

ARTIGO DE REVISÃO

AVANÇOS IMUNOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE BEXIGA

Nathalya Beatriz Silva Pontes¹, Larissa Kelly Correia Pontes Muniz¹, Mylena Campos Costa¹, Gioconda Marne dos Santos Garcez¹, Juliana Meira de Vasconcelos Xavier².

Faculdade Maurício de Nassau - FMN - Campina Grande, PB - nathalya_pontes@hotmail.com

Resumo: O carcinoma urotelial é uma neoplasia maligna que se inicia na camada mais interna da bexiga (urotélío). Em caso de desenvolvimento de metástases, é quase impossível encontrar a cura ou tratamentos eficazes. As pesquisas por novos tratamentos oncológicos têm crescido bastante, dentre elas no campo da imunoterapia. O presente trabalho tem por objetivo investigar os avanços alcançados na utilização de imunoterápicos para o tratamento do câncer de bexiga. A metodologia utilizada nesta pesquisa constatou-se de uma revisão bibliográfica de caráter quantitativo e exploratório entre os anos de 1993 e 2017. Indexados na base de dados: SCIELO, MEDLINE e PUBMED. De acordo com a literatura avaliada, a imunoterapia tem se mostrado eficaz em diversos estudos sobre neoplasias, sendo capaz de proporcionar aos pacientes um tempo de vida maior. Esse tipo de tratamento é realizado a base de medicamentos que estimulam o sistema imunológico dos pacientes, como a vacina BCG, o pembrolizumab, o nivolumab, e os que ainda estão em fase de testes como o atezoluzimab e o trastuzumab. Cada um destes imunoterápicos têm mecanismos de ação diferenciados e específicos; no entanto, todos objetivam a redução das chances de progressão do câncer.

Palavras-chave: Câncer de bexiga, imunoterapia, carcinoma urotelial.

INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é uma das neoplasias mais comum do trato urinário e sua taxa de incidência é diferenciada em diversos países, assim como a prevalência desta patologia no sexo masculino em relação ao sexo feminino (3/4 dos casos acomete o sexo masculino) e, também, a ocorrência na faixa etária acima dos 40 anos. A exposição aos fatores de risco é um possível determinante para essas diferenças (ANTONI et al, 2017). Dentre os tipos histológicos existentes, o mais comum é o carcinoma urotelial ou de células transicionais.



As pesquisas de métodos terapêuticos para esta patologia progridem lentamente e pouco do que já foi aprovada vem sendo efetivamente adotado. Uma das formas de tratamento utilizada e que vem crescendo bastante dentro dos estudos de neoplasias é a imunoterapia (KNOLLMAN et al, 2015).

Esse tipo de tratamento consiste, a partir de determinados medicamentos, no estímulo do sistema imunológico do próprio paciente visando à destruição das células cancerígenas, pois estas são eficientes na diminuição da resposta imunológica natural e, devido às mutações genéticas decorrentes da neoplasia, elas sobrevivem às defesas do corpo ficando mais resistentes (FARKONA; DIAMANDIS; BLASUTIG, 2016).

A imunoterapia possui uma maior seletividade das células, efeitos mais duradouros e uma maior sobrevida, bem como maior tolerância. No entanto, ainda não alcança um grande espectro de tipos de câncer e nem tem efetividade em todos os tipos de pacientes (D'ERRICO; MACHADO; SAINZ JR, 2017). Uma tentativa de aumentar a eficácia dos imunoterápicos seria a associação entre eles, bem como outras formas de tratamento, tais como: quimioterapia, radioterapia e terapias moleculares direcionadas (HARRIS et al, 2016).

O presente trabalho tem por objetivo investigar os avanços alcançados na utilização de imunoterápicos para o tratamento do câncer de bexiga.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada nesta pesquisa constatou-se de uma revisão bibliográfica de caráter quantitativo e exploratório entre os anos de 1993 e 2017. Os trabalhos selecionados foram de língua portuguesa, inglesa e espanhola. Contudo a busca das publicações seguiu nas bases de dados: SCIELO, MEDLINE e PUBMED. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: câncer de bexiga, imunoterapia, carcinoma urotelial e métodos de tratamento para câncer urotelial.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dentre os aspectos pesquisados, foi estabelecido um levantamento de pesquisas que atendessem aos aspectos a serem explorados. Sendo assim estabelecido um número de 26 artigos pesquisados, obtendo 21 na base PUBMED, 04 na base SCIELO e 01 na base



MEDLINE. Os artigos selecionados foram os mais recentes e aqueles que exploraram, de forma direta, o objetivo do trabalho, resultando em um total de 18 trabalhos selecionados.

Segundo Sociedade Brasileira de Urologia e Sociedade Brasileira de Patologia, o câncer de bexiga pode ocorrer em qualquer idade, tendo maior incidência em homens, sendo mais frequente no período entre 60 a 70 anos de idade, com 70% dos casos diagnosticados inicialmente como doença superficial, porém 80% persistem confinados a mucosa ou submucosa. Contudo, os tratamentos hoje encontrado para o câncer, visa melhorias através de células humanas de defesa, destacando-se:

Imunoterápicos associado ao câncer de bexiga

Vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin)

Este medicamento, como efeito antitumoral, foi observado em 1929 durante um período de autópsias em que se observou que pacientes com tuberculoses exibiam uma menor taxa de câncer (STEINBERG; THOMAS; O'DONNELL, 2015). Após esta descoberta, novos estudos surgiram comprovando seus efeitos antineoplásicos e de retardamento do crescimento tumoral. Em seguida, testes começaram a ser feito com a introdução da BCG dentro da bexiga, ficando reconhecida posteriormente como um método de tratamento chamado imunoterapia intravesical. O objetivo do tratamento com a BCG é o de prevenir contra a recorrência, a progressão e as metástases (FUGE et al, 2015; REDORTA et al, 2005), no entanto nem sempre o paciente responde positivamente a este tratamento pois fatores como extensão da doença, idade do paciente e momento da recorrência podem se limitantes para a efetividade do tratamento (STEINBERG; THOMAS; O'DONNELL, 2015). O tratamento com BCG ainda é considerado um dos mais efetivos contra o câncer de bexiga não invasivo (LIMA et al, 2012) e alguns trabalhos verificaram a sua eficácia para o câncer de bexiga superficial evitando o risco de progressão da doença (SYLVESTER; VANDER MEIJDEN; LAMM, 2002; FONSECA; LOPES; HILDAGO, 1993), como também comparado a quimioterapia em pacientes com carcinoma in situ (SYLVESTER et al, 2005).

O mecanismo de ação da BCG induz um influxo maciço de células inflamatórias e a produção de citotoxinas, o que leva a uma resposta do sistema imunológico que agirá contra as células tumorais. Contudo, a administração deste medicamento promove certos efeitos colaterais e já estão sendo feitos testes para encontrar a dosagem mais indicada tentando minimizar estes efeitos (KRESOWI; GRIFFITH, 2009).



Pembrolizumab e Nivolumab

Os imunoterápicos pembrolizumab e nivolumab são anticorpos monoclonais que agem contra a proteína PD-1 (programmed death-1) que associada a PDL-1 (programmed death ligand-1) promovem a imunossupressão das células T do sistema imunológico. Os resultados positivos obtidos nos testes com estes medicamentos acarretaram na sua aprovação pela FDA (Food and Drug Administration). (WURZ; KAO; DEGREGORIO, 2016)

Imunoterápicos em estudo

Atezoluzimab

Este imunoterápico é um anticorpo monoclonal que age contra a proteína PDL-1 impedindo sua associação com o PD-1. Verificou-se que estas proteínas se expressam usualmente em estágios mais avançados da doença (AYDIN et al, 2017). Vários estudos estão sendo realizados em pacientes que já foram tratados com quimioterapia e o atezoluzimab está sendo testado como prevenção contra recidiva e/ou diminuição da progressão da doença. (DANIELLE et al, 2016; AYDIN et al ,2017; HAMANISHI et al, 2016)

Trastuzumab

O anticorpo monoclonal Trastuzumab, amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama do tipo HER2 positivo, vem sendo testado em paciente com carcinoma urotelial que, cujas descobertas, podem sobre expressar este receptor. No entanto, os estudos ainda não foram conclusivos. (KNOLLMAN et al, 2015)

CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise e uma ampla visão sobre a imunoterapia. Além disso, também permitiu pesquisas para obtenção de dados mais consistentes sobre o tratamento, que vem desde o surgimento da imunoterapia até os dados mais recentes sobre o tratamento.

De um modo geral, nota-se que a imunoterapia ainda está em fase inicial de pesquisa, entretanto, é notório que o método é eficaz para o tratamento do carcinoma urotelial e que apresenta uma resposta duradoura a esse tratamento e aumentando as taxas de sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONI, S.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; ZNAOR, A.; JEMAL, A.; BRAY, F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. **European Urology**, 71:96–108. 2017.

AYDIN, A. M.; WOLDU, S. L.; HUTCHINSON, R. C.; BOEGEMANN, M.; BAGRODIA, A.; LOTAN, Y.; MARGULIS, V.; KRABBE, L. M. Spotlight on atezolizumab and its potential in the treatment of advanced urothelial bladder cancer. **Onco Targets Ther.**, 10:1487-1502. 9 mar. 2017.

D'ERRICO, G.; MACHADO, H. L.; SAINZ JR, B. A current perspective on cancer immune therapy: step-by-step approach to constructing the magic bullet. **Clin. Trans. Med.**, 6:3. 2017.

DANIELE, B.; SANGRO, B.; PETRYLAK, D.; CALABRÒ, F.; CARTENÌ, G.; MONTESARCHIO, V.; DE PLACIDO, S.; ASCIERTO, P. A. The 2nd meeting of the Campania Society of Oncology Immunotherapy (SCITO): focus on hepatocellular carcinoma, kidney and bladder cancer. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, 4:1. 2016

FARKONA, S.; DIAMANDIS, E. P.; BLASUTIG, I. M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? **BMC Medicine**, 14:73. 2016.

FONSECA, F. P.; LOPES, A.; HILDAGO, G. S. Imunoterapia profilática com bacilo Calmette-Guerin no tratamento do cancer superficial da bexiga. **J. Bras. Urol**, 19(4):225-9. Out.-dez., 1993.

FUGE, O.; VASDEV, N.; ALLCHORNE, P.; GREEN, J. S. A. Immunotherapy for bladder cancer. **Research and Reports in Urology**, 7:65–79. 2015.

HAMANISHI, J.; MANDAI, M.; MATSURUMA, N.; ABIKO, K.; BABA, T.; KONISHI, I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. **Int. J. Clin. Oncol.**, 21:462–47. 2016.

HARRIS, S. J.; BROWN, J.; LOPEZ, J.; YAP, T. A. Immuno-oncology combinations: raising the tail of the survival curve. **Cancer Biol. Med.**, 2016.

KNOLLMAN, H.; GODWIN, J.L.; JAIN, R.; WONG, Y.N.; PLIMACK, E.R.; GEYNISMAN, D.M. Muscle-invasive urothelial bladder cancer: an update on systemic therapy. **Ther. Adv. Urol.**, 7(6):312-30. Dez, 2015.

KRESOWIK, T. P.; GRIFFITH, T. S. Bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. **Immunotherapy**, 1(2): 281–288. 1 mar. 2009.

LIMA, L.; DINIS-RIBEIRO, M.; LONGATTO-FILHO, A.; SANTOS, L. Predictive biomarkers of bacillus calmette-guérin immunotherapy response in bladder cancer: where are we now? **Adv. Urol.**, 2012.

REDORTA, J.P.; AUTRAN, A. M.; RODRÍGUEZ, R. H. M.; PÉREZ, J. H.; BORDES, A. R.; MAVRICH, H. V. BCG terapéutica por vía percutánea en el tratamiento del carcinoma urotelial múltiple de vía superior. **Actas Urol. Esp.**, 29(8): 787-790. 2005.

Câncer de bexiga: diagnóstico. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 54, n. 2, p. 100-101, Apr. 2008 .

STEINBERG, R. L.; THOMAS, L. J.; O'DONNELL, M.A. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Treatment Failures in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: What Truly Constitutes Unresponsive Disease. **Bladder Cancer** 1, 105–116. 2015.

SYLVESTER, R. J.; VAN DER MEIJDEN, A. P.; LAMM, D. L. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. **Journal of Urology**, 168 (5) pp. 1964-1970. 2002.

SYLVESTER, R. J.; VAN DER MEIJDEN, A. P.; WITJES, J. A.; KURTH, K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. **Journal of Urology**, 174 (1), pp. 86-91. 2005.

WURZ, G. T.; KAO, C. J; DEGREGORIO, M. W. Novel cancer antigens for personalized immunotherapies: latest evidence and clinical potential. **Ther. Adv. Med. Oncol.**, Vol. 8(1) 4–31. 2016