

## IMUNOTERAPIA COM BCG COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DE BEXIGA

<sup>1</sup> Camila Emanuelle da Silva Ferreira; <sup>2</sup> Aldenora Maria Ximenes Rodrigues.

<sup>1</sup> Graduanda em farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau – REDENÇÃO; <sup>2</sup> Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO);

**Área temática:** Inovações em farmacologia

**Modalidade:** Pôster simples

**E-mail do autor:** camilaemanuelleferreira@gmail.com

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O câncer de bexiga é o sétimo câncer mais comum diagnosticado na população masculina em todo o mundo, possui alto índice de mortalidade e requer tratamento agressivo na maioria dos casos, uma vez que menos de 15% dos pacientes sobrevivem dois anos se não tratados. Nesse sentido, *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), que foi desenvolvido a priori como vacina para o tratamento da tuberculose, apresenta potencial promissor no tratamento do câncer de bexiga, atuando na tentativa de evitar a cirurgia radical em pacientes, sendo indicado para tratamento do câncer de alto risco. **OBJETIVO:** Esclarecer como a vacina BCG pode ser utilizada como estratégia terapêutica no câncer de bexiga, além de apresentar possíveis efeitos adversos. **MÉTODOS:** Uma revisão de escopo foi realizada na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com uso dos descritores “vacina BCG” e “câncer de bexiga”, no recorte temporal de 2017 e 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol, no qual o assunto principal era “imunoterapia”. **RESULTADOS:** A vacina BCG atua erradicando as células tumorais restantes de uma ressecção original, prevenindo e/ou retardando a progressão dos tumores para uma doença mais invasiva e, simultaneamente, evitando a cirurgia radical empregada nesses casos, a cistectomia. **CONCLUSÃO:** Apesar do uso recomendado da vacina BCG como terapia no câncer de bexiga ao longo dos últimos anos, novas ideias sobre a ampla possibilidade dessa estratégia continuam a surgir. Dentre esses *insights* estão incluídos métodos para melhorar o desempenho do BCG nos pacientes por meio da identificação de biomarcadores, bem como a combinação com outras terapias.

**Palavras-chave:** Câncer, Imunoterapia, Sistema imune.

## 1 INTRODUÇÃO

Dados do Globocan, em 2018, apontam o carcinoma de bexiga como a décima enfermidade mais comum em todo o planeta, sendo o sétimo tipo de câncer mais comum diagnosticado na população masculina em todo o mundo (BRAY *et al.*, 2018). É uma enfermidade de alta mortalidade e que requer tratamento agressivo, pois menos de 15% dos pacientes sobrevivem dois anos se não tratados. Dentre os fatores de riscos para o desenvolvimento de câncer de bexiga incluem-se o sexo masculino, a raça branca, o tabagismo, o histórico pessoal ou familiar de câncer de bexiga, radiação pélvica, exposições ambientais/ocupacionais, exposição a certos medicamentos, infecção crônica, irritação do trato urinário e variadas condições médicas, especialmente a obesidade e a diabetes (BABJUK *et al.*, 2017).

Um dos tratamentos recorrentes é a cistectomia radical que permanece como a opção de escolha para o tumor de bexiga com invasão da camada muscular (CARRERETTE *et al.*, 2008). Em detrimento a isso, a imunoterapia intravesical com bacilo Calmette-Guerin (BCG), inicialmente criada como um esforço para desenvolver uma vacina de tuberculose, constitui-se em uma via de tratamento utilizado para o câncer de bexiga.

Nesse sentido, apesar da utilização da BCG no tratamento do câncer de bexiga, novas descobertas sobre essa estratégia imunoterapêutica continuam a surgir. Assim sendo, com o intento de esclarecer informações acerca do mecanismo de ação da vacina BCG como estratégia terapêutica no câncer de bexiga, bem como seus efeitos adversos foi construída esta revisão de escopo.

## 2 MÉTODOS

A revisão de escopo foi realizada em julho de 2022, por meio de buscas na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com uso dos descritores “vacina BCG” e “câncer de bexiga”. Essa busca inicial resultou em 1.876 artigos.

Os critérios de inclusão foram artigos do tipo revisão sistemática, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no recorte temporal de 2017 a 2022, utilizando como filtro “assunto principal” o termo “imunoterapia”. Os critérios de exclusão foram artigos que não estavam disponíveis na íntegra. Após aplicação dos filtros de inclusão e exclusão resultaram 22 artigos que foram incluídos no presente trabalho.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os tipos de estudos utilizados nas revisões sistemáticas incluídas foram estudos observacionais e estudos clínicos, com média de 902,7 pacientes por estudo, que avaliaram as células imunes infiltrantes de tumor na presença da BCG, a adesão dos pacientes e o comparativo com outros meios de tratamento do câncer de bexiga.

Embora a vacina BCG seja utilizada na clínica há muito tempo, o mecanismo por trás da sua ação terapêutica ainda não é totalmente compreendido. É conhecido que células uroteliais e células do sistema imunológico, incluindo células T CD4+ e CD8+, células natural killer (NK), granulócitos, macrófagos e células dendríticas estão criticamente envolvidas no efeito terapêutico da BCG. Entretanto, a literatura permite inferir que além do recrutamento celular, há também a secreção de citocinas e a proeminência de antígenos de células cancerosas para a ativação da resposta do sistema imune antitumoral (SHARIAT et al., 2020). De acordo com Kates et al. (2017), a BCG recruta células T, mas não modifica o fenótipo, permitindo a ação de ativadores de células T. Além disso, mostrou que existe uma predisposição de células imunes infiltrantes de tumor Th2 em pacientes que tiveram resposta positiva a BCG e uma maior disposição de células imunes GATA3+ em pacientes com resposta negativa ao tratamento por BCG.

Além da presença importante das células T, os granulócitos podem diferenciar células cancerosas de células normais, detectando modificações nas cargas de superfície e orientando esses tumores ao processo de desgranulação. Essa descoberta apoia a hipótese que evidencia uma infiltração de granulócitos na parede da bexiga e cavidade vesical após aplicação da BCG (DAVIS et al., 2017).

A respeito das reações adversas locais e sistêmicas, há a presença em 70% dos pacientes, com aproximadamente 5% a 9% dos pacientes descontinuando o tratamento (LI et al.; 2020; KIKUCHI et al., 2020). Sendo assim, ainda que a BCG seja considerada promissora como terapias imunológica, a segurança é a principal preocupação, já que cerca de 8% dos pacientes demonstraram-se incapazes de tolerar o uso contínuo da BCG e isso pode ser uma das indicações para retardar o tratamento. As complicações advindas do uso da BCG em terapias são síndrome de Reiter, infecção da glândula parótida, fístula ateriocutânea e doença de Poncet, dos quais destacam-se, respectivamente, corrimento uretral, edema bilateral, massa em expansão rápida e artrite difusa. Na tentativa de diminuir a incidência desses efeitos, a redução da dose de BCG, encurtamento da manutenção e intervenções médicas direcionadas são propostos como métodos para diminuir a resistência dos

enfermos para o tratamento (MUKHERJEE et al., 2019; POLETAJEV et al., 2017; CABAS et al., 2021).

Considerando os riscos, as diretrizes internacionais recomendam o uso da BCG em casos de riscos intermediários a alto, pois a dose e duração ideal de tratamento ainda não foi totalmente estabelecida. Os estudos dispõem de resultados conflitantes, recomendando utilizar a dose padrão (81 mg) para pacientes de alto risco tumorais (QUAN et al., 2017; KAMAT et al., 2017).

#### 4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a vacina BCG induz diferenciado recrutamento celular, além da secreção de citocinas e da proeminência de antígenos de células cancerosas para a ativação da resposta do sistema imune antitumoral. Ainda existem lacunas quanto ao mecanismo de ação sobre o câncer de bexiga, sendo necessário pesquisas futuras para a compreensão biológica da atuação da BCG em pacientes.

#### REFERÊNCIAS

ALSYOUF, M. et al. Chemoablation in urothelial carcinoma: A systematic review and future perspectives. **Urology**, v. 144, p. 28-37, 2020.

BABJUK, M. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. **European urology**, v. 71, n. 3, p. 447-461, 2017.

BABJUK, M. et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. **European urology**, v. 76, n. 5, p. 639-657, 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CABAS, P. et al. BCG infection (BCGitis) following intravesical instillation for bladder cancer and time interval between treatment and presentation: A systematic review. In: **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. Elsevier, 2021. p. 85-92.

CARRERETTE, S. G. et al. CÂNCER DE BEXIGA-TRATAMENTO DO CARCINOMA INVASIVO E METASTÁTICO. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, n. 4, p. 283-97, 2008.

CHO, In-C. et al. Adjuvant intravesical instillation for primary T1G3 bladder cancer: BCG versus MMC in Korea. **Anticancer research**, v. 32, n. 4, p. 1493-1498, 2012.

DAVIS III, R. L.; LE, W.; CUI, Z. Granulocytes as an effector mechanism of BCG therapy for bladder cancer. **Medical hypotheses**, v. 104, p. 166-169, 2017.

HAYNE, D. et al. BCG+ Mitomycin trial for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: progress report and lessons learned. **BJU international**, v. 119, n. 55, p. 55-57, 2017.

HUANG, Z. et al. Determining optimal maintenance schedules for adjuvant intravesical bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. **Current medical research and opinion**, v. 33, n. 8, p. 1379-1387, 2017.

JUNG, J. H. et al. Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2017.

KAMAT, A. M. et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 5, n. 1, p. 1-16, 2017.

KATES, M. et al. Intravesical BCG induces CD4 T Cell expansion in an immune competent model of bladder cancer. **Cancer Research**, v. 77, n. 13\_Supplement, p. 1611-1611, 2017.

KIKUCHI, E. et al. Bacillus Calmette–Guérin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Its definition and future therapeutic strategies. **International Journal of Urology**, v. 27, n. 2, p. 108-116, 2020.

LI, R. et al. Systematic review of the therapeutic efficacy of bladder-preserving treatments for non-muscle-invasive bladder cancer following intravesical Bacillus Calmette–Guérin. **European urology**, v. 78, n. 3, p. 387-399, 2020.

MORI, K. et al. Low compliance to guidelines in nonmuscle-invasive bladder carcinoma: a systematic review. In: **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. Elsevier, 2020. p. 774-782.

MUKHERJEE, N.; WHEELER, K. M.; SVATEK, R. S. Bacillus Calmette–Guérin (BCG) treatment of bladder cancer: a systematic review and commentary on recent publications. **Current opinion in urology**, v. 29, n. 3, p. 181, 2019.

POLETAJEW, S. et al. A systematic review of preventive and therapeutic options for symptoms of cystitis in patients with bladder cancer receiving intravesical bacillus Calmette–Guérin immunotherapy. **Anti-cancer drugs**, v. 30, n. 5, p. 517-522, 2019.

POLETAJEW, S.; ZAPAŁA, P.; RADZISZEWSKI, P. Safety and efficacy of intravesical Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer presenting with asymptomatic bacteriuria: a systematic review. **Urologia Internationalis**, v. 99, n. 1, p. 1-5, 2017.

QUAN, Y. et al. Dose, duration and strain of bacillus Calmette–Guerin in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: Meta-analysis of randomized clinical trials. **Medicine**, v. 96, n. 42, 2017.

SHARIAT, S. F. et al. Tumor infiltrating immune cells to predict response to intravesical BCG in Patients with Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and meta-analysis. **BJU International**, 2020.

SHELLEY, M. D. et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. **BJU international**, v. 109, n. 4, p. 496-505, 2012.

SHEPHERD, A. RH; SHEPHERD, E.; BROOK, N. R. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guérin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2017.

SIEGEL, R. L. et al. Colorectal cancer statistics, 2020. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 70, n. 3, p. 145-164, 2020.