

NEOPLASIA DE PULMÃO - FISIOPATOLOGIA

LUNG NEOPLASIA - PATHOPHYSIOLOGY

Alice Cabral Barbosa¹

Arthur de Oliveira Arantes²

Jéssica de Almeida Sousa³

Maria Carolina Rios Fonseca⁴

Sarah Mitsue de Castro Matsuoka⁵

Resumo: O objetivo desse artigo é explorar os principais aspectos que definem as neoplasias de pulmão com ênfase em sua fisiopatologia, seu perfil epidemiológico e sua conduta clínica desde o diagnóstico, tratamentos disponíveis e meios de prevenção baseados em revisão de literatura

científica.

Palavras chaves: neoplasia de pulmão, oncologia, fisiopatologia, tabagismo

Abstract: The objective of this article is to explore the main aspects that define lung neoplasms

1 Médica residente em Clínica Médica do Complexo de Saúde São João de Deus

2 Médico. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

3 Médico. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

4 Médica residente em Pediatria do Hospital Regional de Taguatinga

5 Médica residente Clínica Médica do Programa de Residência Médica Integrada da Secretaria de Saúde do Distrito Federal



with emphasis on their pathophysiology, their epidemiological profile and their clinical management since diagnosis, available treatments and means of prevention based on a review of scientific literature.

Keywords: lung cancer, oncology, pathophysiology, smoking

INTRODUÇÃO

A maioria dos carcinomas de pulmão, de modo semelhante ao câncer em outros locais, surge pelo acúmulo gradual de anormalidades genéticas que transformam o epitélio brônquico benigno em um tecido neoplásico. Diferentemente de diversos outros cânceres, o principal estímulo ambiental conhecido, causador da lesão, é o tabaco. Diversas variedades de tumores benignos e malignos podem sur-

gir no pulmão, porém 90% a 95% consistem em carcinomas, aproximadamente 5% são carcinoides brônquicos e 2% a 5% são neoplasias mesenquimais e outros tipos diversos. (Kumar, Vinay; et al, 2013)

O consumo de tabaco é a principal causa de câncer de pulmão, um fato firmemente estabelecido em meados do século XX. Em muitas partes do mundo, especialmente em países com economias em desenvolvimento, o uso do cigarro continua a aumentar, e junto com ele, a incidência de cânceres de pulmão. Apesar de o tabagismo ser responsável pela maior parte dos casos, existem outros fatores de risco importantes para o desenvolvimento da doença como: exposição à carcinógenos ocupacionais e ambientais – como aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos –, a alguns metais, à po-



luição do ar, repetidas infecções pulmonares, histórico de tuberculose, deficiência e excesso de vitamina A. (Kasper, Dennis; et al, 2009)

METODOLOGIA

A metodologia utilizada para o desenvolvimento do trabalho foi a revisão de literatura. Foram pesquisados artigos nas seguintes bases eletrônicas de dados: SciELO, PubMed, Lilacs, MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e sites como Instituto Nacional do Câncer (INCA) e do Ministério da Saúde (MS), que publicaram informações sobre o câncer de pulmão; e pesquisas comparativas em livros acadêmicos. O período coberto pelo estudo foi principalmente entre 2000 a 2017, com prioridade aos artigos dos últimos 10 anos.

Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: câncer de pulmão, neoplasias, detecção precoce de câncer de pulmão, tratamento de câncer de pulmão, diagnóstico de câncer de pulmão, estadiamento do câncer de pulmão, epidemiologia de neoplasias pulmonares, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, gene, oncogene, supressores tumorais, carcinomas, mesotelioma, ciclo celular, via bioquímica, asbesto, fatores de risco para neoplasias pulmonares, quadro clínico de neoplasia pulmonar, características histológicas, prognóstico, impacto social e biópsia.

Estabeleceu-se como critério de inclusão: artigos científicos obtidos na íntegra (re-digidos em português, inglês e espanhol) e que abordassem o tema escolhido. Além de livros específicos da área médica relacionada ao tema. A qualidade da



produção dos artigos foi, principalmente, de revistas com qualis-capes A e B, sendo selecionados, ao todo, 78 artigos para a realização dessa revisão.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer entre homens e mulheres, ultrapassando o câncer colorretal, o câncer de mama e o câncer de próstata. Os últimos estudos epidemiológicos corroboram a gravidade dessa patologia: as estimativas da sociedade americana do câncer em 2016 afirmam que existem cerca de 222.500 novos casos de câncer de pulmão (116.990 em homens e 105.510 em mulheres) nos Estados Unidos. O Brasil, por sua vez possui cerca de 28.220 novos casos (17.330 em homens e 10.890 em mulheres), também em 2016, segundo o

Instituto Nacional do Câncer no Brasil. (INCA, 2015)

Os homens, fumantes ou não, possuem mais chance de desenvolver a patologia, sendo que a probabilidade é de 1 em 14, enquanto para uma mulher, esse risco é de cerca de 1 em 17. Esse risco é muito maior em fumantes do que em não fumantes. Além disso, os homens da raça negra têm 20% mais chances de desenvolver câncer de pulmão do que os brancos. (INCA, 2015)

FISIOPATOLOGIA

A principal causa de câncer de pulmão é o fumo, sendo que os fumantes apresentam um risco até vinte vezes maior do que não fumantes. A descontinuação do cigarro pode reduzir para nove vezes ou menos a depender do período de privação, mas o risco de ex-fumantes parece não



se equalizar com aquele de não fumantes. A exposição a tabaco ambiental tende a aumentar o risco em 25% (estatística oriunda de estudos comparativos entre não fumantes casados com fumantes e não fumantes por muitos anos). (Nana-Sinkam SPN et al. , 2013)

Fatores de risco não tabágicos incluem sílica, asbestos, arsênico, crômio (especialmente o hexavalente), níquel, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, bisclorometiléter, gás mostarda, radiação ionizante e radiação alfa (de radônio e urânio, por exemplo). Alguns estudos também sugerem que o HIV confere um risco aumentado. (Calvayrac O et al, 2017)

Doenças pulmonares anteriores (como bronquite crônica, enfisema e tuberculose) também estão associadas a um risco aumentado. Polimorfismos do citocromo P450 (especial-

mente da CYP1A1) e fragilidade cromossômica estão associados a um risco aumentado, assim como mutações no RB (retinoblastoma) e no p53 (síndrome de Li-Fraumeni). (Nana-Sinkam SPN et al. , 2013)

Locus associados com o câncer de pulmão incluem o 5p15, o 6p21 e o 15q25 (reguladores dos receptores nicotínicos e da produção de telomerase). Uma rara mutação na linhagem germinativa (T790M) que altera o receptor do fator de crescimento epidérmico pode estar relacionada, assim como um locus de suscetibilidade no braço longo do cromossomo seis. No entanto, nenhuma dessas alterações foi usada com sucesso em um cenário clínico. (Nana-Sinkam SPN et al. , 2013)

Assim como a maioria dos tipos de câncer, as neoplasias de pulmão são causadas por se-



quências específicas de mutações genéticas que se desenrolam de tal forma que o tumor resultante possui seis características, a saber: autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a seus inibidores de crescimento, evasão da apoptose, potencial aumentado da replicação, angiogênese sustentada e capacidade de invadir outros tecidos e metastatizar. Esses eventos são secundários a mutações de perda de função em genes supressores de tumor e ganho de função em oncogenes. Nos seguintes parágrafos, serão detalhados as principais vias metabólicas envolvidas no desenvolvimento do câncer pulmonar e seus genes correspondentes. (Savas P et al., 2013)

Os genes RAS são uma família de oncogenes (HRAS, KRAS e NRAS no genoma humano) que codificam uma proteína G pequena a qual possui

dois estados. No estado quiescente, a proteína se liga a uma molécula de GDP; no excitado, GTP. A RAS é permanentemente ancorada ao lado citoplasmático do plasmolema através de um domínio farnesyl. Em resposta à ligação de um fator de crescimento (EGF, por exemplo) ao seu receptor, uma família de proteínas liberadoras de guanina substitui o GDP por um GTP, ativando a RAS. A RAS ativada se liga a RAF1 a qual fosforila a MEK. Esta, por sua vez, fosforila a MAPK, que se transloca para o núcleo e ativa a ELK1. Esta, em conjunto com a SRF, estimula a transcrição e tradução de vários genes necessários para o crescimento e replicação celular. (Savas P et al., 2013)

Em situações normais, tal como supracitada, a RAS apresenta uma atividade intrínseca de GTPase. Dessa forma, a



proteína regula sua própria inativação. Como essa reação tende a ser lenta, existem grupos de enzimas responsáveis por acelerá-la (por exemplo, as proteínas ativadoras da GTPase). (Steven JW et al, 2005)

Assim, pode-se deduzir que quaisquer mutações que provoquem ativação constitutiva da via RAS podem levar ao desenvolvimento de uma neoplasia. (Nana-Sinkam SPN et al. , 2013)

O gene supressor tumoral RB codifica a proteína nuclear RB, a qual, assim como a RAS, possui duas formas: ativa e inativa. A primeira ocorre quando a RB está hipofosforilada. Nesse caso, a proteína se liga ao fator de transcrição E2F. Este é responsável pela transcrição da ciclina, a qual se liga à quinase dependente de ciclina2 (CDK2), iniciando a replicação do DNA durante a fase S. A ligação da RB ao

E2F impede sua interação com o DNA e, conseqüentemente, para o ciclo celular na fase G1. (Nana-Sinkam SPN et al. , 2013)

O ponto de transição entre as fases G1 e S é de extrema importância para o ciclo celular, devido ao fato de que não há retorno após a transgressão deste ponto, isto é, a célula irá se duplicar. (Nana-Sinkam SPN et al. , 2013)

Muitos sinais mitogênicos levam a superexpressão da ciclina D, a qual, juntamente, com as CDK 4 e 6 fosforilam a RB. Durante o subseqüente ciclo celular, a RB é, novamente, desfosforilada por fosfatases. Portanto, mutações ou outras alterações que levem a redução da atividade da RB podem provocar falência na parada normal do ciclo celular de células danificadas com resultante geração de neoplasias. (Steven JW et al, 2005)



O gene TP53 é um importante supressor tumoral, localizado no locus 17p13.1, que codifica a proteína p53. Devido a sua importância tanto para a origem, quanto para a progressão do câncer, essa proteína é conhecida como “guardiã do genoma”. São diversas as vias pelas quais a p53 regula o crescimento e a replicação celular. Entretanto, há três principais mecanismos, que serão explicados nos seguintes parágrafos. (Steven JW et al, 2005)

A primeira via envolve a ativação, pela p53, da transcrição dos membros da família mir34 de micro RNAs (mir34a e mir34c). Este conjunto de moléculas se liga a RNA mensageiros específicos de forma a impedir a tradução de genes promotores do crescimento (quinase dependente de ciclina, por exemplo) e de genes anti-apoptóticos (BCL2). Isto é, a proteína p53 inibe o que

impede a apoptose, como fora demonstrado acima. (Payne LS et al, 2014)

A segunda via é iniciada pela transcrição p53 dependente pelo inibidor de CDKN1A, também conhecido como p21, e da proteína GADD45. Enquanto aquela impede os complexos ciclina-CDK e a fosforilação da RB, esta auxilia no reparo do DNA. (Payne LS et al, 2014)

A terceira via está associada com a transcrição direta de genes pró-apoptóticos causada pela p53. Interessantemente, esta via somente é ativada quando as demais falham. Isso decorre das diferentes afinidades da p53 pelas regiões promotoras dos seus genes alvos. Dessa forma, a afinidade da proteína pelos genes interruptores do ciclo celular e reparadores do DNA é maior que aquela pelos genes pró-apoptóticos. (Payne LS et al, 2014)



A meia-vida da p53 é muito curta, pois ela sofre de degradação dependente de MDM2. Em condições de estresse celular, a p53 é fosforilada por duas proteíno-quinases: ATM e ATR. Isso impede sua degradação e ativa as vias descritas anteriormente. (Calvayrac O et al, 2017)

Em linhas gerais, a p53 tem funções amplas e extremamente necessárias para a manutenção da integridade do DNA, evitando-se, assim, mutações e possíveis neoplasias. (Payne LS et al, 2014)

O gene INK4a/ARF, localizado no locus 9p21, codifica as proteínas p14 e p16. A p16 irá inibir a quinase dependente de ciclina a qual, por sua vez, hiperfosforila a pRB (proteína do retinoblastoma), causando falha na parada do ciclo celular. Dessa forma, fica entendido que uma mutação nesse gene irá desencar-

dear um aumento do crescimento tumoral. Adicionalmente, a p14 tem como função primordial inibir a degradação da proteína p53. Entretanto, essa degradação somente ocorre se associada com a proteína MDM2 (murino duplo minuto 2). (Calvayrac O et al, 2017)

O gene PTEN, localizado no locus 10q23.3, é outro gene supressor tumoral e codifica a proteína PTEN (Phosphatase and Tensin homolog). Sua principal função é antagonizar a via do PKB, desfosforilando o fosfatidilinositoltrifostfato (PIP3) em fosfatidilinositolbifostfato (PIP2). O PIP 3 tem função de ativar a molécula PKB que, através da mTOR, é responsável por induzir o crescimento, proliferação e sobrevivência celular. Não obstante, a PTEN inibe a fosforilação do MDM2, impedindo que este se associe com a proteína p14. O



complexo MDM2-p14 é responsável por inativar a proteína p53. (Calvayrac O et al, 2017)

O gene PIK3CA trabalha na contramão da mesma via regulada pela PTEN, transformando o PIP2 em PIP3 de forma que é aumentada a ativação da PKB. Portanto, esse gene pode ser descrito como oncogene. (INCA, 2015)

Ainda nessa mesma via, o LKB1, localizado no locus 19p13, provoca ativação da AMPK a qual inibe o mTOR. Dessa forma, o LKB1 funciona como um supressor tumoral. (Savas P et al., 2013)

O gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) codifica um receptor transmembrana composto por três partes principais: uma subunidade extracelular responsável pela ligação do fator de crescimento; uma cadeia transmembra-

na e uma subunidade intracelular composto por dois domínios de tirosina quinase. Em condições fisiológicas, a ligação do fator de crescimento ao domínio extracelular do receptor provoca autofosforilação dos domínios de tirosina-quinase citoplasmáticos, ativando-os. Em consequência disso, estes se comunicam com a cascata da RAS downstream, aumentando sua atividade. (Savas P et al., 2013)

De forma análoga, o FGFR e o C-MET também são receptores transmembrana de fatores de crescimento com dois domínios intracelulares de tirosina-quinase. O primeiro responde ao fator de crescimento de fibroblastos; e o segundo, ao fator de crescimento de hepatócitos. Assim como o EGFR, ambos possuem uma comunicação downstream com a cascata da RAS. [(INCA, 2015)



A partir dessa descrição, é fácil compreender que mutações que provoquem a ativação constitutiva dos receptores FGFR, C-MET e EGFR podem levar à replicação celular desordenada e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de neoplasias. Além disso, pode-se, também, concluir que alterações nos domínios de tirosina-quinase (ALK, ROS1 e RET, por exemplo) podem desencadear um efeito semelhante. (Nana-Sinkam SPN et al, 2013)

Em se tratando do gene NF2, a proteína codificada é a merlin a qual atua de forma upstream na cascata da via bioquímica Hippo. Este processo é complexo e, sucintamente, inicia-se com a fosforilação, pela enzima quinase MST1/2, da molécula LATS1/2, a qual, por sua vez, irá ativar outras duas moléculas: YAP e TAZ que, como resultado

final, iniciará o processo de multiplicação celular. Como essa regulação é negativa, seu processo deficiente aumentará o processo de síntese celular e, por fim, acarretará em crescimento celular. (Pendharkar, Dinesh et al, 2013)

O gene BAP1, localizado no cromossomo 3p21.3, é conhecido como um gene supressor tumoral e codifica a proteína BRCA a qual desubiquitina as histonas no processo de ciclo celular. Esse papel é fundamental para a modulação da cromatina, transcrição gênica e reparo do DNA. (Nana-Sinkam SPN et al, 2013)

Recentemente, um novo receptor ligado à tirosina-quinase foi descoberto: DDR2. O principal ligante desse receptor é o colágeno. Interessantemente, apesar de estar associado à cascata RAS, de forma semelhante aos receptores supracitados, o



DDR2 parece funcionar como um supressor tumoral em alguns contextos. (Kasper, Dennis; et al, 2009)

Apesar do conhecimento vigente de todos esses genes e da sua comprovada relação estatística e, em alguns casos, causal com o câncer pulmonar, ainda não se sabe muito sobre a origem desses tumores. As células de origem das principais neoplasias de pulmão ainda não estão determinadas, embora se suspeite que o adenocarcinoma provenha de pneumócitos tipo 2; e o carcinoma de células pequenas, de células neuroendócrinas. (Nana-Sinkam SPN et al, 2013)

Além disso, devido a mutações da prole da célula original, esses tumores tendem a ser altamente resistentes a tratamentos e apresentam alta taxa de recidiva. Grande parte das mutações envolvidas na carcinogêne-

se pulmonar são direcionadoras da via bioquímica a ser utilizada por aquele tumor em específico, isto é, uma única mutação consegue produzir proteínas capazes de iniciar e manter o equilíbrio da célula tumoral. Isso significa que a ocorrência de uma mutação praticamente elimina a necessidade do desenvolvimento de outra para que o tumor sobreviva. Dessa forma, adenocarcinomas que apresentam mutações no EGFR geralmente não apresentam mutações no KRAS, sendo a recíproca verdadeira. (Nana-Sinkam SPN et al, 2013)



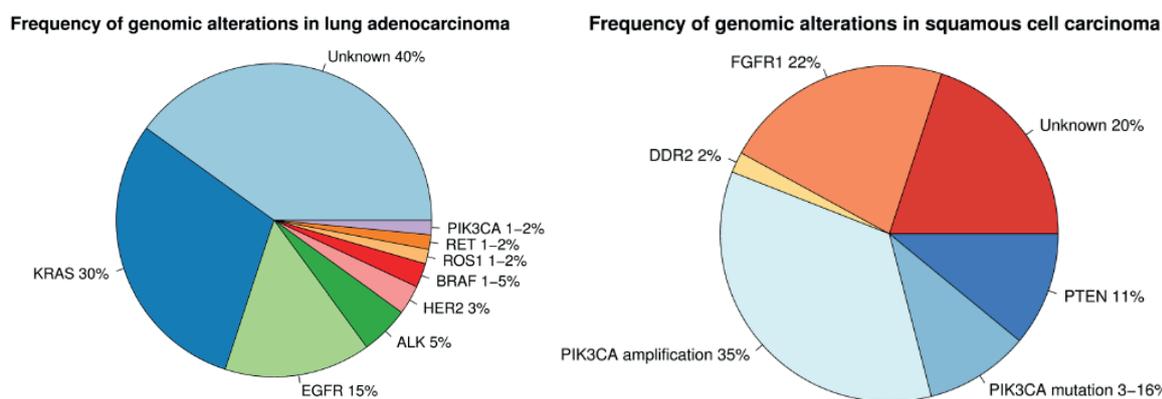


Figura 1 – Frequência das alterações genômicas em adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas

Ao final dessa parte, os parágrafos anteriores explicaram em como estão associados às fisiopatologias das neoplasias que serão estudadas nesse presente trabalho. Adicionalmente, exploraremos, com base nessa discussão, o modo como cada doença inicia seu processo fisiopatológico.

CONCLUSÃO

Para uma melhor e mais ampla abordagem sobre as neoplasias pulmonares, foram buscadas evidências na literatura,

observando-se que pessoas que têm câncer de pulmão estão suscetíveis a aparecimento de outros cânceres pulmonares. A influência de fatores hereditários, além de fatores como o tabaco, exposição à carcinógenos ocupacionais e ambientais, poluição do ar, repetidas infecções pulmonares, entre outros, é de suma importância durante a anamnese, a fim de verificar diagnósticos diferenciais. Quando diagnosticado e estadiado, por meio de exames e a clínica, soberana, o tratamento da neoplasia deve ser iniciado o mais precoce possível, pois a so-



brevidade do paciente pode aumentar conforme o tempo de início e a intervenção terapêutica de escolha. Cabe ao órgão competente da saúde, em cada país, estar atento a essa ampla lista de fatores de risco, além de tudo realizar campanhas de conscientização quanto ao uso do tabaco, seja ele indiscriminado ou não. A prevenção é de suma importância, e, na maioria dos casos, pode impedir ou minimizar a patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Kumar, Vinay; et al. Robbins patologia básica. Elsevier Brasil, 2013.

Kasper, Dennis; et al. Medicina Interna de Harrison. 18ª edição. Rio de Janeiro: Editora Artmed, 2009.

Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

Payne LS et al. Discoidin domain receptor 2 signaling networks and therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(6):900-4

Steven JW et al. Discoidin Domain Receptor 2 Mediates Tumor Cell Cycle Arrest Induced by Fibrillar Collagen. *JBiol Chem.* 2005;280(48):40187-40194.

Savas P et al. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5Suppl 5:S579-92.

Wendy AC. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;



5(Suppl 5):S479–S490.

Nana-Sinkam SPN et al. Molecular Biology of Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e30S-e39S.

Pendharkar, Dinesh et al. Molecular Biology of Lung Cancer – A Review. Indian J SurgOncol. 2013;4(2):120-124.

Calvayrac O et al. Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma. EurRespir J. 2017;49(4).

