

Estudo mostra que mais de 50% dos pacientes de um tumor não melanoma que receberam a substância ficaram livres das células doentes após quatro doses. Pesquisadores pretendem avaliar, no futuro, o impacto do tratamento na sobrevida sem recorrências

Imunoterapia destrói câncer de pele

» PALOMA OLIVETO

Segundo tipo mais comum de câncer de pele não melanoma, o carcinoma de células escamosas cutâneo (CSCC) é, no geral, fácil de ser tratado, não exigindo cuidados avançados. Contudo, há casos em que o tumor cresce e se espalha de forma agressiva, afetando, especialmente, olhos, nariz, ouvidos e boca. Para esses pacientes, a terapia padrão é a remoção cirúrgica seguida por radiação. São abordagens que podem desfigurar o rosto e resultar em perda de funções importantes na área da cabeça e do pescoço.

Agora, um estudo apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (Esmo), em Paris, mostrou que a imunoterapia pode evitar esse tratamento. A pesquisa, também publicada na revista *New England Journal of Medicine*, mostrou que em mais da metade dos pacientes que receberam a substância anti-PD1 cemiplimab, os tumores desapareceram quase ou completamente antes da cirurgia.

Os CSCCs se desenvolvem a partir de danos genéticos causados pela exposição à radiação UV. São tumores com alta carga de mutações e estão associados à supressão imunológica dos pacientes. Esses fatores os tornaram um forte candidato à inibição de PD1 — mecanismo de ação da imunoterapia testada —, que estimula o sistema imunológico para atacar as células doentes.

Como essa enfermidade não faz parte das estatísticas nacionais de tumores malignos — o Instituto Nacional do Câncer (Inca), por exemplo, só tem registros de câncer de pele melanoma —, os dados de incidência e mortalidade são desconhecidos. Um estudo norte-americano apontou estimativas de casos anuais entre 700 mil e 1 milhão nos Estados Unidos, com mortalidade variando de 3,9 mil a 8,7 mil.

Conduzido pelo Centro de Câncer MD Anderson da Universidade do Texas, nos Estados Unidos, o estudo de fase II foi realizado também na Austrália e na Alemanha. De braço único — não contou com grupo de placebo —, a pesquisa envolveu 79 pessoas com CSCC nos estágios II a IV, operáveis. Os pacientes

GREG WOOD



Exposição à radiação UV, seja em cabines de bronzeamento artificial ou ao ar livre, é a principal causa do CSCC: danos genéticos



Estou animado para ver como essa nova abordagem de tratamento afeta a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo"

Neil Gross, professor de Cirurgia de Cabeça e PESCOÇO e principal autor

receberam quatro doses da substância, um inibidor imunológico do tumor. Em seguida, foram operados e, dependendo do caso, passaram por radioterapia.

Menos invasivo

Em 50,6% dos casos, nenhuma célula tumoral foi encontrada durante a cirurgia, indicando o desaparecimento do CSCC somente com o imunossupressor. Em outros 12,7%, os cirurgiões encontraram menos de 10% de tumor, possibilitando um procedimento menos invasivo e com menor risco de desfigurar o paciente. Um centro independente de patologia confirmou as

respostas, com testes de laboratório e radiológicos.

A terapia anti-PD1 cemiplimab foi bem tolerada e o estudo atingiu seu objetivo primário com uma taxa de resposta patológica completa (pCR) de 50,6%, o que significa que nenhuma célula tumoral foi encontrada na cirurgia. Outros 12,7% dos pacientes tiveram uma resposta patológica maior (MPR), com menos de 10% de tumor viável encontrado na cirurgia. As respostas foram confirmadas por revisão patológica central independente.

O estudo de fase II foi realizado para avaliar a segurança da substância, aprovada em 2018 pela Food and Drug

Administration (FDA) para CSCC metastático sem indicação de cirurgia ou radiação. Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) deu aval ao medicamento, no Brasil. Na pesquisa atual, os eventos adversos mais comuns foram fadiga, erupção cutânea, diarreia e náusea. Quatro participantes morreram, sendo que um deles sofreu piora de insuficiência cardíaca prévia, um efeito relacionado ao tratamento.

"Esses resultados representam a maior taxa de resposta à terapia anti-PD1 neoadjuvante em qualquer câncer sólido até agora, e provavelmente são o início de uma mudança na prática de como tratamos o carcinoma de células escamosas cutâneo avançado e ressecável", disse, na apresentação, o autor principal, Neil Gross, professor de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. "Estou animado para ver como essa nova abordagem de tratamento afeta os prognósticos da doença, incluindo a qualidade de vida, à medida que continuamos o acompanhamento de longo prazo."

Respostas

Gross explicou que a equipe continuará a acompanhar os participantes do estudo, para observar

dados de sobrevida e outros desfechos, na conclusão do estudo. "No futuro, esperamos abordar questões ainda não respondidas sobre o número ideal de doses antes da cirurgia, quais pacientes podem evitar radiação e/ou cirurgia com segurança e como prever quais pacientes têm maior probabilidade de responder à imunoterapia."

Para o pesquisador, a imunoterapia terá um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. "Se você pode evitar a radiação ou fazer uma cirurgia menor, e você pode manter seu olho, ouvido ou nariz, isso é uma grande vitória para as pessoas. Esse é o grande destaque desta abordagem: a chance de tornar a vida muito melhor para nossos pacientes no futuro."

Christian Blanck, pesquisador do Instituto do Câncer da Holanda que não participou do estudo, diz que os dados iniciais são "muito promissores".

Porém, ressalta que é preciso esperar os resultados consolidados para que a imunoterapia, de fato, modifique a opção de tratamento para um grupo de pacientes. "Precisamos saber se a taxa de resposta patológica, ou seja, a ausência de células tumorais, será um marcador para a sobrevida livre de recorrências do câncer", afirma.

Terapia promissora para a bexiga

Pesquisadores da Faculdade Monte Sinai, nos Estados Unidos, fizeram duas descobertas importantes sobre o mecanismo pelo qual as células cancerígenas da bexiga parecem imunes a ataques do sistema imunológico. A pesquisa, publicada na revista *Cancer Cell*, pode levar a uma nova opção terapêutica para pacientes com esses tipos de tumores.

O câncer de bexiga avançado é agressivo e, geralmente, o prognóstico é ruim. Vários imunossupressores foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), mas as respostas satisfatórias só beneficiam cerca de 20% dos pacientes.

Quando um paciente tem câncer, um tipo de estrutura imune conhecida como célula assassina natural entra em ação para tentar matar as tumorais. No entanto, essas, muitas vezes, são capazes de frustrar os ataques.

Os pesquisadores do Monte Sinai relataram que encontraram um subconjunto de células T CD8 que se adaptam às estratégias de evasão tumoral, oferecendo uma estratégia para reduzir a capacidade das células tumorais de combatê-las. Para criar "assassinas naturais" adicionais, os cientistas introduziram uma molécula na superfície das T CD8, permitindo que elas se comportassem como as originais.

O estudo mostrou que a estratégia está associada à melhora da sobrevida e à capacidade de resposta a uma imunoterapia de combate ao câncer conhecida como bloqueio de checkpoint PD-L1. Uma segunda descoberta indicou como o tumor resiste ao tratamento, sugerindo que focar nessa abordagem poderá melhorar a eficácia terapêutica.

PALEONTOLOGIA

Erupções vulcânicas ligadas à extinção de dinossauros

Determinar o que matou os dinossauros há 66 milhões de anos, no fim do período cretáceo, tem sido tema de debate entre cientistas. Alguns argumentam que cometas ou asteroides que colidiram com a Terra foram os agentes mais prováveis da destruição em massa, enquanto outros argumentam que grandes erupções vulcânicas foram a causa. Um novo estudo publicado na revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (Pnas)* relata que a atividade vulcânica parece ter sido o principal fator de extinção desses grandes répteis.

A equipe da Faculdade de Dartmouth, nos Estados Unidos, baseou-se em três conjuntos de dados sobre escala de tempo geológico, paleobiologia e grandes províncias ígneas — extensas regiões de rocha ígnea em forma de degraus, solidificadas da lava em erupção. O derramamento vulcânico deixa para trás impressões

digitais gigantes como evidências de eventos passados.

“As grandes áreas de rocha ígnea dessas grandes erupções vulcânicas parecem se alinhar no tempo com extinções em massa e outros eventos climáticos e ambientais significativos”, diz o principal autor, Theodore Green, que conduziu a pesquisa. De acordo com ele, na época do fim dos dinossauros o vulcanismo abalou o subcontinente indiano, criando o que hoje é conhecido como o planalto do Decão. Isso, assim como o ataque de asteroides, teve efeitos globais de longo alcance, cobrindo a atmosfera de poeira e fumaça tóxica, asfixiando os grandes répteis e outras formas de vida, além de alterar o clima em escalas de tempo longas.

Causalidade

No estudo, Green se propôs a encontrar uma maneira de

quantificar a aparente ligação entre erupções e extinções e testar se a coincidência era apenas um acaso ou se havia evidências de uma relação causal entre os dois. Com a ajuda de supercomputadores, os pesquisadores compararam as melhores estimativas disponíveis de erupções de basalto de inundação com períodos de extinção drástico de espécies na escala de tempo geológica, incluindo, mas não se limitando, às cinco extinções em massa.

Para provar que o momento era mais do que uma chance ao acaso, eles investigaram se as erupções se alinhariam tão bem com um padrão gerado aleatoriamente e repetiram o teste com 100 milhões desses padrões. Os cientistas descobriram que a concordância da atividade vulcânica com os períodos de extinção era muito maior do que uma relação acidental.

Alerta

“Embora seja difícil determinar se uma explosão vulcânica específica causou uma extinção em massa específica, nossos resultados tornam difícil ignorar o papel do vulcanismo na extinção”, diz Brenhin Keller, coautor. “Nossos resultados indicam que muito provavelmente teria havido uma extinção em massa no limite terciário do Cretáceo de magnitude significativa, independentemente de ter havido ou não um impacto com asteroides, o que pode ser mostrado de forma mais quantitativa agora. O fato de que houve um impacto (testemunhado por uma grande cratera em Yucatán, no México), sem dúvida, piorou as coisas.”

Os cientistas observam que os resultados deixam uma lição para um mundo cada vez mais exposto a emissões de dióxido de

carbono, liberados durante as atividades vulcânicas passadas associadas a extinções. “Embora a quantidade total de dióxido de carbono liberada na atmosfera nas mudanças climáticas modernas ainda seja muito menor do que a quantidade emitida por uma grande província ígnea, estamos emitindo muito rápido, o que é motivo de preocupação”, diz Keller.



Grande Ronde, nos EUA: rochas são vestígios de atividades milenares