

Carcinogênese, Biologia Tumoral e Marcadores Tumoriais em Câncer de Cabeça e Pescoço



**APRESENTADOR: SELINALDO AMORIM
RESIDENTE DE CIRURGIA DE CABEÇA E
PESCOÇO
FORTALEZA – CEARÁ
MARÇO DE 2010**

Introdução



- Câncer é uma complexa doença genética derivada do acúmulo de várias alterações genéticas
- As bases genéticas foram sugeridas pela 1^a vez em 1914 por Theodor Boveri
- 1960: primeira aberração consistente em câncer em humanos, o cromossomo filadélfia

Introdução



- **Protooncogenes**
 - Ganhos cromossômicos
 - Amplificação gênica
 - Translocação de cromossomos
 - Mutações pontuais (quando envolvem um gene)
- **Genes supressores**
 - Deleções
 - Mutações pontuais

Introdução



- 1^o = tumores cutâneos
- 2^o = CEC (quinta neoplasia mais comum)
 - Constitui bom modelo para o estudo da patogênese
 - ✦ Relacionados à hábitos (carcinógenos)
 - ✦ Fácil acesso anatômico
 - ✦ Pode ocorrer no contexto de síndromes hereditárias com suscetibilidade a câncer
 - ✦ Progressão através de estágios bem definidos

Carcinógenos



- Tabaco
- Álcool
- Radiação
- HPV
- Refluxo

Suscetibilidade Genética



- 10% componente hereditário
- Síndrome de Li-Fraumeni
- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Bloom
- Xeroderma pigmentoso

Alterações Genéticas



- Acumulação de 6 a 10 eventos genéticos independentes
- Perda dos cromossomas 3p, 9p, 17p13 têm sido comumente identificadas e amplificação de 11q13 se mostram evento importante na progressão para CEC
- Estudos de hibridização e cultura celular

Protooncogenes



- Genes relacionados especificamente com a oncogênese

- Amplificação do protooncogene Ciclina D1

- Relaciona-se a mitógenos extracelulares
- Controla a progressão da fase G1 no ciclo celular
- Mutação: níveis aumentados de uma proteína normal
- Correlaciona-se com pior prognóstico¹

Mecanismos Moleculares de Invasão Tumoral e da Metástase



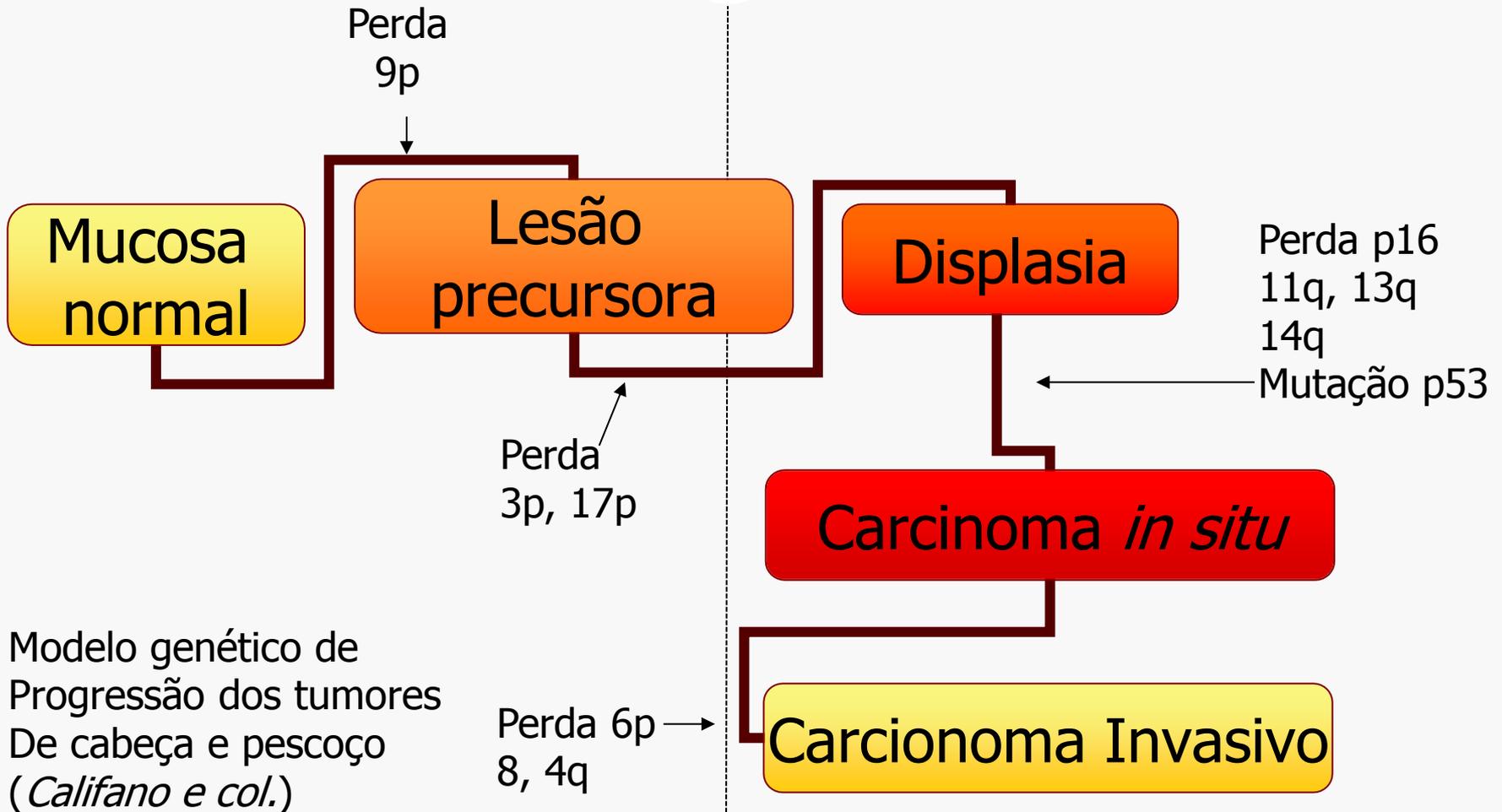
- Adesão
- Proteólise
- Migração
- Angiogênese

Mecanismos Moleculares de Invasão Tumoral e da Metástase



Fatores de Ligação	Proteinases	Inibidores Naturais de Proteinases	Fatores de Motilidade
Receptor de Laminina Caderinas Integrinas	Colagenase Tipo IV Colagenase Intersticial Estromelisinases Ativadores do plasminogênio Catepsinas	Inibidores tissulares de metaloproteases	Fator de motilidade autócrino Actina Miosina

Modelos Moleculares de Progressão



Campo de Cancerização



- Uma célula é transformada por um evento genético crítico e começa a migrar por ou repopular a mucosa normal
- Frequentemente ocorrem tumores sincrônicos e metacrônicos
- Relacionado à agressão tecidual com migração celular

Marcadores Tumoriais

- São moléculas que sua expressão ou seu nível de expressão está relacionada ao diagnóstico, estágio e prognóstico tumoral
- Família dos receptores de fatores de crescimento epitelial (EGFR, Her-2/neu, c-erbB3 e c-erbB4)
 - Influenciam invasão tumoral e disseminação metastática
 - ✦ Mobilidade celular
 - ✦ Regulação das alterações do citoesqueleto
 - ✦ Adesão celular
 - ✦ Enzimas de degradação da matriz e angiogênese

Marcadores Tumoriais



- **Ciclina D1**
- **Ki67**
 - É uma proteína expressa nas fases G1, S e G2 do ciclo celular e associam-se com estágios TNM mais avançados
- **Bcl-2**
 - Proteína antiapoptótica
- **Fas/FasL**
 - São importantes mediadores da apoptose
 - Há evidência que os níveis séricos de FasL são menores quando há CEC ativo

Marcadores Tumoriais



- Supressão tumoral
 - P27
 - ✦ Regula negativamente a fase G1 do Ciclo
 - ✦ Sua redução tem sido associada à progressão de lesões pré-cancerosas e pior prognóstico
 - P53
 - ✦ Descoberto no final da década de 70
 - ✦ Hiperexpressão → pior prognóstico

Marcadores Tumoriais



- Angiogênese
 - Evento de primeira necessidade para crescimento tumoral
 - VEGF
 - ✦ É o mais importante dos fatores de neovascularização
 - ✦ Diversos estudos, a maioria mostrando maior disseminação e pior prognóstico^{1 2}

1-Lothaire P e col Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: signs in need of prospective evaluation Head Neck. 2006 Mar; 28: 256-690

2-Kim SH e col. Correlations of oral tongue cancer invasion with matrix metalloproteinases and VEGF expression. J Surg Oncol. 2006 Mar 15; 93 (4): 330

Marcadores Tumoriais



- Invasão tumoral e poder de metastização
 - E-caderina
 - ✦ Expressão reduzida: associou-se a presença de metástases
 - Integrinas
 - ✦ Expressão aberrante: invasão e metástase
 - CD-44
 - ✦ Há perda predominante de certas isoformas na progressão para metástases
 - Metaloproteinases
 - ✦ Degradam componentes da matriz como colágeno, fibronectina, laminina, glicoproteínas
 - Gene nm-23
 - Potencial antimetastático

Aplicação clínica



- Alterações que ocorrem precocemente na patogênese podem significar marcadores de progressão
- Alterações detectadas nas margens cirúrgicas → maiores taxas de recidiva
- Espera-se grande utilidade tornando possível a construção de protocolos
- Novas terapêuticas podem ser desenvolvidas
 - Drogas com o intuito de bloquear a neovascularização
 - ✦ Angiostatina, endostatina, trombospondina-I
 - ✦ Mecanismos ainda incertos³

Aplicação clínica



- Em fases mais avançadas de estudo: Cetuximab
 - Anticorpo monoclonal contra o domínio ligante do EGFR
 - Aumenta os efeitos da RT
 - Redução tumoral significativa
 - Melhorou o controle locorregional e diminuiu a mortalidade (4)

Referências Bibliográficas



- Araujo Filho V.J.F. e Col. – Manual do residente de cirurgia de cabeça e pescoço
- Carvalho, Marcos Brasilino de. *Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia* São Paulo: Editora Atheneu, 2001.
- Orlando Parise e col. *Diagnóstico e Tratamento Câncer de Cabeça e Pescoço* São Paulo: Âmbito Editores, 2008