

PULMÃO NEOPLASIA

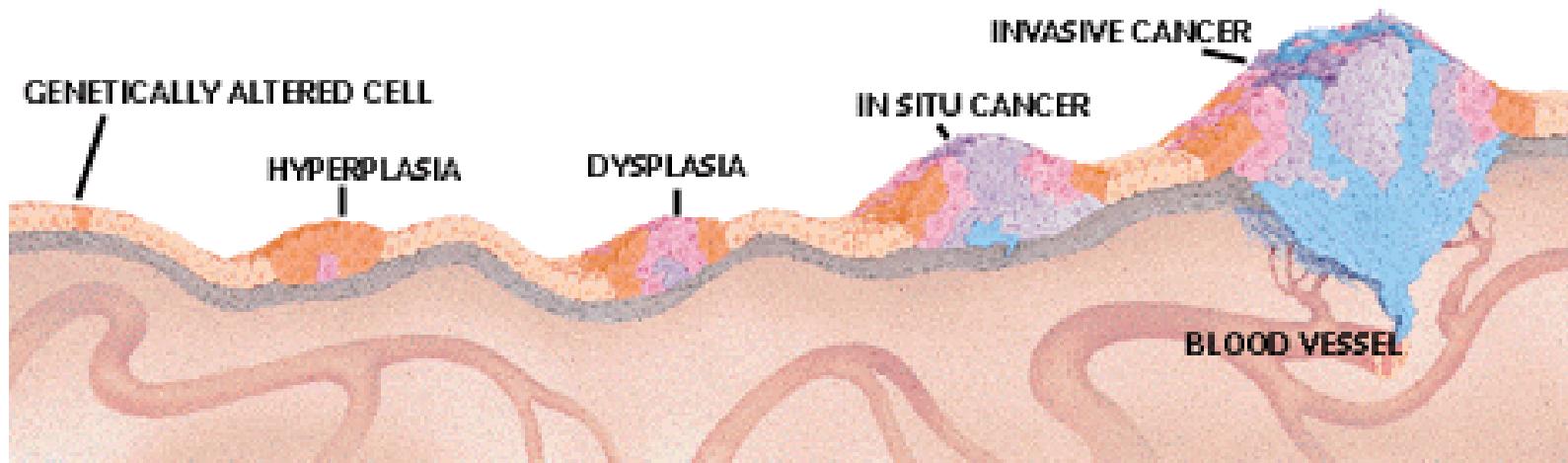
NEOPLASIA

PATOGÊNESE

Neoplasia é uma proliferação anormal de células com um crescimento relativamente autônomo.

A transformação de uma célula normal para neoplásica pode ser causada por agentes químicos, físicos ou biológicos, que alteram irreversivelmente o genoma da célula.

As células neoplásicas se caracterizam pela perda de algumas funções especializadas, adquirindo novas propriedades biológicas, principalmente a propriedade de crescimento autônomo e descontrolado.



GENES SUPRESSORES

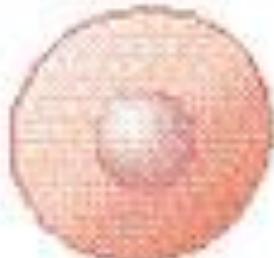
Proto-oncogenes => genes que codificam as proteínas que promovem o crescimento celular.

Anti-oncogenes ou gens supressores de tumor => genes que freiam o processo de proliferação celular. A perda destes gens está relacionada ao aparecimento de tumores, mas na verdade sua função é regular o crescimento celular e não prevenir tumores.

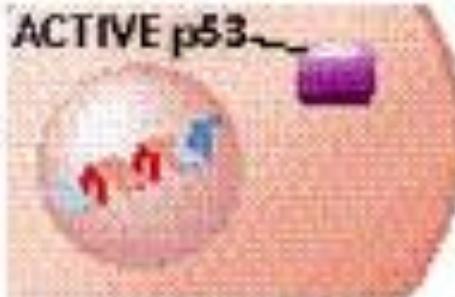
P53

Proteína do gene p53: é uma proteína que regula a replicação do DNA, proliferação celular e morte celular. A proteína p53 tem uma vida média curta, sendo logo inativada.

NORMAL p53



CELL



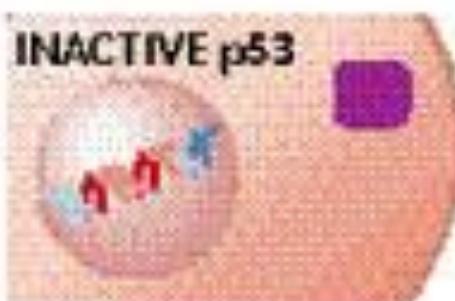
DNA DAMAGED

**p53 CAUSES
SELF-DESTRUCTION**

ABNORMAL p53



CELL



DNA DAMAGED

**TUMOR CELLS
PROLIFERATE**

CÉLULA COM DANO GENÉTICO => proteína p53 acumula-se no núcleo, liga-se ao DNA, impedindo a replicação => isto permite tempo à celula para que haja reparo do DNA => se não acontecer reparo a célula entra em APOPTOSE.

A proteína anormal do p53 não se liga ao núcleo.

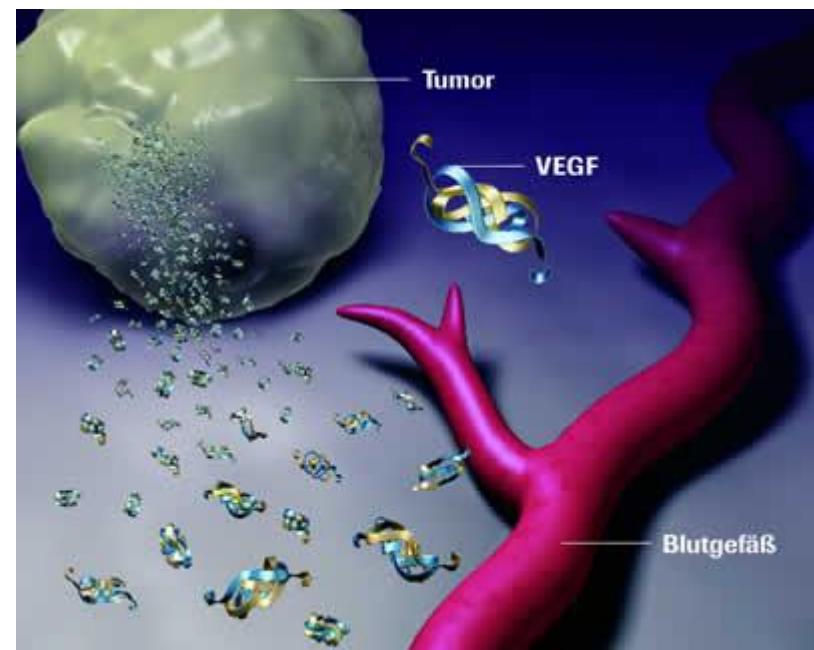
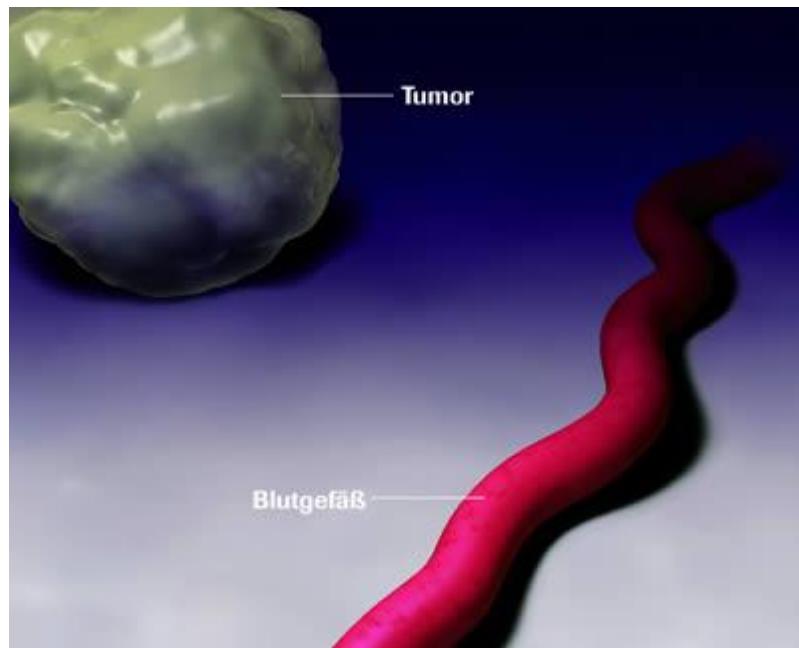
Uma outra forma de inativar a função da proteína P53 é a ligação com outras proteínas como as dos vírus oncogênicos, em particular o HPV.

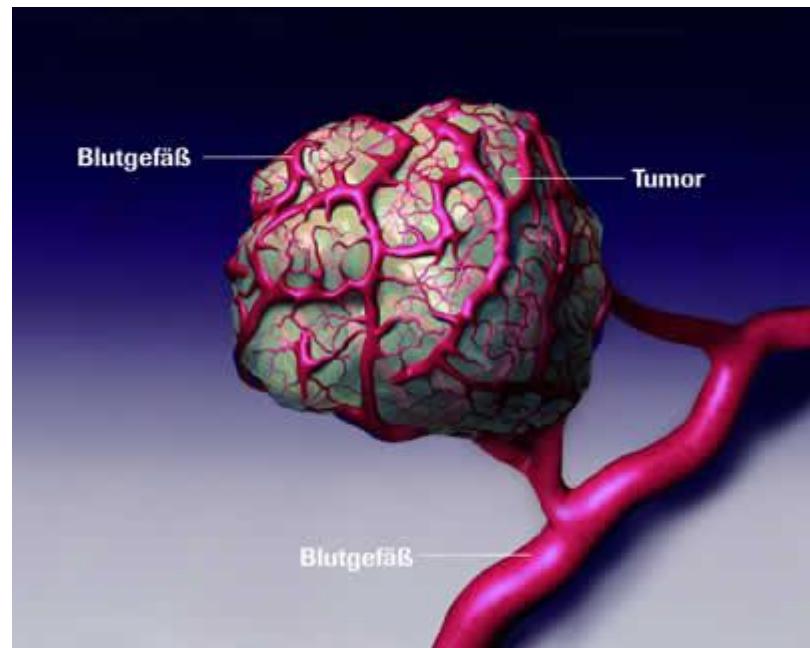
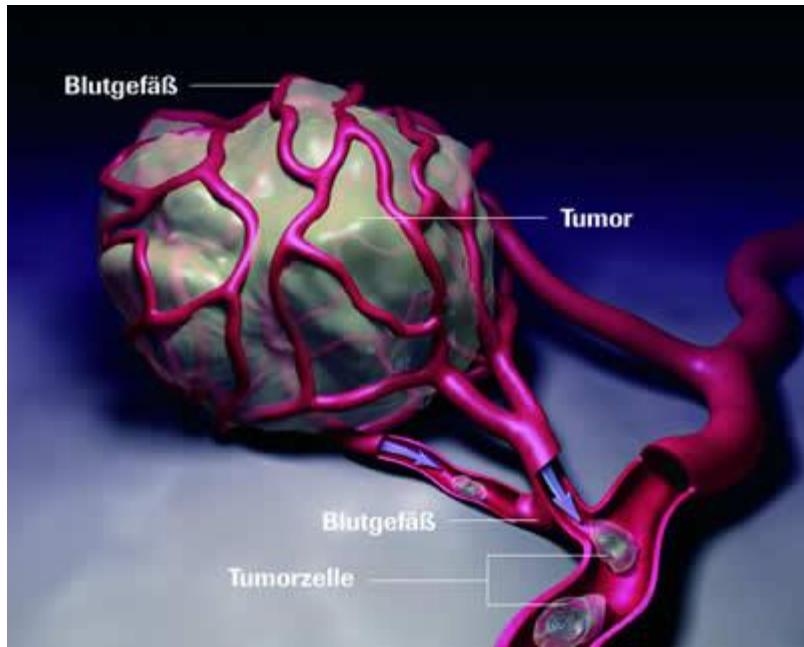
Regulação da angiogênese e do crescimento tumoral

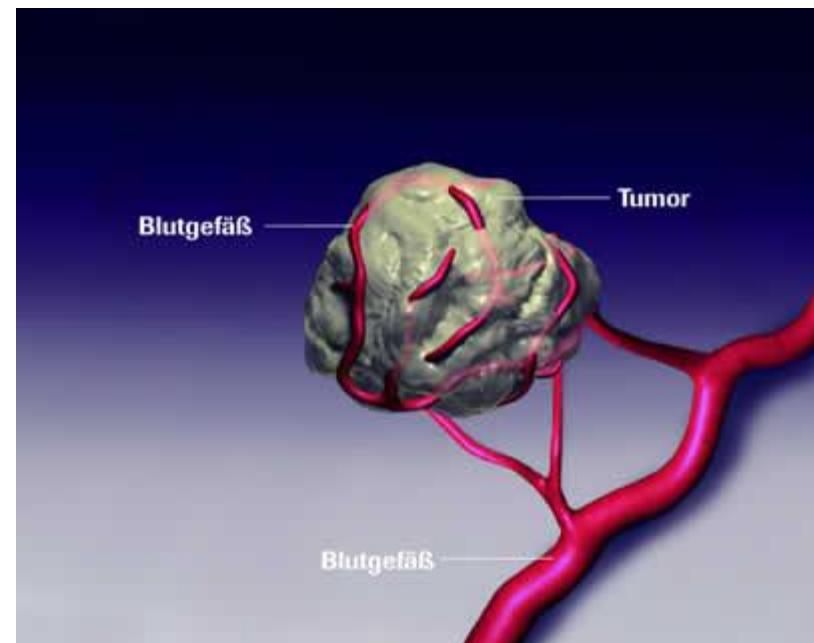
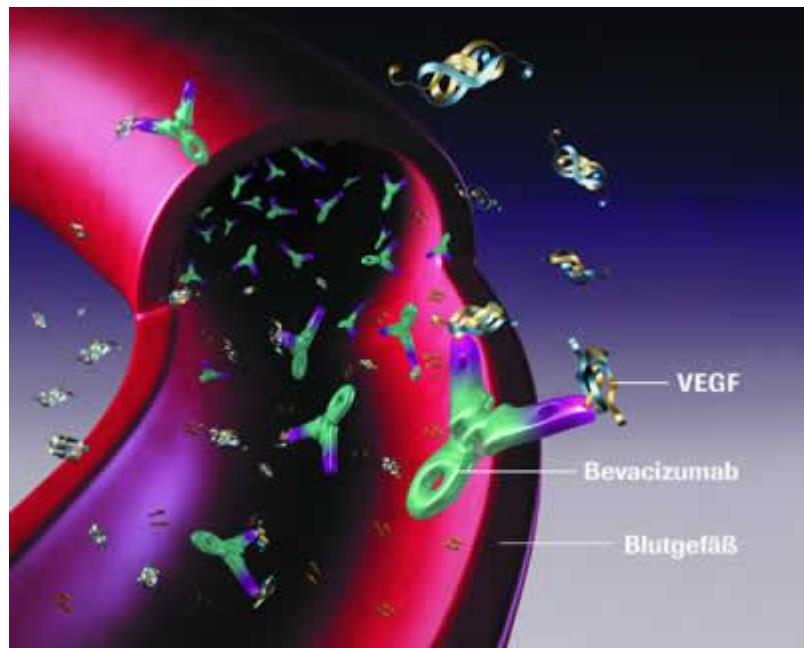
ANGIOSTATINA: alguns tumores primários além de produzir agentes angiogênicos de ação local, são também capazes de produzir a Angiostatina, um inibidor da angiogênese que se acumula na circulação e é capaz de suprimir o crescimento de metástases microscópicas.

ENDOSTATINA: proteína natural anti-angiogênica. É eficiente no controle da expansão de tumores primários, e ao contrário da quimioterapia tradicional, não mostrou resistência tumoral com o passar do tempo, efeitos colaterais graves, eficácia limitada e resistência às drogas.

ANGIOGÊNESE TUMORAL







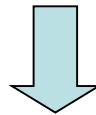
PATOGÊNESE DO CÂNCER DE PULMÃO

As principais alterações moleculares no câncer de pulmão são:

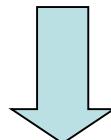
- **Genes de supressão tumoral (p53, Rb)**
- **Proto-oncogenes**
- **Fatores de Crescimento Epidérmico (C- ERB B2, VEGF)**
- **Fatores de estimulação da Angiogênese (VEGF)**
- **Fatores relacionados à proliferação e apoptose de células tumorais (Receptor para Fator de crescimento epidérmico, p53, K-ras, Rb, Bcl2)**

TABAGISMO E ALTERAÇÕES MOLECULARES NO CA DE PULMÃO

A fumaça do tabaco contém mais de 4000 componentes já identificados, e mais de 60 carcinógenos.



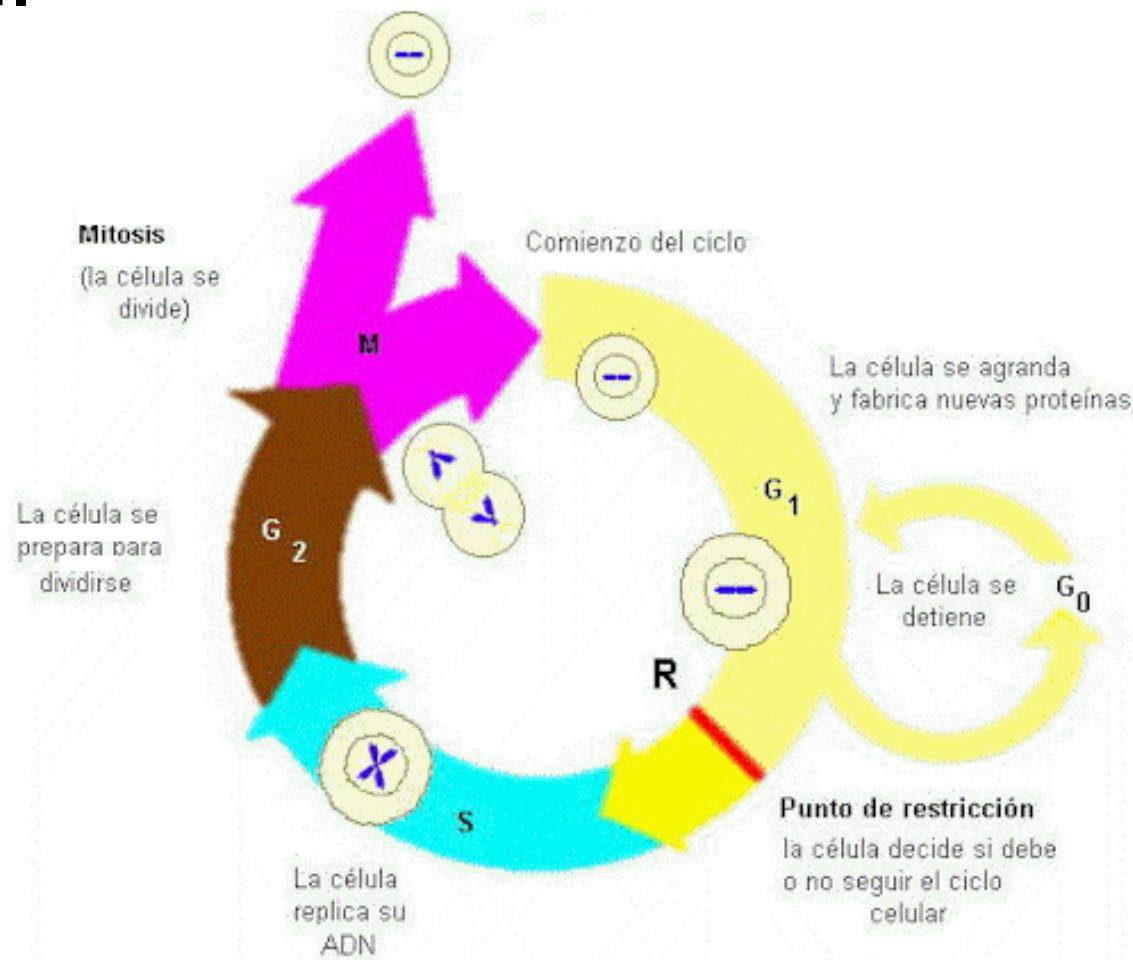
Ativação de pró-carcinógenos

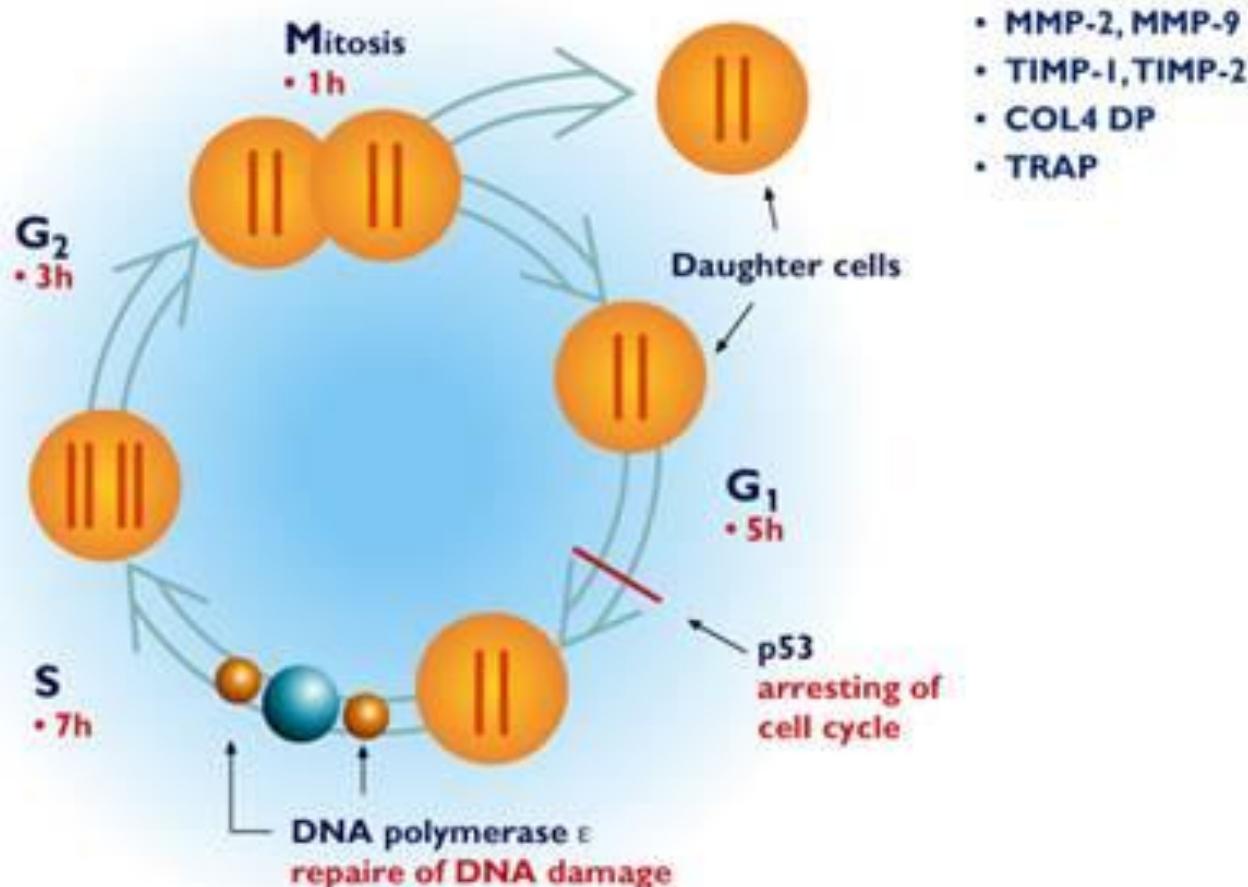


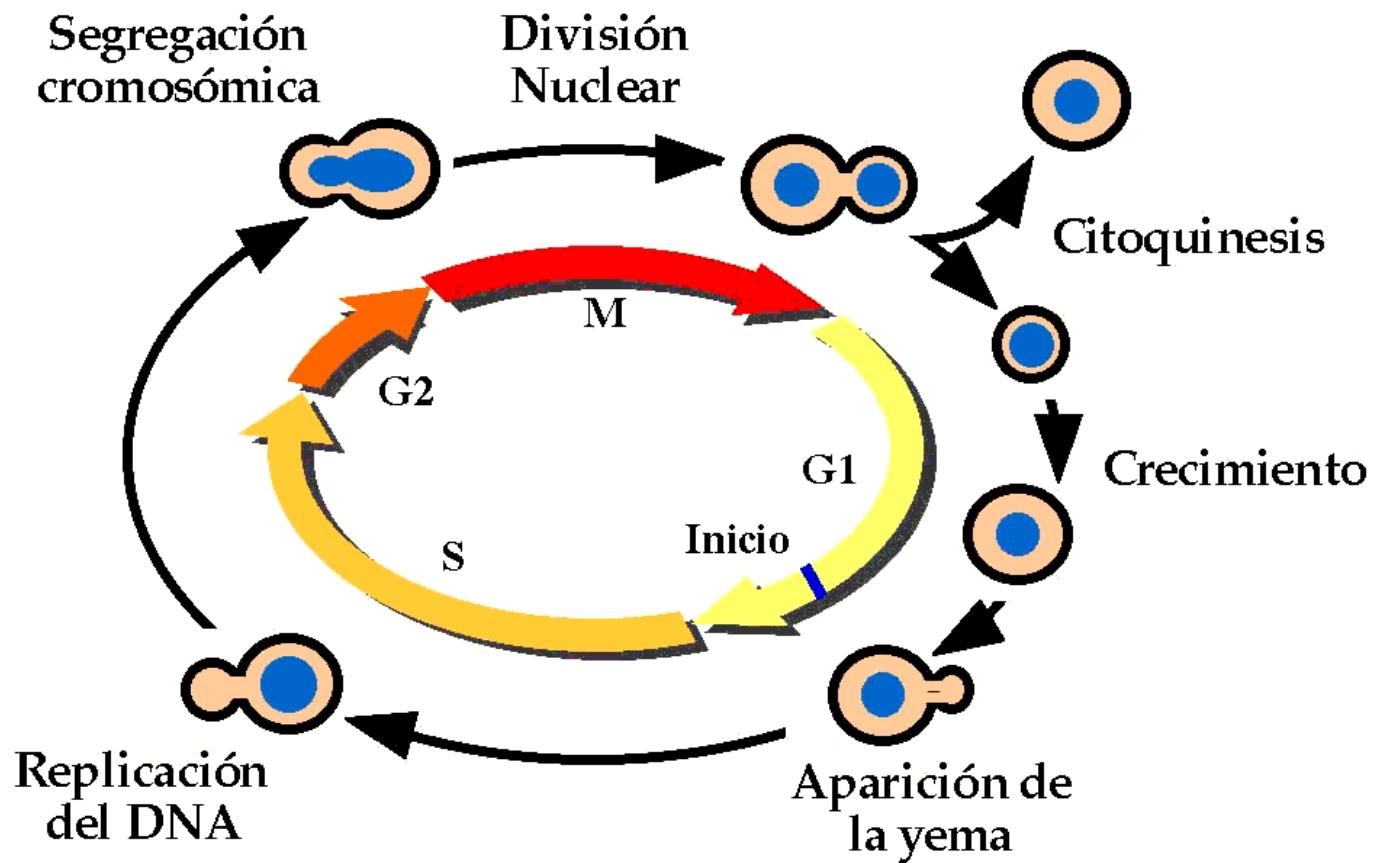
Dano ao DNA

- A capacidade de Reparo do DNA é significativamente menor em pacientes com Ca de Pulmão do que em controles.

O Ca de Pulmão é considerado doença do Ciclo Celular, pois os genes de Supressão tumoral e os Oncogenes participam diretamente do crescimento e divisão celular.







Genes de supressão tumoral

- **Rb**
- **P53: mais comum que sofre mutação no Ca de Pulmão**

Há 2 classes de Oncogenes:

Oncogenes Dominantes => têm efeito dominante em converter uma célula normal em maligna. Para isto basta estar afetado somente 1 alelo.

Oncogenes Recessivos (gene supressão tumoral) => necessitam que a mutação afete o par de genes para que a carcinogênese ocorra.

Rb a primeira comprovação dos genes de supressão tumoral foi identificada no gene Retinoblastoma.

CPPC : defeitos de Rb são quase universais.

CPNPC : defeitos de Rb ocorrem em 30%

P53

- É o gene que mais comumente sofre mutação no câncer de pulmão
- Regula o crescimento celular na interface G1 – S do ciclo celular e induz apoptose nas células com dano no DNA
- A proteína P53 na forma mutante tem vida média mais longa do que o tipo selvagem → proporcionando assim altos níveis de p53 nas células malignas.

C ERB B2 (Crescimento Epidérmico)

Sua proteína codificadora HER-2 também é expressa em células das vias aéreas normais. O nível sérico de HER-2 correlaciona-se com a carga tumoral (principalmente em adenocarcinoma, >22 U/ml), promovendo pior prognóstico.

→ CPPC rara -5% CPNPC 25%

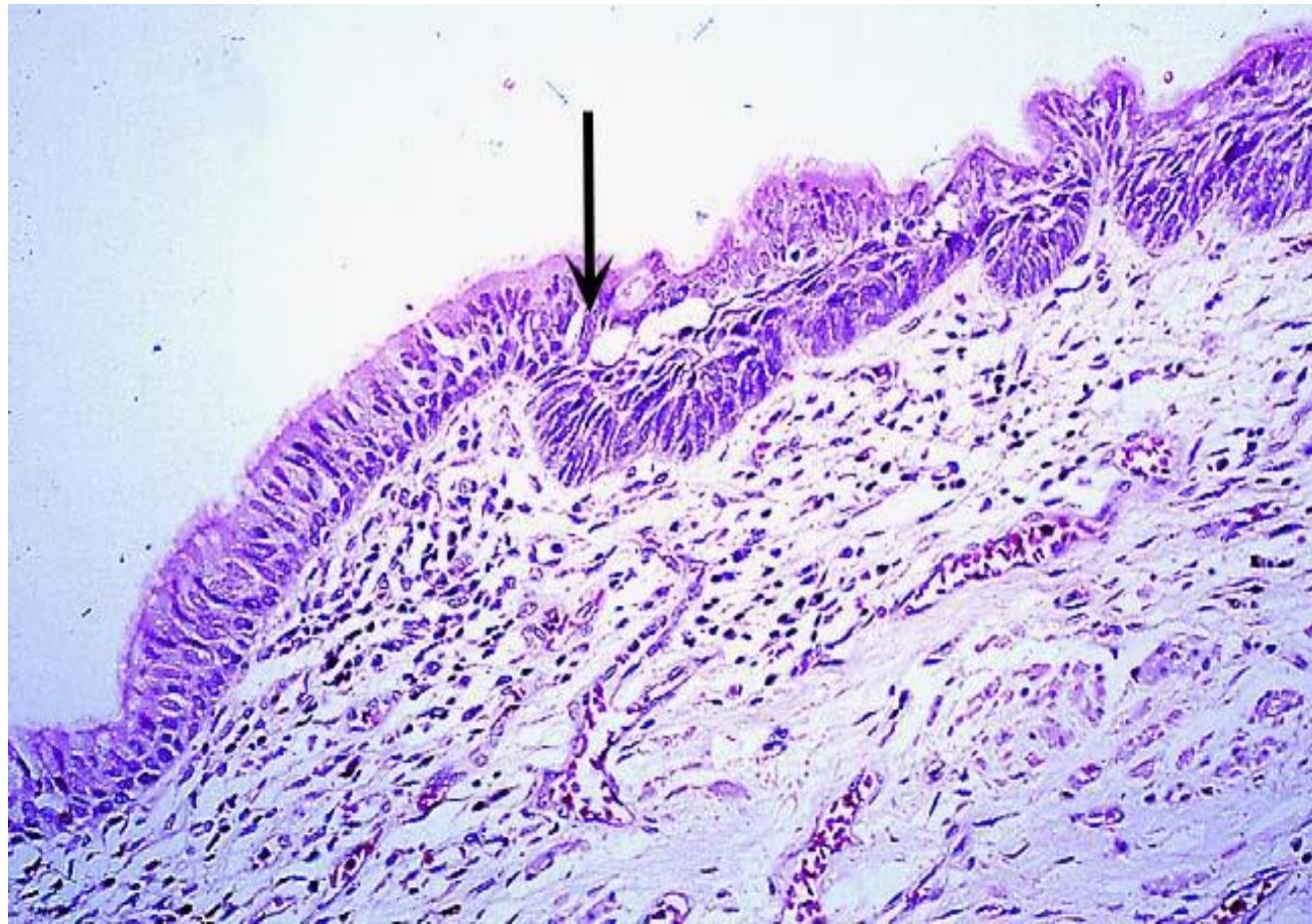
ANGIOGÊNESE E APOPTOSE

VEGF Fator de Crescimento Endotelial dos Vasos

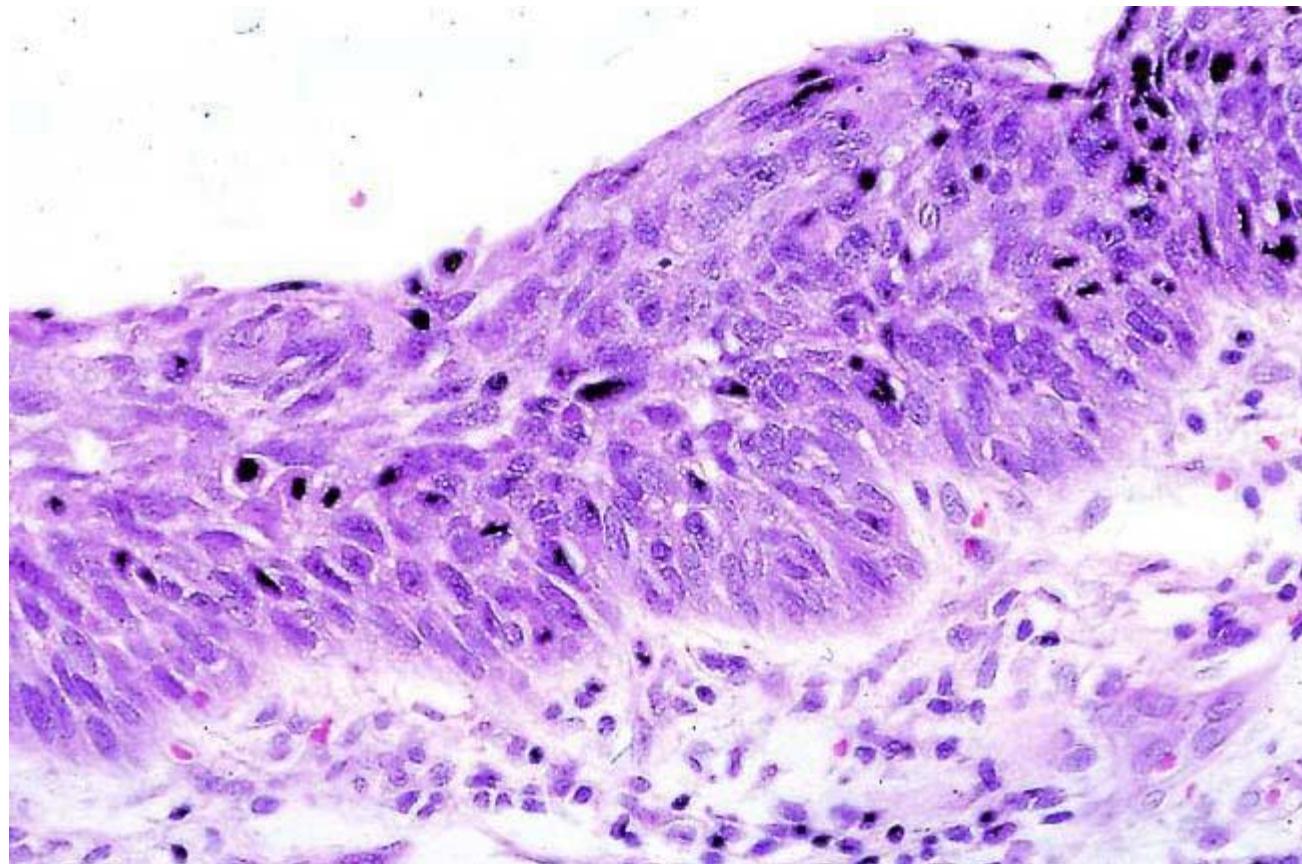
Bcl 2 Proto-oncogene anti-apoptótico

Expressões aumentadas de VGEF Rb P53 Bcl 2 podem atuar na resistência à quimioterapia

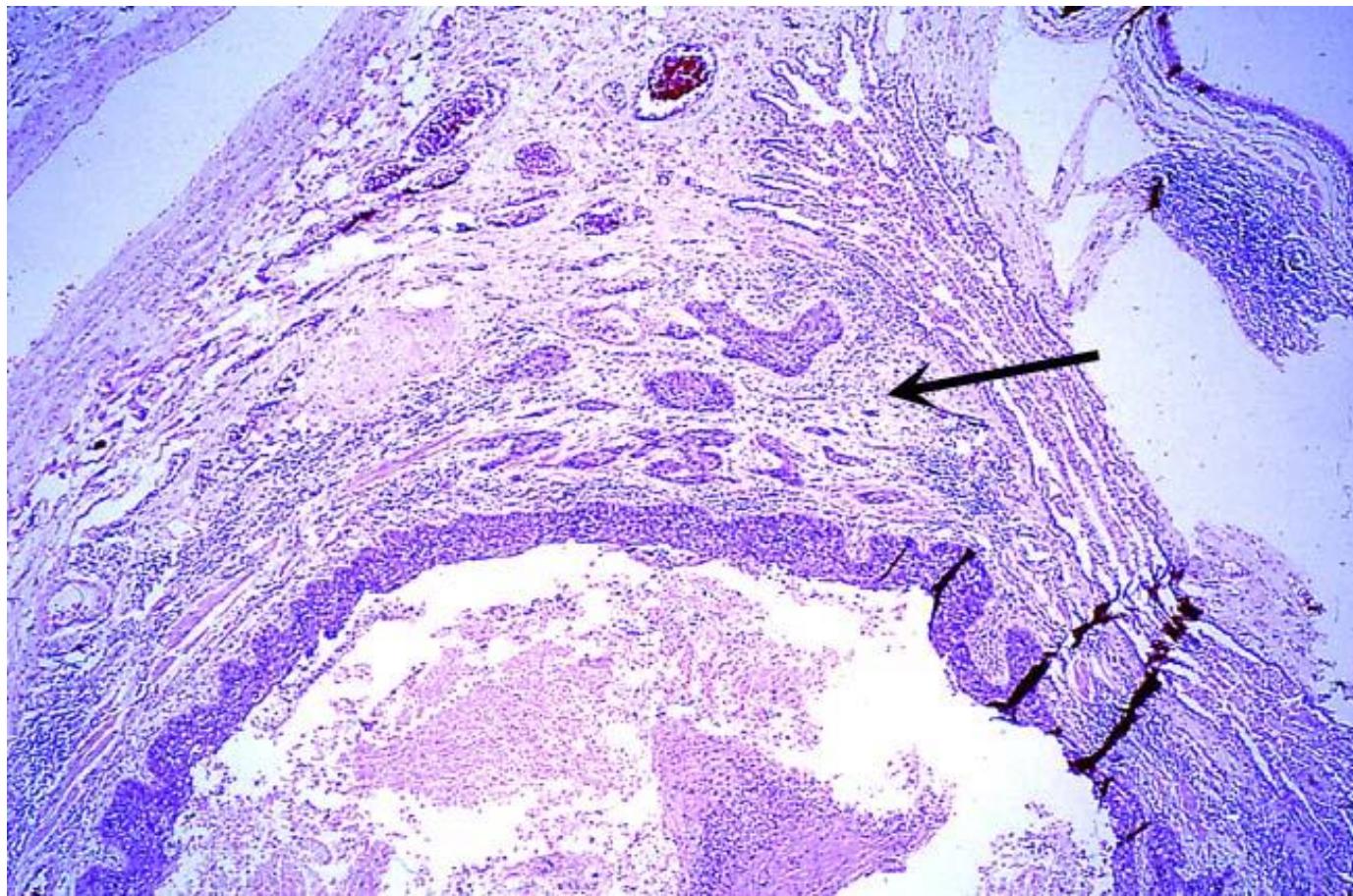
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO PULMÃO



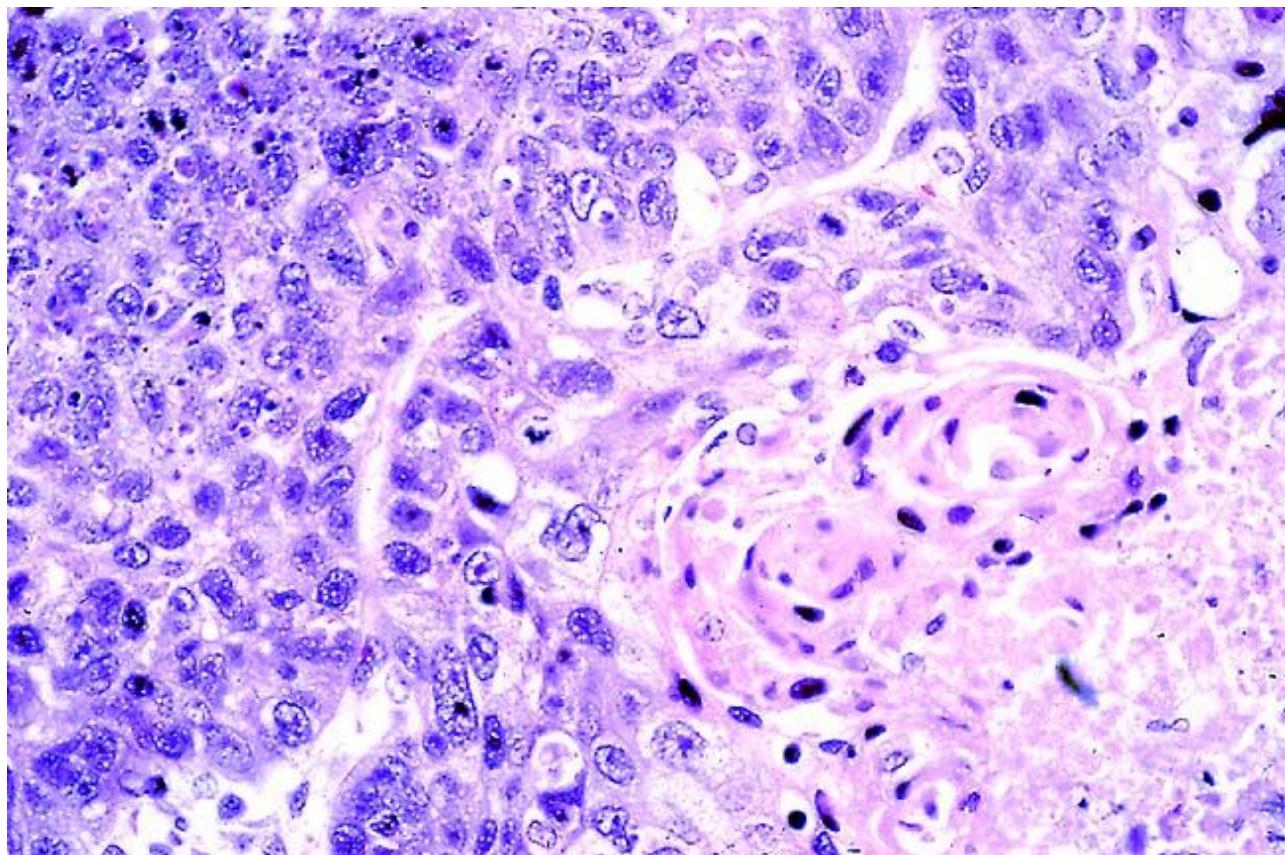
**Ponto de
transição entre
mucosa
brônquica
normal e epitélio
escamoso
displásico**



Carcinoma “in situ”: o epitélio é inteiramente recoberto por células escamosas displásicas.



**Via aérea
recoberta por
carinoma "in
situ" e células
escamosas
infiltrando o
tecido
adjacente.**



Carcinoma invasivo de células escamosas: caracterizado por queratinização ou formações de pontes intercelulares



Pulmão normal: cortes transversais evidenciam o parênquima do órgão. A coloração normalmente é róseo-avermelhada com pontos escuros na superfície pleural que correspondem ao acúmulo de substâncias inaladas cronicamente

Neoplasia maligna de Pulmão

- Causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo.
- Considerado um tumor raro até 1945, agora ocorre em proporções epidêmicas.
- Cerca de 85% dos cânceres de pulmão são consequências do tabagismo.
- Todos os tipos histológicos de câncer pulmonar estão associados ao tabagismo, mas a associação mais forte é com o Ca de células escamosas e o Ca de pequenas células.
- O não-tabagista que desenvolve câncer de pulmão geralmente tem um adenocarcinoma.
- A idade de maior acometimento do câncer de pulmão é entre 60 e 70 anos de idade.

Sobrevida em 5 anos:

Ca Bronquioloalveolar: 42%

Adenocarcinoma: 17%

Ca de Células Escamosas: 15%
células: 5%

Ca de Grandes células: 11%

Ca Pequenas

NEOPLASIA MALIGNA DE PULMÃO

Classificação histológica

Tumores Epiteliais

Benignos

- **Papilomas**

- **Adenomas**

Lesões Pré-invasivas

- **Displasia Escamosa e carcinoma in situ**

- **Hiperplasia Adenomatosa Atípica**

- **Hiperplasia pulmonar difusa idiopática de células neuroendócrinas**

Malignos

- **Carcinoma de Células Escamosas**

- **Carcinoma de Pequenas Células**

- **Carcinoma Adenoescamoso**

- **Tumor Carcinóide** **Notas**

 -- O carcinoma Bronquioloalveolar é um subtipo de Adenocarcinoma

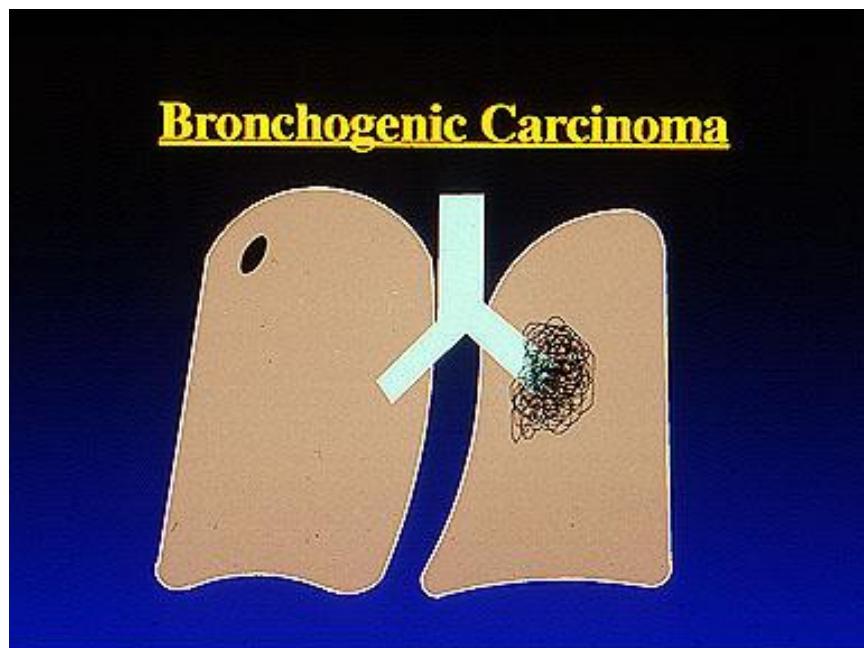
 -- Carcinoma oat-cell é um subtipo de carcinoma de pequenas células

 -- "Scar cancer" é qualquer tipo de carcinoma de pulmão (geralmente adenocarcinoma) que se origina em uma cicatriz de pulmão).

No passado, o termo **Carcinoma “broncogênico”** era usado no câncer pulmonar primário, mas talvez, seja específico demais, indicando uma origem nos brônquios (1/ 4 de cânceres pulmonares primários não têm origem brônquica evidente).

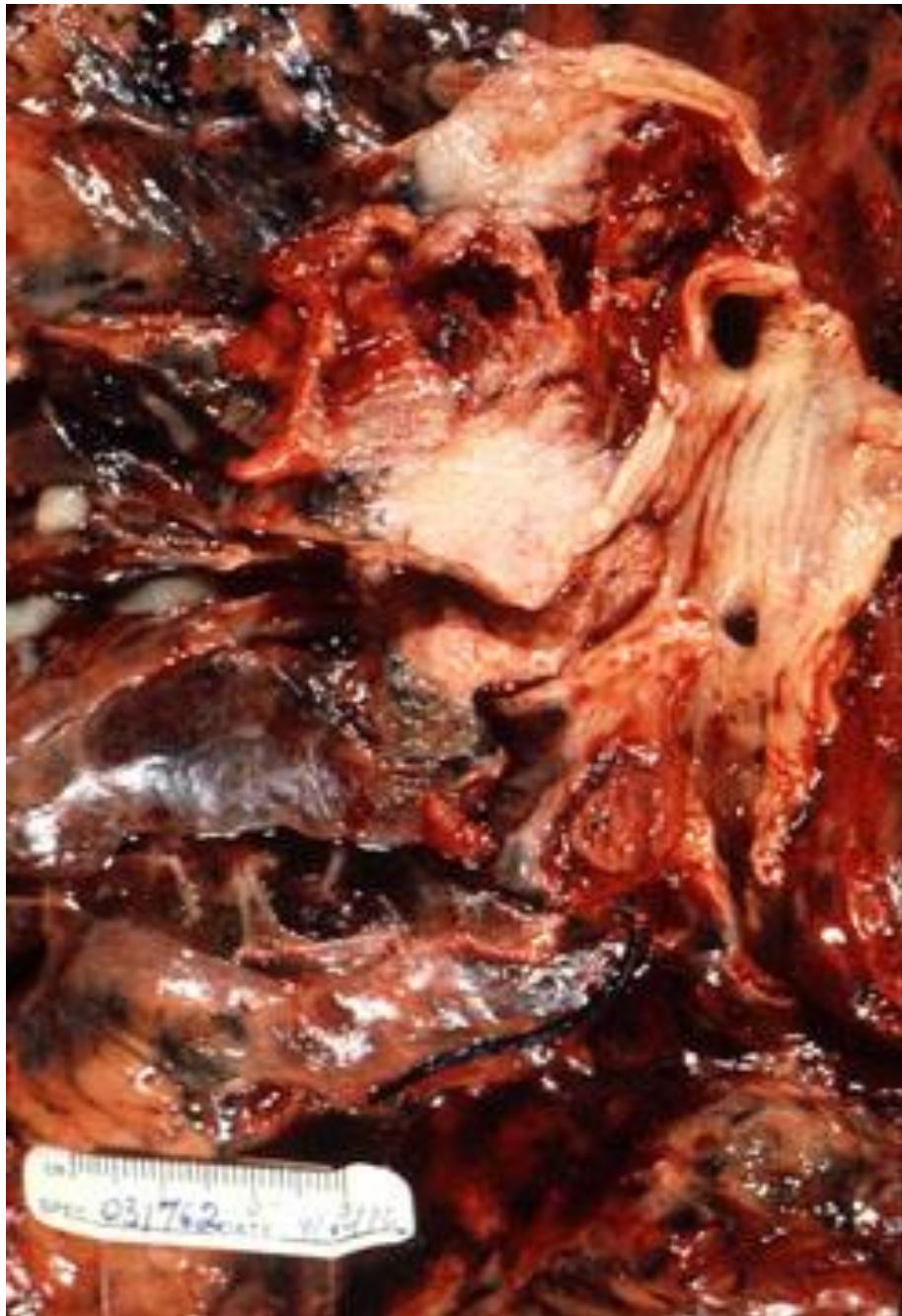
A questão mais importante na subclassificação histológica do câncer pulmonar é a separação de Carcinoma de Pequenas Células dos outros tipos (Carcinoma Não-Pequenas Células).

O **Carcinoma de Pequenas Células responde à Quimioterapia** os outros tipos histológicos não respondem à quimioterapia.



O Ca Broncogênico inicia como um pequeno foco de células atípicas na mucosa brônquica. As lesões progridem, as atipias tornam-se francamente malignas e a neoplasia aumenta de tamanho.

A neoplasia cresce em direção ao lúmen do brônquio ao longo da mucosa ou através da parede do brônquio e adjacente ao parênquima pulmonar.

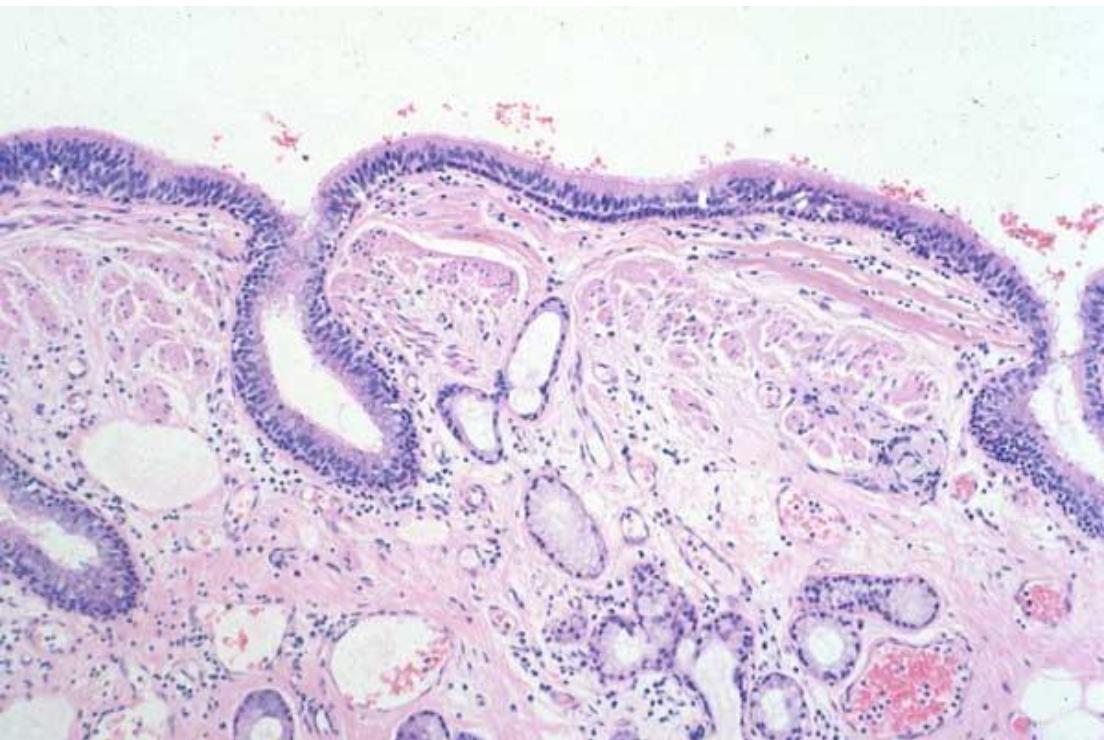


**Muitos carcinomas
broncogênicos formam
uma massa próximo ao
hilo.**

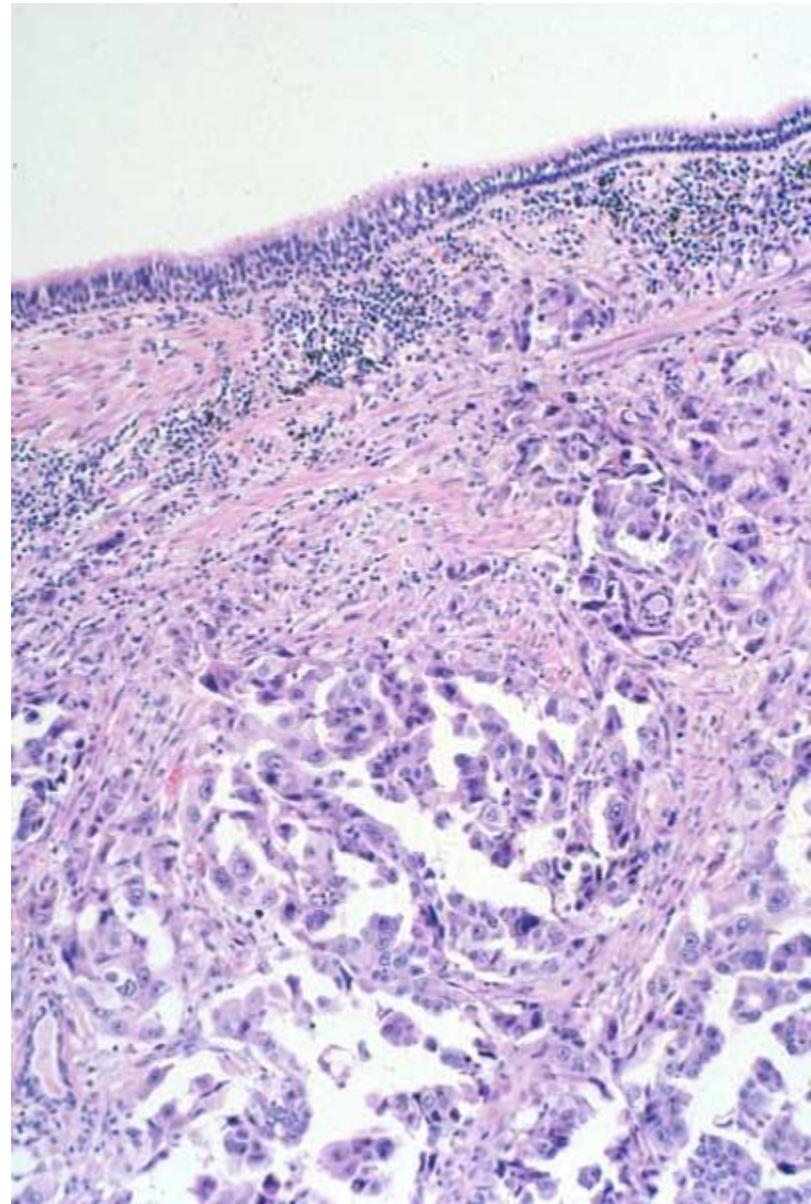
Carcinoma Broncogênico

Geralmente de localização central, por isso vistos à broncoscopia.





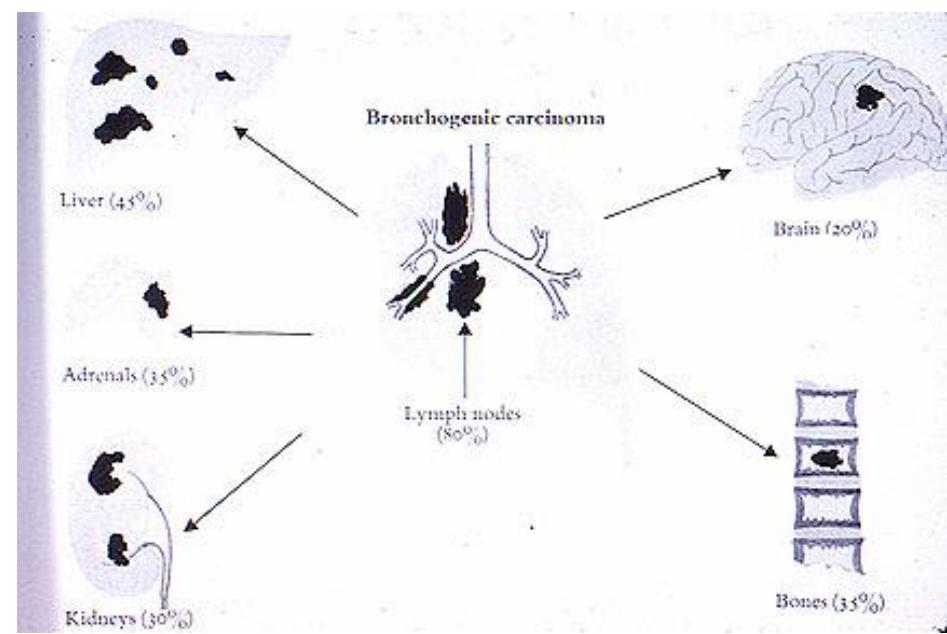
Brônquio normal



Brônquio com câncer



Eventualmente a neoplasia se espalha para os linfonodos regionais e órgãos distantes como cérebro, fígado e ossos.

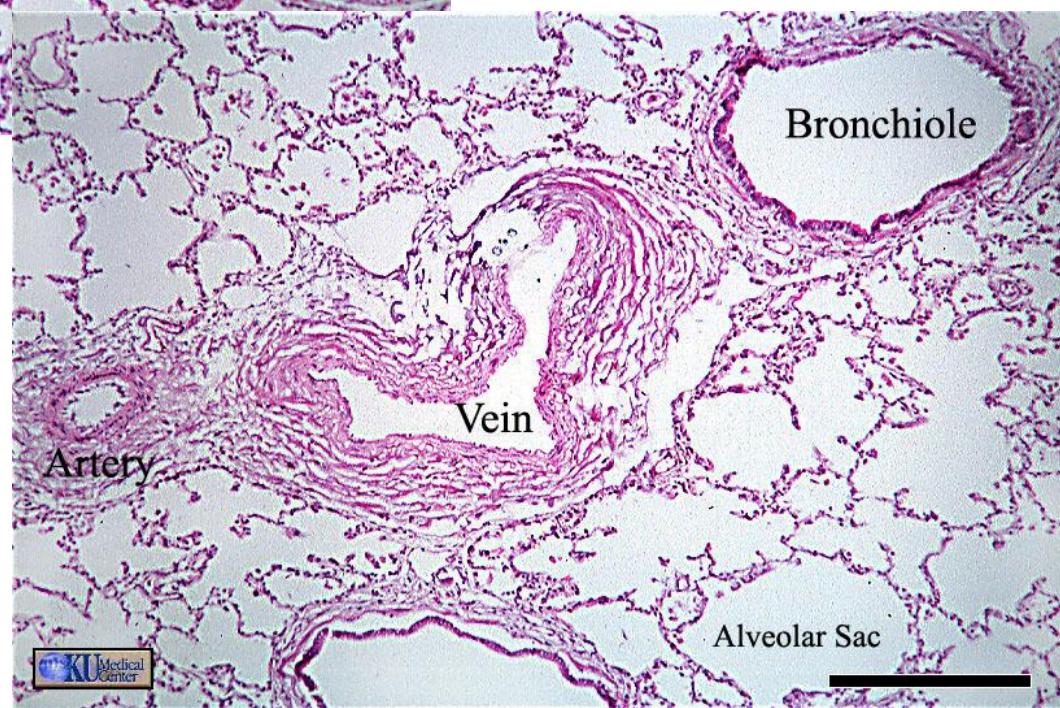
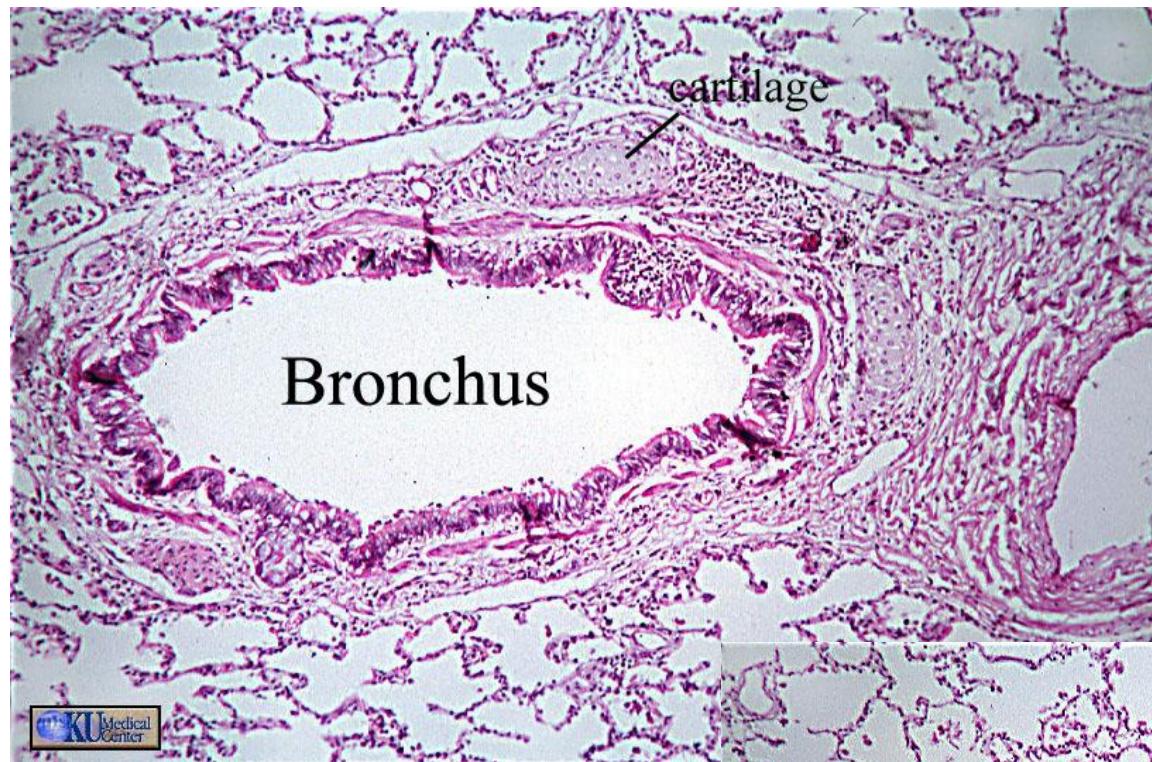


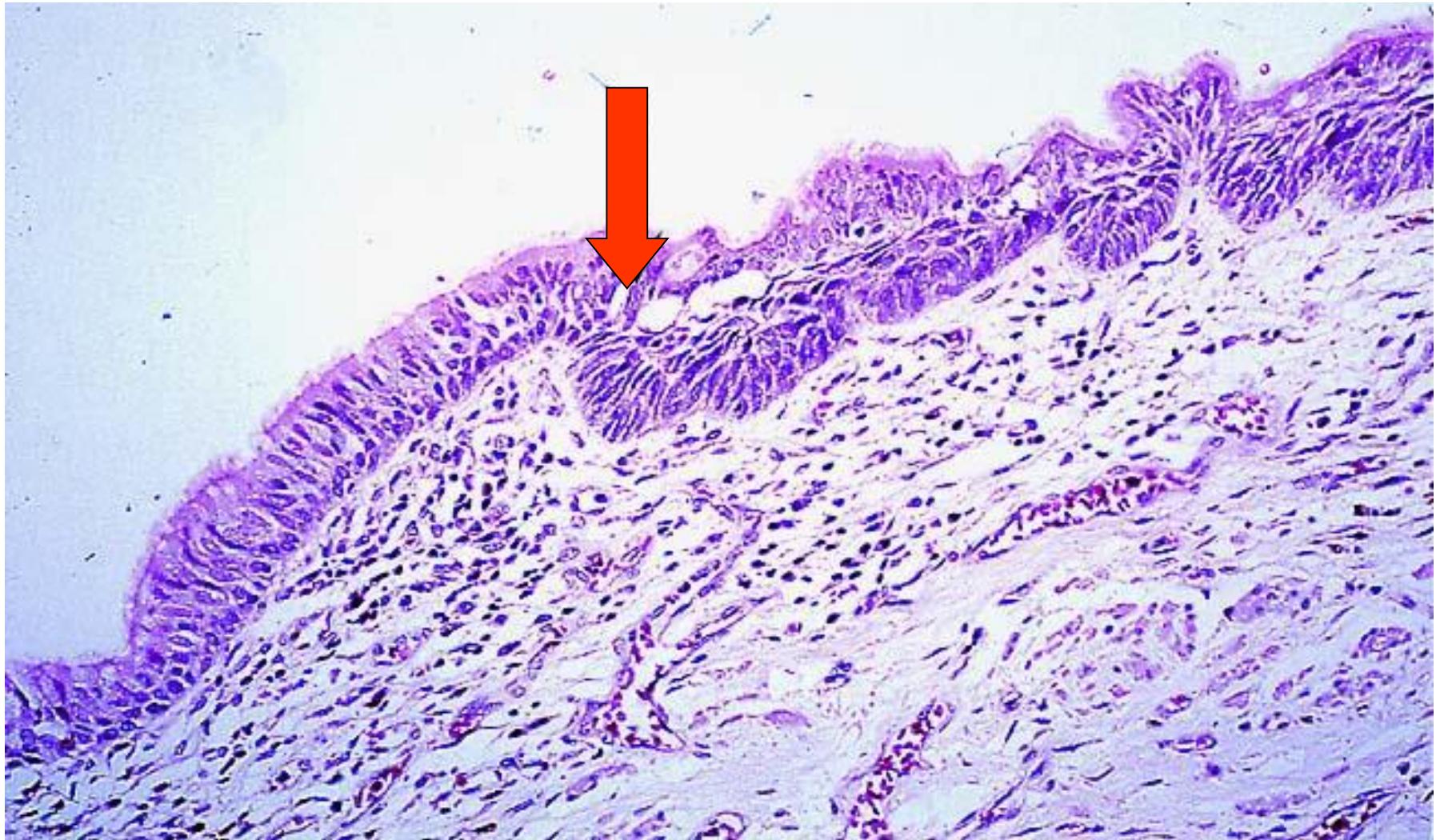
Tipos histológicos de carcinoma broncogênico

- Carcinoma de células escamosas
- Adenocarcinoma
- Carcinoma bronquioloalveolar
- Carcinoma de pequeñas células
- Carcinoma de grandes células

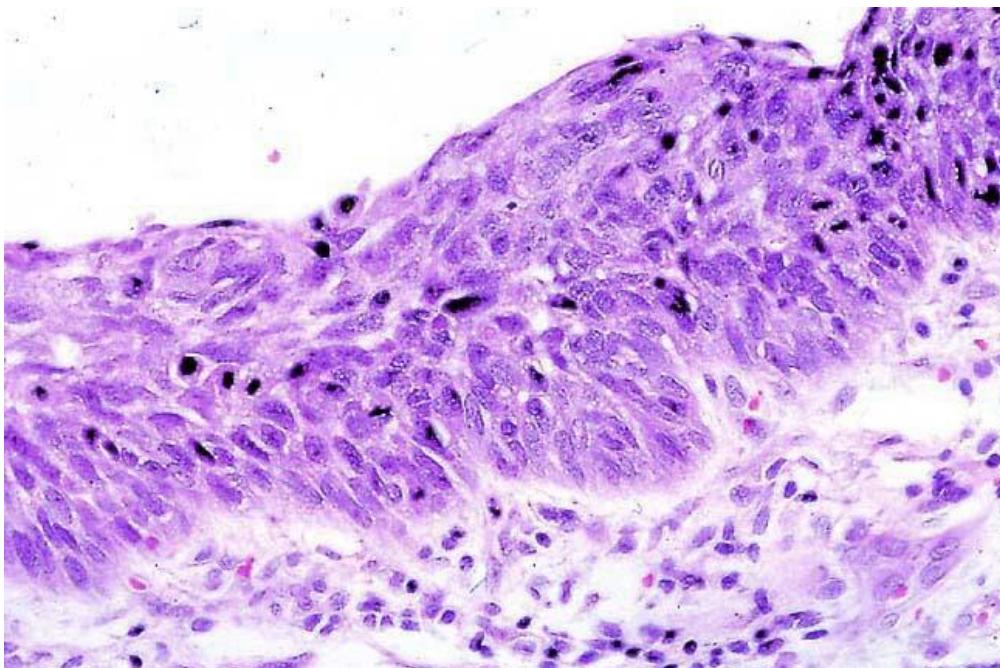
Carcinoma de Células Escamosas

- Lesão do epitélio brônquico
- Ocorre lesão do epitélio brônquico
- Regeneração da camada basal pluripotencial na forma de metaplasia escamosa
- A mucosa metaplásica obedece a sequência de:
Displasia → Ca in situ → Tu invasivo
- A maioria origina-se porção central, nos brônquios principais ou segmentares. Porção periférica: 10%.



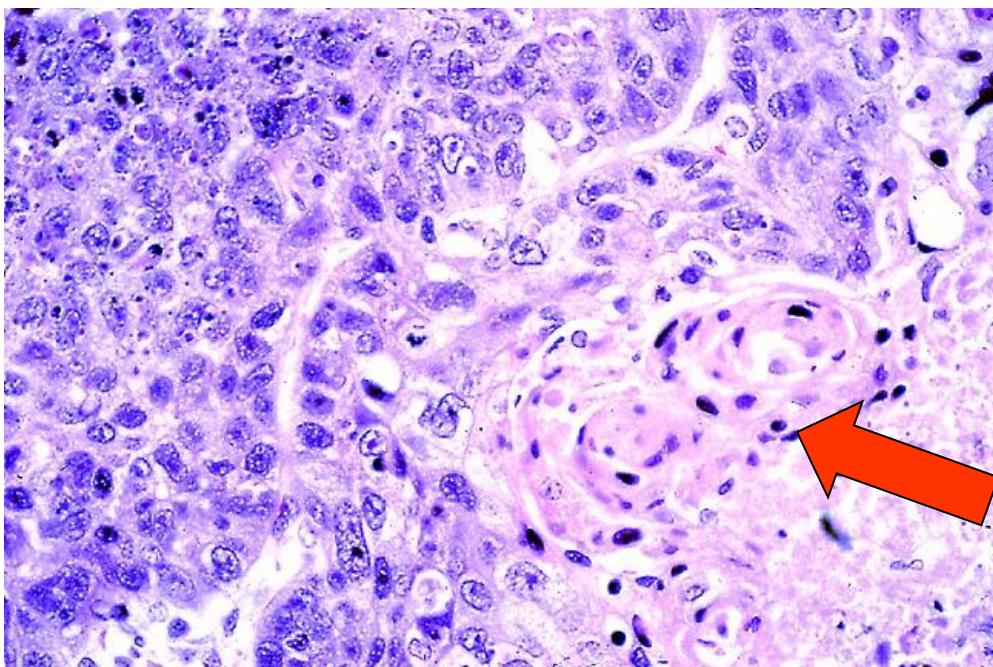


Ponto de transição entre a mucosa brônquica do epitélio respiratório normal para o epitélio escamoso displásico.



Ca in situ

O epitélio respiratório foi completamente substituído por epitélio escamoso.



Ca de Células Escamosas invasivo caracterizado por formação de queratina e/ou pontes intercelulares. Presença de rolhas cárneas.



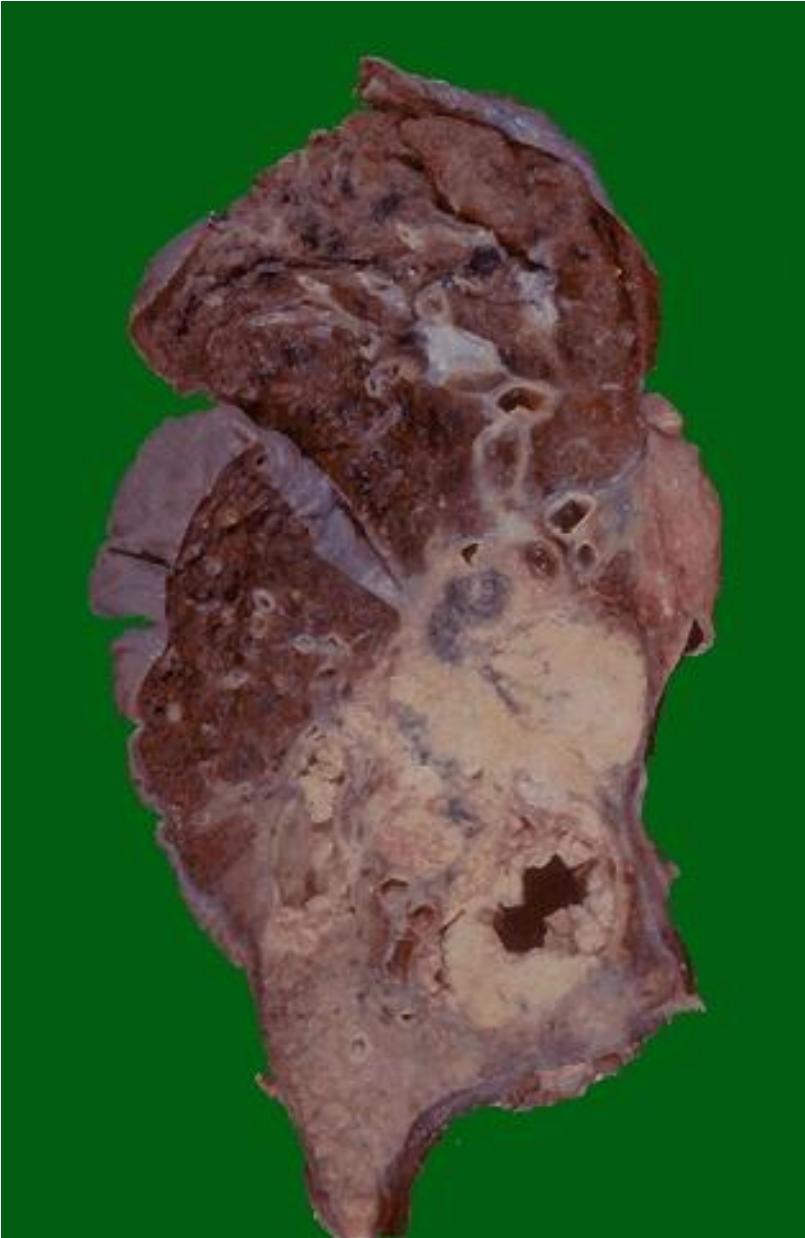
Brônquio revestido por Ca in situ e células escamosas infiltrando tecido adjacente

Ponto de transição na mucosa bronquial:



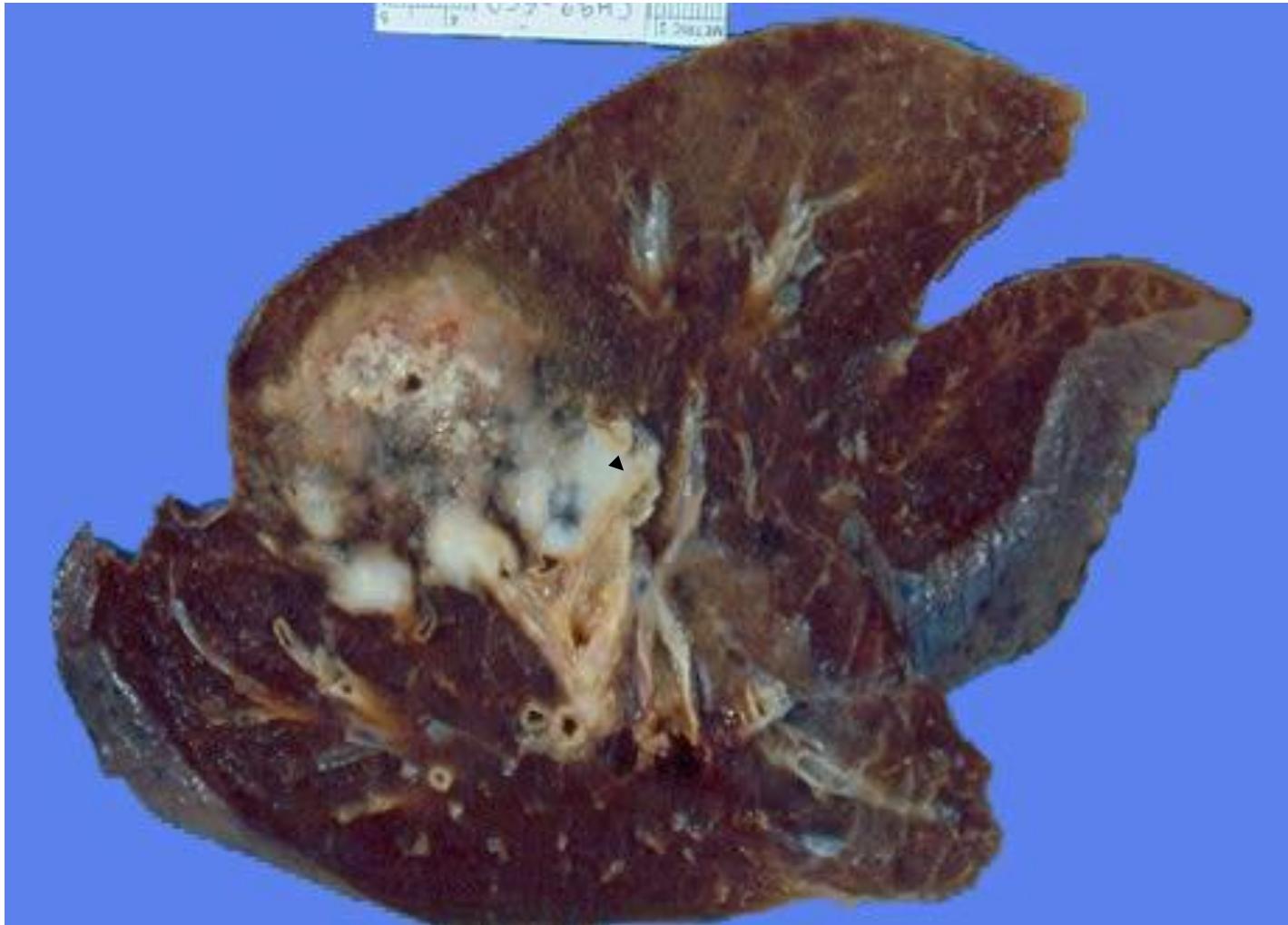
Macro

- Porção central do pulmão
- Lesões ulceradas, branco-acinzentadas, firmes.
- Cavitação central frequente.



Carcinoma de Células Escamosas

Geralmente de localização central.



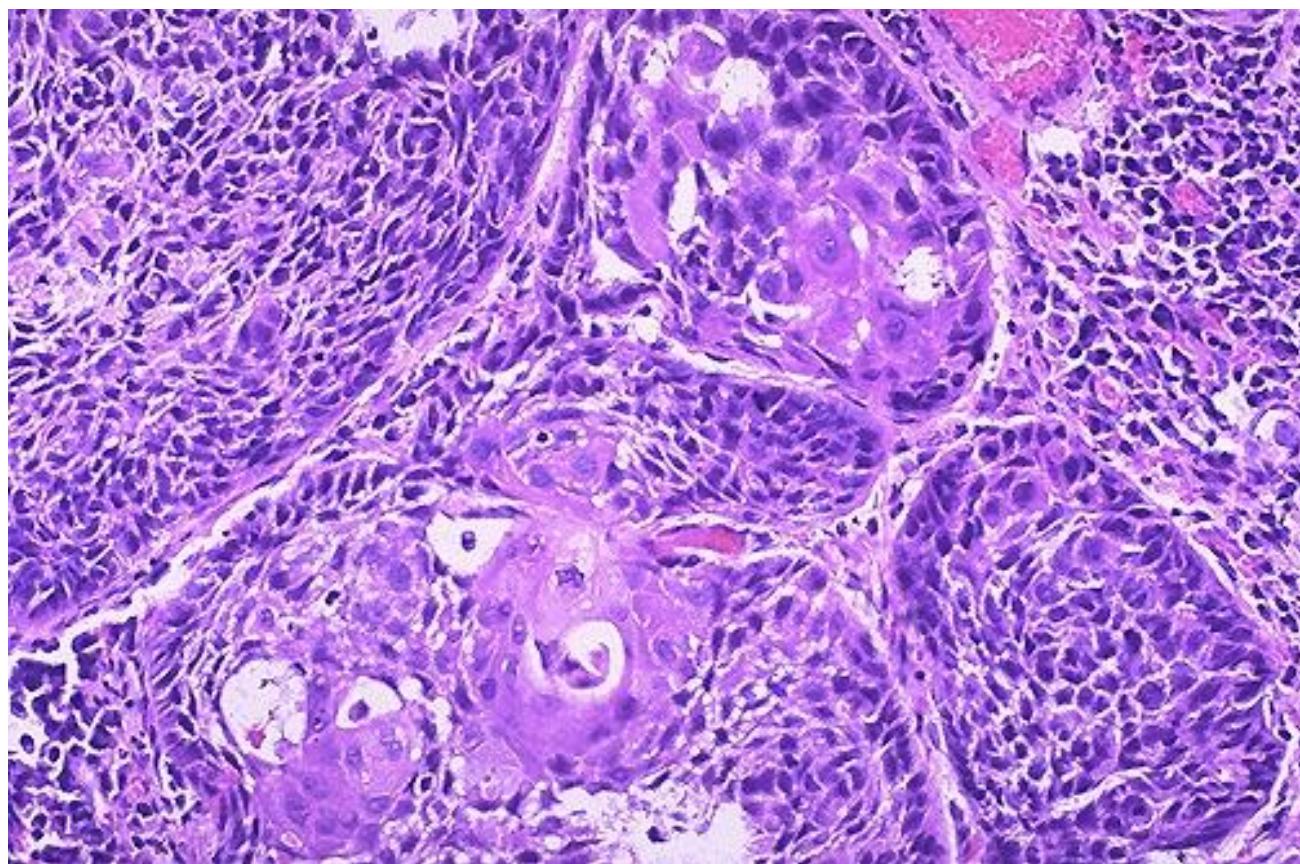


**Carcinoma
broncogênico,**
localização central
típica. Este é um
carcinoma escamoso
que se origina de um
brônquio principal. É
causa de inflamação
crônica.



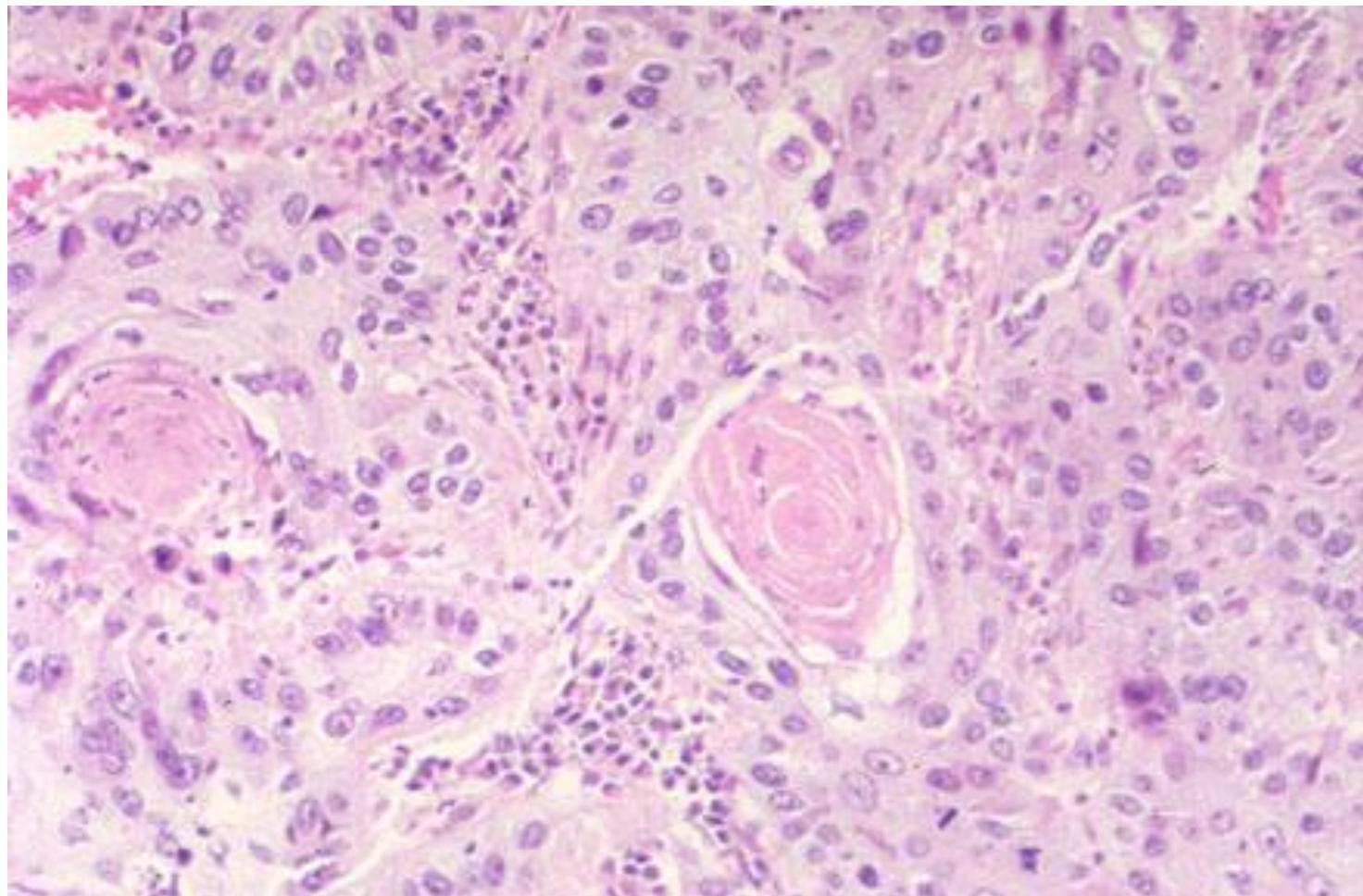
Carcinoma Broncogênico - Este é um tumor grande que se espalha apartir do brônquio principal até a bifurcação.

O tumor exibe áreas focais em que a mucosa bronquial é espessada (provavelmente representando carcinoma *in situ*).



Micro

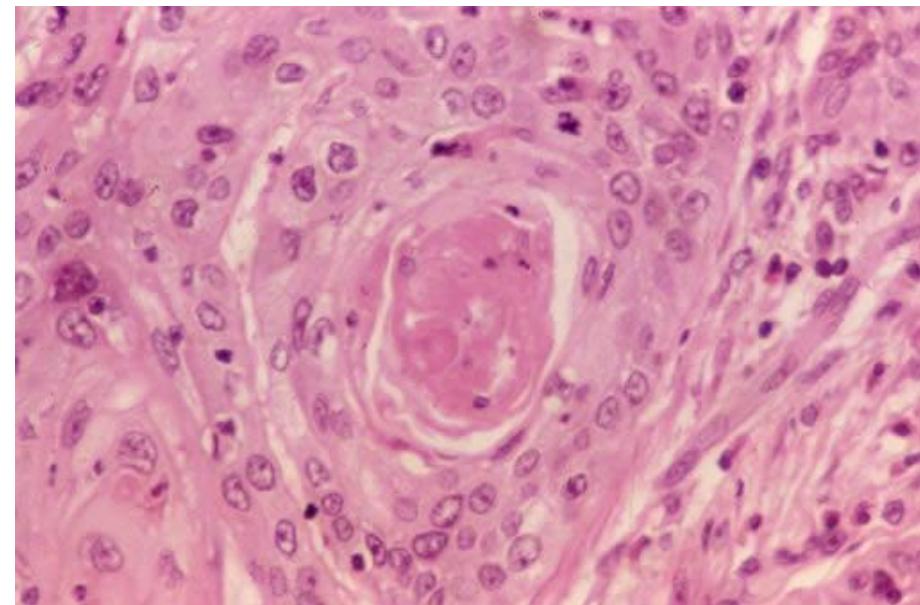
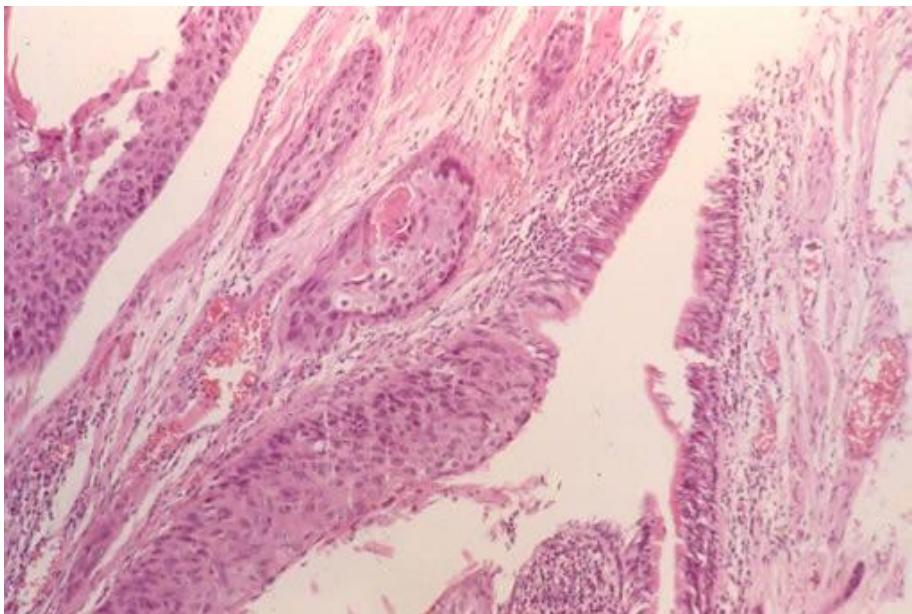
- Bem diferenciado
 • Rolhas cárneas
 • Queratinização de
 cél. individuais
- Pouco diferenciado
 • Ausência de focos
 de queratinização.
 • Difícil distinção com
 ca de grandes
 células, pequenas
 células ou de células
 fusiformes.



Células
escamosas
malignas que
variam em
grau de
diferenciação
de tumor
para tumor.

Ca de células escamosas

Constituído por células que formam massas muitas vezes centradas por agregados de células planas ceratinizadas.



Adenocarcinoma

- Representa 1/3 dos ca pulmonares invasivos.
- Origina-se na periferia e associa-se com frequência a fibrose pleural e cicatrizes subpleurais → resposta desmoplásica ao tumor.



Macro

- Massas irregulares de 2 a 5 cm, ou tão grandes que ocupam todo um lobo.
- Ao corte: branco-acinzentado, brilhante dependendo da quantidade de muco.





Tumores periféricos

São de localização subpleural e inacessíveis à broncoscopia



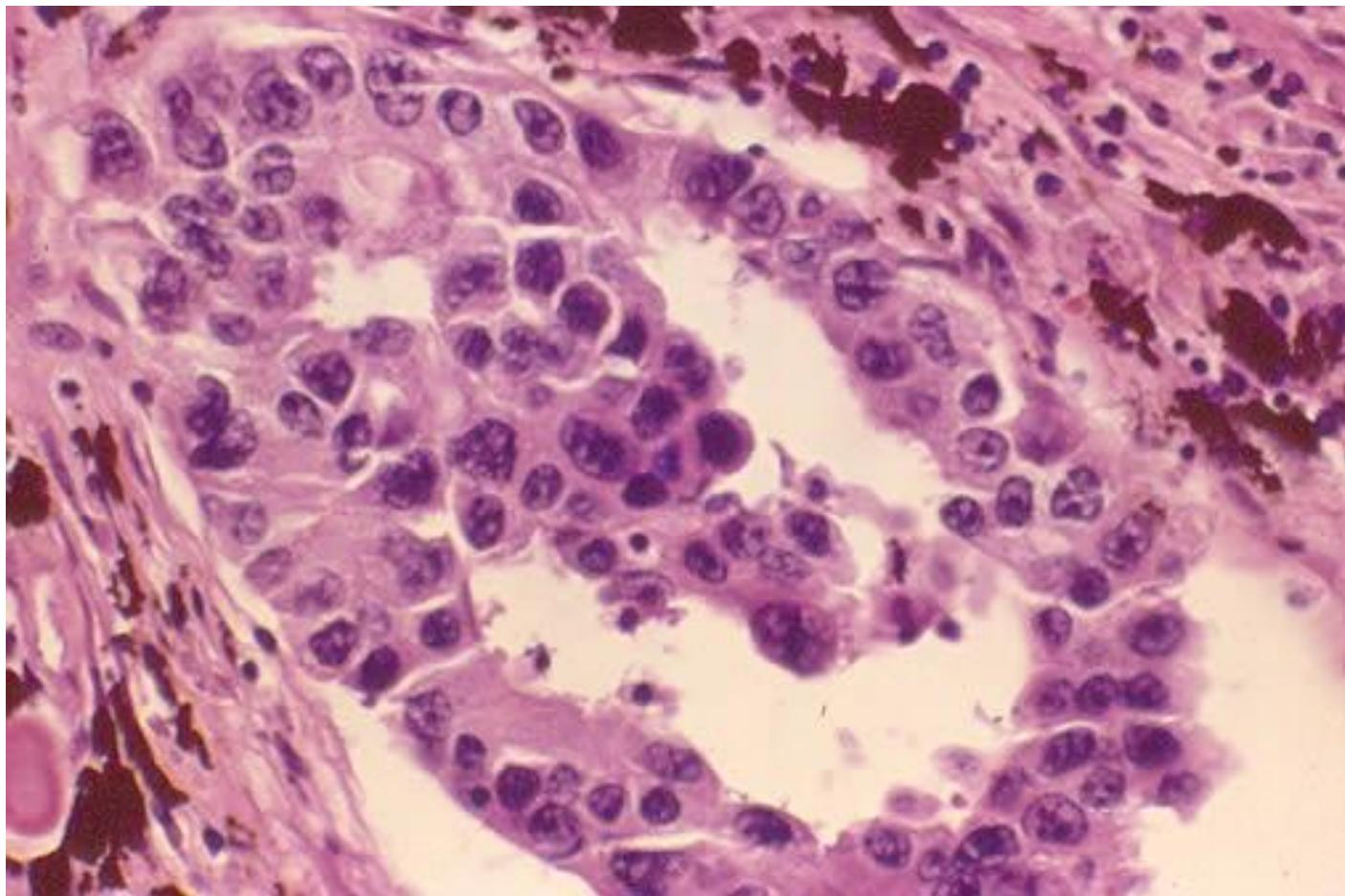
Adenocarcinoma

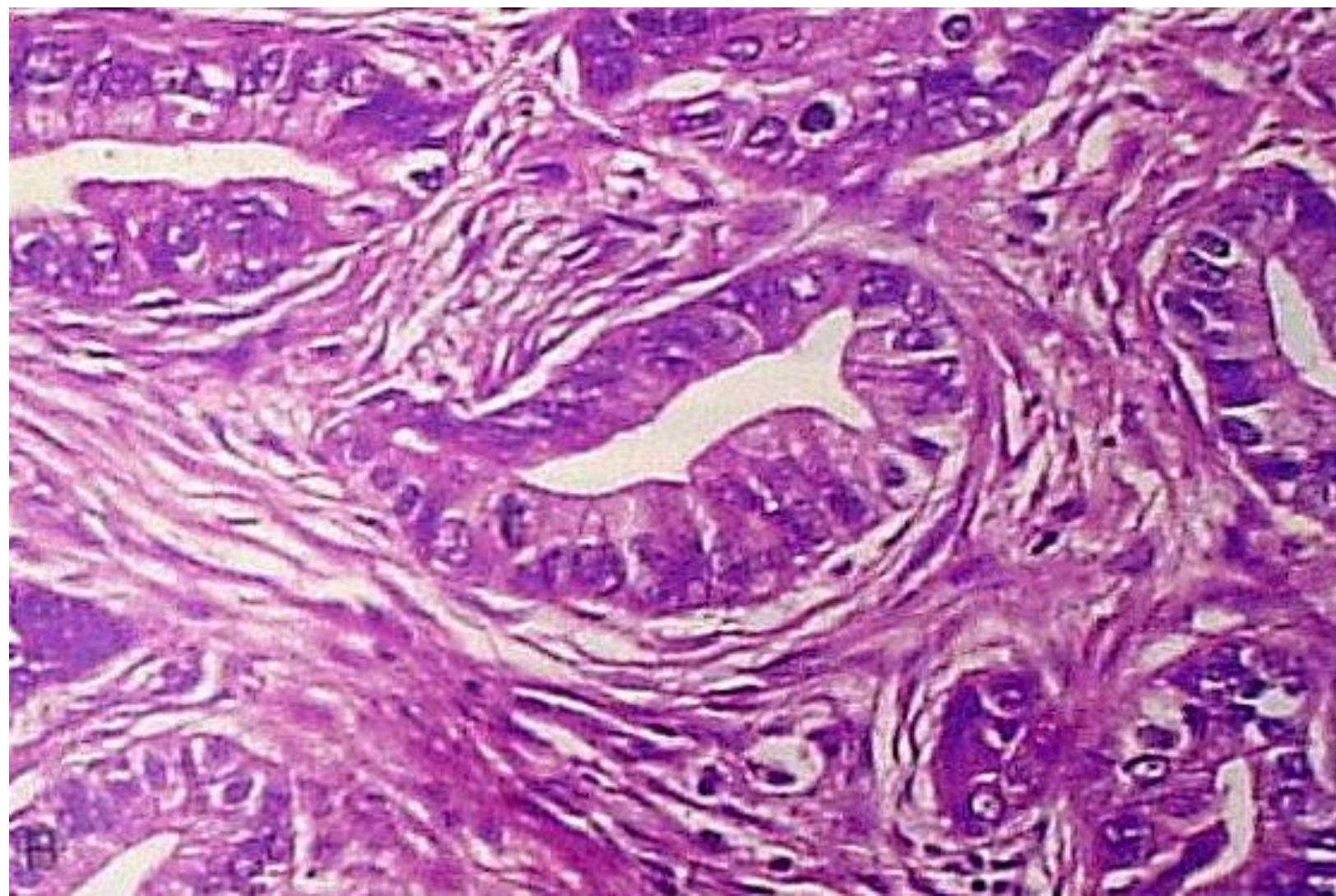
Geralmente periférico



Adenocarcinoma

Constituído por estruturas glandulares de caráter maligno.

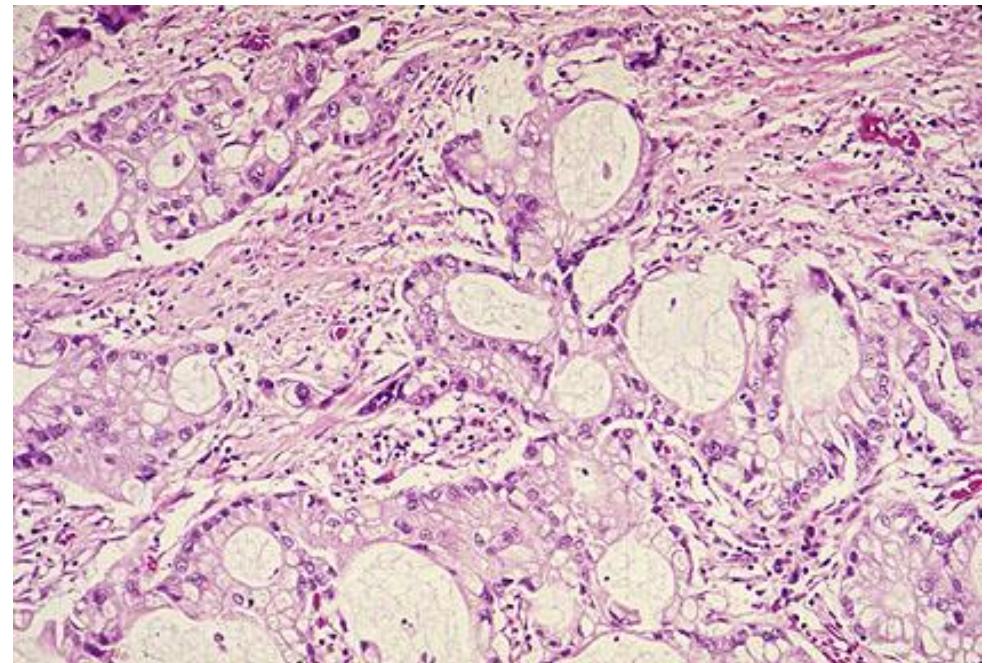




Tipos de Adenocarcinoma

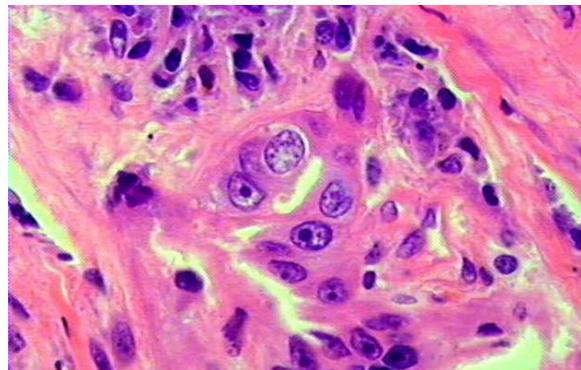
Acinar → tipo histológico mais comum.

Formam glândulas regulares revestidas por células cúbicas ou cilíndricas com núcleos basais.

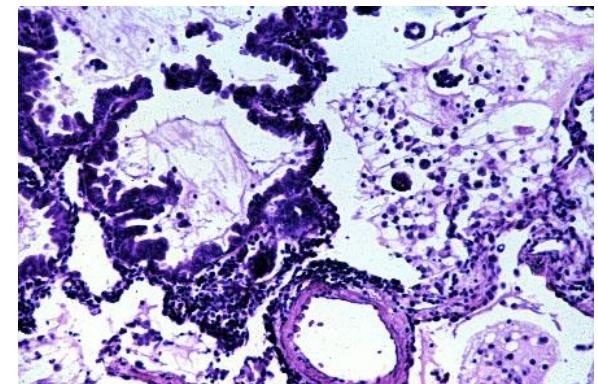


Papilar → exibem células cilíndricas ou cúbicas, camada celular única sobre um eixo de tecido conjuntivo fibrovascular.

Sólido com formação de muco → são mal diferenciados, distinguidos de Ca de grandes células pela demonstração de mucina (Mucicarmin ou PAS).



Bronquioloalveolar → subtipo distinto de adenocarcinoma que cresce ao longo das paredes alveolares. Como este padrão está presente, focalmente em muitos tu pulmonares é necessário um padrão bronquioloalveolar puro para o diagnóstico. Representam 1 a 5 % dos tu invasivos do pulmão



Carcinoma Bronquioloalveolar



- Forma distinta de adenocarcinoma, que cresce ao longo das paredes alveolares
- Tipo mais comum em mulheres e não-fumantes
- Como esse padrão está presente focalmente em muitos tumores pulmonares é necessário um padrão bronquioloalveolar puro para fazer este diagnóstico.

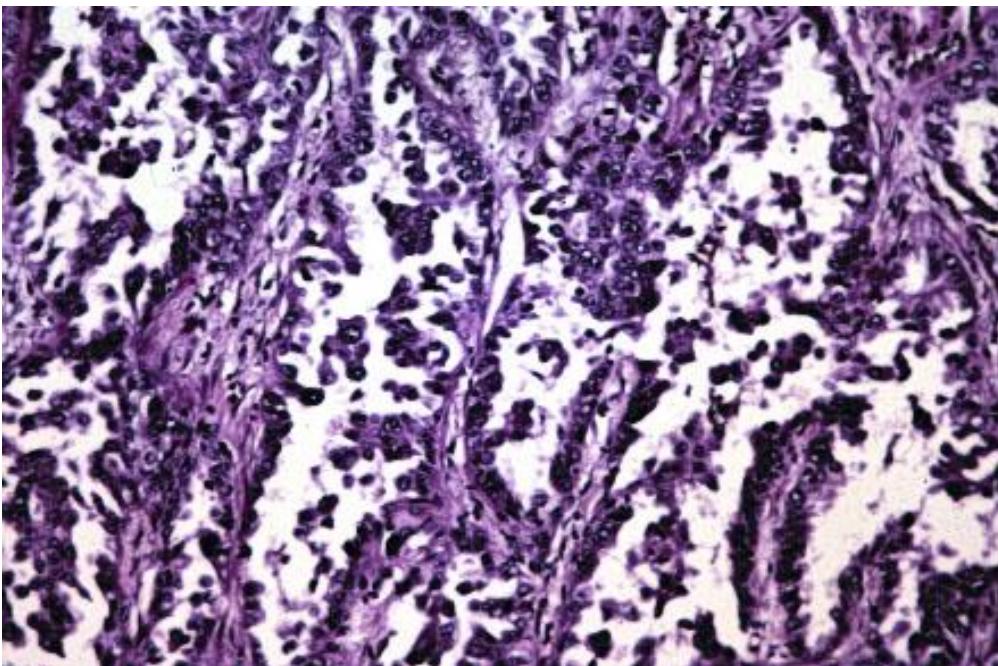


Macro

- Tumores tipicamente periféricos
- Nódulo único ($> 50\%$), múltiplos pu infiltrado difuso indistinguível da Pnm lobar.



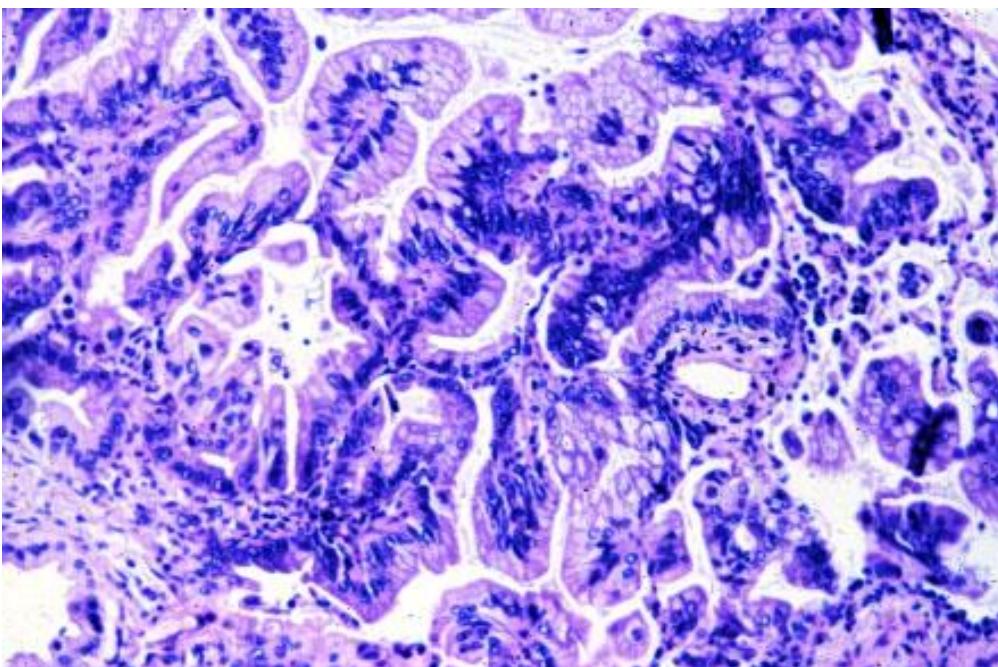
Variante multifocal, que aparece como consolidação pneumônica. Lobo superior com aparência acinzentada.



Micro

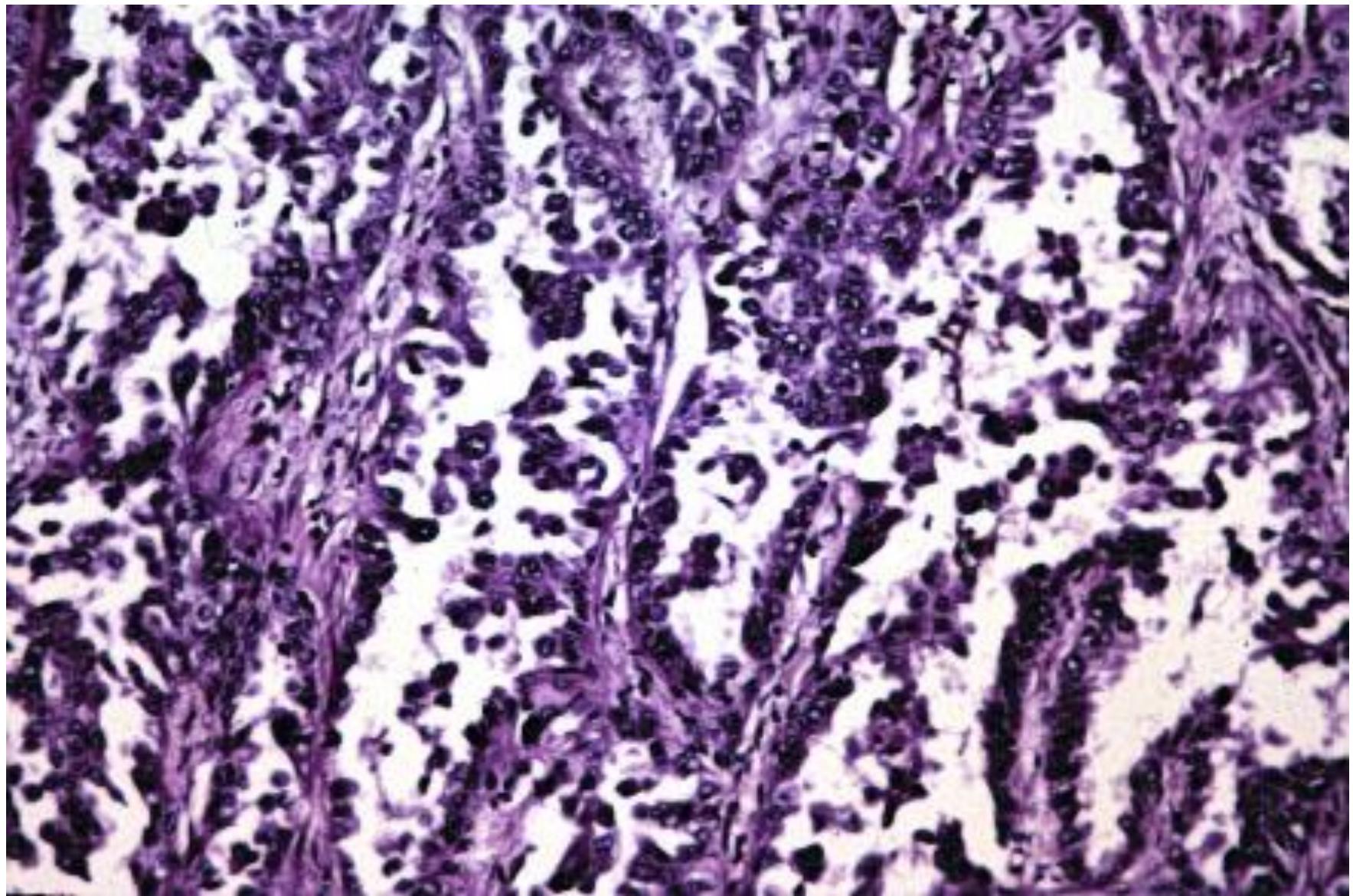
O Ca Bronquioloalveolar apresenta 2 padrões histológicos:

- **Não-mucinoso**: (2/3) Células cubóides crescendo ao longo das paredes alveolares

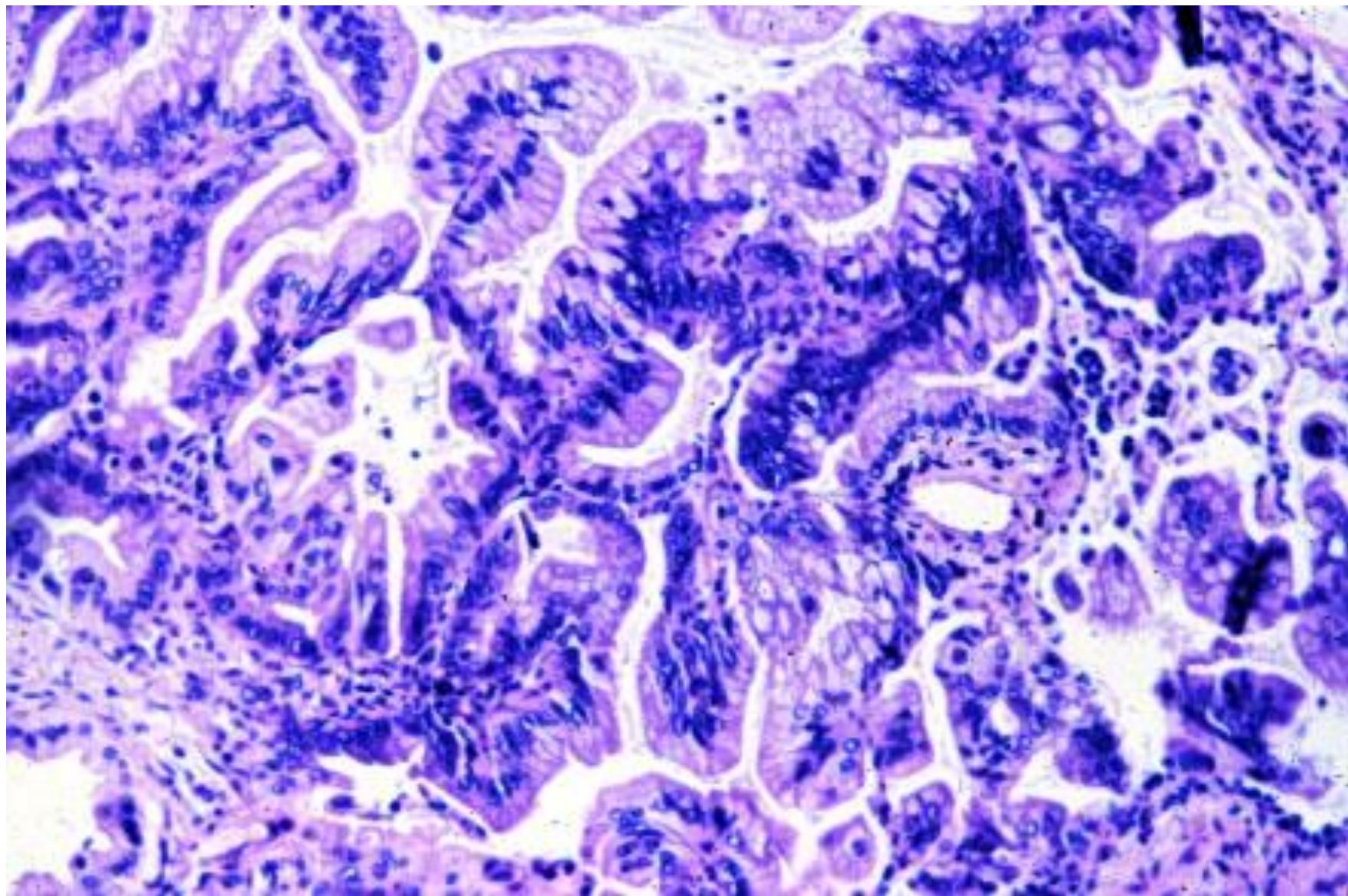


- **Mucinoso**: (1/3) Células cilíndricas com abundante citoplasma apical cheio de muco

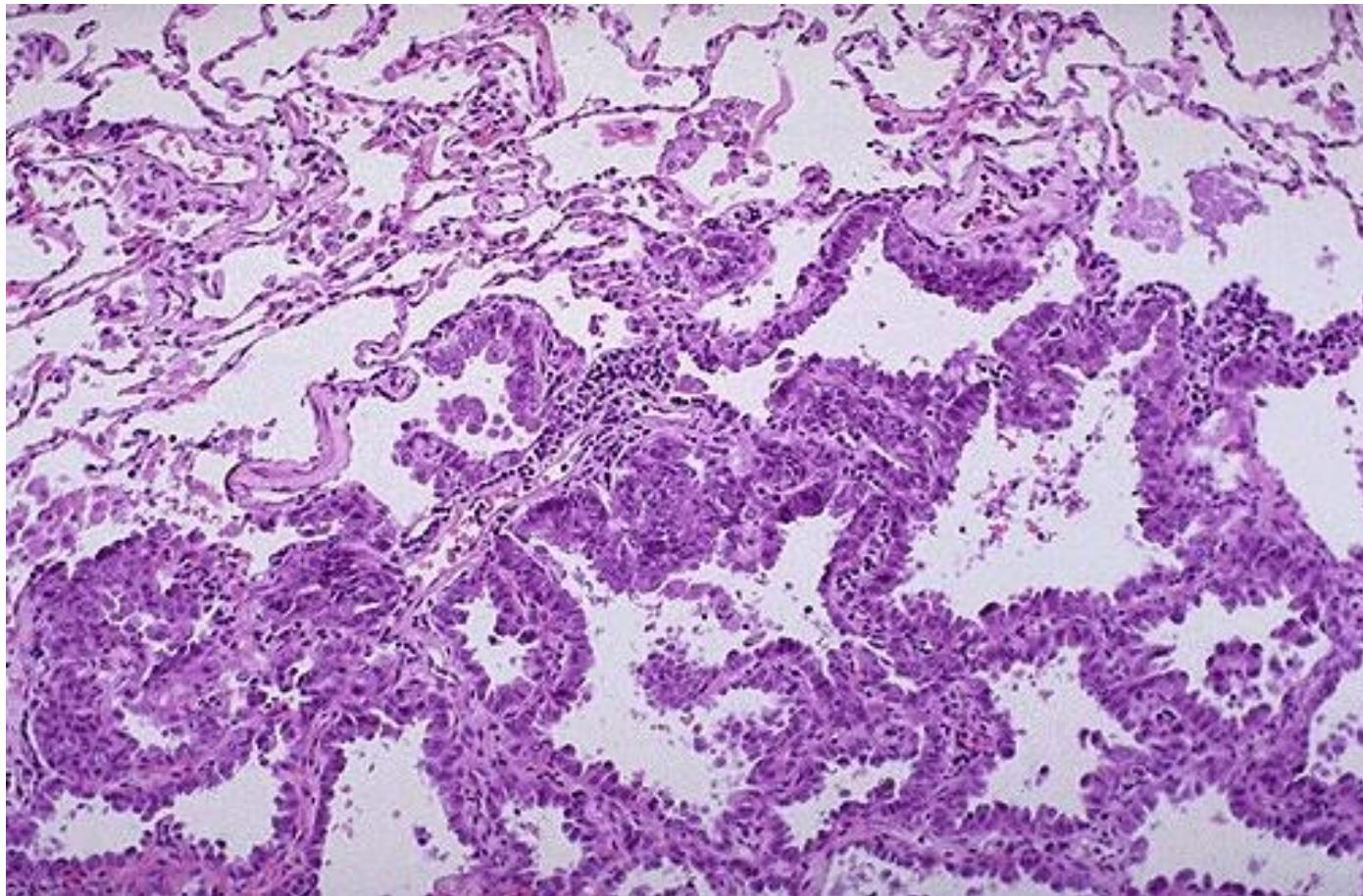
Ca Bronquioloalveolar Não-mucinoso



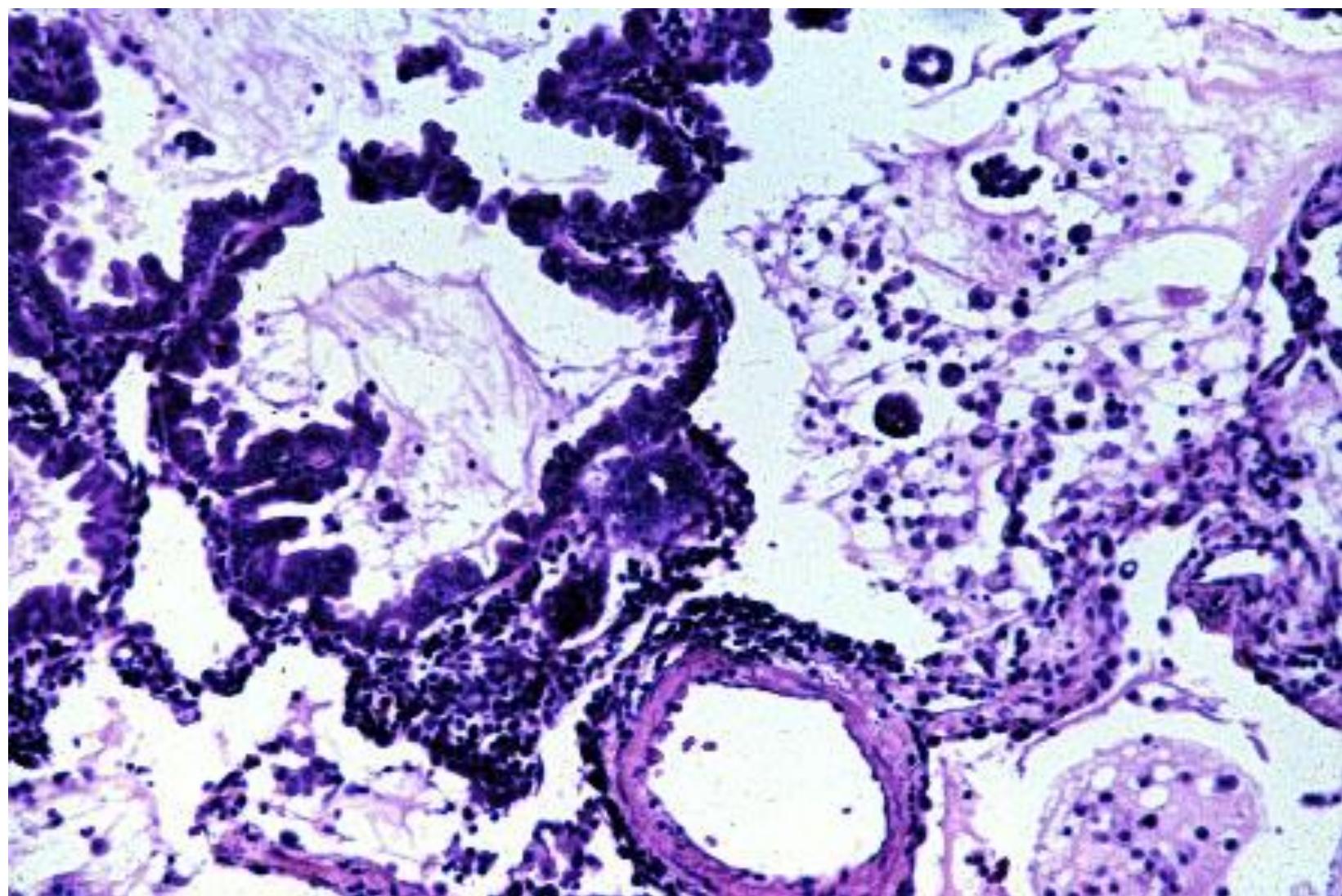
Ca Bronquioloalveolar Mucinoso

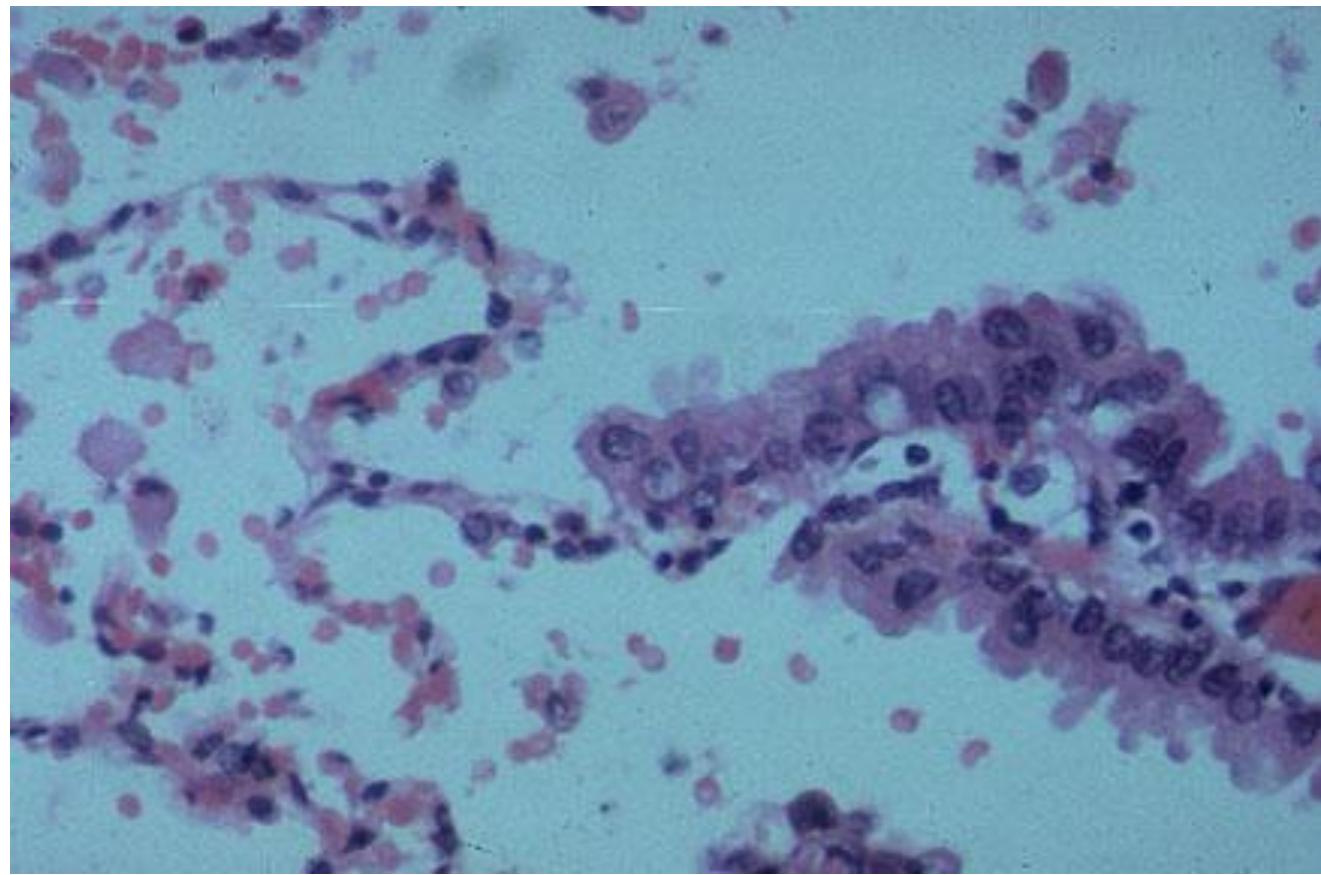


Ca Bronquioloalveolar Não-mucinoso



Células colunares proliferam ao longo dos septos alveolares. É bem diferenciado. Geralmente tem prognóstico melhor do que a maioria dos outros cânceres pulmonares.





Ca Bronquioloalveolar
Células neoplásicas
colunares revestem o
alvéolo.

Carcinoma de Pequenas Células

- Tumor epitelial do pulmão altamente maligno, que exibe características neuroendócrinas.
- Representa 20% de todos os cânceres pulmonares.
- Fortemente associado ao tabagismo.
- O tumor cresce e metastatiza rapidamente.
- 70% dos pacientes são vistos pela primeira vez em estágio avançado.

Macro



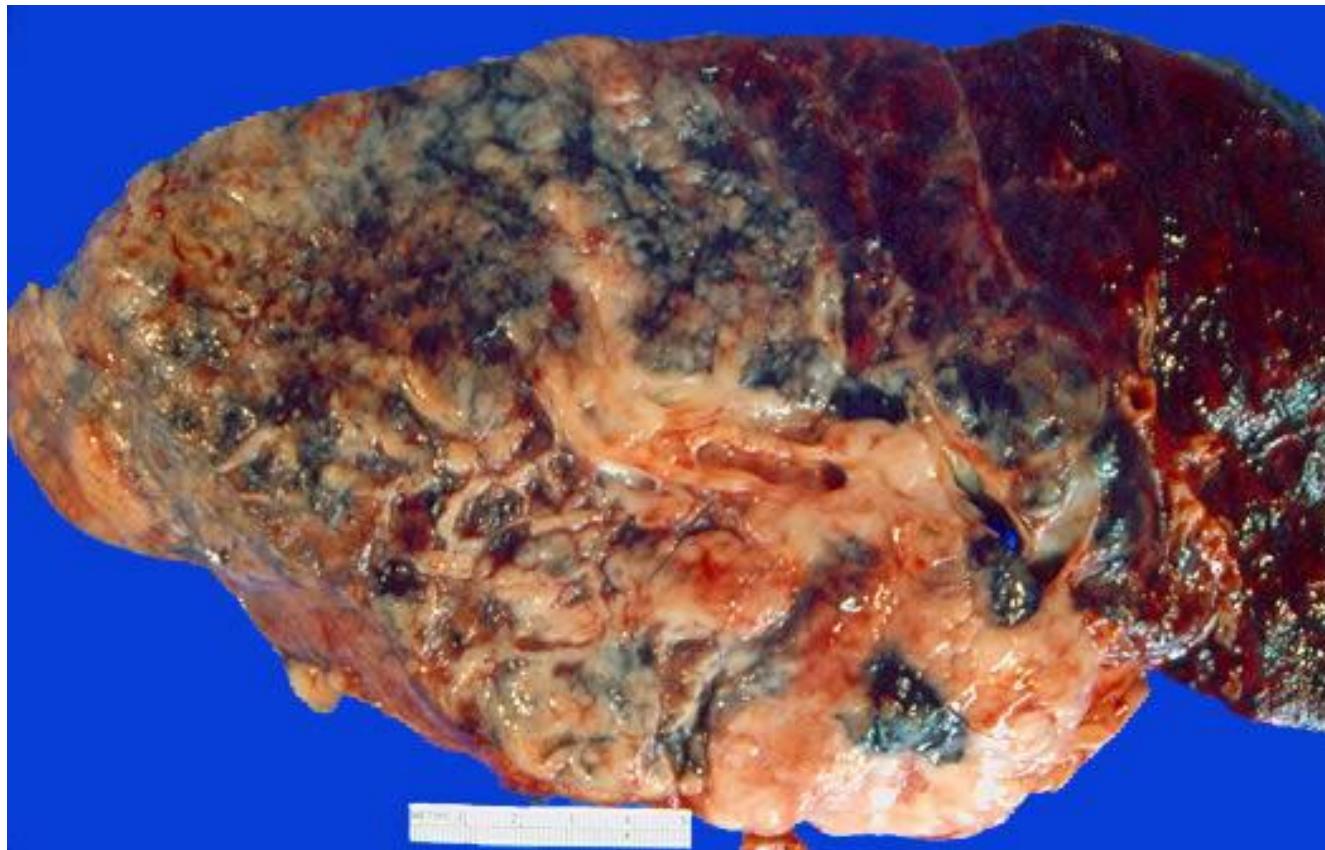
- Apresenta-se como massa perihilár, frequentemente com metástases extensas para linfonodos.
- Aos cortes: mole e brancascento, podendo exibir necrose e hemorragia.
- O tumor se dissemina-se ao longo dos brônquios, através da submucosa e circunferencial.

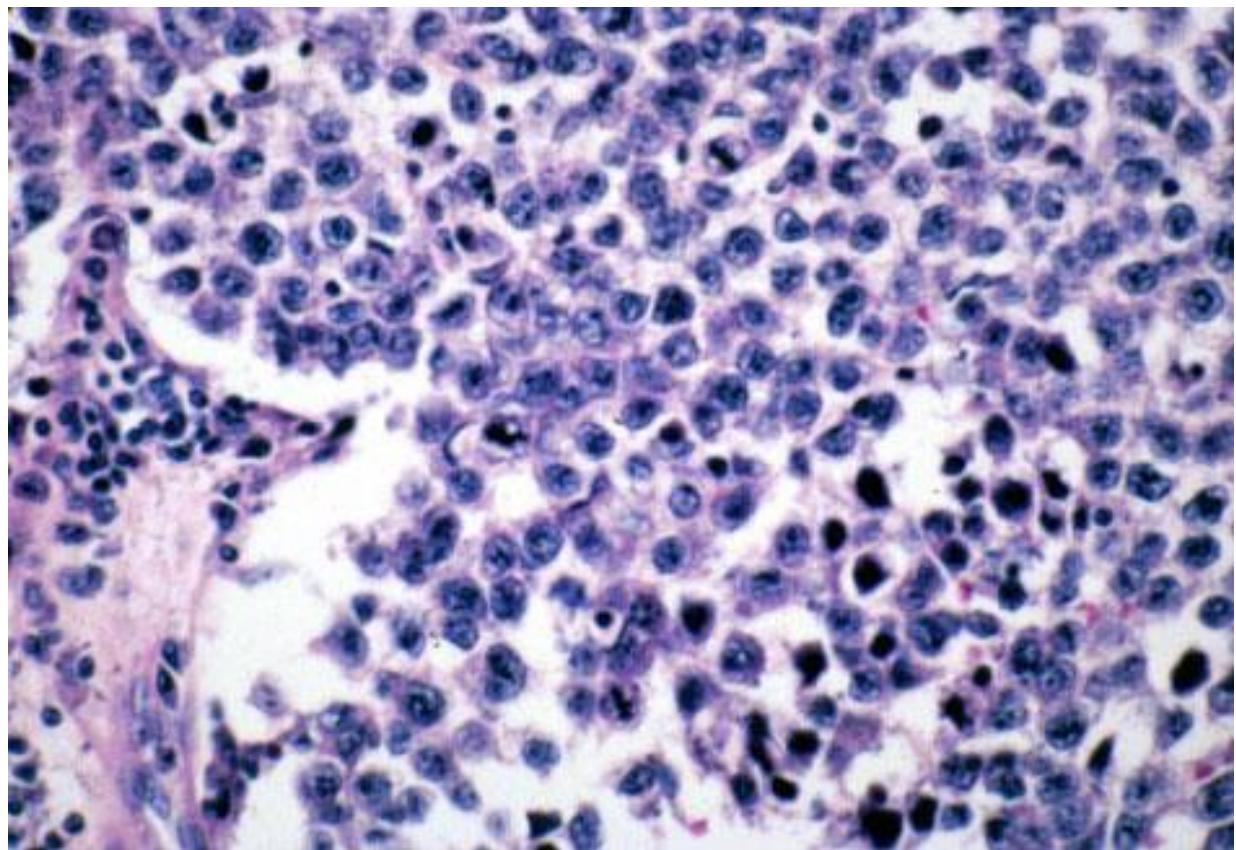
Carcinoma de Pequenas Células

Geralmente de localização central

Fortemente associado com o tabagismo crônico

É o mais agressivo dos tumores pulmonares, cresce rapidamente, produzindo muitas metástases e levando o paciente ao óbito em pouco tempo.





Micro

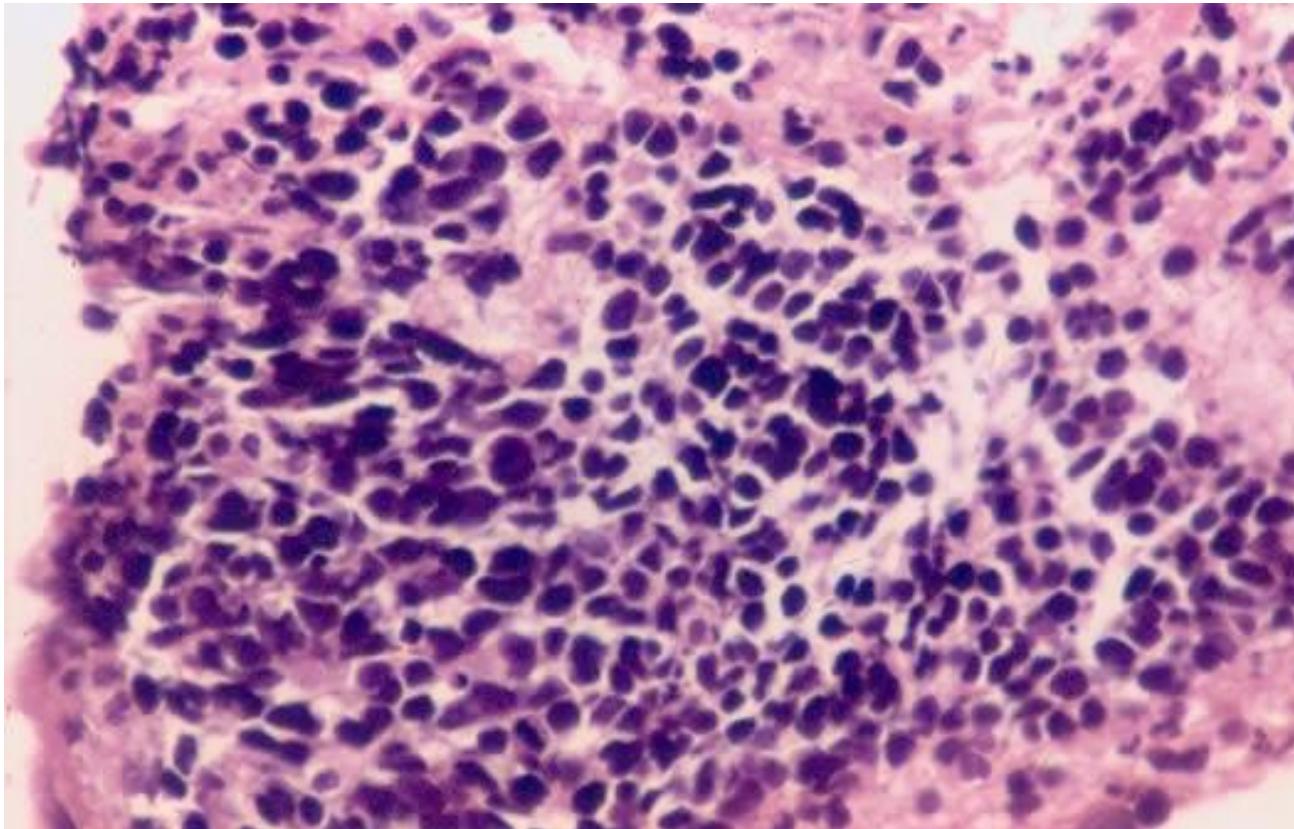
- Pequenas células com núcleo redondo, azulado a preto, com citoplasma esparso.
- A ME revela que algumas células contém grânulos neurosecretores, indicando que se originam de células neuroendócrinas.

As células lembram linfócitos, mas são arranjadas em "clusters".

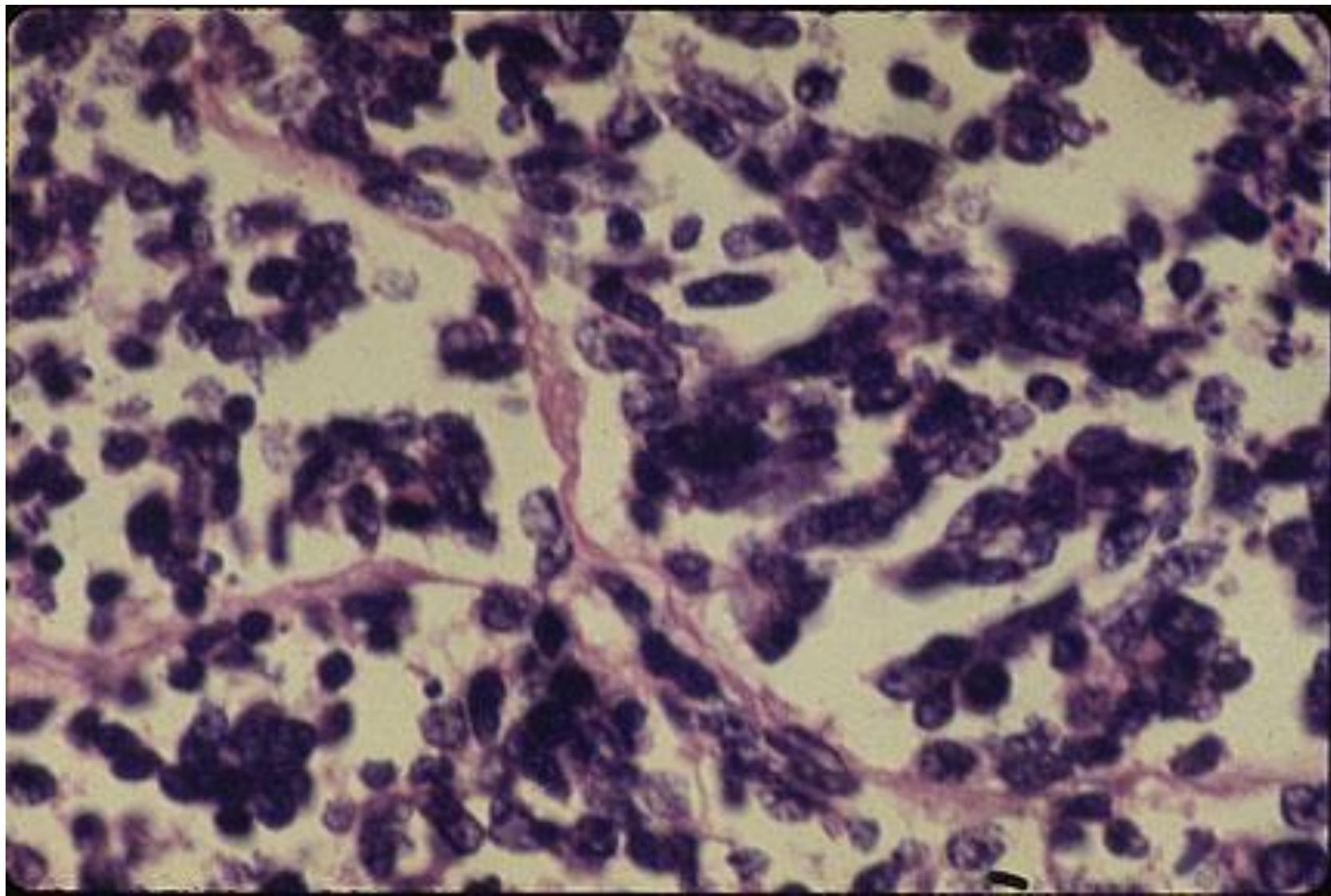
Ca de Pequenas Células

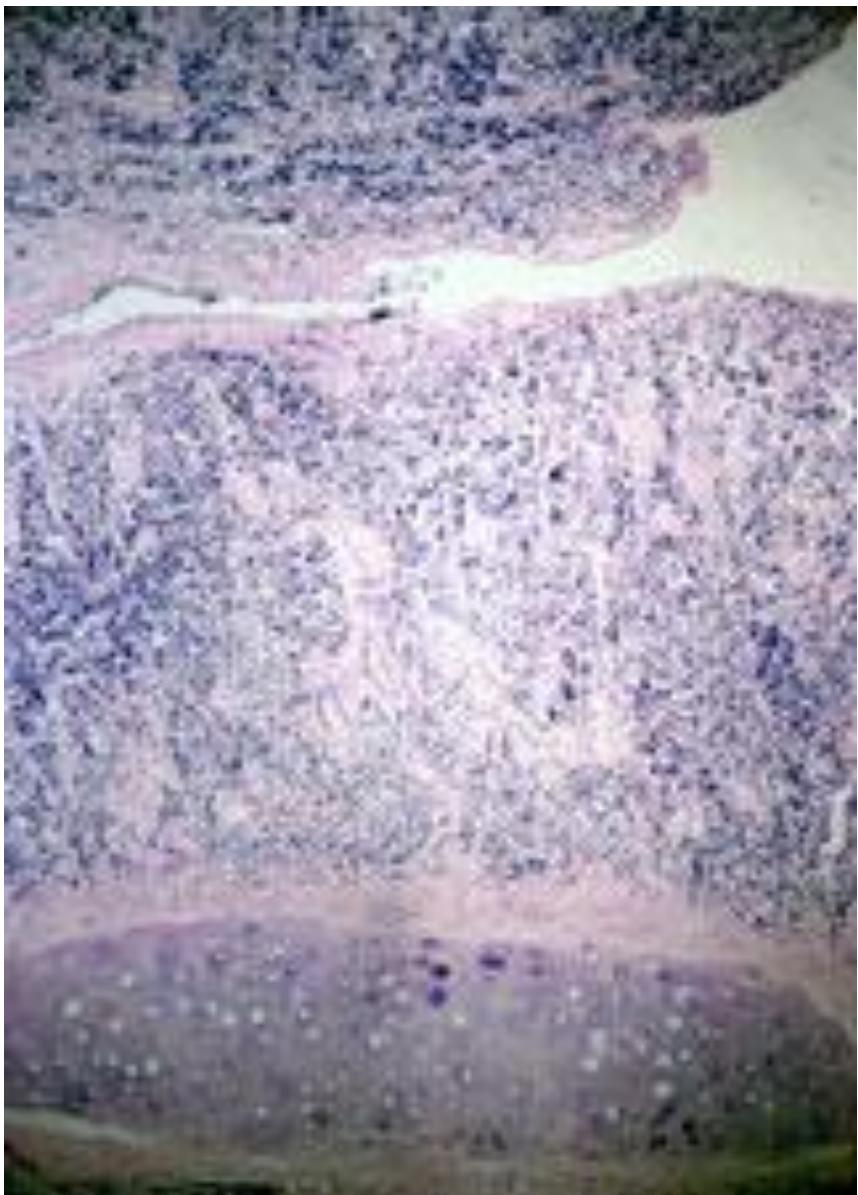
Constituído por células pequenas, redondas, com pouco citoplasma, parecidas com linfócitos.

Geralmente há muita necrose em virtude de seu rápido crescimento.

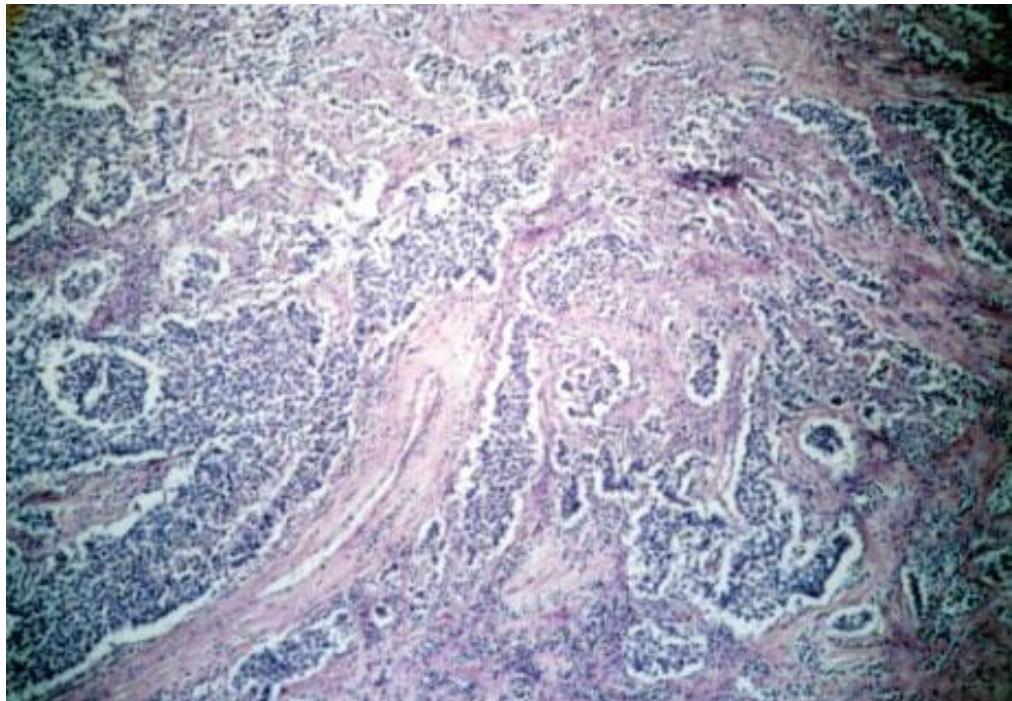


Carcinoma de Pequeñas Células

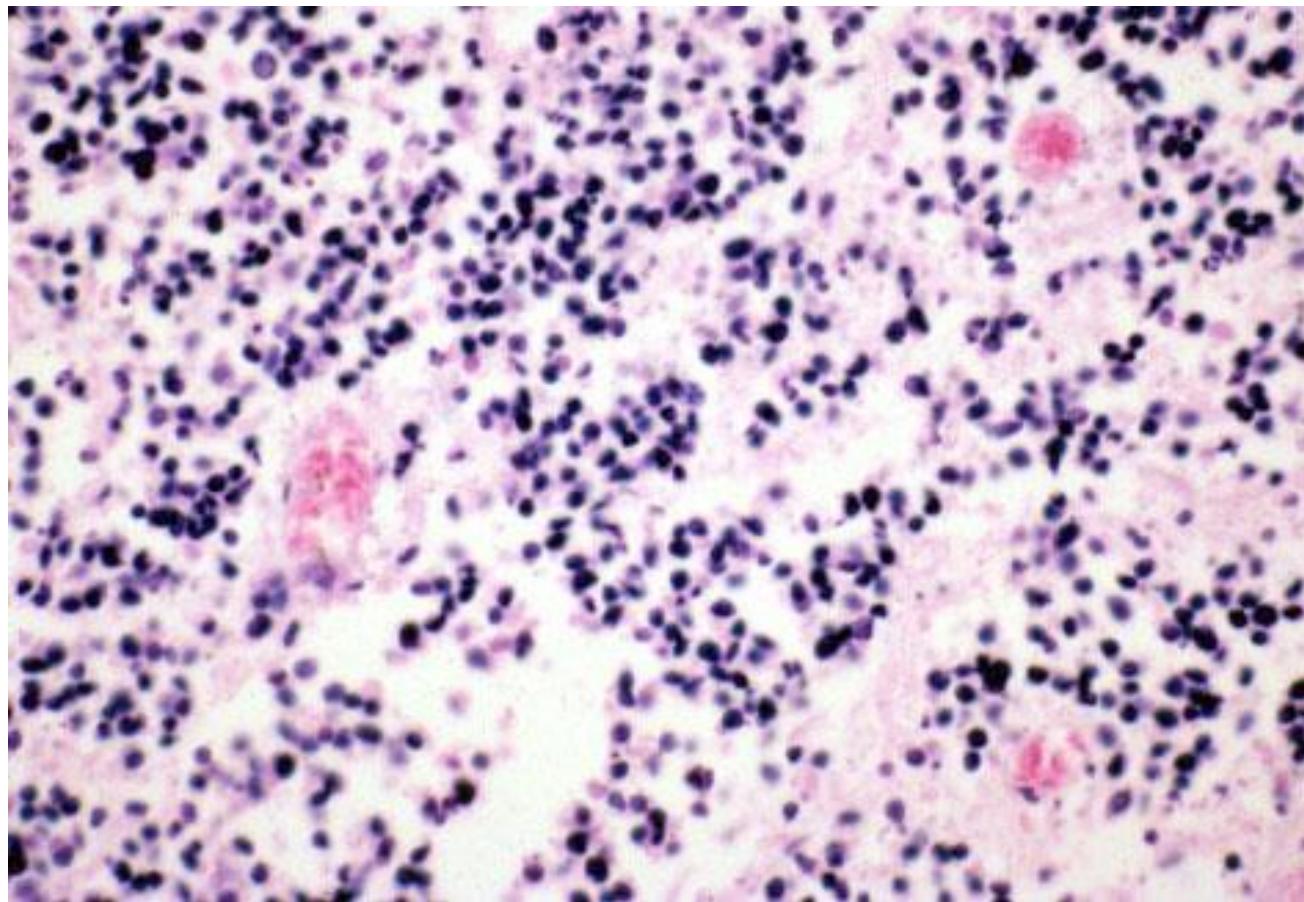




Brônquio: lúmen bronquial é estreitado por uma massa de pequenas células escuras



Carcinoma de Pequenas Células

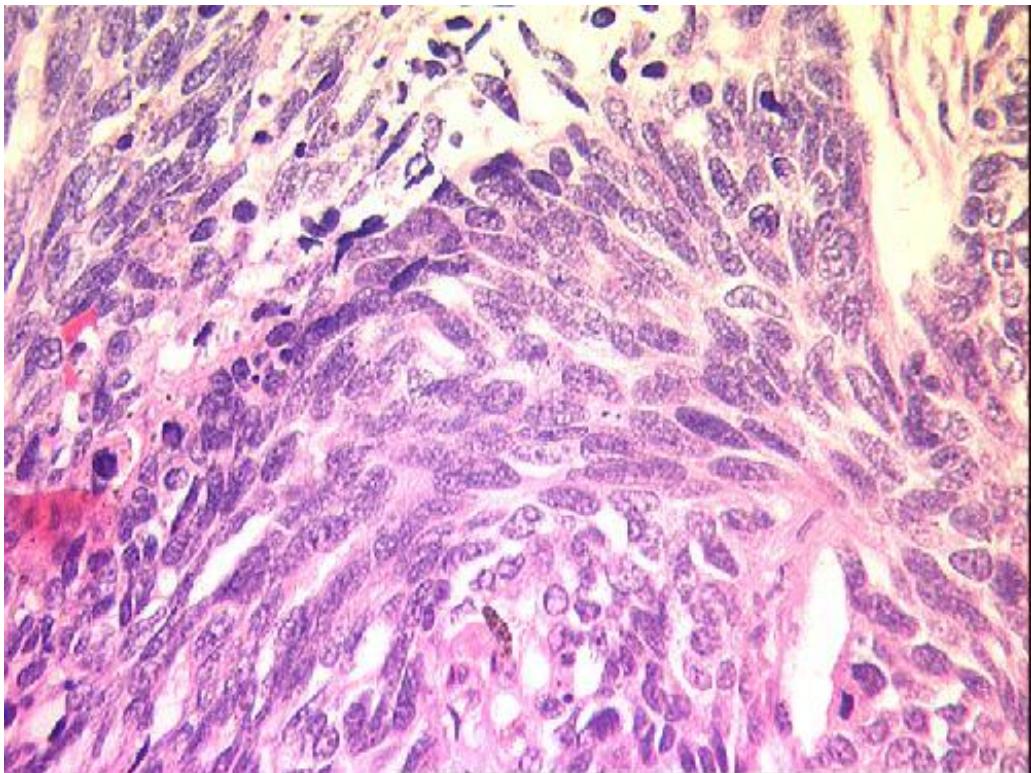


Células tumorais
pequenas
(aproximadamente
2xx o tamanho de um
linfócito)

Carcinoma de Grandes células

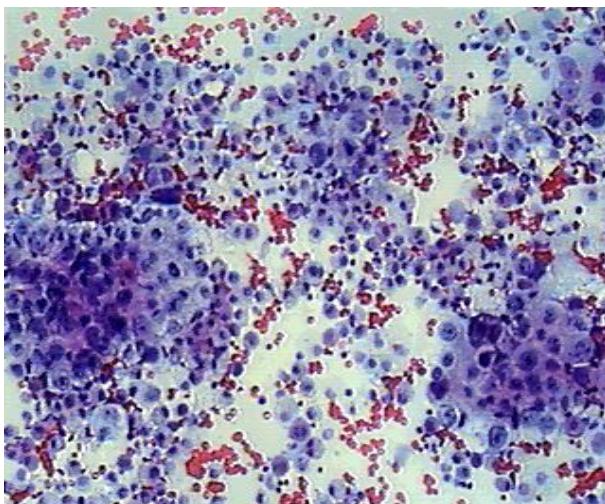
É um diagnóstico de exclusão em um carcinoma de células não-pequenas, pouco diferenciado, que não exibe características de diferenciação escamosa ou glandular.

Responsável por 10% de todos os tumores pulmonares invasivos.

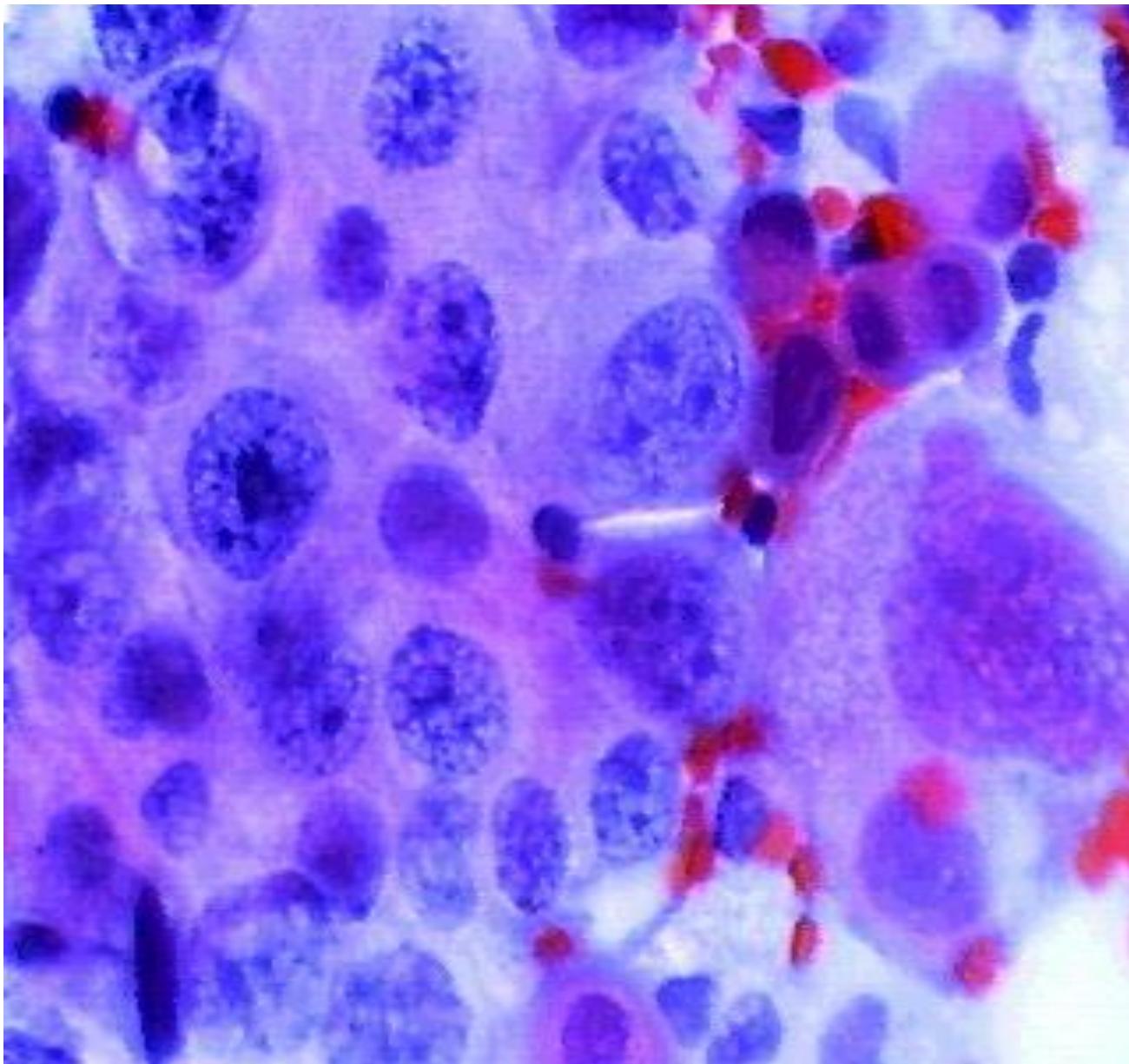


Micro

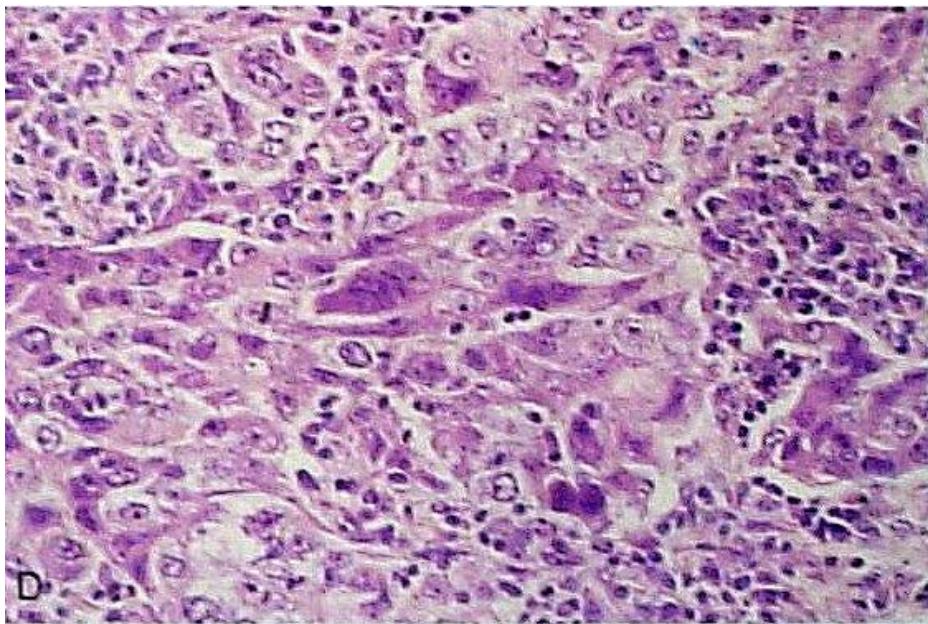
- Células grandes com citoplasma amplo
- Núcleos com nucléolos proeminentes e cromatina vesicular.
- Alguns apresentam células gigantes pleomórficas ou células fusiformes.



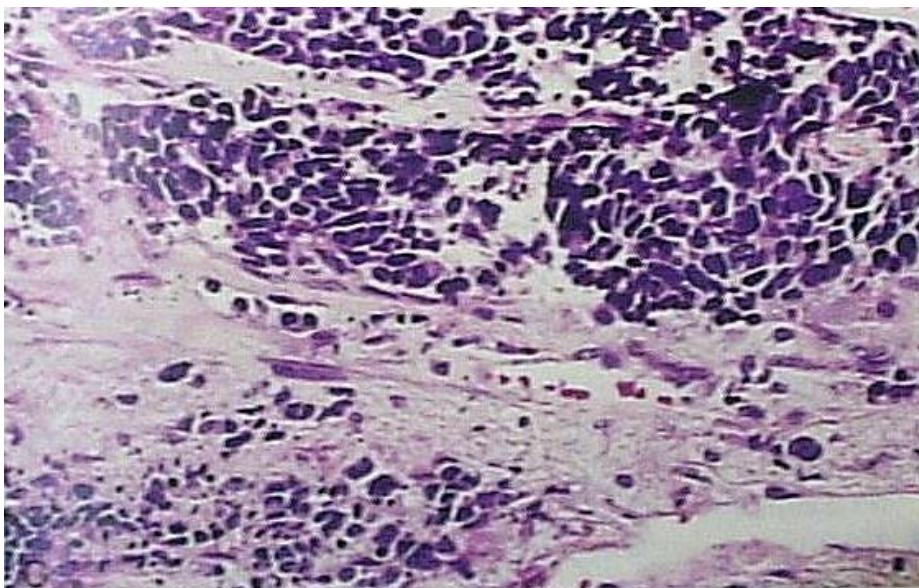
Células grandes indiferenciadas, com “clusteres” irregulares e pleomorfismo.
Ausência de glândulas ou queratinização.



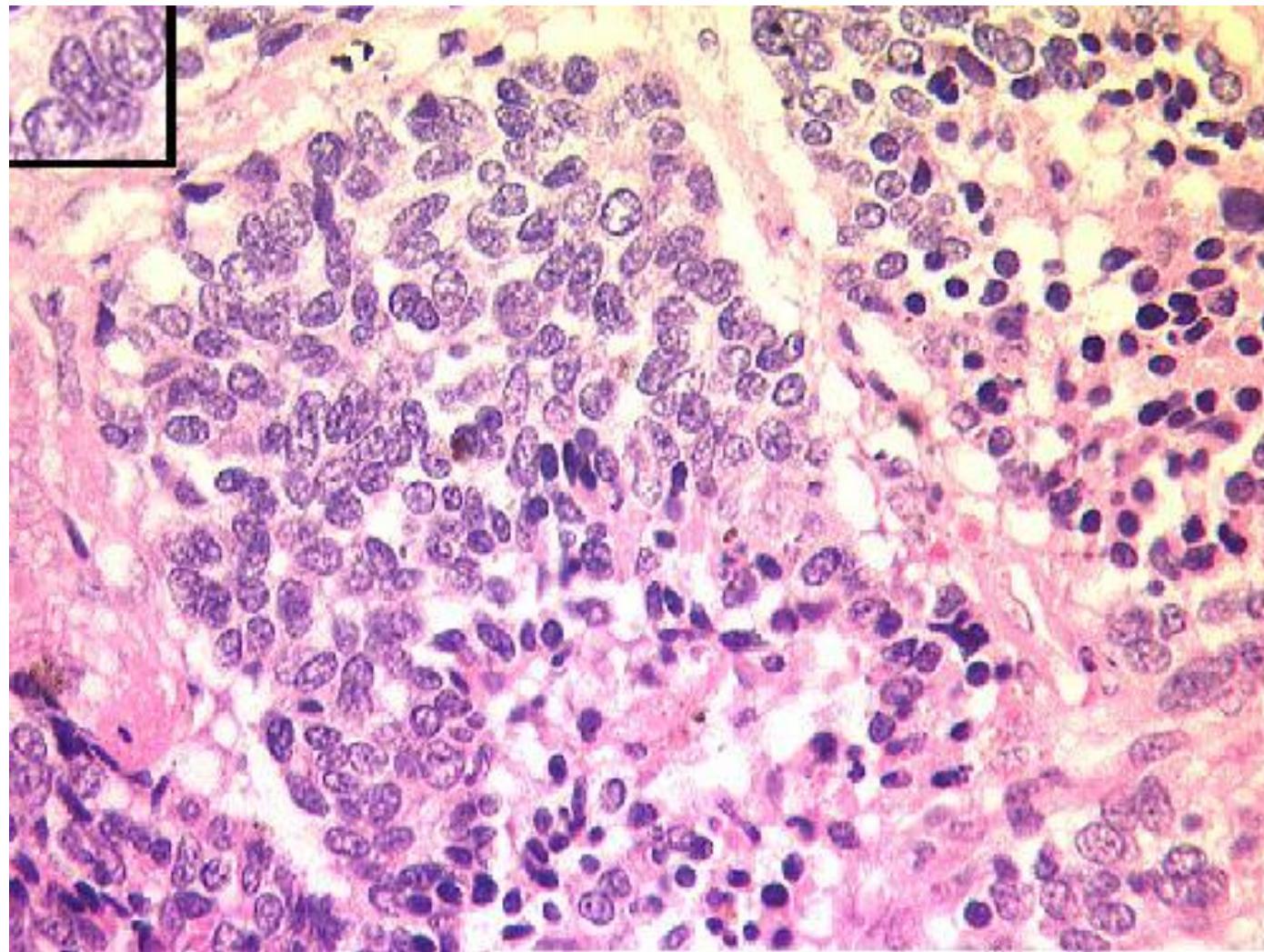
Células grandes indiferenciadas. Núcleo grande com nucléolo proeminente, pleomorfismo.



Ca de Grandes Células



Ca de Pequenas Células



**Mistura de Ca
Pequenas células e
Não Pequenas
células**

**Cariorrexis está
presente e é
característica de
Ca de Pequenas
células.**

Tumor Carcinóide

Não tem relação com o tabagismo.

Cresce lentamente podendo ser curado cirurgicamente.

Menores de 40 anos.

Geralmente formam massas arredondadas intrabrônquicas, sem ulceração.

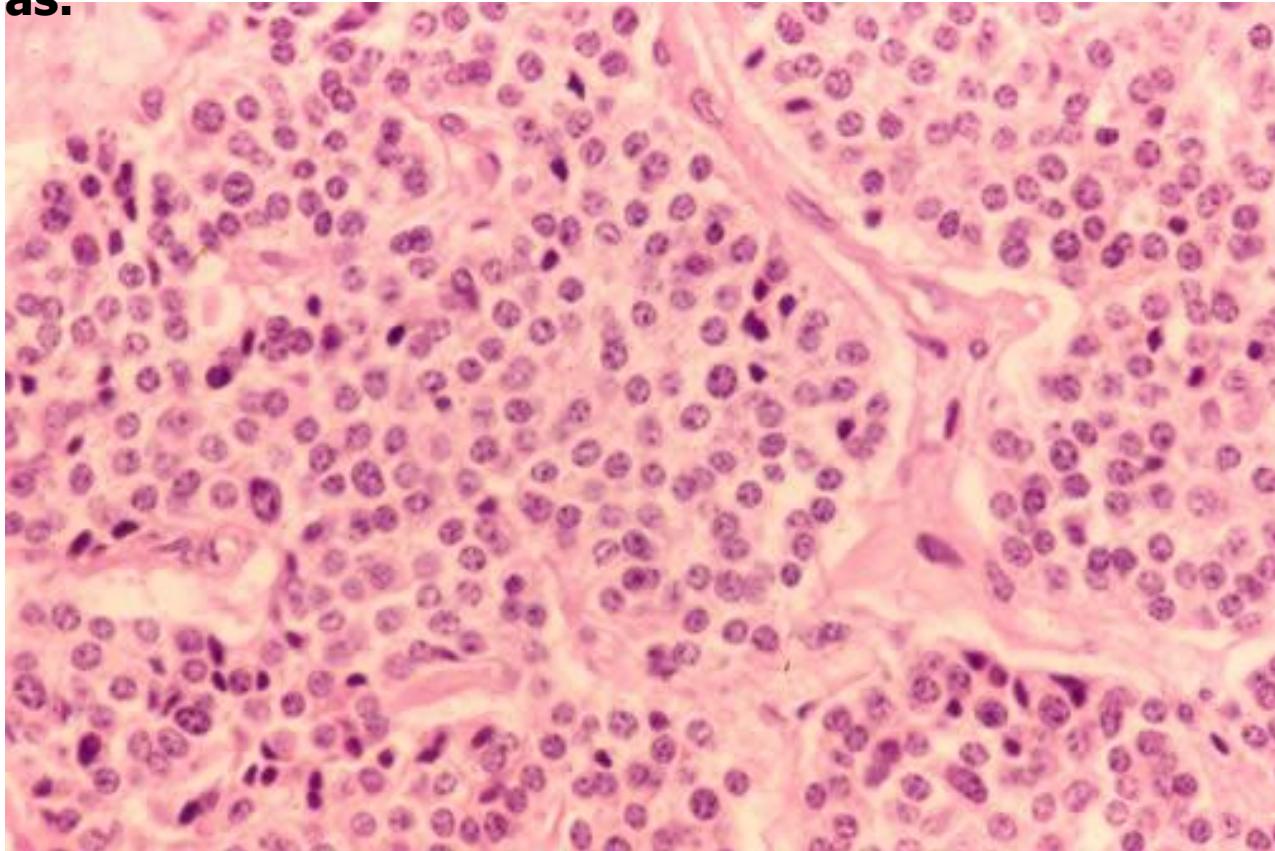


Tumor encontra-se no interior do brônquio, obstruindo-o.

Tumor Carcinóide

Formado por cordões, massas ou pequenos grupos de células separadas por delicadas traves conjuntivas.

Células com núcleos redondos, sem pleomorfismo e mitoses raras.



- ❖ Hoje sabemos que tanto os Ca de pequenas células quanto os tu Carcinóides são constituídos por células neurosecretoras, representando portanto os extremos mal diferenciado(Ca pequenas células) e bem diferenciado (Tu carcinóide).

O curso clínico do câncer de pulmão depende de uma série de fatores. O tipo histológico e o estadiamento são importantes para se estabelecer o tratamento e o prognóstico.

O estadiamento é baseado na sua extensão. Para isso utilizamos o Sistema TNM e avaliamos:

T: Tumor no que diz respeito ao seu tamanho e extensão local (até 3cm de diâmetro ou mais)

N: Nódulos (metástase nos linfonodos regionais, que são os linfonodos mediastinais hilares,paratraqueais, subcarinais)

M: Metástases (metástases em outros órgãos ou linfonodos distantes)