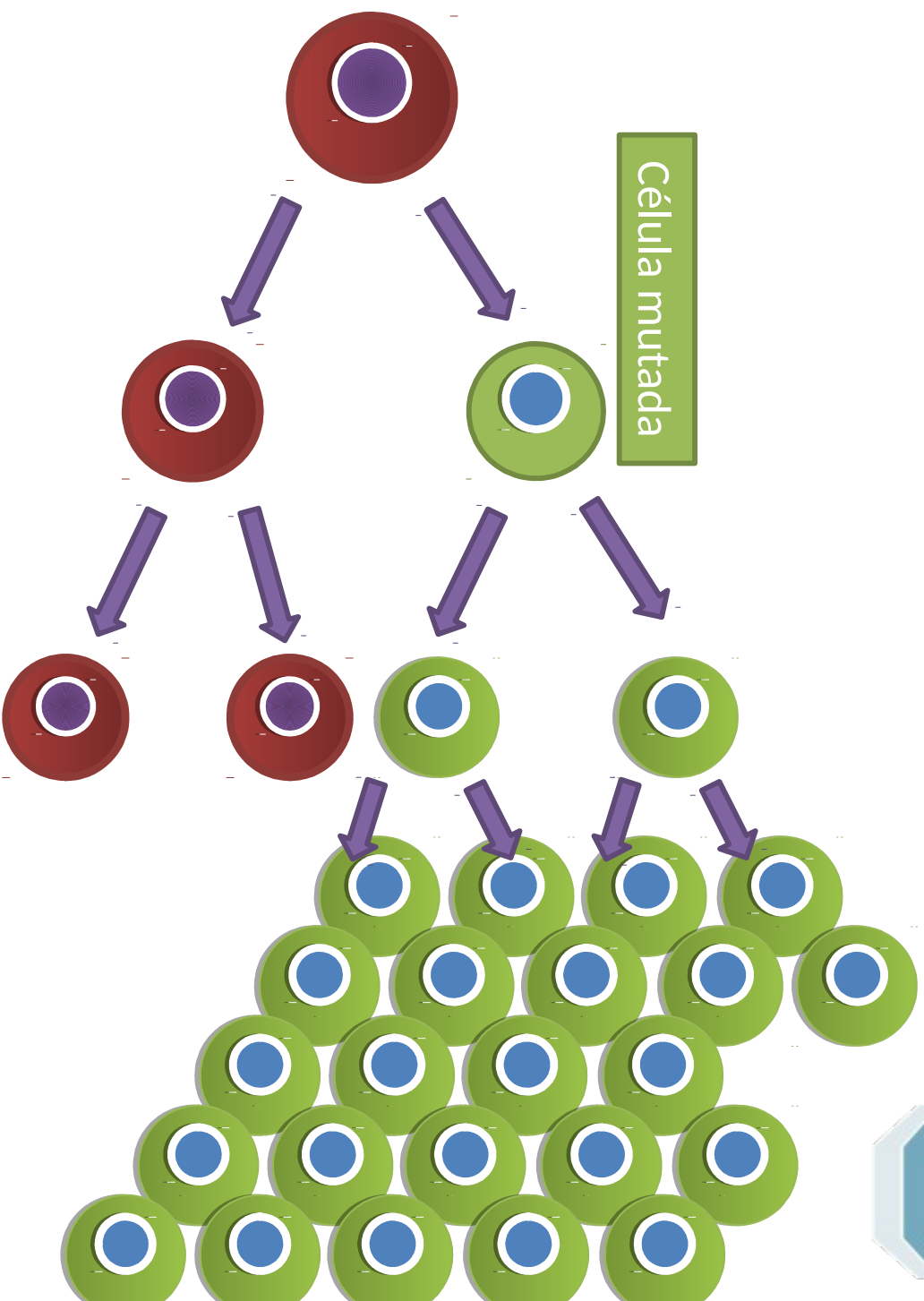
**Tumor benigno**

**Tumor maligno = câncer**  
**invasão**  
**metástase**

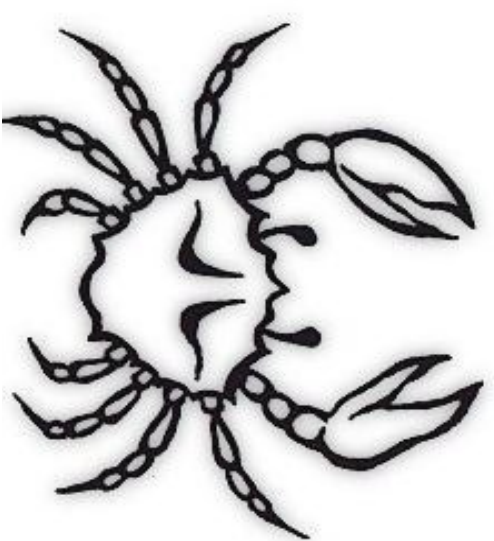
# Divisão celular normal



# Divisão celular: neoplasia



- Hipócrates



**500 a. C.**  
**Grécia**  
***carcinos***

# Carcinoma – termo cunhado por Hipócrates

- 1900 - Paul Erlich desenvolve roedores híbridos
- 1943 - utilização de alquilantes em doenças hematopoéticas
- 1960 - primeira cura, em D. de Hodgkin

- 1976: oncogenes celulares correspondentes a oncogenes virais
- Conceito de transformação
- Identificação de genes supressores de tumor
- Citogenética: translocações específicas que levam à produção de proteínas quiméricas oncogênicas (*BCR-ABL*, t9,22, cromossomo Philadelphia)
- *RB1*: primeiro gen supressor de tumor identificado

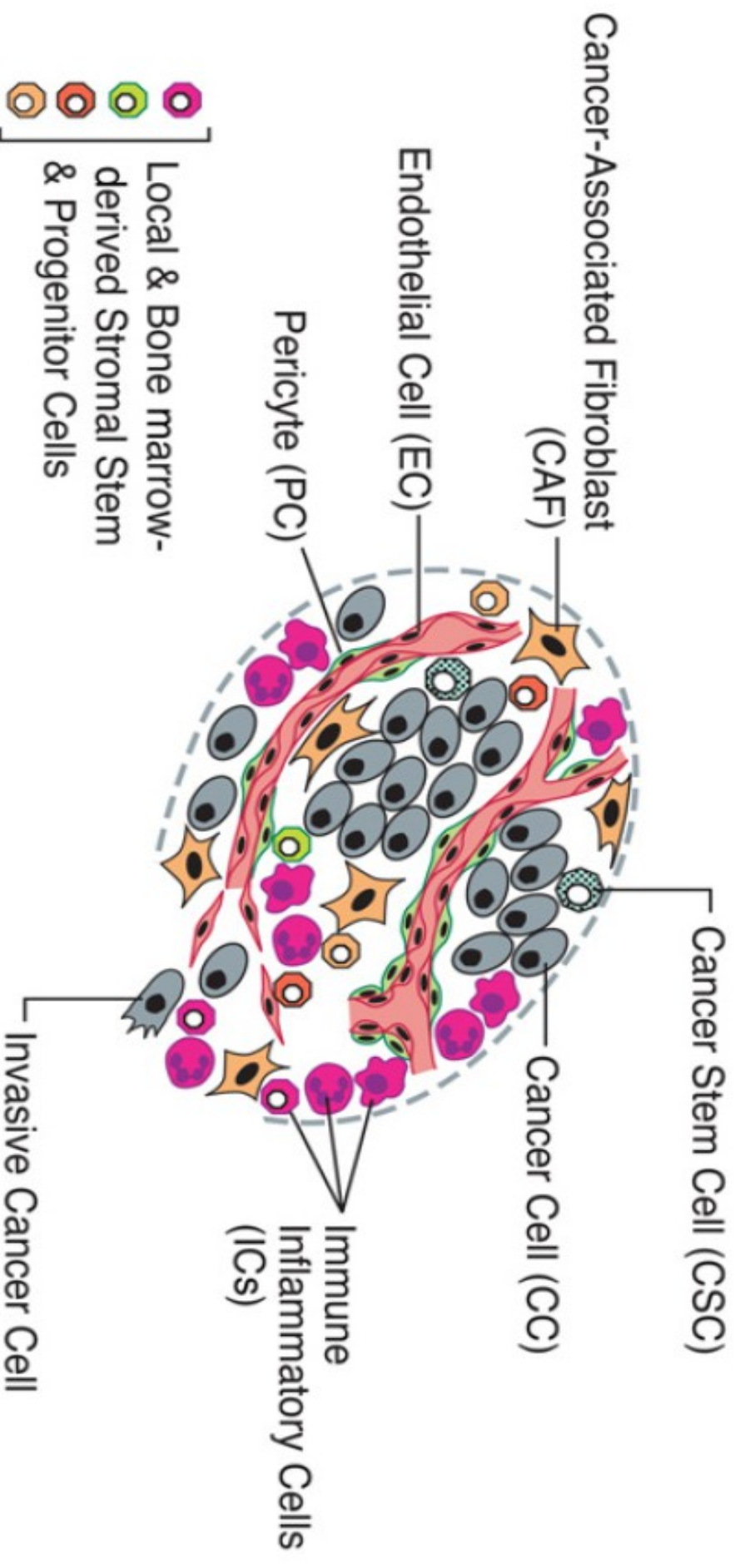


# Genes

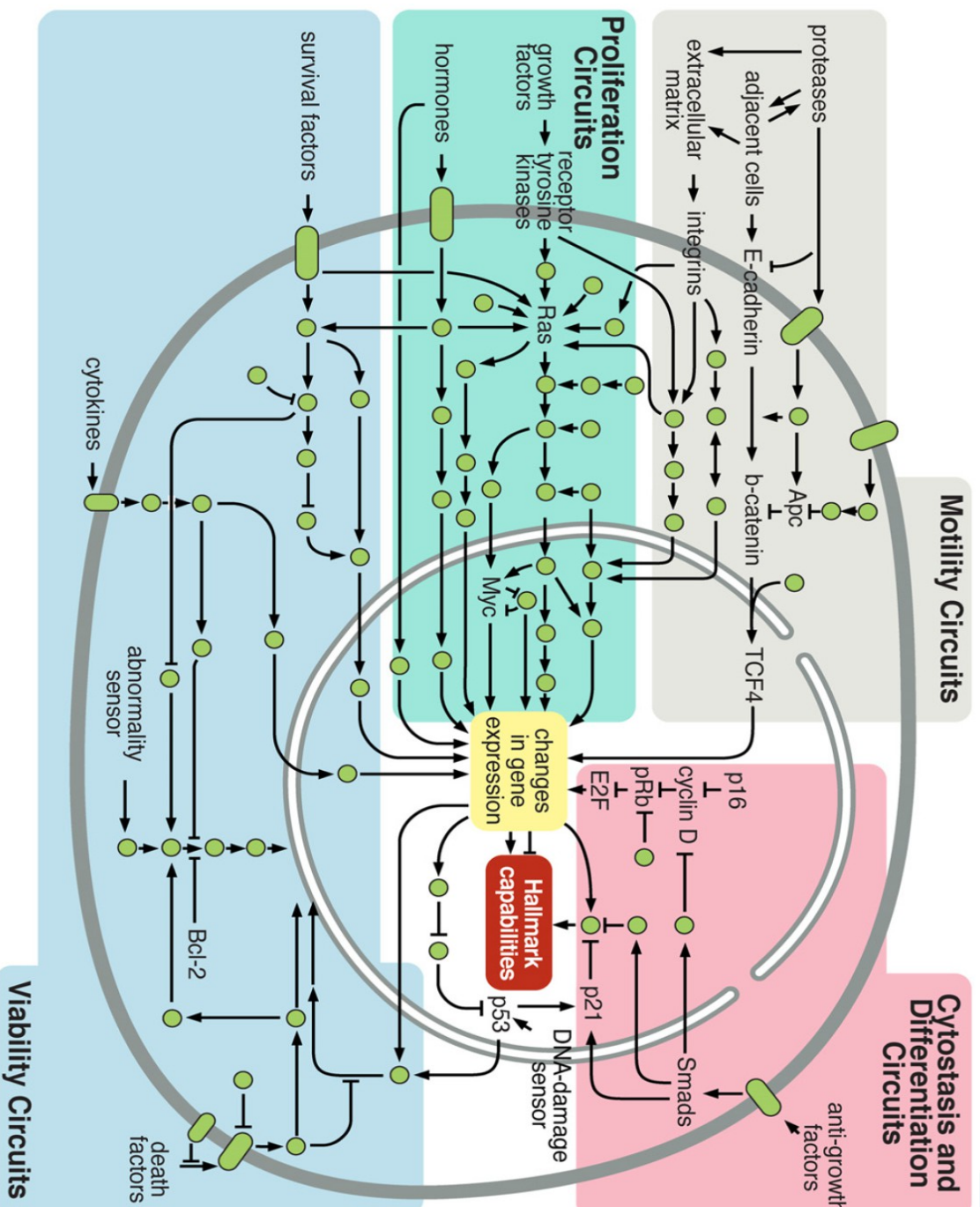


- Oncogenes: dominantes a nível celular, levam a ganho de função
  - Fatores de crescimento
  - Fatores de transdução
  - Receptores celulares
- Genes supressores de tumor: recessivos a nível celular, levam a perda de função
  - *Down regulation* do ciclo celular
  - Exemplos: p53, Rb
- 1% dos genes (291 de 25.000) contribuem para o fenótipo neoplásico
- 90% mutações somáticas
- 20% mutações germinativas
- 10% ambas

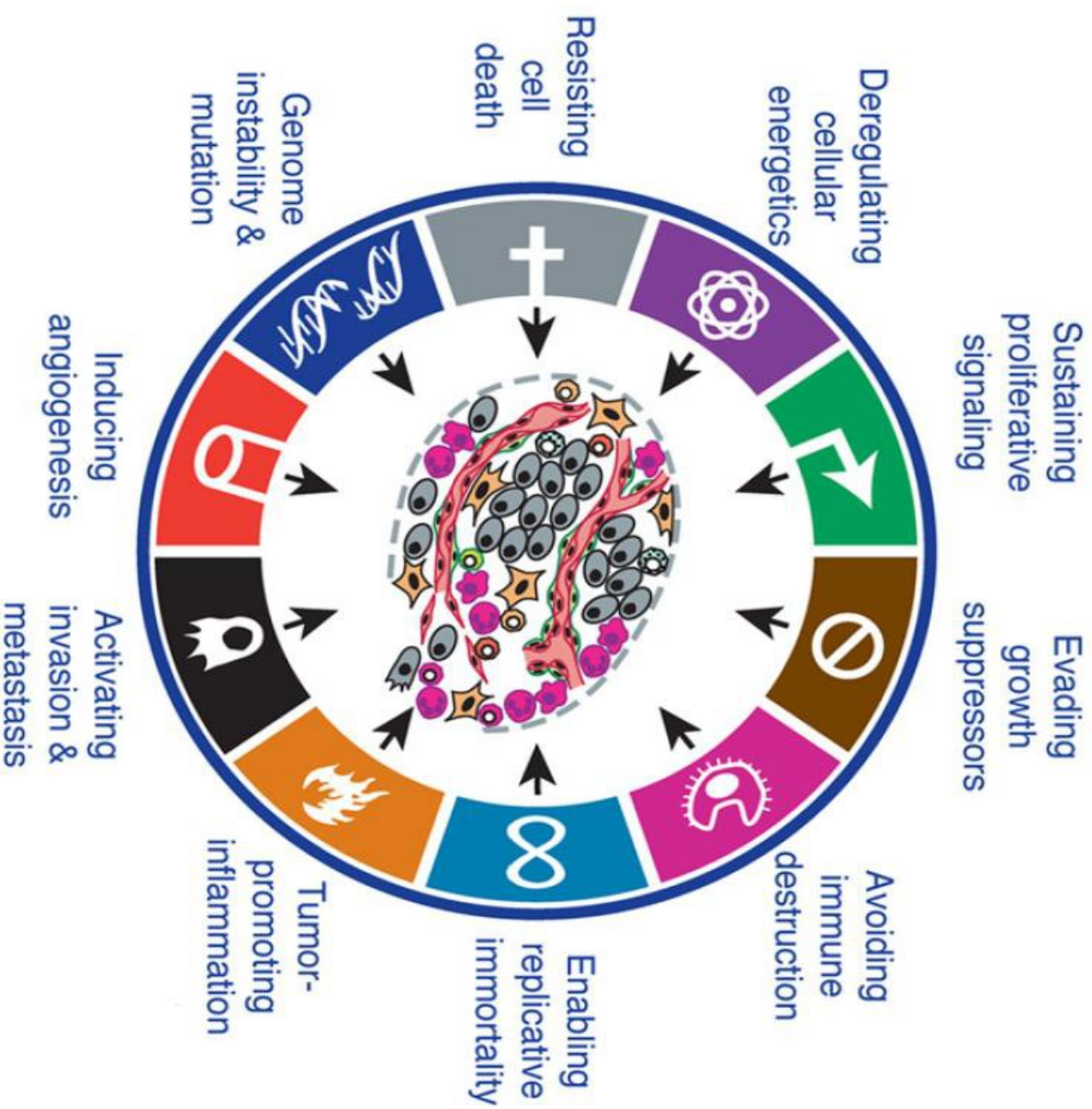
# Microambiente Tumoral



# Redes de sinalização intracelular



# Características das células tumorais



# Diagnóstico



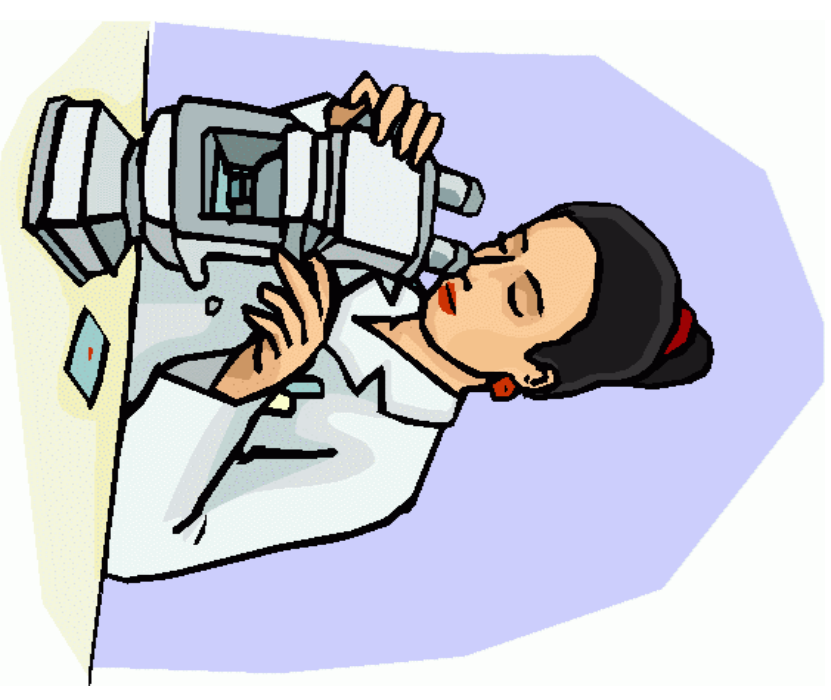
- Biópsia: retirada de fragmento do tumor e **exame anatomo-patológico**

- Vias para obtenção

- Guiada por imagem
- Percutânea
- Transoperatória

- Análise pelo patologista

- Citologia, histologia
- Imuno-histoquímica
- Imunologia



# Classificados em



- Carcinomas: origem em pele ou mucosas
- Sarcomas: tecidos conjuntivos
- Linfomas e leucemias: células do sangue
- Melanomas





# Incidência

# Câncer no Brasil: 580 mil novos casos por ano!!!

**Homens**  
**203.930**

**Mulheres**  
**190.520**

Localização primária	casos	%	Homens Mulheres	Localização primária	casos	%
Próstata	68.800	22,8%		Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%		Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%		Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%		Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%		Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%		Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%		Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%		Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%		Leucemias	4.320	1,6%

\*Todas as neoplasias exceto pele não melanoma

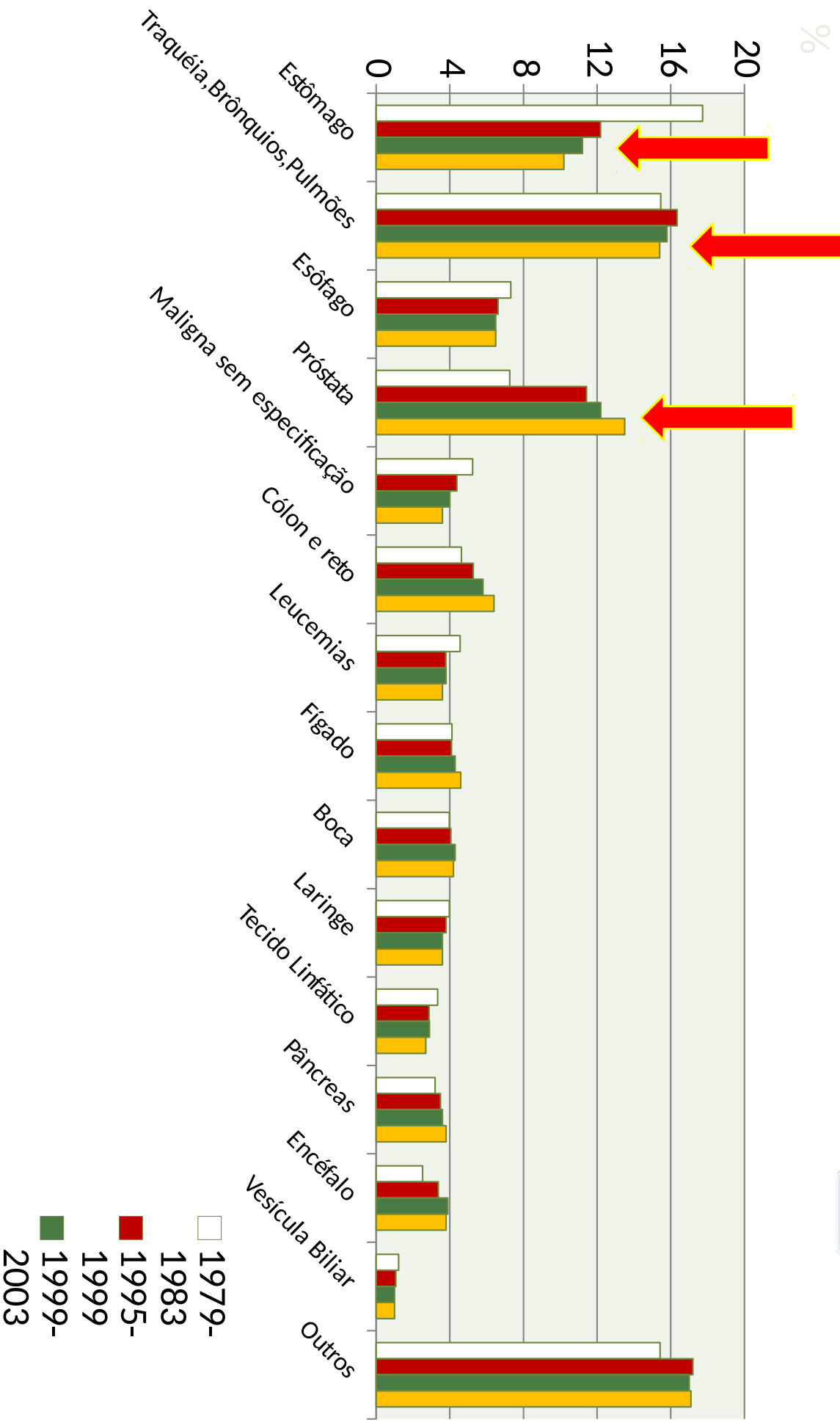
Fonte: MS/INCA/ Estimativa de Câncer no Brasil, 2014





# Mortalidade

# Mortes por Câncer - Homens



# Mortes por Câncer - Mulheres



# Neoplasias



- Câncer aparece como a segunda causa de morte no nosso país - ano 2000
  - 27,5% doenças do aparelho circulatório
  - **12,7% neoplasias**
  - 12,5% causas externas
  - 9,3% doenças do aparelho respiratório

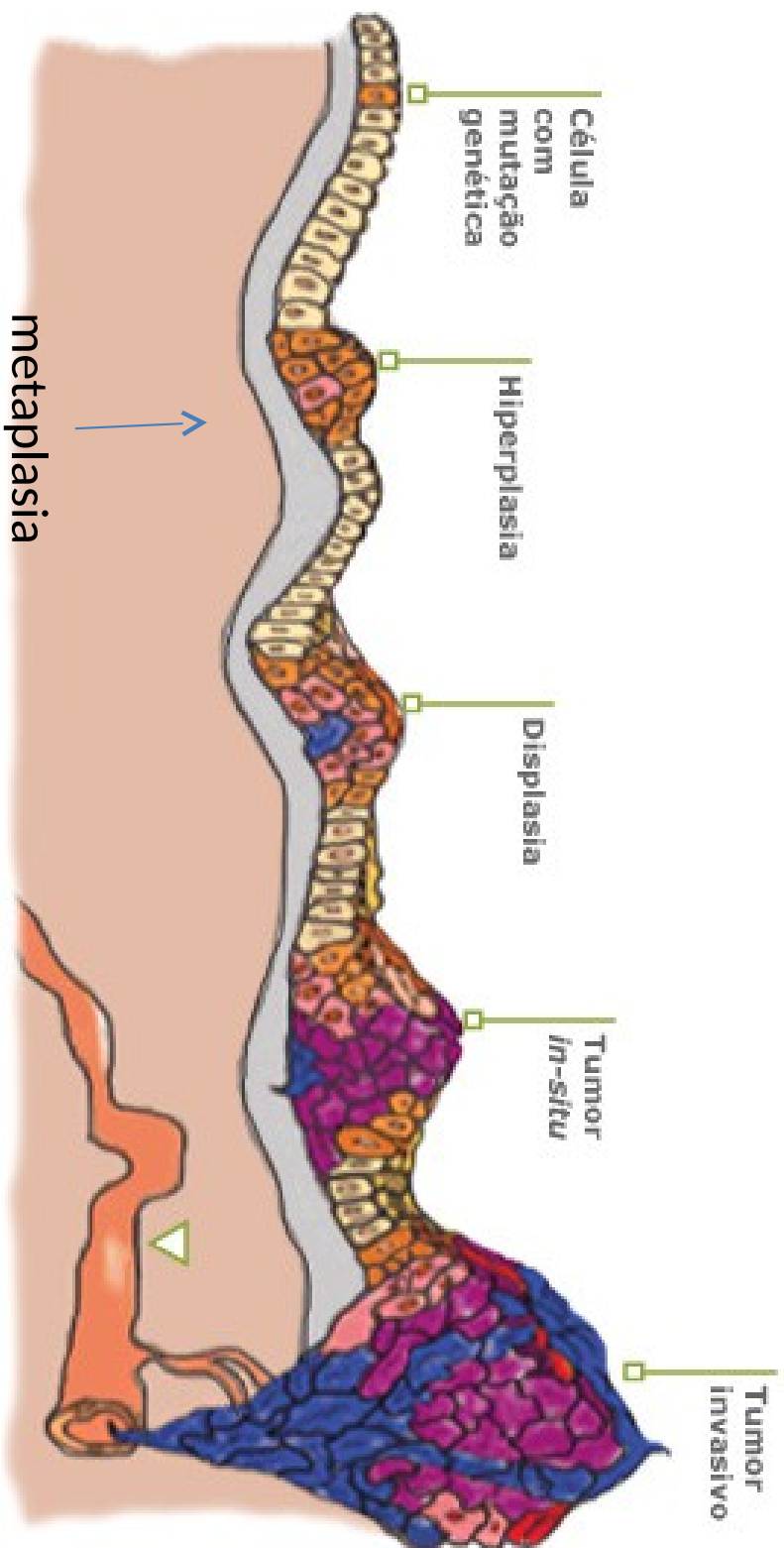
# Mortalidade segundo causas definidas e regiões. Brasil, 2005

		REGIÕES					
	N	NE	SE	S	CO	BRASIL	
	DAC	DAC	DAC	DAC	DAC	DAC	
1	Causas Externas	Causas Externas	Neoplasias	Neoplasias	Causas Externas	Neoplasias	
2	Neoplasias	Neoplasias	Causas Externas	Causas Externas	Neoplasias	Causas Externas	
3	DAR	DAR	DAR	DAR	DAR	DAR	
4	DIP	DENDócrinas	DAD	DENDócrinas	DIP	DENDócrinas	
5	Afecções Perinatais	DIP	DENDócrinas	DAD	DAD	DAD	
6	DENDócrinas	DAD	DIP	DIP	DENDócrinas	DIP	
7	DAD	Afecções Perinatais	Afecções Perinatais	Afecções Perinatais	Afecções Perinatais	Afecções Perinatais	
8	Anomalias Congênitas	DAGU	DAGU	DSNerv	DSNerv	DAGU	
9	DAGU	DSNerv	DSNerv	DAGU	DAGU	DSNerv	
10	DSNerv	Anomalias Congênitas	Anomalias Congênitas	Anomalias Congênitas	Anomalias Congênitas	Anomalias Congênitas	
11							

DAC: Doenças do Aparelho Circulatório; DAR: Doenças do Aparelho Respiratório; DIP: Doenças Infecciosas e Parasitárias; DAD: Doenças do Aparelho Digestivo; DAGU: Doenças do Aparelho Gênito – Urinário; DSNerv: Doenças do Sistema Nervoso

Fonte: SIM/SVS/MS

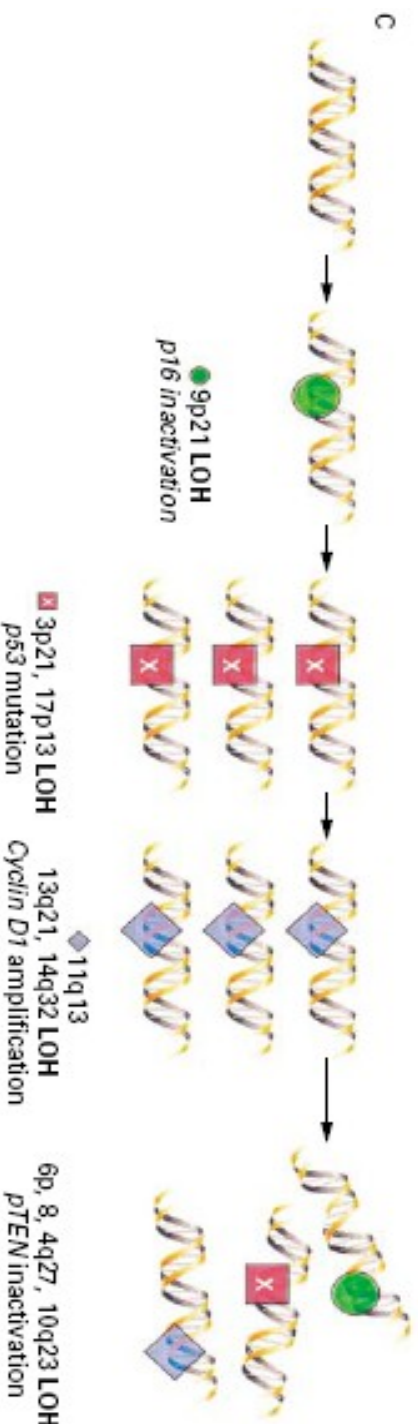
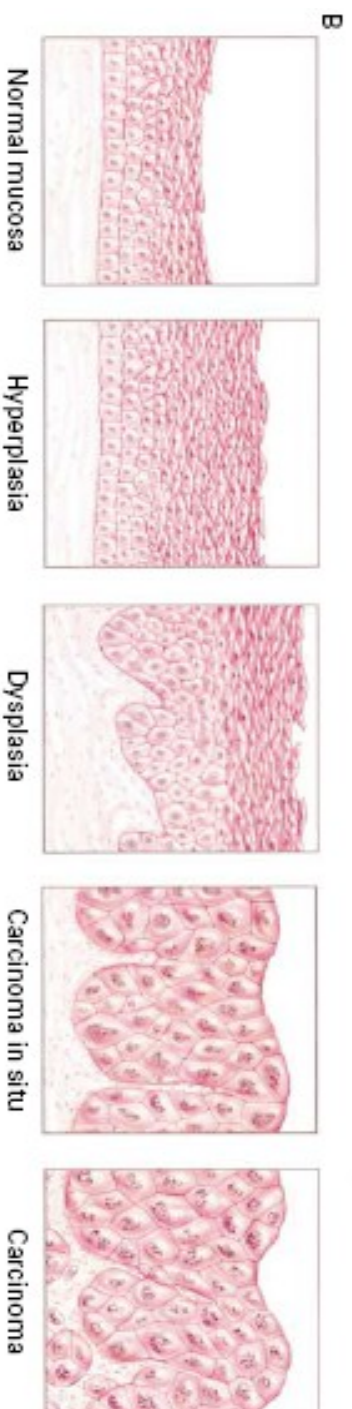
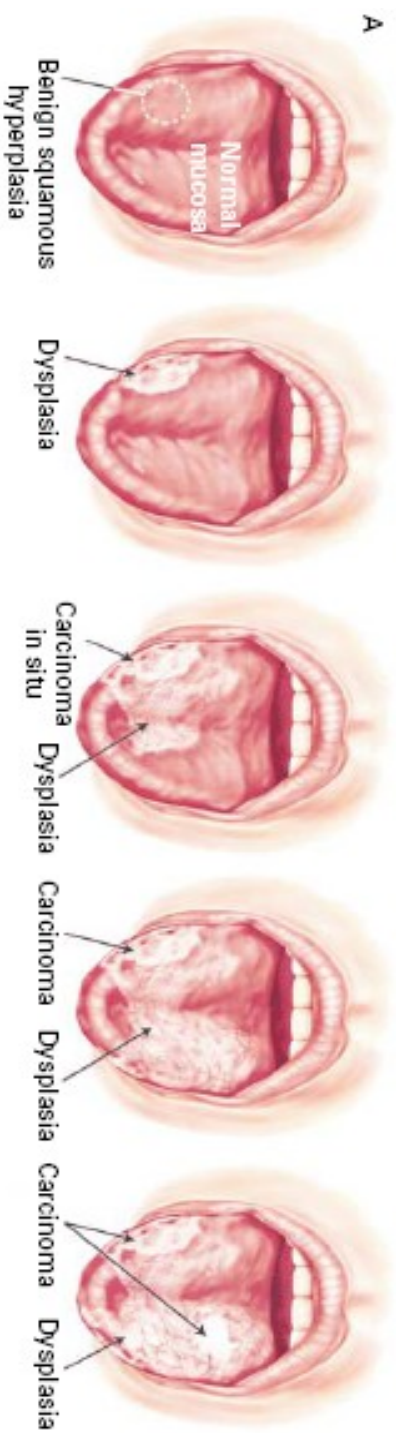
- O desenvolvimento do câncer depende do acúmulo de mutações em um tecido originalmente normal



**Displasia:** distúrbio do crescimento celular, reversível

**Metaplasia:** substituição de tecido totalmente diferenciado por outro

**Hiperplasia:** distúrbio do crescimento reversível, geralmente em resposta a estímulos



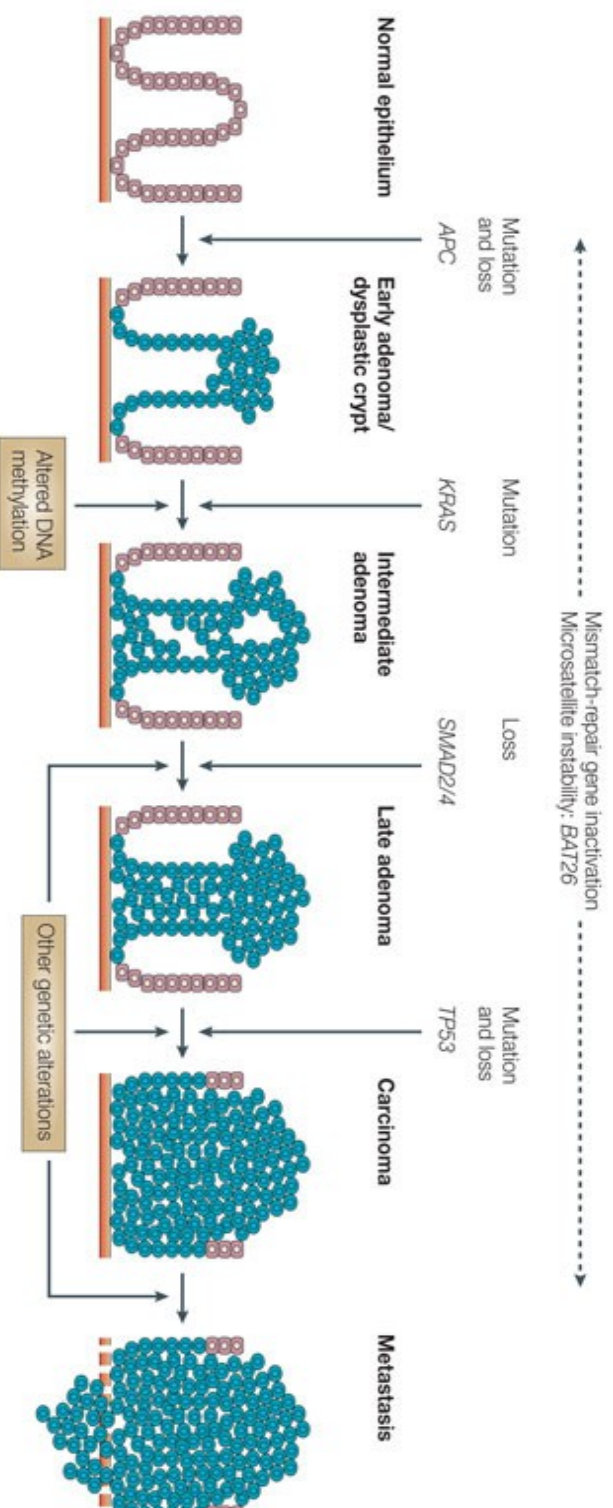
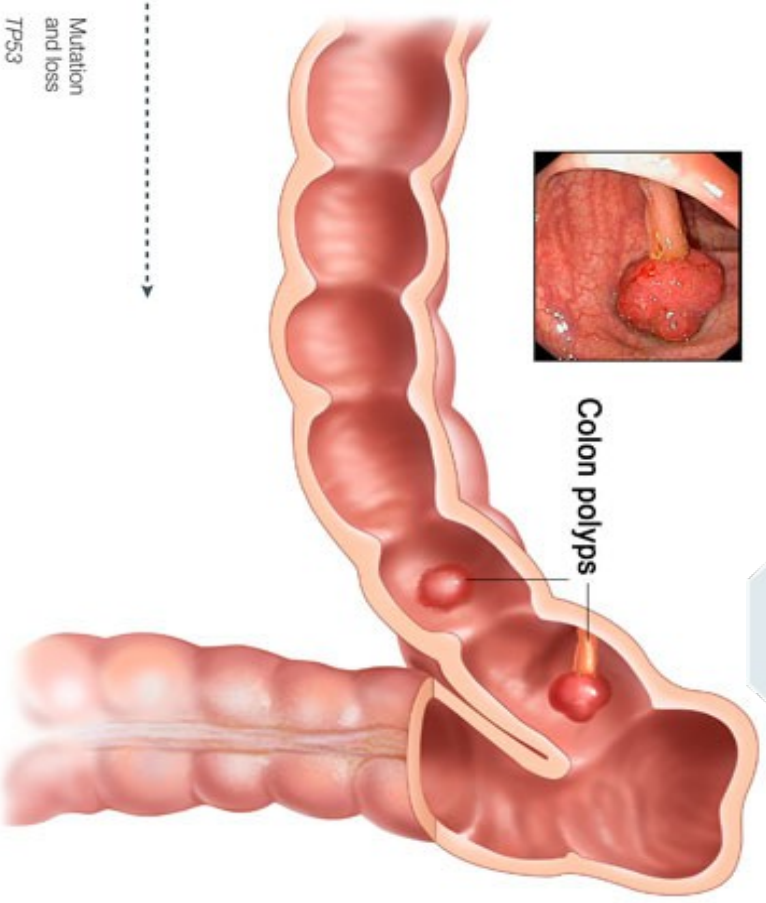


# Câncer Colorretal

- Fatores de Risco:
  - Pólipos Adenomatosos



Colon polyps



# Carcinogênese



- Fase de iniciação
  - Carcinógeno danifica o DNA
    - Reparação
    - Alteração permanente
    - Transformação em câncer, se carcinógeno completo
- Fase de promoção
  - Exposição continuada
- Fase de progressão
  - Invasão
  - Disseminação local e invasão das estruturas adjacentes
  - Carcinoma *in situ*: está limitado ao epitélio



# Modelos Matemáticos

# Suposições



- Corpo Humano: total de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  células
- Tumor detectável clinicamente: a partir de  $10^9$  células ( $1\text{g}$  ou  $1\text{ cm}^3$ )
- Morte: ocorreria ao se atingir  $10^{12}$  células (cerca de  $1\text{ kg}$  de tumor)
- Crescimento neoplásico: como pode ser explicado com o uso de modelos matemáticos?

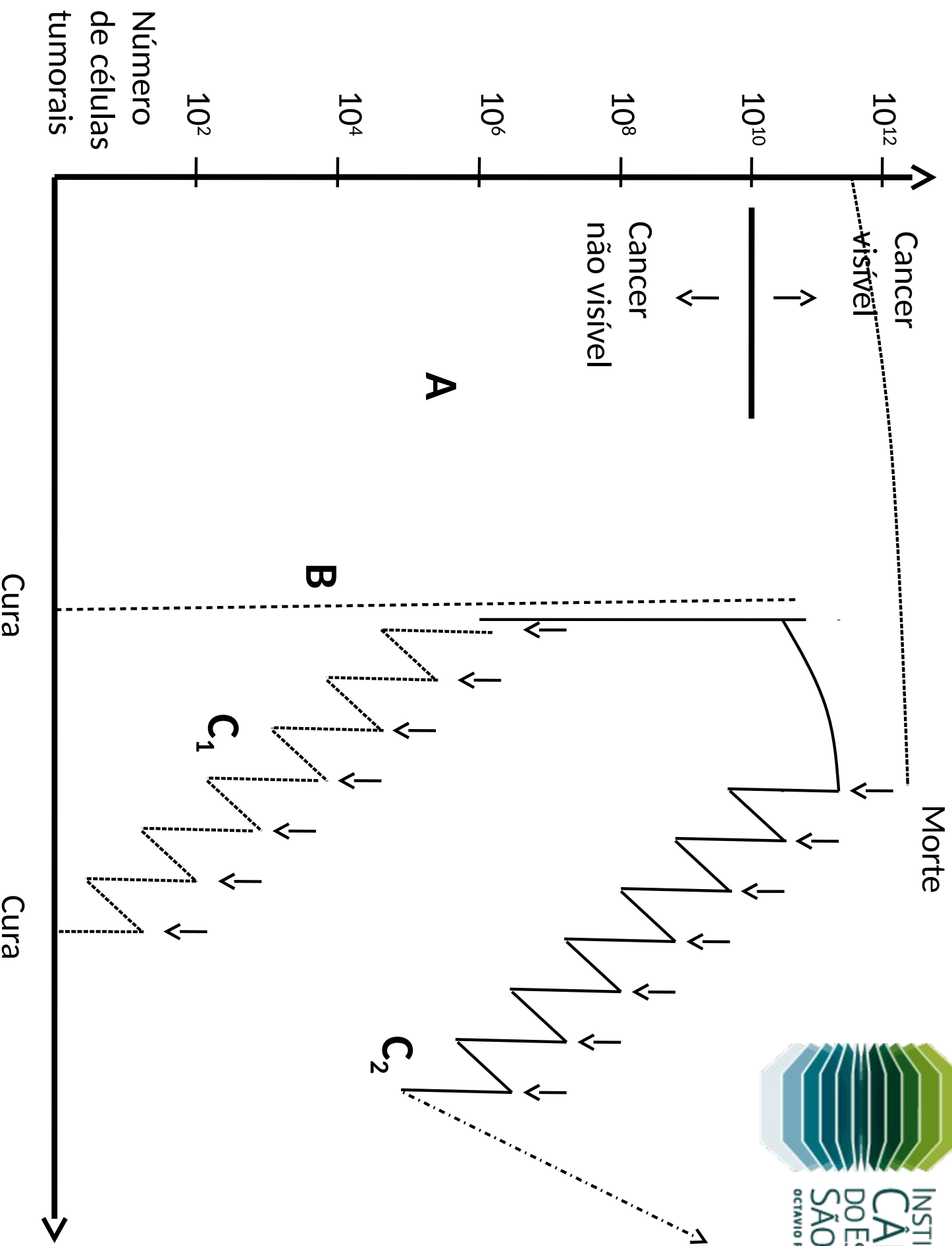
# Modelo de Gompertz



- Modelo não exponencial
- Fase de crescimento exponencial não pode continuar indefinidamente, pois quando a “massa celular” atinge um certo volume, o crescimento gradualmente diminui
- TEMPO DE DUPLICAÇÃO TUMORAL AUMENTA COM O PASSAR DO TEMPO (“demora mais” para duplicar)

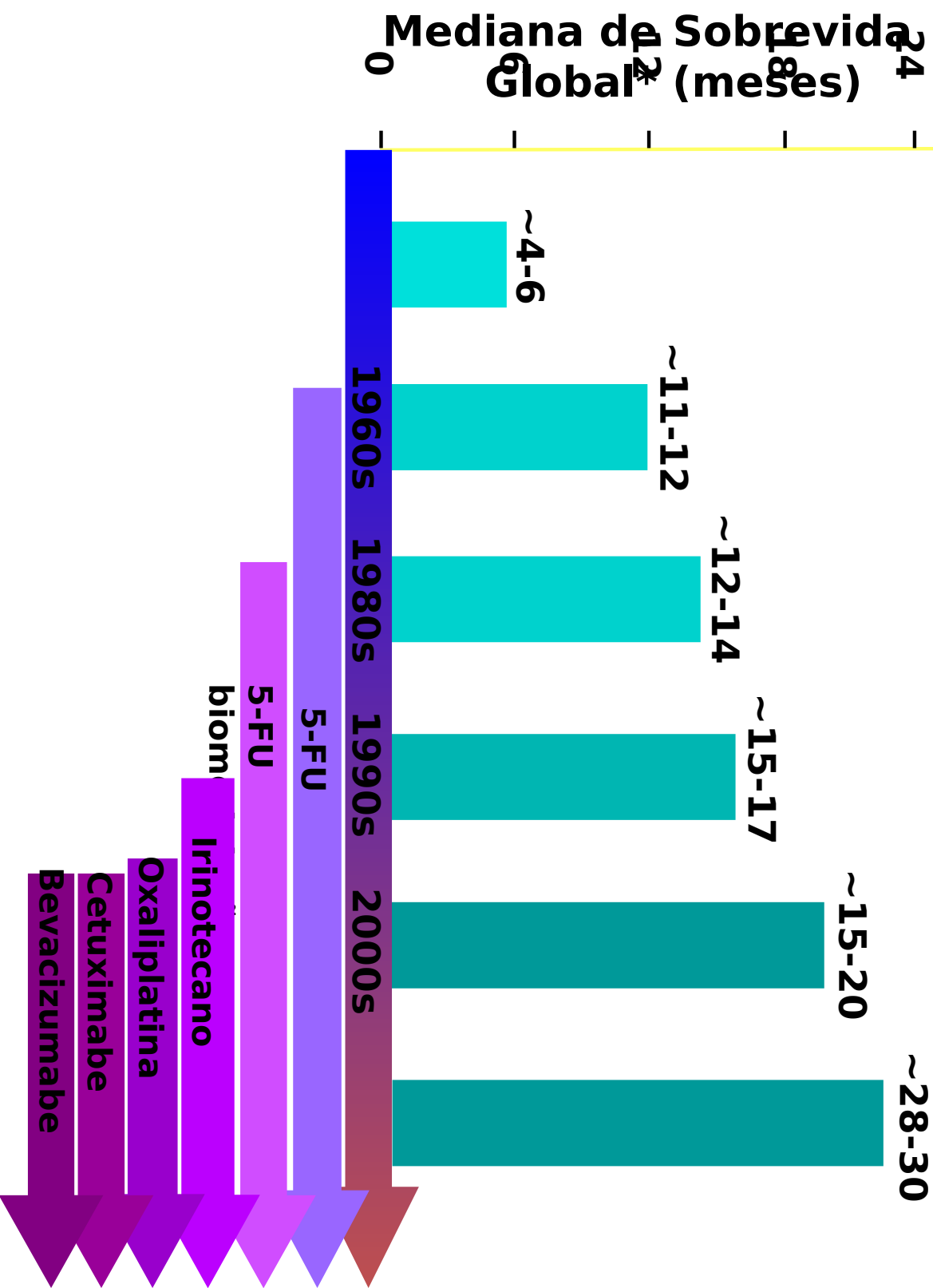


INSTITUTO DO  
CÂNCER  
DO ESTADO DE  
SÃO PAULO  
OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA



# Quimioterapia Paliativa

## Câncer Colorretal



# Mecanismos



- Anormalidades que podem levar a câncer
  - Desregulação dos processos (pré ou pós natal):
    - Proliferação celular
    - Apoptose
    - Diferenciação
    - Migração
    - Invasão
    - Metabolismo

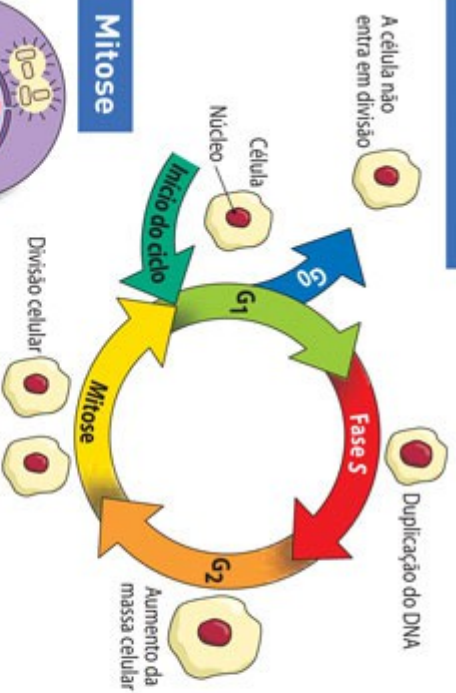


# Regulação do ciclo celular

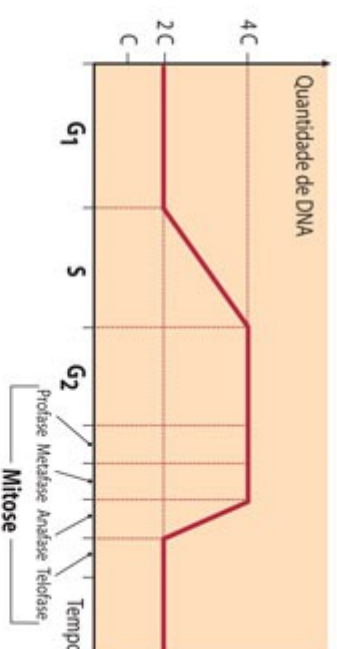


INSTITUTO DO  
CÂNCER  
DO ESTADO DE  
SÃO PAULO  
OCTAVIO FRIAS DE OLIVEIRA

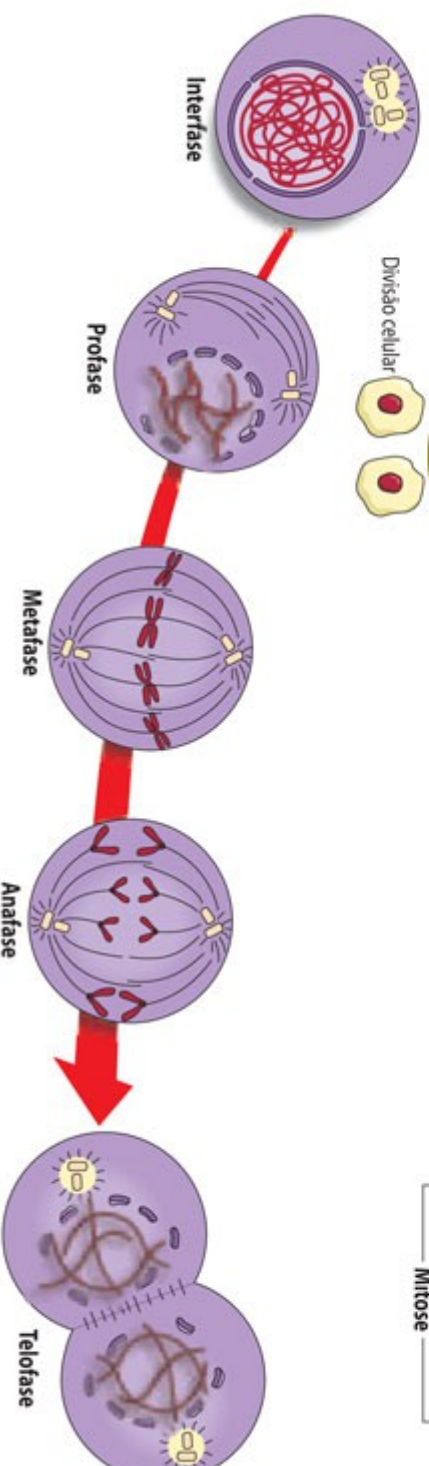
## Ciclo celular



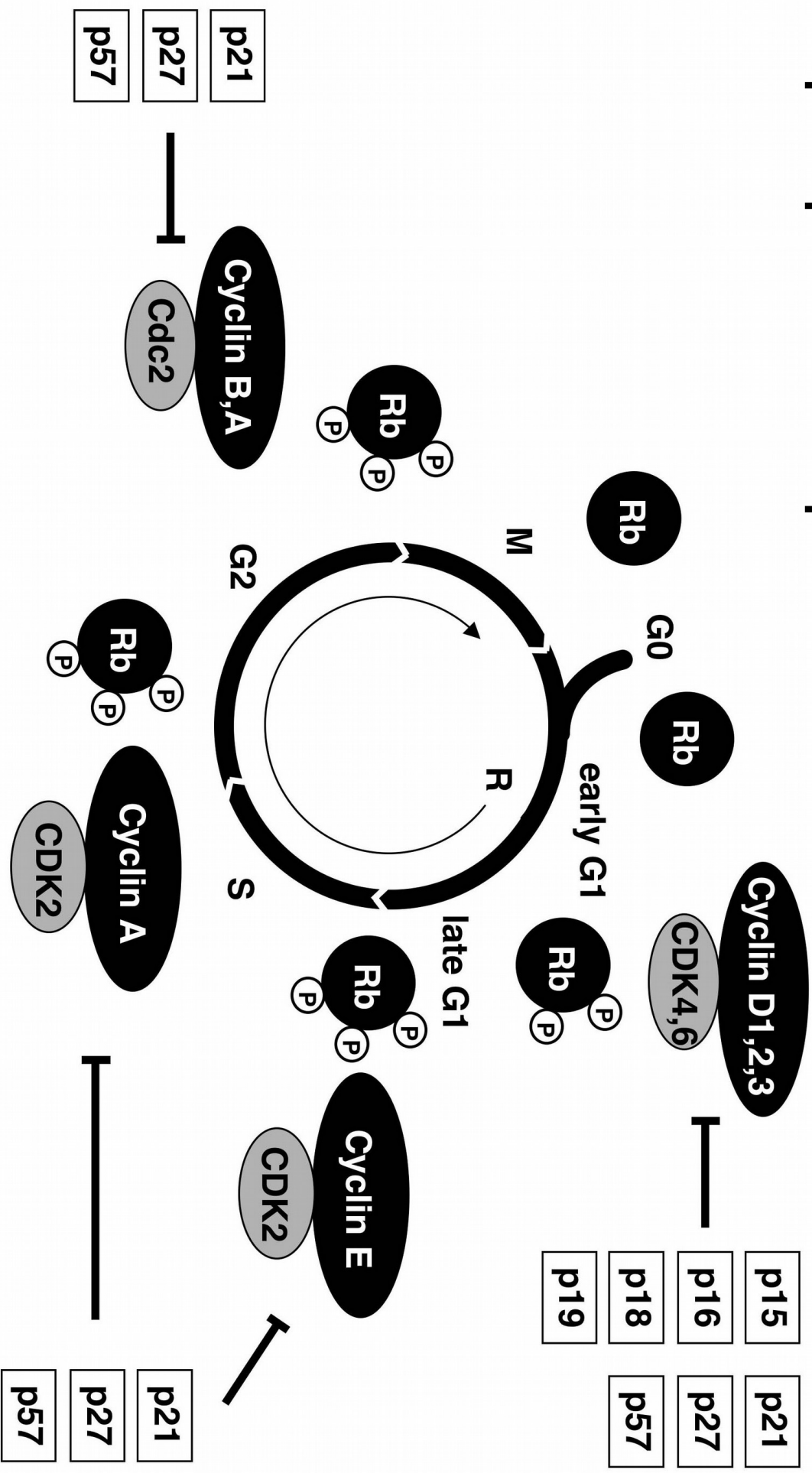
## Varição da quantidade de DNA durante a mitose



## Mitose



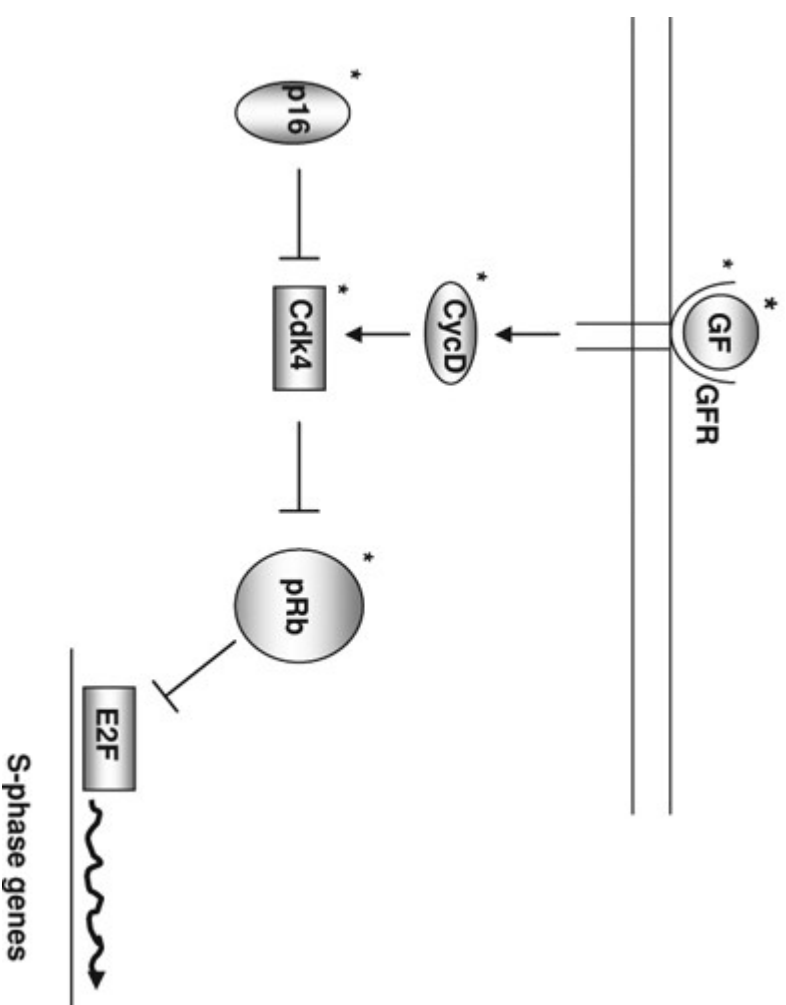
# Regulação do ciclo celular por proteino-quinases



# Genes que regulam o ciclo celular

- Proto oncogenes
  - Dominantes, basta um gen mutado
- Genes supressores de tumor
  - Perda de heterozigose: mutação no alelo selvagem, recessivo
  - Silenciamento epigenético do segundo alelo, normal (two hits)

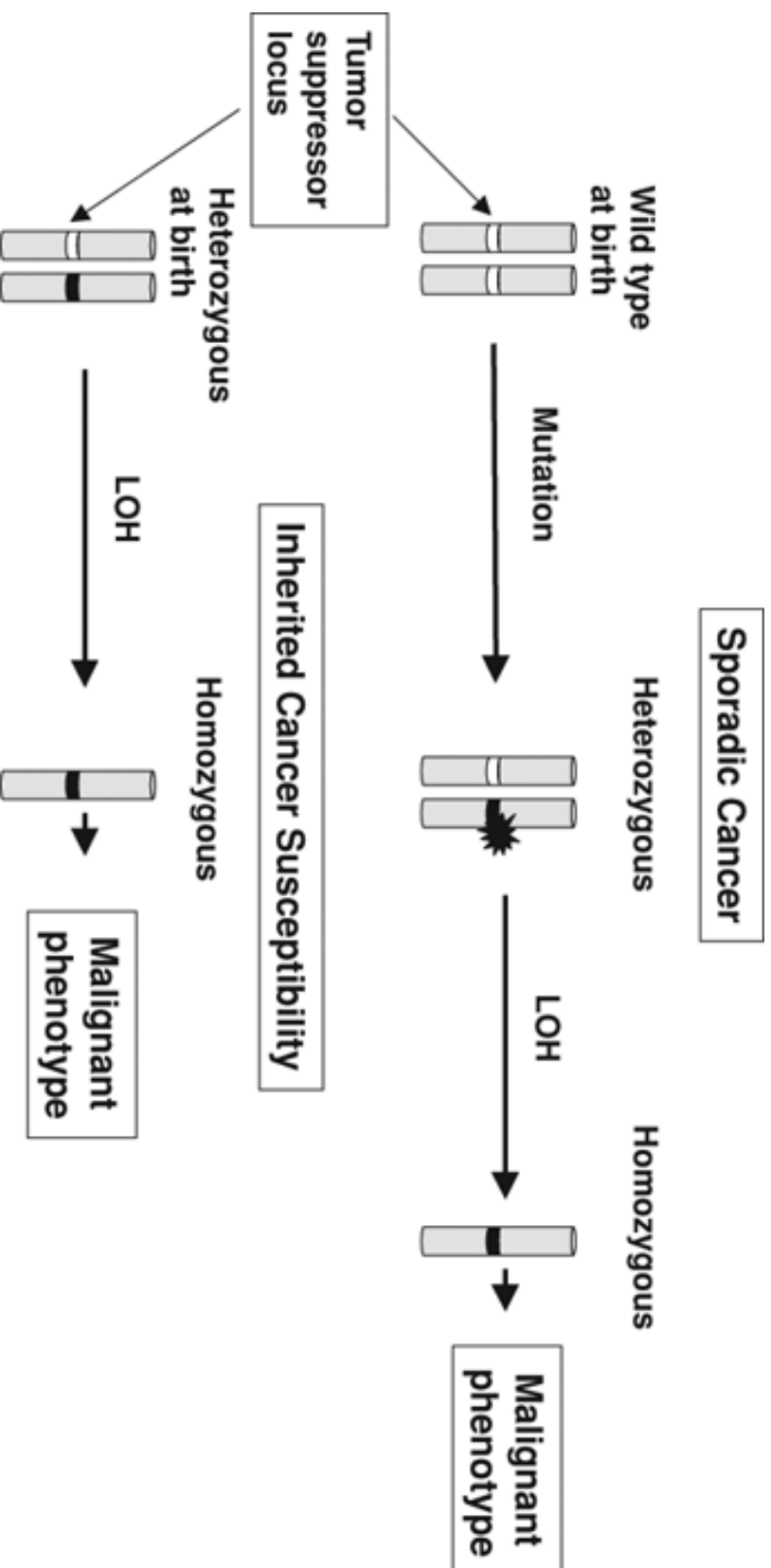
# Via da pRb – gen supressor de tumor



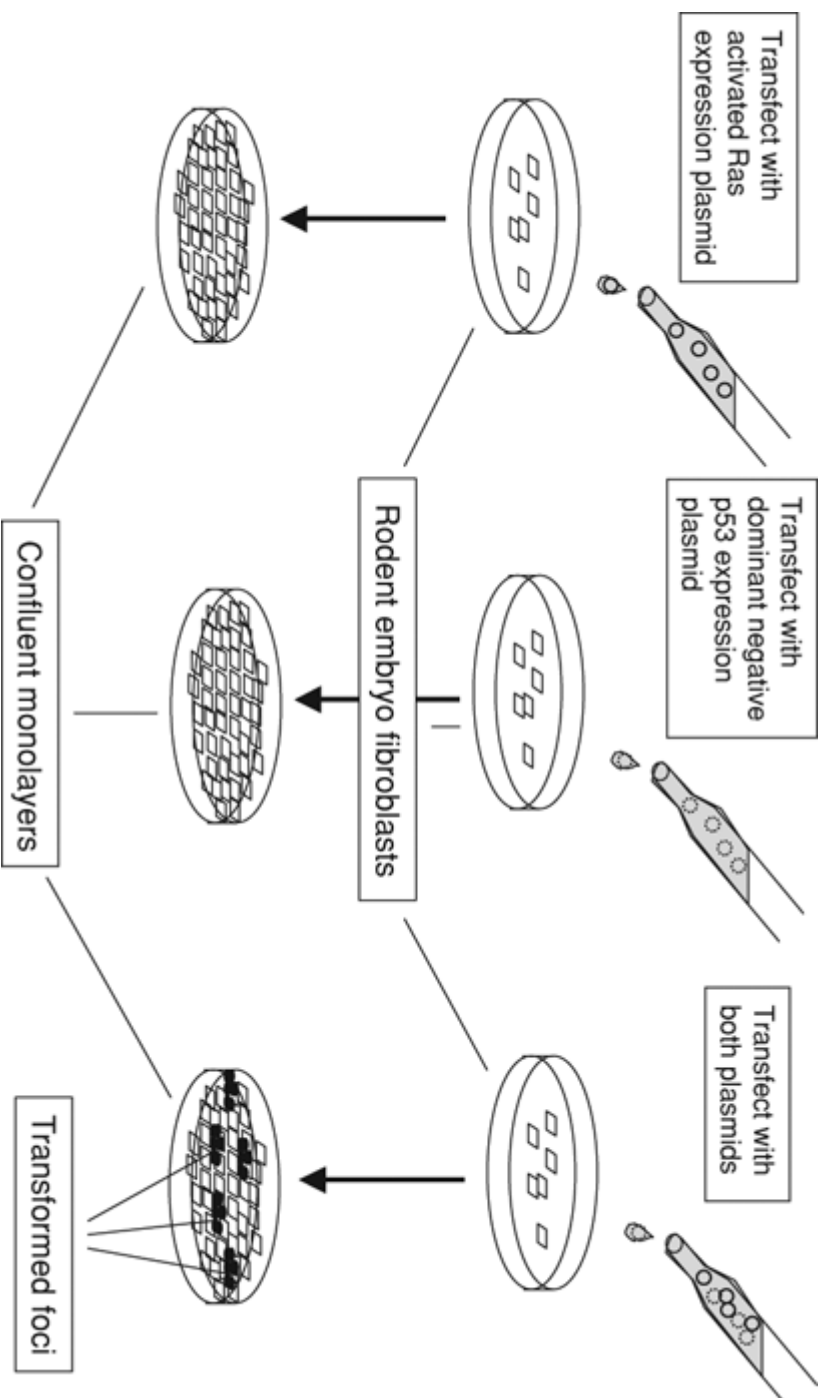
GF: growth factor

\*: elementos encontrados desregulados ou mutados em câncer

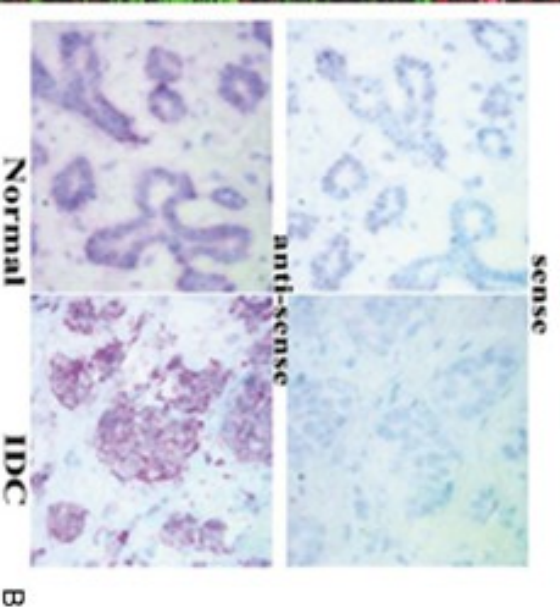
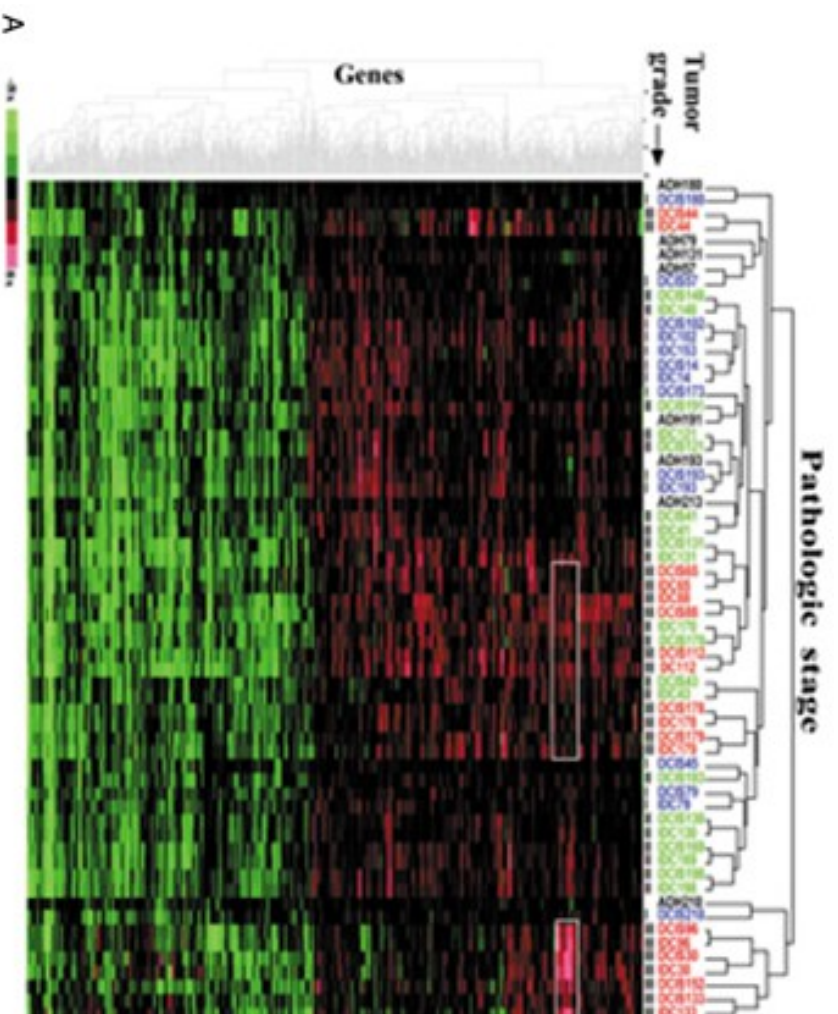
# Two-hit model - supressão de tumor



# Transformação maligna requer múltiplas alterações genéticas



Expressão genética em câncer de mama, de acordo com o estadiamento e a agressividade de um tumor pode ser determinada no estágio pré maligno e dá suporte para a hipótese de *stem cells* neoplásicas

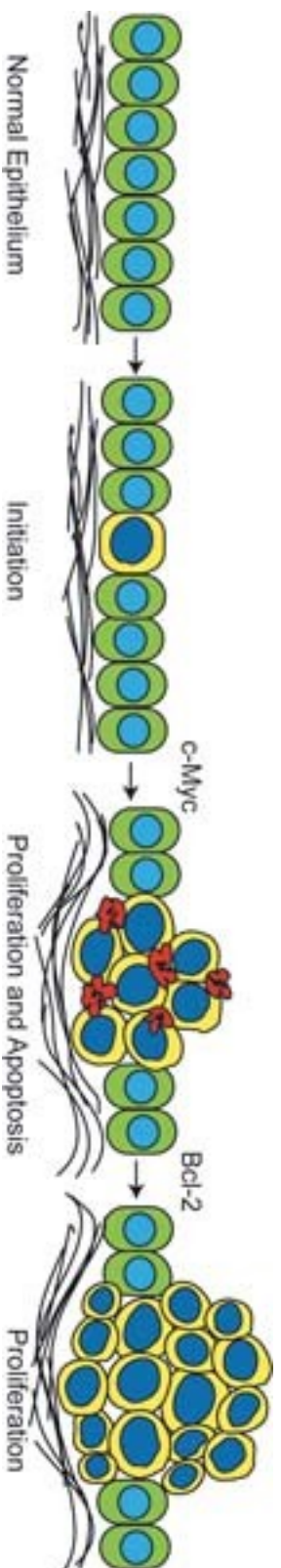


Apoptosis (apo:de; ptosis:queda, analogia com folhas caindo de árvores)

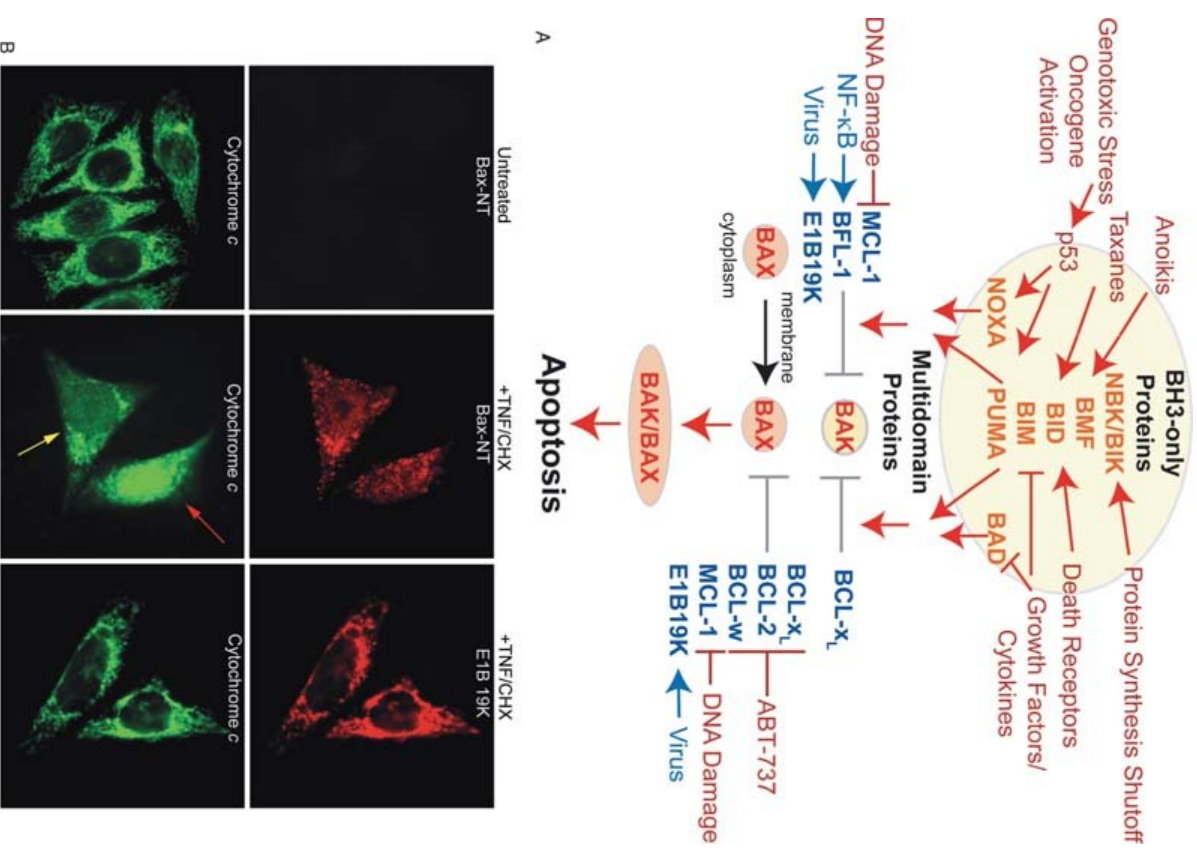
- Morte celular programada do tipo I
- Via genética para morte celular rápida e eficiente de células desnecessárias ou danificadas
  - *Cell shrinkage*
  - *Blebbing* membrana plasmática
  - Condensação da cromatina
  - Fragmentação intranucleossomal do DNA
    - Fantasmata celulares são fagocitados pelas células circulantes e degradados



# Papel da apoptose na progressão tumoral

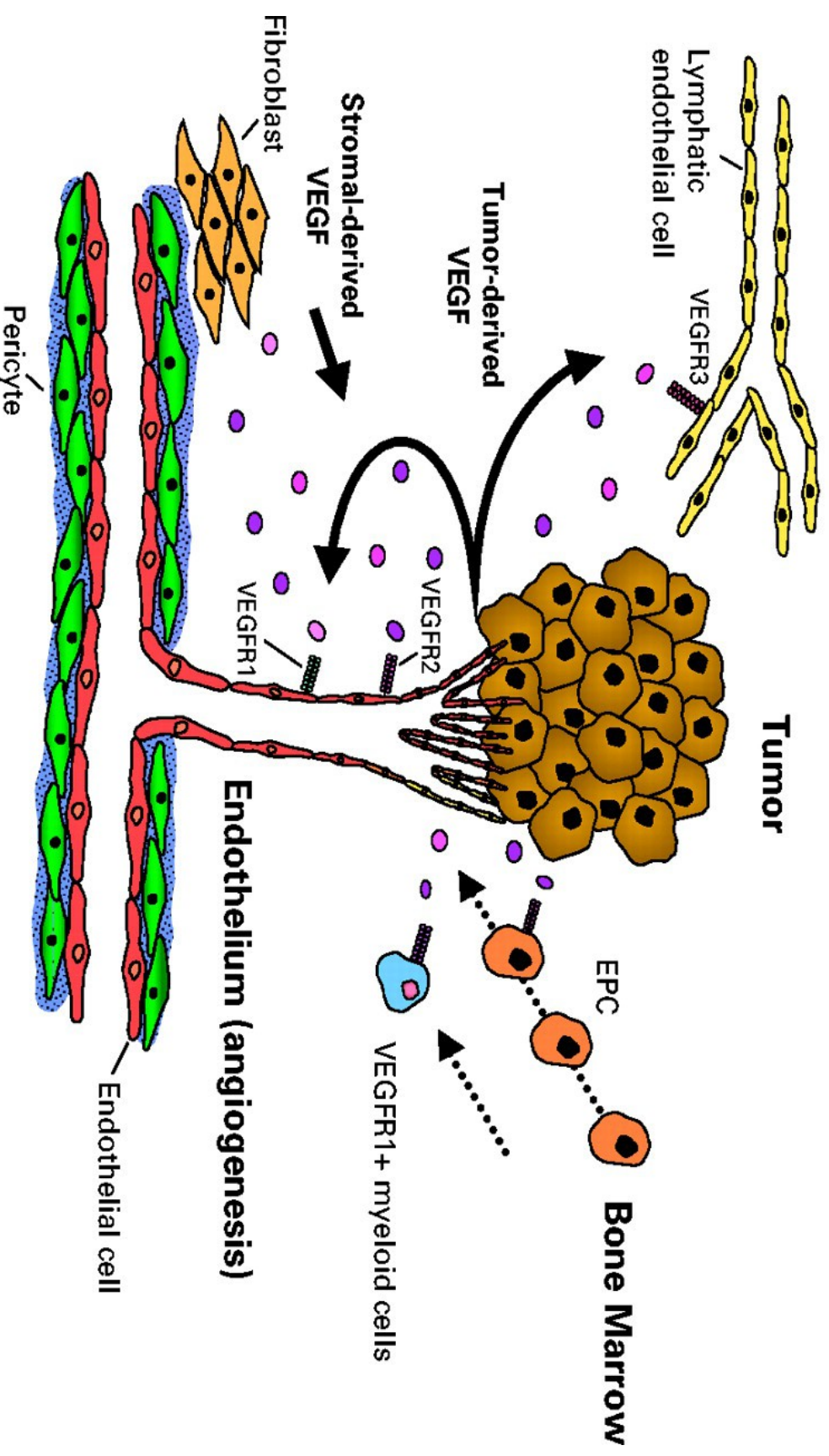


# Regulação da apoptose pela família Bcl-2 em mamíferos

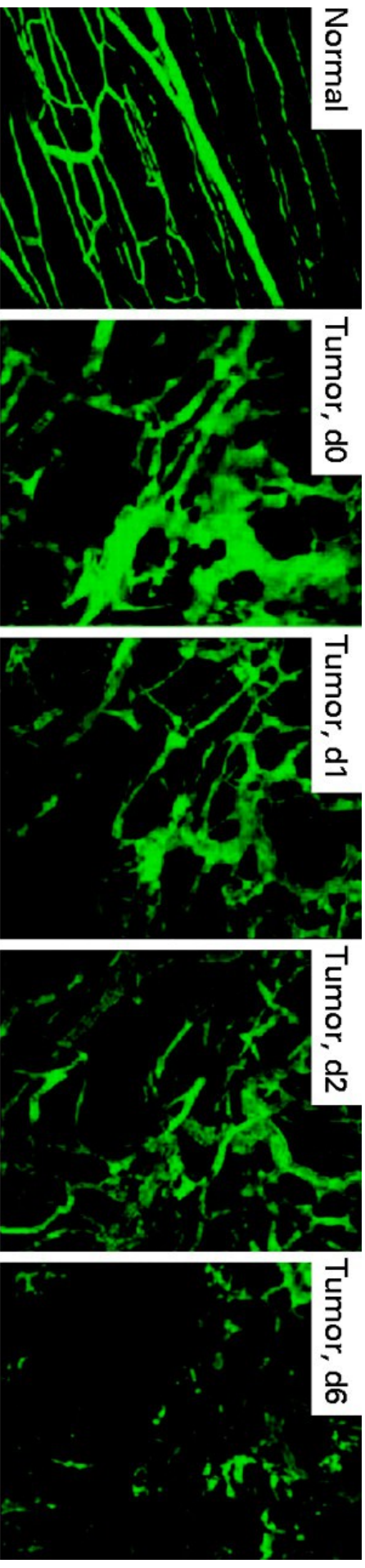


# Papel do VEGF (vascular endothelial growth factor) e VEGFR (VEGF receptor) na angiogênese tumoral

## Lymphatics (Lymphangiogenesis)

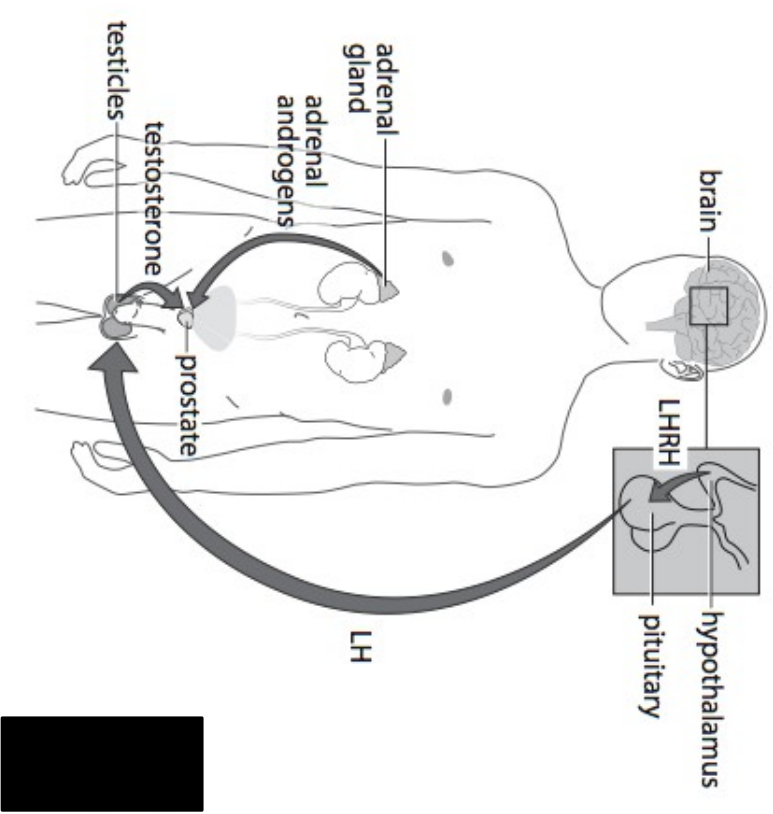
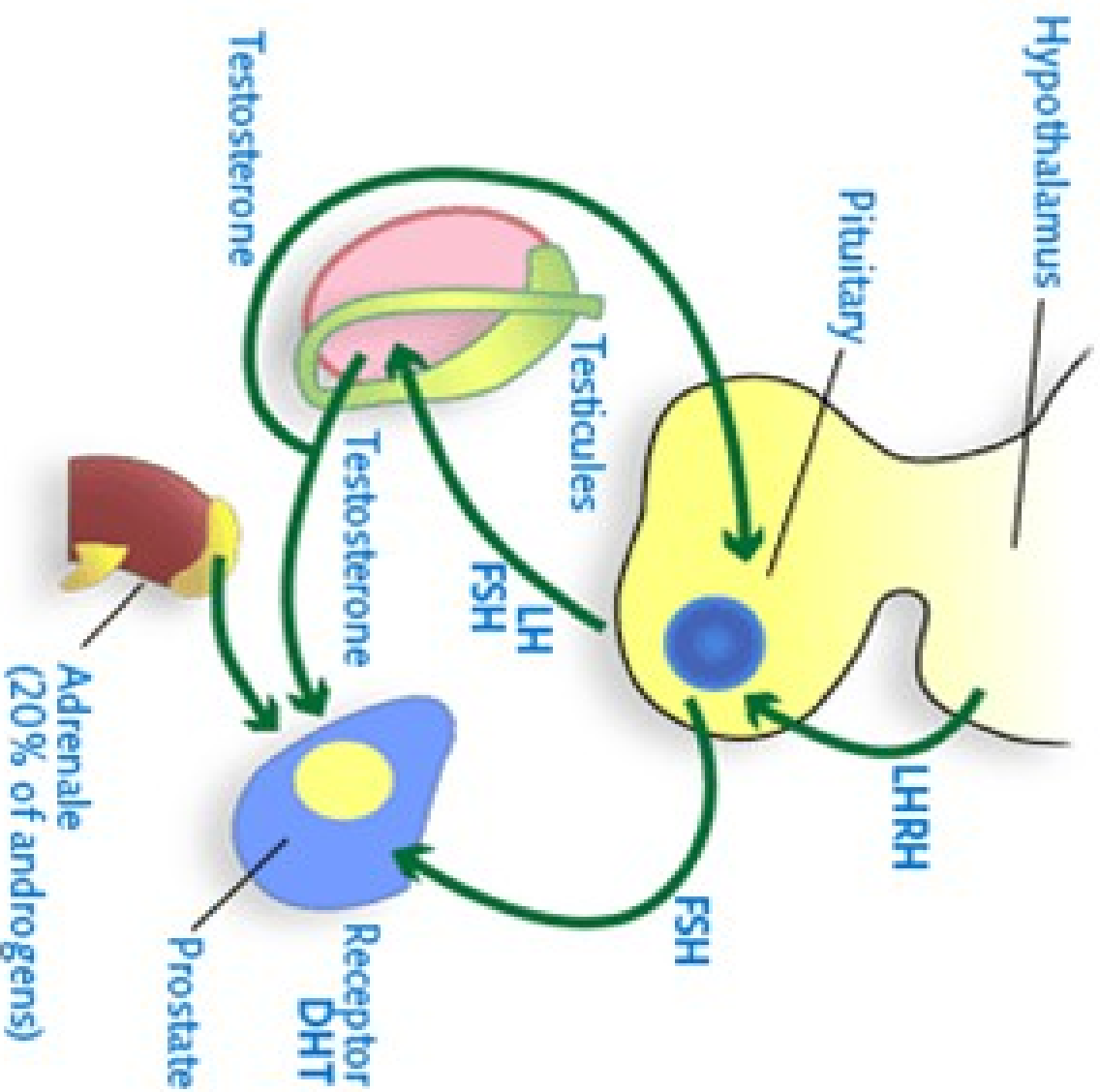


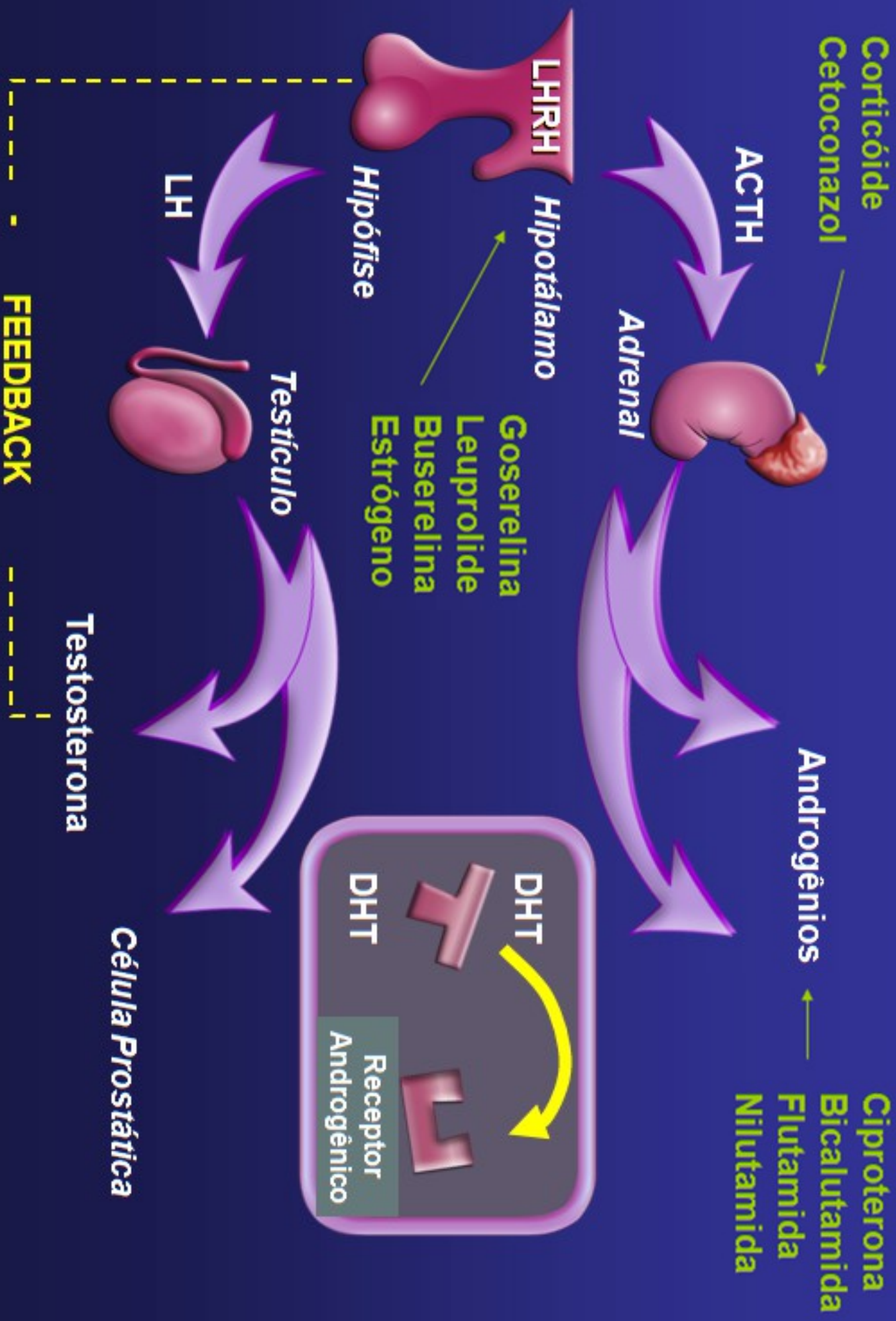
## Normalização da vascularização do tumor após terapia com anti VEGFR-2



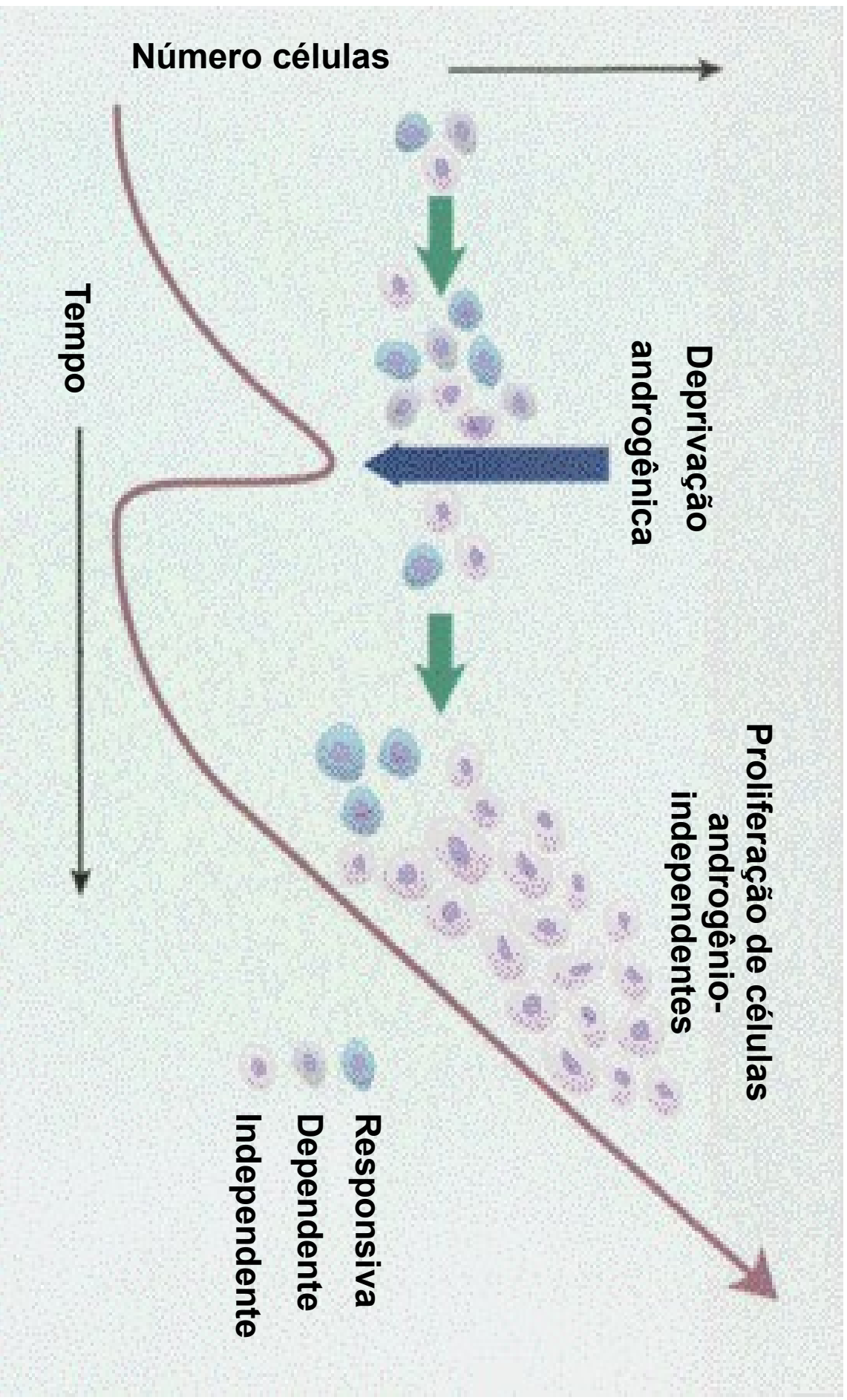
# Dependência hormonal dos tumores

## Próstata

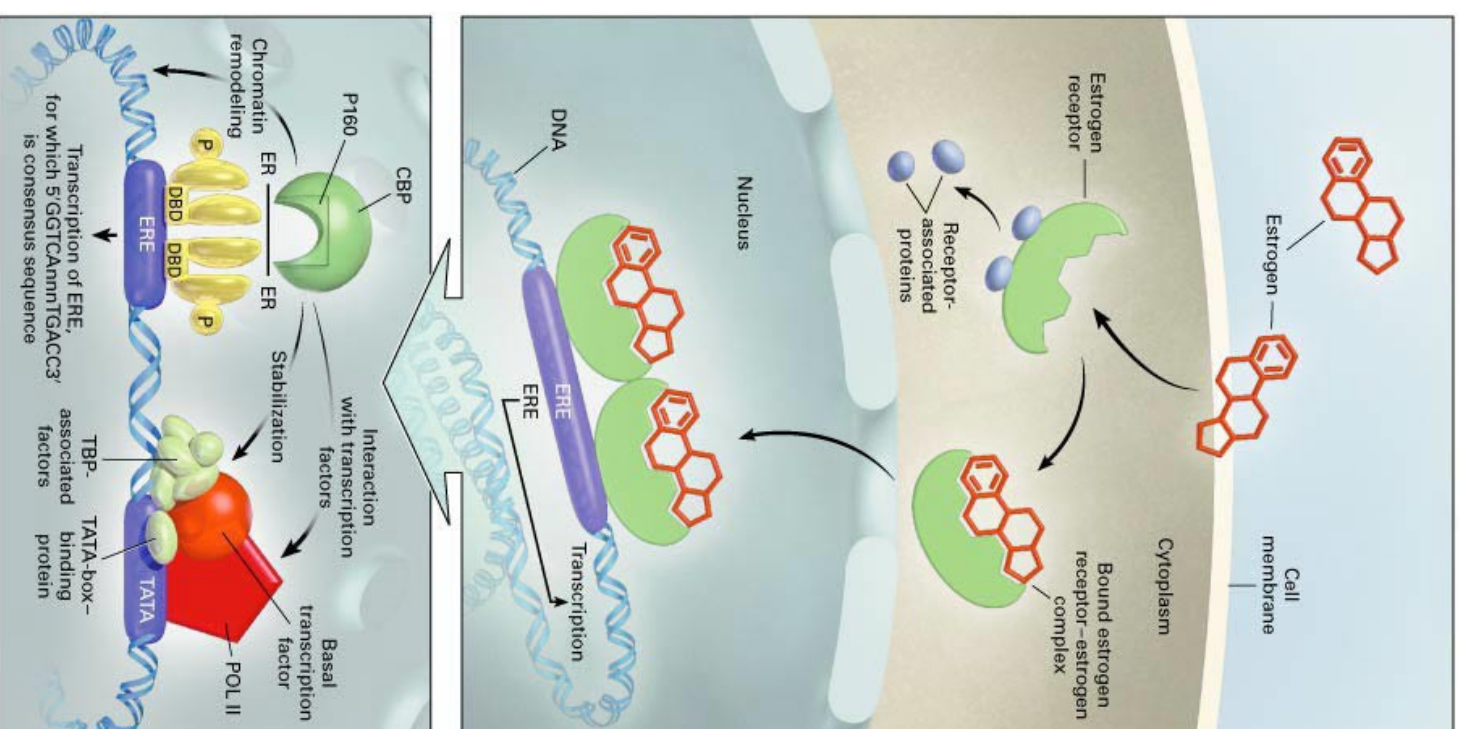




# Doença Andrógeno-Resistente



# Transdução do sinal mediada pelo estrogênio

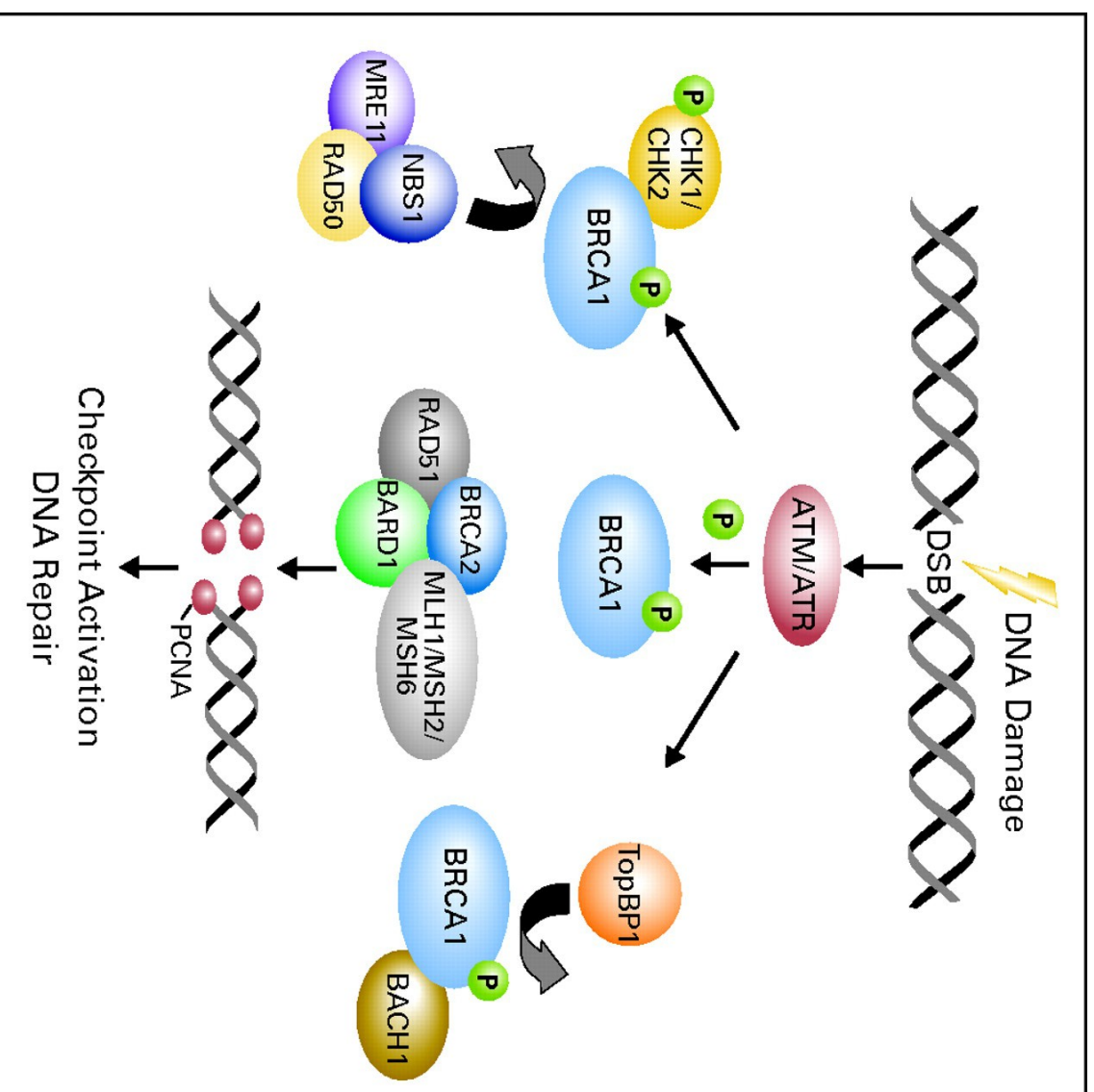


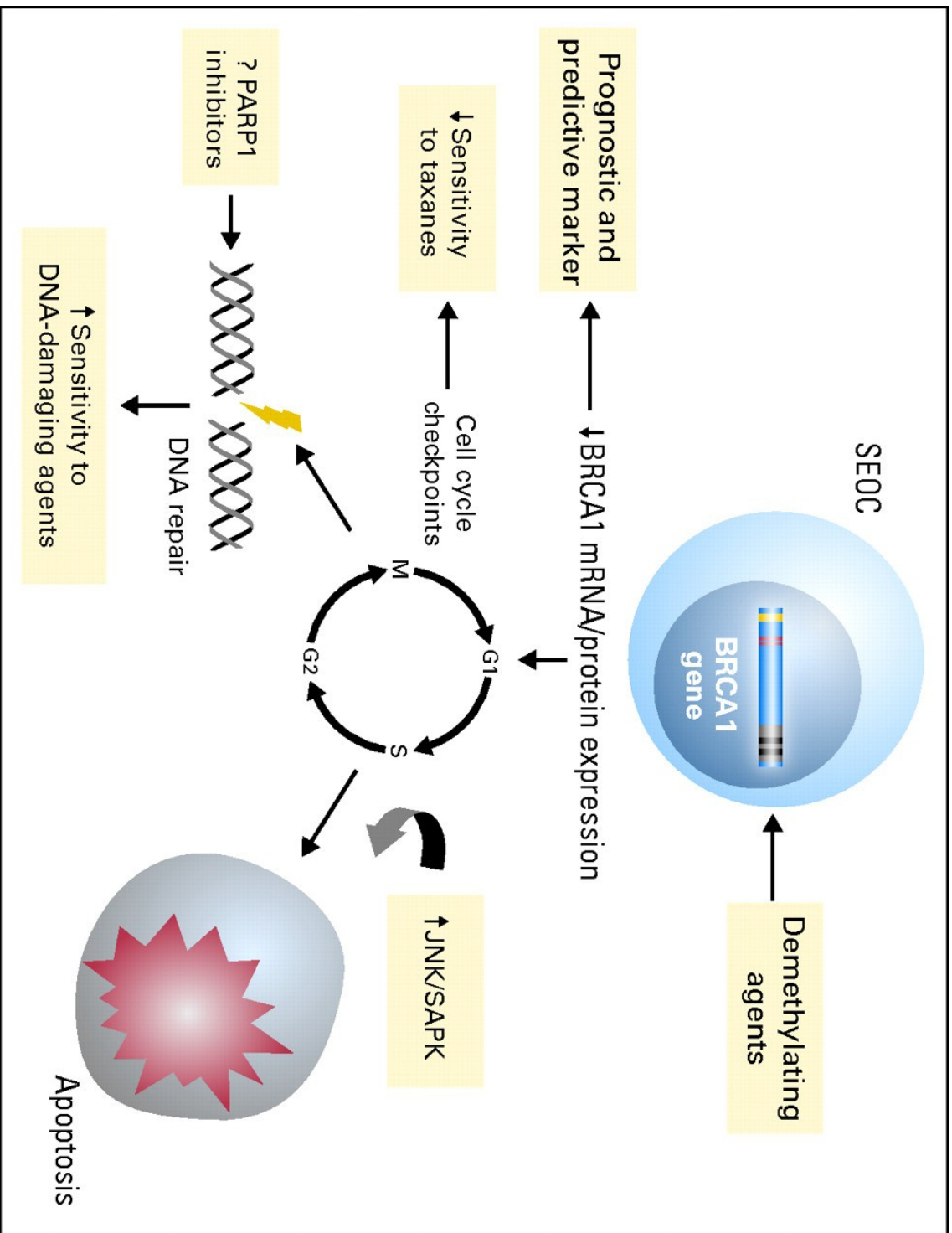


# Modificadores da resposta biológica

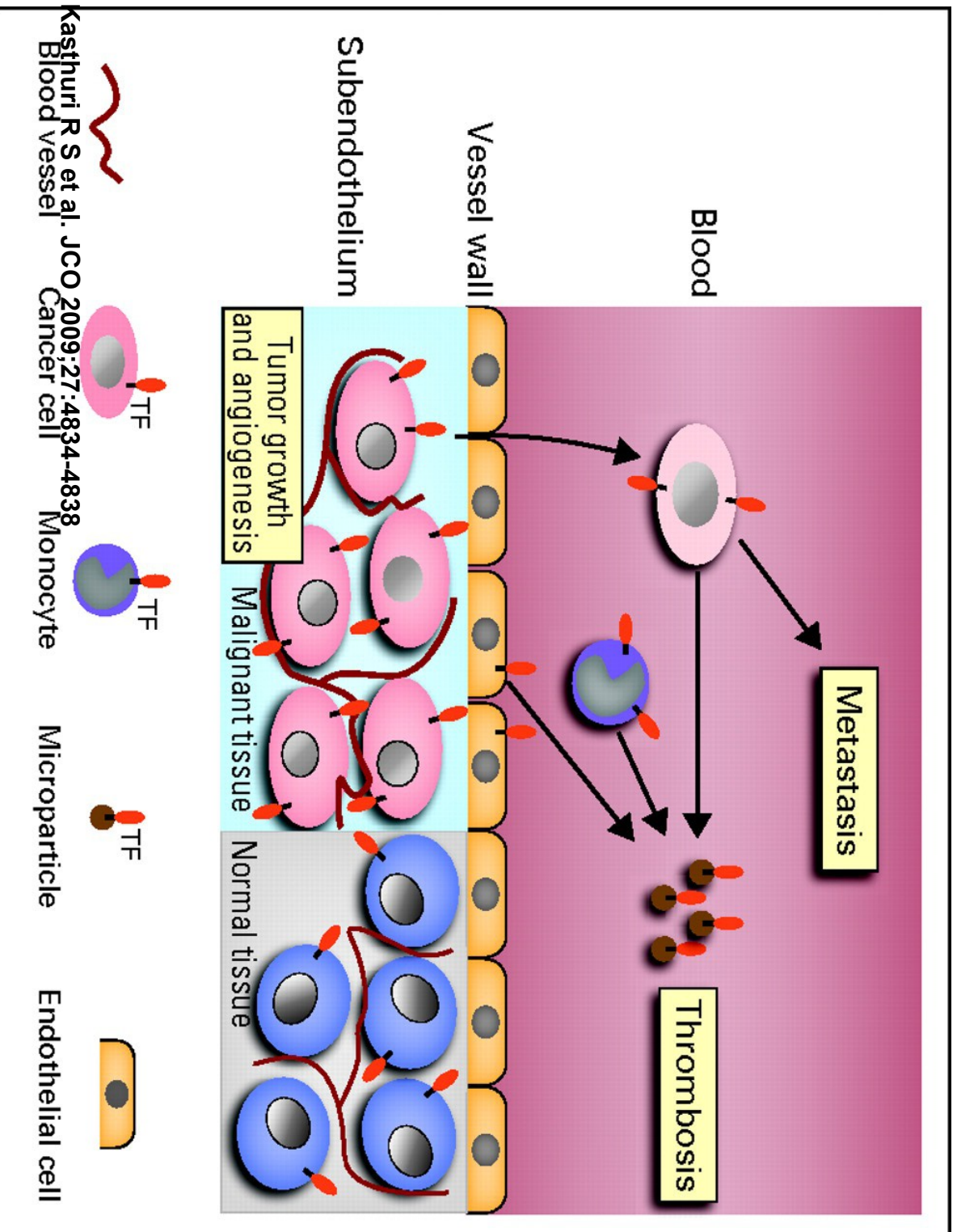
- Imunoterapia
  - Interleucinas
  - interferons
- Anticorpos monoclonais/moléculas alvo
  - Trastuzumab – C-erbB2
  - Cetuximab - EGF
  - Rituximab – CD20
  - Iressa - EGF
  - Imatinib - C-Kit
  - Bevacizumab - VEGF
- Antagonistas hormonais

# Reparo do DNA

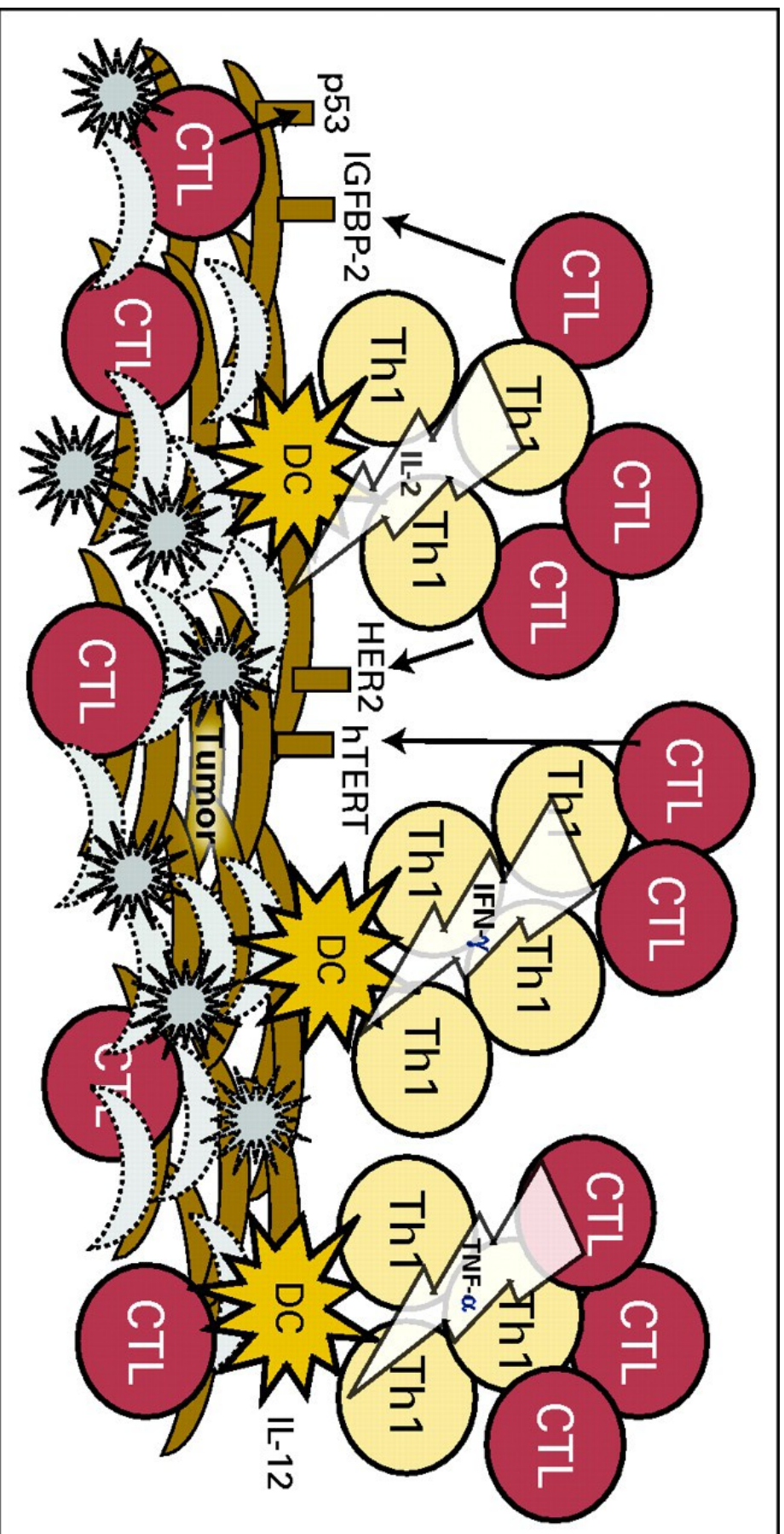




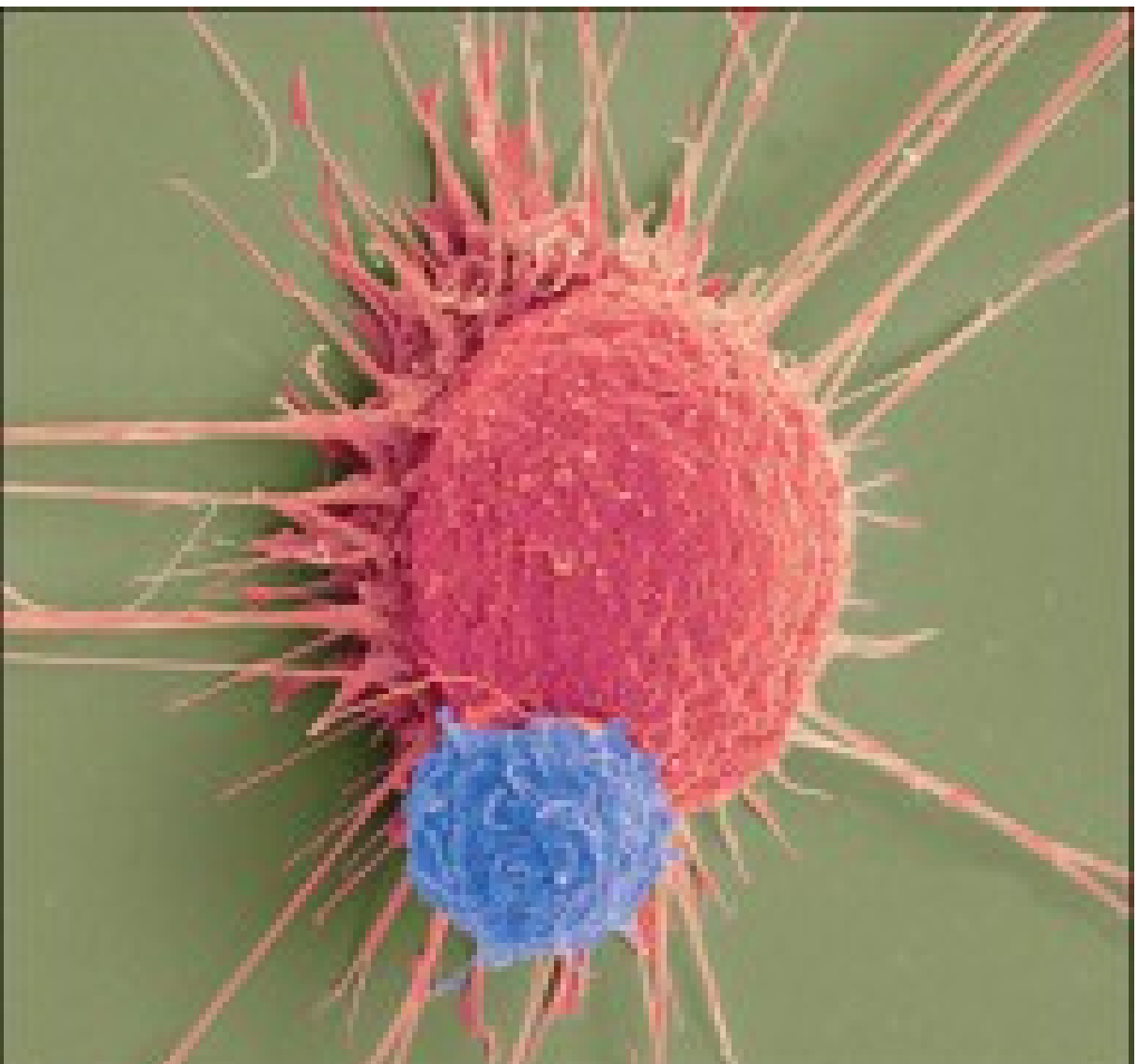
# Papel do fator tecidual (tissue factor - TF) para o crescimento do tumor, angiogênese, metástase e trombose em pacientes com câncer



# Rejeição ao tumor mediada pela imunidade



# **Nivolumabe: nova arma no arsenal da imunoterapia**



# Immune-Checkpoint Inhibitors: bloqueio de PD-1/PD-L1 em Melanoma

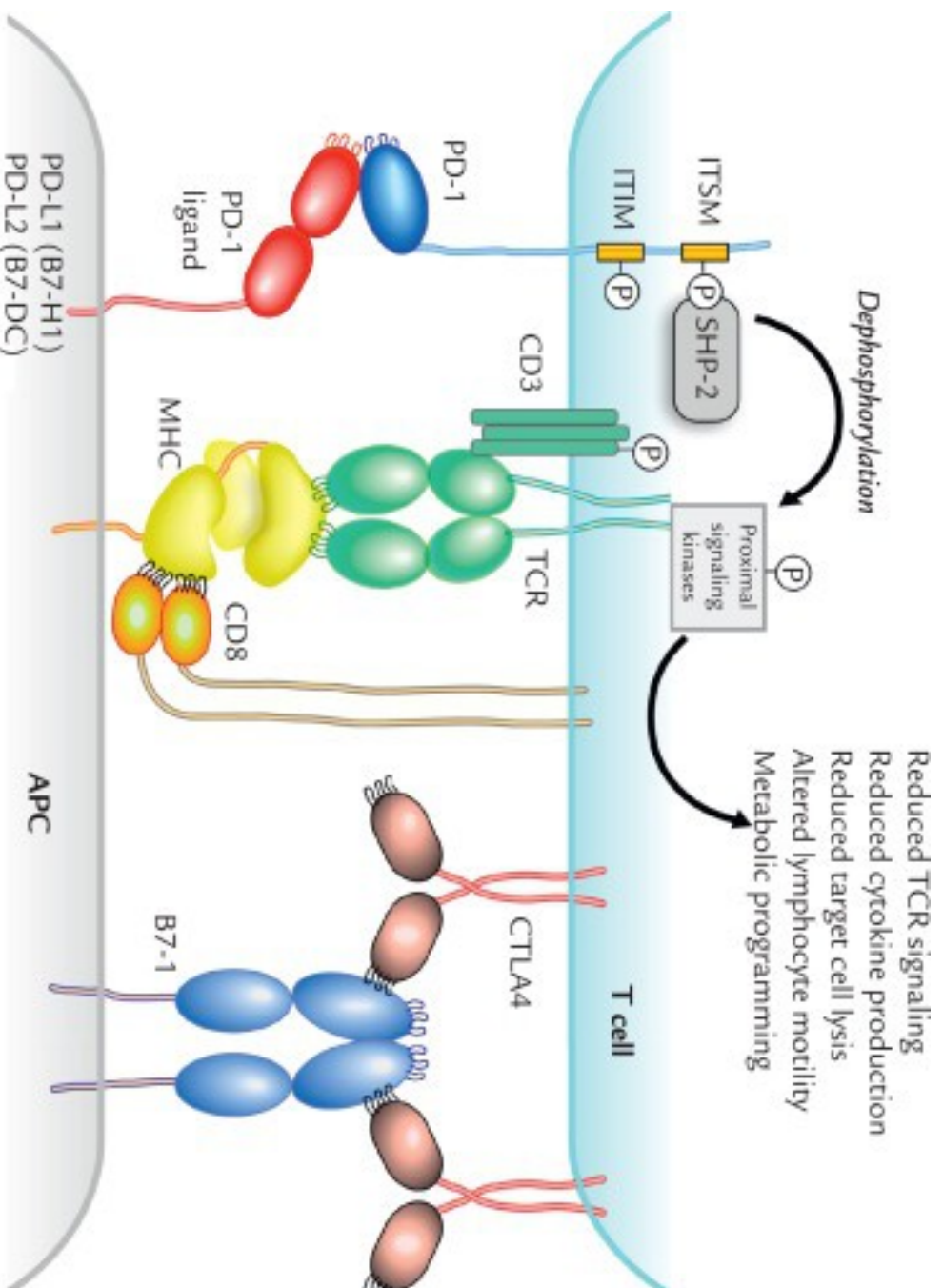
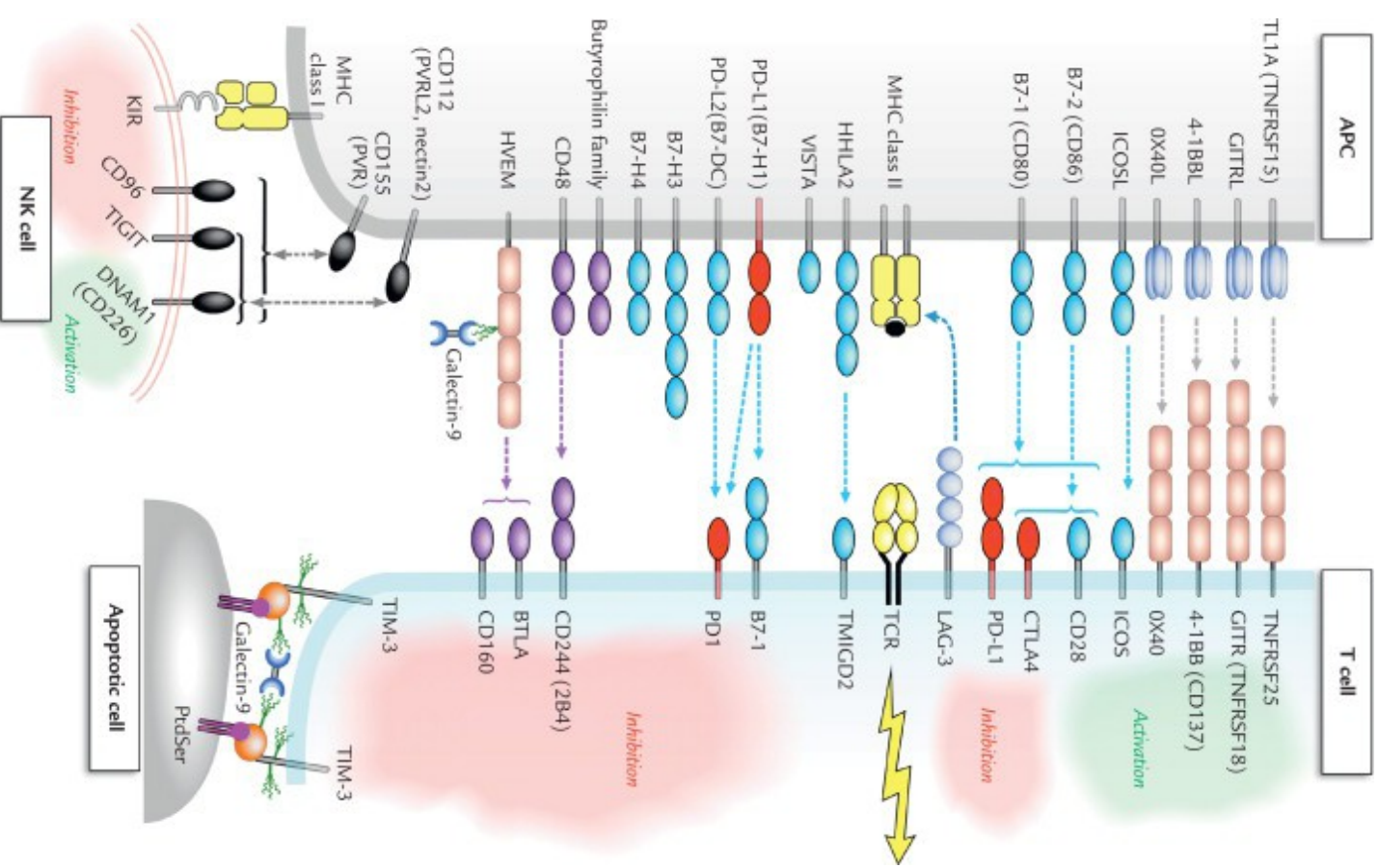


Figure 1. The interaction of PD-1 and PD-L1 reduces T-lymphocyte function. APC = antigen presenting cell; CTLA = cytotoxic T-lymphocyte antigen; ITIM = immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM = immunoreceptor tyrosine-based switch motif; MHC = major...

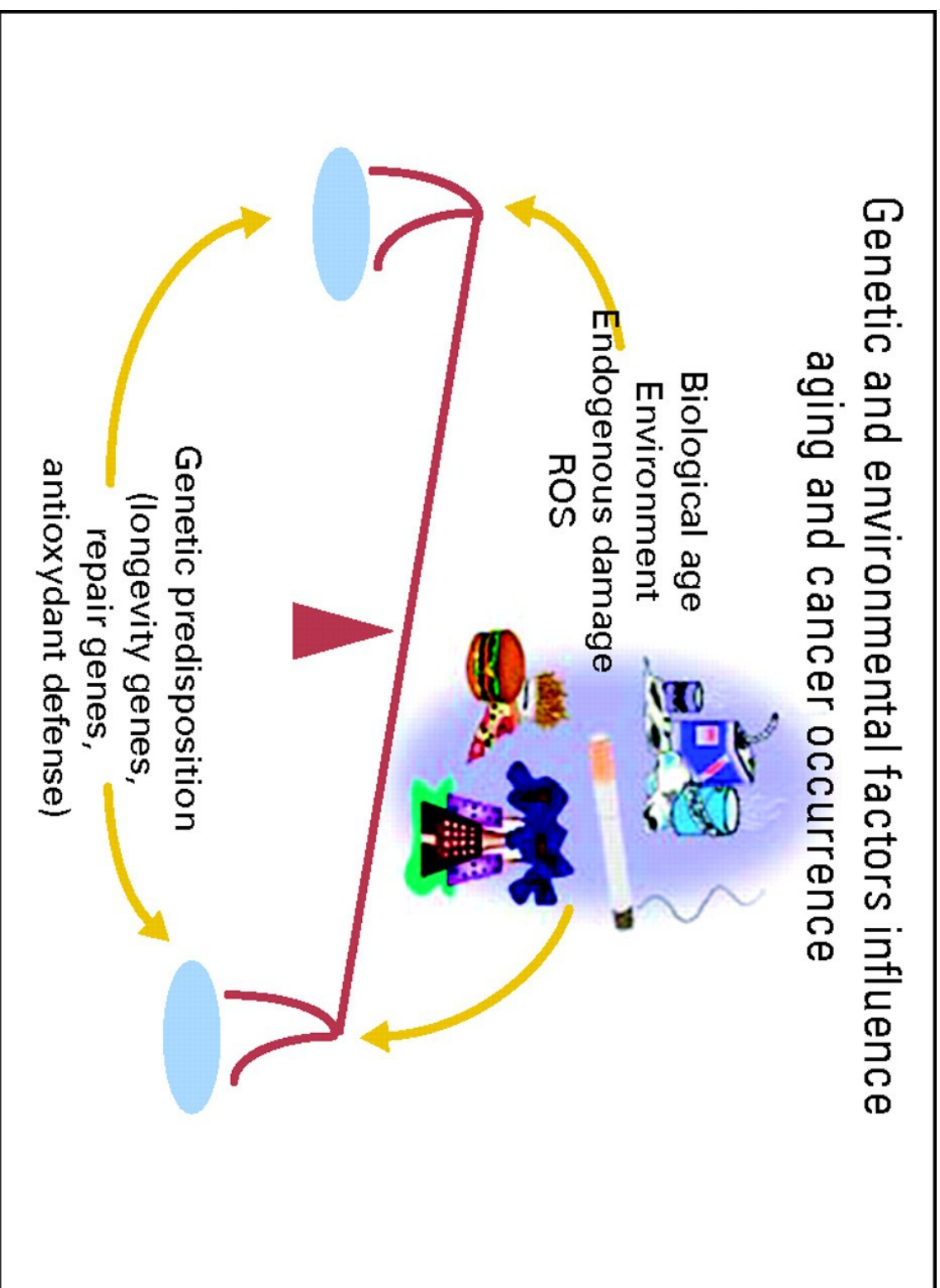
# Immune-Checkpoint Inhibitors: bloqueio de PD-1/PD-L1 em Melanoma



Tumor-infiltrating lymphocytes and natural killer cells can express multiple co-stimulatory and co-inhibitory receptors, which may be potential therapeutic targets. The butyrophilin gene family consists of ~30 B7-like proteins, associated with some a...



# Genetic and environmental factors influence aging and cancer occurrence





# OBRIGADA!

[maria.pilardiz@gmail.com](mailto:maria.pilardiz@gmail.com)

[maria.pilar@hc.fm.usp.br](mailto:maria.pilar@hc.fm.usp.br)