



Estratégias Terapêuticas e Terapias Alvo Induzidas

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Depto de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



Introdução – Considerações Iniciais

- O Câncer não é uma doença!
 - É um conjunto de doenças!
- Cada neoplasia é “única”
- Objetivos do tratamento
 - Eliminar a neoplasia
 - Reduzir crescimento
 - Reduzir invasão
 - Reduzir metástase

Introdução – Considerações Iniciais

- Em geral, o tratamento é combinado!
- Estratégias
 - Cirurgia
 - Radioterapia
 - Quimioterapia Convencional
 - Terapia Alvo-Induzida
 - Anticorpos monoclonais, inibidores tirosina quinase, inibidores de histonas, inibidores de angiogênese, inibidor de metaloproteinase
 - Hormonio Terapia
 - Imunoterapia
 - Anticorpos monoclonais, imunotixinas, vacinas tumorais,

Cirurgia – A tentativa da Cura

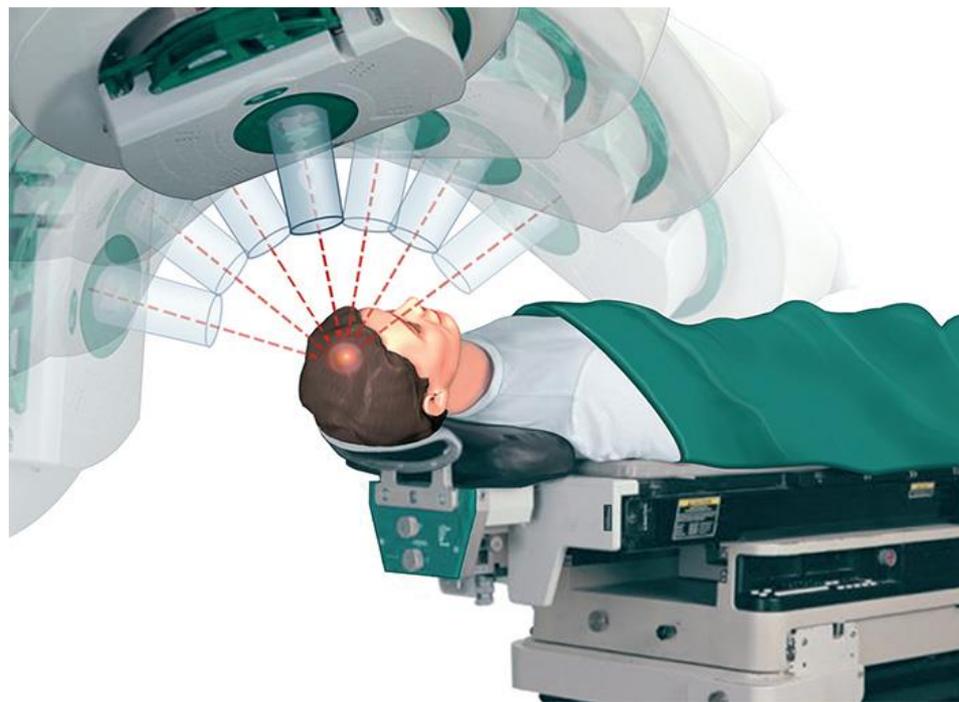
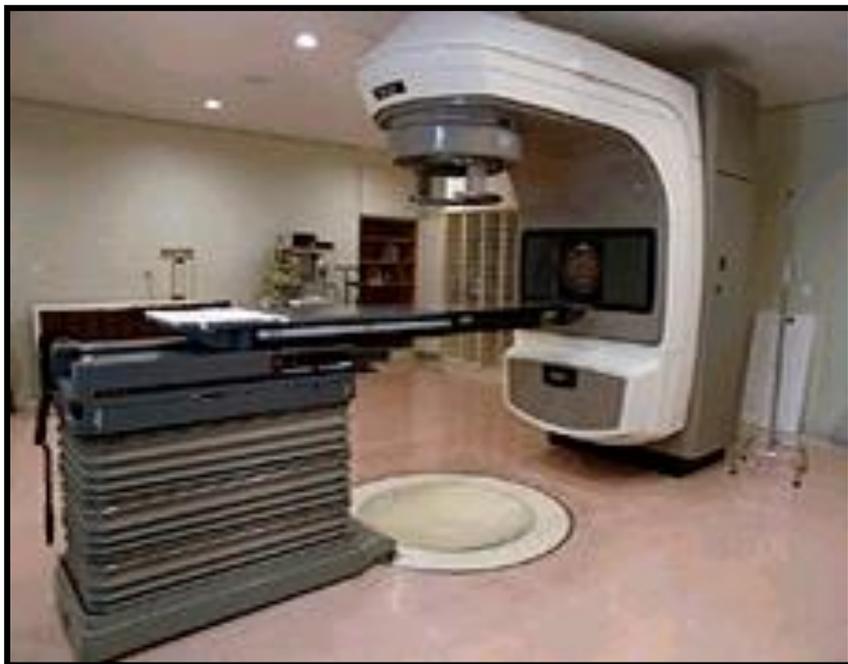
- Objetivos terapêuticos
 - Retirada completa da lesão → Cura?
 - Estadiamento
 - Exame intra-operatório de congelação → margens
 - Retirada incompleta
 - Cirurgia paliativa → Melhora da qualidade de vida
 - Redução → seguida de quimioterapia

Cirurgia – A tentativa da Cura

- Aspectos chave
 - Neoplasia Benigna → Cura
 - Neoplasia Maligna
 - Invasão local → Cirurgia com margens e esvalzamento de linfonodos
 - Linfonodos negativos
 - Linfonodos positivos
 - Metástases à distância
 - Quantas?
 - Onde?

Radioterapia

- Princípios Gerais
 - Muitos raios leves → concentrados num ponto focal!



Radioterapia – Objetivos Terapêuticos

- Curativa → Eliminação da neoplasia
 - Dose máxima para a área
 - Geralmente única (Exclusiva)

- Paliativa → controle do tumor primário
 - Redução de obstrução por exemplo!
 - Dose menor / Menos efeitos colaterais
 - Antiálgica / Antihemorrágica

Radioterapia – Objetivos Terapêuticos

- Pré-Operatória
 - Redução do tumor → facilitar o procedimento cirúrgico
- Pós-Operatória
 - Eliminação de remanescentes tumorais
- Duração
 - 5 dias por semana
 - 6 a 7 semanas
 - Sessões de 20 min

Radioterapia – Efeitos Colaterais

- Região Dependente
 - Feridas na boca
 - Queimaduras na pele
 - Diarréia
 - Disúria
 - Xerostomia (Boca seca)

Quimioterapia – Histórico

I Guerra Mundial

- 1919: gás mostarda- Supressão linfoide e mieloide em soldados (Krumbhaar, Krumbhaar,1919).

II Guerra Mundial

- Estudos sobre mostarda nitrogenada e derivados.
- 1943, agentes alquilantes (derivados da mostarda): Linfomas de Hodgkin e linfocítico.



Quimioterapia – Aspectos Gerais

- Uso de agentes químicos para tratar neoplasias malignas
- Tratamento Sistêmico!
- Momento
 - Adjuvante → Pós-Cirurgia
 - Neo-Adjuvante → Antes da Cirurgia
- Atuam em nível celular
- Tóxicas aos tecidos lábeis!
- Não são tecido-específicas!
- Objetivos Terapêuticos
 - Curativos
 - Paliativos

Quimioterapia – Poliquimioterapia

- Utilização de mais de um agente citostático em combinação;
- A exposição da célula neoplásica a mais de um antineoplásico é capaz de retardar o mecanismo de resistência tumoral;
- Sinergismo – potencialização dos efeitos terapêuticos.
- Protocolos de tratamento:
 - Estabelecem drogas, doses, sequências e intervalos de tratamento

Quimioterapia – Aspectos Gerais

Especificidade no Ciclo Celular

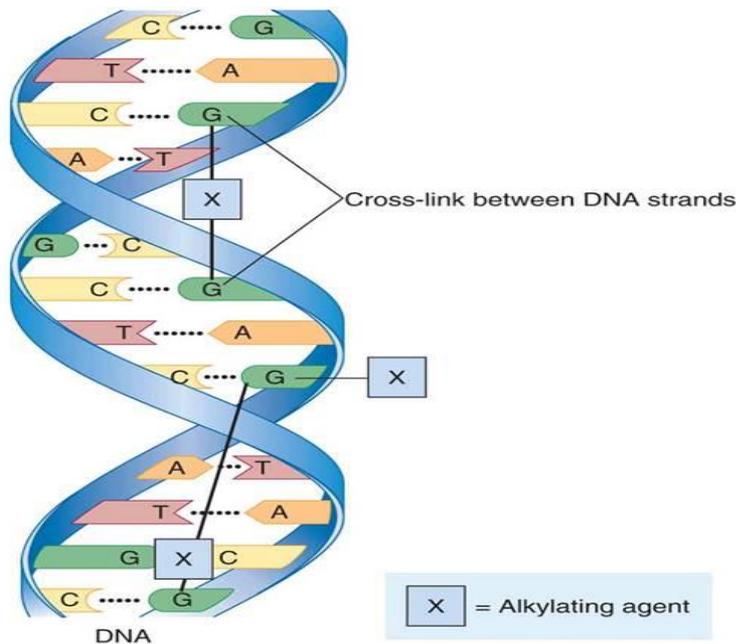
- Ciclo celular específicas
- Ciclo celular não específicas

Estrutura Química e Função em nível celular

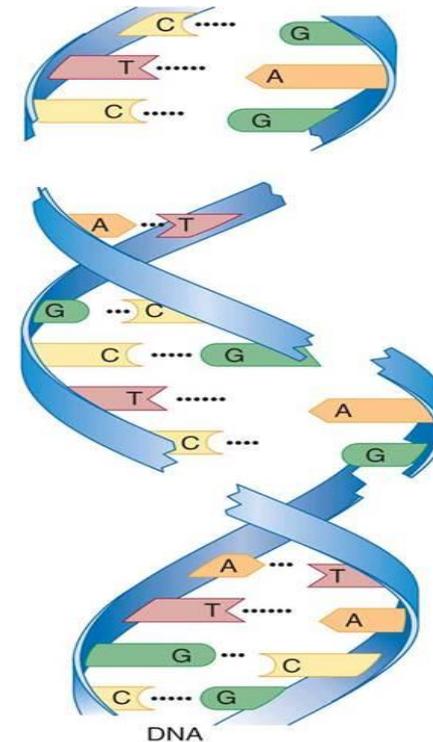
- Agentes Alquilantes
- Compostos de Platina
- Agentes Antimetabólitos
- Antibióticos Antitumorais
- Derivados vegetais
- Análogos da Camptotecina
- Agentes diversos
- Novos agentes citotóxicos

Quimioterapia – Principais Grupos

- Alquilantes → Se ligam ao DNA e causam lesão
 - Independente do ciclo
 - Cisplatina



(a) Alkylation occurring during G_0 (resting) phase of cell cycle

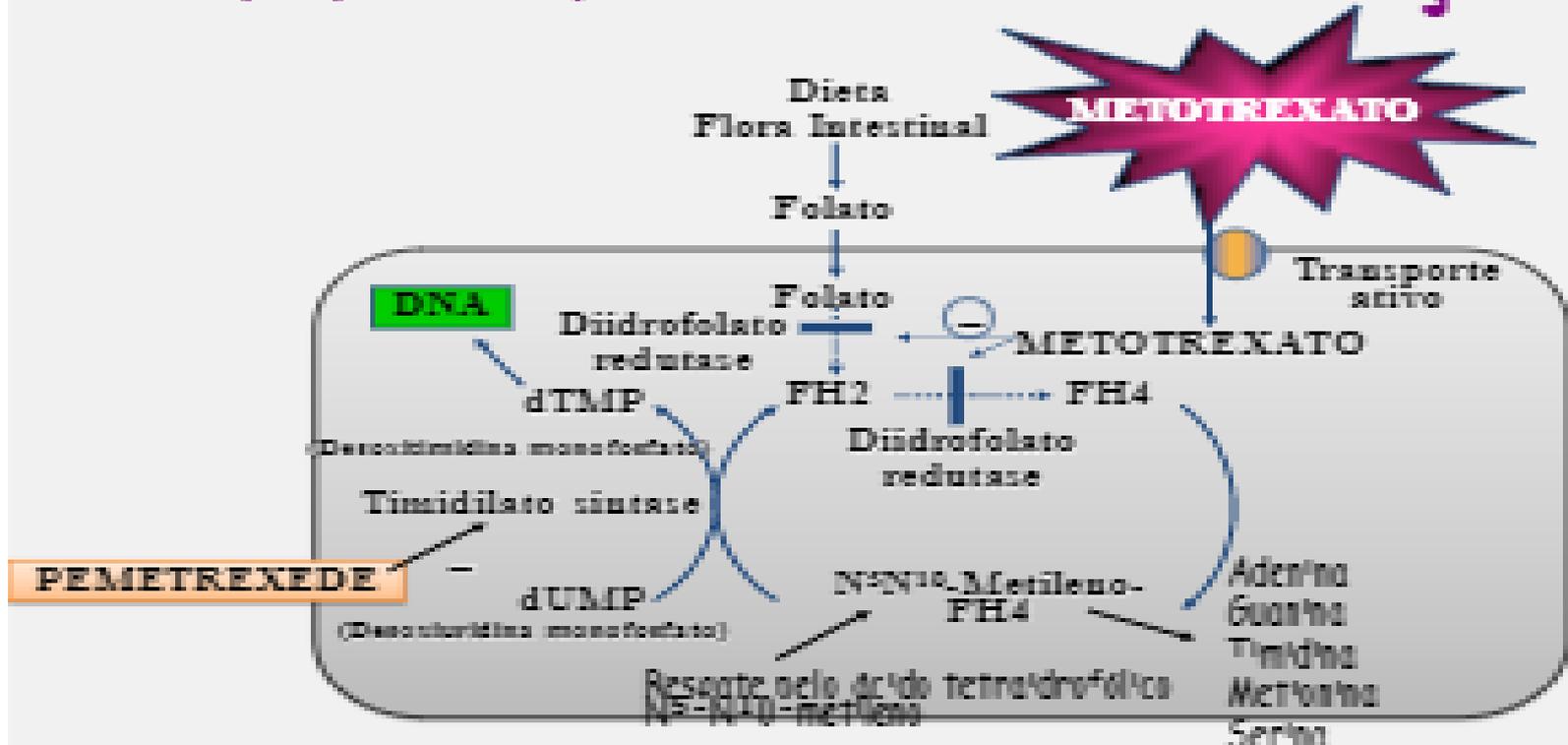


(b) Strand breaks occurring when DNA replicates during S phase of cell cycle

Quimioterapia – Principais Grupos

- Anti-Metabólicos → Competem com nucleotídeos
 - Fase S do ciclo → bloqueia divisão do material genético
 - Citarabina, Metotrexate

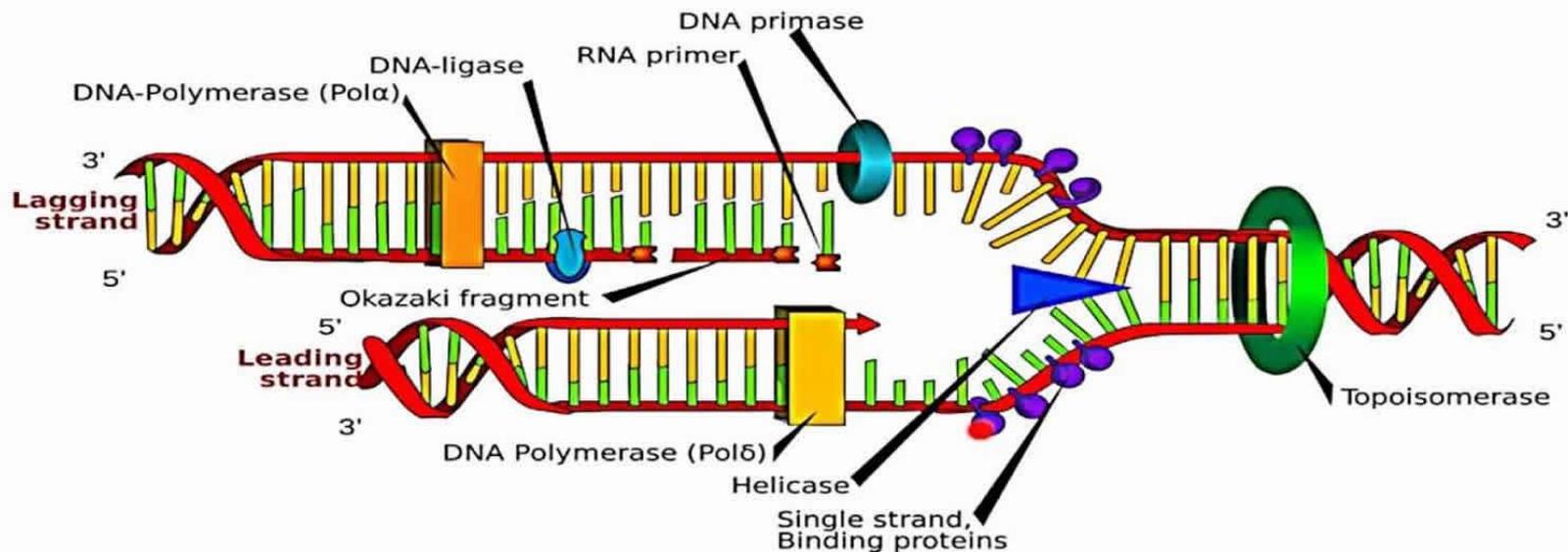
Metotrexato: mecanismo de ação



Quimioterapia – Principais Grupos

- Inibidores de Topoisomerase → Bloquia a enzima
 - Fase S do ciclo → gera quebra do DNA
 - Etoposideo

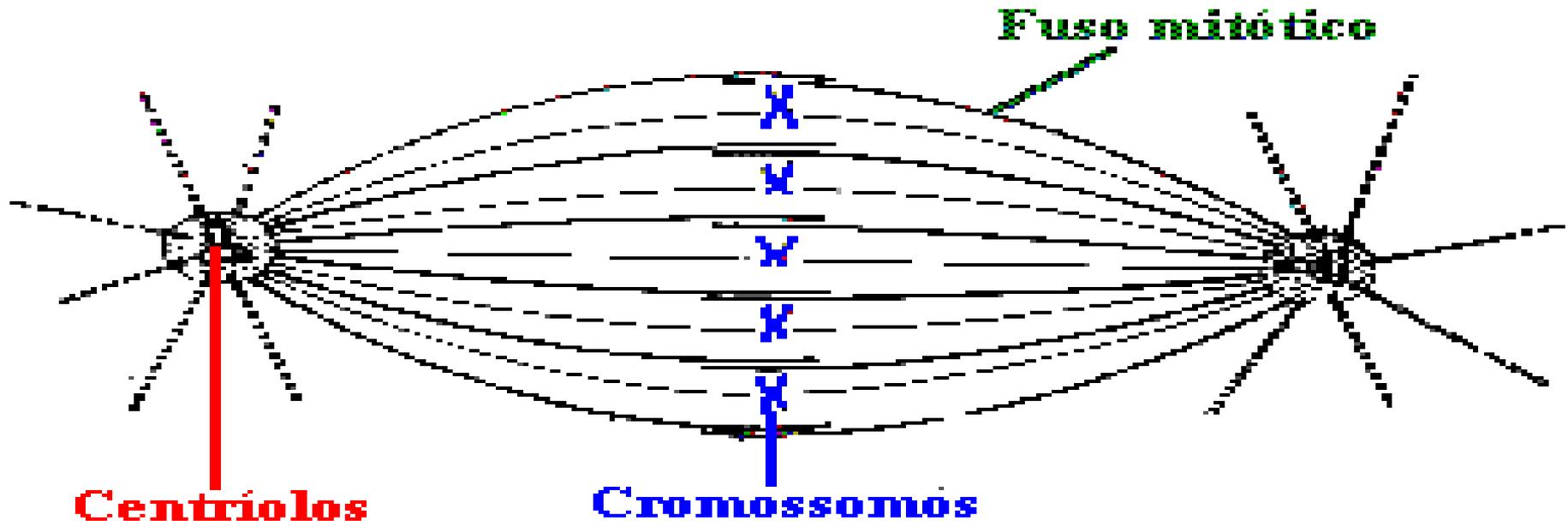
DNA Replication



The first step in DNA replication is to separate the strands of DNA using helicase
Then DNA primase comes in to create a RNA primer
Then DNA polymerase comes in and synthesizes the new strand of DNA
Single strand binding proteins make sure the two strands don't come back together
Topoisomerase helps relieve the tension created by unwinding the DNA
Finally, DNA ligase sticks the okazaki fragments together in the lagging strand

Quimioterapia – Principais Grupos

- Taxanos → Se ligam ao citoesqueleto dos microtubulos
 - Fase M – Bloqueia fuso e divisão
 - Taxol



Quimioterapia – Principais Grupos

- Antibióticos antitumorais
 - Bloqueiam a maquinaria celular → dificulta produção de organelas e proteínas
 - Actinomicina D
- Citocinas recombinantes
 - Diminuem a proliferação
 - Estimulam resposta imune

Quimioterapia – Toxicidade

- Sistema Hematológico;
- Sistema Gastrointestinal;
- Cardiotoxicidade;
- Hepatotoxicidade;
- Toxicidade pulmonar;

- Neurotoxicidade;
- Toxicidade vesical e renal;
- Toxicidade Dermatológica;
- Reações Alérgicas e Anafilaxia.

Quimioterapia – Potencial Emetogênico

Nível	Quimioterápico (dose)
1	bleomicina 10U/m ²
2	Vinorelbina 5mg/m ²
3	Docetaxel 5mg/m ²
4	ABVD 5mg/m ²

Neste caso, o agente com maior potencial emetogênico é a Docetaxel.

Vamos avaliar o potencial emetogênico de todos os demais agentes.

Somando-se os potenciais isolados de cada droga, o nível emetogênico do protocolo ABVD é 5, ou seja, pode causar náuseas e vômitos em mais de 90% dos pacientes.

qualquer agente de nível 3 ou 4, acrescenta 1 potencial da cor verde.

A bleomicina e Vinorelbina são drogas de nível 1. E conforme o algoritmo, agentes de nível 1 não contribuem para o potencial emético da combinação;

Terapias Alvo Induzidas – Aspectos Gerais

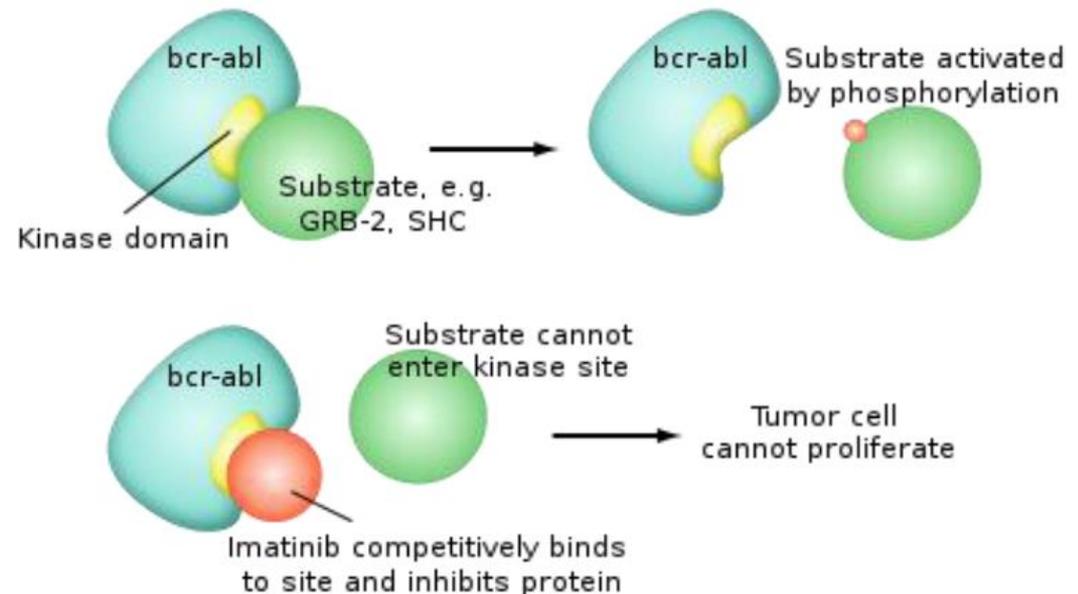
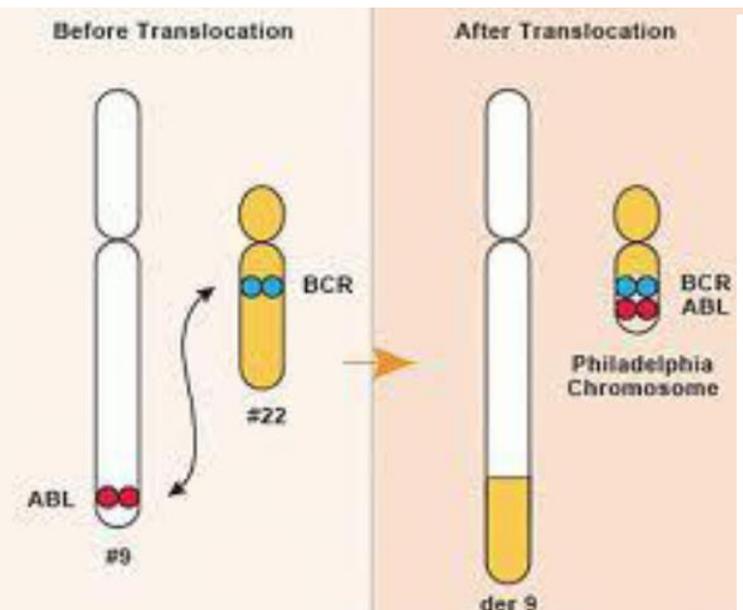
- Drogas de distribuição sistêmica, mas...
- Com alvos específicos → Tecido específicos
- Diferentes grupos
 - Anticorpos monoclonais
 - Inibidores de tirosina quinase
 - Anti-angiogênicos
 - Inibidores de Proteossoma
 - Inibidores de Metaloproteinases
 - Inibidores de Histonas Desacetilases
 - Inibidores PI3K/AkT/mTOR
 - Inibidores da Angiogênese

Terapias Alvo Induzidas – Aspectos Gerais

- Anticorpos Monoclonais
 - Neutralizar a resposta tumoral
 - Potencializar a resposta imune
- Inibidores de Tirosina quinase
 - Impedem fosforilação de segundos mensageiros e proteínas alvo
- Drogas Hipometilantes
 - Impedem metilação de promotores → Inibem
 - Facilita a expressão de genes supressores de tumor

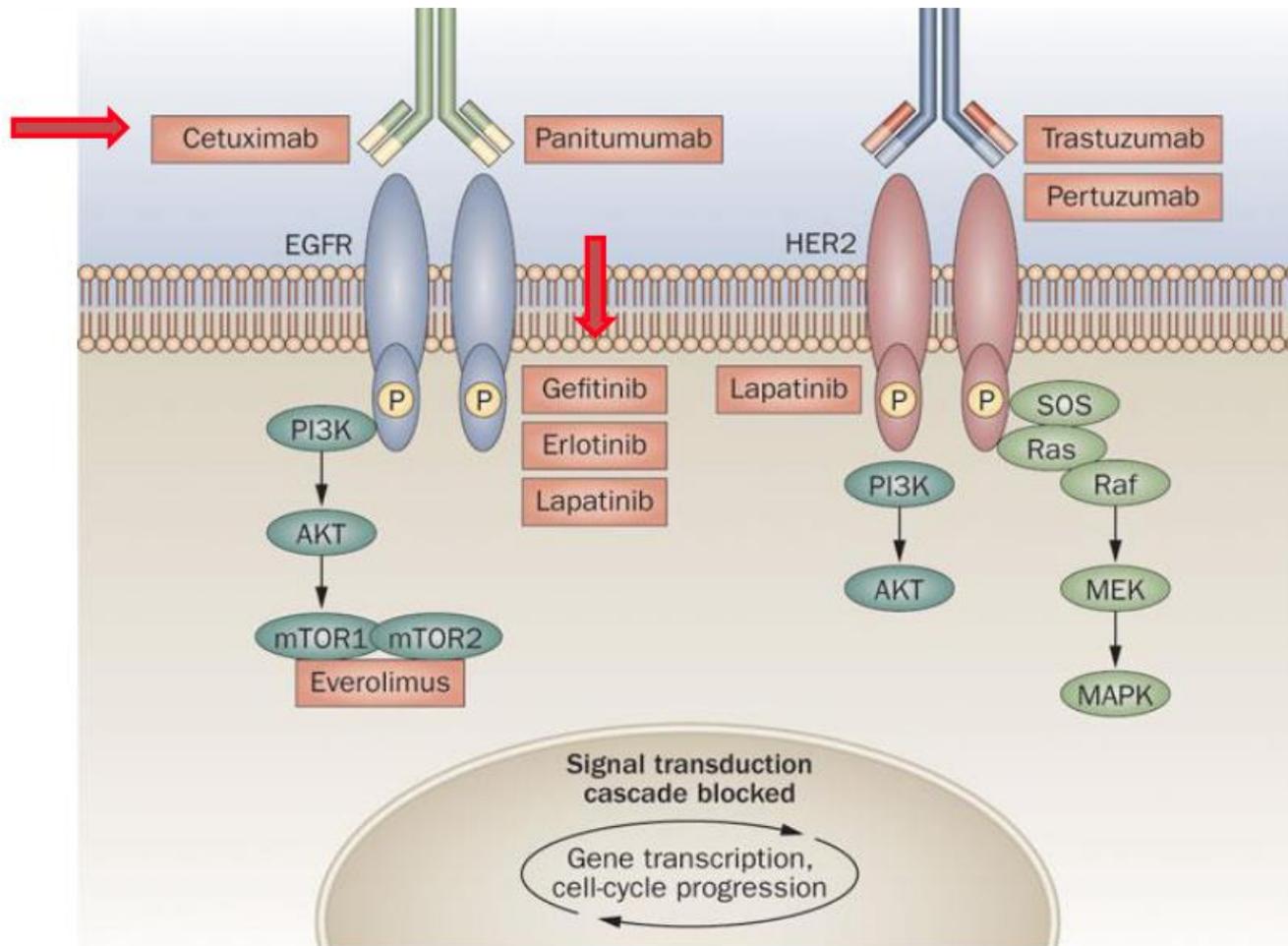
Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de Tirosina quinase
 - Impedem fosforilação de segundos mensageiros e proteínas alvo
 - Imatinibe (Gleevec) → Leucemia – Inibidor seletivo BCR-ABL
 - Nilotinibe, Dasatinibe



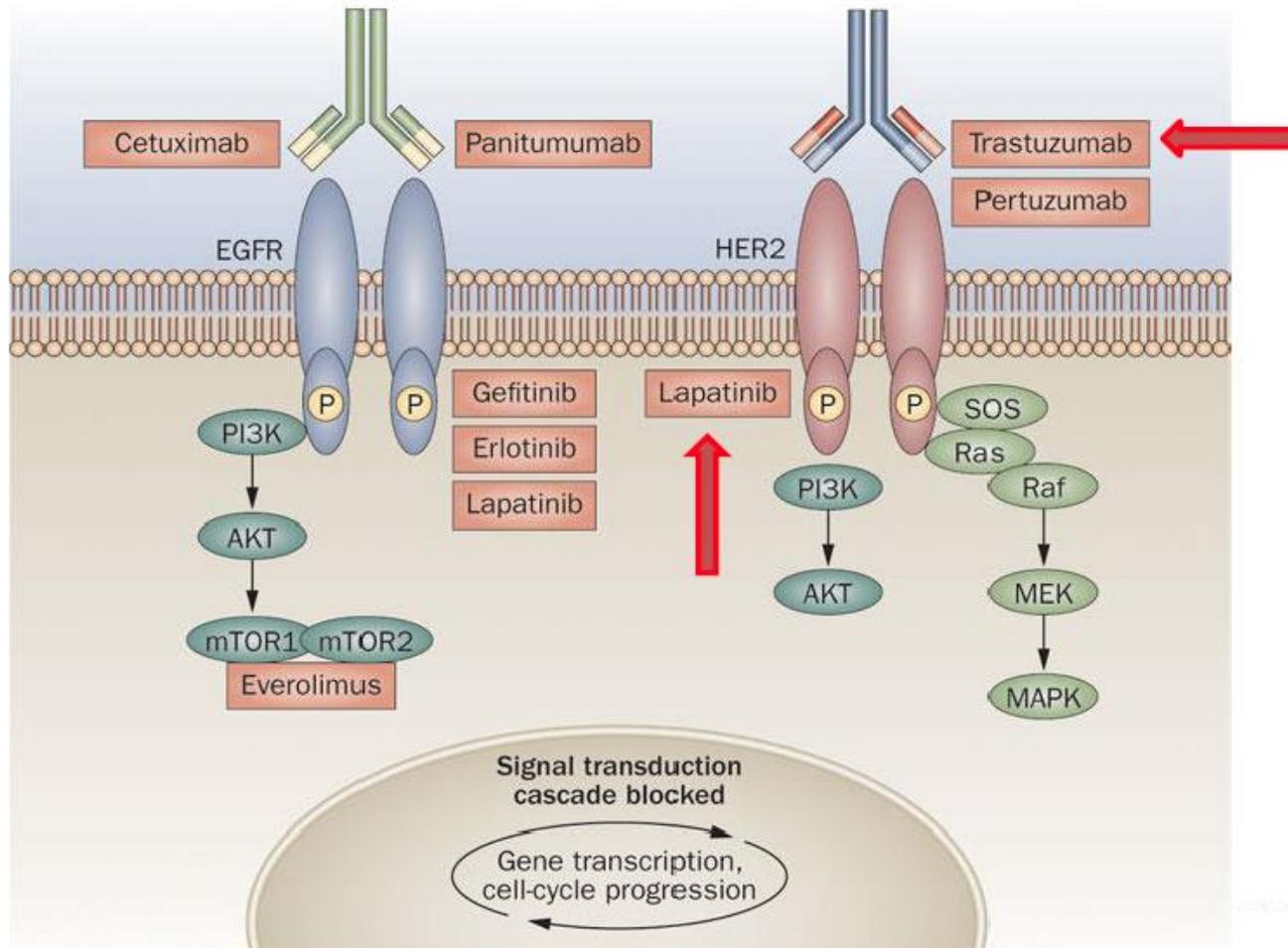
Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de EGFR (Elortinib / Tacerva) – Pulmão
 - Neoplasias que têm mutação do EGFR



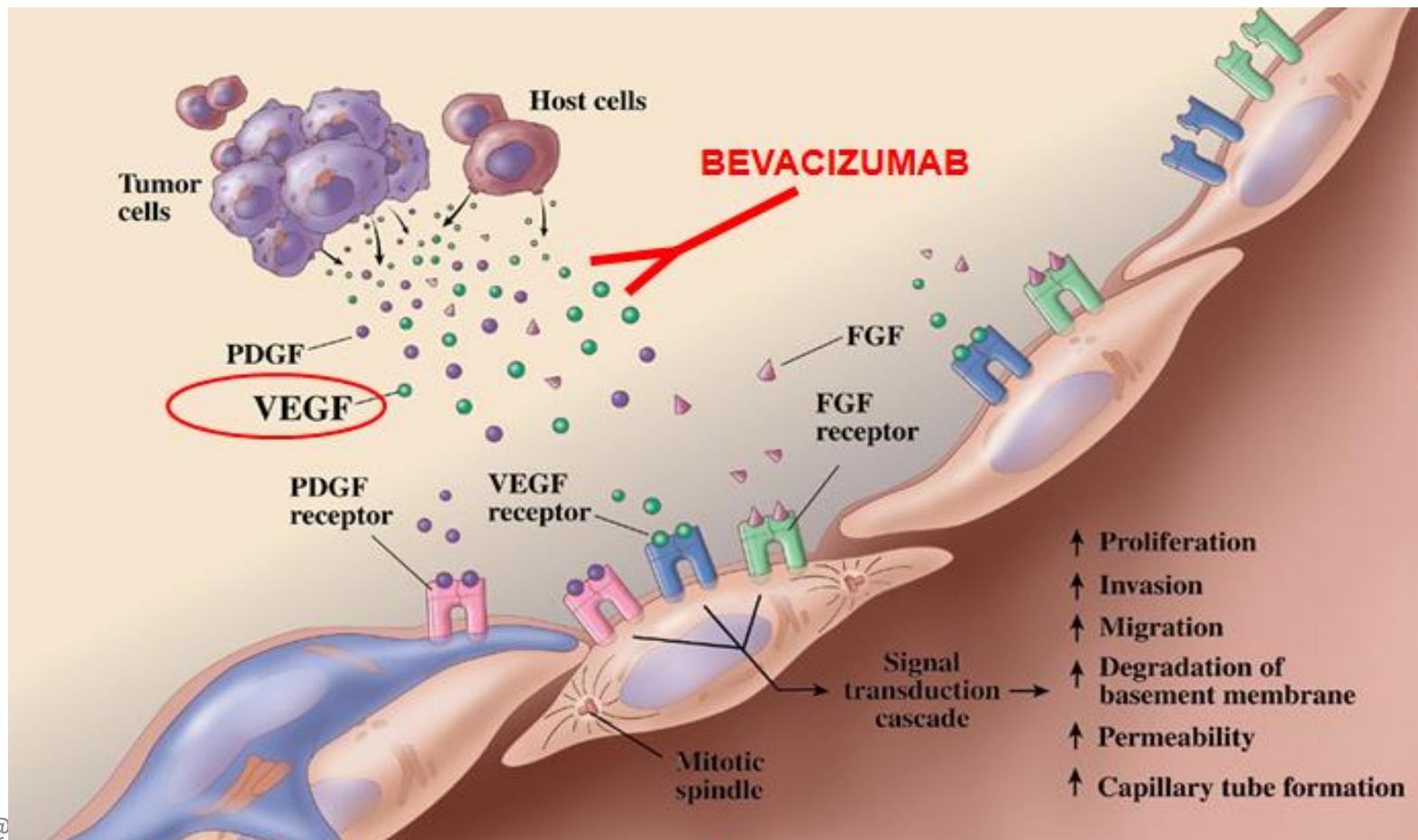
Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de HER2 (Herceptin / Trastuzumab) – Mama
 - Neoplasias que têm mutação do HER-2



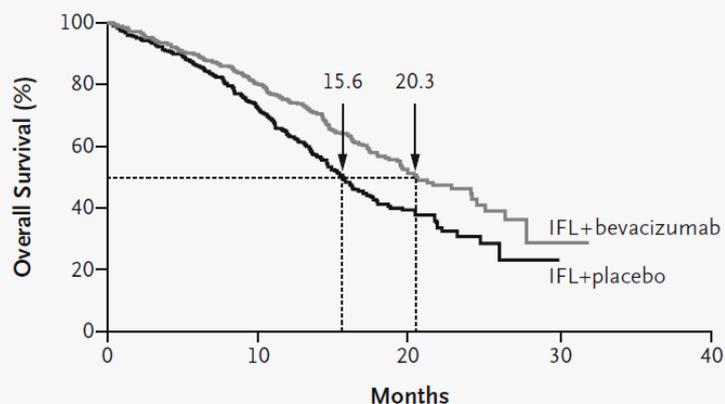
Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de VEGF - Bevacizumab
 - Bloqueio de angiogênese



Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de VEGF - Bevacizumab
 - Bloqueio de angiogênese

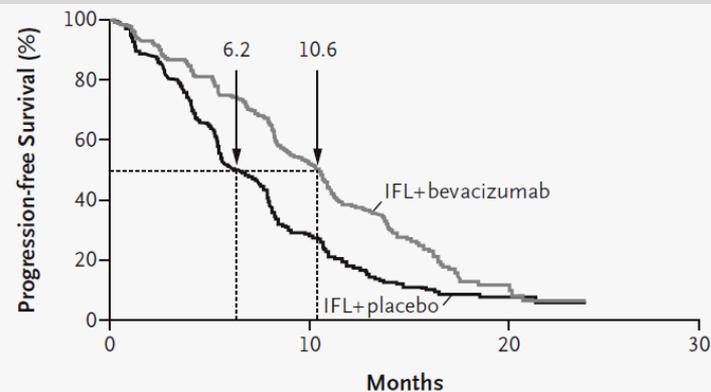


No. at Risk

IFL+bevacizumab	402	362	320	178	73	20	1	0
IFL+placebo	411	363	292	139	51	12	0	0

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Survival.

The median duration of survival (indicated by the dotted lines) was 20.3 months in the group given irinotecan, fluorouracil, and leucovorin (IFL) plus bevacizumab, as compared with 15.6 months in the group given IFL plus placebo, corresponding to a hazard ratio for death of 0.66 ($P < 0.001$).



No. at Risk

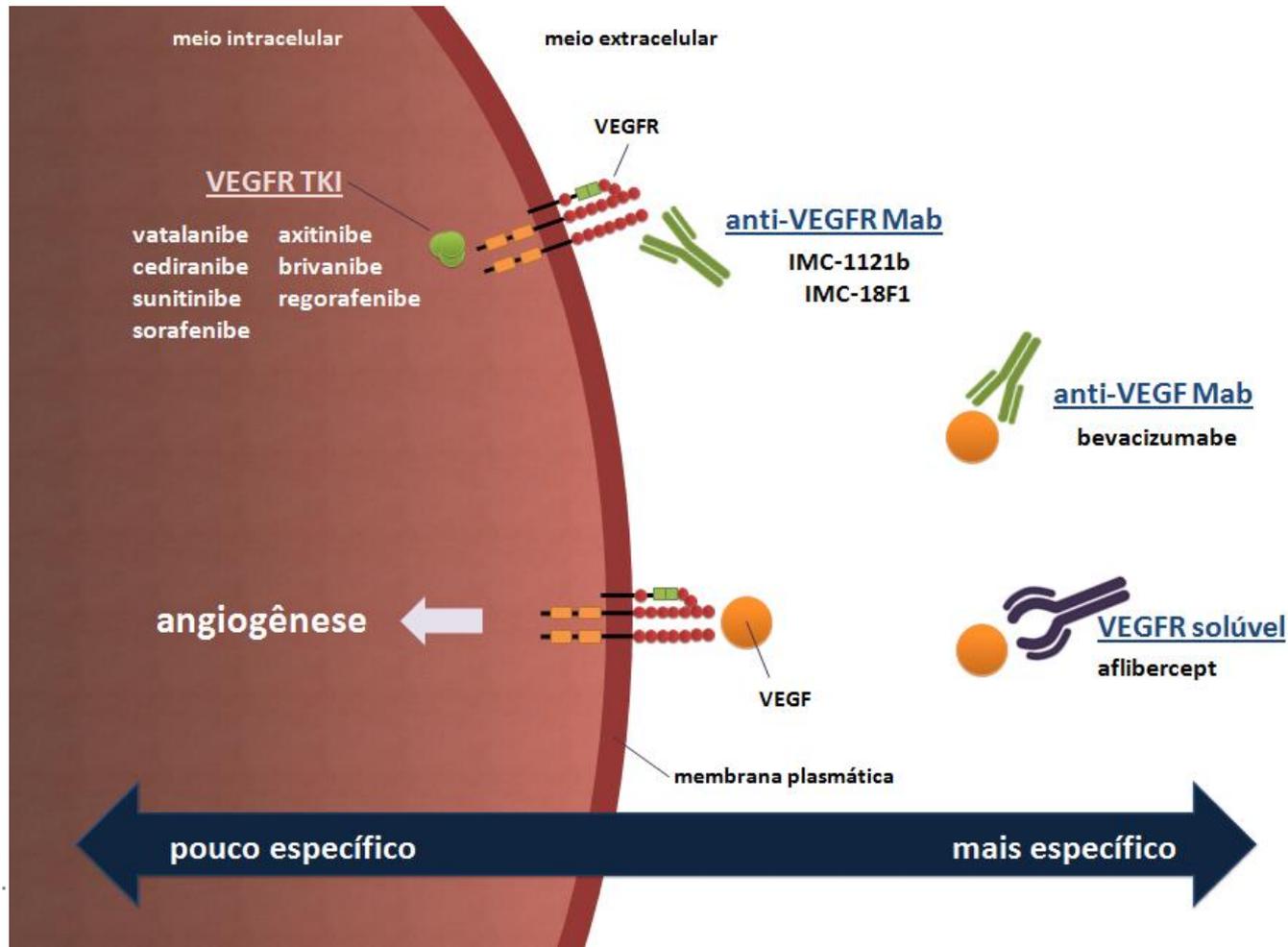
IFL+bevacizumab	402	269	143	36	6	0
IFL+placebo	411	225	73	17	8	0

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival.

The median duration of progression-free survival (indicated by the dotted lines) was 10.6 months in the group given irinotecan, fluorouracil, and leucovorin (IFL) plus bevacizumab, as compared with 6.2 months in the group given IFL plus placebo, corresponding to a hazard ratio for progression of 0.54 ($P < 0.001$).

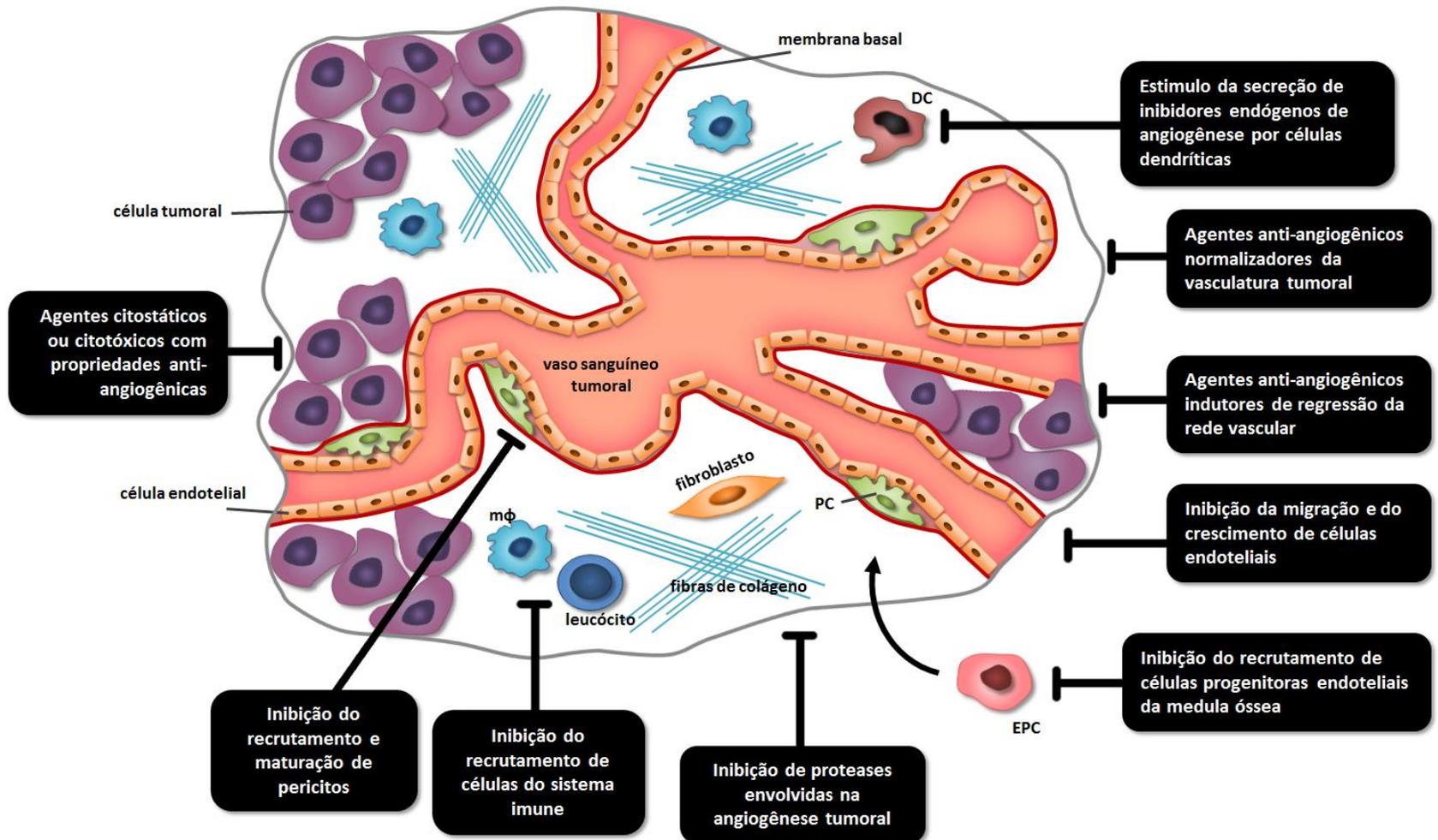
Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de VEGFR – Sorafenib, Sunitinibe
– Bloqueio de angiogênese



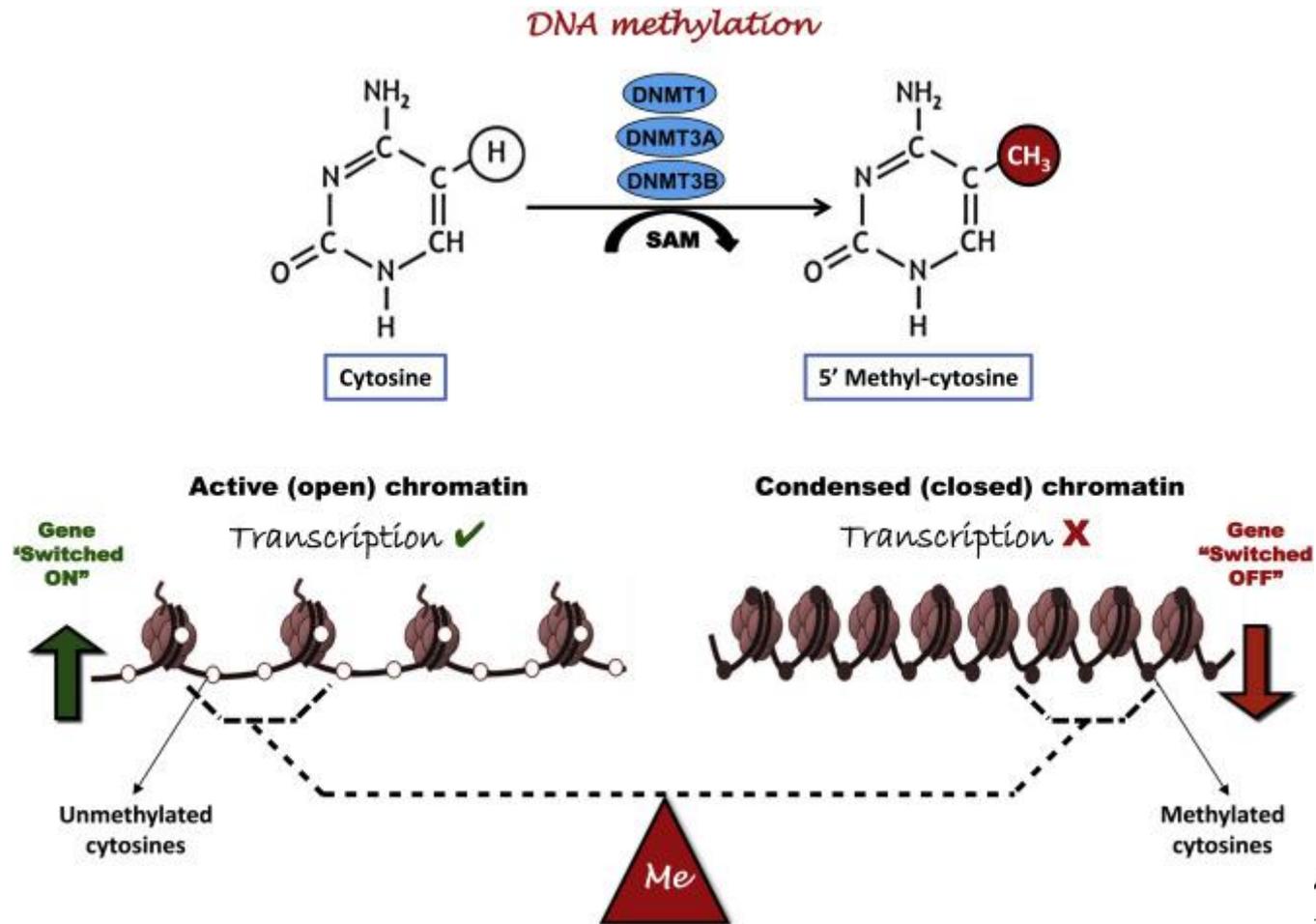
Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores Angiogênicos – Outros potenciais alvos



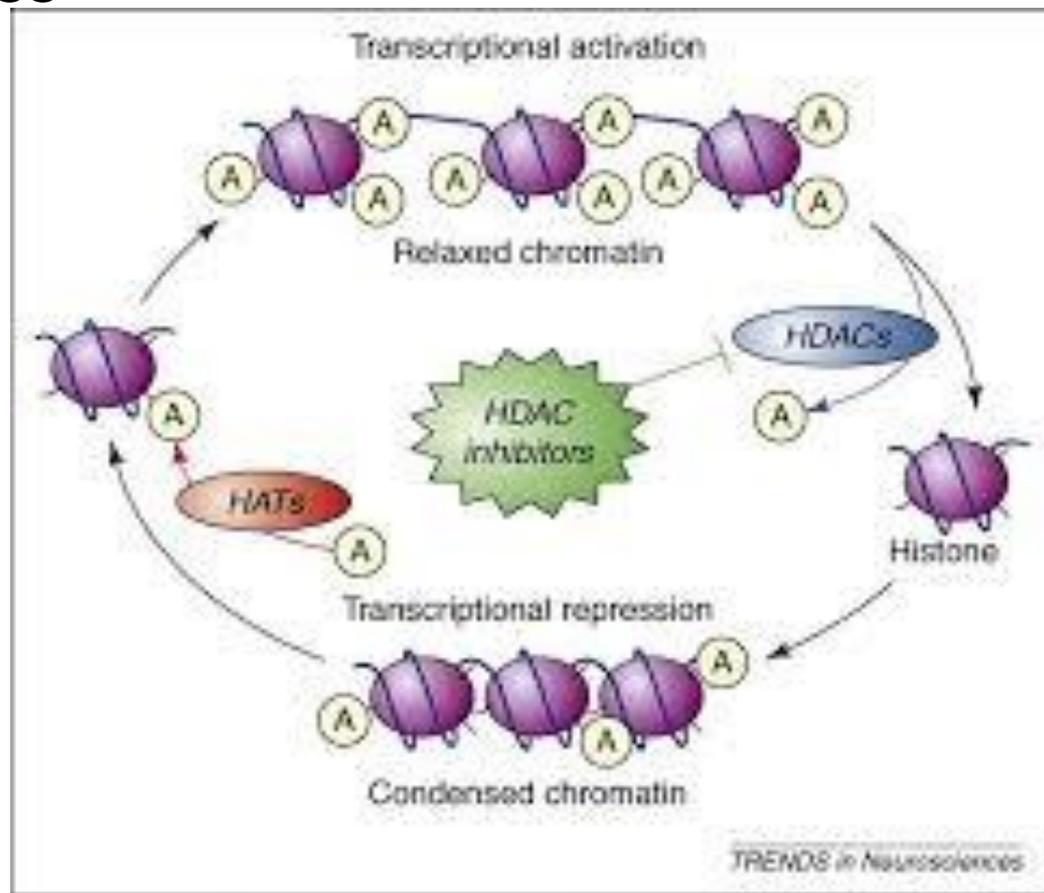
Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de Metilação – Azacitidina



Terapias Alvo Induzidas – Exemplos

- Inibidores de Histona Desacetilase (Romidepcin
 - Histona desacetilase (Fecha DNA) → Supressão p53
 - Aumentam a ação do p53

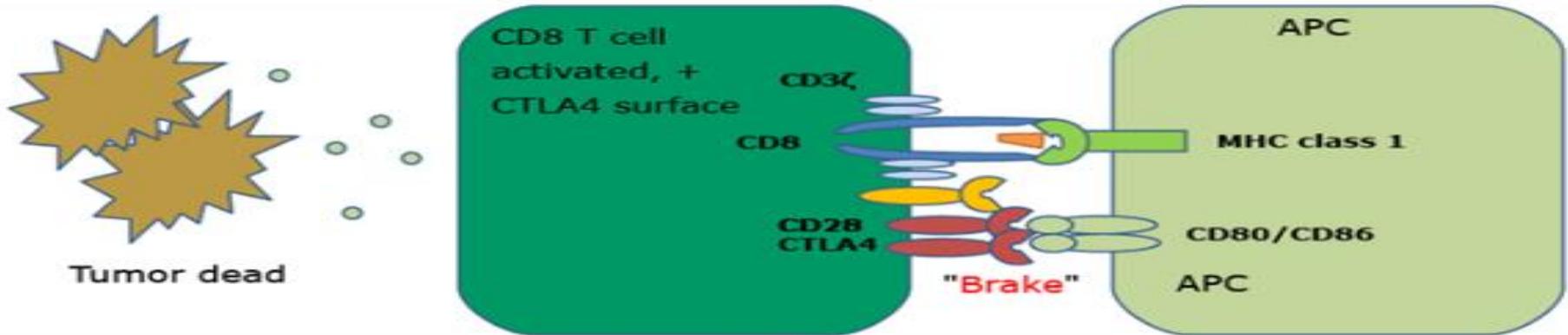
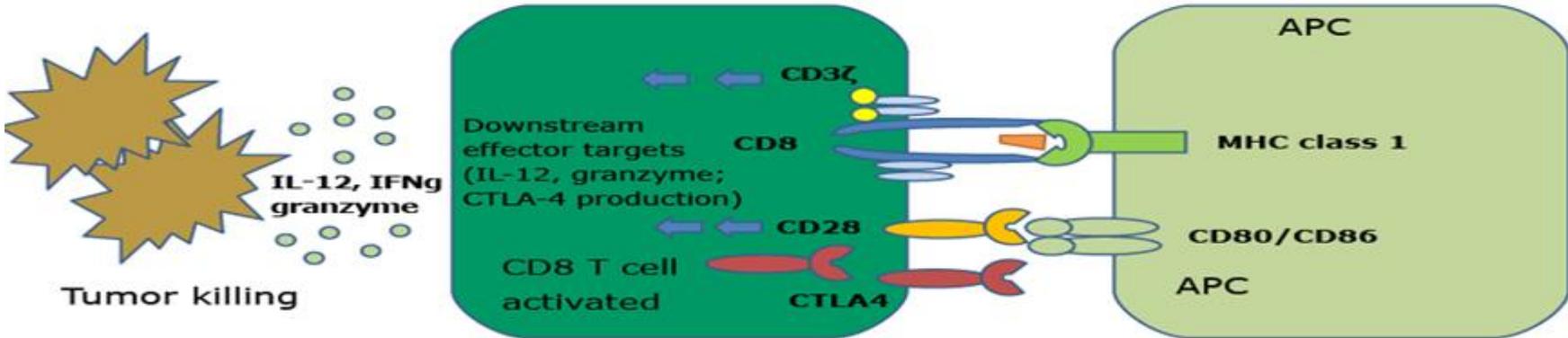


Imunoterapia – Aspectos Gerais

- O foco é aumentar a resposta immune anti-tumoral
- Mecanismos:
 - Ativação do reconhecimento e atividade efetora
 - Estimulação da expansão clonal
 - Redução da atividade regulatória / anergia

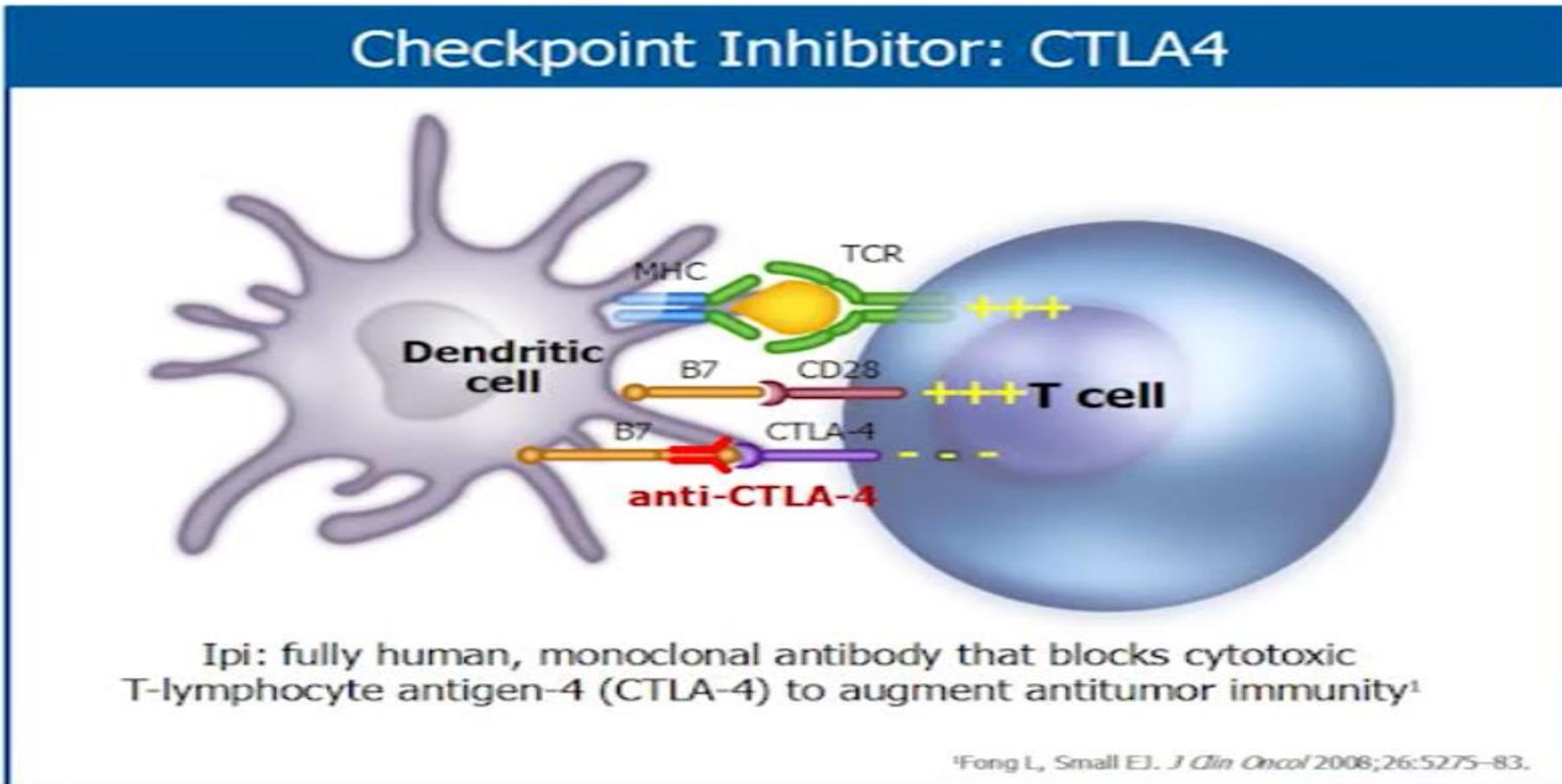
Imunoterapia - Exemplos

- IL-12 / Agonistas IL-12
 - Estímulo à ativação citotóxica



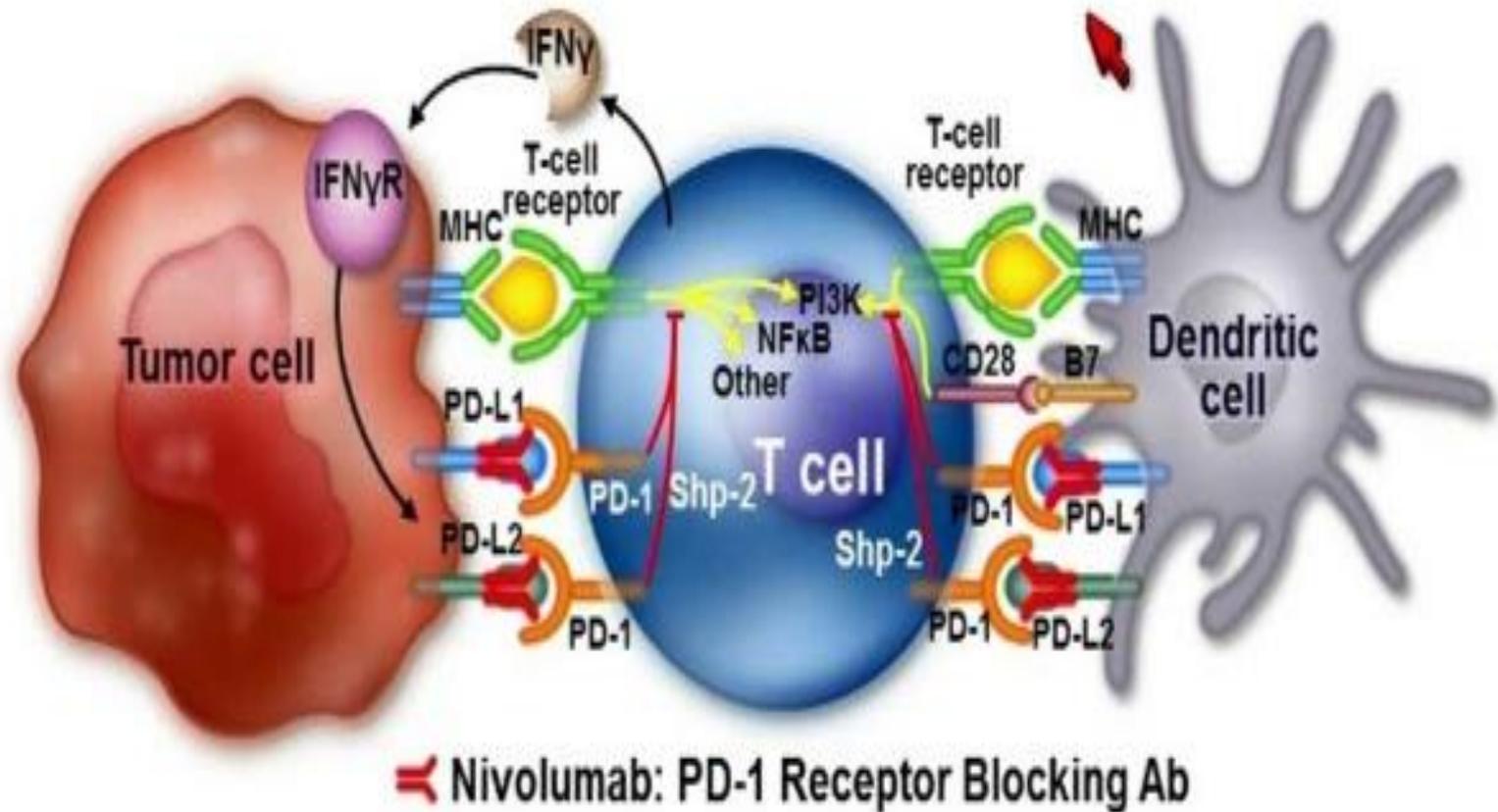
Imunoterapia - Exemplos

- Anti CTLA-4
 - Afeta mecanismos regulatórios – Diminui sinais inibitórios

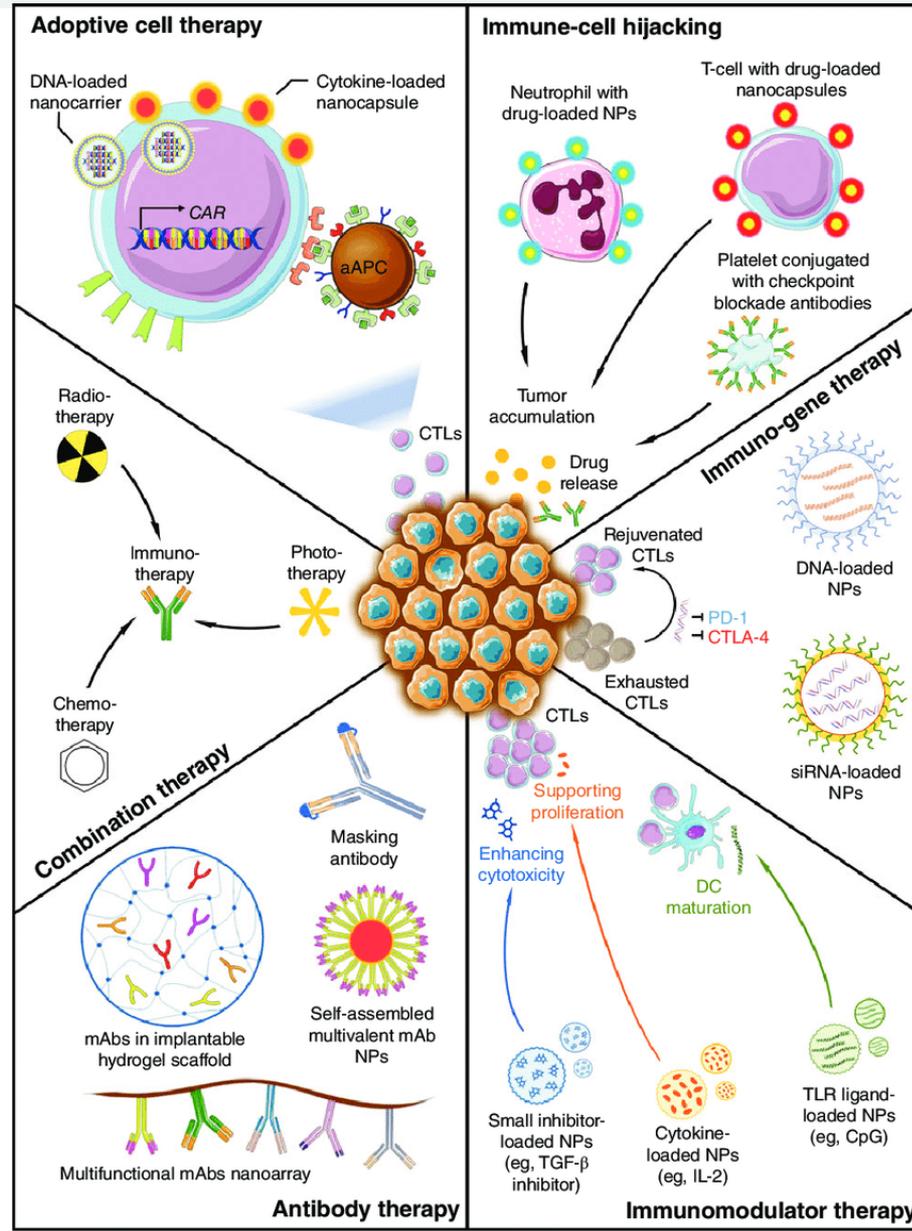


Imunoterapia - Exemplos

- Anti PDL1
 - Afeta mecanismos regulatórios – Diminui sinais inibitórios

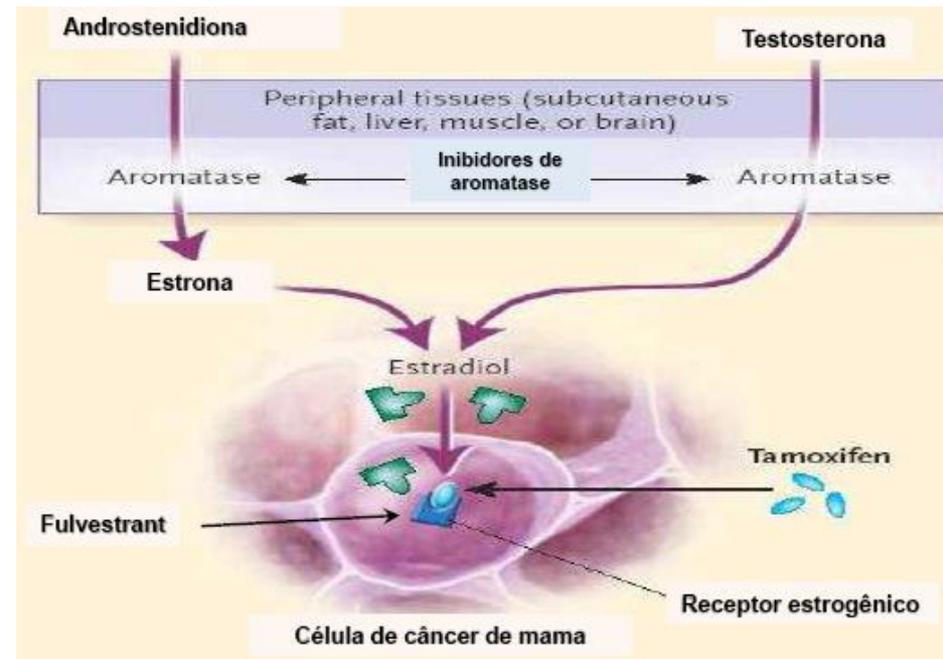


Imunoterapia - Exemplos



Hormonioterapia

- Bastante utilizada nas neoplasias de mama
- Tem que ter receptores de hormônio!
 - RE / RP
 - Imunohistoquímica ou biologia molecular
 - Inibidores de Aromatase e de RE (Tamoxifeno)
- Cuidados
 - Reposição hormonal



Telomerase

- Potencial Uso Terapêutico?

- Expressão em 85-95% das neoplasias malignas
- Imortalidade é crucial para a progressão tumoral
- Telomerase codificada por gene único
- Expressão baixa ou ausente em tecidos normais → Especificidade

- Estratégias

- Inibição direta da enzima
- Imunoterapia ativa – destruição de células que expressam
- Agentes que alteram estrutura do telômero – inibição da ligação

