

TRATAMENTO DE MELANOMA SOB O USO DE IMUNOTERAPIAS

Ana Paula Fortes dos Santos Thomazelli, Jaqueline Cardoso Silva, Fabiana Lozano

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pele é originado nas células responsáveis pela determinação da cor através da produção de melanina, os melanócitos. Este tipo de câncer é denominado melanoma e tem predominância em pessoas de pele clara, sendo o que ocorre com mais frequência no Brasil e que possui alta possibilidade de metástase (INCA, 2018).

Embora o câncer de pele seja o mais frequente no Brasil e corresponda a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país, o melanoma representa apenas 3% das neoplasias malignas do órgão. É o tipo mais grave, devido à sua alta possibilidade de provocar metástase. Estima-se 6.260 novos casos de melanomas no Brasil, sendo 2.920 homens e 3.340 mulheres e que o número de mortes possa chegar a 1.794, sendo 1.012 homens e 782 mulheres (INCA, 2018).

Após o ano 2000, foram desenvolvidas novas tecnologia que tornaram possíveis abordagens diferenciadas e avaliações completas de tumores em nível molecular. O sequenciamento completo do genoma de vários tumores foi lançado em 2005 como parte do The Cancer Genome Atlas, sendo uma passo muito importante nessa área. A partir daí, mais de 20 diferentes tipos de tumores foram totalmente sequenciados. Esses avanços na maneira de avaliar as anormalidades genéticas e epigenéticas, assim como suas consequências permitiram sua melhor compreensão e o mapeamento da rede de via de sinalização, que caracteriza os marcadores de células com câncer (KALIKS, 2016).

O panorama da imunoterapia no contexto oncológico tem sofrido alterações nos últimos tempos, em virtude do aparecimento de terapêuticas imunológicas que têm como alvo os receptores do checkpoint imunossupressor da proteína citotóxica associada a linfócitos T (CTLA-4) ou da proteína da morte programada celular programada (PD-1) e do seu ligando (PD-L1). Os inibidores de PD-1 e PD-L1 têm demonstrado serem clinicamente eficazes em mais de 15 tipos de neoplasias, nomeadamente melanoma, câncer do pulmão de não-pequenas células (NSCLC), carcinoma das células renais, carcinoma da bexiga e linfoma de Hodgkin's (SILVA, 2015).

Neste sentido, recentemente foram aprovados pela FDA dois anticorpos monoclonais anti PD-1, nivolumab (Opdivo ®) e pembrolizumab (Keytruda ®) para os sete tratamentos de NSCLC, melanoma metastático e carcinoma de células renais ou NSLC e melanoma avançado, respectivamente. Em maio de 2016 foi aprovado pela FDA um anticorpo monoclonal anti PD-L1, atezolizumab (Tecentriq ®) para o carcinoma da bexiga. Em outubro de 2016 foi também aprovado o seu uso para o NSCLC. No entanto, a resistência primária às terapêuticas anti-PD-1 é ainda frequente, afetando até 70% dos doentes em alguns tipos de neoplasias. A isso acresce o fato de que alguns doentes que manifestaram respostas iniciais positivas desenvolveram resistências às terapêuticas anti-PD-1, originando recidiva da doença (SILVA, 2015).

OPDIVO® (nivolumabe) em monoterapia (sozinho) é uma medicação indicada para o tratamento de melanoma (um tipo de câncer de pele) avançado (sem possibilidade de cirurgia) ou metastático (que se espalhou). Indicado para diversos tipos de cânceres avançados e/ou metastáticos.

Assim, é importante identificar os mecanismos por trás da resistência a esta terapêutica de forma a que seja possível no futuro delinear terapêuticas de combinação tendo por base os alvos identificados.

Este trabalho teve como objetivo discorrer a respeito da imunoterapia como alternativa de tratamento para melanoma.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, onde será pautado a respeito do tema proposto, o tratamento de melanoma sob o uso de imunoterapias. De forma a atingir a maior veracidade possível da problemática a ser estudada, será estabelecida uma linha de pesquisa pela qual será conduzido o trabalho através dos objetivos propostos. As fontes utilizadas foram artigos científicos em bases de dados.

A forma de busca dos materiais científicos será por meio de acesso eletrônico às Bases de Dados em Ciências da Saúde: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), adotando como limite temporal das publicações de seis anos (2009 à 2019), usados como critérios de inclusão artigos que mais se relacionam aos meu objetivos e os de exclusão artigos mais antigos.

Serão também determinadas as palavras-chaves conforme consta nos descritores estabelecidos pela Bireme. As palavras chaves são: melanoma, imunoterapia, recidiva, cuidados de enfermagem.

3 DISCUSSÃO

3.1 Melanoma

Para se entender a patologia do melanoma, no que diz respeito ao sistema imunológico, a terapia de alvo molecular, em contato com o sistema, traz e tem favorecido as terapias como forma de obter novos resultados na intervenção da doença avançada (SILVA, 2015).

A existência do melanoma está crescendo, o índice considerado passou de 2,3/100.000 em 1990 para aproximadamente 3,0/100.000 em 2008. Grande parcela desses pacientes recebem, o diagnóstico no início na doença o que propicia a cura, em grande parte das situações de tratamento local (extirpação e expansão de margens de maneira adequada) acentua e é essencial para um diagnóstico adiantado dessa patologia (SILVA, 2015).

No entanto, algumas pessoas irão mostrar um estágio onde a doença estará mais avançada e espalhada com menores possibilidades de vida entre 5-10%. A medicação sistêmica no melanoma com quimioterapia citotóxica agrega um índice, um prolongamento global menor que nove meses (SILVA, 2015).

O melanoma metastático tem sido um alvo da imunoterapia a mais de quatro décadas. As tentativas para desenvolver imunoterapias eficazes para o tratamento de doentes com melanoma metastático incluem três categorias principais: estimulação inespecífica do sistema imune, imunização ativa usando vacinas antitumorais e imunoterapia adotiva celular. Abordagens inespecíficas incluem a estimulação da reatividade imune, quer por uma estimulação do sistema imune geral (como com a administração da IL-2) ou pelo bloqueio de mecanismos inibitórios (como com o uso do anticorpo anti-CTLA-4). A imunização ativa com vacinas antitumorais é uma abordagem terapêutica atrativa, no entanto, nenhuma vacina desenvolvida até agora, conseguiu mediar a regressão de melanomas metastizados de forma clinicamente significativa e reprodutiva. A terapia celular adotiva constitui uma forma promissora de imunoterapia e envolve a transferência de células imunes com atividade antitumoral para os doentes com câncer (COROA, 2014).

Em cada ml da medicação contém 10 mg de nivolumabe e os seguintes excipientes: Citrato de sódio di-hidratado cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético (ácido dietilenotriaminopentacético), polissorbato 80, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para injeção (OPDIVO, 2016).

Esta medicação age através da substância ativa nivolumabe, que é uma proteína anti PD-1 que estimula o seu sistema imunológico a atacar e destruir células cancerosas (SILVA, 2015).

OPDIVO® (nivolumabe) possui uma gama de casos para o qual é indicado como em carcinoma de células renais avançado após terapia antiangiogênica prévia, de câncer de pulmão de células não pequenas (um tipo de câncer de pulmão) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina, linfoma de Hodgkin clássico em recidiva (que tenha retornado) ou refratário (que não respondeu) após terapias anteriores, incluindo transplante autólogo de células tronco (um transplante de suas próprias células produtoras de sangue) em adultos, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina (OPDIVO, 2016).

3.2 Tratamentos

O tratamento do melanoma avançado inclui a cirurgia, a imunoterapia, a terapia alvo, a radioterapia e a quimioterapia, dependendo do estadió da doença.

Os medicamentos que atuam e representam níveis de atividades no tratamento do melanoma maligno, a dacarbazina considerada a molécula de referência. Aprovada 1975, mas que pouco afeta o doente com metastase.

Outra opção aprovada e terapia alvo, o vemurafenib, para doentes com mutação BRAFv600, que apresentou melhorias em torno de 48% dos pacientes que receberam doses. Apesar de não ter uma solução a longo prazo (PEREIRA, 2018)..

As opções de tratamento pra o melanoma avançado tem se voltado a imunoterapia, que tem comprovado eficacia natural, e resposta imunológicas.

Os agentes imunoterapeuticos podem atuar através de diversos mecanismos: como na estimulação da resposta antitumoral do hospedeiro, com consequente aumento do número de células efetoras ou produção um ou mais

mediadores solúveis; na diminuição dos mecanismos supressores do hospedeiro; na alteração das células tumorais aumentando sua imunogenicidade ou torná-las mais suscetíveis à lesão pelos processos imunológicos.

Os tratamentos imunoterápicos mais amplamente utilizados no tratamento de alguns tipos de câncer envolvem:

- anticorpos monoclonais, desenhados para atacar uma parte muito específica da célula tumoral,

- vacinas para desencadear uma resposta imune contra as células tumorais. Habitualmente pensamos nelas prevenir infecções em doenças saúdaveis, mas algumas vacinas podem ser usadas para prevenir ou tratar o cancer.

- Imunoterapias não específicas que estimulam o sistema imune de uma forma geral, resultando numa maior atividade contra as células tumorais.

3.3 Imunoterapia

A imunoterapia também conhecida como terapia de diversidade biológica, tem como objetivo principal utilizar o sistema imune para atacar o câncer.

Dentro da resposta imune há três fases: eliminação, equilíbrio e evasão. O sistema imune pode reconhecer e eliminar tumores subclínicos, porém pode não reconhecer, havendo escape de tumores subclínicos, mas em alguns casos atinge estabilidade, respondendo ao tumor e o mesmo continua *in situ*.

Do ponto de vista clínico existem várias evidências de que o nosso sistema imune tenha a real capacidade de controlar o crescimento tumoral, de maneira que pacientes com imunodeficiências congênitas ou adquiridas como a infecção VIH possuem risco aumentado de neoplasias, assim como pacientes transplantados com terapia imunossupressora. A regressão tumoral parcial ou completa espontânea é um fenômeno descrito em vários tipos de tumor, como é o caso do melanoma.

O terapia imune analisa as formas de interferir em pontos cruciais onde o câncer tenta escapar do sistema imune e busca soluções imunes anti-tumorais, como as usadas em vacinas, utilizando citocinas e anticorpos monoclonais.

Em 1891, mesmo antes do sistema imune ser bem conhecido, Willian Coley um cirurgião de Nova Iorque injetava diretamente toxinas de *Estraptococos* e *Serratia marcesens* (toxinas de Coley) em tumores irrecíveis para induzir uma resposta imune e a consequente redução tumoral. Estas experiências foram desenvolvidas a partir da observação de um doente, que na sequência de dois

episódios de erisipela, se viu curado de um tumor considerado inoperável pelos médicos (COROA, 2014).

Esta foi a primeira demonstração presente na literatura médica que o sistema imune podia ser usado para matar células tumorais.

Na década de 50 descobriu-se que as células tumorais eram reconhecidas pelo nosso sistema imune. Na década de 90 três descobertas mudaram a face da imunoterapia (COROA, 2014).

A descoberta de antígenos tumorais imunogênicos que seriam reconhecidos e combatidos pelo sistema imune. O primeiro de muitos antígenos associados ao melanoma reconhecido pelas células T, foi o MAGE-1 (melanoma-associated antigen E-1) em 1991, seguido da descoberta de muitos outros antígenos, alguns dos quais apresentados às células T por moléculas do complexo Major de Histocompatibilidade (CMH) tipo II, mas na maioria estimulando células T CD8+, no contexto de moléculas do CMH tipo I (PEREIRA, 2018).

A demonstração de que as células malignas são geneticamente muito instáveis, a descoberta de células T auto-reativas no sangue que podem atuar contra células próprias.

De forma ainda mais convincente, em 1995 foi descoberto que as células dendríticas podem induzir imunidade celular T tumor-específica e regressão de metástases de melanoma quando adequadamente ativadas e re-injetadas (PEREIRA, 2018).

CONCLUSÃO

Podemos observar que nos últimos anos houve uma gama de ações que possibilitou que novas tecnologias ajudassem no tratamento do melanoma. Essas novas tecnologias possibilitaram um tratamento mais eficaz contra a doença, com menos malefícios ao paciente.

REFERÊNCIAS

Disponível em: www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma, acesso em 14/03/2019.

PEREIRA, L. D., FILHO, P. N. BIOMARCADORES PREDITIVOS EM IMUNO-ONCOLOGIA (Predictive Biomarkers in Immune Oncology). ACTA MEDICA VOL. 39, N. 2, 2018.

KALIKS, R, A. Avanços em oncologia para o não oncologista, einstein. 14(2):294-9. 2016.

OPDIVO (NIVOLUMABE). Responsável Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira. Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. 2016.

COROA, M. E. F. C. Imunologia do melanoma: evolução e aplicação terapêutica. Dissertação de mestrado. Faculdade de medicina de Coimbra, 2014.

SILVA, M. J. B., GIFONI, M. A. C., BERTONI, V. D., WAINSTEIN, A. J. A., MELO, A. C., CAMARGO, V. P., FRANKE, F. A. Ipilimumabe no tratamento do melanoma metastático. Revista Brasileira de Oncologia Clínica. Vol. 11, nº 39. 2015.