

QUÈ EN SABEM DEL CÀNCER?

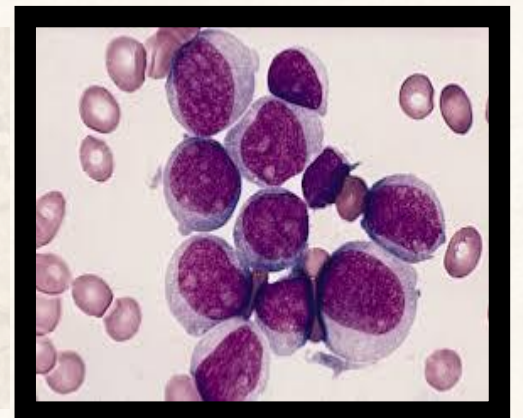
Associació de Gent Gran Viure i Conviure

Manresa

Juny 2023

Raquel Tomàs i Tutusaus

Metge de Família



CONCEPTE

Què és un càncer?

Una proliferació incontrolada de cèl·lules anormals caracteritzades per la seva pèrdua de diferenciació, per la seva multiplicació autònoma i indefinida i per la seva capacitat d'invasió local i de disseminació a distància

Nomenclatura

➔ Tumor

Tumefacció, inflor morbosa

Un furóncol és un tumor – Un mussol és un tumor – Un hematoma és un tumor – Un pòlip és un tumor
Un lipoma és un tumor – Un pòlip adenomatós de còlon és un tumor
Un melanoma és un tumor – Un pòlip maligne de còlon és un tumor

- * No tots els tumors són càncers – Qualsevol bony, massa o excrescència patològica pot rebre el nom de tumor
- * No tots els càncers donen lloc a tumors – Una leucèmia és un càncer amb un desenvolupament no tumoral

➔ Neoplàsia

Teixit nou que creix per mitjà de la multiplicació progressiva de les seves cèl·lules d'una manera autònoma i independent de la resta de teixit normal que l'envolta

Un lipoma és una neoplàsia – Un pòlip adenomatós de còlon és una neoplàsia
Un melanoma és una neoplàsia – Un pòlip maligne de còlon és una neoplàsia

- * No tots els tumors són neoplàsies – Només els tumors constituïts per una proliferació cel·lular no controlada
- * No totes les neoplàsies donen lloc a tumors – Una leucèmia és una neoplàsia amb un creixement no tumoral*
- * No totes les neoplàsies són càncers – Una neoplàsia benigna no és un càncer – Un lipoma no és un càncer

Tots els càncers són neoplàsies – Un càncer és una neoplàsia maligna

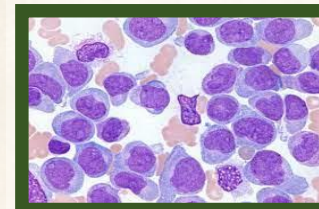


FURÓNCOL
Tumor
Neoplàsia
Càncer



LIPOMA
Tumor
Neoplàsia
Càncer

MELANOMA
Tumor
Neoplàsia
Càncer



LEUCÈMIA
Tumor
Neoplàsia
Càncer

CONCEPTE

Neoplàsia benigna

→ Neoplàsia benigna

Tumor derivat de la proliferació incontrolada de cèl·lules ben diferenciades sense capacitat per a envair el teixit adjacent ni per a disseminar-se a distància

Proliferació incontrolada (autònoma i indefinida) de cèl·lules ben diferenciades

- * Cèl·lules amb capacitat per a multiplicar-se de manera autònoma i indefinida
- * Cèl·lules amb capacitat per a mantenir la seva diferenciació cel·lular (característiques morfològiques i funcionals molt similars a les de la cèl·lula d'origen)*
- * Cèl·lules de multiplicació relativament lenta amb divisions cel·lulars (mitosis) de nombre relativament baix i de característiques normals**

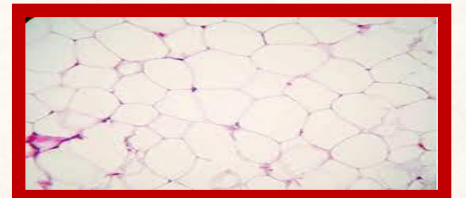
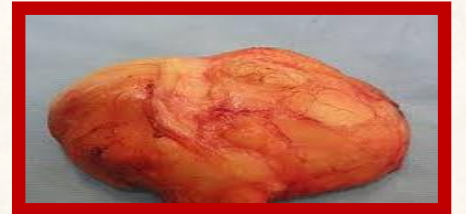
PARÈNQUIMA TUMORAL
CÈL·LULES NEOPLÀSIQUES

ESTROMA TUMORAL
TEIXIT CONNECTIU NO NEOPLÀSIC amb VASOS SANGUINIS i LIMFÀTICS

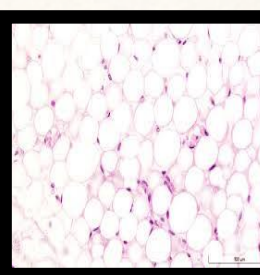
Totes les neoplàsies benignes creixen en forma de tumors localitzats

- * *Tumors de creixement lent sense capacitat per a envair el teixit adjacent ni disseminar-se a distància*
Multiplicació cel·lular relativament lenta i parcialment compensada pel manteniment de la mort cel·lular programada (apoptosi)
*Manteniment de les molècules d'adhesió cel·lular amb creixement cohesionat, incapacitat per a infiltrar-se entre les cèl·lules veïnes i incapacitat per a introduir-se a l'interior dels vasos limfàtics i sanguinis propers****
- * *Tumors de formes regulars, ben delimitats i sovint capsulats*****
Pla de separació clar entre el tumor i el teixit on s'ubica
Possibilitat d'exèresi quirúrgica completa amb absència de recidiva local postquirúrgica

LIPOMA 



TEIXIT ADIPÓS



CONCEPTE

Neoplàsia benigna

→ Neoplàsia benigna

Tumor derivat de la proliferació incontrolada de cèl·lules ben diferenciades sense capacitat per a envair el teixit adjacent ni per a disseminar-se a distància

Totes les neoplàsies benignes creixen en forma de tumors localitzats

** Tumors amb manifestacions clíniques quasi exclusivament locals*

Manifestacions clíniques derivades de la compressió del teixit on s'ubica (atròfia secundària amb pèrdua de funcionalitat) i/o de la compressió d'estructures o òrgans propers

*Baixa prevalença de necrosi i d'hemorràgia intratumorals**

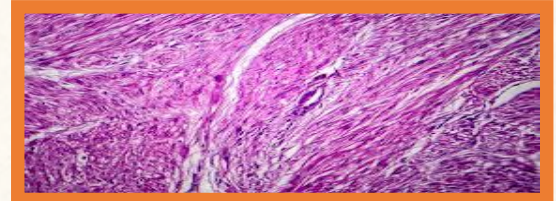
Possibilitat de manifestacions clíniques sistèmiques derivades de la producció tumoral de molècules amb activitat hormonal com ara determinats adenomes hipofisiaris

*El nom de la majoria de les neoplàsies benignes s'obté afegint el sufix -oma a una arrel relacionada amb la cèl·lula que prolifera o amb el teixit, estructura o òrgan al qual pertany***

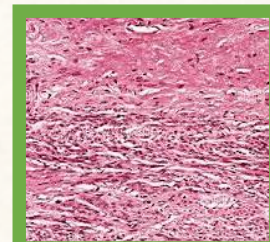
- *Papil·loma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'un epitel·li escamós estratificat o de tipus transicional*
- *Adenoma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'un epitel·li glandular*
- *Fibroma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'un fibroblast*
- *Lipoma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'un adipòcit*
- *Mioma o leiomioma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'una cèl·lula muscular llisa*
- *Rabdomioma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'una cèl·lula muscular estriada*
- *Angioma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'una cèl·lula endotelial d'un vas sanguini*
- *Limfangioma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'una cèl·lula endotelial d'un vas limfàtic*
- *Osteoma – Neoplàsia benigna on la cèl·lula que prolifera prové d'un osteoblast*

*Excepcions – MELANOMA – SEMINOMA – LIMFOMA – Neoplàsies malignes****

MIOMA UTERÍ



MIOMETRI



CONCEPTE

Neoplàsia maligna

→ Neoplàsia maligna

Proliferació incontrolada de cèl·lules anormals caracteritzades per la seva pèrdua de diferenciació, per la seva multiplicació autònoma i indefinida i per la seva capacitat d'invasió local i de disseminació a distància

Neoplàsia maligna = Càncer

Nomenclatura de les neoplàsies malignes

→ *Carcinoma – Neoplàsia maligna de cèl·lules epitelials*

Carcinoma escamós – Adenocarcinoma – Carcinoma de cèl·lules transicionals – Carcinoma hepatocel·lular

→ *Sarcoma – Neoplàsia maligna de cèl·lules d'origen mesenquimàtic*

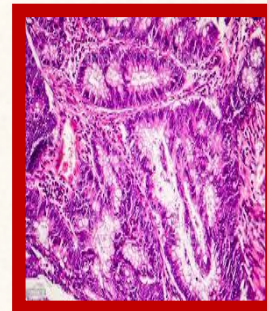
Fibrosarcoma – Liposarcoma – Osteosarcoma – Condrosarcoma – Leiomioma – Rabdomyosarcoma – Angiosarcoma

→ *Neoplàsies hematològiques*

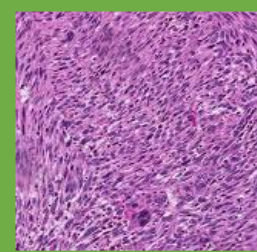
Leucèmies agudes – Síndromes mieloproliferatives cròniques – Limfomes – Síndromes limfoproliferatives cròniques – Mieloma

→ *Altres neoplàsies malignes com ara el melanoma, el mesotelioma, el teratoma maligne o les neoplàsies malignes del sistema nerviós*

**ADENOCARCINOMA
CÒLON**



**LEIOMIOSARCOMA
UTERÍ**



CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Nomenclatura de les neoplàsies malignes

➔ *Els termes d'ús comú com ara càncer de mama, càncer de còlon, càncer de pulmó, càncer de pròstata i equivalents són denominacions genèriques*

*Un càncer de qualsevol òrgan és una neoplàsia maligna originada en qualsevol cèl·lula d'aquell òrgan
Assimilació de la denominació genèrica amb el càncer més freqüent en aquella localització**

ESTRUCTURA HISTOLÒGICA CÒLON

Epiteli glandular

Cèl·lules neuroendocrines* - Limfòcits intraepitelials

Làmina pròpia

Teixit connectiu dens amb vasos sanguinis i limfàtics, plexes nerviosos i teixit limfoide

Muscular de la mucosa

Múscul llis

Submucosa

Teixit connectiu lax i teixit adipós amb vasos sanguinis i limfàtics i plexes nerviosos

Muscular interna i externa

Múscul llis

Serosa

Teixit connectiu lax amb vasos sanguinis i limfàtics

CÀNCER DE CÒLON

Adenocarcinoma de còlon

Més del 90% - Assimilació amb la denominació genèrica de càncer de còlon

Tumor carcinoide maligne

Neoplàsia maligna de les cèl·lules neuroendocrines - 1% dels càncers de còlon

Fibrosarcoma - Angiosarcoma - Limfangiosarcoma - Neurofibrosarcoma

Neoplàsies malignes de presentació excepcional o encara no descrites

Limfoma primari de còlon

Menys del 0,6% dels càncers de còlon

Leiomioma

Sarcoma de còlon més prevalent - 0,12% dels càncers de còlon

Liposarcoma

Neoplàsia maligna de presentació excepcional

LEUCÈMIA⁶

Denominació genèrica

Leucèmies agudes

Síndromes
mieloproliferatives
cròniques

Síndromes
limfoproliferatives
cròniques leucemitzades

LIMFOMA*

Denominació genèrica

Neoplàsia maligna
cèl·lules limfoides

Limfoma Hodgkin
Limfoma no Hodgkin
Mieloma múltiple

CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Característiques bàsiques de les neoplàsies malignes

→ *Proliferació cel·lular incontrolada*

*Divisió cel·lular autònoma i indefinida sense resposta als mecanismes de regulació
Pèrdua de la capacitat d'apoptosi (mort cel·lular programada) i de la capacitat de senescència replicativa**

→ *Anaplàsia cel·lular*

*Pèrdua de la capacitat de diferenciació amb regressió cap una estructura i funcionalitat cel·lular menys especialitzada i possibilitat de recuperació de característiques pròpies de les cèl·lules mare
Incapacitat per a generar una estructura tissular ordenada i funcional (anaplàsia tissular)*

→ *Elevada velocitat de creixement*

*Mitosis abundants bipolars i multipolars amb disminució de la durada del cicle de divisió cel·lular
Angiogènesi tumoral*

→ *Invasió local*

*Infiltració progressiva de la matriu extracel·lular dels teixits peritumorals amb possibilitat d'invasió de la paret i la llum de vasos limfàtics i vasos sanguinis i amb possibilitat d'invasió de les estructures connectives pròpies dels nervis perifèrics (epineure, perineuri i endoneuri)
Marges tumorals irregulars i infiltratius sense una limitació clara, sense estructures capsulars ni pseudocapsulars i sense un pla definit de resecció*

→ *Metàstasi*

*Disseminació a distància – limfàtica o hematògena – de les cèl·lules neoplàsiques
Capacitat d'assentament, proliferació i invasió locals en un nou teixit no contigu i sovint diferent*

PROLIFERACIÓ INDEFINIDA

ANAPLÀSIA

**CREIXEMENT
RÀPID**

**INVASIÓ
LOCAL**

METÀSTASI

CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Proliferació cel·lular incontrolada

→ Pèrdua de la capacitat de controlar el cicle cel·lular

- ★ Les cèl·lules quiescents inicien la fase G1 en absència dels estímuls pertinents i les cèl·lules progenitores perden la capacitat d'iniciar la diferenciació i la quiescència (fase G0)
- ★ La mutació d'un únic gen implicat en la proliferació cel·lular pot iniciar una neoplàsia maligna a partir d'una única cèl·lula mutada (proliferació clonal) – Mutació dominant d'un únic al·lel d'un protooncogen*
- ★ L'acumulació de mutacions de gens supressors de les diverses fases del cicle cel·lular pot iniciar una neoplàsia maligna a partir d'una única cèl·lula mutada – Mutació recessiva dels dos al·lells d'un gen oncosupressor**

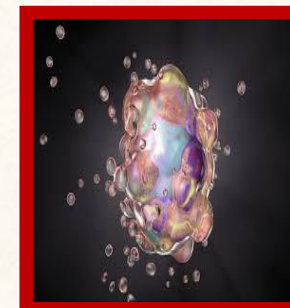
→ La proliferació clonal d'una cèl·lula no embrionària requereix una mitjana de dotze mutacions en els seus gens reguladors (protooncogens i gens supressors) per a produir-se***

- ★ La majoria de cèl·lules neoplàsiques malignes presenta mutacions genètiques que inactiven les proteïnes d'aturada entre la fase G1 i la fase S – La no inhibició de la transició G1/S comporta la impossibilitat d'assolir la quiescència o la sortida de la fase G0 per a iniciar la divisió – Primer punt de control a la transició G1/S
- ★ La majoria de les cèl·lules neoplàsiques malignes presenta mutacions inactivadores del gen oncosupressor p53 i/o de diversos gens necessaris per a fer efectiva la seva acció supressora – Segon punt de control a la fase S
En cas d'errors genètics durant la replicació de l'ADN, el p53 atura el cicle per a permetre'n la reparació
Si els errors són molt grans, el p53 activa la mort cel·lular programada (apoptosi)
- ★ Algunes cèl·lules neoplàsiques malignes presenten mutacions dels gens supressors responsables de l'aturada de la mitosi en anafase en cas de risc d'aneuploidia o de la inducció de l'apoptosi en cas de no reparació dels errors en el repartiment de cromosomes

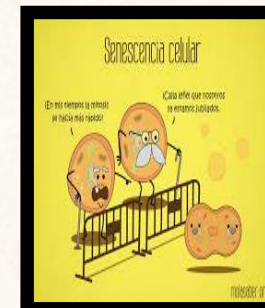
MUTACIÓ GENÈTICA
↓
DIVISIÓ INDEFINIDA



NO
APOPTOSI



NO
SENESCÈNCIA



CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Proliferació cel·lular incontrolada

→ Pèrdua de la capacitat d'apoptosi (mort cel·lular programada)*

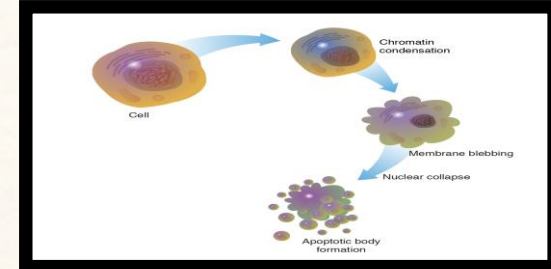
- * Les mutacions inactivadores del gen oncosupressor p53 i/o les mutacions inactivadores d'un o més dels diversos gens implicats en la maquinària enzimàtica responsable de l'apoptosi (mort cel·lular programada) n'impedeixen la inducció
- * L'apoptosi s'indueix en resposta a errors genètics irreparables o no reparats (errors genètics associats a la replicació de l'ADN i errors genètics acumulats en altres fases del cicle inclosa la fase G0), en resposta a la pèrdua de l'adhesió a la matriu extracel·lular o a la proliferació clonal activada per un oncogen i en resposta a diversos estímuls externs com ara l'absència de factors de creixement
- * La pèrdua de l'apoptosi permet la proliferació indefinida de cèl·lules proliferatives i la supervivència en fase G0 de cèl·lules quiescents malgrat l'acumulació d'errors genètics, la pèrdua de la capacitat d'adhesió, l'activació oncogènica de la proliferació clonal i la presència d'estímuls inhibitoris externs

→ Pèrdua de la capacitat de senescència (envelliment cel·lular programat)**

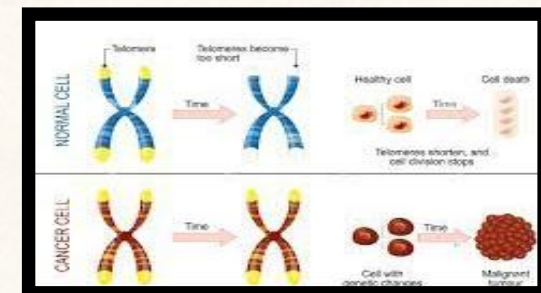
- * Les mutacions inactivadores del gen supressor del gen de la telomerasa comporten una reactivació de l'enzim telomerasa que impedeix l'entrada de les cèl·lules proliferatives en senescència
La reactivació de la telomerasa impedeix l'escurçament dels telòmers i l'assoliment de la longitud crítica que activa la senescència
- * Més del 90% de les neoplàsies malignes estan formades per cèl·lules que expressen altes concentracions de telomerasa i la resta aconseguen mantenir l'activitat telomerasa en absència d'altres concentracions de l'enzim
- * La reactivació de la telomerasa és imprescindible per a la proliferació indefinida de les cèl·lules neoplàsiques però no suficient per a transformar una cèl·lula normal en una cèl·lula cancerosa

APOPTOSI

Picnosi citoplasmàtica
Picnosi nuclear
Condensació cromatina
Cariorrèxi
Cossos apoptòtics
Fagocitosi no inflamatòria



TELOMERASA → NO SENESCÈNCIA



CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Anaplàsia

→ Pèrdua de la capacitat de diferenciació

- ★ *Incapacitat d'assolir la quiescència i/o de progressar en la diferenciació des de la cèl·lula mare*

Mutacions de protooncogens i de gens supressors que impedeixen assolir la quiescència i completar la diferenciació cel·lular

Mutacions i modificacions epigenètiques de gens implicats en la regulació de la seqüència jeràrquica de transcripció que permet la diferenciació des de la cèl·lula mare

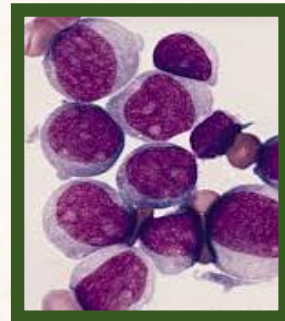
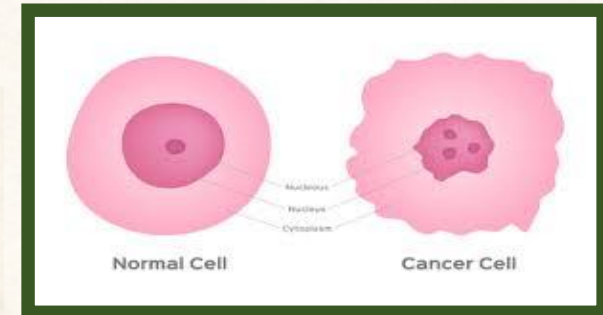
- ★ *Expressió de la inestabilitat genètica de les cèl·lules neoplàsiques malignes (tendència a l'acumulació progressiva de mutacions de la seqüència d'ADN i de modificacions epigenètiques)**

Mutacions inicials que afecten els mecanismes de control del cicle cel·lular amb impossibilitat de reparar l'ADN després de la replicació i/o amb no inducció de l'apoptosi de cèl·lules amb errors genètics irreparables o amb aneuploidia

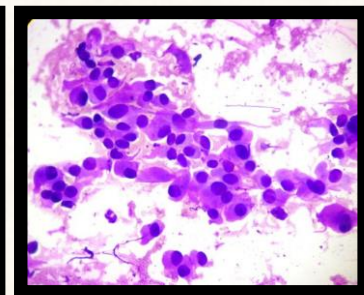
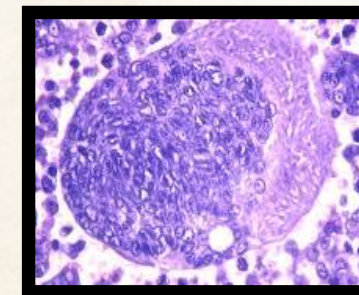
Mutacions acumulades dels gens responsables dels mecanismes de reparació de l'ADN, dels gens associats a la maquinària enzimàtica que determina les característiques de l'epigenoma i dels gens reguladors dels mecanismes de control del cicle cel·lular

→ Característiques de les cèl·lules anaplàstiques

- ★ *Cèl·lules i nuclis d'aspecte atípic, anormal, estrany o monstruosos amb membranes irregulars*
- ★ *Pleomorfisme cel·lular i nuclear amb cèl·lules i nuclis de formes, mides i característiques molt diferents*
- ★ *Pèrdua de la polaritat cel·lular*
- ★ *Nuclis relativament grans amb una relació 1:1 o superior entre el nucli i el citoplasma***
- ★ *Nuclis amb un o més nuclèols visibles o prominents i de marges sovint irregulars****
- ★ *Nuclis amb hipercromàsia o hipercromatisme*****
- ★ *Mitosis abundants d'aspecte atípic o estrany amb possibilitat de mitosis multipolars******



ANAPLÀSIA



CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Elevada velocitat de creixement

➔ Proliferació cel·lular indefinida amb absència de cèl·lules quiescents i senescents

- ★ Mutacions bipolars i multipolars abundants amb cicles cel·lulars de durada disminuïda
- ★ Velocitat de creixement variable

La fracció de creixement (nombre de cèl·lules neoplàsiques proliferatives) disminueix de manera progressiva amb el temps, essent màxima (100%) en el moment inicial i de l'ordre d'un 2-3% en neoplàsies d'un centímetre de diàmetre (10^{10} cèl·lules)*

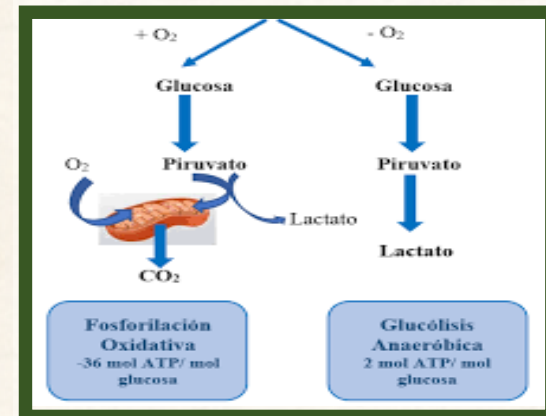
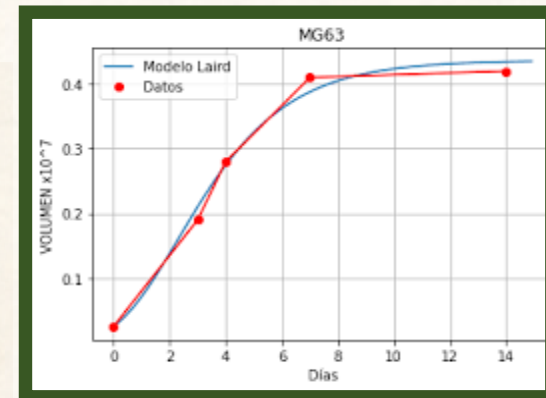
La disminució del nombre de cèl·lules neoplàsiques atribuïble al tractament augmenta la fracció de creixement de la neoplàsia maligna residual**

➔ Característiques metabòliques diferencials

- ★ Augment de la captació de glucosa al marge de la regulació de la insulina
- ★ Predomini de la glucòlisi anaeròbia per davant de la fosforilació oxidativa mitocondrial per a la producció d'ATP
 - Incapacitat mitocondrial d'incorporar tot el piruvat de la glucòlisi citoplasmàtica
 - Desviació de la majoria del piruvat cap a la producció d'àcid làctic (glucòlisi anaeròbica) en absència d'anaerobiosi
 - Augment secundari de la resistència a la hipoxèmia
 - Mecanisme ineficient amb menor producció d'ATP per molècula de glucosa (augment addicional dels requeriments de glucosa) i augment de la producció d'àcid làctic
- ★ Augment de la captació d'aminoàcids amb predomini de la captació de glutamina
 - Ús mitocondrial com a substrat energètic (glutaminolisi) amb posterior incorporació a la fosforilació oxidativa

➔ Angiogènesi tumoral

- ★ Evitació efectiva o compensació parcial del principal factor limitant del creixement neoplàsic: la manca d'una aportació adequada d'oxigen i nutrients per difusió des dels capil·lars de l'hoste



METABOLISME

CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Elevada velocitat de creixement

→ Angiogènesi tumoral

- ★ *Formació de nous capil·lars, arterioles, vènules i arteries i venes de mida petita a partir de la xarxa capil·lar de l'hoste més propera a la neoplàsia*

*Angiogènesi fisiològica per brots activada per factors de creixement vascular d'origen neoplàsic**

*Capacitat angiogènica autònoma derivada de mutacions genètiques (protooncogens i/o gens supressors) amb manteniment de la hipòxia i la inflamació locals com a principals activadors addicionals***

- ★ *Característiques dels vasos sanguinis derivats de l'angiogènesi tumoral****

Múltiples orificis de la paret vascular (dèficit d'adhesió intercel·lular i membrana basal discontinua o inexistent) amb absència parcial o completa de cèl·lules perivasculars reguladores de flux (perícits i/o cèl·lules musculars llises)

Augment de la permeabilitat vascular amb augment secundari de la pressió intersticial (associació amb un dèficit relatiu de drenatge limfàtic intratumoral) que limita la difusió d'oxigen, nutrients i fàrmacs

Arbre vascular d'estructura caòtica i desorganitzada amb vasos sanguinis de diàmetre irregular, recorregut tortuós i ramificació excessiva, abundants fístules intervasculars i coàguls adherits als orificis sense cèl·lules endotelials

Flux sanguini caòtic amb zones intratumorals amb hipòxia i acidosis persistents i amb limitació addicional de l'arribada de nutrients i fàrmacs

- ★ *Angiogènesi limfàtica de característiques similars amb dèficit relatiu de drenatge limfàtic i possible relació amb la disseminació limfàtica*

- ★ *Diana terapèutica amb l'objectiu d'evitar i/o normalitzar l'angiogènesi tumoral*

Limitació del creixement tumoral per manca d'una aportació adequada d'oxigen i nutrients (factor limitant)

Millora de la perfusió intratumoral per a facilitar l'arribada i la posterior difusió dels fàrmacs antineoplàsics (potenciació)

Evitació de la selecció de clons de cèl·lules neoplàsiques resistents a la teràpia oncològica (resposta adaptativa a la hipòxia combinada amb una exposició inadequada als fàrmacs)



ANGIOGÈNESI

CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Capacitat d'invasió local

INVASIÓ LOCAL

➔ *Infiltració progressiva de la matriu extracel·lular dels teixits peritumorals**

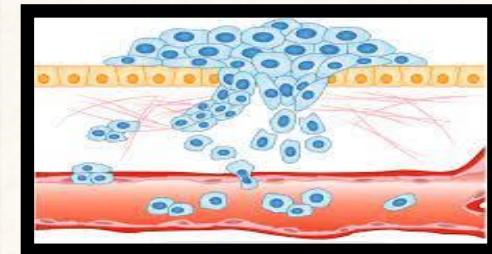
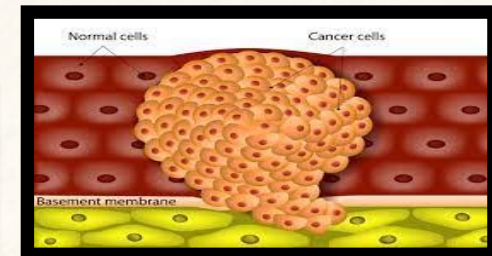
- ★ *Dèficit i/o alteració de les molècules d'adhesió intercel·lular i de les molècules d'adhesió amb la membrana basal i la matriu extracel·lular*
- ★ *Absència d'apoptosi en cas de pèrdua de contacte amb la membrana basal i/o la matriu extracel·lular*
- ★ *Proteòlisi de la matriu extracel·lular derivada de l'acció local d'enzims amb activitat proteolítica (proteases de la matriu extracel·lular)*
- ★ *Modificació del citoesquelet amb adquisició de moviment ameboide per emissió de pseudòpodes (transició mesenquimàtica)*

➔ *Possibilitat d'invasió progressiva d'estructures tissulars peritumorals*

- ★ *Invasió de la paret i de la llum dels vasos limfàtics intraneoplàsics i peritumorals amb possibilitat de disseminació limfàtica*
- ★ *Invasió de la paret i de la llum dels vasos sanguinis intraneoplàsics i peritumorals amb possibilitat de disseminació hematògena*
- ★ *Invasió del teixit connectiu de la paret de les terminacions nervioses peritumorals (perineuri i/o endoneuri) amb dolor somàtic o visceral secundari*

➔ *Possibilitat d'invasió progressiva d'òrgans contigus*

- ★ *Invasió de la paret i de la llum d'òrgans tubulars contigus com ara el tub digestiu, l'arbre bronquial, els conductes biliars i pancreàtics, les vies urinàries i els òrgans no parenquimatosos de l'aparell genital***
- ★ *Invasió del parènquima i de l'estroma dels òrgans sòlids o parenquimatosos contigus*
- ★ *Invasió de la paret i de la llum d'estructures vasculars i limfàtiques extraorgàniques*
- ★ *Invasió del teixit connectiu (epineure, perineuri i/o endoneuri) d'arrels nervioses i nervis perifèrics*



Marges irregulars

Marges infiltratius sense limitació clara

Absència càpsula

Absència pseudocàpsula

RECIDIVA LOCAL

Absència pla definit de resecció

CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Capacitat de disseminació a distància

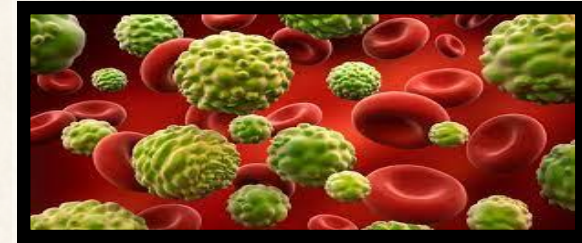
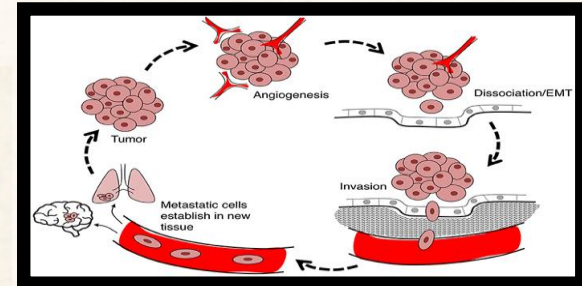
→ Cascada metastàtica

- ★ *Invasió de la paret i de la llum dels vasos limfàtics i sanguinis intratumorals i peritumorals (intravasació) i, en menor mesura, despreniment de les cèl·lules neoplàsiques interposades durant el procés d'angiogènesi**
- ★ *Supervivència de les cèl·lules tumorals circulants als efectes mecànics de flux vascular i, en menor mesura, a l'activació del sistema immunitari***
- ★ *Detenció de les cèl·lules tumorals circulants a la xarxa capil·lar i arteriolar de l'òrgan diana per atrapament mecànic inespecífic, per l'acció de factors quimiotàctics òrganoespecífics i inflamatoris i per la seva capacitat adhesiva****
- ★ *Extravasació de les cèl·lules tumorals circulants prèviament adherides amb posterior proliferació local i infiltració de la matriu extracel·lular dels teixits de l'òrgan diana*****

→ Metàstasi hematògenes

- ★ *Nòduls de cèl·lules neoplàsiques histològicament i funcionalment iguals a les cèl·lules del tumor primari*
Micrometàstasi en cas d'ésser indetectables en absència de biòpsia
Metàstasi – Neoplàsia secundària en contraposició a neoplàsia primària (tumor o càncer secundari)
- ★ *Possibilitat d'afectació de qualsevol òrgan o teixit amb invasió preferent de:*
Òrgans amb doble vascularització (pulmó i fetge)
Òrgans o teixits amb derivacions arteriovenoses fisiològiques (glàndules suprarenals i teixit ossi)
- ★ *Disseminació hematògena paral·lela al drenatge venós de l'òrgan de la neoplàsia primària*
Metàstasi hepàtiques inicials per a òrgans amb drenatge venós portal
Metàstasi pulmonars o òssies inicials per a òrgans amb drenatge venós vehiculat per les venes caves
- ★ *Possibilitat de metàstasi selectives o òrganoespecífiques*
Adhesió òrganoespecífica
Microambient tissular favorable o desfavorable derivat de l'acció paracrina de citocines locals

METÀSTASI



MICROMETÀSTASIS LATENTS

Equilibri neoplàsia–hoste

Factors limitants

Angiogènesi tumoral

Genoma i epigenoma

Resposta immunitària

Microambient tissular

CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Capacitat de disseminació a distància

METÀSTASI



→ Metàstasi limfàtiques

- * *Intravasació preferentment intratumoral (limfangiogènesi) afavorida per les característiques histològiques dels capil·lars i dels vasos limfàtics**

Limfangiogènesi tumoral com a factor determinat de la disseminació limfàtica

Disseminació inicial limfàtica quasi exclusiva dels carcinomes escamosos, disseminació mixta dels adenocarcinomes i els carcinomes indiferenciats i disseminació hematògena quasi exclusiva dels sarcomes

- * *Extravasació, proliferació i infiltració de la cortical i/o de la medul·la del gangli limfàtic amb formació de micrometàstasis i metàstasis ganglionars (adenopaties)*

Afectació inicial dels ganglis limfàtics regionals (drenatge limfàtic fisiològic de l'òrgan de la neoplàsia primària)

- * *Disseminació secundària limfàtica i/o hematògena***

Disseminació limfàtica anterògrada o retrògrada

Disseminació hematògena a través dels capil·lars i vècules dels ganglis limfàtics i/o de les anastomosis fisiològiques entre el sistema limfàtic i el sistema venós

HETEROGENEÏTAT CEL·LULAR³

Heterogeneïtat
neoplàsia primària



Selecció clons
capacitat metastàtica



Metàstasi uniclonals



Heterogeneïtat
neoplàsia secundària



Selecció progressiva
clons invasius



Repercussió evolutiva, pronòstica
i terapèutica

ATENCIÓ

*Selecció progressiva dels clons cel·lulars amb major
capacitat invasiva*

*Pressió selectiva
teràpia antineoplàsica
qualsevol altre factor intercurrent
(hipòxia i/o inflamació local)*

ATENCIÓ

*Activació de les micrometàstasis latents
a curt, mig i/o llarg termini*

*Alteració de l'equilibri neoplàsia-hoste
teràpia antineoplàsica
qualsevol altre factor intercurrent
(hipòxia i/o inflamació local)*

CONCEPTE

Neoplàsia maligna

Altres característiques de les neoplàsies malignes

→ **Evasió de la resposta immunitària**

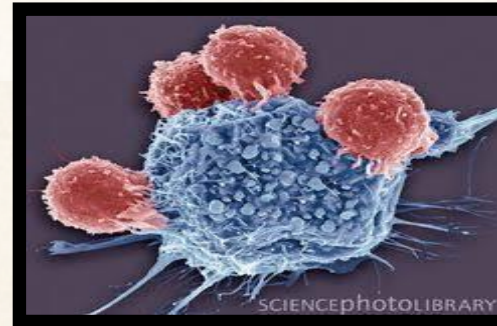
- ★ *Inhibició dels mecanismes de reconeixement immunològic*
- ★ *Inhibició immunològica de superfície*
- ★ *Secreció de proteïnes i molècules amb activitat immunosupressora*
- ★ *Reclutament i expansió de cèl·lules immunosupressores com ara els limfòcits T reguladors*
- ★ *Inducció de tolerància en els limfòcits T col·laboradors i citotòxics*

→ **Modificacions de les vies de transducció de senyals**

- ★ *Mutacions genètiques i modificacions epigenètiques dels gens de molècules implicades en vies de transducció de senyals com a causa de modificacions transcripcionals que alteren l'estructura i/o la funció de les cèl·lules neoplàsiques – Manca de resposta a estímuls fisiològics d'inhibició del creixement cel·lular**

→ **Plasticitat i resistència**

- ★ *Capacitat de les cèl·lules neoplàsiques de modificar les seves característiques estructurals i/o funcionals en resposta a estímuls externs en relació amb la seva inestabilitat genètica***
- ★ *Adquisició de fenotips diversos i reversibles o plasticitat*
 - Mimetisme vascular en el marc de l'angiogènesi tumoral*
 - Transició mesenquimàtica associada a la capacitat invasiva*
- ★ *Adquisició de fenotips adaptatius en resposta a entorns hostils o resistència*
 - Modificacions fenotípiques en resposta a la hipòxia o la inflamació locals*
 - Mecanismes d'evasió de la resposta immunològica de l'hoste*
 - Mecanismes de resistència a la teràpia oncològica****



ABORDATGE INDIVIDUALITZAT

CÀNCER



Localització

CÀNCER CÒLON

Tipus histològic

ADENOCARCINOMA

Grau de diferenciació

MODERADAMENT DIFERENCIAT

Extensió

METÀSTASIS HEPÀTIQUES



HETEROGENEÏTAT CEL·LULAR

FENOTIP MOLECULAR

Receptors hormonals

PERFIL EPIGENÈTIC

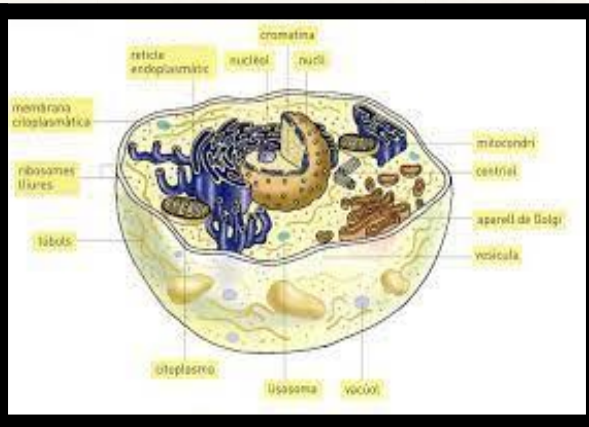
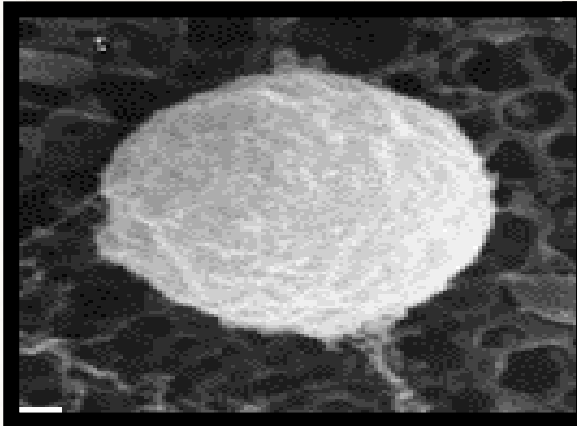
GENOTIP

Oncogens

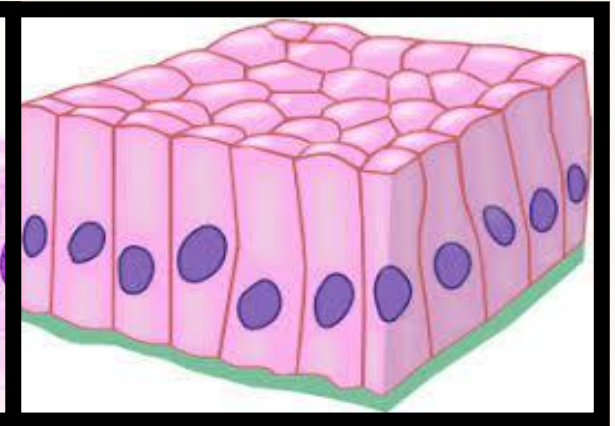
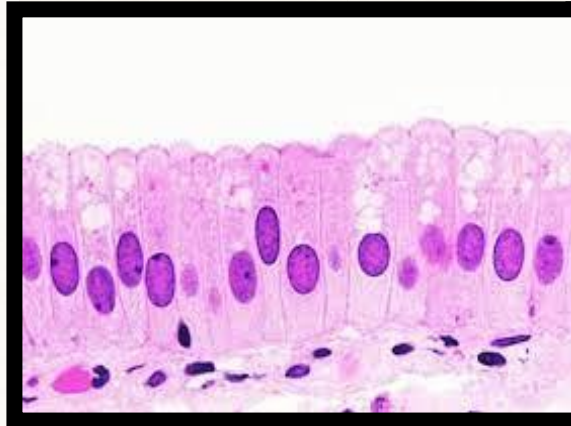
Gens supressors

Què és un càncer?

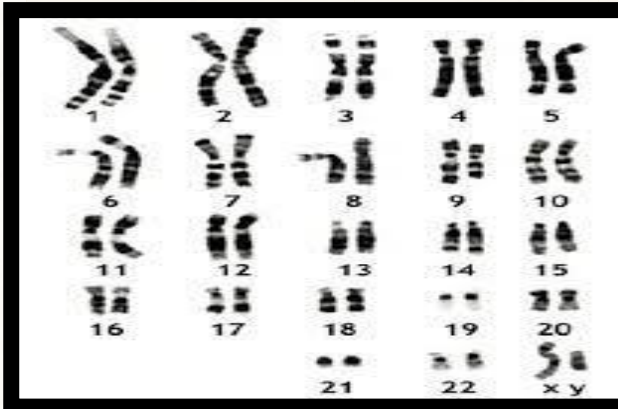
CÈL.LULA



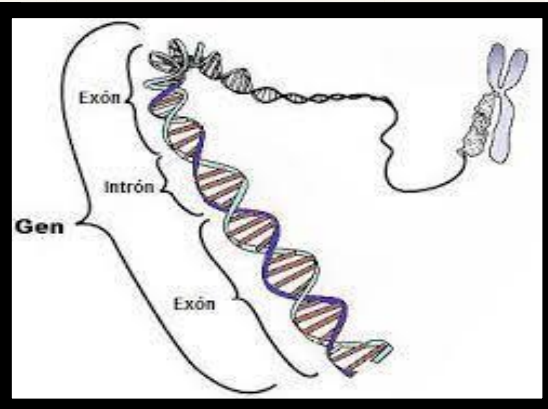
TEIXIT



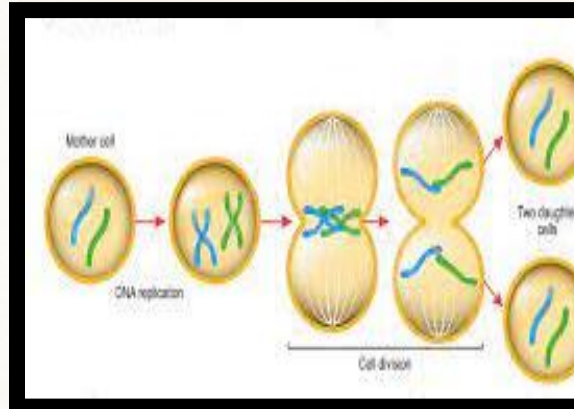
CROMOSOMA



GEN



MITOSI

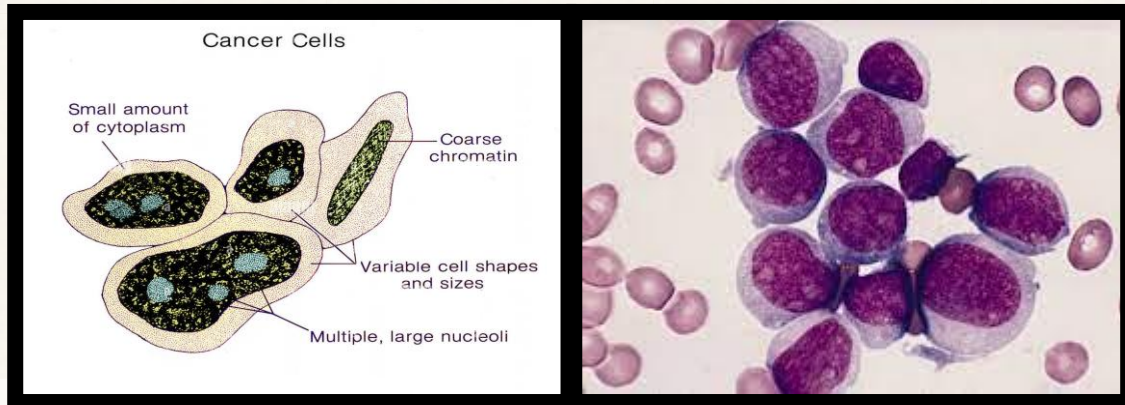


MUTACIÓ

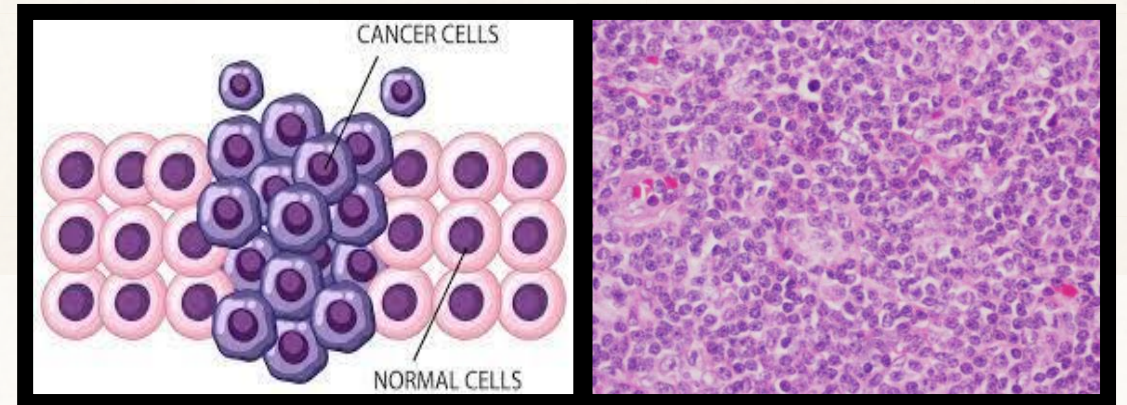


Què és un càncer?

CÈL·LULA NEOPLÀSICA



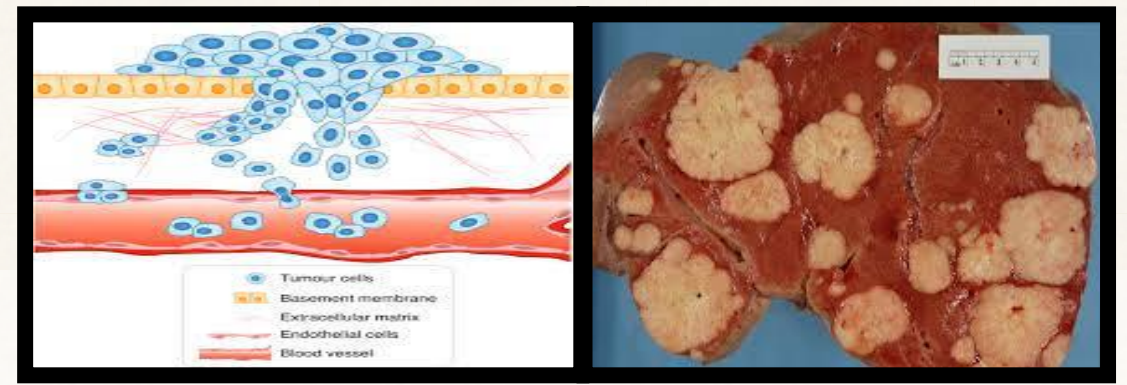
NEOPLÀSIA MALIGNA



INVASIÓ LOCAL



METÀSTASI



ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

CÀNCER HEREDITARI

Síndromes neoplàsiques de tipus familiar

- ➔ **Individus portadors d'una mutació genètica heretada**
Predisposició per a desenvolupar un o més càncers, d'una o més localitzacions i/o tipologies i, habitualment, de manera precoç
- ➔ **Baixa prevalença**
Menys d'un 0,3% d'individus portadors
Menys del 10% de totes les neoplàsies malignes
- ➔ **Mutacions de gens supressors de tumors o de gens reparadors de l'ADN amb patró d'herència autosòmic dominant**
Mutació heretada d'un al·lel d'un gen supressor de tumors o reparador de l'ADN
*Mutació somàtica o adquirida de l'altre o els altres al·lells (doble inactivació)**
- ➔ **Mutacions de gens reparadors de l'ADN amb patró d'herència autosòmic recessiu**
Mutació heretada en homozigosi
Risc neoplàsic com a manifestació addicional d'una malaltia hereditària
- ➔ **Mutacions de protoncogens amb patró d'herència autosòmic dominant**
Risc neoplàsic derivat de la mutació hereditària d'un únic al·lel

GENS SUPRESSORS HERÈNCIA AD

POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIAR
Adenocarcinoma còlon
MELANOMA FAMILIAR
TUMOR DE WILMS FAMILIAR
RETINOBLASTOMA HEREDITARI

ONCOGENS

NEOPLÀSIA
ENDOCRINA MÚLTIPLE
TIPUS 2A
*Carcinoma medul·lar
tiroides*
Feocromocitoma
Adenomes paratiroidals

GENS REPARACIÓ ADN – HERÈNCIA AD

CÀNCER DE CÒLON HEREDITARI NO POLIPÒSIC
Adenocarcinoma còlon – Adenocarcinoma endometri
CÀNCER HEREDITARI DE MAMA i OVARI (BRCA1 i/o BRCA2)
Adenocarcinoma mama – Càncer d'ovari
Adenocarcinoma còlon – Adenocarcinoma pròstata

GENS REPARACIÓ ADN – HERÈNCIA AR

ATÀXIA-TELANGIÈCTASI – *Leucèmies i limfomes*
ANÈMIA DE FANCONI – *Leucèmia mieloide aguda*
XERODÈRMIA PIGMENTÀRIA – *Càncer de pell***

ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

CÀNCER AMBIENTAL

Càncer esporàdic atribuïble a carcinògens externs[Ⓐ]

➔ Càncer esporàdic atribuïble a l'exposició a un agent extern catalogat com a carcinògen per a l'ésser humà

Agents externs catalogats com a carcinògens humans coneguts

Grup 1 de la Classificació de la International Agency for Research on Cancer de l'Organització Mundial de la Salut (IARC-OMS)

Càncer no atribuïble a una mutació genètica heretada que comporti un augment del risc d'estar-ne afectat

Absència d'antecedents familiars i/o estudi genètic de la neoplàsia

Evidència d'antecedents d'exposició al carcinogen amb independència de la intensitat i/o la durada de l'exposició

Risc proporcional a la intensitat i/o la durada de l'exposició amb possibilitat d'addició i/o potenciació del risc entre dos o més carcinògens

Exposició com a factor de risc per a desenvolupar un o més tipus de neoplàsia maligna en una o més localitzacions diverses

Desenvolupament efectiu de la neoplàsia com a resultat de la interacció entre l'agent carcinogen i un substrat genètic favorable

➔ **Alta prevalença**

El 70-90% de les neoplàsies malignes són càncers esporàdics atribuïbles a l'exposició a agents externs catalogats com a carcinògens coneguts

Evitar o minimitzar l'exposició com a principal mesura de prevenció (prevenció primària)

CARCINÒGENS FÍSICS RADIACIÓ IONITZANT

Mecanisme d'acció

Carcinogen complet

Mutacions ADN

Tipus

Radiació ultraviolada

➔ Càncer pell per exposició solar

Radiació ultraviolada tipus A, B i C

Raigs X

➔ Leucèmia aguda, càncer de mama, sarcoma ossi

Iatrogènia diagnòstica i/o terapèutica

*Relació benefici-risc favorable**

Radioactivitat*

➔ Armes i accidents nuclears

*Leucèmies agudes, limfomes no Hodgkin, càncer de tiroides, càncer de pulmó i mama, càncer digestiu, sarcomes***

➔ Exposició ambiental**

Gas Radó - Càncer de pulmó

➔ Exposició professional

Mines d'urani - Càncer pulmó

➔ Iatrogènia - Radioteràpia****

ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

CARCINOGENÈSI – MECANISMES ACCIÓ CARCINÒGENS

→ Primera etapa – Iniciació de la carcinogènesi

Etapla preneoplàsica i preclínica no detectable

*Carcinògens complets o agents iniciadors (carcinògens incomplets)**

Possibilitat d'actuar a dosis baixes o molt baixes amb absència d'un llindar de seguretat

Possibilitat d'actuar de manera puntual sense necessitat de permanència de l'exposició

Mutació de gens implicats en la proliferació cel·lular, la reparació de l'ADN i/o la transducció de senyals

Mutacions puntuals de gens supressors de tumors o de protooncogens com a mecanisme d'acció preferent

Modificació genètica irreversible i transmissible a les cèl·lules filles en la primera divisió cel·lular posterior a la mutació

Possibilitat de modulació de l'efectivitat de l'acció iniciadora a través d'agents externs i/o interns

*Modulació derivada de la modificació del metabolisme dels carcinògens químics***

Modulació derivada de la capacitat de reparar la mutació, d'activar la mort cel·lular programada i/o de desencadenar una resposta immunitària contra la cèl·lula mutada

→ Segona etapa – Promoció de la carcinogènesi

Etapla preneoplàsica i preclínica no detectable

*Carcinògens complets o agents promotors (carcinògens no genotòxics, carcinògens epigenètics)****

Llindar d'exposició per a exercir la seva acció (exposició elevada amb dependència de dosi i efecte acumulatiu)

Permanència d'exposició per al manteniment (possibilitat de reversió total o parcial)

Proliferació clonal de les cèl·lules iniciades derivada de l'afectació dels mecanismes de control del cicle cel·lular i/o de les seves vies d'apoptosi

Modificacions transcripcionals derivades de modificacions epigenètiques i/o de les vies de transducció de senyals

*Modificacions inicialment reversibles i no transmissibles per raó de la no afectació inicial de la seqüència d'ADN*****

CARCINÒGENS BIOLÒGICS

VIRUS

Mecanisme d'acció

Carcinògens complets o agents progressió directa (integració)

Virus Hepatitis B

→ **Carcinoma hepatocel·lular**

Infecció crònica - Integració

Virus Hepatitis C

→ **Carcinoma hepatocel·lular**

Infecció crònica - Integració

Virus Papil·loma

→ **Carcinoma cèrvix, carcinoma anal, carcinoma orofaringe**

Transmissió sexual

Infecció crònica - Integració

Serotips 16 i 18

Virus Epstein-Barr

→ **Limfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngi**

Infecció latent sense integració

Virus HTLV-1

→ **Limfoma de cèl·lules T de l'adult**

Infecció latent amb integració

ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

CARCINOGENÈSI – MECANISMES ACCIÓ CARCINÒGENS

→ Tercera etapa – Progressió de la carcinogènesi

Etapa preneoplàsica i preclínica¹

Possibilitat de detecció precoç de lesions hiperplàsiques o displàsiques (lesions precanceroses)

La progressió a un carcinoma in situ o a un càncer incipient implica la finalització de la carcinogènesi i l'inici del càncer en estadi preclínic

Carcinògens complets o agents de progressió

Progressió a partir d'una cèl·lula normal o iniciada com a conseqüència de l'acció d'un agent de progressió amb capacitat per a induir alteracions cromosòmiques – Dosis elevades de carcinògens complets, agents biològics amb capacitat d'incorporar-se al genoma (integració), alteracions cromosòmiques espontànies

*Progressió a partir d'una cèl·lula en estat de promoció com a conseqüència de l'acció de carcinògens complets o d'agents de progressió amb capacitat d'induir alteracions cromosòmiques – Probable absència d'una dosi mínima**

*Possibilitat d'actuar a dosis baixes o molt baixes (absència d'un llindar de seguretat)***

Possibilitat d'actuar de manera puntual sense necessitat de permanència de l'exposició

Alteracions cromosòmiques morfològicament evidents amb inestabilitat cariotípica

Poliploidies, aneuploidies, amplificacions, delecions, translocacions, recombinacions, transposicions i/o alteracions en l'estructura dels telòmers

Modificacions irreversibles i transmissibles associades a modificacions de l'estructura i les funcions cel·lulars (anaplàsia)

Acumulació progressiva de modificacions cromosòmiques i cel·lulars fins a assolir la condició de cèl·lula cancerosa

*Possibilitat de modulació de l'efectivitat de l'acció de progressió a través d'agents interns i/o externs****

Modulació derivada de la modificació del metabolisme dels carcinògens químics

Modulació derivada de la capacitat de desencadenar una resposta immunitària contra les cèl·lules en progressió i/o de limitar-ne la proliferació per manca d'oxigen i nutrients

CARCINÒGENS BIOLÒGICS

Virus Herpes tipus 8

→ **Sarcoma de Kaposi**

Infecció crònica sense integració en el sarcoma de Kaposi endèmic
Infecció latent sense integració en el sarcoma de Kaposi associat a la SIDA o als trasplantaments

BACTERIS

Carcinògens complets

Helicobacter pylori

→ **Adenocarcinoma gàstric**

→ **Limfoma tipus MALT**

Infecció crònica – Estrès oxidatiu + citocines per inflamació local

PARÀSITS

Carcinògens complets

Schistosoma haematobium

→ **Carcinoma escamós de la bufeta urinària**

Infecció crònica – Inflamació local

Clonorquis sinensis

→ **Colangiocarcinoma**

Infecció crònica – Inflamació local

ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

CÀNCER ESPORÀDIC NO AMBIENTAL

➔ *Càncer esporàdic no atribuïble a l'exposició a un agent extern catalogat com a carcinògenic per a l'ésser humà*

Iniciació i progressió derivades de mutacions genètiques i/o anomalies cromosòmiques atribuïbles a l'atzar i/o a l'acció de carcinògens endògens com ara les espècies reactives de l'oxigen sense reparació

Espècies reactives de l'oxigen produïdes de manera fisiològica durant el procés de respiració cel·lular i en el marc de diverses reaccions metabòliques i no plenament compensats pels diversos sistemes antioxidants endògens

Múltiples agents endògens (hormones, citocines, metabòlits, espècies reactives de l'oxigen) poden actuar com a agents promotors

Càncer no atribuïble a una mutació genètica heretada que comporti un augment del risc d'estar-ne afectat

*Absència d'antecedents familiars i/o estudi genètic de la neoplàsia**

Absència d'antecedents evidenciables o factibles d'exposició a cap carcinogen ambiental amb independència de la intensitat i/o la durada de l'exposició

L'absència d'antecedents evidenciables o factibles no exclou la possibilitat d'una exposició inadvertida a un carcinogen conegut ni la possibilitat d'una exposició inadvertida a un agent carcinogen no catalogat

➔ *Baixa prevalença*

El 10-30% de les neoplàsies malignes són càncers esporàdics no atribuïbles a l'exposició a agents externs catalogats com a carcinògens coneguts

Detecció precoç com a millor eina de prevenció donada la impossibilitat de mesures específiques de prevenció primària

ORIGEN MULTIFACTORIAL

CARCINÒGENS QUÍMICS

TABAC

Carcinogen complet

- Més de 70 carcinògens del grup 1 de la IARC (hidrocarburs aromàtics policíclics i nitrosamines)
- Fumador actiu > fumador passiu > tabac no inhalat
- Cigarretes > cigars = pipa
- Absència de llinar de seguretat
- Exfumadors: igualació risc amb els no fumadors després de deu anys

Augment de la prevalença

Càncer de pulmó

Qualsevol tipus histològic

Càncer de cap i coll

Cavitat oral, laringe, faringe, esòfag

Carcinoma escamós

Efecte sinèrgic amb consum d'alcohol

Càncer bufeta orina

Carcinoma transicional

Càncer de pàncrees

Adenocarcinoma de pàncrees

ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

CARCINÒGENS QUÍMICS RELACIONATS AMB LA DIETA

➔ Consum de carns vermelles i/o de carns processades (embotits, fumats)

Espècies reactives de l'oxigen derivades del metabolisme oxidatiu del grup hem i carcinògens derivats de la combustió associada a la seva cocció o preparació – Correlació amb la freqüència de consum

Adenocarcinoma de còlon distal

Possible efecte protector associat a un consum adequat de fruites i verdures sense evidència definitiva

Possible efecte protector associat a un consum adequat de fibra (cereals, fruites i verdures) sense evidència definitiva

CARCINÒGENS QUÍMICS AMBIENTALS

➔ Pol·lució mediambiental

Contaminants de l'aire, l'aigua i/o el sòl catalogats com a carcinògens per a l'ésser humà

Contaminants de l'aire exterior i interior

- Contaminació atmosfèrica – Càncer de pulmó*
- Asbest no ocupacional – Mesotelioma pleural, càncer de pulmó, mesotelioma peritoneal

Contaminants de l'aigua potable i de l'aigua de rec

- Arsènic i els seus composts inorgànics (herbicides, insecticides) – Càncer de pulmó, càncer de bufeta urinària i càncer de pell

Contaminants del sòl

- Subproductes de la combustió i tòxics industrials, plaguicides**

CARCINÒGENS QUÍMICS

ALCOHOL

Carcinogen complet

- Acetaldehid: carcinogen complet i principal metabòlit actiu
- Augment dels estrògens endògens per activació de l'enzim aromatasas
- Solubilització i augment d'absorció altres carcinògens (sinèrgia tabac)
- Absència de llinars de seguretat

Augment de la prevalença

Càncer de cap i coll

Cavitat oral, laringe, faringe, esòfag

Carcinoma escamós

Efecte sinèrgic amb consum de tabac

Carcinoma hepatocel·lular

Cirrosi hepàtica prèvia

Efecte sinèrgic infecció VHC i VHB

Càncer de còlon i recte

Adenocarcinoma colorectal

Còlon distal i recte

Agent promotor

Càncer de mama

Adenocarcinoma de mama

Estrògens endògens

ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

CARCINÒGENS QUÍMICS OCUPACIONALS

- ➔ *Exposició dels treballadors de les indústries i activitats de producció, ús o eliminació de l'agent carcinogen*

Possibilitat de contaminació ambiental (aire, aigua i/o sòl) per l'emissió de fums i/o de residus

- ➔ *Normativa relativa a un límit màxim d'exposició i/o a l'ús d'elements de seguretat per als treballadors*

Normativa relativa a un límit màxim d'emissions i residus ambientals i a la prevenció d'accidents ambientals

Equilibri entre el risc de neoplàsia maligna (absència de llinar de seguretat), la impossibilitat de prescindir d'una activitat determinada i la implantació de mesures de seguretat

- ➔ *La majoria de carcinògens químics són carcinògens ocupacionals (carcinògens complets)*

*Asbest (amiant) – Càncer de pulmó, mesotelioma pleural i peritoneal**

Benzè (dissolvents, combustibles) – Leucèmia aguda

Clorur de vinil (plàstics) – Angiosarcoma hepàtic

Pols de sílice (arena, mineria) – Càncer de pulmó

- ➔ *Indústries o activitats carcinogèniques***

Pintura – Càncer de pulmó, càncer de bufeta urinària, mesotelioma pleural o peritoneal

Pols de fusta (fabricació de mobles) – Càncer de la cavitat nasal

Pols de cuir (fabricació i reparació calçat) – Càncer de la cavitat nasal, leucèmia aguda

CARCINÒGENS QUÍMICS

FÀRMACS

THS***

Adenocarcinoma de mama

Càncer d'ovari

*Adenocarcinoma d'endometri
amb monoteràpia estrogènica*

Anticonceptius hormonals combinats

Adenocarcinoma de mama

Càncer de cèrvix

Tamoxifè

Adenocarcinoma d'endometri

Citostàtics

Leucèmia mieloide aguda

Síndromes mielodisplàsiques

Agents alquilants

Esquema BEP

Dietilestilbestrol

Adenocarcinoma de mama

Adenocarcinoma vaginal de

cèl·lules clares

Estrogen sintètic

Ús prohibit en humans i animals

ETIOLOGIA

Factors de risc de càncer

FACTORS DE RISC ENDÒGENS

Factors endògens no catalogats com a carcinògens que actuen com a facilitadors

→ Edat

Augment progressiu de la incidència amb l'edat amb un interval de màxima incidència entre els 55 i els 85 anys amb descens posterior

Principal factor de risc de càncer i principal factor de risc per a la majoria de neoplàsies malignes

Limfoma de Hodgkin i seminoma testicular com a neoplàsies malignes amb pic d'incidència juvenil

Neuroblastoma i nefroblastoma com a neoplàsies malignes amb pic d'incidència infantil

Acumulació de danys per l'acció de carcinògens externs associada a la pèrdua d'efectivitat dels mecanismes de reparació cel·lular

→ Inflamació crònica

Espècies reactives de l'oxigen com a carcinògens endògens i citocines inflamatòries com a moduladors de la carcinogènesi

Malalties inflamatòries cròniques amb activitat inflamatòria significativa com ara:

- Malalties inflamatòries intestinals (colitis ulcerosa i malaltia de Crohn) – Adenocarcinoma de còlon, adenocarcinoma de budell prim (malaltia de Crohn), limfoma intestinal tipus MALT
- Fibrosi pulmonar idiopàtica o secundària a pneumonitis crònica – Carcinoma escamós de pulmó
- Malalties inflamatòries sistèmiques (lupus eritematós sistèmic, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren) – Limfoma no Hodgkin, càncer de pulmó (artritis reumatoide)*

→ Immunosupressió

Disminució de la resposta immunitària amb disminució de l'eliminació de cèl·lules en procés de transformació i de cèl·lules neoplàsiques

- Immunodeficiències primàries o congènites (síndrome de Wiskott-Aldrich, immunodeficiència variable comú, immunodeficiència combinada severa) – Limfoma no Hodgkin, leucèmia limfoblàstica aguda
- Immunodeficiències secundàries o adquirides (fàrmacs immunosupressors, infecció VIH-SIDA) – Limfoma no Hodgkin, carcinoma de cèrvix, sarcoma de Kaposi, els carcinomes cutanis i els carcinomes escamosos orofaríngis**

SOBREPÈS – OBESITAT

Mecanisme d'acció

- Inflamació crònica de baix grau
- Síntesi perifèrica d'estrògens
- Hiperinsulinèmia

Augment de la prevalença

- Adenocarcinoma de mama**
- Adenocarcinoma d'endometri**
- Adenocarcinoma de còlon**
- Càncer d'ovari**

ESTRÒGENS ENDÒGENS

Mecanisme d'acció

- Agents promotors

Factors de risc

- Esterilitat
- Nul·liparitat
- Cicles anovulatoris
- Menarquia precoç
- Menopausa tardana

Augment de la prevalença

- Adenocarcinoma de mama**
- Adenocarcinoma d'endometri**
- Càncer d'ovari**

Causes de càncer

Factors de risc de càncer – Carcinògens físics



EXPOSICIÓ SOLAR

CÀNCER DE PELL
Carcinoma escamós
Carcinoma basocel·lular
Melanoma



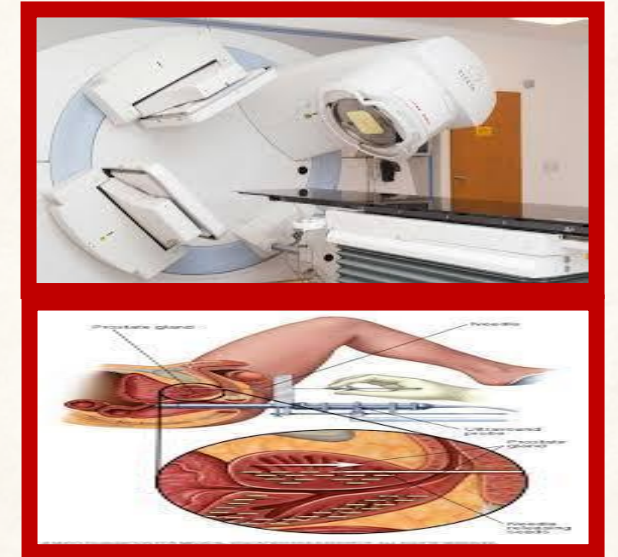
GAS RADÓ

CÀNCER PULMÓ*
Càncer cèl·lula no petita
Càncer cèl·lula petita



NUCLEARS

QUALSEVOL
Leucèmies agudes
Limfomes NH
Càncer tiroides

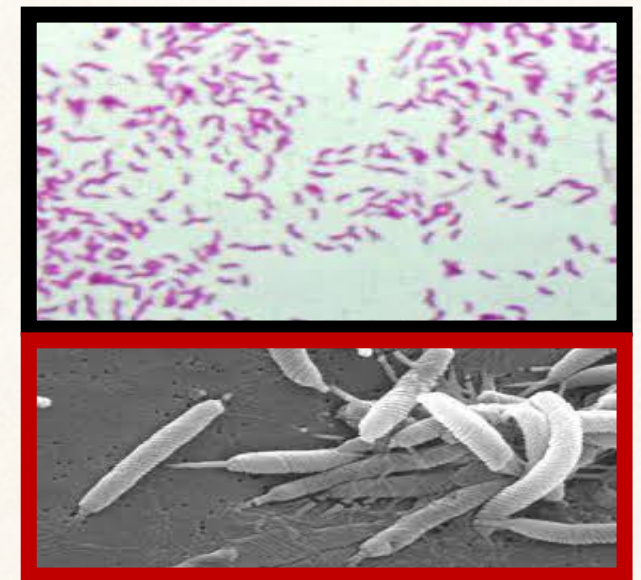
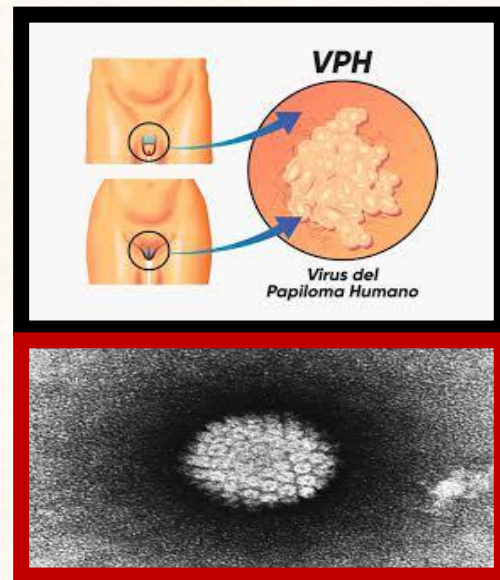
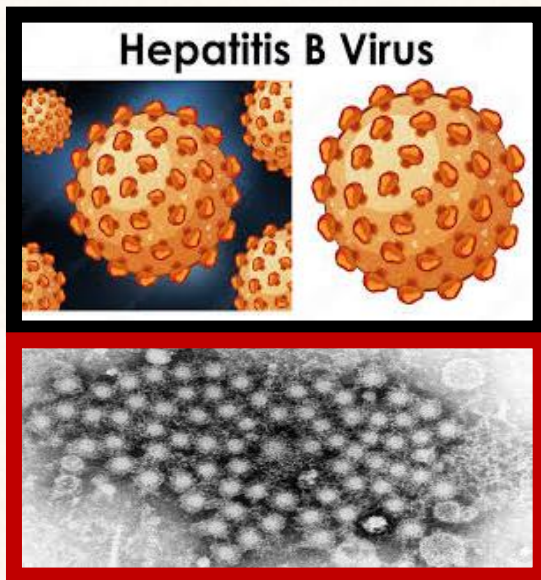


RADIOTERÀPIA

QUALSEVOL
Leucèmies agudes
Sarcomes
Càncer mama i tiroides

Causes de càncer

Factors de risc de càncer – Carcinògens biològics



VHB i VHC

**CARCINOMA
HEPATOCEL·LULAR**

VPH*

CÀNCER CERVIX
Càncer anal
Càncer orofaringi

VIH – SIDA[Ⓛ]

Sarcoma Kaposi
Limfomes
Càncer cervix

HELICOBACTER PYLORI**

CÀNCER GÀSTRIC
Adenocarcinoma gàstric
Limfoma gàstric tipus MALT

Causes de càncer

Factors de risc de càncer – Carcinògens químics



TABAC

CÀNCER PULMÓ
CÀNCER CAP i COLL
CÀNCER BUFETA
Adenocarcinoma pàncrees

ALCOHOL

CÀNCER CAP I COLL
CÀNCER HEPÀTIC
CÀNCER COLORECTAL
Càncer mama

DIETA

CÀNCER DE CÒLON
Carn vermella
Carn processada

POL·LUCIÓ

CÀNCER DE PULMÓ
Contaminació atmosfèrica
MESOTELIOMA
Asbest no ocupacional

Causes de càncer

Factors de risc de càncer – Fàrmacs carcinogènics



**TRACTAMENT
HORMONAL
SUBSTITUTIU**

**CÀNCER DE MAMA
CÀNCER D'OVARI
Adenocarcinoma
endometri**

**ANTICONCEPTIUS
HORMONALS
COMBINATS**

**CÀNCER DE MAMA
CÀNCER DE CÈRVIX**

TAMOXIFÈ

**ADENOCARCINOMA
ENDOMETRI**

CITOSTÀTICS

**LEUCÈMIA MIELOIDE
AGUDA**

PREVENCIÓ

Codi Europeu contra el Càncer

<https://cancer-code-europe.iarc.fr/>

LLISTAT DE RECOMANACIONS

1. TABAC

NO FUMEU. NO UTILITZEU CAP FORMA DE TABAC

Tampoc pipes d'aigua ni cigarretes electròniques

Deixar de fumar redueix el risc de càncer i de mort per càncer especialment en individus joves i a partir dels cinc a deu anys de l'abandonament continuat de l'hàbit

2. FUM ALIÈ – TABAQUISME PASSIU

FEU QUE LA VOSTRA LLAR SIGUI LLIURE DE FUM

DONEU SUPORT A LES POLÍTIQUES SENSE FUM AL VOSTRE LLOC DE TREBALL

Duplicació del risc de càncer de pulmó en individus exposats regularment a fum aliè a casa i/o al lloc de treball respecte als no exposats

3. PES CORPORAL

PRENEU MESURES PER A TENIR UN PES CORPORAL SALUDABLE

Evitar el sobrepès i l'obesitat amb un estil de vida saludable

Estimació de reduccions del risc de càncer de l'ordre d'un 6%

4. ACTIVITAT FÍSICA*

SIGUEU ACTIUS FÍSICAMENT EN LA VIDA QUOTIDIANA

LIMITEU EL TEMPS QUE PASSEU ASSEGUTS

*Un mínim de 150 minuts setmanals d'activitat física aeròbica d'intensitat moderada**

Estimació de reduccions del risc de càncer de l'ordre d'un 4%



CODI EUROPEU Què és?

Llistat de dotze recomanacions de compliment individual adreçades a la ciutadania de la Unió Europea amb l'objectiu de reduir la incidència de càncer

- *Mesures de prevenció primària i de prevenció secundària (cribratge)*
- *Mesures amb evidència científica contrastada*
- *Mesures relatives als factors de risc exògens i modificables catalogats com a carcinògens per a l'ésser humà*
- *Mesures relatives als factors de risc endògens i modificables catalogats com a facilitadors*
- *Mesures adreçades a la població general sense risc específic*

PREVENCIÓ

Codi Europeu contra el Càncer

<https://cancer-code-europe.iarc.fr/>

LLISTAT DE RECOMANACIONS

5. DIETA

SEGUIU UNA DIETA SALUDABLE

- Mengeu molts cereals integrals, llegums, verdures i fruites (aliments rics en fibra)
- Limiteu els aliments rics en calories (aliments rics en sucre i/o en greixos)
- Limiteu la carn vermella (menys de 500 grams setmanals de pes cuit) i els aliments rics en sal
- Eviteu les begudes ensucrades
- Eviteu la carn i els aliments processats

Estimació de reduccions del risc de càncer de l'ordre d'un 11%

6. ALCOHOL

SI BEVEU ALCOHOL DE QUALSEVOL TIPUS, LIMITEU-NE LA INGESTA

NO BEURE GENS D'ALCOHOL ÉS MILLOR PER A LA PREVENCIÓ DEL CÀNCER

*Abstinència > Consum de baix risc (14 UBE setmanals en homes adults / 7 UBE setmanals en dones adultes)
Efecte sinèrgic amb el tabac per als carcinomes escamosos de la cavitat oral, la faringe, la laringe i l'esòfag
Reducció del risc de càncer després d'uns quants anys d'abstinència sense possibilitat d'assolir el risc basal
Estimació de reduccions del risc de càncer de l'ordre d'un 6% en el pas d'un consum d'alt risc a un consum de baix risc*

7. EXPOSICIÓ AL SOL i A LA RADIACIÓ ULTRAVIOLADA

EVITEU EXPOSAR-VOS MASSA AL SOL ESPECIALMENT ELS NENS

UTILITZEU PROTECCIÓ SOLAR i NO UTILITZEU CABINES DE RADIACIÓ ULTRAVIOLADA

*Temps d'exposició variable en funció del tipus de pell i l'índex de radiació ultraviolada
Possibilitat d'incloure recomanacions de protecció relacionades amb l'índex de radiació ultraviolada a la previsió meteorològica****



CODI EUROPEU **Què és?**

Iniciativa de la Comissió Europea des de la primera edició (1987)

- Quarta edició vigent des de l'any 2016
- Edició promoguda i finançada pel Programa de Salut de la UE
- Edició coordinada per l'Agència Internacional per a la Recerca del Càncer de l'Organització Mundial de la Salut (IARC - OMS)*

Reconeixement de la necessitat de recolzar les recomanacions a la ciutadania amb polítiques i accions governamentals

- Possibilitat d'evitar més de la meitat de les morts per càncer de la Unió Europea en cas de compliment absolut i universal
- Objectiu - Reducció de la mortalitat per càncer: 15% per a l'any 2000**

PREVENCIÓ

Codi Europeu contra el Càncer

<https://cancer-code-europe.iarc.fr/>



LLISTAT DE RECOMANACIONS

8. CONTAMINANTS AMBIENTALS

PROTEGIU-VOS DE LES SUBSTÀNCIES CANCERÍGENES AL VOSTRE LLOC DE TREBALL I SEGUIU LES INSTRUCCIONS DE SEGURETAT I SALUT

*Tabac com a potenciador habitual dels carcinògens ambientals (asbest, pols de sílice)
Compliment de la normativa de seguretat laboral i ambiental
Accions personals orientades a evitar o reduir la contaminació atmosfèrica i la pol·lució ambiental**

9. RADIACIÓ

**ESBRINEU SI ESTEU EXPOSATS A NIVELLS NATURALMENT ALTS DE RADÓ A CASA VOSTRA
PRENEU MESURES PER REDUIR ELS NIVELLS ELEVATS DE RADÓ**

*L'exposició mitjana a gas radó és de l'ordre d'un a dos milisieverts (mSv) anuals (70% radiació ionitzant no solar)
L'exposició mitjana a radiació derivada de procediments mèdics (radiació X i procediments de medicina nuclear) és de l'ordre d'un a dos mSv anuals (20% radiació ionitzant no solar)
L'exposició mitjana a radiació no solar és de l'ordre de 4 mSv anuals**
El percentatge de càncers atribuïbles a la radiació no solar és molt baix (1-2%)*

10. LACTÀNCIA MATERNA

**LA LACTÀNCIA MATERNA REDUEIX EL RISC DE CÀNCER DE MAMA DE LA MARE
SI PODEU, ALLETEU ELS VOSTRES NADONS**

*Estimació de reducció del risc de càncer de mama de l'ordre d'un 4% per cada 12 mesos acumulats de lactància materna
Efecte protector possiblement derivat de la menor exposició acumulada als estrògens endògens per raó de l'embaràs previ i de l'amenorrea fisiològica associada a la lactància****

PRODUCTES FARMACÈUTICS

ANTICONCEPTIUS HORMONALS COMBINATS

*Avaluació exhaustiva i
individualitzada de la relació
benefici-risc*

TAMOXIFÈ CITOSTÀTICS

IMMUNOSUPRESSORS

*Avaluació individualitzada de la
relació benefici-risc
Relació sovint favorable donada la
gravetat i/o el pronòstic de les
patologies tractades*

PREVENCIÓ

Codi Europeu contra el Càncer

<https://cancer-code-europe.iarc.fr/>

LLISTAT DE RECOMANACIONS

10. TERÀPIA HORMONAL

EL TRACTAMENT HORMONAL SUBSTITUTIU (THS) AUGMENTA EL RISC DE CÀNCER

LIMITEU L'ÚS DEL TRACTAMENT HORMONAL SUBSTITUTIU

Augment del risc d'adenocarcinoma de mama, d'adenocarcinoma d'endometri i de càncer d'ovari

Indicació limitada a la simptomatologia vasomotora moderada o severa amb afectació de la qualitat de vida

*Mínima dosi efectiva durant el mínim temps necessari sense sobrepassar els cinc anys de durada**

11. INFECCIONS

ASSEGUREU-VOS QUE ELS VOSTRES FILLS PARTICIPIN EN PROGRAMES DE VACUNACIÓ SISTEMÀTICA ON S'INCLOGUIN LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE L'HEPATITIS B (VHB) PER A NADONS I LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPIL.LOMA HUMÀ (VPH) PER A ADOLESCENTS

El percentatge de càncers atribuïbles a les infeccions és de l'ordre d'un 20%

Recomanació d'inclusió de les vacunes efectives en la prevenció d'infeccions catalogades com a carcinògenes en el calendari de vacunacions sistemàtiques de la població infantil (VHB) i de la població adolescent (VPH)

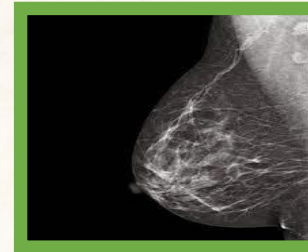
12. DIAGNÒSTIC PRECOÇ – CRIBRATGE*

PARTICIPEU EN ELS PROGRAMES ORGANITZATS DE CRIBRATGE PER A CÀNCER DE MAMA, CÀNCER DE CÈRVIX I CÀNCER COLORECTAL

Programa detecció precoç del càncer de mama (ASPC) – Una mamografia cada 2 anys per a totes les dones entre els 50 i els 69 anys

Programa detecció precoç del càncer colorectal (ASPC) – Un test immunològic de sang oculta en femta cada 2 anys per a tots els homes i dones entre els 50 i els 69 anys

*Programa detecció precoç del càncer de cèrvix (ASPC) – Una prova de detecció del VPH cada 5 anys per a totes les dones entre els 30 i els 65 anys i una citologia cervicovaginal cada tres anys per a totes les dones entre els 25 i els 29 anys***



PRODUCTES FARMACÈUTICS

QUIMIOPREVENCIÓ TAMOXIFÈ

*Alt risc de càncer de mama
Dones de 35 anys o més
no menopàusiques
Avaluació individualitzada*

QUIMIOPREVENCIÓ INHIBIDORS AROMATASA

*Alt risc de càncer de mama
Dones postmenopàusiques
Avaluació individualitzada*

QUIMIOPREVENCIÓ ASPIRINA o AINES

*No indicació sistemàtica****

Què puc fer?

Codi Europeu contra el Càncer

<https://cancer-code-europe.iarc.fr/>

TABAC

NO FUMAR



FUM ALIÈ

**ESPAIS LLIURES
FUM**



PES CORPORAL

**MESURES
PES CORPORAL
SALUDABLE**



ACTIVITAT FÍSICA

**VIDA
QUOTIDIANA
ACTIVA**



Què puc fer?

Codi Europeu contra el Càncer

<https://cancer-code-europe.iarc.fr/>

DIETA

**DIETA
SALUDABLE**



ALCOHOL

**EVITAR o LIMITAR
CONSUM**



EXPOSICIÓ SOL i RAIGS

**NO EXCÈS SOL
PROTECTORS
NO RAIGS UVA**



CONTAMINANTS

**PROTECCIÓ
LABORAL**
*Compliment
instruccions*



Què puc fer?

Codi Europeu contra el Càncer

<https://cancer-code-europe.iarc.fr/>

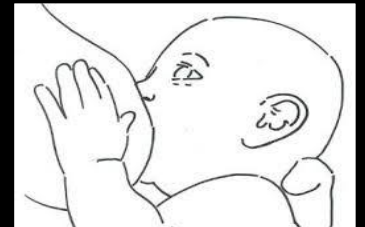
RADIACIÓ

**DETECTAR i REDUIR
GAS RADÓ**



LACTÀNCIA – THS

**LACTÀNCIA MATERNA
LIMITAR ÚS THS**



INFECCIONS

VACUNA VHB

Sistemàtica nadons

VACUNA VPH

Sistemàtica adolescents



DIAGNÒSTIC PRECOÇ

**PROGRAMES
CRIBRATGE
CÀNCER MAMA
CÀNCER CÈRVIX
CÀNCER COLORECTAL**



CLÍNICA

Manifestacions clíniques

Invasió o infiltració local

→ Dolor local

- * Infiltració terminacions nervioses del teixit afectat

→ Lesió de pell i mucoses i/o tumoració local

- * Lesions cutànies noves o modificacions ràpides en lesions prèvies o úlceres cutànies o mucoses d'evolució crònica
- * Tumoracions palpables en teixits o òrgans superficials

→ Alteració de la funcionalitat

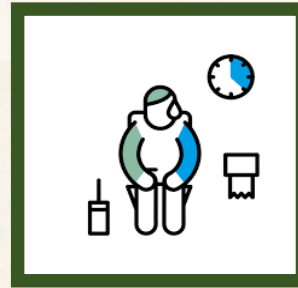
- | | | | |
|------------------|-----------------|--------------------------------------|-------------------------|
| * Disfonia | * Disfàgia | * Síndrome miccional | * Oclusió intestinal |
| * Tos persistent | * Restrenyiment | * Icterícia | * Diplopia, convulsions |
| * Dispnea | * Diarrea | * Canvis cognitius o de personalitat | * Dèficits neurològics |

→ Hemorràgia

- * Infiltració dels vasos sanguinis del teixit afectat
- * Hemoptisi, hemorràgia digestiva alta, rectorràgia, hematuria, metrorràgia, telorràgia

→ Infiltració d'estructures o òrgans veïns

- * Dolor, lesió cutània o mucosa, tumoració, alteració de la funcionalitat i/o hemorràgia
- * Disfonia, disfàgia, icterícia obstructiva, hidronefrosi



Disseminació limfàtica

→ Adenopaties

- * Presència de ganglis limfàtics de mida augmentada i consistència dura, sense signes inflamatoris, no dolorosos i amb marges sovint irregulars i adherits
- * Territoris ganglionars de drenatge amb possibilitat d'adenopaties locals i a distància

LEUCÈMIES LIMFOMES

LEUCÈMIA

Manifestacions generals

Anèmia

Neutropènia

Plaquetopènia

LIMFOMES

Manifestacions generals

Adenopaties

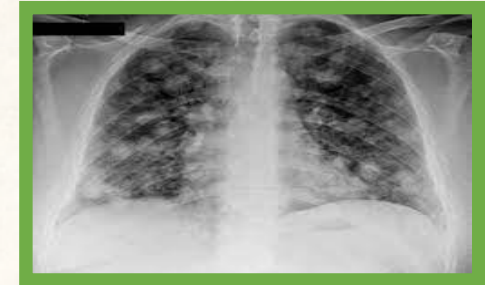
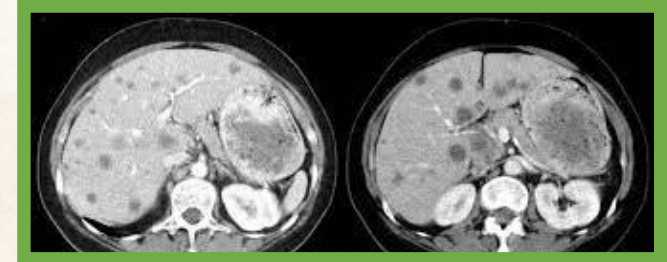
CLÍNICA

Manifestacions clíniques

Disseminació a distància

➔ *Metàstasis*

- ★ Manifestacions clíniques derivades de la invasió o infiltració local en el teixit o òrgan afectat
- ★ Qualsevol òrgan o teixit amb predomini de les metàstasis hepàtiques, les metàstasis pulmonars, les metàstasis òssies i les metàstasis cerebrals



Síndromes paraneoplàstiques

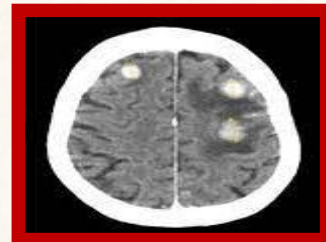
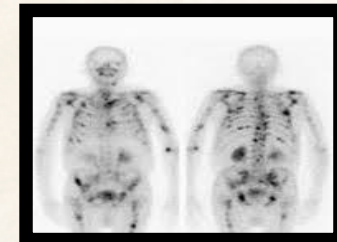
Manifestacions clíniques produïdes per substàncies secretades per les cèl·lules neoplàsiques (citocines inflamatòries, citocines amb activitat hormonal o hormones) i/o per la resposta immunològica creuada amb antígens tissulars

➔ *Síndrome paraneoplàstica general*

Citocines inflamatòries en un context de resposta inflamatòria i immunològica sistèmica

Hipercatabolisme crònic derivat de la despesa energètica d'una neoplàsia en creixement i del context inflamatori

- ★ Síndrome constitucional amb astènia, anorèxia i pèrdua de pes ⇒ *Caquèxia tumoral*
- ★ Febre persistent
- ★ Sudoració nocturna persistent



➔ *Síndromes paraneoplàstiques cutànies*

- ★ Pruíja generalitzada
- ★ Acanthosi nigricans
- ★ Herpes zòster

➔ *Síndromes paraneoplàstiques hematològiques*

- ★ Anèmia de la malaltia crònica
- ★ Anèmia hemolítica autoimmune
- ★ Eritrocitosi

- ★ Síndrome hipercoagulabilitat amb trombosi venosa
- ★ Leucocitosi – Trombocitosi

CLÍNICA

Manifestacions clíniques

Síndromes paraneoplàstiques

Manifestacions clíniques produïdes per substàncies secretades per les cèl·lules neoplàsiques (citocines inflamatòries, citocines amb activitat hormonal o hormones) i/o per la resposta immunològica creuada amb antígens tissulars

➔ Síndromes paraneoplàstiques reumatològiques

- ★ Osteoartropatia hipertròfica (acropàquia)
- ★ Polimiàlgia reumàtica
- ★ Dermatomiositis
- ★ Vasculitis sistèmica
- ★ Amiloïdosi secundària



➔ Síndromes paraneoplàstiques neurològiques

- ★ Polineuropatia sensitivomotora distal
- ★ Síndrome miastènica d'Eaton-Lambert

➔ Altres síndromes paraneoplàstiques

- ★ Enteropatia amb pèrdua de proteïnes
- ★ Pseudoobstrucció intestinal
- ★ Glomerulopatia membranosa (síndrome nefròtica)

➔ Síndromes paraneoplàstiques endocrines

- ★ Hipercalcèmia (PTHrP)
- ★ Síndrome de Cushing (ACTH)
- ★ Síndrome de secreció inadequada de l'hormona antidiürètica
- ★ Acromegàlia
- ★ Ginecomàstia
- ★ Síndrome carcinoide (serotonina)

PRIMERA MANIFESTACIÓ CLÍNICA (DIAGNÒSTIC PRECOÇ) - Polimiàlgia, dermatomiositis, síndrome nefròtica

MARCADORS DE RECIDIVA O PROGRESSIÓ TUMORAL – Indicadors de mal pronòstic

TRACTAMENT

INDICACIÓ i CARACTERÍSTIQUES TRACTAMENT COMITÈ MUTIDISCIPLINARI

- ➔ *Característiques histològiques i moleculars de la neoplàsia*
- ➔ *Extensió de la neoplàsia (TNM)*
- ➔ *Característiques del malalt (edat, estat funcional, comorbiditats)*

QUIMIOTERÀPIA

*Mort cel·lular per interferència cicle de divisió
Afectació cèl·lules no neoplàsiques – Afectació teixits alt índex replicació
(fol·licle pilós, pell i mucoses, hematopoesi)*

- ➔ *Fàrmacs múltiples (esquema de poliquimioteràpia combinada o seqüencial) – Fàrmac únic*
- ➔ *Administració intravenosa (Port-a-Cath) – Administració oral*
- ➔ *Administració per cicles amb una o més sessions per cicle*
- ➔ *Tractament complementari a la cirurgia i/o a la radioteràpia amb intenció curativa*
 - Quimioteràpia neoadjuvant (prèvia) - Quimioteràpia adjuvant (posterior)*
- ➔ *Tractament únic amb intenció curativa*
- ➔ *Quimioteràpia pal·liativa*

CIRURGIA

- ➔ *Cirurgia per a la resecció del tumor primari +/- adenopaties regionals amb possibilitat de biòpsia intraoperatòria per a avaluar marges*
 - Radioteràpia i/o quimioteràpia neoadjuvant prèvia i/o adjuvant posterior*
- ➔ *Cirurgia per a la resecció d'adenopaties*
- ➔ *Cirurgia per a la resecció de metàstasis*
- ➔ *Citoreducció tumoral complementària o pal·liativa*
- ➔ *Cirurgia pal·liativa – Dolor, hemorràgia, oclusió*
- ➔ *Cirurgia reconstructiva*

RADIOTERÀPIA

- ➔ *Radioteràpia externa (raigs gamma, radiació X, electrons), braquiteràpia i/o radioteràpia intraoperatòria o estereotàxica*
- ➔ *Tractament complementari a la cirurgia i/o a la quimioteràpia amb intenció curativa*
 - Radioteràpia neoadjuvant (prèvia) - Radioteràpia adjuvant (posterior)*
- ➔ *Tractament únic amb intenció curativa*
- ➔ *Radioteràpia pal·liativa*

TRACTAMENT

HORMONOTERÀPIA

Neoplàsies malignes amb receptors horomals

- ➔ **Adenocarcinoma de mama**
Tamoxifè – Inhibidors de l'aromatasa
- ➔ **Adenocarcinoma de pròstata**
Teràpia de supressió androgènica
- ➔ **Hormonoteràpia com a tractament complementari**
Hormonoteràpia adjuvant (posterior) o neoadjuvant (prèvia)
- ➔ **Hormonoteràpia pal·liativa**
- ➔ **Quimioprevenició primària amb hormonoteràpia**

TERÀPIES BIOLÒGIQUES o DIRIGIDES

- ➔ **Anticossos monoclonals portadors d'isòtops radioactius o toxines**
- ➔ **Fàrmacs inhibidors de la transducció de senyals**
- ➔ **Fàrmacs inhibidors de l'angiogènesi tumoral**
- ➔ **Fàrmacs inductors de la diferenciació cel·lular**
- ➔ **Fàrmacs inductors de l'apoptosi**
- ➔ **Fàrmacs moduladors de l'expressió gènica**
- ➔ **Teràpia gènica**

IMMUNOTERÀPIA

Augment de la resposta immunològica de l'hoste

- ➔ **Immunoteràpia activa**
Estimulació de la resposta immunològica de l'hoste a través de l'administració d'antígens tumorals (pèptids, ADN, cèl·lules neoplàsiques de l'hoste, cèl·lules neoplàsiques al·logèniques)
- ➔ **Immunoteràpia passiva cel·lular o humoral**
Administració de cèl·lules efectores específiques activades (limfòcits T modificats) o d'anticossos monoclonals amb doble especificitat (antigen tumoral i cèl·lula efectora citotòxica)
- ➔ **Immunoteràpia passiva inespecífica**
*Administració d'interferons**
Administració d'anticossos monoclonals dirigits contra molècules inhibidores de la resposta immunitària fisiològica

Cap on anem?

TERÀPIES DIRIGIDES
TRACTAMENT INDIVIDUALITZAT

BIBLIOGRAFIA

- 1. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. Trastornos neoplásicos. McGraw Hill; 2018.*
- 2. Manual MSD – Versió per a Professionals. Merck & Co. 2023.
Disponible a: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/>*
- 3. European Code Against Cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2016.
Disponible a: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es>*