

Câncer em Humanos

2ª causa de morte no mundo
3ª causa de morte no Brasil

Agentes: Físicos, Químicos, Biológicos

Alterações genéticas que podem levar ao desenvolvimento neoplásico

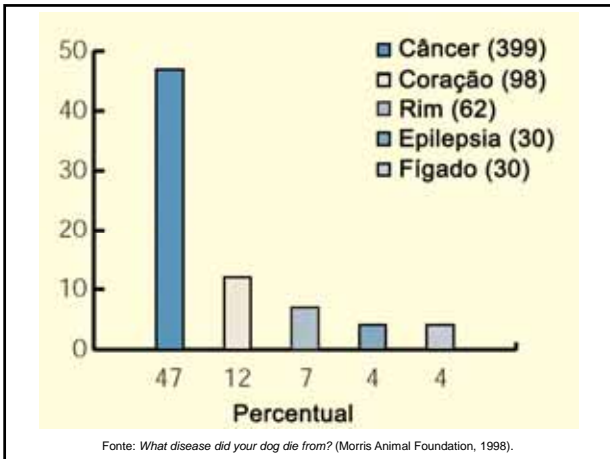
"Aproximadamente 80% de todos os tipos de câncer têm, entre suas causas, pelo menos um componente ambiental"
(Higginson, 1993)

Câncer em Animais

1ª causa de morte no mundo em cães


Doença que envolve U\$S milhões em pesquisas com animais

Afeta todas as espécies domésticas

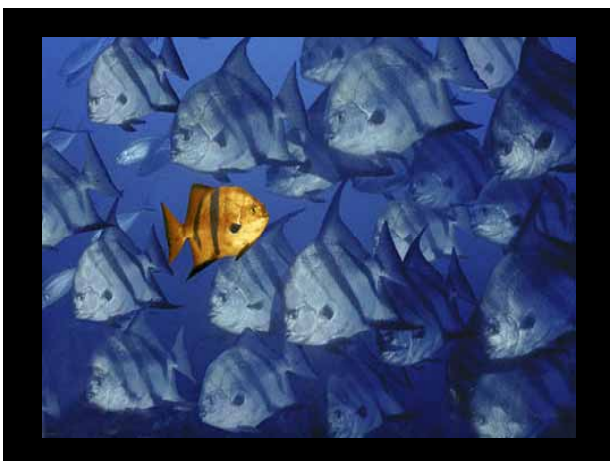


Definição de Neoplasia

Neoplasia é uma massa anormal de tecido cujo crescimento excede e não está coordenado ao crescimento dos tecidos normais, persistindo [em seu crescimento] mesmo cessada o estímulo que a provocou.



Rupert Willis (Médico Britânico)





Histórico da Oncologia

1775 – Percival Pott – câncer em limpadores de chaminé
 1795 – Samuel Thomas - uso de cachimbo associado ao câncer de lábio.
 1807 – Guillaume Dupuytren – transplante de tecido tumoral humano em cães. Rejeição.
 1958 – Virchow
 1877 – William Nooth e Jean Louis Alibert – injetaram-se a si mesmos com tecido de câncer mamário – o câncer não é contagioso.

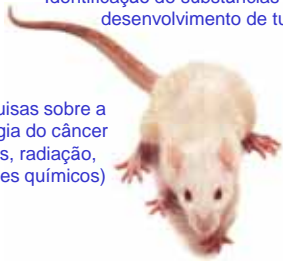


Século XX

Histórico da Carcinogênese Química

Identificação de substâncias que levam ao desenvolvimento de tumores

Pesquisas sobre a etiologia do câncer (vírus, radiação, agentes químicos)



Estudos aprofundados sobre ação dos agentes químicos sobre as células

Carcinogênese química experimental (ratos, camundongos, coelhos)

Histórico da Carcinogênese Química

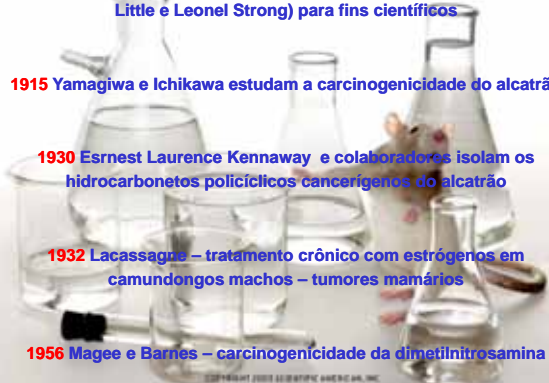
1910 -1920 Linhagens de camundongos isogênicos (Clarence Cook Little e Leonel Strong) para fins científicos

1915 Yamagiwa e Ichikawa estudam a carcinogenicidade do alcatrão

1930 Ernest Laurence Kennaway e colaboradores isolam os hidrocarbonetos policíclicos cancerígenos do alcatrão

1932 Lacassagne – tratamento crônico com estrógenos em camundongos machos – tumores mamários

1956 Magee e Barnes – carcinogenicidade da dimetilnitrosamina







Oncologia

Conjunto de princípios aplicados ao diagnóstico, tratamento, prevenção e controle do câncer.

Oncologia

Clínica Cirurgia
Patologia

Oncologia Clínica

- ⇒ Cura da doença
- ⇒ Remissão completa da doença
 - ⇒ Conforto do paciente
 - ⇒ Alívio do sofrimento (?)

Oncologia Cirúrgica

A maior e mais bem sucedida terapia contra o câncer
(HAHN, 1998).

Intervenção Cirúrgica:

⇒ **Diagnóstico (biopsia)**

⇒ **Ressecção**

⇒ **Paliativa**

Critérios de Classificação das Neoplasias

1. Comportamento clínico:

⇒ *Benigno ou Maligno*

2. Aspecto microscópico:

⇒ *Critério histomorfológico*

3. Origem da Neoplasia:

⇒ *Critério histogenético*

Nomenclatura das Neoplasias

1. Neoplasia benigna:

⇒ *Sufixo "oma"*

2. Neoplasia Maligna:

⇒ *Origem epitelial: sufixo "carcinoma"*

⇒ *Origem mesenquimal: sufixo "sarcoma"*

3. Composição do nome:

⇒ *Tecido de origem + sufixo*

Nomenclatura das Neoplasias

Exemplos:

1. Neoplasia de origem epitelial:

⇒ Órgão glandular
Benigno: "adenoma"
Maligno: "adenocarcinoma"

⇒ Órgão não-glandular
Benigno: "papiloma"
Maligno: "carcinoma"

2. Neoplasia de origem mesenquimal:

⇒ Tecido Muscular
Benigno: "rhabdomioma"
Maligno: "rhabdiosarcoma"

⇒ Tecido Adiposo
Benigno: "lipoma"
Maligno: "lipossarcoma"

⇒ Tecido Vascular
Benigno: "hemangioma"
Maligno: "hemangiossarcoma"

Nomenclatura das Neoplasias

Exemplos:

Neoplasias com nomenclatura especial:

Tumor de Wilms (Rim)
Linfoma de Hodgkin (Linfonodo)
Sarcoma de Kaposi (Pele)
Tumor das Células da Granulosa (Ovário)

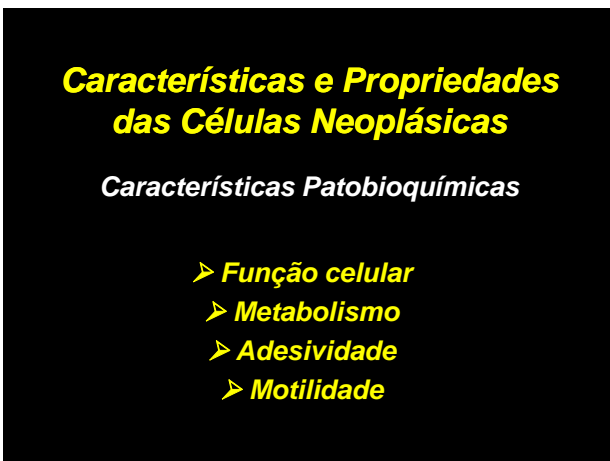
etc...

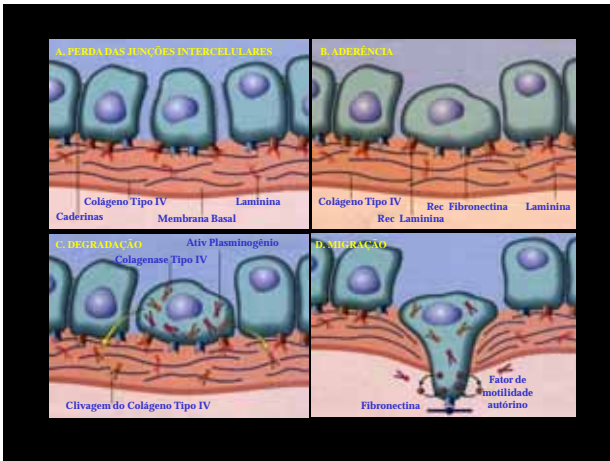
Características de Neoplasias Benignas e Malignas

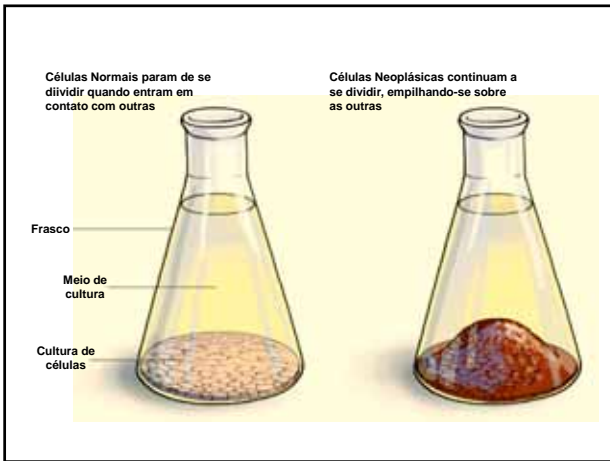
	Benigno	Maligno
Estrutura	Geralmente bem diferenciado e típico do tecido de origem	Imperfeitamente diferenciado e atípico
Modo de crescimento	Geralmente só expansivo e circunscrito	Infiltrativo e expansivo, não-circunscrito
Encapsulamento	Presente	Ausente
Velocidade de crescimento	Lento	Rápido
Índice de mitoses	Baixo	Alto
Término do crescimento	Pode cessar	Ininterrupto
Metástases	Ausentes	Presentes
Significado clínico	Perigoso devido a: a. Posição b. complicações acidentais c. produção hormônios	Perigoso devido a: a. Posição b. complicações acidentais c. produção hormônios d. crescimento infiltrativo e. metástases

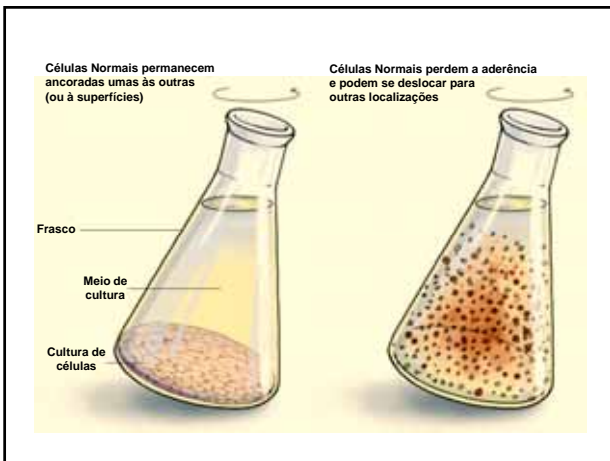


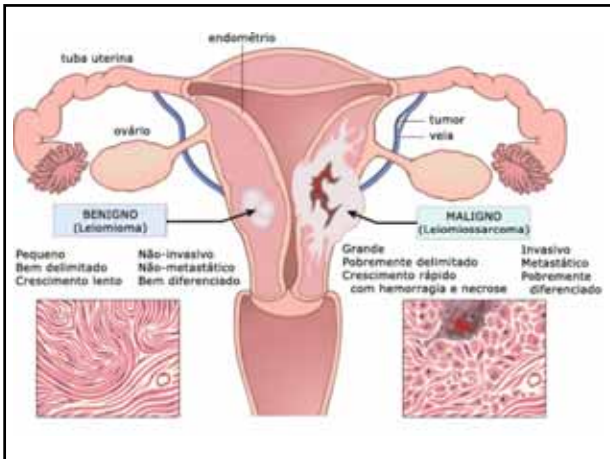


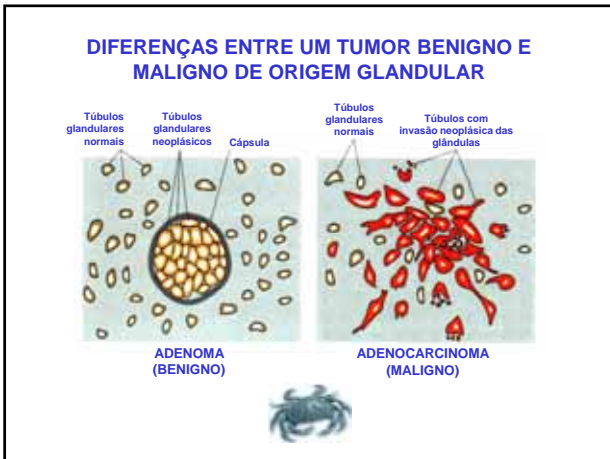


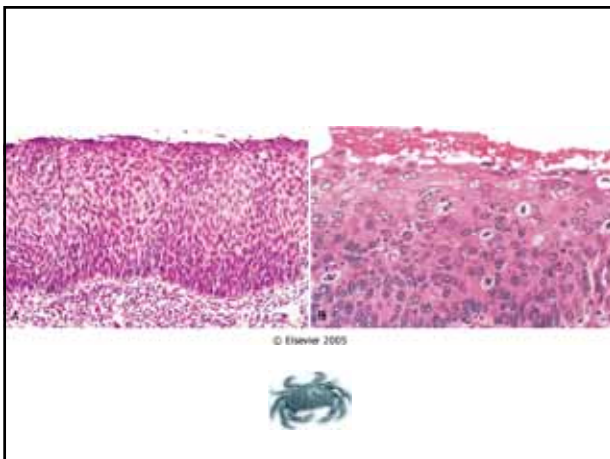


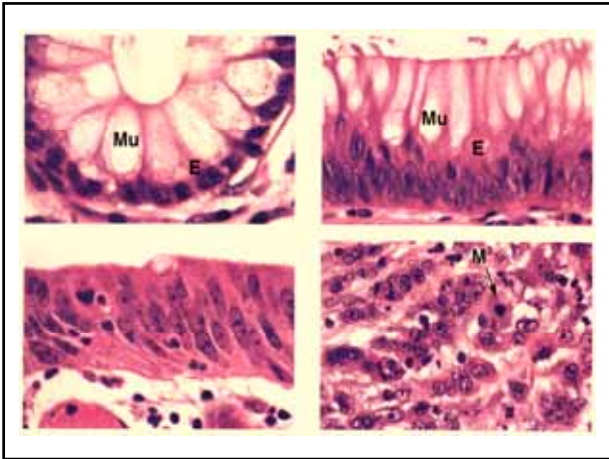












Anaplasia

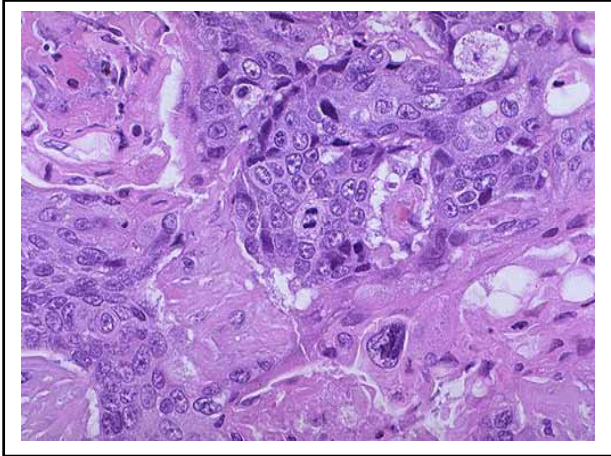
Anaplasia é uma proliferação celular desordenada (determinada pelo processo neoplásico) com a perda da diferenciação celular.

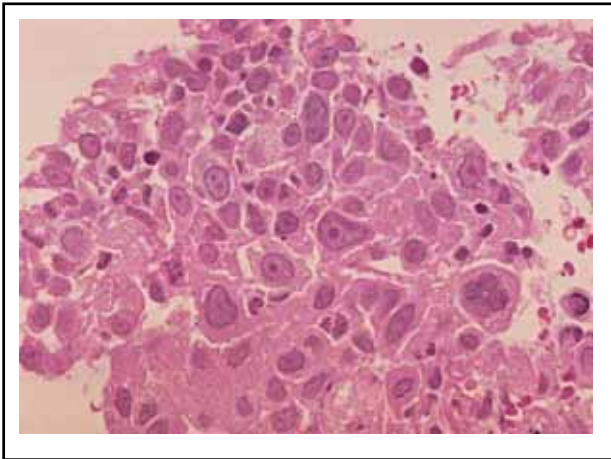


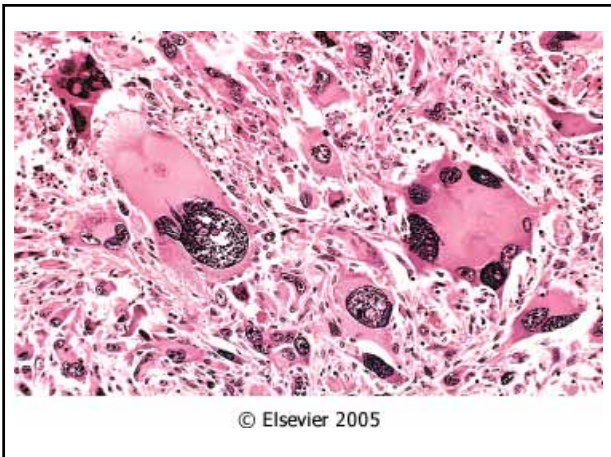
A anaplasia é uma característica associada às neoplasias!

Características da Anaplasia

- ↪ **Celularidade aumentada**
 - ↪ Anisocitose
 - ↪ Cariocitose
- ↪ Hiperchromatismo
- ↪ Multinucleação
- ↪ Mitoses atípicas
- ↪ Pleomorfismo celular



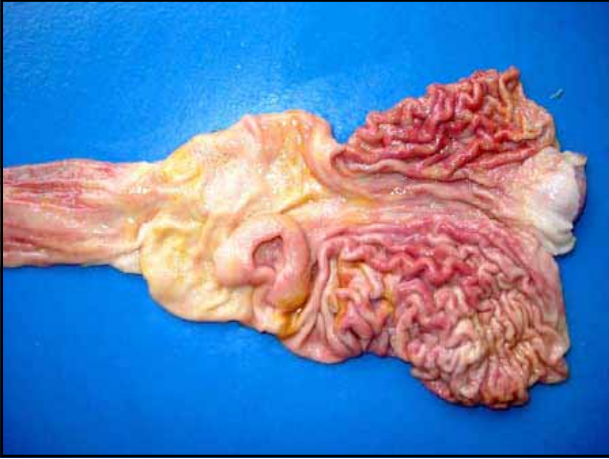










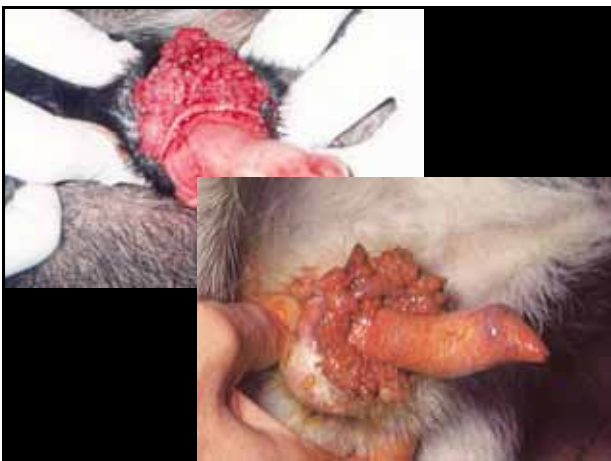










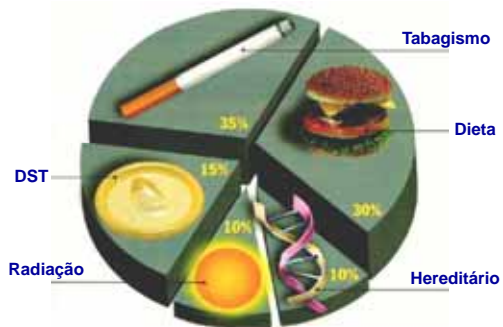




Etiologia do Câncer

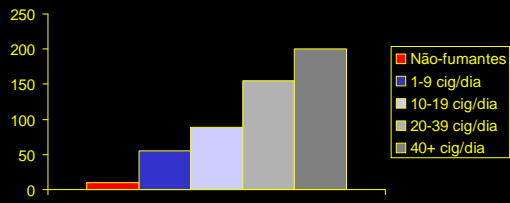
- Hereditário
- Adquirido
 - ⇒ Substâncias químicas
 - ⇒ Radiação
 - ⇒ Agentes biológicos
- Fatores predisponentes intercorrentes

Causas Potenciais de Câncer em Seres Humanos



Taxas de óbito por cancer de pulmão relacionadas à tabagismo

taxa/100,000 pessoa/ano



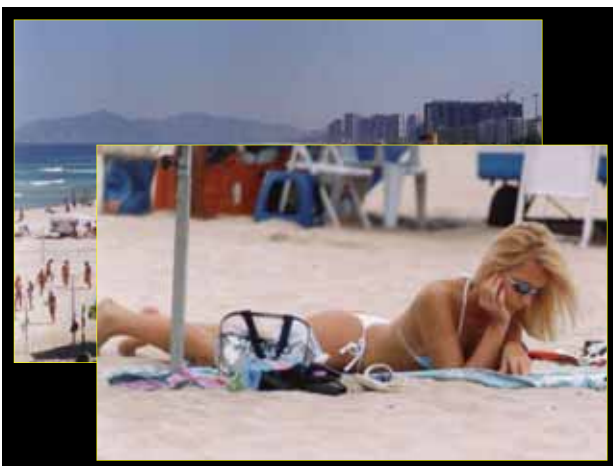
Fonte: Lilienfeld, 1997.

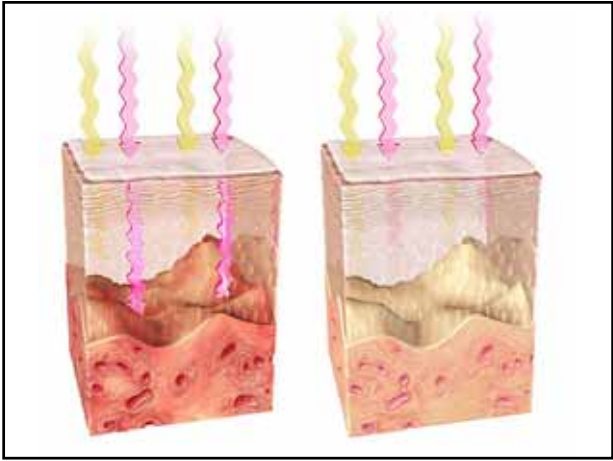






Sokoloff, B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. American Journal of Surgery, v.40, p.673-678, 1938.







Causas Potenciais de Câncer em Animais

Vírus

Parasitas **Dieta**

Radiação **Hereditário**

Sinais Clínicos Comuns ao Câncer

1. Aumentos de volume anormais que persistem ou continuam a crescer
2. Lesões que não cicatrizam
3. Perda de peso
4. Perda de apetite
5. Sangramento ou descarga por qualquer abertura corporal
6. Odor ofensivo
7. Dificuldade para comer ou engolir
8. Hesitação ao exercício ou perda de energia
9. Claudicação persistente
10. Dificuldade de respirar, urinar ou defecar

Fonte: Veterinary Cancer Society, 1998.

Síndromes Paraneoplásicas

Alterações Hematopoiéticas

Leucocitose
Leucopenia
Trombocitose
Trombocitopenia
Eritrocitose
Anemia
Eosinofilia

Alterações Endócrinas

Hipercalcemia
Hipoglicemia
Hiperestrogenismo
Hipergastrinemia
Hiperhistaminose
Hipercatecolaminemia
Tiroxicose

Outras Alterações

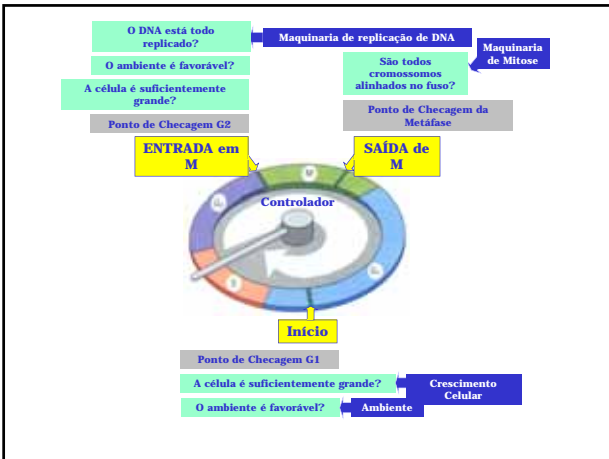
Anorexia/Caquexia
Febre de origem desconhecida
Alopecia
Desordens neurológicas
Coagulopatias

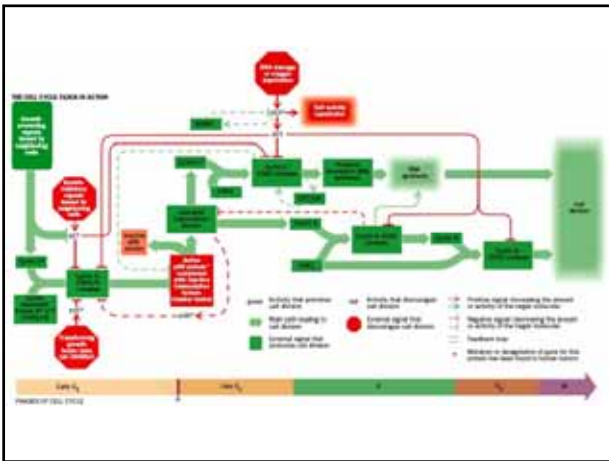
Exemplos de Neoplasias Funcionais

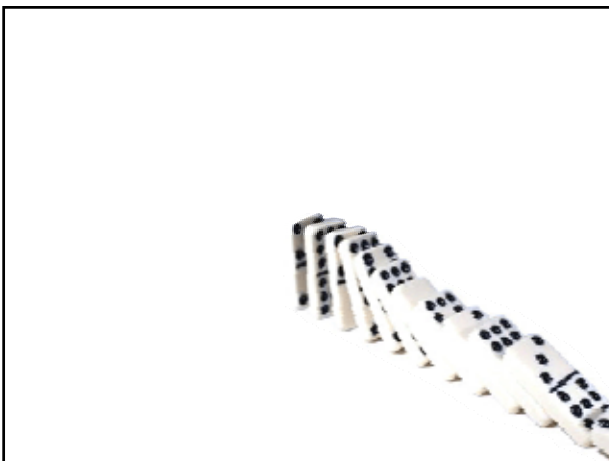
Origem	Neoplasia	Princípio Ativo	Sinais Clínicos
Mastócitos	Mastocitoma	Histamina, Heparina	Úlceras gástricas, erosões e úlceras na pele
Tireóide	Adenoma de Tireóide	Tiroxina	Hipertireoidismo
Adrenal	Feocromocitoma	Adrenalina	Taquicardia, edema, hipertrofia cardíaca
Hipófise	Adenoma basofílico	ACTH	Síndrome de Cushing
Plasmócitos	Mieloma	Imunoglobulinas	Síndrome de hiperviscosidade, infecções e diáteses hemorrágicas
Pâncreas	Adenocarcinoma pancreático	Insulina	Hipoglicemia
Testículo	Sertolioma	Estrogênio	Hiperplasia endometrial, estro prolongado, ninfomania
Ovário	Tumor das Cél. da Granulosa	Estrogênio	Síndrome de feminização

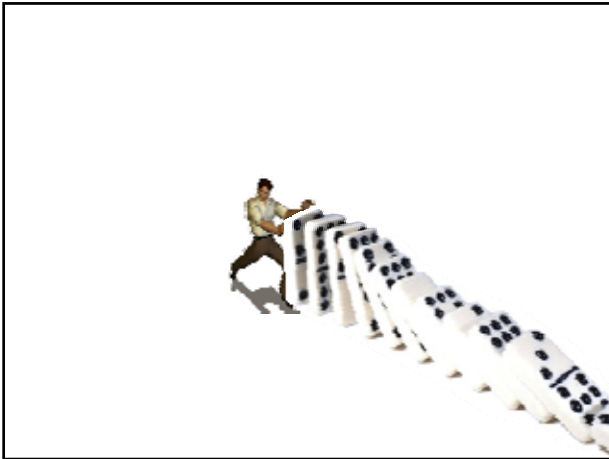
Como é o processo de Carcinogênese?

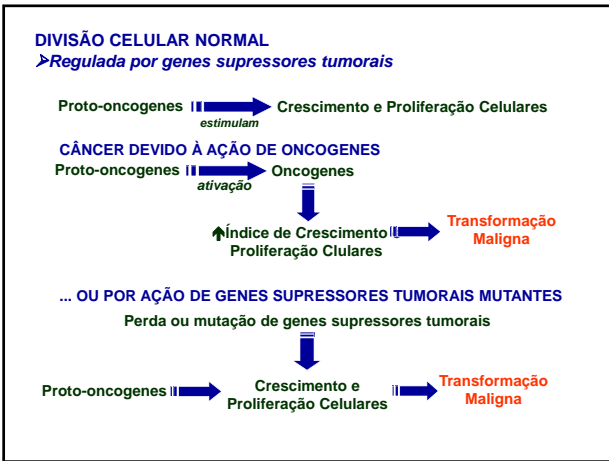


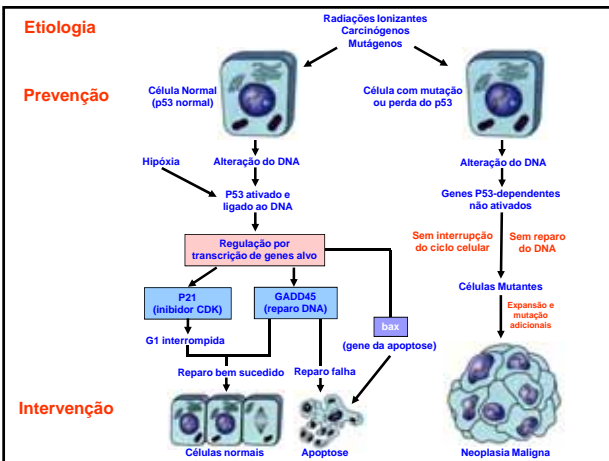


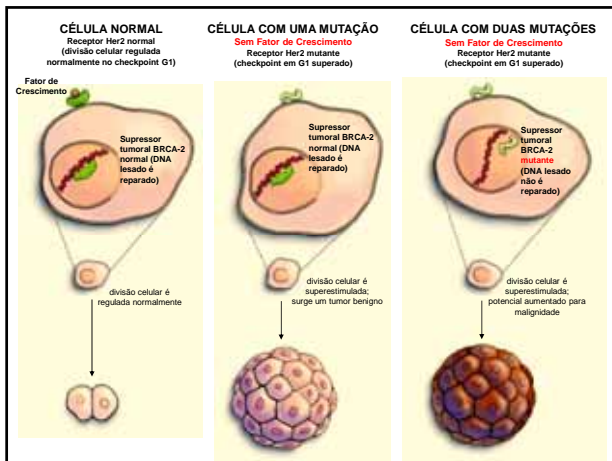


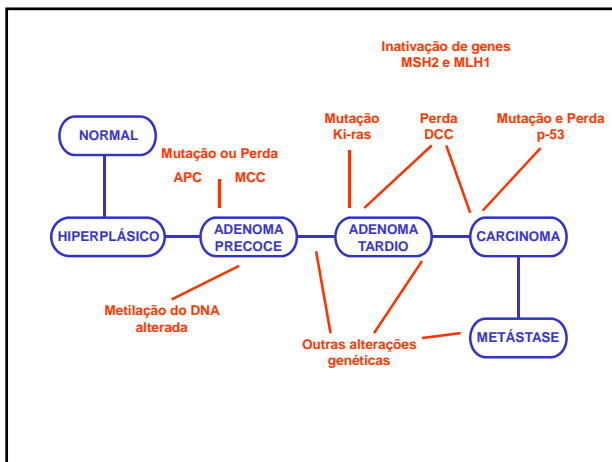














Estudos moleculares evidenciam que no câncer há uma série complexa e heterogênea de lesões genéticas (*Multiple Hit Hypothesis*)

Sem alterações	Mutação nos oncogenes	Perda dos genes supressores de tumor	Produção de Fatores de Crescimento	Ativação da mobilidade
Célula normal	Célula Pré neoplásica	Célula transformada	Tumor em crescimento	Tumor Infiltrante (invasividade)

Como é o processo de Carcinogênese?

iniciação promoção progressão manifestação



Como é o processo de Carcinogênese?

Agentes de
ação direta

Agentes de
ação indireta

iniciação

resulta da exposição a um carcinógeno (iniciador)
a iniciação implica em dano permanente ao DNA
sozinha a iniciação não dá origem a um tumor

Como é o processo de Carcinogênese?

promoção

é a indução de tumores em células iniciadas
um promotor isolado é não-tumorigênico
nas células iniciadas, promovem a proliferação celular

Como é o processo de Carcinogênese?

progressão

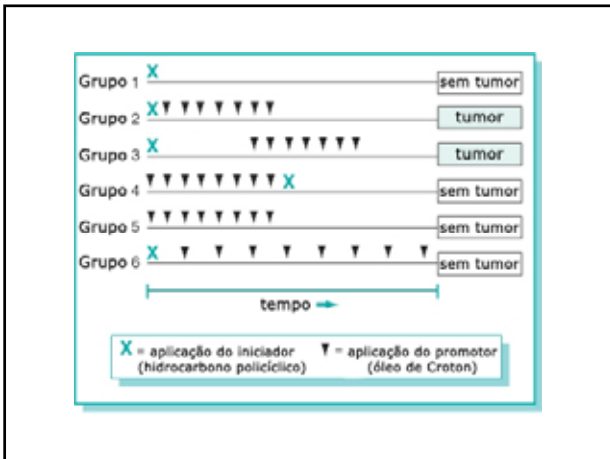
resulta do crescimento exponencial do tumor
a proliferação de clones neoplásicos

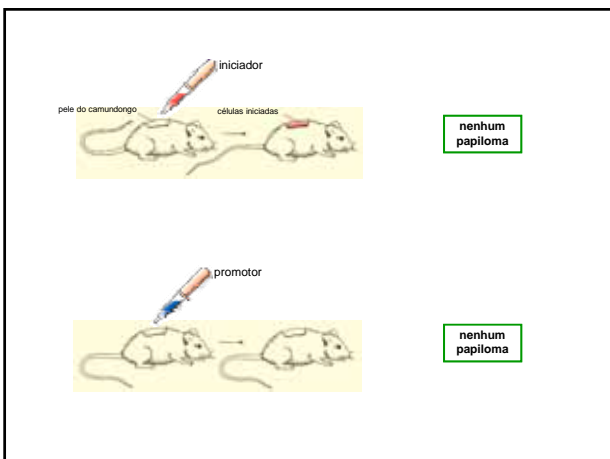
Como é o processo de Carcinogênese?

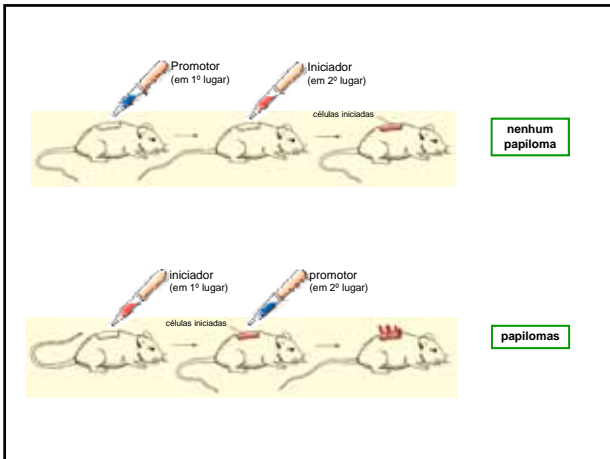
manifestação

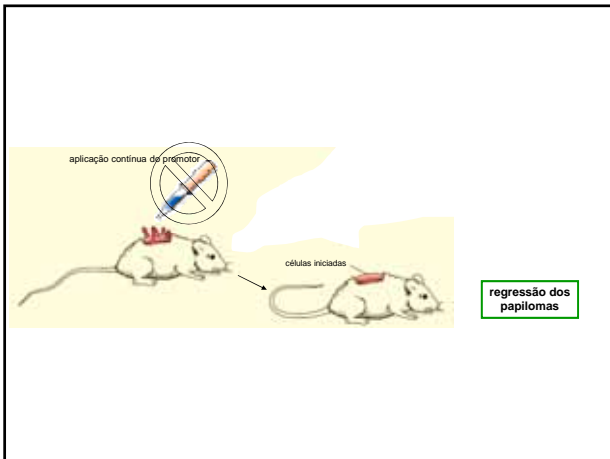
resulta da observação clínica da neoplasia



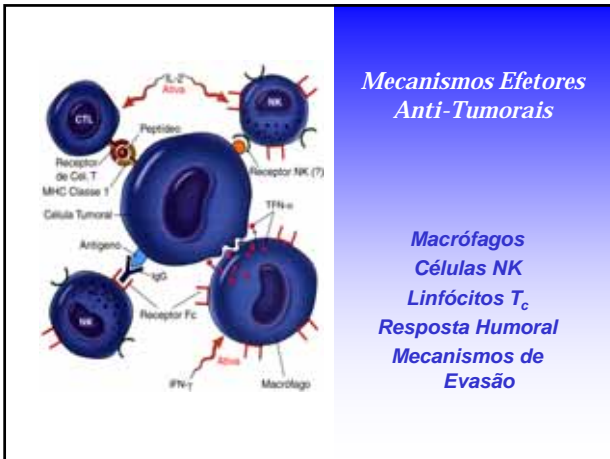








Mecanismos de Defesa Anti-Tumoral



Mecanismos Efetores Anti-Tumorais

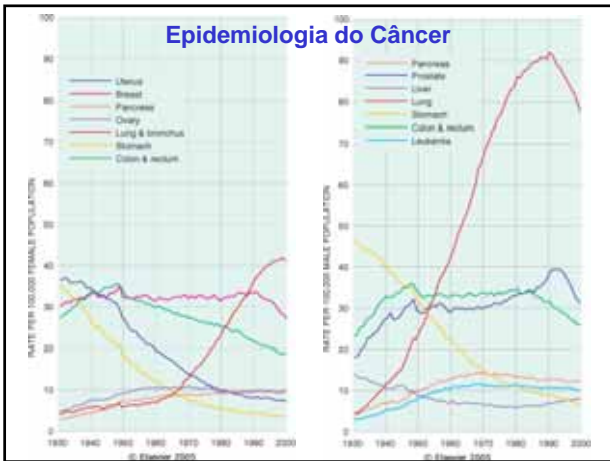
- Macrófagos
- Células NK
- Linfócitos T_c
- Resposta Humoral
- Mecanismos de Evasão

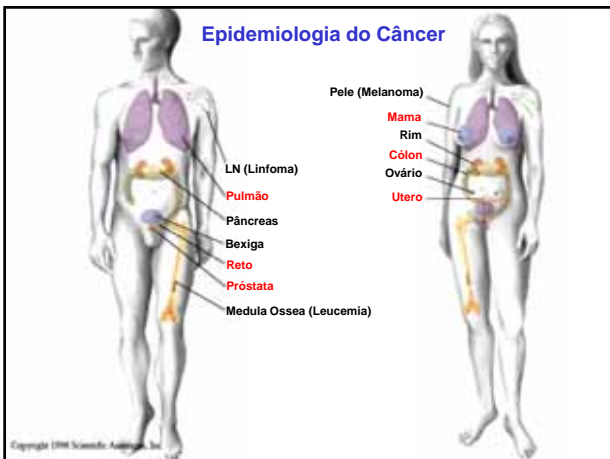
		evolução de resposta por cél. T	EXEMPLOS
Cél. normal de hospedeiro exibindo moléculas auto-Ag MHC-associadas	proteínas self normais	MHC Classe I	
Cél. tumorais expressando diversos tipos de antígenos tumorais	produto de oncogene ou gene supressor tumoral mutacionado	CD8+ CTL	Produto de Oncogene: RAS mutacionado Produto de gene supressor tumoral: p53 mutacionado
	proteína self mutacionada	CD8+ CTL	Proteínas mutadas induzidas por carcinógenos ou radiação em animais Proteínas mutacionadas nos melanomas
	proteína self expressa abertamente ou superexpressa	CD8+ CTL	Supressores tímicos: p100, MALT nos melanomas Abertamente expressa: Ag recaptado testicular (MAGE, SAGE)
	vírus oncogênicos	CD8+ CTL, Ag viral específico	Papillomavirus humano EB, E7 Linfoma induzido pelo EBV

Imunidade anti-tumoral	cél. tumor Ag tumor Molécula MHC	especificidade de cél. T para Ag tumor	Reconhecimento por célula T levando à ativação de célula T
Evasão imune pelas tumorais	Falha para produção do antígeno tumoral variante de Ag-desprovida		Falta do reconhecimento do tumor por célula T
	Mutações nos genes MHC ou genes necessários para o processamento antigênico cél tumor MHC-deficiente		Falta do reconhecimento do tumor por célula T
	Produção de proteínas imunossupressoras proteínas imunossupressoras (ex. TGF-β)		Inibição da ativação de célula T

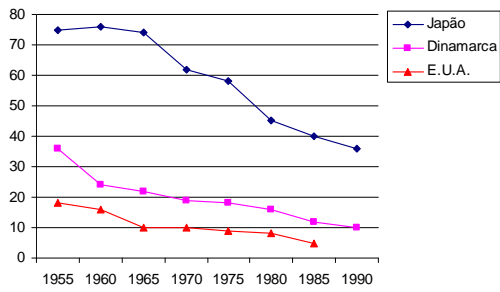
Epidemiologia do Câncer

- Etiologia e Fatores Predisponentes
- Incidência
- Fatores Geográficos
- Idade

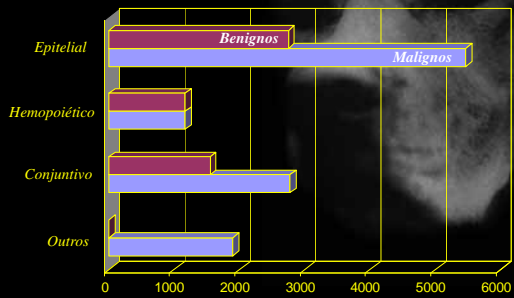




Epidemiologia do Câncer Gástrico

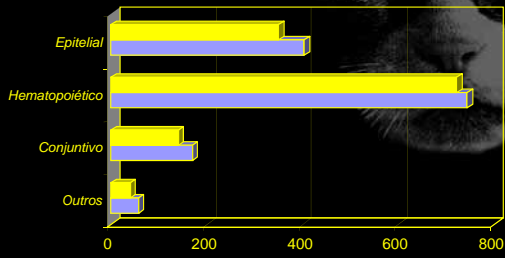


Neoplasias em Caninos de Acordo com a Histogênese



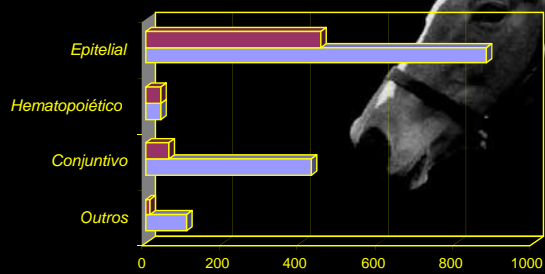


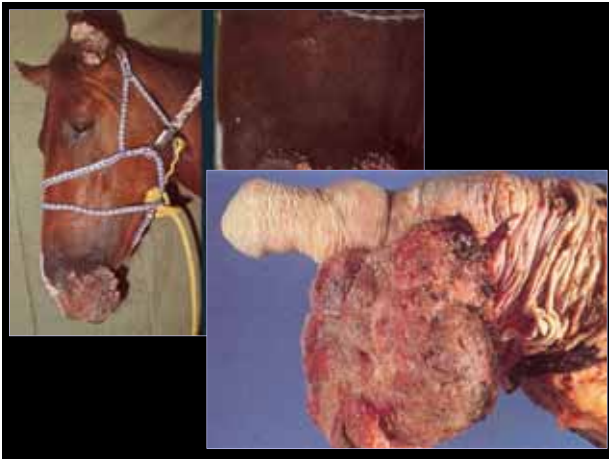
Neoplasias em Felinos de Acordo com a Histogênese

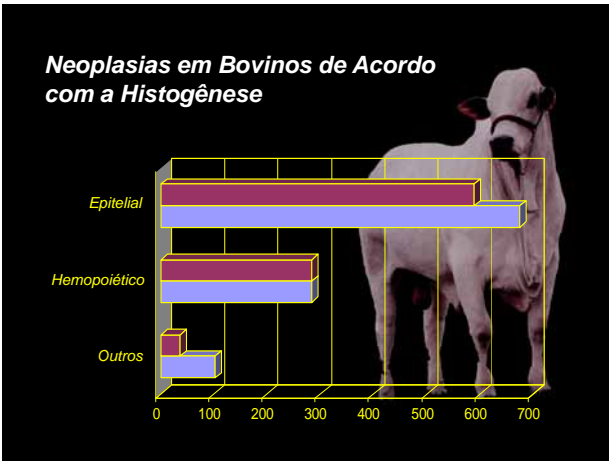




Neoplasias em Eqüinos de Acordo com a Histogênese

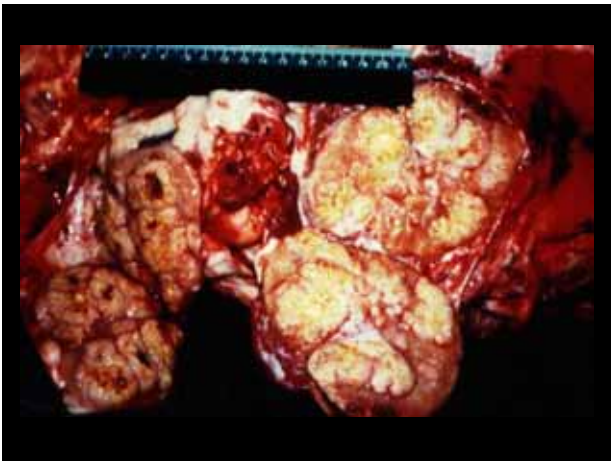




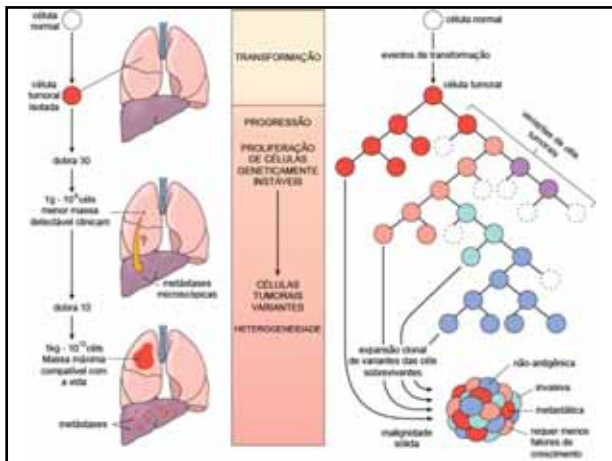


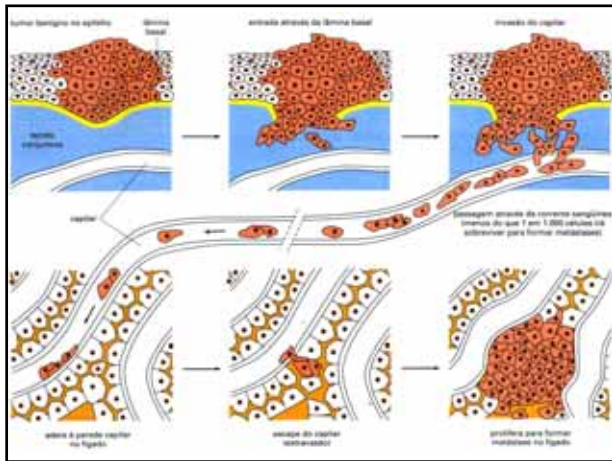


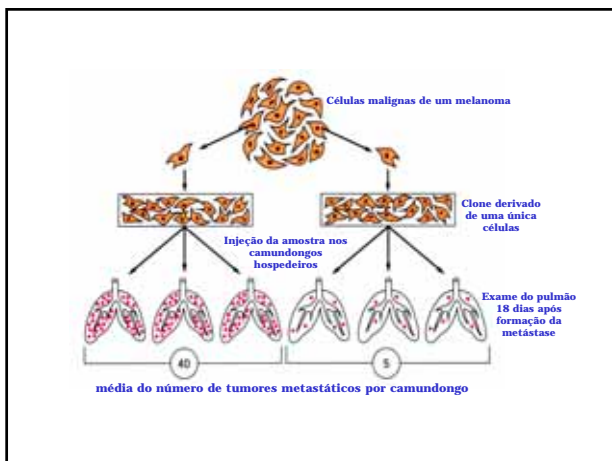


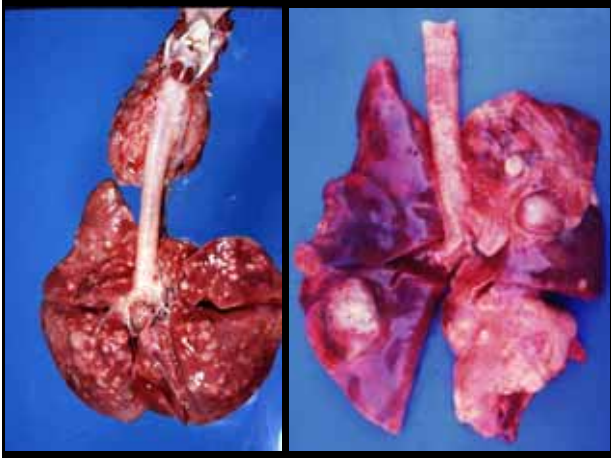












Recursos Diagnósticos Atuais em Anatomia Patológica

- Microscopia Eletrônica*
- Imunoistoquímica*
- Hibridização "in situ"*
- Citometria de Fluxo*
- P.C.R.*

Importância do Estudo Epidemiológico das Neoplasias

- 1. Avaliação, interpretação e aplicação de dados*
- 2. Estratégias terapêuticas*
- 3. Estratégias de prevenção e controle*

Estudo Retrospectivo

Jagielski D, Lechowski R, Hoffmann-Jagielska M, Winiarczyk S. A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 49(8):419-24, 2002.

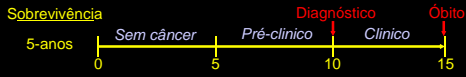
Estudo Prospectivo

Mellanby RJ, Stevenson RK, Herrtage ME, White RA, Dobson JM. Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days. *Vet Rec.* 151(9):253-7, 2002.

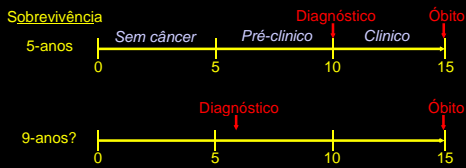
Estudo Prospectivo

Al-Sarraf R, Mauldin GN, Patnaik AK, Meleo KA. A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 10(6):376-8, 1996.

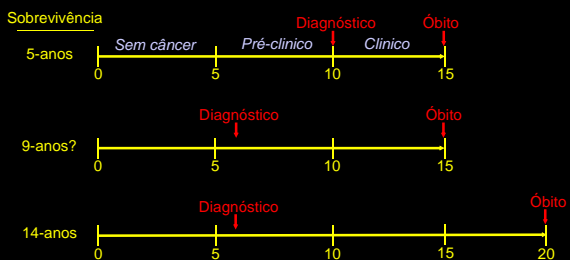
Evolução Clínica e Detecção do Câncer



Evolução Clínica e Detecção do Câncer



Evolução Clínica e Detecção do Câncer



Material usado exclusivamente para fins didáticos, permitida a reprodução, desde que citadas as fontes.
